

ACTUALITÉS

HÉMATO-ONCOLOGIQUES

Décembre
2023

#13

PÉRIODIQUE
SEMESTRIEL

FOCUS SUR

L'HÉMATOLOGIE

- Équipe renforcée
- Myélome multiple et immunothérapie
- Amylose à chaînes légères
- Syndrome VEXAS
- Drépanocytose et transfusion

CAS CLINIQUES

- Un cas rare d'angiosarcome splénique

ACTIVITÉ PHYSIQUE ET CANCER

CHO
GROUPE SANTÉ

ACTUALITÉS HÉMATO-ONCO- LOGIQUES DU GROUPE SANTÉ CHC

FOCUS SUR L'HÉMATOLOGIE

- 4 **Renforcement de l'équipe d'hématologie au Groupe santé CHC**
- 6 **Prise en charge du myélome multiple à l'ère de l'immunothérapie : place des anticorps monoclonaux et de la thérapie par CAR-T cells**
Dr Agnès Triffet, hématologie-oncologie
- 14 **Amylose à chaînes légères : présentation d'un cas avec mise au point en cardio-oncologique**
Dr Stella Marchetta et al., cardiologie
- 18 **Le syndrome VEXAS**
Dr Quentin Perlot, hématologie-oncologie
- 22 **Complications liées à une transfusion chez une patiente souffrant de drépanocytose : cas clinique et considérations thérapeutiques**
Dr Firas Bayoudh, hématologie-oncologie
- 28 **Onco-pédiatrie : Du concept de médecine intégrative à la pratique de l'hypnose à l'hôpital...**
Dr Christophe Chantrain, hématologie-oncologie et immunologie pédiatriques
- 32 **Case report : un cas rare d'angiosarcome splénique**
Dr Claire Schumacher, hématologie-oncologie
- 35 **Activité physique, sport et cancer**
Dr Christian Focan, hématologie-oncologie
- 39 **Actualités dans la prise en charge des patients porteurs d'une lésion développée au niveau du pancréas ou dans la région péri-pancréatique**
Dr Christian Focan, hématologie-oncologie

NEWS

- 40 **Cancer du sein et Covid**
- 41 **Activités**

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

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

COORDINATION SCIENTIFIQUE
Dr Christian Focan,
Audrey Courtois, PhD

RÉALISATION
Service communication
du Groupe santé CHC

ILLUSTRATIONS
Groupe santé CHC, Getty images,
iStock, Registre belge du cancer

GRAPHISME
www.MinaleDesignStrategy.com

MISE EN PAGE
stereotype

TIRAGE :
2.500 exemplaires. Encre végétale

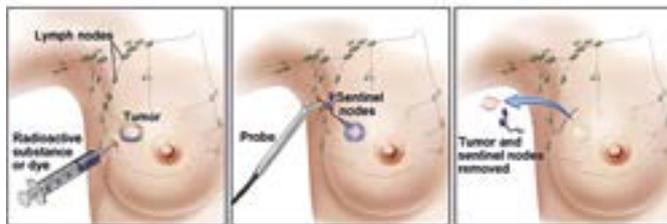
ISSN : BD 60.688

Erratum

Une inversion de légendes est à déplorer entre les illustrations dans les articles que le Dr Pino G. Cusumano consacrait au traitement locorégional du cancer du sein (chirurgie et cancer du sein, désescalade en radiothérapie) dans notre numéro de juin 2023. Les lecteurs auront rectifié spontanément. Toutes nos excuses à l'auteur.



Simulation pour un hypofractionnement modéré avec boost intégré.



Technique combinée du ganglion sentinelle : colorimétrie et radiotraceur.



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

Dans notre 13^e numéro de la revue d'Actualités hématologiques du Groupe santé CHC, nous avons souhaité mettre en avant les nouveautés dans le domaine de l'hématologie et présenter notre nouvelle équipe d'hématologues qui s'est agrandie de trois nouveaux cliniciens, les Docteurs Agnès Triffet, Firas Bayouh et Quentin Perlot.

Le Dr Agnès Triffet vous présentera les actualités dans la prise en charge des patients atteints de myélome multiple. La survie de ces patients s'est nettement améliorée ces dernières années comme leur qualité de vie grâce aux thérapies innovantes.

La collaboration entre les services d'hématologie et de cardiologie est devenue indispensable vu les nombreuses toxicités cardiaques des molécules prescrites dans notre service. Mais certaines pathologies comme l'amyloïdose causée parfois par un myélome imposent un suivi conjoint par le cardiologue et l'hématologue. A partir d'un cas clinique, le Dr Stella Marchetta développera l'épidémiologie, l'étiopathogénie et le suivi cardiaque des patients atteints d'amylose.

Le syndrome VEXAS fait partie des maladies auto-inflammatoires. Ce syndrome est sous-diagnostiqué bien que ces dernières années, il ait été mieux codifié et qu'un lien avec une mutation spécifique ait été mis en évidence. Le Dr Quentin Perlot fera le point sur le diagnostic, le bilan et le traitement de ces patients.

Le Dr Firas Bayouh définira brièvement la drépanocytose, une pathologie particulièrement invalidante touchant principalement la population africaine.

Nous avons souhaité également, avec le Dr Christian Focan, insister sur l'importance de l'activité physique pour les patients atteints d'un cancer. Nous rappelons non seulement que l'activité physique régulière et le sport permettent de réduire de façon importante le risque de développer une tumeur mais également que, et nous ne le dirons jamais assez, pendant et après un cancer, il faut bouger. De nombreuses études ont démontré le rôle essentiel du sport pour améliorer la survie des patients adultes mais aussi des enfants.

Nous connaissons tous la célèbre phrase : *Mens sana in corpore sano* du poète romain Juvénal. La prise en charge de nos patients ne se limite pas à prescrire des thérapies afin d'obtenir la guérison. Le cancer est source d'anxiété, de stress, d'insécurité... L'hypnose est une technique qui permet d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille et renforce le lien avec les soignants. Le Dr Christophe Chantrain nous fera part de son expérience en la matière.

