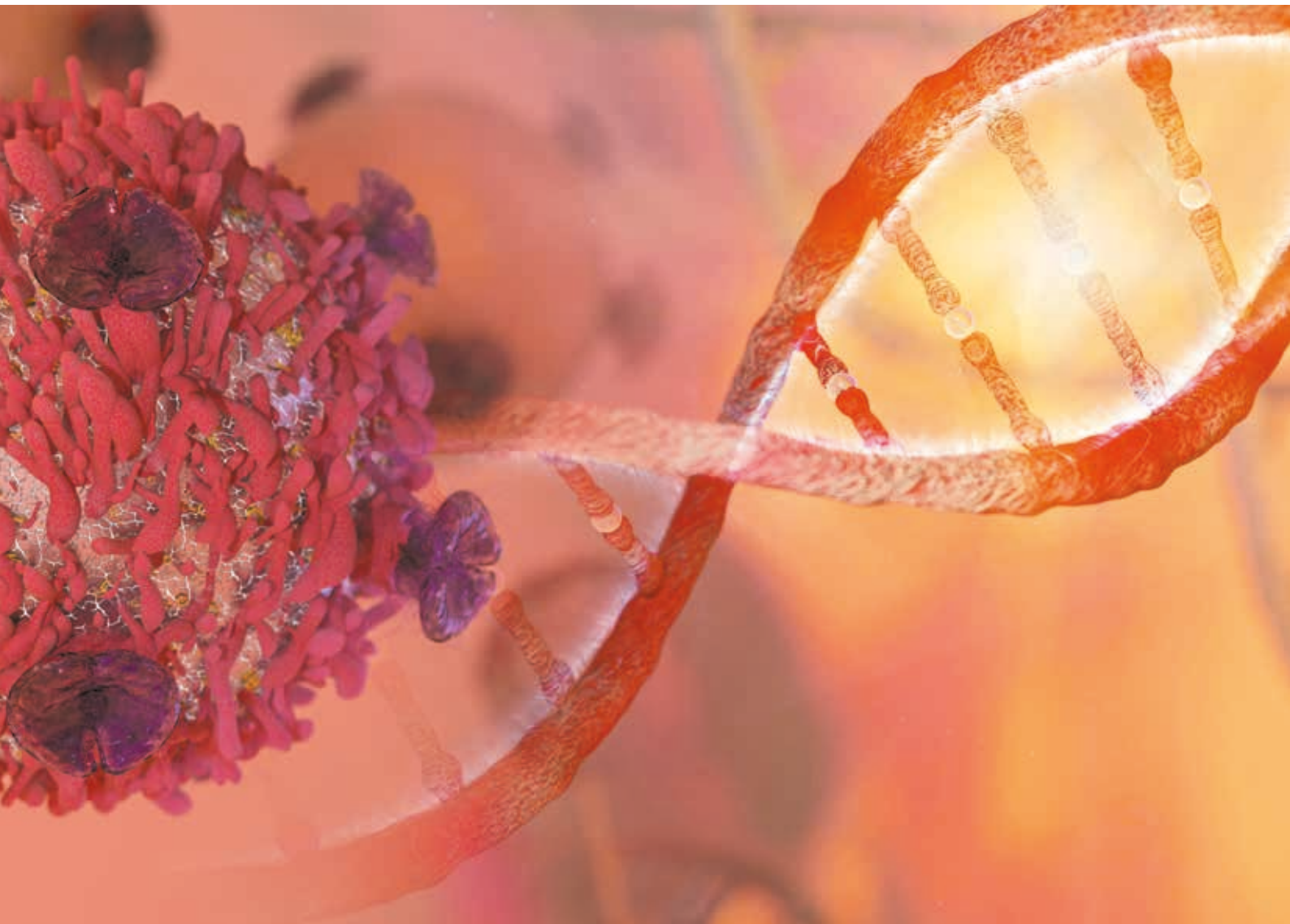


Actualités oncohématologiques du CHC



n° 4 – décembre 2018



Sommaire

4

Le dépistage du cancer colorectal en Belgique : état des lieux fin 2018

Dr Ghislain Houbiers – services de gastroentérologie et d'oncologie médicale

7

Prise en charge multidisciplinaire en oncologie digestive

Dr Ghislain Houbiers – services de gastroentérologie et d'oncologie médicale

10

La dissection sous-muqueuse endoscopique, une nouvelle approche du traitement endoscopique des tumeurs superficielles du tube digestif

Dr Olivier Plomteux – service de gastroentérologie

14

Toxicité dermatologique des traitements oncologiques

Dr Chantal Bonardeaux – service de dermato-vénérologie

18

Prise en charge nutritionnelle précoce en oncologie

Dr Arnaud Colard – service de gastroentérologie

21

Revalidation oncologique pour les patientes opérées d'un cancer du sein : analyse statistique d'une étude prospective menée au CHC

Stéphanie Maréchal⁽¹⁾, Christian Focan⁽¹⁾, Ludivine Collard⁽¹⁾, Geoffrey Brands⁽²⁾, Marie-Pascale Graas⁽¹⁾

⁽¹⁾ service d'oncohématologie

⁽²⁾ service de médecine physique

27

Éléments de prise en charge de la pathologie métastatique rachidienne

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

32

La leucémie lymphoïde chronique : prise en charge et traitement

Dr Luc Longrée – service d'hématologie clinique

35

Les acteurs des soins palliatifs pédiatriques réunis à Liège

Eddy Lambert – service communication

36

Faut-il vacciner les patients oncologiques en traitement ? Considérations pratiques

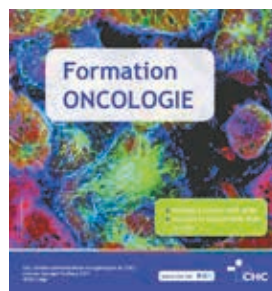
Dr Marie-Pascale Graas – chef de service d'oncohématologie

38

Octobre rose

FORMATION EN ONCOLOGIE | Catherine Marissiaux

Plus que le maintien du titre



Une fois par an, le CHC organise une formation qui permet aux infirmières spécialisées en oncologie de garantir le maintien de leur titre. Mais l'approche va bien au-delà. Destinées aux soignants du CHC, mais ouvertes aux autres hôpitaux et aux étudiants, ces journées de formation ont rassemblé plus de 100 personnes sur deux jours en octobre dernier.

La première spécificité de ces journées, c'est leur abord pluridisciplinaire. Tous les métiers de l'hôpital sont représentés et concernés. Infirmiers, pharmaciens, diététiciens, psychologues, kinésithérapeutes partagent leurs expériences. Au départ très médicales, ces journées s'ouvrent de plus en plus sur d'autres aspects des soins. Pour exemple, un focus a été fait sur les dérivés cannabinoïdes dans le traitement des nausées et de la douleur. Autre exemple : des patientes ont fait un retour sur leur expérience dans le cadre de leur revalidation oncologique. Elles ont fait passer quelques messages bien sentis avec beaucoup d'humour, un moment très apprécié par les participants.

La prochaine session, prévue en avril, sera axée sur les compétences relationnelles : comment gérer l'agressivité des patients lors de l'annonce d'un diagnostic difficile ou une mauvaise nouvelle, comment gérer l'agressivité au quotidien dans le chef du patient ou de sa famille, comment soigner ses relations entre collègues dans ces conditions souvent difficiles...



Comité de rédaction

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

Coordination scientifique

Dr Christian Focan
Schémas scientifiques : Morgan Collin

Réalisation

service communication du CHC

Illustrations

CHC, Véronique Marit et iStock

Editeur responsable

Dr Marie-Pascale Graas
Rue de Hesbaye 75
4000 Liège

ISSN : 2593-0532

Tiré à 3700 exemplaires
Encre végétale

Graphisme stereotype



→ Dr Marie-Pascale Graas – ONCOLOGIE MEDICALE

Dr Christian Focan – ONCOLOGIE MEDICALE

Dr Minh-Tuan Nguyen Khac – NEUROCHIRURGIE

Dr Olivier Plomteux – GASTROENTEROLOGIE

Dr François Renier – MEDECINE NUCLEAIRE

Editorial

Nous avons le plaisir de vous présenter le quatrième numéro de notre revue d'oncohématologie. Comme vous le verrez, elle reflète les multiples facettes de cette spécialité et ses nombreuses innovations.

Nous commencerons par le domaine de la prévention. En effet, nous devons tous nous rappeler que notre rôle ne se limite pas à soigner mais aussi à inciter nos patients à participer aux campagnes de dépistage. L'automne est la saison des dépistages: cancer du côlon, avec cette année comme slogan: «Faites le dépistage, pas l'autruche». Le mois d'octobre est depuis des années le mois du cancer du sein. Rappelons qu'une femme sur neuf en Belgique est touchée par cette maladie. Différentes actions de sensibilisation et conférences sont chaque année organisées au sein de notre institution. Le slogan choisi cette année est: «je pense SEIN-cèrement à toi». Nous avons édité des cartes postales sur ce thème soit pour soutenir les 400 femmes opérées au CHC chaque année, soit pour inciter au dépistage. Le chemin reste cependant encore long. Nous devons donc unir nos forces pour convaincre nos patients qu'il vaut toujours mieux prévenir que guérir.

Malheureusement, lorsqu'un diagnostic de cancer est annoncé, c'est toujours un orage dans un ciel serein. La prise en charge multidisciplinaire de nos patients permet d'établir un plan de traitement rapide mais crée également immédiatement un lien de confiance entre le patient et l'équipe médicale, infirmière et paramédicale. C'est la raison pour laquelle nous continuons de développer des trajets de soins et des

itinéraires cliniques pour chaque branche de l'oncologie et de l'hématologie, depuis quelques années.

L'hématologie est aussi synonyme de changements sur le plan thérapeutique, comme nous le verrons avec les leucémies lymphoïdes chroniques. Sur le plan chirurgical ou endoscopique, les prouesses technologiques permettent de plus en plus de diminuer l'agressivité du geste chirurgical. Nous en présenterons deux exemples, l'un impliquant l'appareil digestif supérieur, l'autre la colonne vertébrale.

Enfin, les soins oncologiques de support sont reconnus à présent comme faisant partie intégrante de la prise en charge de nos malades afin d'instaurer un traitement rapide et éviter une complication majeure, voire des arrêts de traitement. Dès lors, nous envisagerons deux piliers incontournables des soins de support: la prise en charge nutritionnelle précoce et la revalidation oncologique. En effet, outre l'amélioration de la qualité de vie qu'ils apportent à nos patients, n'oublions pas qu'ils les aident également à se reconstruire et à diminuer leur risque de récurrence.

Les effets secondaires dermatologiques parfois importants des thérapies médicales seront aussi considérés.

Toute l'équipe du comité de rédaction vous souhaite une agréable lecture et avec un peu d'avance une année 2019 pleine de surprises et grandes joies et surtout, ce qui n'a pas de prix, une excellente santé!



Le dépistage du cancer colorectal en Belgique

Etat des lieux fin 2018

En Belgique, on dénombre environ 8.500 nouveaux cas de cancer colorectal chaque année avec une mortalité qui stagne aux alentours des 50%. Il s'agit du second cancer en terme de mortalité, tant chez la femme que chez l'homme. Comme la plupart des cancers, plus tôt le diagnostic est posé, meilleur est le pronostic. Les cancers débutants se guérissent dans plus de 90% des cas. Les cancers plus avancés ne se guérissent que dans environ 60% des cas. Et seuls 20% des patients avec une forme métastatique pourront faire l'objet d'un traitement potentiellement curatif (tableau 1).

Pronostic du cancer colorectal				63 %
Stade	TNM	diag	Survie à 5 ans	
I	T1-2N0M0	23 %	→ 90 %	
II	T3N0M0	31 %	72 à 85 %	
III	T1-4N1-2M0	26 %	44 à 83 %	
IV	TxNxM1	20 %	8 %	
52 % à 10 ans				

Malheureusement, trop souvent le diagnostic est tardif, voire trop tardif quand la maladie métastatique est dépassée. La particularité du cancer colorectal est qu'il débute dans la grande majorité des cas dans un polype bénin après environ une dizaine d'années d'évolution. La fréquence de cette maladie et son pronostic mais aussi le coût du traitement d'une maladie avancée justifient pleinement l'organisation d'un dépistage de masse. Le test de dépistage en terme de santé publique doit répondre à certaines exigences; il doit bien sûr être efficace mais aussi simple, non invasif et peu coûteux! Pour le cancer du côlon, c'est la recherche de sang dans les selles qui répond à cette définition; elle permet une réduction de mortalité par cancer colorectal de 15 à 30% dans la population cible pour autant que 50% de la population participe, que 80% au moins des personnes avec un test positif acceptent la colonoscopie et que le test soit réalisé tous les 2 ans.

Ce test est simple et ne coûte rien; il consiste à prendre un petit échantillon de selle avec un bâtonnet prévu à cet effet chez soi en toute intimité et à renvoyer par la poste l'enveloppe contenant le test gratuitement au centre d'analyse (figures 1-2). Le résultat est envoyé dans les 15 jours au médecin traitant. Si le test est positif, une colonoscopie est proposée. Un test positif ne veut pas dire cancer; un cancer n'est retrouvé que dans environ 10% des cas! Dans 40% des cas, il s'agit d'un polype avancé qui est résécable durant la colonoscopie avec bien sûr 100% de guérison à la clé puisqu'il ne s'agit pas encore d'un cancer!

Chaque citoyen entre 50 et 74 ans est invité à participer au programme de dépistage tous les 2 ans.



figure 1: Kit distribué aux patients



figure 2: Matériel pour récolte de selle

Depuis peu, la politique de dépistage est régionalisée mais aujourd'hui les trois régions utilisent le même test, le test immunologique plus simple et plus spécifique que l'ancien test Hemoccult (tableau 2). Le problème est que la Wallonie et Bruxelles n'atteignent pas l'objectif des 50% contrairement à la Flandre même si les chiffres sont en progression en 2017 (figure 3). Nous avons un taux de participation aux alentours de seulement 15%. Les champions du monde sont nos voisins hollandais avec un taux de participation de 73%. Les Français sont plus proches de nous avec un taux d'environ 30%.

*Dépistage tous les deux ans
pour les personnes entre
50 et 74 ans*

Dépistage - Taux de participation en 2017

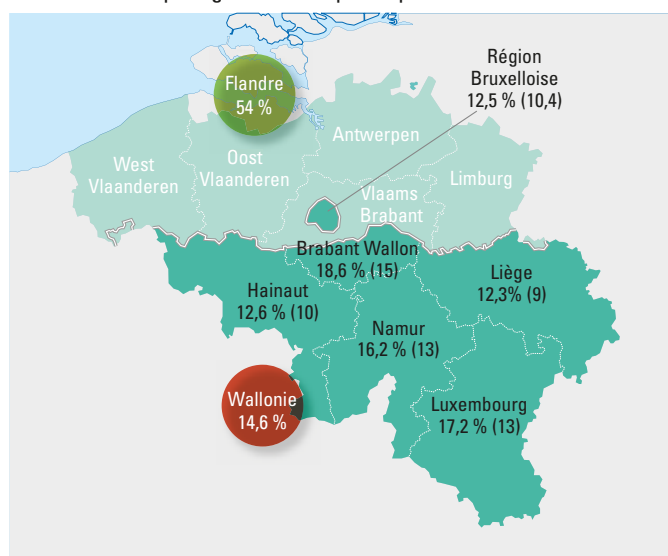


figure 3: Taux de participation de la population concernée au dépistage du cancer colorectal.
Carte de la Belgique avec les chiffres de l'année 2017
(entre parenthèse, ceux de 2016)

Comparaison test gaïac et test immunologique		
	Hemoccult (gaïac test)	Test immunologique
Sensibilité		
Cancer	40 %	70 – 80 %
Adénome avancé	10 %	30 – 35 %
Taux de détection		
Cancer		X 2
Adénome avancé		X 4
Nombre de colo pour		
1 cancer	15	10
1 adénome avancé	6	3
Diminution de la mortalité (participants)	33 %	60 %

Pourquoi cette différence et que faire pour faire mieux? La différence est très probablement d'origine plurifactorielle. Jusqu'il y a peu le test était disponible uniquement chez le médecin traitant et le citoyen recevait une simple invitation à participer; pour ce faire, il devait donc se présenter chez son généraliste. L'envoi direct du test au

domicile comme en Flandre ou aux Pays-Bas améliore le taux de participation d'environ 15 % comme l'a démontré une étude française⁽¹⁾. Le test immunologique lui aussi augmente la participation (environ 10 % selon la même étude française) par sa plus grande simplicité (1 échantillon de selle versus 3 pour l'Hemoccult). Il n'a été généralisé en Wallonie qu'en 2014 alors qu'il est utilisé depuis de nombreuses années en Flandre. La 3^e cause qui vient à l'esprit est probablement d'ordre culturel avec une Flandre plus attentive aux messages qui concernent la santé publique.

Enfin, l'absence quasi totale de campagnes de sensibilisation publiques semble aussi être un facteur important qui explique cette différence.

La Wallonie a pris des bonnes décisions certes très tardives mais qui vont dans le bon sens par l'envoi direct du test et par l'adoption du test immunologique. Reste à convaincre notre population probablement moins réceptive que nos voisins du Nord.

Des campagnes de sensibilisation sont donc nécessaires. Vu l'absence d'initiative des pouvoirs publics, ce sont des initiatives privées qui ont pris le relais depuis de nombreuses années. Là aussi, la Flandre a une longueur d'avance avec l'association Stop Darmkanker présidée par le Dr Luc Collemont qui s'y consacre aujourd'hui à temps plein avec son équipe, grâce au financement de Marc Coucke convaincu par l'utilité de ce combat. Depuis quelques années déjà, le service de gastroentérologie du CHC s'investit dans cette mission: côlon géant sur la place St Lambert en 2014; idem en 2016, distribution de tests sur le site de la clinique Saint-Joseph en mars 2016 et enfin en 2017, grande opération de sensibilisation avec comme partenaires le CHR Verviers, et les hôpitaux d'Eupen et de Saint-Vith avec information et distribution de tests sur tous les sites hospitaliers. Pendant cette campagne, nous avons distribué plus de 4.000 tests à des personnes intéressées, informées et demandeuses mais seules 20 % d'entre elles ont réellement fait le test! On en revient sans doute à la différence culturelle qui reste difficile à comprendre. Nous avons néanmoins sauvé quelques vies par des diagnostics précoces ou par des résections de polypes avancés! Nous avons réitéré cette opération courant octobre 2018; nous espérons que nous aurons un meilleur taux de participation réel.

Il faut souligner aussi l'action de la Fédération liégeoise de cancérologie digestive (FLCD) que j'ai l'honneur de présider et qui associe tous les oncologues digestifs et autres spécialistes dans le traitement des cancers digestifs en province de Liège. Elle s'unit avec l'association Stop Darmkanker depuis quelques années pour mener à bien des actions de promotion du dépistage dans l'ensemble de la Belgique.



Prise en charge multidisciplinaire en oncologie digestive

Un cas de notre quotidien

Madame M.C. se présente ce jeudi 9 août 2018 à la consultation de proctologie pour rectorragies depuis 15 jours. D'emblée, le toucher rectal montre une tumeur du bas rectum; la rectoscopie que je réalise dans la foulée confirme et permet des biopsies.