Avant de vous faire part des actualités oncologiques et hématologiques des derniers mois et des événements prévus en 2024, un cas clinique d'angiosarcome splénique sera présenté.

Bonne lecture à tous.

Renforcement de l'équipe d'hématologie au Groupe santé CHC



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



Audrey Courtois
PhD
Service d'hémo-oncologie

L'hématologie a débuté au CHC avec le Dr Luc Longrée. Pendant plusieurs années, il a géré seul les patients hématologiques. En 2011, le Dr Renaud Roufosse l'a rejoint. L'hématologie s'est développée alors sur nos quatre sites. Notre service s'est doté de chambres à pression positive afin d'induire et de consolider les leucémies aigües mais aussi, de réaliser les greffes de cellules souches.

De plus, de nombreuses études cliniques en hématologie ont été ouvertes en collaboration avec notre équipe de data managers.

Depuis plusieurs années, vu la charge de travail croissante, nous tentons d'agrandir l'équipe. 2023 est un grand cru puisque trois hématologues nous ont rejoints : le Dr Quentin Perlot, le Dr Firas Bayoudh et le Dr Agnès Triffet.

Nous nous permettons de vous les présenter en quelques mots.

Leur activité principale est basée à la Clinique CHC MontLégia mais également sur d'autres sites du réseau Move.



QUENTIN PERLOT

Premier arrivé au sein du Groupe santé CHC en avril 2023, le Dr Perlot a effectué ses études de médecine à Namur et à l'Université catholique de Louvain. Spécialiste en médecine interne en 2021, il a ensuite poursuivi sa formation en hématologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc, à Jolimont (La Louvière) et au CHU UCL Namur (Mont-Godinne). Il consulte à la Clinique CHC MontLégia ainsi qu'à la Clinique CHC Hermalle.

Hématologue général, il s'intéresse plus particulièrement aux gammopathies monoclonales et myélomes ainsi qu'aux troubles de la coagulation.

Il a réalisé son mémoire sur le syndrome VEXAS, nouvelle entité clinique, dont il nous fait un résumé dans le présent numéro.



FIRAS BAYOUDH

Formé à l'Université de Liège, le Dr Bayoudh est diplômé de médecine interne depuis mars 2022. Après son master complémentaire en hématologie, il a rejoint l'équipe du Groupe santé CHC au mois de juin 2023. Le Dr Bayoudh consulte à la Clinique CHC MontLégia et à l'Hôpital St. Josef St. Vith.

Le Dr Bayoudh vient de publier un article portant sur l'utilisation de la minocycline orale en cas d'infection de cathéters par staphylocoques à coagulase-négative après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Il supervise la salle d'hématologie à la Clinique CHC MontLégia et collabore avec le service de pédiatrie dans la prise en charge des patients atteints de drépanocytose pour la transition à l'âge adulte. Il nous présente d'ailleurs une revue de cette pathologie particulière dans cet opus.



AGNÈS TRIFFET

Le Dr Triffet exerçait en tant qu'hématologue au sein du CHU de Charleroi depuis 2002. Cheffe du service d'oncohématologie depuis 2016, elle a décidé de relever un nouveau défi en choisissant de rejoindre le Groupe santé CHC en juin dernier. Elle consulte aux Cliniques CHC MontLégia et Waremme, au Centre Santé 98 et au Centre médical CHC Liège Prémontrés.

Le Dr Triffet a de plus obtenu un diplôme universitaire en hémostase à la faculté de médecine de Montpellier en 2007 ainsi qu'un diplôme interuniversitaire en management hospitalier UCL-ULB en 2012.

Elle présente dans ce numéro les dernières informations sur les traitements des myélomes multiples.

HOTLINE HEMATO :

Depuis le mois d'août 2023, le service d'hémo-oncologie du Groupe santé CHC a ouvert une hotline en hématologie.

Besoin d'un avis sur une biologie, une complication hématologique ou un problème de thrombose-hémostase, sur le suivi des patients... ?

Les médecins hématologues du Groupe santé CHC sont à votre disposition au **0492 23 58 41**

- accessible du lundi au vendredi de 9h à 17h
- à la disposition des confrères généralistes et spécialistes



CONTACT / RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 03
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 35
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 40

Prise en charge du myélome multiple à l'ère de l'immunothérapie : place des anticorps monoclonaux et de la thérapie par CAR-T cells



Dr Agnès Triffet

Service d'héματο-oncologie

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler représente 1 à 2% de toutes les néoplasies, 10% des tumeurs hématologiques et est le second cancer hématologique après les lymphomes^(1,2). L'âge médian de diagnostic est de 65 ans. Le myélome multiple se définit comme un envahissement médullaire par des plasmocytes malins produisant ou non une immunoglobuline (Ig) monoclonale. La prolifération tumorale est responsable des complications et des symptômes. Malgré les avancées de la prise en charge depuis ces 20 dernières années, le MM est toujours considéré comme une maladie incurable et seuls 10 à 15% des patients ont une survie comparable à celle de la population générale^(1,2).

L'objectif de cet article est de présenter les modifications récentes de la prise en charge du myélome. Ces avancées concernent autant l'aspect biologique, avec notamment l'impact des biomarqueurs dans la prise en charge thérapeutique du myélome, que l'arrivée de nouvelles thérapies, l'immunothérapie et plus précisément des anticorps monoclonaux et de la thérapie par CAR-T cells.

1. PRÉSENTATION CLINIQUE

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle hématopoïétique. Le myélome est toujours précédé d'une phase pré-tumorale appelée gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS, *monoclonal gammopathy of unknown significance*), caractérisée par la présence d'un pic monoclonal isolé sans autre anomalie clinique et biologique^(1,2).

Il est essentiel de différencier le MM de ses états précliniques, le MGUS et le MM indolent (SMM, *smoldering multiple myeloma*), ces 2 premiers états n'étant généralement pas traités (tableau 1).

Le diagnostic de MM peut être évoqué sur base soit de critères cliniques (les critères **CRAB** implémentés en 2003 : pour C : hypercalcémie ; R : insuffisance rénale ; A : anémie ; B : atteinte osseuse), soit lors de la découverte fortuite d'un pic monoclonal (tableau 2).

tableau 1 – MYÉLOME ET ÉTATS PRÉCLINIQUES

MGUS (GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE)	MYÉLOME INDOLENT (SMOLDERING MYELOMA)	MYÉLOME MULTIPLE SYMPTOMATIQUE
Composant monoclonal (sang et/ou urine)	Composant monoclonal (sang et/ou urine)	Composant monoclonal (sang et/ou urine)
Plasmocytose médullaire		
< 10%	Plasmocytose médullaire	
≥ 10%	Plasmocytose médullaire	
≥ 10%		
Absence de critères CRAB	Absence de critères CRAB	Présence d'au moins un critère CRAB

tableau 2 – ÉVIDENCE D'ATTEINTE D'ORGANE (CRITÈRES CRAB)

<p>Augmentation du taux de Calcium : > 11 mg/dl ou > 1 mg/dl de la valeur normale Insuffisance Rénale : clearance de la créatinine < 40 ml/min ou créatinine Anémie : hémoglobine < 10 gr/dl ou < 2 gr de la valeur normale Lésions osseuses (Bone) : lésions osseuses lytiques du squelette au PET/CT ou IRM</p>

Le diagnostic de myélome multiple sera confirmé en présence de 3 éléments (figure 1):

- Mise en évidence à l'électrophorèse des protéines sériques d'un composé monoclonal sérique et/ou urinaire
- Mise en évidence d'une prolifération plasmocytaire médullaire monoclonale
- Présence de lésions ostéolytiques ou d'une atteinte organique secondaire à la prolifération tumorale, telle qu'une anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale

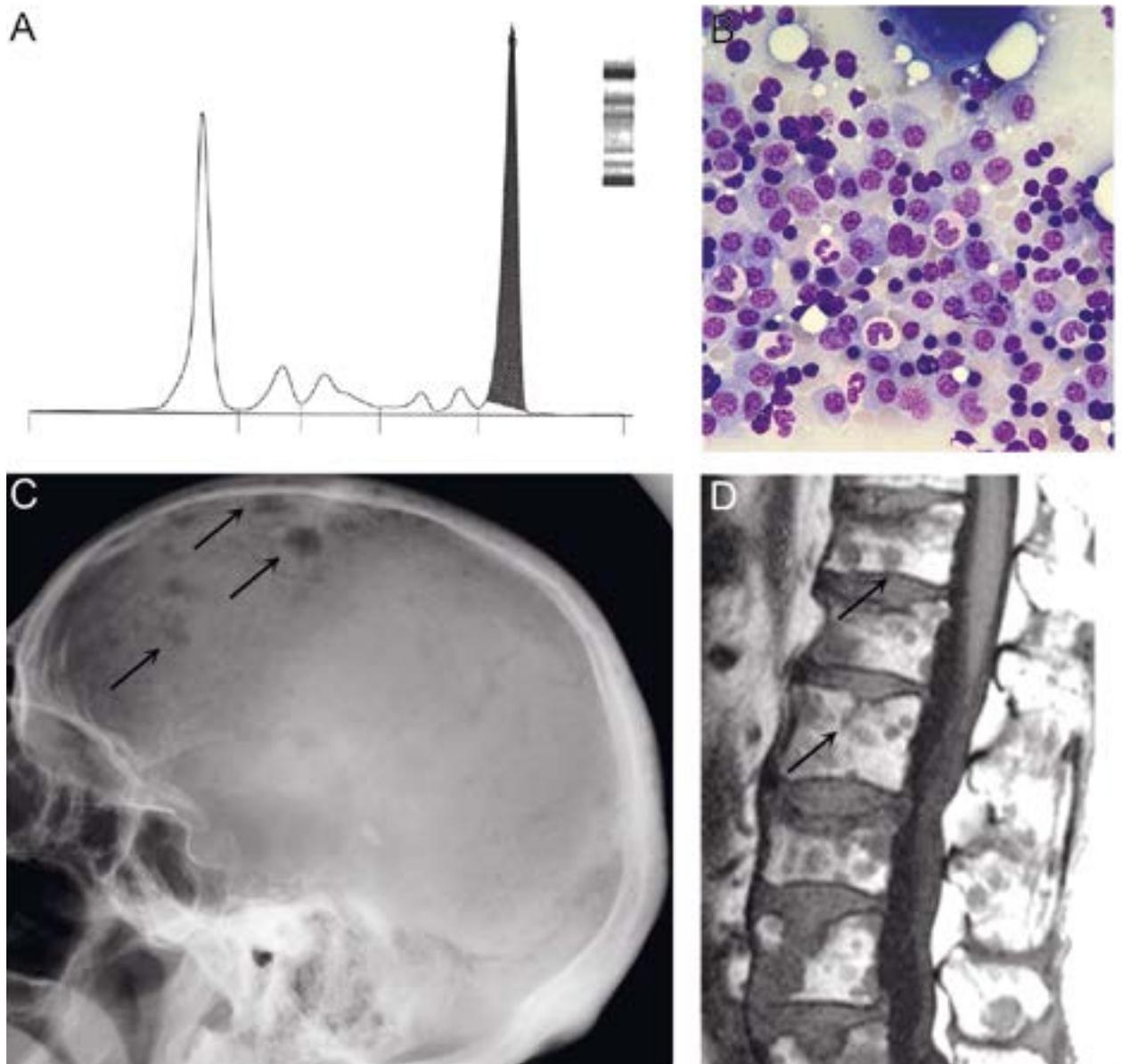


figure 1 – Eléments diagnostiques d'un myélome multiple (MM). A) Electrophorèse des protéines sériques qui montre un pic monoclonal dans la région des gammaglobulines. B) Infiltration de la moelle osseuse par des plasmocytes malins. C) Radiographie du crâne montrant des lacunes multiples à l'« emporte-pièce ». D) Aspect sur IRM de la colonne dorso-lombaire (séquence pondérée en T1): hypersignal hétérogène des vertèbres

2. BIOMARQUEURS ET STADIFICATION DU MYÉLOME MULTIPLE

La première classification du myélome, classification de Salmon-Durie, a été publiée en 1975 et comportait 3 stades⁽³⁾. Ces 3 stades, associés à 2 paramètres sanguins, soit le taux de bêta-2-microglobuline sérique et le taux d'albumine sérique, permettaient d'en estimer la survie⁽³⁾ (tableau 3).