La patiente se rhabille. J'appelle l'infirmière coordinatrice, Nathalie Moeneclaey, qui arrive 3 minutes plus tard. J'explique à la patiente que nous avons découvert une tumeur du bas rectum et qu'une mise au point s'impose afin de décider du meilleur traitement. Nous avons besoin d'un scanner thoraco-abdominal, d'une IRM du pelvis et d'une biologie avec dosage des marqueurs. Nathalie va prendre en charge la patiente en vue d'organiser l'ensemble des examens le plus rapidement possible.

La biologie est réalisée le jour même, le scanner le lendemain et nous obtenons une IRM pour le lundi 13 août. Son cas est discuté en réunion pluridisciplinaire le même jour lors de notre réunion hebdomadaire du lundi soir. Le chirurgien, le radiologue et le radiothérapeute sont présents ainsi qu'un anatomopathologiste et un nucléariste.

Je revois la patiente avec ses résultats le 14 après-midi avec Nathalie. Nous lui expliquons que la tumeur est localisée mais que son stade nécessite une radiochimiothérapie néo-adjuvante qui sera suivie 10 semaines après la fin de celle-ci d'une intervention chirurgicale. Nous lui expliquons les détails du traitement et notamment la chimiothérapie à base de Xeloda.

La patiente se voit alors remettre un rendez-vous chez le radiothérapeute le jeudi 16; elle sera vue aussi en chirurgie le même jour. Enfin le 17, elle sera vue par la psychologue, la diététicienne et l'assistante sociale. Elle n'a plus été chez le dentiste depuis 3 ans; elle va être aussi reçue immédiatement pour un examen dentaire complet. Cette patiente a donc pu bénéficier d'une prise en charge diagnostique complète et de la mise en route de la stratégie thérapeutique en moins de 10 jours.

Moins de 10 jours pour la prise en charge diagnostique complète et la mise en route d'une stratégie thérapeutique

Les trajets de soins

Cela fait déjà de nombreuses années que nous sommes rentrés dans l'ère de la pluridisciplinarité en oncologie et plus particulièrement en oncologie digestive⁽¹⁻³⁾. Notre spécialité est en effet la plus grande consommatrice de cette interaction permanente et indispensable dans la bonne prise en charge de nos patients. Tant dans la démarche diagnostique que dans la démarche thérapeutique, elle est incontournable passant par des trajets de soins précis et bien définis, variables selon le site tumoral de départ et les résultats de la mise au point immédiatement proposée.

La pierre angulaire de cette approche est l'infirmière coordinatrice. Nous avons la chance de travailler au quotidien avec Nathalie Moeneclaey (CHC-Saint-Joseph), Anne Geurde (CHC-ND Hermalle) et Véronique Congiu (CHC – Sainte-Elisabeth). Dès la pose du diagnostic, elle est appelée auprès du patient. Elle s'occupe de son trajet de soins en organisant le plus rapidement possible le bilan d'extension qui s'impose. Les tumeurs digestives demandent souvent de nombreux examens complémentaires qui nécessitent l'intervention de plusieurs services (gastroentérologie, radiologie diagnostique, voire interventionnelle, médecine nucléaire, chirurgie, anatomopathologie). Parfois, l'infirmière coordinatrice doit négocier âprement pour que tous ces examens soient faits dans un délai raisonnable. Il est en effet très difficile de laisser un patient dans l'inconnu après une telle annonce diagnostique.

Grâce à elle et à la bonne volonté de chacun, il est rare qu'un bilan, aussi exhaustif soit-il (ex: cancer de l'œsophage ou du rectum), prenne plus de 10 jours ouvrables. Son rôle ne se limite pas à l'organisation pure mais elle intervient aussi dans la prise en charge globale du patient.

Une fois que le bilan est réalisé, nous revoyons le patient avec cette fois l'annonce diagnostique complète et l'explication de la stratégie thérapeutique. C'est une étape d'une importance majeure où la communication est parfois difficile: nous savons par des études sur le sujet qu'un patient ne retient souvent que 20 à 25% de ce qui a été dit lors de cette consultation. Là aussi, l'infirmière coordinatrice est présente et pourra répéter ce qui a été dit et expliquer avec des mots parfois plus simples et plus faciles à comprendre^(4,5).

Depuis quelques semaines, nous avons mis en place la «triple consultation» dans les jours qui suivent cette annonce et avant la mise en route du traitement. Il s'agit de proposer au patient de rencontrer en quelques heures sur une demi-journée la diététicienne, la psychologue et l'assistante sociale. Nous nous étions en effet ren-

du compte que les patients recevaient la visite de ces trois intervenants le jour de la mise en place du port-a-cath ou pire encore le 1^{er} jour de la chimiothérapie. Le plus souvent, ils n'en retiraient rien tant leur état de stress était important lors de ces deux journées; bien plus ils ne se souvenaient même pas avoir rencontré l'un ou l'autre. Nous avons aussi parfois des rendez-vous manqués.

Enfin, les patients qui n'ont pas vu un dentiste depuis plus d'un an ou qui doivent recevoir un biphosphonate sont systématiquement vus en dentisterie dans les jours qui suivent le diagnostic.

Cette nouvelle organisation fonctionne très bien et les retours de nos patients sont excellents; ils peuvent aborder les différents problèmes soulevés dans des conditions optimales et avec beaucoup moins de stress.

La stratégie thérapeutique nécessite elle aussi une excellente coordination entre les différents intervenants médicaux qui peuvent être nombreux: radiologie interventionnelle, radiothérapie, endoscopie, chirurgie. Il en est de même avec les intervenants paramédicaux (hôpital de jour, assistante sociale, diététicienne, psychologue) qui vont accompagner les patients pendant tout leur parcours et vont très souvent servir de relais avec le corps médical pour de nombreux problèmes non abordés en consultation. Une nouvelle application dans le dossier médical a été créée à cet effet il y a quelques mois pour encore améliorer la communication entre les différents intervenants.

La bonne entente entre les différents services et la disponibilité de chacun sont indispensables à la réalisation d'un traitement efficace mais aussi au bien vécu du patient.

Il est en effet important que le patient se sente entouré par une équipe soudée qui va dans le même sens, vers le but fixé par son oncologue après l'indispensable réunion pluridisciplinaire où tous les traitements sont discutés et décidés (CMO: concertation multidisciplinaire oncologique; figure 1).

Ces réunions qui existent depuis très longtemps font partie intégrante de notre organisation en oncologie digestive. Elles ont lieu tous les lundis soir.

Des progrès peuvent encore être faits notamment en ce qui concerne l'état nutritionnel et musculaire du patient qui va recevoir une chimiothérapie. La sarcopénie et son importance qui semble majeure dans le pronostic du patient arrivent en force dans nos congrès. La mise sur pied d'un véritable coaching nutritionnel et physique du patient lui serait très profitable quasi tout autant que tous nos traitements selon certaines études! (voir par ailleurs l'article d'Arnaud Colard dans ce numéro pages 18-20).

Cette prise en charge pluridisciplinaire proposée à l'ensemble des patients de notre groupe hospitalier méritait à nouveau d'être mise en exergue tant elle est devenue indispensable non seulement pour

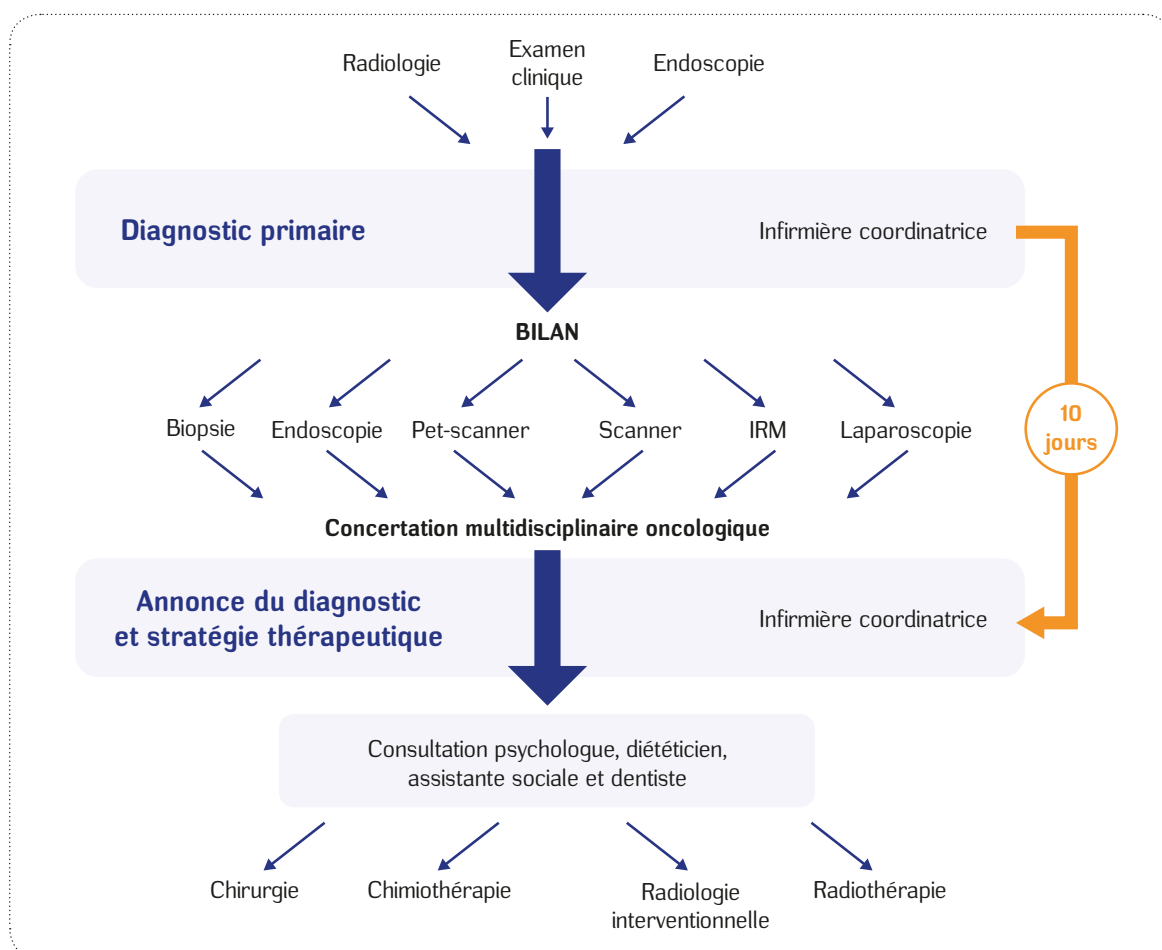


figure 1: Prise en charge d'un nouveau patient

mieux soigner nos patients mais aussi pour mieux les entourer dans cette épreuve difficile.

Il faut une fois de plus souligner le rôle de l'infirmière coordinatrice dans cette approche (4,5) et le rôle des différents services dans leur participation à cette organisation qui demande de la disponibilité, de la bonne volonté et de la communication.

Rendez-vous

	Gastroentérologie	Oncologie
Clinique Saint-Joseph	04 224 89 60	04 224 89 90
Clinique de l'Espérance	04 224 98 60	-
Clinique Saint-Vincent	-	04 239 47 00
Clinique Notre-Dame Waremmé	019 33 94 41	019 33 94 41
Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70	04 374 70 70
Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00	087 21 37 00

Liste des CMO du CHC

	disciplines	coordinateurs	sites / fréquences
LUNDI			
12h30	Neurologie	Dr Marie-Pascale Graas Inf. coord.: Céline Dedeken 0492 97 76 12	St-Joseph – 1 sem / 2
12h30	Hématologie	Dr Renaud Roufosse Inf. coord.: Céline Dedeken 0492 97 76 12	St-Joseph – 1 x / mois
17h00	Pneumologie	Dr Frédéric Fievet Inf. coord.: Céline Dedeken 0492 97 76 12	St-Joseph – 1 x / sem
18h00	Digestive	Dr Olivier Plomteux Inf. coord.: Nathalie Moeneclaey 0492 97 76 11	St-Joseph – 1 x / sem
MARDI			
12h30	Urologie	Dr Geoffrey Matus Inf. coord.: Céline Dedeken 0492 97 76 12	St-Joseph – 1 sem / 2
12h30	ORL/maladies rares	Dr Geoffrey Matus Inf. coord.: Céline Dedeken 0492 97 76 12	St-Joseph – 1 sem / 2
13h00	Gynécologie et sénologie	Dr Marie-Pascale Graas Inf. coord.: Anne Skévée et Patricia Rakoczi 0490 44 95 28	St-Joseph 1 x / sem
MERCREDI			
17h00	Générale	Dr Geoffrey Matus Inf. coord.: Véronique Congiu 0492 46 67 68	Ste-Eli – Heusy 1 sem / 2
VENREDI			
12h30	Gynécologie et sénologie	Dr Michel Coibion Inf. coord.: Laurence Hardy et Karima Ouaali 0498 92 20 48	St-Vincent – Rocourt
12h30	Générale	Dr Marie-Pascale Graas Inf. coord.: Anne Gueurde 0497 58 08 20 et Laurence Hardy 0490 11 19 48	ND Hermalle

Références

1. Van Laethem JL, Carneiro F, Ducreux M et al. The multidisciplinary management of gastro-oesophageal junction tumours: European Society of Digestive Oncology (ESDO): Expert discussion and report from the 16th ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona. Dig Liver Dis. 2016;48(11):1283-1289. doi: 10.1016/j.dld.2016.08.112. Epub 2016 Aug 20.
2. Vera R, Ferrández A, Ferrer CJ et al. Procedures and recommended times in the care process of the patient with pancreatic cancer: PAN-TIME consensus between scientific societies. Clin Transl Oncol. 2017;19(7):834-843. doi: 10.1007/s12094-016-1609-7. Epub 2017 Jan 19.
3. Pluimers DJ, van Vliet EJ, Niezink AG et al. Development of an instrument to analyze organizational characteristics in multidisciplinary care pathways; the case of colorectal cancer. BMC Res Notes. 2015;8:134. doi: 10.1186/s13104-015-1084-1.
4. Mohnen L, Heedfeld T, Focan-Henrard D et al. Ambulatory chrono-chemotherapy by portable pumps: feasibility and compliance. Nursing aspects. In Vivo. 1995; 9(6):565-71.
5. Coleman J. Supportive management of the patient with pancreatic cancer: role of the oncology nurse. Oncology (Williston Park). 1996;10(9 Suppl):23-5.



La dissection sous-muqueuse endoscopique (ESD), une nouvelle approche du traitement endoscopique des tumeurs superficielles du tube digestif

Introduction

Les tumeurs superficielles du tube digestif désignent aussi bien des lésions pré-cancéreuses que des cancers superficiels du tube digestif, c'est-à-dire limités à la muqueuse et au premier tiers de la sous-muqueuse de la paroi digestive. Leur caractère invasif ne peut être définitivement exclu que par l'analyse de la totalité de la pièce de résection endoscopique. Les biopsies préthérapeutiques ne sont pas fiables pour estimer la malignité d'une lésion.

Les cancers superficiels du tube digestif s'accompagnent dans certaines conditions d'un risque très faible d'envahissement ganglionnaire. C'est ce qui permet à la résection endoscopique de ces lésions d'être devenue depuis le début des années 2000 une alternative à la chirurgie carcinologique qui a longtemps été le traitement curatif de référence⁽¹⁻⁴⁾.

Il faut mettre en balance l'efficacité de la chirurgie, qui permet une guérison dans 90 à 100% des cas, et ses complications: la morbidité est relativement fréquente (fistules, infections, complications cardio-respiratoires, séquelles fonctionnelles à long terme, ...) et la mortalité peut atteindre 5 à 10% par exemple pour les cancers de l'œsophage. C'est pour cela que les techniques de résection endoscopique ont été développées, d'abord la mucoséctomie (avec ou sans capuchon), puis la dissection sous-muqueuse endoscopique (ESD).

A qui s'adressent ces traitements ? Evaluation de la résécabilité de la lésion

La classification TNM des cancers du tube digestif permet de classer les cancers en fonction du T (envahissement de la paroi), du N (présence ou non de métastases ganglionnaires) et du M (présence ou non de métastases à distance). Les cancers superficiels du tube digestif (cancers T1) sont des cancers touchant la muqueuse ou la sous-muqueuse et pour lesquels on envisage un traitement endoscopique en ne négligeant pas le risque d'envahissement ganglionnaire.

En effet, la résection endoscopique d'une tumeur superficielle ne peut s'envisager comme curative que si elle est complète (résection R0 c'est-à-dire absence d'infiltration des marges latérales et pro-

fondes) et que si le risque d'envahissement ganglionnaire est très faible ou nul.

Il existe des facteurs endoscopiques et histopathologiques maintenant bien définis qui prédisent ce risque ganglionnaire favorable :

- la nature de l'épithélium (glandulaire ou malpighien)
- le siège de la lésion (œsophage, estomac, duodénum, côlon, rectum)
- la taille de la lésion
- l'aspect endoscopique de la lésion qui est définie par différentes classifications dont celle dite de Kudo et de Paris^(1,2)
- le caractère bien différencié de la lésion
- l'absence d'embolies lymphatiques vasculaires
- l'infiltration modérée de la paroi du tube digestif, variable en fonction de l'organe, mais le plus souvent inférieur au tiers de l'épaisseur de la sous-muqueuse
- l'absence de budding (le budding ou bourgeonnement tumoral est défini par la présence d'un groupe de moins de cinq cellules tumorales se détachant des formations glandulaires tumorales au niveau du front d'invasion)

Ces éléments ne sont formellement définis qu'après analyse de la pièce de résection endoscopique. C'est pourquoi on parle fréquemment de «résection-staging» puisque l'on ne sera certain de l'efficacité de la résection endoscopique qu'après analyse de la pièce opératoire. La profondeur d'invasion de la lésion est l'élément déterminant principal de la résécabilité de la lésion, et non le diamètre.

Il est toutefois possible de prédire cette issue favorable, grâce à la caractérisation endoscopique de la lésion en utilisant des endoscopes haute définition avec des colorations vitales (Lugol, indigo carmin, ...) ou électroniques comme le NBI développé par la firme Olympus (*narrow band imaging*). L'écho-endoscopie peut également dans certains cas être utile, voire le scanner ou l'IRM.

L'examen endoscopique permet donc de décrire avec précision l'aspect général de la lésion en se servant de la classification de Paris ainsi que d'autres classifications morphologiques qui estiment le risque d'envahissement sous-muqueux d'un éventuel cancer comme la classification des LST (*laterally spreading tumor*) pour le côlon et le rectum ou la classification du *pit pattern* (description de l'organisation des glandes en surface) selon Kudo ou le *vascular pattern* (description de la vascularisation en surface).

La résection endoscopique évite une chirurgie et préserve l'organe.

Lorsque la lésion est cancérisée, il est dans la grande majorité des cas souhaitable d'obtenir une résection en bloc (c'est-à-dire enlevée en un seul fragment) et R0 (c'est-à-dire avec des marges latérales et profondes saines à l'examen anatomopathologique). Une résection est définie «en bloc R0 curative» lorsqu'elle est associée à l'absence de signes histologiques péjoratifs de risque de métastase ganglionnaire, définis en fonction de l'organe considéré.