Depuis cette 1^{ère} classification de Salmon-Durie, il a fallu attendre ces dix dernières années pour voir des avancées majeures dans la stadification du myélome multiple.

Le premier changement a eu lieu en 2014 avec la publication des critères diagnostiques de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG)⁽⁴⁾. Ceux-ci permettent de distinguer le MM de ses états précliniques (tableau 2) grâce à l'ajout de 3 biomarqueurs de malignité, les **critères SLiM**, qui sont :

- Un taux de plasmocytose clonale médullaire > 60% (S pour **S**ixty)
- Un ratio de chaînes légères sériques impliquées/non impliquées > 100 (**L**ight Chains)
- La présence de plus d'une lésion osseuse focale à l'IRM du squelette entier (**M**RI)

Ces biomarqueurs associés aux critères CRAB permettent de cibler des patients ayant un MM agressif qui autrement seraient considérés comme atteints d'un MM latent, et donc des patients pour lesquels un traitement pourrait être envisagé. En effet, la présence de ces trois

facteurs est associée à un risque de progression de 80% dans les 2 ans. Il est donc recommandé de traiter les patients ayant un SMM à haut risque de progression rapide et ce, afin d'éviter la survenue de complications irréversibles telles qu'une insuffisance rénale ou des fractures osseuses.

La deuxième étape arriva l'année suivante, en 2015, par le calcul de l'Index Pronostique International Révisé (R-ISS, *Revised International Staging System*)⁽⁴⁾ qui tient compte des taux de bêta-2-microglobuline, d'albumine sérique, de lactate déshydrogénase (LDH) et des anomalies chromosomiques (tableau 4)⁽⁵⁾. Ces nouveaux paramètres biologiques reflètent davantage l'agressivité de la pathologie et tiennent compte du taux de LDH et de la présence éventuelle de cellules plasmocytaires circulantes (leucémie à plasmocytes).

Enfin, en 2022, de nouvelles recommandations cliniques concernant le diagnostic, la classification et le traitement du MM furent présentées et validées à l'ESMO (figure 1, tableau 4)^(6,7).

En conclusion, ces biomarqueurs permettent d'identifier les patients avec un SMM (myélome « indolent ») à très haut risque de progression vers un MM (critères SLiM = 80% de risque de progression à 2 ans) afin d'instaurer un traitement à un stade plus précoce avant la survenue d'une complication organique irréversible.

tableau 3 – CLASSIFICATION SELON SALMON-DURIE (SD)

STADES	CRITÈRES DE STADIFICATION	PARAMÈTRES SANGUINS ASSOCIÉS	SURVIE MÉDIANE
Stade I	Tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine > 10 g/dL • Taux de calcium sérique normal (<12 mg/dL) • Pas de lésions lytiques osseuses • IgG sériques < 5 g/dL • IgA sériques < 3 g/dL • Protéines monoclonales urinaires < 4 g/d 	<ul style="list-style-type: none"> • bêta-2-microglobuline sérique < 3.5 mcg/mL • Albumine sérique ≥ 3.5 g/dL 	62 mois
Stade II	Ne remplit pas les critères des stades I ou III		44 mois
Stade III	Un ou plusieurs des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine < 8.5 g/dL • Taux de calcium sérique > 12 mg/dL • Lésions lytiques osseuses • IgG sériques > 7 g/dL • IgA sériques > 5 g/dL • Protéines monoclonales urinaires > 12 g/d 	<ul style="list-style-type: none"> • bêta-2-microglobuline sérique ≥ 5.5 mcg/mL 	29 mois
Stade A : créatinine < 20 mg/l; stade B : créatinine ≥ 20 mg/l			

tableau 4 – INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL RÉVISÉ (R-ISS)

STADES R-ISS	CRITÈRES
I	<ul style="list-style-type: none"> • Stade ISS I • Absence des anomalies chromosomiques • LDH normale
II	Ne remplit pas les critères du stade I ou III
III	<ul style="list-style-type: none"> • Stade ISS III • Haut risque des anomalies chromosomiques • LDH élevée

3. DÉFINITION DU RÔLE DE LA RÉPONSE TUMORALE

Outre une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie, l'évaluation de la réponse a été précisée par IMWG en 2014⁽⁴⁾.

En pratique, on distinguera la réponse complète, partielle ou minimale de la maladie qui peut aussi être stable ou progressive. La réponse complète est définie selon des critères cliniques (lg spécifiques négativées au niveau du sérum et des urines, disparition de tout plasmocytome et plasmocytose médullaire <5%),

moléculaires (ASO PCR négative) ou par cytophotométrie de flux. Les réponses partielles sont plutôt d'ordre clinique avec ≥ 50% de régression des composés monoclonaux et/ou plasmocytose médullaire/plasmocytome; les réponses minimales comportent une régression des mêmes paramètres de moins de 50%. Enfin, la stabilité des paramètres (maladie stable) se distinguera encore de la maladie progressive. Le tableau 4 ci-après reprend les différents types de réponses tumorales.