Technique

Il existe de façon schématique deux techniques de résection endoscopique. Elles ont pour point commun de réséquer la muqueuse ainsi que la portion superficielle de la sous-muqueuse, mais pas la musculuse (sinon il y aurait perforation...). Une autre caractéristique commune est d'injecter un liquide dans la sous-muqueuse afin de séparer la muqueuse de la musculuse et de pouvoir réséquer les couches superficielles sans perforation de la musculuse.

La première, la plus ancienne, est la mucosectomie endoscopique pour laquelle il existe plusieurs variantes, parfois avec l'aide d'un capuchon d'aspiration. Le principe général de cette technique est de soulever la lésion grâce à une injection sous-muqueuse de liquide physiologique puis de pratiquer une résection à l'aide d'une anse diathermique. Il s'agit d'une technique relativement simple et rapide avec peu de complications mais qui ne permet des résections en un seul fragment que de lésions de relative petite taille (on est limité par la taille de l'anse diathermique) alors que pour la dissection sous-muqueuse endoscopique il n'y a théoriquement pas de limite de taille. Les lésions plus larges peuvent être réséquées par mucosectomie en plusieurs fragments (technique dite *piecemeal*), ce qui complique l'examen anatomopathologique et, au final, favorise la récurrence tumorale.

La seconde, la dissection sous-muqueuse endoscopique ou ESD, est une technique plus récente qui a été développée par différentes équipes japonaises dont celle du Professeur Yahagi qui nous a fait l'honneur de nous rendre visite en juillet 2017 (figure 1). Elle a été développée dès 1999 pour les tumeurs gastriques puis s'est progressivement étendue aux autres organes. Elle a pour principal avantage de permettre d'avoir un taux de résection «en bloc R0» plus important que la mucosectomie, en particulier quand le diamètre de la lésion est supérieur à 15-20 mm. Le risque de complications, et en particulier de perforation, est toutefois plus important en particulier en début d'expérience. Elle nécessite l'utilisation de différents types de couteaux (figure 2) ainsi que d'une source de courant électro-chirurgical⁽⁵⁾.

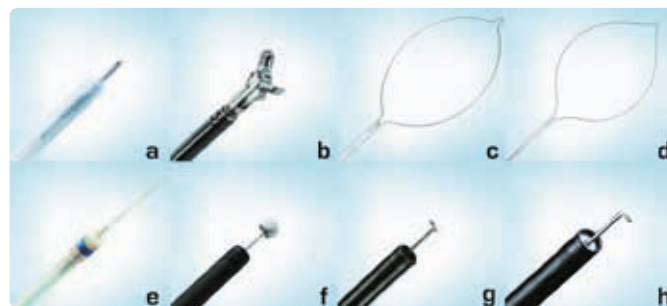


figure 2: Illustration de différents instruments utilisés lors des résections endoscopiques. A: Aiguille d'injection. B: Pince de coagulation. C et D: Anses diathermiques. E à H: Différents couteaux utilisés lors d'une dissection sous-muqueuse endoscopique



figure 1: Le Pr Yahagi et le Dr Plomteux en salle d'endoscopie interventionnelle à la clinique Saint Joseph en juillet 2017

tumeurs du tub

Cette technique se réalise par une dissection quasi chirurgicale de la sous-muqueuse de la paroi digestive (figure 3) grâce à un matériel d'endothérapie spécifique (couteaux d'électrocoagulation, pinces hémostatiques...). La première étape est de repérer la lésion et de marquer sa circonférence avec des points d'électrocoagulation. Par après, on injecte dans la sous-muqueuse un mélange de liquide physiologique et d'un colorant bleu (indigo carmin) afin de créer un espace de clivage entre la lésion et le plan musculaire. Puis on réalise à l'aide d'un couteau d'électrocoagulation une incision circonférentielle de la muqueuse avant de commencer de façon progressive la dissection proprement dite de la sous-muqueuse afin de séparer la lésion du plan profond, en utilisant un ou plusieurs couteaux d'électrocoagulation. Il existe également des instruments (pinces coagulantes) qui permettent de traiter efficacement un saignement survenant au cours de la dissection.

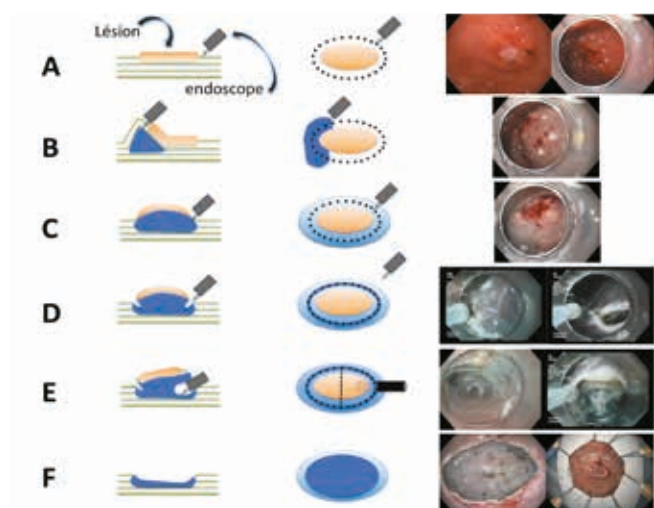


figure 3: Illustration d'une dissection sous-muqueuse endoscopique (ESD). A: repérage de la lésion et marquage circonférentiel. B et C: Injection de liquide dans la sous-muqueuse. D: Incision circonférentielle. E Dissection proprement dite. F: Aspect post-réssection

Analyse anatomopathologique des lésions

Le rôle de l'examen anatomopathologique est fondamental car, comme nous l'avons vu plus haut, la profondeur d'infiltration par les lésions superficielles est un facteur déterminant pour le risque de métastase ganglionnaire. Les pièces de résections endoscopiques sont prises en charge par le pathologiste selon des règles bien définies afin de répondre aux questions posées par le clinicien et permettre une décision thérapeutique optimale. Il est également important de traiter de façon correcte la pièce dès la salle d'endoscopie : c'est en effet la responsabilité de l'endoscopiste de préparer correctement la pièce de résection avant de l'adresser au laboratoire (étalement de la pièce à plat et orientée, muqueuse vers le haut).

Le rapport du pathologiste doit mentionner: la taille du prélèvement, la taille de la lésion, la nature et le grade de lésion (adénome, adénocarcinome ou carcinome épidermoïde), son degré de différenciation, son infiltration en profondeur maximale, l'existence d'embolie vasculaire ou lymphatique, la présence de budding, la qualité de l'exérèse latérale et profonde, la distance entre ces marges et la tumeur. La profondeur d'une éventuelle infiltration de la sous-muqueuse doit être évaluée de manière absolue (en micromètres) plutôt que relative (sm1, sm2 et sm3) car le pathologiste ne peut pas être sûr de disposer de la totalité de l'épaisseur de la sous-muqueuse.

Une résection endoscopique peut alors être définie «en bloc R0 curative» lorsqu'elle est associée à des marges latérales et profondes saines et à l'absence de signes histologiques péjoratifs de risque de métastase ganglionnaire, définis en fonction de l'organe considéré.

Bénéfices et complications

La résection endoscopique de tumeurs superficielles du tube digestif présente un risque de récurrence très faible, voire nul, à condition que les cas soient bien sélectionnés. Cette sélection des patients est donc primordiale, elle est essentiellement basée sur l'analyse endoscopique de la lésion.

Par rapport à la chirurgie, les avantages d'une résection endoscopique sont une faible morbidité et une mortalité virtuellement nulle. La mortalité d'une intervention chirurgicale est parfois banalisée. Pour rappel, celle de la colectomie élective peut atteindre dans certains audits nationaux 4% et celle de l'œsophagectomie peut dans certaines études s'approcher de 10%^(5,6). Elle est de 4,3% pour l'équipe chirurgicale du CHC (voir Actualités oncohématologiques du CHC, volume 2 – décembre 2017⁽⁶⁾). Ceci compense largement la nécessité de contrôles endoscopiques multiples après une résection endoscopique⁽¹⁻⁵⁾.

De plus, plusieurs études ont montré un avantage net concernant le coût de la prise en charge en faveur de l'option endoscopique, aussi bien pour le rectum, le côlon, l'œsophage et l'estomac⁽⁶⁻⁹⁾.

Les complications sont plus fréquentes pour la dissection sous-muqueuse endoscopique que pour la mucosectomie, mais elles sont nettement moindres que celles de la chirurgie. La plupart des complications peuvent être traitées endoscopiquement. Il s'agit des complications classiques d'une endoscopie thérapeutique à savoir l'hémorragie retardée (de l'ordre de 5%) et la perforation digestive (0 à 10%, selon l'organe et l'expérience de l'opérateur). A signaler que l'hémorragie per procédure n'est pas rare, mais il ne s'agit pas d'une complication à proprement parler. Il faut plutôt parler d'effets secondaires attendus. Elle est traitée le plus souvent par coagulation au cours de la résection endoscopique. Traiter un saignement veineux ou artériolaire qui survient au cours de la dissection fait partie du geste en lui-même. Une hémorragie immédiate ne nécessite jamais de transfusions. Il existe par ailleurs un risque de sténose se-

conculaire liée à la cicatrisation muqueuse, en particulier dans l'œsophage (6 à 18% selon les études). Ce risque de sténose est lié à la taille de la lésion, à son extension circonférentielle et à l'extension en profondeur et peut être diminué par une corticothérapie orale de quelques semaines. Ici aussi, le traitement sera le plus souvent endoscopique (dilatation pneumatique).

Suivi

En fonction du résultat de l'analyse anatomopathologique de la pièce de résection et en fonction de l'état général du patient, plusieurs options peuvent être envisagées après une résection endoscopique : suivi seul, nouveau traitement endoscopique, chirurgie, voire dans certains cas radio-chimiothérapie complémentaire.

S'il existe un envahissement tumoral de la marge profonde ou des critères de risque d'envahissement ganglionnaire significatif, une option chirurgicale sera alors proposée. Par contre, lorsqu'il s'agit d'une marge de résection latérale qui est envahie, on peut discuter soit d'une option chirurgicale, soit d'une reprise endoscopique rapide.

En présence d'une résection R0 et en l'absence de critère défavorable, un suivi endoscopique seul est proposé, d'abord rapproché puis plus espacé. Il a pour but de détecter une éventuelle récurrence locale, voire une seconde lésion métachrone.

Conclusion

Certaines tumeurs superficielles du tube digestif sont résecables endoscopiquement. Cette résection endoscopique va éviter une chirurgie et ainsi préserver l'organe avec pour corollaire l'absence de séquelles fonctionnelles dans la grande majorité des cas⁽³⁻⁹⁾.

Une évaluation endoscopique minutieuse de la lésion avant la résection est donc indispensable, de même qu'un examen anatomopathologique précis des pièces de résection. Cette évaluation a pour but de repérer les cancers superficiels qui peuvent s'accompagner de métastase ganglionnaire et qui doivent bénéficier, en complément ou à la place du traitement endoscopique, d'un traitement chirurgical qui va permettre la résection de la tumeur ainsi que le curage ganglionnaire.

Une collaboration multidisciplinaire entre l'endoscopiste, l'anatomopathologiste ainsi que le chirurgien est primordiale afin de proposer au patient le traitement optimal adapté à sa tumeur.

Références

1. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25:455-61.
2. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointestinal endoscopy* 58:S3-43.
3. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon Th et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829-854.
4. Barret M, Terris B, Chaussade S. Recommandations concernant les cancers superficiels du tube digestif. Partie 1: règles générales de la prise en charge des cancers superficiels du tube digestif. *Acta Endosc* (2017) ; 47: 164.
5. Nishizawa T, Yahagi N. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection: technique and new directions. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(5):315-319. doi: 10.1097/MOG.0000000000000388. Review.
6. Lépilliez V. Traitement par voie basse des lésions villeuses du rectum – traitement endoscopique. FMC en Hépatogastro-Entérologie. POST'U-2013 – Paris.
7. Park YM, Cho E, Kang HY, et al. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2011;25:2666-77.
8. Mattart L, Magotteaux P, Pools E. Etude des résultats de la prise en charge chirurgicale du cancer de l'œsophage. *Actualités oncohématologiques du CHC* 2017; 2: 11-13.
9. Lutz M, Zalcborg J, Ducreux M et al. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer – differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48 (16) : 2941-53.

Rendez-vous

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



Toxicité dermatologique des traitements oncologiques

Les différentes classes de médicaments oncologiques sont responsables de symptomatologies cutanées très variées et de localisation variable. Par ailleurs, tout patient ayant été traité pour un cancer est significativement plus à risque de développer un cancer cutané parfois des dizaines d'années après. Pour structurer cet article, chaque classe de médicaments sera séparée.

I. CHIMIOETHERAPIES ANTI-CANCEREUSES

Les effets secondaires sont bien connus mais les nouvelles associations et les nouvelles molécules donnent de nouveaux troubles. Ce sont cependant les manifestations fréquentes qui seront expliquées.

1. Réactions immuno-allergiques

Les réactions anaphylactiques surviennent précocement avec comme signe de l'urticaire, un angioedème associé à de l'hypotension, une tachycardie, un bronchospasme qui en font toute sa gravité. Elles apparaissent en quelques minutes. Le traitement doit être immédiatement interrompu avec traitement *ad hoc* urgent, surveillance et réanimation si nécessaire. En fonction de la gravité, on proposera un arrêt définitif, des mesures de prémédication ou un protocole de désensibilisation.

Les toxidermies sévères, le syndrome de Lyell, le DRESS syndrome et la pustulose exanthématique aiguë généralisée, sont rares mais sévères et amènent à l'arrêt définitif.

2. Anomalie des phanères

Anomalie des cheveux. L'effluvium télogène est bien connu et régresse après le traitement. Le casque réfrigérant est le seul à réduire le risque d'alopécie sans effet secondaire sérieux, mais il ne s'avère utile que pour certains types de chimiothérapie. Ces dernières années, on a vu des alopecies permanentes avec un aspect d'alopécie androgénique chez des femmes ménopausées, avec des bilans sanguins normaux, dans les chimiothérapies associant 5-fluoracile, épirubicine et cyclophosphamide suivi de docétaxel. Tous les traitements dermatologiques habituels ont été sans effet. Le busulfan donne le même type de problème.

Les anomalies des ongles sont multiples selon les chimiothérapies: bandes longitudinales ou transversales, fragilité unguéale, onychomadèse ou trachyonychie. Une hygiène des ongles est indispensable avec une protection par des gants pour l'eau et certains vernis spécifiques peuvent protéger la tablette de la perte en eau et des UV (figure 1).



figure 1: Altérations unguéales

3. Troubles de pigmentation

Il s'agit surtout d'hyperpigmentation, rarement généralisée, pseudo-addisonnienne; plus fréquemment localisée sur les muqueuses, les ongles ou la peau aux zones traumatisées. Des naevus éruptifs sont aussi observés. Une photoprotection est recommandée. La photosensibilisation est régulièrement observée, il s'agit généralement de phototoxicité liée aux UVA. Un phénomène de recall peut être observé lors d'une nouvelle chimiothérapie sans UV cette fois. Certaines molécules ont une activité radio-sensibilisante utilisée pour avoir une action synergique sur la tumeur.

4. Mucite

Elle est connue depuis longtemps et se retrouve dans 10 à 50 % des chimiothérapies. Elle se développe sur l'ensemble de la muqueuse du tube digestif. La mucite buccale est bien connue et gradée en toxicité de 1 à 4 (figure 2). Les formes purement toxiques sont précoces, quelques jours après le début du traitement. Les formes



figure 2: Mucite

plus tardives sont liées à la neutropénie mais l'association des deux est très fréquente. La prévention par une hygiène impeccable est capitale avec éviction des produits trop chauds, épicés ou acides. Par ailleurs, un traitement local au laser à basse énergie transcutané permet de limiter la gravité de l'atteinte oro-pharyngée.

5. Syndrome main-pied

Les premiers signes sont des dysesthésies évoluant en douleurs acrales intenses accompagnées par de l'érythème œdémateux symétrique des paumes et des plantes s'étendant à l'entière des mains et des pieds. Des bulles peuvent apparaître. Ce syndrome dépend de la dose (figure 3). Seul le celecoxib à la dose de 200 mg/j pendant 2 semaines peut prévenir ce syndrome associé à des gants réfrigérés.



figure 3: Syndrome main-pied

6. Syndrome toxique

Décrit en 2008, il s'agit de plaques érythémateuses des grands plis bilatérales et symétriques, accompagnées de sensation de brûlure qui apparaissent après 4 semaines et s'aggravent avec les cures suivantes. Elles nécessitent souvent une adaptation des doses de traitement (figure 4).

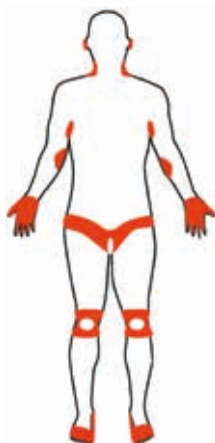


figure 4: Syndrome toxique

7. Syndrome sclérodermique et lupique

Certaines molécules entraînent rarement des lupus cutanés ou des réactions évoquant une sclérodermie systémique avec un syndrome de Raynaud parfois sévère. Plus récemment, on a décrit des formes localisées sur les jambes avec un début d'érythème posant un diagnostic différentiel avec un érysipèle bilatéral.

8. Les dermatoses neutrophiliques

Le plus souvent, il s'agit d'une éruption maculo-papuleuse, rouge-violacé, douloureuse, fébrile sur la tête, le cou, les extrémités qui apparaît 2-3 jours après la chimiothérapie et disparaît en 4 semaines avec une récurrence lors du traitement suivant dans 60% des cas. Le traitement est la corticothérapie locale.

9. Xérose cutanée

Elle a un impact sur le confort quotidien et est à l'origine de surinfections cutanées. Il faut utiliser des émollients au long cours.

II. THERAPIES CIBLEES

La toxicité de ces thérapies est différente des autres classes mais certaines similitudes existent.

1. Réactions immuno-allergiques

Les réactions anaphylactiques et les toxidermies sévères, réactions rares mais sévères, se retrouvent dans cette classe aussi.

2. Anomalie des phanères

Les thérapies ciblées ont une toxicité différente sur les **cheveux** et les **poils** que les chimiothérapies. Les traitements anti-EGFR et anti-angiogéniques sont responsables d'alopécie cicatricielle ou non, de modifications des poils ou cheveux sous forme d'entortillement, de poliose (décoloration des poils) et même parfois d'hirsutisme. Les inhibiteurs BRAF sont responsables d'alopécie.

Toxicité dermatologique

Pour les ongles, on observe une pousse plus lente de la tablette avec une fragilité des ongles, parfois des mélanonychies, des leuconychies et des hémorragies sous-unguéales. De 20 à 30 % des patients sous anti-EGFR présentent des paronychies (inflammation périunguéale) de plusieurs doigts ou orteils évoluant vers des botryomycomes. Ces phénomènes régressent à l'arrêt du traitement.

3. Troubles de pigmentation

On observe une hyperpigmentation progressive sur les zones photo-exposées ou une dépigmentation progressive cutanée ou du système pileux. Ces anomalies régressent à l'arrêt du traitement. Ces molécules sont aussi radio-sensibilisantes avec un phénomène de radio-recall possible et elles s'avèrent fortement phototoxiques face aux UVA.

4. Mucite

Elle se manifeste par des ulcérations inflammatoires douloureuses associées à une xérostomie et une dysgueusie. On retrouve différents facteurs favorisants : âge, tumeurs hématologiques ou ORL, statut nutritionnel, état bucco-dentaire. Les lésions régressent souvent après les premières semaines de traitement.

5. Syndrome main-pied

Comparé au syndrome des chimiothérapies, celui-ci est plus localisé et prédomine très clairement sur les zones de contact des paumes et des plantes.

6. Panniculite

On peut observer des nodules profonds douloureux des membres inférieurs et supérieurs qui prennent parfois un aspect de pseudo-érysipèle associé à des arthralgies. Le traitement sera le repos, les AINS et corticoïdes per os sur une courte période.

7. Eruption acnéiforme

Très fréquente chez les patients sous anti-EGFR, inhibiteurs de MEK et mTOR, elle se produit précocement mais régresse d'habitude malgré la poursuite du traitement. Sa sévérité est corrélée à une meilleure survie globale. Elle atteint le visage et le tronc, plus rarement les membres et le cuir chevelu (figure 5). L'utilisation systématique des cyclines est recommandée. Son impact sur la qualité de vie peut être majeur.



figure 5: Eruption acnéiforme

8. Tumeur cutanée induite

Rapidement, des tumeurs cutanées épithéliales peuvent se développer. Sous anti-BRAF, on observe des naevus induits et plus rarement d'authentiques mélanomes de novo (figure 6).



figure 6: Mélanome secondaire

9. Xérose cutanée

La xérose est encore plus prononcée dans les thérapies ciblées amenant des éruptions eczématiformes régulièrement associées à une atteinte muqueuse. On peut aussi observer une kératose pileuse des faces d'extension des membres.

III. IMMUNOTHERAPIES

Les effets secondaires sont habituellement modérés et logiquement d'ordre auto-immun. L'association des immunothérapies augmentent les symptômes principalement les toxidermies de bas grade, le vitiligo et le prurit.

1. Réactions immuno-allergiques

Les réactions sévères ont été peu rapportées. Par contre, les toxidermies de tout grade sont observées jusqu'à 24,3% sous ipilimumab (figure 7). Elles apparaissent vers la 3^e ou 4^e semaine; peu sévères elles épargnent le visage. Elles évoluent favorablement en 2 à 3 mois.



figure 7: Toxidermie sous traitement immunologique

2. Anomalies des phanères

Une alopecie de type pelade est décrite dans moins de 10%. Plus rarement, des modifications de texture et de couleur des cheveux. Les manifestations unguéales s'expriment par une fragilité des ongles avec ralentissement de leur croissance.

3. Troubles de pigmentation

On observe régulièrement du vitiligo avec un renforcement autour des naevus existants. Ce phénomène serait prédictif d'une bonne réponse au traitement. A l'inverse, quelques cas de mélanose tumorale sous forme de nodules pigmentés multiples ont été décrits.

4. Prurit

Il est généralisé et évolue parfois en prurigo.

5. Eruption lichénoïde

Elle apparaît en moyenne 3 mois après le début du traitement. Elle s'exprime surtout au niveau du tronc et plus rarement des muqueuses. Elle est prurigineuse et favorablement évolutive sous dermocorticoïde.

6. Pathologies d'ordre auto-immun

On observe des éruptions lupiques, voire l'aggravation d'un lupus préexistant. Des cas de dermatomyosite, dermatite herpétiforme, sarcoïdose cutanéopulmonaire, syndrome de Sweet, pyoderma gangrenosum ont par ailleurs été rapportés. Une vingtaine de nouveaux cas ou d'aggravation de psoriasis ont été décrits. Des pemphigoïdes bulleuses ont amené l'arrêt transitoire de l'immunothérapie.

Conclusion

Les toxicités dermatologiques sévères sont rares mais doivent être reconnues. L'hygiène des muqueuses et des ongles est essentielle. Pour la nourriture, le patient évitera ce qui est trop chaud, trop épicé et trop acide. L'hydratation cutanée est une méthode simple d'augmenter le confort du patient. Une photoprotection est indispensable. Il est important d'avoir un suivi cutané à long terme pour détecter les tumeurs épithéliales.

Références

1. Sibaud V, Boulinguez S, Pagès C et al. Toxicités dermatologiques des inhibiteurs de checkpoint. Ann. Dermatol Venerol. 2018; 145(5): 313-330. doi:10.1016/j.annder. 2018.01.047. Epub 2018 Apr 18.
2. Barbu MA, Nitipir C, Voiosu T, Giurcăneanu C. Impact of dermatologic adverse reactions on QOL in oncologic patients: results from a single-center prospective study. Rom J Intern Med. 2018; 56(2): 96-101. doi: 10.2478/rjim-2018-0002.
3. Guillot B, Lesage C, Du Thanh A. Toxicité dermatologique des chimiothérapies – Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie 2017; 266:7-23.
4. Sibaud V, Delord JP, Robert C. Dermatologie des traitements anticancéreux: guide

Rendez-vous

	Dermatologie
• Clinique Saint-Joseph	04 224 88 67
• Clinique de l'Espérance	04 224 98 60
• Clinique Saint-Vincent	04 239 47 00
• Clinique Notre-Dame Waremmes	019 33 94 41
• Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70
• Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00



Prise en charge nutritionnelle précoce en oncologie

1. Introduction

Depuis une vingtaine d'années, la prise en charge nutritionnelle a pris une place de plus en plus importante dans le suivi des patients. Auparavant, ce n'était pas une priorité, ce qui entraînait des effets délétères sur l'état général du patient, sur l'évolution de son traitement, qu'il soit médical ou chirurgical, mais aussi sur la récupération et la revalidation après la phase thérapeutique.

La prise en charge nutritionnelle concerne un panel élargi de pathologies. Les patients oncologiques sont tous à risque de présenter un état de dénutrition à un moment donné dans l'histoire de leur maladie. La lutte contre cet état est un combat de tous les instants qui débute dès le diagnostic et se poursuit tout au long du suivi. Elle nécessite une équipe multidisciplinaire bien établie dans notre institution depuis de nombreuses années.

2. Définition de la dénutrition chez le patient cancéreux

Elle est définie par une perte continue de masse musculaire et/ou de tissus adipeux entraînant un déficit fonctionnel dû à l'affaiblissement profond de l'organisme. On la retrouve chez près de la moitié des patients cancéreux, notamment dans les cancers digestifs et pulmonaires. On peut décrire trois phases successives à la dénutrition cancéreuse⁽¹⁾ :

- la pré-cachexie : perte de poids < 5 %, rien n'est visible mais les désordres métaboliques ont déjà débuté
- la cachexie moyenne : perte de poids > 5 %
- la cachexie réfractaire : l'espérance de vie du patient < 3 mois

3. Causes de la dénutrition chez le patient cancéreux

Trois phénomènes induisent la dénutrition :

- la réduction des apports énergétiques provoquée par une anorexie. Celle-ci est d'origine multifactorielle : production de cytokines pro-anorexigènes par les cellules cancéreuses entraînant, entre autres, une action centrale au niveau de l'hypothalamus, les obstacles mécaniques (cancers digestifs, cancers de la sphère ORL,

compression extrinsèque du tube digestif, carcinomatose péritonéale...), les effets secondaires des traitements (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie...), un état dépressif...

- l'augmentation des pertes énergétiques liée à l'hypercatabolisme provoqué par la maladie mais aussi par la malabsorption des aliments due souvent aux traitements (ex : mucite intestinale sur chimio)
- la modification du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines déclenchée par la tumeur

4. Conséquences de la dénutrition chez le patient cancéreux

- augmentation des complications post-opératoires
- augmentation des effets secondaires déclenchés par la chimiothérapie et la radiothérapie pouvant entraîner une diminution des doses et donc une perte d'efficacité
- augmentation des infections
- diminution de la qualité de vie
- la dénutrition est responsable, de manière indépendante, du décès des patients dans 5 à 25 % des cas⁽²⁾

5. La sarcopénie

Sujet de plus en plus d'actualité, la sarcopénie concerne uniquement la masse musculaire. Elle est définie comme une perte de masse ainsi qu'une perte fonctionnelle au niveau de la force musculaire liée à l'âge et à certaines pathologies dont le cancer⁽³⁾. Elle est due à une augmentation des phénomènes apoptotiques et à une diminution des capacités de régénération des cellules musculaires. On peut la retrouver sans véritable perte de poids ou de tissus adipeux ce qui la différencie de la dénutrition ou de la cachexie cancéreuse, mais elle induit les mêmes conséquences que celles citées plus haut⁽⁴⁾. Elle se diagnostique soit par imagerie (scanner, dexta), soit par des tests simples qui mesurent la force musculaire : hand-grip, test du périmètre de marche...⁽⁵⁾.

*La dénutrition est responsable
du décès des patients dans
5 à 25 % des cas.*

Sa prise en charge est multidisciplinaire. Plus elle est précoce, plus les conséquences seront limitées. Elle nécessite un suivi diététique mais également l'instauration d'une activité physique dès le diagnostic qui sera adaptée à l'état clinique du patient⁽⁶⁾. Cette activité permettra de préserver la masse musculaire en augmentant la synthèse protéique et en diminuant son catabolisme.

Certains traitements médicamenteux pourraient également contribuer au maintien de la masse musculaire comme des analogues de la ghréline, certains anabolisants et les oméga-3.

6. Intérêt de la prise en charge précoce des patients cancéreux

Trois constats :

- la prévention de la dénutrition, de la sarcopénie et de la perte de poids est moins efficace si celles-ci sont déjà présentes au moment de l'instauration des traitements.
- une prise en charge nutritionnelle qui limite ou maintient la masse musculaire et le poids peut favoriser la réponse aux traitements, la qualité de vie et le pronostic.
- la prévention de la dénutrition peut limiter le nombre et la durée des hospitalisations, tout en limitant les frais.

La prise en charge doit être multidisciplinaire : médicale, diététique, psychologique, kiné...

Une étude randomisée a été réalisée récemment au service d'oncologie du CHC. Les auteurs ont proposé aux patients cancéreux en traitement et développant des signes de cachexie avérée de participer à des ateliers basés sur le concept de pleine conscience (*mindfulness*) associant une approche diététique et une approche psychologique. Cinquante-trois patients ont été répartis avec leur consentement en 2 groupes de caractéristiques identiques au départ, un groupe expérimental (participant à 8 ateliers) et un groupe témoin. Les patients du groupe expérimental ont témoigné d'un taux de satisfaction de 75%. Ils ont significativement bénéficié d'une prise pondérale et d'une amélioration de leur indice clinique OMS (tableau 1) par rapport au groupe témoin (55% vs 6%; $p=0.004$). Ils ont aussi fait preuve d'une amélioration de la fonction émotionnelle, de la fatigue, de certains troubles digestifs ainsi que de la faculté d'observation⁽⁷⁾.

tableau 1

Indice de performance OMS

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité au moins 50 % du temps
3	Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de soi, alité ou en chaise en permanence

7. Evaluation de l'état nutritionnel d'un patient cancéreux

Quand ? Dès le diagnostic, une évaluation doit être réalisée. En fonction du résultat et du traitement envisagé, une consultation spécialisée peut être proposée. Une réévaluation sera programmée de manière régulière tout au long de l'histoire de la maladie. Après le traitement, un suivi est parfois nécessaire (par exemple dans les néoplasies ORL dont résultent des séquelles fréquentes)⁽⁸⁾.

Comment ? Au diagnostic et à chaque consultation : prise du poids, calcul du BMI et évaluation des ingestats (il existe des échelles analogiques simples d'utilisation).

Lors des biologies : dosage de la préalbumine et de l'albumine. Calcul du score NRS (tableau 2) : il évalue le besoin d'un support nutritionnel. Il a été validé par plusieurs études scientifiques. Il est simple d'utilisation et se réalise en 2 à 3 minutes. Il est réalisé systématiquement à l'entrée des patients dans notre institution. Un score positif pour un risque nutritionnel entraîne automatiquement le passage de la diététicienne pour une prise en charge adaptée.

tableau 2

Nutritional risk screening (NRS 2002)
Évaluation de l'altération du statut nutritionnel

Absente	Score 0	Statut nutritionnel normal
Légère	Score 1	Perte de poids > 5 % en 3 mois Prise de nourriture 50 – 75 % de la normale la semaine précédente
Modérée	Score 2	Perte de poids > 5 % en 2 mois BMI 18,5 – 20,5 Altération de l'état général Prise de nourriture 25 – 50 % de la normale la semaine précédente
Sévère	Score 3	Perte de poids > 5 % en 1 mois (> 15 % en 3 mois) BMI < 18,5 Altération de l'état général Prise de nourriture 0 – 25 % de la normale la semaine précédente

Kondrup et, Clin Nutr 2003

Qui nécessite une intervention nutritionnelle? Les patients présentant une perte de poids de plus de 5 % en oncologie médicale et de 10 % en chirurgie, une hypoalbuminémie < 35gr/l en oncologie médicale et < 30 gr/l en chirurgie. Le patient avec un score NRS positif doit bénéficier d'une prise en charge diététique adaptée.

Quels sont les besoins?

- En oncologie médicale, 30 à 35 kcal/kg de poids/jour et 1,2 à 1,5 gr protéines/kg de poids/jour.
- En périopératoire, 25 à 30 kcal/kg de poids/jour et 1,2 à 1,5 gr de protéines/kg de poids/jour.

Qui réalise la prise en charge? Le dépistage de la dénutrition ou du risque de dénutrition se fait par le professionnel de la santé (médecin traitant ou spécialiste, infirmière, diététicienne). Une fois le patient dépisté, il sera envoyé auprès de la diététicienne qui évaluera ses besoins et instaurera une prise en charge adaptée à sa situation. Si cela s'avère nécessaire, la diététicienne adressera le patient en consultation chez le médecin nutritionniste⁽⁹⁾.

Quelles sont les possibilités thérapeutiques? Elles sont relativement hiérarchisées et on passera d'étape en étape en fonction de l'état clinique et nutritionnel du patient. L'alimentation orale sera toujours favorisée par rapport à une alimentation artificielle. Lorsque le système digestif est fonctionnel, il sera toujours préféré à une alimentation artificielle par voie intraveineuse.

- Alimentation orale
- Alimentation orale enrichie
- Compléments alimentaires
- Alimentation entérale
- Alimentation parentérale

8. Conclusion

La prise en charge nutritionnelle est devenue un élément indispensable dans le traitement du patient oncologique. Elle doit être entamée dès le diagnostic de la maladie et poursuivie tout au long du traitement et certainement aussi par après dans la phase de récupération et de revalidation. On s'intéressera autant au poids et sa cinétique qu'à la masse musculaire. Le médecin généraliste

tient un rôle central dans le dépistage et le suivi de la dénutrition du patient cancéreux. Une équipe multidisciplinaire est indispensable pour assurer une prise en charge optimisée avec la diététicienne comme pierre angulaire du suivi.

Références

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011; 12(5):489-95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7. Epub 2011 Feb 4.
2. Hebuterne X. Prise en charge des malades atteints d'un cancer digestif, <http://nutrition.unice.fr>.
3. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases from sarcopenic obesity to cachexia. Clin Nutr. 2014;33:737-48.
4. Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V et al. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. Clin Nutr. 2018;37(4):1101-1113. doi: 10.1016/j.clnu.2017.07.010. Epub 2017 Jul 13.
5. Viganò AAL1, Morais JA2, Ciotto L et al. Use of routinely available clinical, nutritional, and functional criteria to classify cachexia in advanced cancer patients. Clin Nutr. 2017 Oct; 36 (5):1378-1390. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.008. Epub 2016 Sep 20.
6. Muscaritoli M, Molino A, Lucia S, Rossi Fanelli F. Cachexia: a preventable comorbidity of cancer: A T.A.R.G.E.T. approach. Crit Rev Oncol Hematol. 2015; 94(2):251-9.
7. Focan C, Houbiers G, Gilles L et al. Dietetic and psychological mindfulness workshops for the management of cachectic cancer patients. A Randomized Study. Anticancer Res. 2015; 35(11):6311-5.
8. Arends J, Bachmann P, Baracos V et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients, Clinical Nutrition 2017; 36 (1): 11-48.
9. French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP). Clinical nutrition guidelines of the French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP): Summary of recommendations for adults undergoing non-surgical anti-cancer treatment. Dig Liver Dis. 2014; 46(8):667-74. doi: 10.1016/j.dld.2014.01.160. Epub 2014 May 1.

Rendez-vous

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



→ Dr Stéphanie Maréchal – SERVICE D'ONCOHEMATOLOGIE
 Dr Christian Focan – SERVICE D'ONCOHEMATOLOGIE
 Dr Ludivine Collard – SERVICE D'ONCOHEMATOLOGIE
 Dr Geoffrey Brands – SERVICE DE MEDECINE PHYSIQUE
 Dr Marie-Pascale Graas – SERVICE D'ONCOHEMATOLOGIE

Revalidation oncologique pour les patientes opérées d'un cancer du sein : analyse statistique d'une étude prospective menée au CHC

Introduction

Il semble bien établi que la pratique d'une activité physique est bénéfique pour la santé. Depuis quelques années, de nombreux scientifiques y ont prêté de l'intérêt dans le cadre de la cancérologie.

ACTIVITE PHYSIQUE ET CANCER

Rôle protecteur

L'activité physique exercerait un **rôle protecteur** aux différentes étapes du processus oncologique :

1. **Prévenir le développement de la maladie** : les patientes physiquement actives présenteraient un risque 25 % inférieur de développer un cancer du sein par rapport aux patientes sédentaires⁽¹⁾. Ceci a été observé pour d'autres tumeurs solides, mais pas en hématologie.
2. **Postposer le recours au traitement actif** : dans le cancer de la prostate par exemple, en cas de maladie non significative cliniquement, la pratique du sport permettrait de retarder la mise en route d'une ADT (androgen deprivation therapy) et d'éviter de surtraiter ces patients, avec tout ce que cela implique comme coût sociétal. L'hypothèse testée dans l'étude de Galvao et al. est que l'ajout d'une activité physique pendant cette période permettrait de retarder le recours au traitement actif, mais aussi de postposer la progression de la maladie, d'améliorer la qualité de vie et de mieux gérer les affects psychologiques inhérents à une situation au cours de laquelle un cancer diagnostiqué n'est pas traité⁽²⁾.
3. **Gérer les effets secondaires pendant et après le traitement** : on pourrait être réticent à l'idée d'encourager les patientes à la pratique d'une activité physique pendant la chimiothérapie... Pourtant, elle permettrait un meilleur contrôle des nausées chimio-induites, une amélioration de la qualité de vie, une réduction de la fatigue chimio-induite et des arthralgies sous hormonothérapie⁽³⁾. Concernant les patients sous ADT pour un cancer de la prostate, il a été démontré que l'exercice améliorerait la force musculaire, la fonction cardiorespiratoire, l'activité sexuelle et diminuait la fatigue pathologique⁽⁴⁾. Toujours chez ces patients, l'activité physique (30 minutes d'exercice aérobie 3x/semaine pendant 4 semaines) protégerait contre la toxicité rectale de la radiothérapie.