tableau 5 – CRITÈRES DE RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

RÉPONSE	CRITÈRES
RC* (Réponse Complète)	<ul style="list-style-type: none"> Immunofixation négative du sérum et des urines Disparition de tout plasmocytome des tissus mous Plasmocytose médullaire < 5%
RC moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> RC telle que définie ci-dessus, et ASO-PCR négative (sensibilité 10⁻⁵)
RCS (Réponse Complète Stringente)	<ul style="list-style-type: none"> RC telle que définie ci-dessus, Ratio des chaînes légères libres spécifiques normal (0.26-1.65) et Absence de plasmocytes clonaux en immunohistochimie ou en cytométrie de flux à 2-4 couleurs
RC immunophénotypique	<ul style="list-style-type: none"> RC telle que définie ci-dessus, et Absence de plasmocytes médullaires clonaux en cytométrie de flux multiparamétriques (≥ 4 couleurs) avec un minimum d'un million de cellules analysées
TBRP* (Très Bonne Réponse Partielle)	<ul style="list-style-type: none"> Détection du composant monoclonal dans le sérum et les urines par immunofixation mais non à l'électrophorèse ou Diminution ≥ 90% du composant monoclonal sérique avec composant monoclonal dans les urines < 100 mg/24h
RP** (Réponse Partielle)	<ul style="list-style-type: none"> Diminution ≥ 50% du composant monoclonal sérique et diminution ≥ 90% du composant monoclonal dans les urines (ou diminution à moins de 200 mg/24h) et Diminution ≥ 50% de la taille des plasmocytomes des tissus mous si présents initialement
RM (Réponse Minimale) pour les patients en rechute et/ou réfractaires	<ul style="list-style-type: none"> Diminution du composant monoclonal dans le sérum comprise entre 25 et 49% et diminution du composant monoclonal dans les urines de 24h comprise entre 50 et 89% (mais qui reste > 200 mg/24h) Diminution de la taille des plasmocytomes des tissus mous si présents initialement comprises entre 25 et 49% Absence d'augmentation de la taille des lésions osseuses existantes (le développement de compression sur fracture n'exclut pas une réponse)
MS (Maladie Stable)	Lorsque les critères de RC, TBRP, RP ou MP ne sont pas remplis
MP*** (Maladie Progressive)	<ul style="list-style-type: none"> En prenant en compte la plus petite valeur de réponse obtenue, augmentation ≥ 25% du composant monoclonal sérique (augmentation absolue requise d'au moins 5g/L), et/ou du composant monoclonal urinaire (augmentation absolue requise d'au moins 200 mg/24h) et/ou Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous; ou augmentation significative de la taille des plasmocytomes des tissus mous ou des lésions osseuses existantes et/ou Apparition d'une hypercalcémie directement imputable à la maladie plasmocytaire (calcémie corrigée >11.5 mg/dl ou > 2.75 mmol/l)

CLL : Chaînes légères libres
Ratio CLL : CLL kappa/CLL lambda
ASO-PCR : Allèle-Spécifique
Oligonucléotide Polymérase Chain Réaction

* Chez les patients dont la maladie n'est mesurable que par les taux de CLL, la RC requiert un ratio normal des CLL (0.26-1.65) en plus des critères cités ci-dessus. Et la TBRP requiert en plus une diminution > 90% de la différence entre les CLL affectées et les CLL non affectées.

** Si le composant monoclonal n'est pas mesurable dans le sang ni dans les urines, il est requis une diminution ≥ 50% de la différence entre les CLL sériques affectées et les CLL non affectées. Si les CLL sériques ne sont pas mesurables non plus, il est requis une diminution ≥ 50% de la plasmocytose médullaire (sous réserve que cette dernière était initialement ≥ 30%).

*** Si le composant monoclonal n'est pas mesurable dans le sang ni dans les urines, il est requis une augmentation ≥ 25% de la différence entre les CLL sériques affectées et les CLL non affectées (sous réserve d'une augmentation absolue d'au moins 100 mg/l). Si les CLL sériques ne sont pas mesurables non plus, il est requis une augmentation ≥ 25% de la plasmocytose médullaire (sous réserve d'une augmentation absolue de la plasmocytose ≥ 10%).

Dès lors, actuellement, même si la maladie demeure considérée toujours incurable, la profondeur de la réponse obtenue influencera immédiatement la survie des patients. La qualité de la réponse tumorale (réponse tumorale complète, partielle ou non) avec définition de la réponse moléculaire (MRD, *Minimal Residual Disease*) signant la disparition complète ou partielle du clone tumoral devient maintenant capitale en termes de prise en charge et de pronostic de la maladie ^(1,2,4-7).

4. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE CLASSIQUE

L'association melphalan-corticoïdes (schéma Alexanian) établie par Salmon restera le traitement de base durant 1,5 décennie ⁽³⁾.

La première avancée importante dans la thérapie du MM remonte aux années 1990 grâce à la chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, traitement indiqué chez les sujets jeunes (< 65 ans) et en bon état général ⁽⁸⁾.

La seconde avancée attendra 2007 avec la découverte de deux nouvelles classes de médicaments, soit les drogues immunomodulatrices, les IMiDs (thalidomide, lénalidomide ou pomalidomide) et également les inhibiteurs du protéasome (bortézomib) ⁽⁹⁾.

La triade thérapeutique de référence chez les patients de moins de 65 ans sera dorénavant l'association bortézomib (Velcade®), lénalidomide (Revlimid®) et dexaméthasone (VRD) suivie d'une intensification avec autogreffe de cellules souches ^(1,2,8,9).

5. IMPACT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU MYÉLOME MULTIPLE

La meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'hétérogénéité du MM a permis également le développement de nouvelles molécules et une prise en charge thérapeutique individualisée. L'immunothérapie est une approche thérapeutique nouvelle qui consiste à utiliser le système immunitaire d'un patient pour lutter contre sa maladie ou prévenir son apparition. Dans le cadre du traitement du myélome, l'immunothérapie a montré son efficacité grâce à deux options thérapeutiques, soit l'utilisation des anticorps monoclonaux ⁽¹⁰⁾ et l'utilisation des CAR-T cells (*Chimeric Antigen Receptor T-cells*) ⁽¹¹⁾.

5.1. ANTICORPS MONOCLONAUX: CIBLER LES CELLULES MYÉLOMATEUSES

Contrairement à la chimiothérapie, les anticorps monoclonaux ciblent mieux les cellules myélomateuses et épargnent la plupart des cellules saines. Ceci peut déclencher et améliorer la capacité des cellules du système immunitaire à reconnaître et à détruire les cellules myélomateuses. Les effets secondaires des anticorps monoclonaux peuvent différer de ceux des traitements conventionnels du myélome ⁽¹⁰⁾.

Pour que l'immunothérapie soit optimale, le traitement doit cibler les antigènes qui sont généralement plus nombreux à la surface des cellules myélomateuses, mais qui ne sont pas présents sur la plupart des cellules saines. De nombreuses nouvelles approches ont été développées pour cibler l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA en anglais), cet antigène étant produit en grande

quantité par presque toutes les cellules myélomateuses à l'exception des plasmocytes sains. Il existe également des antigènes spécifiques à la surface des lymphocytes T qui pourraient être utiles pour « recruter » les lymphocytes T et renforcer la destruction des cellules myélomateuses. La figure 2 illustre certaines cibles d'antigènes de cellules myélomateuses ⁽¹⁰⁾.

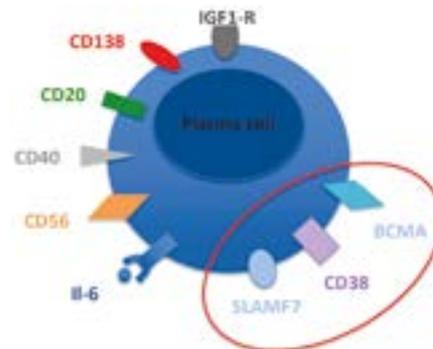


figure 2 – Cible d'antigènes des cellules myélomateuses

Il existe actuellement en pratique clinique deux types d'approche dans l'utilisation d'anticorps monoclonaux (AcM) :

- Anticorps monoclonaux (AcM) mono- ou bispécifiques
- Anticorps monoclonaux (AcM) couplés à un médicament

• Anticorps monoclonaux (AcM) seuls

Les anticorps monoclonaux diffèrent des thérapies conventionnelles par leur capacité à recruter des cellules de l'immunité afin de détruire les cellules tumorales. Il s'agit d'anticorps produits en laboratoire qui reconnaissent des antigènes spécifiques du myélome. L'antigène CD38, par exemple, est très présent à la surface de la cellule myélomateuse ^(12,13). Les AcM recrutent également plusieurs cellules du système immunitaire pour détruire les cellules tumorales. Le terme « monoclonal » signifie qu'il existe un seul type ou clone (réplique) d'anticorps (figure 3).

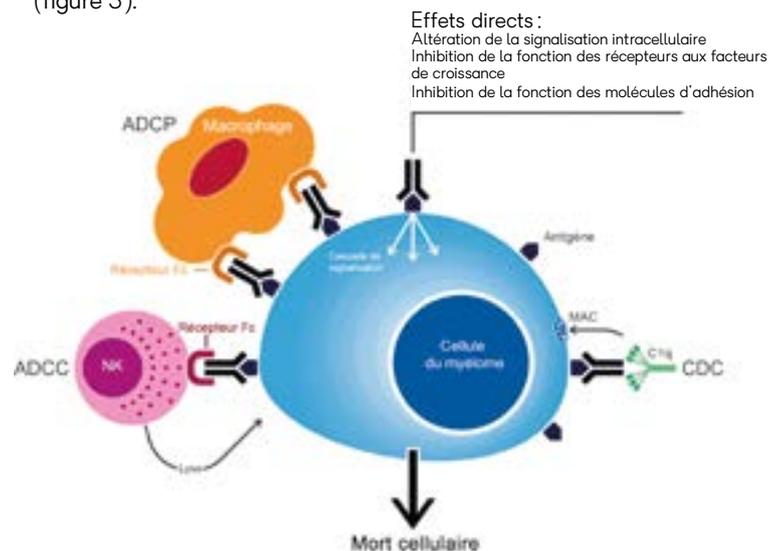


figure 3 – Action d'un anticorps monoclonal anti-CD38

Deux AcM ciblant l'antigène CD38 ont été à ce jour approuvés : le daratumumab (Darzalex®) et l'isatuximab (Sarclisa®). Le daratumumab a une activité antiproliférative et agit sur le microenvironnement tumoral en déplaçant les cellules T régulatrices tout en favorisant l'expansion des cellules T cytotoxiques ^(12,13).

L'étude Cassiopeia⁽¹⁴⁾ publiée en 2019 a comparé l'ajout du daratumumab à une chimiothérapie conventionnelle VTd (bortezomib, Velcade®, thalidomide, dexaméthasone) en 1^{ère} ligne chez les patients éligibles à une autogreffe.

Cette étude a montré une augmentation significative de la réponse avec l'obtention d'une maladie résiduelle négative, une augmentation significative de la PFS (*Progression-Free Survival*, survie sans progression) et de l'OS (*Overall Survival*, survie globale) chez les patients ayant bénéficié de daratumumab en induction ou/et en maintenance. Les résultats sont présentés dans la figure 4.

Les résultats de l'étude ont permis l'approbation du daratumumab par la FDA en association en 1^{ère} ligne chez les patients éligibles pour une autogreffe.

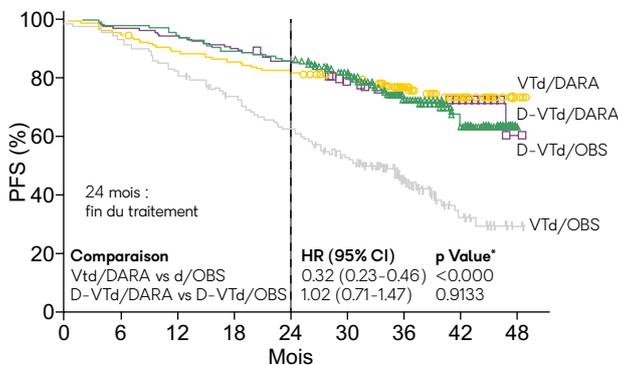


figure 4 – Résultats de l'étude Cassiopeia

D'autres anticorps monoclonaux, tels que l'élotuzumab (Empliciti®), anticorps anti-CS1 ou SLAMF-7 (*signaling lymphocyte activation molecule*), présents uniquement à la surface des cellules tumorales et des cellules NK, sont actuellement en cours d'essais cliniques^(15,16).

L'étude ELOQUENT-2, étude prospective de phase III utilisant l'élotuzumab et l'association lénalidomide et dexaméthasone chez les patients réfractaires ou en rechute, a montré une réduction de 30% du risque de progression de la maladie ou de décès⁽¹⁷⁾.