4. **Evolution à distance des traitements** : une méta-analyse de 2010 affirme que les patientes traitées pour un cancer du sein qui pratiquent une activité physique régulière présentent un risque de récurrence, de mortalité par cancer et de mortalité globale diminué de respectivement 24, 34 et 41% par rapport aux patientes inactives⁽⁵⁾. Un BMI inférieur à 30 kg/m² serait associé à un risque de rechute moindre chez les patientes survivant à un cancer mammaire hormono-sensible. Dans une étude un peu plus ancienne, publiée en 2006 par Meyerhardt et al., une cohorte de 573 patientes traitées pour un cancer colo-rectal de stades I à III a été observée. La pratique d'une activité physique de plus de 18 MET-heures/semaine (MET = metabolic equivalent task = équivalent métabolique ; 18 MET = course à 17.5 km/h) chez ces patientes a permis de réduire la mortalité spécifiquement liée au cancer de presque 50 %⁽⁶⁾ !

*une réduction de 49%
de la mortalité chez
les sujets effectuant plus
de 6h de marche
par semaine*

Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent ces observations sont multiples...

1. Système hormonal

On sait que l'exposition aux œstrogènes au long cours accroît le risque de cancer du sein. L'activité physique permet une régulation des taux d'hormones liées au stress et régule la production d'œstrogènes via une diminution du taux de FSH, ce qui peut être important en cas de cancer du sein hormono-sensible. La réduction du taux de masse grasseuse, siège de la conversion des androgènes en œstrogènes par l'aromatase, constitue également un élément protecteur vis-à-vis du développement de ce type de tumeur.

L'exercice physique permet aussi de diminuer la mortalité liée au cancer du sein via une réduction de l'insulinémie et une augmentation de la sensibilité à l'insuline.

En 2013, Runqvist et al. ont établi un lien entre l'exercice physique et les taux d'hormones de croissance (GH et IGF-1), diminuant lors d'un exercice prolongé, en « endurance », et qui augmenteraient à l'occasion d'un exercice en « résistance », ce qui pourrait laisser craindre un effet défavorable en termes de croissance et donc de progression oncologique. Toutefois, in vitro, on a montré une inhibition de la croissance cellulaire de cellules tumorales prostatiques exposées à du sérum prélevé après un effort ! Cette observation serait médiée via une augmentation des taux d'IGFBP-1 (IGF-1 binding protein) et une diminution des taux d'EGF (epidermal growth factor). La présence de récepteurs à EGF à la surface des cellules tumorales serait un facteur de mauvais pronostic, s'associant à un phénotype plus agressif⁽⁷⁾.

2. Inflammation et immunité

Il est bien établi que la cancérogénèse et la progression tumorale sont régulées par un processus complexe d'interactions entre la cellule tumorale, son microenvironnement et le milieu systémique, soit l'hôte. Une modulation du système immunitaire par l'exercice physique chez les patients cancéreux, pourrait bien inhiber l'oncogénèse⁽⁸⁾. Un état inflammatoire chronique (infections, obésité) peut induire un stress cellulaire prolongé, pouvant résulter en une transformation maligne. Des taux circulants élevés de cytokines inflammatoires, de facteurs pro-angiogéniques et d'hormones de croissance sont associés à un risque plus élevé de rechute et de mortalité liée au cancer dans le contexte de plusieurs tumeurs solides. Or, ces taux peuvent être réduits par la pratique de l'exercice. Enfin, ajoutons que l'inflammation chronique systémique est associée à un catabolisme majoré, donc à une fonte musculaire constituant un facteur de mauvais pronostic en termes de survie.

3. Microvascularisation tumorale

Concernant le micro-environnement, nous savons que les régions hypoxiques sont le siège d'une conversion des effecteurs du système immunitaire en éléments au phénotype immunosuppresseur. Via des modifications microvasculaires, l'exercice pourrait modifier la vascularisation tumorale et atténuer cet effet. Cette hypothèse est basée sur des études murines, soutenues par des études observationnelles chez l'homme. Ainsi, des patients souffrant de cancer de la prostate s'exerçant régulièrement présenteraient une vascularisation tumorale plus régulière, avec pour conséquences les effets évoqués ci-dessus⁽⁹⁾.

5. Epigénétique

Signalons ici que l'exercice pourrait modifier la régulation épigénétique de gènes suppresseurs de tumeur, avec un effet bénéfique sur la survie des patients, comme Zeng et al. l'ont montré chez des patientes traitées pour un cancer du sein. Le fait que les chromosomes des leucocytes des grands sportifs ont de plus grands télomères que ceux de la population normale est un autre élément intéressant relevant du domaine de l'épigénétique⁽¹⁰⁾.

Activité physique : Quoi? Quand? Pour quel patient?

Certaines guidelines recommandent une activité de type marche rapide à raison de 150 minutes par semaine (30 minutes/jour). D'après certaines études, la mise en œuvre de ces recommandations ne suffirait pas à diminuer l'adiposité, l'insulinorésistance, ni le niveau d'inflammation. De plus, les patients s'y tiendraient moins qu'à des séances de type « cardio », plus intenses et plus courtes, qui permettraient d'obtenir un effet favorable sur les paramètres sus-cités en une heure par semaine, voire moins ! Il semble en effet exister un lien entre l'intensité de l'exercice et son efficacité. Pour l'illustrer, mentionnons cette RCT multi-centrique australienne de 2013 par Galvao et al. qui a montré la supériorité de l'exercice encadré par rapport à l'entraînement effectué au domicile par le patient, supériorité en termes de condition physique globale, de condition cardiorespiratoire, de force musculaire et de capacités fonctionnelles à 6 mois. Ces bénéfices sont conservés au long cours grâce à la mise en œuvre ultérieure d'un programme d'entraînement à domicile. Notons également que l'existence de métastases osseuses chez ces patients ne contre-indique en rien l'exercice physique dans la mesure où ces patients n'ont pas présenté plus de douleurs, ni de fracture pathologique⁽¹¹⁾.

Le bénéfice de la pratique d'une activité physique semble varier en fonction du type de cancer. Le suivi durant 10 ans de 832 patients atteints d'un cancer du côlon a permis d'observer une réduction de 49% de la mortalité chez les sujets effectuant plus de 6h de marche par semaine. Chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, 3h d'exercice modéré par semaine suffiraient à réduire de manière significative la mortalité spécifiquement liée au cancer mammaire, avec un bénéfice particulier pour les patientes en surpoids, voire obèses porteuses de tumeurs hormono-sensibles⁽¹²⁾. En cas de cancer prostatique, 1h30 de marche rapide par semaine permettrait d'observer une diminution de la mortalité toute cause mais un exercice plus vigoureux serait nécessaire pour agir sur la mortalité directement liée à la maladie, avec une réduction de 61% du risque de mort par cancer de la prostate. Les patients ne semblent donc pas tous égaux face à une quantité d'activité physique donnée. Toutefois, différentes guidelines s'accordent actuellement sur les recommandations suivantes : 150 minutes de marche par semaine + 2 séances d'exercice de résistance.

Le timing par rapport à la prise en charge oncologique est aussi important. Dans une étude parue cette année, Squires et al. proposent le concept de « PRE-habilitation », qui implique de débiter l'activité physique AVANT le début des traitements oncologiques⁽¹³⁾. Ainsi, le patient optimise sa réserve cardiovasculaire, ce qui le protège par exemple de la cardiotoxicité de certains traitements systémiques. L'ajout de la notion de sport (minimum 150 minutes d'exercice d'intensité modérée par semaine ou minimum 75 minutes d'exercice vigoureux par semaine ou une combinaison des deux) à la mise en œuvre des 6 autres items de l'American Heart Association



(BMI <25 kg/m², tension artérielle <120/80 mmHg, glycémie à jeûn <100 mg/dL, cholestérolémie totale <200 mg/dL, régime alimentaire, éviction tabagique) autorise la réduction non seulement du risque cardiovasculaire mais aussi du risque oncologique. La pratique d'une activité physique avant de débiter une chimiothérapie potentialise son effet en modifiant la vascularisation tumorale, facilitant l'accès des drogues à la tumeur⁽¹⁴⁾.

A la phase post-thérapeutique précoce, les besoins de revalidation peuvent être assez spécifiques et les effets secondaires « directs » de la maladie et du traitement peuvent entraver la mise en route d'une revalidation « classique » : lymphoedème du membre supérieur après un curage axillaire, sarcome et amputation... Ainsi, il est essentiel, en plus des mesures générales, de mettre en place une revalidation ciblée en fonction des besoins du patient, éventuellement avec le concours de l'ergothérapeute ou encore d'un logopède.

Un coaching diététique serait aussi indiqué pour la plupart des sujets. En effet, la malnutrition peut constituer un obstacle à l'efficacité des traitements. A l'inverse, l'obésité constitue un facteur de risque pour plusieurs types de cancers (sein, endomètre, côlon...).

Conclusion

La pratique d'une activité physique nous paraît bien associée à de nombreux bénéfices au sein de la population des patients oncologiques. L'impact positif de l'exercice a été démontré à chaque étape de l'histoire naturelle de la maladie. Différents mécanismes ont été identifiés jusqu'à présent, qui relèvent notamment de processus endocriniens, inflammatoires, immunitaires ou encore épigénétiques. Au vu des données disponibles dans la littérature, il paraissait essentiel de mettre tout en œuvre afin de généraliser cette pratique, complément simple et efficace à la prise en charge de ces patients, en plus d'être peu coûteuse et inoffensive par rapport aux thérapies existantes.

LA REVALIDATION ONCOLOGIQUE AU CHC

Au vu des considérations développées ci-dessus, entre 2013 et 2015, le CHC a mené une étude prospective non randomisée visant à développer et affiner les programmes existants en matière de revalidation oncologique, à en évaluer l'efficacité et à la généraliser⁽¹⁵⁾. Cette étude, intitulée «*Amélioration de la qualité de vie et réintégration des femmes atteintes d'un cancer du sein, suivant un traitement adjuvant, par l'entraînement physique et l'encadrement du mode de vie*», a été développée sur base d'un projet initié en 2007 par le Werkgroep Oncologische Revalidatie (UZ Gent) et soutenue par un grant de l'INAMI.

Le recrutement a porté sur une septantaine de patientes majeures opérées d'un cancer du sein ayant terminé les traitements par radio- et/ou chimiothérapie. Par contre, elles pouvaient encore bénéficier d'une hormonothérapie ou d'un traitement par trastuzumab (Herceptine®).

L'intervention a consisté en un programme de revalidation s'étendant sur 12 semaines: 48 heures d'entraînement physique (vélo, course sur tapis roulant...) et 24 heures de sessions psycho-éducatives (alimentation, gestion du stress, sexualité...). Des mesures subjectives (questionnaires de qualité de vie, de fatigue...) et objectives (mesure du poids, calcul du BMI, test de force musculaire, test de distance parcourue en 6 minutes, ergospirométrie...) ont été réalisées à 3 temps distincts: avant revalidation (M0), en fin de revalidation (M3) et 3 mois après la fin du programme (M6). Un groupe expérimental et un groupe contrôle ont été constitués de manière non randomisée. Certaines différences significatives sont apparues entre les groupes. Ainsi, le groupe contrôle était plus âgé mais avait reçu moins de chimiothérapie que le groupe expérimental. Par contre, les patientes du groupe revalidé présentaient au départ un indice de santé globale moins favorable. Elles se sentaient aussi plus fatiguées et plus en retrait de la vie sociale. Selon les autres critères, les groupes étaient comparables (tableau 1).

tableau 1: Caractéristiques des patientes

	Groupe contrôle (21)	Groupe revalidé (47)	p
Age (moyen)	63	50	<0.0001
Chimiothérapie (%)	62	87	<0.005
Délai moyen d'inclusion (jours)	195	95	<0.0001
Santé globale < EORTC (%)	69	57	0.02
Activités sociales < EORTC (%)	80	66	0.04
Fatigue < EORTC (%)	36	50	0.03
Fatigue < FACIT (%)	30	44	0.02

Remarque: pas d'autre différence dans les variables au temps M0 (inclusion) entre les 2 groupes

La revalidation oncologique

Reprendre
une activité physique
après un cancer,
tout en douceur...



Clinique Notre-Dame
Médecine physique et oncologie
Rue Basse Hermalle 4
4681 Hermalle-sous-Argenteau



La revalidation oncologique

Reprendre
une activité physique
après un cancer,
tout en douceur...



Clinique Saint-Joseph
Médecine physique et oncologie
Rue de Hesbaye 75
4000 Liège



Nonobstant la taille limitée de l'échantillon, nous avons pu dégager des résultats significatifs en faveur du groupe ayant bénéficié de la revalidation.

- Concernant les mesures subjectives : amélioration du sentiment de santé global, diminution de la sensation de fatigue, amélioration du rôle fonctionnel et du niveau d'activité physique. Nous n'avons par contre pas observé d'impact positif sur le plan cognitif, peut-être en raison d'un recul insuffisant. Concernant les affects psychologiques, nous avons observé un effet bénéfique sur le psychisme et l'humeur directement en post-revalidation avec dégradation à distance (perte de la dynamique de groupe?).
- Concernant les mesures objectives : amélioration des performances physiques dans le groupe expérimental (test de marche, cycloergomètre, dynamomètre), pas de modification significative du BMI. Enfin, peut-être en raison de leur plus jeune âge moyen, les patientes du groupe contrôle étaient d'emblée plus performantes en termes de capacité d'effort (tableau 2, figure 1).

tableau 2: **Activité physique objective (test de marche et ergospirométrie)**

	C		E	
	M0	M3	M0	M3
6MWT (mètres)	449.7 (N=19)	486.2 (N=14)	490.6 (N=47)	549 (N=47) (p < 0.0001)
VO2 max. relative (ml.kg-1.min-1)	18.9 (N=20)	17,3 (N=16)	19.9 (N=47)	21.4 (N=47) (p = 0.019)
W max. relative (watts.kg-1)	1.06 (N=20)	1.04 (N=16)	1.25 (N=47)	1.44 (N=47) (p = 0.0001)

légende: 6MWT = 6-Minute Walk Test; VO2 max. relative = consommation en oxygène maximale rapportée au poids en kilogrammes; W max. relative = puissance maximale rapportée au poids en kilogrammes.

interprétation: plus le résultat est élevé, plus il est favorable. Pour les 3 tests, les 2 groupes («C» et «E») sont comparables à M0. Au sein du groupe contrôle («C»), il n'y a pas de différence significative entre M0 et M3, contrairement à ce qui est observé au sein du groupe étude («E») entre les 2 temps.

Notre étude a donc confirmé l'effet bénéfique de la pratique d'une activité physique sur le sentiment de vitalité et sur la qualité de vie en général, aussi retrouvé dans d'autres études antérieures. Globalement, les améliorations retrouvées dans notre groupe expérimental par rapport au groupe contrôle, que ce soit en matière de qualité de vie, de fatigue ou encore de fonction cardiorespiratoire (ergospirométrie) ont déjà été rapportées dans d'autres études européennes et internationales. Nous n'avons par contre, peut-être en raison

de la taille de notre population étudiée, pas pu démontrer d'efficacité en termes d'affects psychologiques (ie troubles dépressifs...), de fonction cognitive, ni de modification de la composition corporelle.

Le programme de revalidation oncologique a été relancé en décembre 2017 sur les sites de Saint-Joseph et de Hermalle-sous-Argenteau. Il ne se limite plus aux patientes traitées pour un cancer du sein mais s'ouvre à toutes les histologies. Chaque cycle dure 9 semaines et comporte des séances d'activité physique et des sessions psycho-éducatives aux sujets divers. Les patients sont notamment initiés à la méditation en pleine conscience, dont les bienfaits sont également de plus en plus étudiés. Une prise en charge diététique est également proposée ainsi qu'un conseil en image.



figure 1: Puissance maximale relative aux 2 premiers temps d'évaluation

Références

1. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 186: 13-42.
2. Galvão DA, Hayne D, Frydenberg M et al. Can exercise delay transition to active therapy in men with low-grade prostate cancer? A multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2018 Apr 20; 8(4): e022331. doi:10.1136/bmjopen-2018-022331.
3. Zhang X, Li Y, Liu D. Effects of exercise on the quality of life in breast cancer patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2018 Jul 21. doi: 10.1007/s00520-018-4363-2. [Epub ahead of print].
4. Cormie P, Galvão DA, Spry N et al. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomised controlled trial. *BJU Int.* 2015 Feb; 115(2): 256-66. doi:10.1111/bju.12646. Epub 2014 Jul 27.
5. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol.* 2011 Sep; 28(3): 753-65. doi:10.1007/s12032-010-9536-x. Epub 2010 Apr 22.
6. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 1; 24(22): 3527-34. Epub 2006 Jul 5.
7. Rundqvist H, Augsten M, Strömberg A et al. Effect of acute exercise on prostate cancer cell growth. *PLoS One.* 2013 Jul 5; 8(7): e67579. doi:10.1371/journal.pone.0067579.
8. Koelwyn GJ, Wennerberg E, Demaria S et al. Exercise in regulation of inflammation-immune axis function in cancer initiation and progression. *Oncology (Williston Park).* 2015 Dec; 29(12): 214800.
9. Van Blarigan EL, Gerstenberger JP, Kenfield SA et al. Physical activity and prostate tumor vessel morphology: data from the health professionals follow-up study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015; 8: 962-7.
10. Rezapour S, Shiravand M, Mardani M. Epigenetic changes due to physical activity. *Biotechnol Appl Biochem.* 2018 Aug 25. doi: 10.1002/bab.1689. [Epub ahead of print].
11. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N et al. Exercise preserves physical function in prostate cancer patients with bone metastases. *Med Sci Sports Exerc.* 2018 Mar; 50(3): 393-399. doi:10.1249/MSS.0000000000001454.
12. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA.* 2005; 293: 2479-86.
13. Squires RW, Shultz AM, Herrmann J. Exercise training and cardiovascular health in cancer patients. *Curr Oncol Rep.* 2018 Mar 10; 20(3): 27. doi:10.1007/s11912-018-0681-2.
14. Schadler KL, Thomas NJ, Galie PA et al. Tumor vessel normalization after aerobic exercise enhances chemotherapeutic efficacy. *Oncotarget.* 2016 Oct 4; 7(40): 65429-65440.
15. Marechal S. Revalidation oncologique et réinsertion professionnelle: revue de la littérature, projets passés et en cours. Travail de fin d'études présenté en vue de l'obtention du master complémentaire en oncologie médicale. Année académique 2017-2018.

Rendez-vous

	Oncologie	Médecine physique
Clinique Saint-Joseph	04 224 89 90	04 224 88 91
Clinique de l'Espérance	-	04 224 67 30
Clinique Saint-Vincent	04 239 47 00	04 239 47 00
Clinique Notre-Dame Waremmé	019 33 94 41	019 33 94 41
Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70	04 374 70 65
Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00	087 21 37 00



Éléments de prise en charge de la pathologie métastatique rachidienne

1. Introduction

L'os est le plus fréquent site de dissémination métastatique et mobilise d'importantes ressources de soins de santé⁽¹⁾. Les avancées thérapeutiques ont prolongé la survie des patients présentant des métastases osseuses, mais la morbidité associée aux sous-localisations rachidiennes reste significative avec de nombreuses situations nécessitant une chirurgie pour décompression neurologique⁽²⁾.

La grande variété de présentation clinique et de réponse tumorale requiert une approche multidisciplinaire.

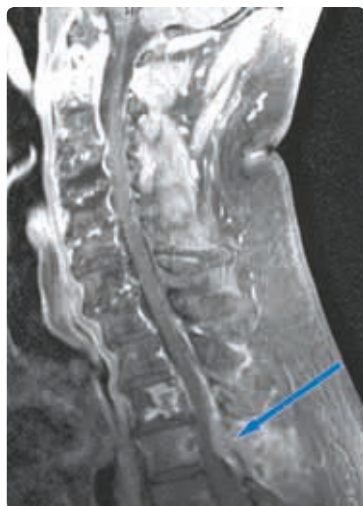
2. Mise au point

2.1. Aspects généraux

En prélude à la mise au point paraclinique, deux aspects nous paraissent importants :

- Le premier est l'exploration d'une **fracture vertébrale de faible impact**, en particulier s'il existe un contexte oncologique.
- Le deuxième est qu'il faut systématiquement pousser les explorations aux niveaux sus-jacents en cas de suspicion de compression neurologique rachidienne si les niveaux sémiologiquement ciblés par l'IRM ne sont pas contributifs.

Cette réflexion devient moins capitale avec les appareillages d'IRM permettant l'acquisition systématique de séquences médullaires « in toto », mais il est nécessaire de rester attentif au fait qu'un syndrome compressif rachidien peut parfois donner un tableau partiel où le niveau lésionnel **n'est pas toujours net sur le versant syndromique**.



Une paraparésie sans niveau sensitif évident peut, par exemple, être d'origine cervicale inférieure ou dorsale supérieure (figure 1).

figure 1: Patient de 64 ans avec hépatocarcinome développant une paraparésie sans niveau sensitif avec une IRM montrant une épidualite avec effet de masse sur le cordon médullaire nécessitant décompression chirurgicale

En corollaire, en cas d'imagerie rachidienne séquentielle, il faudra rester vigilant aux zones de jonction des différentes acquisitions afin de s'assurer qu'il n'existe pas de segment non exploré et potentiellement contributif.

2.2. Explorations complémentaires

La mise au point radiologique constitue un pilier central de planification thérapeutique. Elle permet tout d'abord de guider l'**approche biopsique percutanée** si requise.

Le **scanner** permet la détection de destructions trabéculaires ou corticales, l'évaluation d'extension dans les tissus mous et l'implication de structures neurovasculaires⁽³⁾.

La **scintigraphie osseuse** au technétium-99m permet de dépister des foyers métastatiques osseux au travers d'une majoration d'activité ostéoblastique constituant un marqueur non spécifique de processus tumoral. Elle est particulièrement adaptée à un screening corps entier⁽⁴⁾. Sa résolution spatiale n'est pas suffisante pour une planification chirurgicale ou radiothérapeutique.

Si, initialement, le **PETscanner** au 18-FDG était plus sensible que la scintigraphie pour des lésions ostéolytiques et limité face à des métastases ostéoblastiques qui présentent une activité métabolique plus faible, ce n'est plus le cas actuellement grâce aux caméras hybrides PET-CT qui s'avèrent très performantes pour la détection des métastases osseuses, qu'elles soient condensantes, lytiques ou mixtes⁽⁵⁾. Les avancées technologiques permettent également des résolutions spatiales plus discriminantes (de 4 à 1 mm) tout en diminuant l'irradiation.

Enfin, l'**IRM** est particulièrement performante dans la délimitation de l'envahissement des tissus mous et dans l'évaluation d'une compression neurologique, notamment médullaire. Elle apparaît également plus sensible et plus spécifique que la scintigraphie dans la détection de l'envahissement osseux⁽⁶⁾.

3. Analyse génétique et personnalisation du traitement

L'analyse génétique a révolutionné la prise en charge des tumeurs métastatiques dans des perspectives de thérapies ciblées. Elle doit faire partie intégrante de la réflexion de prise en charge du patient présentant une ou des métastase(s) rachidienne(s). La chirurgie doit ainsi s'adapter à la situation spécifique du patient en regard, notamment, du pronostic et de la qualité de vie.

Selon les situations, une chirurgie trop lourde ou retardée pourrait ne pas être globalement bénéfique en regard de la survie tandis que, dans d'autres cas, l'option conservatrice pourrait être préjudiciable pour le décours fonctionnel vis-à-vis d'un tableau qui présenterait plusieurs lignes de traitement supplémentaires.

Face à cette nécessité, plusieurs **systèmes d'évaluation pronostique** ont été constitués et réévalués. Dans les plus répandus, on citera le score de Tokuhashi⁽⁷⁾ repris au tableau 1.

tableau 1: Facteurs prédictifs: le score de Tokuhashi modifié⁽⁷⁾

Facteurs prédictifs	points
Condition générale	
• Mauvaise (KPS entre 10 % et 40 %)	0
• Moyenne (KPS entre 50 % et 70 %)	1
• Bonne (KPS entre 80 % et 100 %)	2
Nombre de foyers osseux non rachidiens	
• 3 ou plus	0
• 1 à 2	1
• 0	2
Nombre de métastases rachidiennes	
• 3 ou plus	0
• 1 à 2	1
• 0	2
Métastase(s) viscérale(s)	
• Non résécable(s)	0
• Résécable(s)	1
• Absentes	2
Néoplasie primitive	
• Poumon, ostéosarcome, estomac, vessie, œsophage, pancréas	0
• Foie, vésicule biliaire, non identifié	1
• Autres	2
• Reins, utérus	3
• Rectum	4
• Thyroïde, sein, prostate, carcinoïde	5
Déficit moteur sous-lésionnel	
• Complet	0
• Incomplet	1
• Absent	2

Catégories pronostiques	
0 à 8 points	85 % de survie inférieure à 6 mois
9 à 11 points	73 % de survie supérieure à 6 mois et 30 % de survie supérieure à 1 an
12 à 15 points	95 % de survie supérieure à 1 an

Bien que sa valeur prédictive ait été remise en cause pour certaines histologies, il présente néanmoins l'avantage de rappeler les éléments qui doivent être intégrés à la réflexion carcinologique globale.

Les tendances actuelles laissent également supposer que la caractérisation cytogénétique des néoplasies et leur réponse aux thérapies ciblées peuvent s'avérer plus déterminantes dans le pronostic que l'extension tumorale locorégionale ou le nombre de métastases au diagnostic.

On mentionnera pour exemple la mutation d'EGFR dans le cancer pulmonaire non à petites cellules, ainsi que la mutation BRAF dans le mélanome.

Des **systèmes intégratifs d'évaluation** seront donc à développer avec une stratification permettant de compiler la caractérisation cytogénétique des métastases, ainsi que des éléments anatomiques et cliniques, tels que ceux du score de Tokuhashi.

Pour le chirurgien, il est d'ores et déjà utile d'appréhender ce comportement biologique de la tumeur primitive et la manière avec laquelle il impacte le pronostic, ainsi que le choix opératoire potentiel.

4. La radiothérapie

La conception la plus courante est de faire précéder la radiothérapie par la chirurgie, ce qui reste d'application pour différentes situations d'instabilité ou de compression neurologique décrites plus bas.

Plusieurs techniques radiothérapeutiques ont modifié ce cheminement, notamment la radiothérapie stéréotaxique (**SBRT** ou stereotactic body radiotherapy). Elle permet une majoration des doses sur la cible, rendant sensible des métastases qui étaient résistantes à la radiothérapie conventionnelle, tout en visant à réduire la dosimétrie sur les tissus sains, en particulier neurologiques⁽⁸⁾.

Son positionnement peut être considéré :

- en première intention (pour autant qu'il n'y ait pas d'instabilité ou de compression neurologique)
- en post-opératoire
- pour une réirradiation après thérapie conventionnelle
- dans un but antalgique dans des situations palliatives

Dans la réflexion mécanique, on gardera néanmoins à l'esprit que cette technique peut parfois entraîner des fractures vertébrales retardées⁽⁹⁾.

5. La chirurgie

5.1. Aspect carcinologique

Dans de nombreuses situations, la chirurgie ne peut pas offrir une résection suffisante d'un point de vue carcinologique. L'envahissement épidural ou des tissus paravertébraux, l'implication de structures neurologiques et la lourdeur des procédures de vertébroectomie radicale sont autant de facteurs limitants, surtout en regard de la modification du paysage thérapeutique impliquant des solutions multidisciplinaires ciblées.

L'aspect chirurgical doit donc toujours être réfléchi avec la **perspective conjointe d'une radiothérapie**.

Plus récemment a ainsi émergé le concept de **chirurgie de séparation** qui consiste en une résection chirurgicale partielle visant surtout à créer une marge entre la lésion et les tissus sains critiques afin de faciliter et d'optimiser secondairement la dosimétrie radiochirurgicale en vue d'une majoration de dose sur le tissu pathologique⁽¹⁰⁾. Des résultats encourageants ont pu être publiés, mais il reste encore difficile de standardiser le degré de marge à créer par la chirurgie.

Sur l'aspect carcinologique, la chirurgie permet également de **biopsier** un tissu suspect pour confirmation diagnostique ou suivi mutationnel quand les techniques percutanées ne sont pas envisageables ou se sont avérées infructueuses.

5.2. Aspect neuroprotecteur

La chirurgie s'emploie également à décompresser des structures neurologiques symptomatiques ou menacées.

Il peut s'agir d'un **conflit monoradiculaire** au niveau d'un foramen, mais on évoquera surtout les conflits canaux qui, selon le niveau considéré, peuvent donner lieu à une **médullopathie** ou à un **syndrome de queue de cheval**.

Les principales sources de conflit sont représentées par l'épidurite néoplasique, la fracture pathologique avec recul du mur postérieur ou encore le tassement vertébral induisant une cyphose neurotoxique, en particulier dans la région dorsale, notamment parce que le cordon médullaire est fixé par le ligament dentelé. Cette dernière situation implique immanquablement une ostéosynthèse de réduction.

La **laminectomie** (abord postérieur) et la **somatotomie** (ouverture corporelle par abord antérieur) sont les techniques de décompression neurologique les plus courantes. Elles doivent intégrer les aspects mécaniques de stabilité rachidienne qui peuvent justifier l'usage conjoint d'un matériel de fixation.

Dans ces cas de figure, la chirurgie est considérée **avant la radiothérapie**, attitude dont la pertinence a pu être montrée par la méta-analyse de Klimo et Schmidt⁽¹¹⁾.

5.3. Aspect mécanique

De par son atteinte à l'intégrité anatomique du rachis, un foyer métastatique peut contribuer au développement d'une instabilité, génératrice de déformation, de douleur ou de conflit neurologique.

La chirurgie dispose de plusieurs systèmes de fixation permettant de **stabiliser une fracture pathologique**, que ce soit par voie postérieure ou antérieure.

Selon les nécessités, dans les abords postérieurs, on compte notamment des montages et dispositifs permettant de s'ancrer via des vissages :

- dans l'écaïlle occipitale
- dans les masses latérales de l'atlas
- dans les massifs articulaires du rachis cervical sub-axial
- dans les pédicules dorsolombaires
- dans les ailerons sacrés et les ailes iliaques

Les abords antérieurs comprennent essentiellement les somatotomies avec cages expansibles et plaques vissées (figure 2).

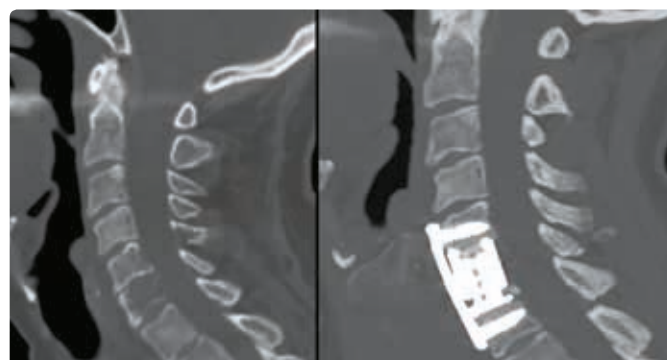


figure 2: Patiente de 66 ans avec carcinome mammaire développant une lyse corporelle de C6 sur métastase nécessitant résection et stabilisation par cage expansible et plaque antérieure vissée (avec nos remerciements au Dr Pierre Reginster pour les reconstructions en MIP)

L'instabilité potentielle est liée au type de métastase, au niveau vertébral, à l'étendue de la lésion, ainsi qu'à la localisation de celle-ci au sein de la vertèbre, sans oublier les déformations éventuelles déjà engendrées. En 2010, un consensus du Spine Oncology Study Group a formulé un score standardisé (le « **Spinal Instability Neoplastic Score** ») basé sur plusieurs revues de littérature⁽¹²⁾ et qui implique l'addition de cinq composantes radiologiques et d'une composante clinique (tableau 2). Deux exemples illustratifs sont repris en figures 3 et 4.

tableau 2: Le score de stabilité «SINS»
(Spinal Instability Neoplastic Score) ⁽¹²⁾

Items	points
Localisation	
• Jonctionnelle (occiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
• Segment mobile (C3-C6, L2-L4)	2
• Segment semi-rigide (T3-T10)	1
• Segment rigide (S2-S5)	0
Doubleur	
• Mécanique	3
• Non mécanique et occasionnelle	1
• Absente	0
Lésion osseuse	
• Lytique	2
• Mixte	1
• Condensante	0
Alignement rachidien	
• Subluxation ou translation	4
• Cyphose ou scoliose de novo	2
• Normal	0
Perte de hauteur vertébrale	
• Au moins 50 %	3
• Moins de 50 %	2
• Absente mais au moins 50 % d'infiltration du corps vertébral	1
• Aucun des précédents items	0
Atteinte postérolatérale	
• Bilatérale	3
• Unilatérale	1
• Absente	0
Interprétation	
0 à 6 points	Stabilité
7 à 12 points	Instabilité imminente
13 à 18 points	Instabilité



figure 3: Patiente de 50 ans avec carcinome mammaire présentant une métastase lytique de petite taille au niveau du corps de L4 sans douleur, ni déformation anatomique, qui sera référée directement pour une radiothérapie ciblée

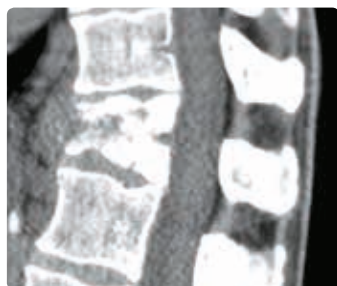


figure 4: Patient de 52 ans présentant une fracture pathologique avec bascule cyphotique de D12 sur métastase partiellement lytique dans un contexte d'adénocarcinome pulmonaire avec également deux autres foyers osseux extrarachidiens. Sur le versant rachidien, il sera traité par ostéosynthèse D11/L1 percutanée avant traitement radiothérapeutique

5.4. Raffinements

Abords percutanés

Dans les techniques opératoires qui sont venues compléter l'arsenal thérapeutique en matière de métastases rachidiennes, on compte les **abords percutanés minimalement invasifs** qui permettent de réaliser des ostéosyntheses avec des cicatrices plus petites comprenant des dissections musculaires moins larges et plus propices à une radiothérapie post-opératoire plus rapide ⁽¹³⁾. La technique de base comporte la visée des pédicules de façon percutanée au moyen d'aiguilles de guidage et de broches sous contrôle d'imagerie bi-plan ou multiplan. Les vis spécifiques sont canulées et sont enfilées sur les guides avant d'être positionnées. Des ancillaires adaptés permettent alors la mise en place des tiges d'arrimage et leur verrouillage.

Au CHC, nous utilisons ces techniques avec l'**O-Arm** qui permet des reconstructions radiologiques per-opératoires dans les différents plans, ce qui fournit un contrôle direct du positionnement avant la fermeture. Cet appareillage peut également être intégré au système de **neuronavigation** (figure 5), en particulier pour les pédicules dorsaux supérieurs qui peuvent être de très petite taille et dont la visualisation purement radioscopique est fréquemment malaisée pour des raisons d'environnement anatomique ⁽¹⁴⁾.



figure 5: Neuronavigation rachidienne pour ostéosynthèse dorsale supérieure

Matériel d'ostéosynthèse

Plusieurs évolutions des systèmes de fixation permettent d'**augmenter la résistance** au descellement. C'est le cas des vis perforées autorisant l'injection complémentaire de ciment, ainsi que des vis expansibles, qui présentent une couronne de dilatation s'ouvrant avec le serrage.

On mentionnera également les dispositifs en **PEEK** (poly-ether-ether-ketone) **renforcés de fibres de carbone** qui offrent une neutralité radiologique plus importante, réduisant les artéfacts au scanner, ainsi qu'en IRM, ce qui est utile pour le suivi oncologique. Ils génèrent également moins d'effets d'atténuation et de diffusion lors de la radiothérapie post-opératoire.

Monitoring électrophysiologique

Le monitoring électrophysiologique permet d'étudier la conduction nerveuse centrale par **potentiels évoqués** ou périphérique par

Le chirurgien aura pour ambition de réaliser le geste le moins lourd possible.

stimulation radiculaire durant la chirurgie. Il nécessite certaines spécificités anesthésiques et permet d'augmenter la sécurité chirurgicale dans les abords intraduraux.

Nous l'utilisons plus particulièrement pour les métastases médullaires⁽¹⁵⁾, ainsi que pour les lésions entretenant un rapport anatomique étroit avec la queue de cheval.

6. Conclusion

Comme dans toute situation oncologique, le patient présentant une pathologie métastatique rachidienne nécessite une discussion multidisciplinaire permettant d'évaluer le pronostic à la lumière de paramètres cliniques, mais surtout cytogénétiques, l'intérêt d'une chirurgie de stabilisation, de décompression ou de cytoréduction et la perspective d'une radiothérapie locale.

Le chirurgien aura pour ambition de réaliser un geste le moins lourd possible, visant un résultat diligent ou une sécurisation mécanique rapide et interférant aussi peu que possible avec la prise en charge oncologique globale.

Le dialogue thérapeutique entre les différents intervenants et avec le patient restera permanent.