• **Anticorps monoclonaux (AcM) conjugués à un médicament (ADC en anglais)**

Le belantamab mafodotin, Blenrep®, est le premier anticorps conjugué à un agent cytotoxique, la mafodotin, qui se lie sur l'antigène de maturation des cellules B (BCMA, *B-Cell Maturation Antigen*), un récepteur membranaire exprimé sur toutes les cellules malignes et essentiel à leur prolifération et à leur survie (figures 2 et 5)⁽¹⁸⁾.

Dans l'étude DREAMM-2, étude prospective de phase II publiée en 2021, le Blenrep® seul est utilisé chez les patients avec un MM en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins 4 thérapies préalables, incluant un anti-CD38. Le suivi à 13 mois montre une réponse chez 32% des patients avec une réponse profonde chez plus de 58%. La survie médiane est de 13,7 mois⁽¹⁸⁾. Cependant, l'essai de phase III n'ayant pas montré les effets escomptés, d'autres études sont en cours afin de tester le Blenrep® en combinaison avec d'autres agents thérapeutiques.

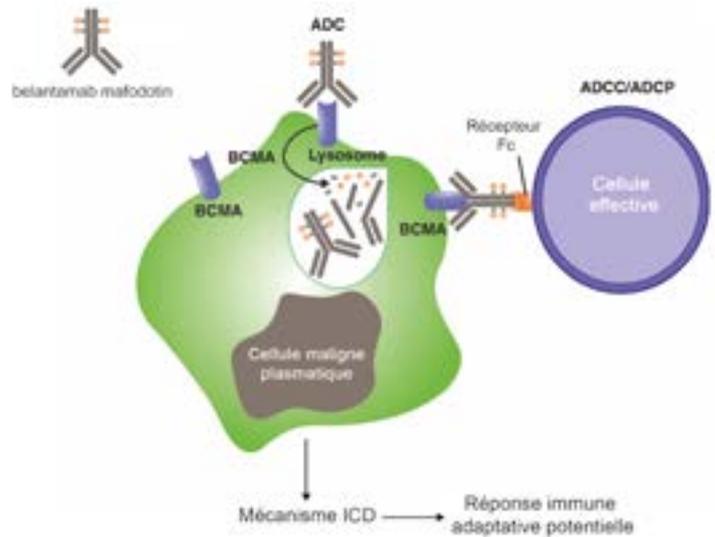


figure 5 – Mécanisme d'action du Blenrep® anti-BCMA. ADC : cibles de division des cellules tumorales ; ADCC/ADCP : cibles de division et de non-division des cellules tumorales
Mécanisme ICD : exposition par les cellules tumorales des antigènes au système immunitaire du patient

5.2. THÉRAPIE PAR CELLULES CAR-T

La seconde approche thérapeutique nouvelle réside dans l'utilisation des cellules CAR-T⁽¹¹⁾.

Le traitement par cellules CAR-T (*Chimeric Antigenic Receptor-T*) est une stratégie d'immunothérapie cellulaire visant à combattre le cancer en utilisant le propre système immunitaire du patient.

Le principe est de trouver un antigène cible présent spécifiquement et uniquement sur la cellule myélomateuse et d'utiliser des lymphocytes T tueurs spécifiques contre l'antigène cible. On modifie génétiquement les cellules immunitaires afin que les lymphocytes T expriment des récepteurs spécifiques capables de rechercher et de détruire les cellules cancéreuses. Les CAR sont donc des récepteurs recombinants qui assurent à la fois des fonctions de liaison à l'antigène et d'activation des lymphocytes T.

Depuis 2014, différents antigènes ont été testés, mais dans le cadre du traitement du myélome, l'antigène cible le plus approprié est l'antigène BCMA.

En pratique, on prélève les lymphocytes T du patient afin de les modifier génétiquement et ensuite, on les lui réinjecte. Les lymphocytes T modifiés sont alors capables de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses⁽¹⁹⁻²¹⁾ (figure 6).

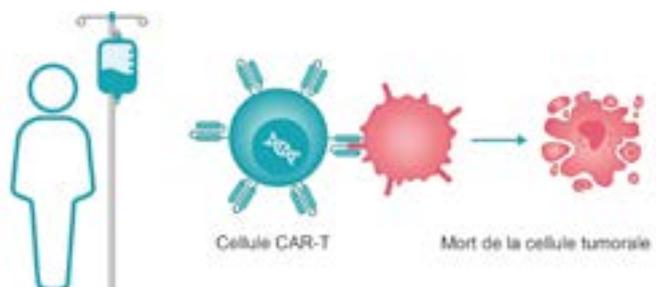


figure 6 – Principe de la thérapie par CAR-T. Dans le cadre du traitement du myélome, on cible principalement l'antigène BCMA

Il existe deux types principaux de CART-T anti-BCMA : ciltacaptagène, Carvykti® et idecaptagène, Abecma®.

Dans l'étude CARTITUDE-1 utilisant le ciltacaptagène, publiée en 2021 et réalisée auprès de 97 patients avec un myélome multiple en rechute et réfractaires, on a observé plus de 97% de VGPR dont 67% de RCs. La survie libre sans progression est de 47,5% à 3 ans. Ce type de traitement est approuvé depuis mars 2022 par la FDA (19).

Des résultats encourageants lors de l'étude KARMMA-3 ont également été démontrés par l'utilisation de l'idecaptagène dans la même indication (21).

Même si les résultats sont encourageants, actuellement, ce type de thérapie n'est réservé qu'aux patients ayant déjà reçu de nombreuses lignes de traitement. Il est probable que dans l'avenir, cette option thérapeutique sera proposée plus tôt dans la prise en charge de la maladie, l'objectif étant toujours d'obtenir d'emblée une réponse la plus profonde possible afin d'augmenter la survie globale, mais surtout de la pérenniser. Les CAR-T cells pourraient également être utilisés en association à d'autres traitements et à l'autogreffe.

Le coût de ce type de traitement reste à ce jour élevé. A ce stade, il est donc impossible de généraliser cette approche thérapeutique. C'est pourquoi en Belgique, comme dans tous les autres pays, seuls quelques centres seront accrédités.