Rendez-vous

	Neurochirurgie
• Clinique Saint-Joseph	04 224 89 10
• Clinique de l'Espérance	-
• Clinique Saint-Vincent	-
• Clinique Notre-Dame Waremmé	019 33 94 41
• Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70
• Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00

Références

1. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical Cancer Research*, 2006, 12 (Pt 2): 6243s–6249s.
2. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine*, 2001, 26: 298–306.
3. Snyder BD, Cordio MA, Nazarian A et al. Noninvasive prediction of fracture risk in patients with metastatic cancer to the spine. *Clinical Cancer Research*, 2009, 15: 7676–7683.
4. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *European Urology*, 2012, 62: 68–75.
5. Morris PG, Lynch C, Feeney JN et al. Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28: 3154–3159.
6. Eustace S, Tello R, DeCarvalho V et al. A comparison of whole-body turboSTIR MR imaging and planar 99mTc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *American Journal of Roentgenology*, 1997, 169: 1655–1661.
7. Aoude A, Fortin M, Aldebeyan S et al. The revised Tokuhashi score: analysis of parameters and assessment of its accuracy in determining survival in patients afflicted with spinal metastasis. *European Spine Journal*, 2018, 27(4): 835–840.
8. Jabbari S, Gerszten PC, Ruschin M et al. Stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: practice guidelines, outcomes, and risks. *Cancer Journal*, 2016, 22(4): 280–289.
9. Sahgal A, Whyne CM, Ma L et al. Vertebral compression fracture after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Lancet Oncology*, 2013, 14(8): e310–e320.
10. Laufer I, Iorgulescu JB, Chapman T et al. Local disease control for spinal metastases following separation surgery and adjuvant hypofractionated or highdose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients. *Journal of Neurosurgery (Spine)*, 2013, 18(3): 207–214.
11. Klimo P, Schmidt MH. Surgical management of spinal metastases. *Oncologist*, 2004, 9: 188–196.
12. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine*, 2010, 35: E1221–29.
13. Hamad A, Vachtsevanos L, Cattell A et al. Minimally invasive spinal surgery for the management of symptomatic spinal metastasis. *British Journal of Neurosurgery*, 2017, 31(5): 526–530.
14. Tajsic T, Patel K, Farmer R et al. Spinal navigation for minimally invasive thoracic and lumbosacral spine fixation: implications for radiation exposure, operative time, and accuracy of pedicle screw placement. *European Spine Journal*, 2018, 27(8): 1918–1924.
15. Verla T, Fridley JS, Khan AB et al. Neuromonitoring for intramedullary spinal cord tumor surgery. *World Neurosurgery*, 2016, 95: 108–116.



La leucémie lymphoïde chronique

Prise en charge et traitement

1. Epidémiologie

La leucémie lymphoïde chronique est la forme la plus fréquente des leucémies de l'adulte (25% des cas) avec une incidence de 4,2 nouveaux cas/100.000 habitants/an en Europe et aux Etats-Unis.

Il s'agit d'une pathologie du sujet âgé, avec 70% des patients âgés de plus de 65 ans. Les facteurs prédisposants sont mal connus, une infection préalable étant souvent mise en avant; il existe également des facteurs génétiques avec une histoire familiale dans environ 10% des cas.

2. Diagnostic ^(1,2)

Il est établi sur une formule sanguine, un frottis sanguin et une cytométrie en flux (typage lymphocytaire).

L'analyse de la moelle osseuse n'est pas nécessaire au diagnostic mais devra être réalisée au moment d'instaurer un traitement (cf point 7).

De même, un bilan tomодensitométrique n'est généralement pas recommandé en routine.

- la formule montre une lymphocytose sanguine supérieure à 5.000/mm³.
- le frottis sanguin, réalisé par le biologiste, décrit des lymphocytes à chromatine dense ou mottée et des ombres de Gumprecht (cellules éclatées et réduites à une ombre nucléaire) (figure 1).
- la cytométrie en flux révèle une population monoclonale avec un immunophénotype spécifique (CD5+ CD19+ CD23+)

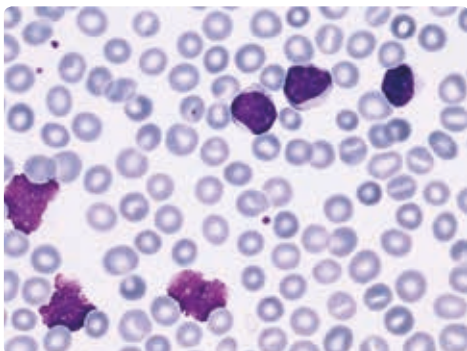


figure 1: Sang périphérique de LLC avec 3 lymphocytes tumoraux et 3 ombres de Gumprecht

Le score de Matutes, qui se base sur la présence ou l'absence de 5 marqueurs de surface, et qui est donc réalisé sur le sang périphérique, confirme le diagnostic avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 99% si ce score est élevé (4 ou 5 points).

3. Présentation clinique

Très généralement, les patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, qui est posé à l'occasion d'une prise de sang de routine qui montre l'existence d'une lymphocytose.

Vingt-cinq pourcent des patients présentent des adénopathies, 15% une organomégalie et 5% des symptômes B (fièvre > 38°C, sudations nocturnes, perte de poids > 10% sur une période de 6 mois).

4. Classification

Il existe deux classifications, celle de Binet, principalement utilisée en Europe (tableau 1), et celle de Rai, utilisée aux Etats Unis.

Pronostic	Stade Binet	Définition	Survie médiane (2010)	% LLC
Bon	A	Lymphocytose + jusque 2 aires ganglionnaires atteintes	> 15 ans	75 %
	A'	Idem mais lymphocytose < 30.000/mm ³ et Hb > 12 g/dl	> 15-20 ans	60 %
	A''	Idem mais lymphocytose > 30.000/mm ³ ou Hb < 12 g/dl	7-10 ans	15 %
Intermédiaire	B	Lymphocytose + au moins 3 aires ganglionnaires atteintes	5-8 ans	18 %
Mauvais	C	Lymphocytose et Hb < 10g/dl ou plaquettes < 100.000/mm ³	< 4 ans	7 %

NB: 5 'aires' ganglionnaires: tête+cou, creux axillaire, splénomégalie, hépatomégalie, région inguinale

La leucémie lymphoïde chronique présente une incidence de 4,2 nouveaux cas par 100.000 habitants par an en Europe.

Elles sont simples à utiliser puisque basées uniquement sur l'examen clinique et sur l'hémogramme.

Elles ont essentiellement une valeur pronostique pour la survie des patients mais elles ne permettent pas au diagnostic d'identifier les patients dont la maladie sera d'évolution indolente ou agressive, ni de prédire la réponse au traitement.

5. Facteurs pronostiques

Compte tenu de la limitation des classifications de Rai et Binet, de nombreux facteurs pronostiques ont été identifiés :

- âge, sexe, échelle de performance
- temps de doublement des lymphocytes
- importance et aspect de l'infiltration médullaire
- dosage du lactate déshydrogénase (LDH), toujours important en hématologie
- caryotype conventionnel
- technique de fluorescence in situ (FISH) (chromosomes 13q, 11q del 17p, trisomie 12)
- biologie moléculaire (statut mutationnel chaînes lourdes immunoglobulines, CD 38, ZAP-70)

6. Indications de la mise en route d'un traitement⁽³⁻⁶⁾

De nombreux patients sont « stressés » par l'évolution de leur taux de globules blancs (ou de lymphocytes). Néanmoins, la lymphocytose n'est pas un critère de mise en route d'une chimiothérapie.

Les symptômes de leucostase liés à l'hyperviscosité sanguine et à la formation de thrombi n'apparaissent généralement qu'avec un taux de globules blancs supérieur à 100.000/mm³ en particulier dans la leucémie lymphoïde chronique étant donné la petite taille des cellules.

Les patients nouvellement diagnostiqués avec une maladie asymptomatique de stade Binet A-B ne doivent pas être traités étant donné que certains d'entre eux ne présenteront jamais une progression de leur maladie.

La chimiothérapie doit donc être réservée aux stades avancés (stade Binet C) ou aux patients avec une maladie active définie comme suit :

- temps doublement lymphocytes < 6 mois ou augmentation > 50 % sur 2 mois si > 30.000 au départ

- splénomégalie importante (≥ 6 cm sous le rebord costal) ou symptomatique
- masse ganglionnaire importante ≥ 10 cm) ou symptomatique
- insuffisance médullaire progressive avec cytopénies
- anémie ou thrombocytopénie auto-immune ne répondant pas aux corticoïdes
- symptômes liés à la maladie (cf symptômes B définis au point 3 + fatigue extrême avec échelle performance OMS ≥ 2 [patient incapable d'effectuer des activités, alité ou au fauteuil plus de la moitié de la journée ou en permanence]).

7. Quel traitement proposer aux patients ? ⁽³⁻⁶⁾

Avant d'initier un traitement, il est important d'évaluer plusieurs types de facteurs :

- facteurs liés aux patients tout d'abord (âge, échelle de performance selon l'OMS, comorbidités, fonction rénale et capital médullaire, souhait du patient)
- facteurs liés à la maladie (en particulier délétion 17p et/ou mutation p53 qui sont des facteurs de mauvais pronostic et de mauvaise réponse au traitement conventionnel)
- facteurs liés au traitement (importance et durée de réponse, contre-indications et toxicités attendues des différents types de chimiothérapie)

Chez les patients avec une bonne échelle de performance ou « fit » pour reprendre le terme anglo-saxon, la chimiothérapie de référence est le schéma R-FC associant un anticorps monoclonal anti-CD20 (antigène de surface des lymphocytes B), le rituximab, à une chimiothérapie à base de fludarabine et cyclophosphamide.

Le taux de réponse (étude CLL8) est exceptionnel, à savoir 95,1% dont 44,1% de réponse complète.

Un tiers des patients traités par ce schéma n'ont pas progressé après un suivi médian de 14 ans et sont probablement guéris de leur maladie ; il s'agit principalement des patients avec un status muté des chaînes lourdes d'immunoglobulines.

La bendamustine peut remplacer l'association fludarabine-cyclophosphamide, avec des résultats un peu moins bons mais avec moins de toxicités, notamment en termes de cytopénies, ce qui permet d'utiliser l'association R-Bendamustine chez des patients plus âgés.

Par contre, chez les patients avec une délétion 17p ou une mutation p53, le taux de réponse du R-FC n'est que de 65% avec seulement 5% de réponses complètes, et il est donc préférable d'offrir aux patients d'autres options thérapeutiques (nouvelles molécules (cf ci-dessous), voire allogreffe chez les patients jeunes).

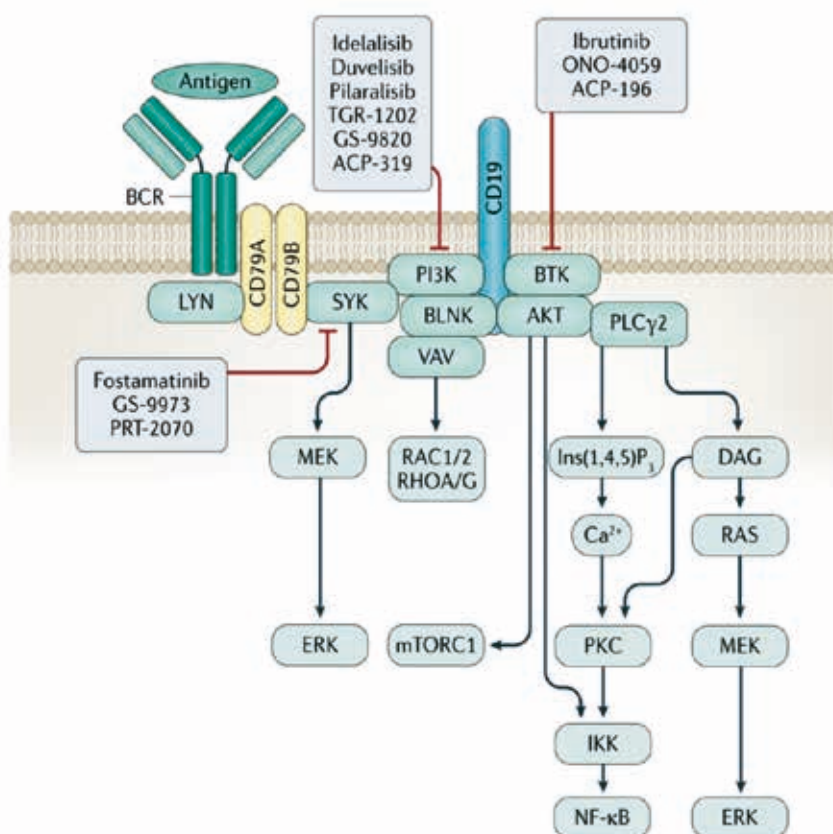
Chez les patients âgés ou avec une échelle de performance médiocre («unfit»), le chlorambucil reste une option, étant donné sa faible toxicité. Il peut être combiné aux anticorps monoclonaux anti-CD20 à savoir le rituximab, dont nous disposons depuis de nombreuses années, et, plus récemment, l'obinutuzumab et l'ofatumumab.

Dans l'étude CLL11 qui s'adresse aux patients âgés et/ou «unfit», les taux de réponse et de réponse complète sont 31,4% et 0% pour le chlorambucil, 65,7% et 8,3% pour l'association chlorambucil-rituximab, et 77,3% et 22,2% pour l'association chlorambucil-obinutuzumab.

Parmi les nouvelles molécules, dont les cibles sont multiples (figure 2), nous disposons de résultats d'études de phase II ou III pour 3 d'entre elles :

- l'ibrutinib : il s'agit d'un inhibiteur oral de la Bruton Tyrosine Kinase (BTKi) ; dans l'étude RESONATE chez les patients en rechute ou réfractaires non candidats aux analogues de purine (fludarabine) (rechute moins de 24 mois après première ligne de chimiothérapie, délétion 17p, âge > 70 ans, comorbidités), le taux de réponse est de 83% dont 23% de réponse complète. Cette molécule est donc actuellement intégrée en première ligne chez les patients de mauvais pronostic cytogénétique.
- l'idelalisib : inhibiteur oral de la phosphatidylinositol-3-kinase delta (PI3K δ) qui, également chez les patients en rechute ou réfractaires, donne 81% de réponse en combinaison avec le rituximab avec une excellente tolérance même chez des patients avec altération de la fonction rénale, cytopénies induites par la chimiothérapie et mauvaise échelle de performance.
- le venetoclax qui inhibe la protéine anti-apoptotique BCL-2 ; chez des patients en rechute ou réfractaires avec délétion 17p, donc de mauvais pronostic, le taux de réponse est de 85% avec une survie sans progression à 12 mois de 72%.

figure 2: Prise en charge thérapeutique en fonction de la biologie moléculaire



Références

1. Hus I, Rolinski J. Current concepts in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(5):361-7. doi: 10.5114/wo.2015.55410. Epub 2015 Dec 22.
2. Laboratoire d'Hématologie cellulaire-Faculté de Médecine et CHU Angers-France www.hematocell.fr
3. Moran M, Jones J. New treatment paradigms defined for chronic lymphocytic leukemia. *J Adv Pract Oncol*. 2017;8(3):273-278. Epub 2017 Apr 1.
4. Shustik C, Bence-Bruckler I, Delage R et al. Advances in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2017;96(7):1185-1196. doi: 10.1007/s00277-017-2982-1. Epub 2017 Apr 7.
5. Janssens A, Van Den Este E, Offner F. Updated BHS guidelines for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia Anno 2016. *Belgian Journal of Hematology* 2015; 6 (5): 195-202.
6. Blaser S, Stirnemann J, Nagy M. Leucémie lymphoïde chronique : quand débiter le traitement. *Rev Med Suisse* 2013;9:1870-4.

8. Conclusions

La leucémie lymphoïde chronique est, comme son nom l'indique, une maladie chronique, mais dont le pronostic est éminemment variable, avec des survies variant de moins de 1 an à plus de 20 ans. Il est donc important d'identifier les facteurs pronostiques. Seuls les malades de stades avancés doivent être traités.

La chimiothérapie conventionnelle donne déjà d'excellents résultats, mais, comme dans de nombreux types de cancer en hématologie et en oncologie, les thérapies ciblées nous offrent de nouvelles perspectives et améliorent encore le pronostic de nos patients.

PÉDIATRIE | Eddy Lambert – service communication

Les acteurs des soins palliatifs pédiatriques réunis à Liège

La Belgique a accueilli pour la première fois le congrès international du Réseau francophone de soins palliatifs pédiatriques (RFSP), dont la 8^e édition s'est tenue ces 4 et 5 octobre au Palais des congrès de Liège. Plus de 350 personnes provenant de toute la francophonie jusqu'à Haïti y ont participé: infirmiers, médecins oncologues, médecins généralistes, pédiatres, psychologues, kinésithérapeutes, étudiants...

Nous avons lancé le premier congrès en 2001 à Montréal (Canada) car nous constatons qu'il y avait un vrai besoin, une vraie spécificité des soins palliatifs pédiatriques, rappelle le Pr Nago Humbert, chef de l'unité des soins palliatifs pédiatriques du CHU Sainte-Julienne (Montréal) et fondateur du RFSP. A l'époque, très peu d'équipes s'occupaient de soins palliatifs pédiatriques. Le réseau a été un catalyseur. Un énorme bond en avant a été fait. Il existe maintenant des équipes au Québec, en France, en Belgique, en Suisse...

Pour cette 8^e édition, le comité organisateur belge a choisi comme thème (intitulé *Fin de vie, faim d'une vie*) la problématique des soins terminaux, de la sédation terminale, de l'euthanasie et du deuil après la mort d'un enfant. *Le congrès permet aux acteurs de se rencontrer, de tisser des liens, d'échanger sur les pratiques,* souligne le Dr Nadine Francotte, pédiatre oncologue au CHC de Liège. *C'est également un lieu de réflexion éthique, ajoute le Pr Humbert. Avec les progrès de la médecine, la question des soins palliatifs peut se poser avant même la naissance. On peut dire si l'enfant sera viable ou non et donner le choix aux parents d'une interruption de grossesse ou d'amener la grossesse à terme avec des soins palliatifs à la naissance. Cela plonge les parents dans une culpabilité effroyable. On peut maintenir en vie, mais quelle vie ?*

Rendez-vous

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



Le Pr Humbert, président du réseau, et le Dr Francotte, organisatrice du congrès à Liège

Le congrès du RFSP a encore pour vocation de faire l'état de la recherche, de la stimuler. De nombreux ateliers ont été organisés et des posters présentés, portant par exemple sur l'évaluation de la qualité de vie des enfants suivis par les équipes de liaison pédiatrique, sur l'introduction des soins palliatifs dans le processus de soins, sur la coexistence entre nouveaux médicaments faisant l'objet d'études cliniques et soins palliatifs.

Au niveau belge, tous ces enjeux font l'objet d'un travail mené depuis trois ans avec le SPF Santé publique. *Un des objectifs est de rédiger des guidelines avec des informations très pratiques,* précise le Dr Francotte. *L'intérêt de ce travail en profondeur, c'est que ça crée beaucoup de liens entre les équipes. Le but est de généraliser l'accès aux soins palliatifs pour tout enfant, quelle que soit sa pathologie.* Après la belle réussite de sa première édition belge, le RFSP tiendra son prochain congrès en 2020, pour la première fois également hors des continents américain et européen, à Yaoundé, au Cameroun. *L'avenir doit être mis sur le Sud,* conclut le Pr Humbert, qui a insisté sur ce point dans son intervention. *Dans le monde, sept millions d'enfants meurent chaque année avant l'âge de 5 ans par manque de soins, 98% des enfants ayant besoin de soins palliatifs pédiatriques n'y ont pas accès. Nous devons sortir vers les pays du Sud avec notre réseau, sinon nous ferons une médecine à deux vitesses.*



Faut-il vacciner les patients oncologiques en traitement?

Considérations pratiques

Chaque année, à l'automne, la même question revient: *Docteur, mon médecin traitant doit-il me vacciner contre la grippe ou le pneumocoque?* Il nous a semblé dès lors intéressant de refaire la littérature sur le sujet et de tenter d'établir des recommandations pratiques (tableau 1)⁽¹⁾.

D'une façon générale, en dehors des chimiothérapies, les vaccins vivants atténués (le BCG par exemple) sont contre-indiqués chez les sujets recevant un autre type de traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive. Après l'arrêt d'un de ces traitements (autre qu'une chimiothérapie), le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de 3 mois (6 mois après un traitement par rituximab).

Patients sous chimiothérapie

L'immunodépression induite par la chimiothérapie entraîne un risque accru d'infections dont certaines peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient. Parmi celles-ci, la grippe et la pneumococcie peuvent donc être prévenues par la vaccinothérapie.

Ces deux vaccins sont inactivés et donc autorisés chez les patients en chimiothérapie. L'idéal est de vacciner le patient deux semaines avant le début de son traitement.

A. Vaccin contre l'influenza⁽²⁻⁵⁾

Si le traitement a débuté, tous les patients peuvent être vaccinés sauf ceux qui souffrent d'une leucémie aigüe et qui sont en phase d'induction ou de consolidation ou ceux qui reçoivent des anticorps anti-cel-lules B.

Le vaccin doit être administré deux semaines après ou avant la chimiothérapie. Il faut éviter de le donner à la période du nadir des globules blancs, soit entre le 8^e et le 15^e jour. La réponse à la vaccinothérapie varie selon le type de cancer dont le patient souffre;

ainsi les patients atteints de pathologies hématologiques comme le myélome ont un taux de réponse bas de l'ordre de 19 à 27% alors que les patients atteints d'une tumeur solide comme le sein ou le poumon ont un taux de réponse supérieur, entre 66 et 78%. Certaines études ont proposé de revacciner une seconde fois à un mois d'intervalle les patients en période endémique quand ils ont été vaccinés en début de saison et qu'ils reçoivent toujours une chimiothérapie, mais il n'y a pas de recommandations définitives quant à cette pratique.

Par ailleurs, il est vivement conseillé de proposer une vaccination anti-grippe aux membres de la famille ou aux personnes de l'entourage immédiat sans oublier qu'il est également recommandé que le personnel de santé, y compris médical, soit vacciné.

B. Vaccin contre le pneumocoque (2-4)

Ce vaccin est recommandé chez les malades atteints de myélome, cancer du poumon, leucémie lymphocytaire chronique ou lymphome. En effet, chez les sujets adultes immunodéprimés, le risque d'infection à pneumocoque est accru d'un facteur 5 à 13.

Deux vaccins sont disponibles chez l'adulte. Le vaccin non conjugué 23 valent (Pneumo 23) agirait de manière efficace dans la prévention de 50 à 75% des cas d'infections pneumococciennes invasives. La protection dure jusqu'à cinq ans après son administration. L'autre vaccin conjugué contre le pneumocoque est constitué d'un mélange de 13 antigènes importants du pneumocoque.

Pour les personnes en cours de chimiothérapie, il est recommandé d'administrer une dose de vaccin conjugué 13-valent 'Prevenar 1' suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent 'Pneumo 23' au moins deux mois après.

Après la fin de la chimiothérapie, il est recommandé de prescrire le même schéma en rappel trois mois après la fin du traitement chez les patients présentant des facteurs de risque d'infection sévère à pneumocoque.

Enfin, pour les malades qui ont déjà été vaccinés antérieurement contre le pneumocoque avec le vaccin non conjugué 23-valent, il faut attendre trois ans minimum avant de vacciner avec le vaccin conjugué 13-valent.

Les deux vaccins contre la grippe et la pneumococcie sont inactivés et donc autorisés chez les patients en chimiothérapie.

Patients sous thérapies ciblées

La question concernant les thérapies ciblées est plus complexe car il existe plusieurs cibles moléculaires qui en plus peuvent relayer différentes voies cellulaires et métaboliques interconnectées. L'impact de ces traitements sur le système immunitaire ne peut être vu qu'à l'échelle individuelle du médicament ciblant ^(6,7).

Ainsi, aucune donnée de la littérature n'a étudié l'effet des TKi de l'EGFR sur les vaccins; aucune étude n'a rapporté un impact délétère de ces TKi de l'EGFR sur le système immunitaire dans le cancer bronchique; les thérapies ciblées (anticorps monoclonaux, inhibiteurs de kinase) ne semblent pas avoir d'impact négatif sur la réponse vaccinale à la vaccination antigrippale ⁽⁶⁻⁸⁾.

En l'absence de contre-indication, ces patients peuvent donc être vaccinés pendant le traitement selon le calendrier vaccinal recommandé ⁽⁸⁾.

Patients sous immunothérapie par inhibition des points de contrôle

Pour les mélanomes, les cancers thoraciques non à petites cellules parmi d'autres tumeurs (ORL, urothéliales...), cette classe concerne actuellement les anti-PD1, anti-PDL1 et anti-CTLA4.

Peu de données et de recul sont actuellement disponibles. Des études cliniques méritent d'être conduites car l'action première de ces traitements est immunomodulatrice.

Les vaccins vivants restent contre-indiqués. Par contre il n'y a pas d'argument actuellement pour ne pas vacciner ces patients durant le traitement, en particulier pour le vaccin anti-grippal qui est recommandé, entre deux injections d'immunothérapie.

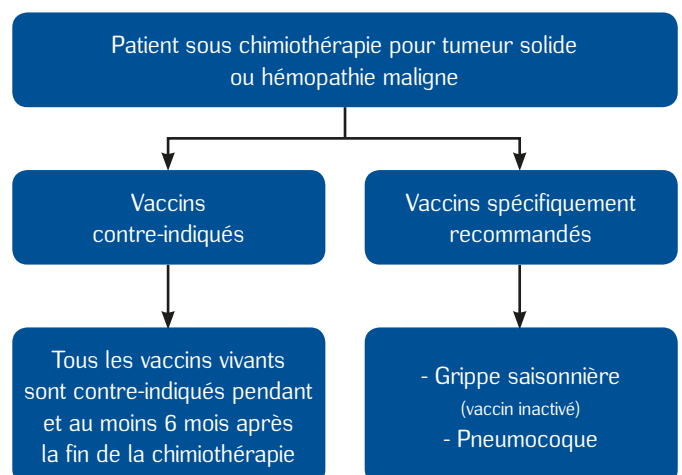
Des données toutes récentes nous arrivent de Suisse ⁽⁹⁾. Parmi 23 patients atteints d'un cancer pulmonaire et traités par immunothérapie, on a observé une bonne réponse humorale et une sécurité du vaccin inactivé trivalent contre l'influenza ⁽⁹⁾. Le taux de séroconversion était plus rapide et plus haut chez les patients traités que dans le bras contrôle.

Des effets secondaires un peu plus fréquents mais très sévères ont été relevés dans certaines études. Les plus fréquemment décrits dans plusieurs études sont une colite (1,5%), une hépatite (1,5%), une toxicité cutanée (1,1%), une pneumonie (1,1%), voire une hypothyroïdie (0,3%). D'autres études ont décrit des taux de toxicité similaires aux patients non vaccinés ⁽¹⁰⁾.

Il semble cependant établi qu'une prudence particulière est requise chez les patients qui reçoivent une double immunothérapie (par exemple en cas de mélanome métastatique, l'association Nivolumab + Ipilimumab). Les effets secondaires sévères sont accrus ^(11,12). Il n'est donc pas recommandé de les vacciner au vu de nos connaissances actuelles ⁽⁷⁻⁹⁾.

Enfin, il faut signaler que la majorité des études en cette matière sont récentes et ne comprennent souvent qu'un petit nombre de sujets. Dès lors, tout patient sous immunothérapie qui bénéficie d'une vaccination antigrippe doit faire l'objet d'une surveillance plus importante afin de pouvoir réagir rapidement en cas d'effets secondaires sévères qui se produisent par ailleurs rapidement.

tableau 1 : Vaccins spécifiquement recommandés chez les patients cancéreux en traitement médical



Références

1. Ward EM, Flowers CR, Gansler T et al. The importance of immunization in cancer prevention, treatment and survivorship. *CA Cancer J Clin*; 67 (5): 398-410. Doi:10.3322/caac.21407.
2. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis from a public health policy perspective. *PLoSOne* – 2011;6(12):e29249. doi: 10.1371/journal.pone.0029249. Epub 2011 Dec 22.
3. Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. *Human vaccines and immunotherapeutics* 2015; 11 (11): 2606-14. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1062189>.
4. Rubin LG, Levin MJ, Ljunman P et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *CID* 2014; 58: 309-318.
5. Choi DK, Fuleihan RL, Walterhouse DO. Serologic response and clinical efficacy of influenza vaccination in children and young adults on chemotherapy for cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (11): 2011-8.
6. Spitaleri G, Delmonte A, Toffalorio F et al. Safety of concomitant administration of seasonal and/or H1N1 flu vaccination in patients receiving erlotinib for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 May;5(5):752-4. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d6b8a1.
7. Rousseau B, Loulergue P, Mir O et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol*. 2012 Feb;23(2):450-7. doi: 10.1093/annonc/ mdr141. Epub 2011 May 16.
8. Référentiel «Vaccins anti-infectieux et cancers bronchiques» – Oncologik 2018; 20 septembre: oncologik.fr/archive/Interregion: Vaccins_anti-infectieux_et_cancers_bronchiques.
9. Läubli H, Balmelli C, Kaufmann L et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-adverse events. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2018; 6 (1) : 40. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0353-7>.
10. Haanen J, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl_4): iv iv19-iv42.
11. Yervoy® (ipilimumab). Literature regarding the concomitant administration of ipilimumab with inactive vaccines or live, attenuated vaccines, including the influenza vaccine. Summary of product characteristics; 2018: 1-3.
12. Opdivo® (nivolumab). Literature regarding the concomitant administration of nivolumab as monotherapy or in combination with ipilimumab with inactive vaccines or live, attenuated vaccines, including the influenza vaccine. Summary of product characteristics; 2018: 1-4.

Rendez-vous

	Oncologie
• Clinique Saint-Joseph	04 224 89 90
• Clinique de l'Espérance	-
• Clinique Saint-Vincent	04 239 47 00
• Clinique Notre-Dame Waremmes	019 33 94 41
• Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70
• Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00

Octobre rose

La clinique du sein du CHC soigne et accompagne chaque année 400 patientes atteintes du cancer du sein – maladie qui en Belgique touche une femme sur neuf avant l'âge de 75 ans. Son approche pluridisciplinaire garantit une prise en charge optimale: diagnostic précis, communication rapide des résultats, rendez-vous et intervention chirurgicale programmés rapidement... La mobilisation de l'ensemble des acteurs médicaux et paramédicaux, mettant leur expertise au service de la patiente, permet 30 % de chances de guérison supplémentaires. Octobre rose est donc un mois où les initiatives sont nombreuses...

Sensibilisation au dépistage



Depuis de nombreuses années, le service d'imagerie médicale propose à toutes les collaboratrices (ainsi qu'aux épouses et compagnes des collaborateurs) de plus de 40 ans de participer à un dépistage gratuit (mammographie, échographie, examen médical).

Cet encouragement au dépistage a été accentué vers le grand public, avec l'édition d'une carte postale (disponible sous format papier et sous format digital), engageant chacun à inciter ses amies à participer au dépistage. La carte, à disposition dans les entrées des hôpitaux et dans les hôpitaux de jour, pouvait également être utilisée pour faire parvenir un message de soutien aux patientes en cours de traitement.

Visibilité augmentée pour l'Espace +

Octobre a aussi été l'occasion de donner plus de visibilité à l'Espace +, cet espace bien-être réservé aux patients d'oncologie. Un film a été édité pour présenter l'approche globale d'accompagnement des patients et les différents ateliers organisés à destination des patients. Ce film est disponible sur le site internet du CHC, sur la chaîne YouTube du CHC, ainsi que sur les pages Facebook du CHC et de l'Espace +.



L'Espace + s'est doté d'une page Facebook afin de communiquer en direct avec les patients et aussi de partager les témoignages et les différentes activités qui y sont menées. Dans le même temps, le contenu du site internet a été revu et complété.

Soirées BRA Day le 17 octobre A Saint-Vincent et à Saint-Joseph



Le 17 octobre avait lieu le BRA (Breast Reconstruction Awareness) Day, la journée internationale de la reconstruction mammaire. A cette occasion, la clinique du sein du CHC a organisé une soirée à Saint-Vincent (Rocourt), à laquelle ont participé plus d'une centaine de patientes mastectomisées, toutes satisfaites du programme de la soirée, accueillante et chaleureuse. Le nombreux public a pu assister à une conférence sur la reconstruction mammaire donnée par le Dr Julien Brilmaker, spécialiste en chirurgie plastique, esthétique et réparatrice, puis à un défilé de lingerie et à une présentation de prothèses mammaires.

A Saint-Joseph, une conférence similaire avait également lieu. L'exposé a été suivi de nombreuses questions sur la reconstruction et la clinique du sein. La participation de deux patientes a apporté une dimension supplémentaire. La première, opérée par DIEP 48h plus tôt (toujours hospitalisée), est arrivée sur ses pieds, avec sa perfusion et ses drains, ce qui a permis de démystifier cette technique de reconstruction. Une autre patiente, originaire de Charleroi et opérée 2 ans plus tôt au CHC, est venue partager son parcours.

A Saint-Vincent comme à Saint-Joseph, le rôle important tenu par les infirmières coordinatrices a été appelé et salué.

24h vélo pour l'Espace + Plus de 5.000€ récoltés

Pédaler 24h au profit de l'Espace +. Pour une première, l'initiative a remporté un succès inespéré, avec 5.126€ au compteur et une ambiance de fou dans l'entrée de l'hôpital. Les patientes de revalidation oncologique ont tenu à assurer les deux premières heures du chrono. Dans les rangs des collaborateurs, certains se sont relayés, quitte à revenir pour un deuxième tour pour ne pas que les vélos s'arrêtent. D'autres ont assuré en équipes... Tous les services et tous les métiers ont participé. Quelle émulation! On a même accueilli un couple venu de Huy, suite à un petit article paru dans le journal. On leur a bien sûr trouvé un vélo pour pédaler, témoigne Véronique Raskin, à l'initiative de la manifestation, ravie.

Pour faire monter la cagnotte, les patients en revalidation se sont fait parrainer généreusement. Le stand de collation a lui aussi permis de faire monter les enchères, tout comme les 16h de vélo organisées à la résidence Notre-Dame de Lourdes.

Ce qui était formidable, raconte Véronique, ce sont les patients en cours de revalidation oncologique, fiers d'avoir tenu le coup et épatés de voir les médecins (qu'ils voient habituellement en consultation) et le personnel soignant se bouger pour eux. Même remarque pour les patients hospitalisés et les visiteurs, qui ont encouragé les participants. Voir les soignants se mobiliser, c'était impressionnant et encourageant pour les patients! Cela fait sens, on répond à une attente. Donc, rendez-vous en 2019!

Espace + Ateliers portraits pour les patients



Début octobre, à Notre-Dame Hermalle et Saint-Joseph, l'Espace + a proposé une expérience unique à ses patients: un atelier portrait dans des conditions professionnelles. Deux esthéticiennes sociales de l'Espace +, Christine Van Bellinghen et Bénédicte Voncken, ont contribué à la réussite de ces ateliers en proposant une mise en beauté aux patients. Véronique Marit, la photographe, n'a rien laissé au hasard, elle non plus: elle a confié les éclairages à Alain Marcoen, directeur de la photographie reconnu. Ces deux artistes ont réalisé des portraits d'une grande intensité où les regards, les sourires sont magnifiés par leur talent.

Pour Véronique Marit, chaque photo est une rencontre. De ses voyages aux quatre coins du globe, elle ramène des histoires en images qu'elle expose régulièrement, notamment dans son atelier-studio du Quai sur Meuse, à Liège. Elle a également travaillé comme directrice de production pour les frères Dardenne, notamment sur les films *Rosetta* et *La promesse*.

Elle nous a fait le plaisir et l'honneur de venir accompagnée d'Alain Marcoen, directeur de la photographie sur les deux films des frères Dardenne couronnés d'une Palme d'or à Cannes, souligne Anne Lambert. Nous avons été touchés par la simplicité avec laquelle l'un et l'autre ont conquis le cœur de nos patients et ont su les mettre à l'aise et en lumière devant l'objectif. L'Espace+ est donc extrêmement heureux d'offrir un portrait à chacun des patients qui a bien voulu se prêter au jeu.

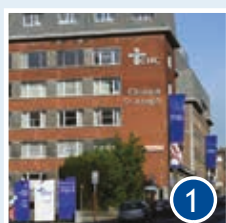
Grants sociaux: les projets du CHC retenus par la Fondation contre le cancer

Un important budget a été alloué par la Fondation contre le cancer pour des projets que le CHC mène tant avec les patients d'oncologie adulte qu'avec ceux d'onco-pédiatrie, notamment la mise sur pied de journées axées sur le bien-être et la détente pour nos patients, voire pour leurs proches.

Parmi les activités menées avec les patients adultes, plusieurs journées d'ateliers alliant massage, esthétique et chocolat; ou esthétique et peinture sur plexiglass; ou encore un atelier théâtre mené à Ste-Elisabeth ou un atelier portrait mené en octobre sur Saint-Joseph et Notre-Dame Hermalle. D'autres idées sont encore dans les cartons, comme un atelier Nia ou l'organisation de soupers en tête à tête pour les patients et leur conjoint.



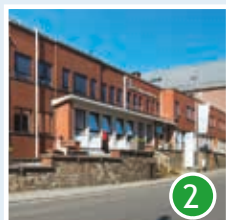
un réseau de soins proche de vous



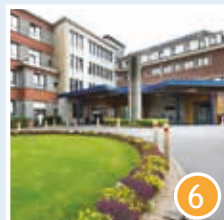
Clinique Saint-Joseph
rue de Hesbaye 75
4000 Liège
04.224.87.81
(ligne prioritaire pour les médecins
généralistes)



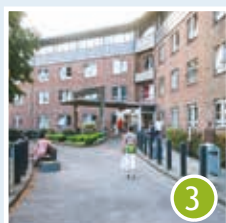
Clinique Notre-Dame
rue Basse Hermalle 4
4681 Hermalle /s Argenteau
04.374.73.37
(ligne prioritaire pour les médecins
généralistes)



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



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

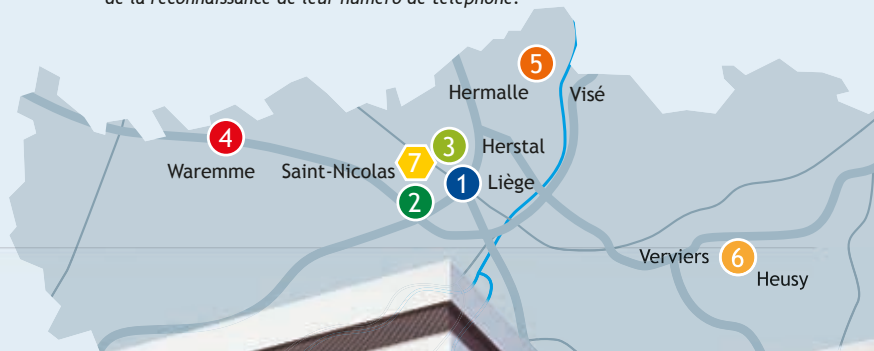


Clinique Saint-Vincent
rue François Lefèbvre 207
4000 Rocourt
04.239.41.11
(central téléphonique*)



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

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



7 La future
clinique
du MontLégia



www.chc.be