6. QUELLE EST LA SITUATION ACTUELLE EN BELGIQUE ?

En Belgique, l'utilisation des biomarqueurs et la recherche de la réponse la plus profonde font partie intégrante de la prise en charge actuelle des patients présentant un MM, que ce soit au diagnostic et/ou à la rechute.

L'immunothérapie est l'approche thérapeutique la plus innovante et probablement la plus prometteuse.

L'utilisation des anticorps monoclonaux et en particulier l'Ac anti-CD38, daratumumab, (Darzalex®), est soumise à des critères de remboursement approuvés par l'INAMI, soit l'administration en association avec une chimiothérapie en 1^{ère} ligne chez les patients non éligibles pour une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et en 2^e ligne en rechute. Cette option thérapeutique est utilisée quotidiennement au Groupe santé CHC.

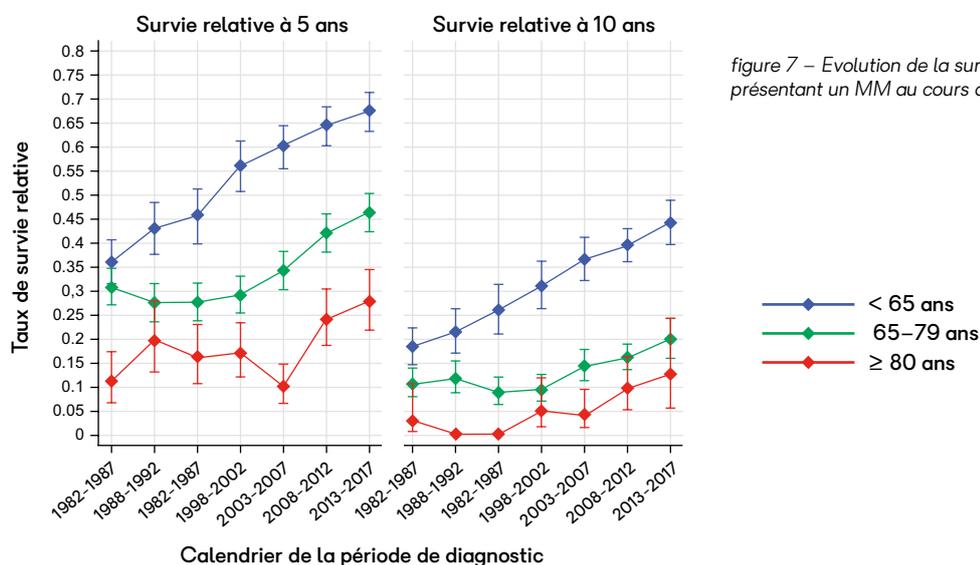
En ce qui concerne l'utilisation de la thérapie par CAR-T cells, seul le ciltacaptagène est validé par les autorités européennes. De plus, vu le coût et la complexité de la prise en charge et vu l'indication restreinte actuellement à un nombre très limité de patients, seuls 6 centres seront accrédités en Belgique.

CONCLUSION

La prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple a changé fondamentalement ces dernières années grâce à une meilleure compréhension de la pathologie et l'arrivée d'une nouvelle approche thérapeutique par l'ère de l'immunothérapie. Ces modifications impliquent aussi bien la classification du myélome par une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie ainsi que la prise en charge thérapeutique. Nous parvenons ainsi à une prise en charge très personnalisée du patient.

La profondeur (réponse complète avec MRD négative) et la durée de la réponse deviennent un objectif essentiel.

Même si le MM reste toujours une pathologie incurable, les progrès thérapeutiques récents ont permis d'accroître progressivement et significativement la survie (figure 7) et la qualité de vie, en particulier chez les sujets plus jeunes. Pour ces derniers, la place de l'autogreffe de cellules souches reste cependant le traitement recommandé.





CONTACT / RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 03
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 35
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 40

RÉFÉRENCES

1. Vrancken L, Muller J, Lejeune M *et al.* Nouveautés dans la prise en charge du myélome. *Revue médicale Suisse* 2018;14 (615):1438-42.
2. Langsbech O, Myklebust TA, Johannesen TB *et al.* Incidence and survival of multiple myeloma: a population-based study of 10 524 patients diagnosed 19823-2017. *Br J Haematol* 2020; 191(3):418-425.
3. Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975;36:842-854.
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A. International Myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;12:538-548.
5. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33(26): 2863-95.
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Terms E *et al.* Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021. 32:309-322.
7. Zhong L, Hao P, Zhang Q *et al.* Revised International Staging System (R-ISS) stage-dependent analysis uncovers oncogenes and potential immunotherapeutic targets in multiple myeloma (MM). *Elife*. 2022;11:e75340.
8. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM *et al.* A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;335:91-97.
9. Richardson PG, Weller E, Lonial S *et al.* Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679-86.
10. Touzeau C, Moreau P, Dumontet C. Monoclonal antibody therapy in multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31(5):1039-1047.
11. Larson RC *et al.* Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells. *Nat Rev Cancer* 2021;21(3):145-61.
12. Van de Donck NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood* 2018;131(1):13-29.
13. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DT *et al.* Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020;34(7):1875-1884.
14. Moreau P, Attal M, Hulin C *et al.* Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10192):29-38.
15. Van de Donck NWC, Moreau P, Plesner T *et al.* Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood* 2016;127(6):681-95.
16. Hsi ED, Steinle R, Balasa B *et al.* CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2008;14:2775-84.
17. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A *et al.* for ELOQUENT-2 investigators. ELOTUZUMAB therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621-631.
18. Lonial S, Lee HC, Bados A *et al.* Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer* 2021;22:4198-4212.
19. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ *et al.* Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021;398:314-324.
20. Cohen AD, Mateos MV, Cohen YC *et al.* Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood* 2023;141(3):219-230.
21. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B *et al.* Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2023;388:1102-1014.

Amylose à chaînes légères : présentation d'un cas avec mise au point en cardio-oncologique



Drs Stella Marchetta et Clara Douin - Service de cardiologie
Drs Thierry Couvreur et Julien Djekic - Service d'imagerie médicale
Dr Boris Bastens - Service de gastroentérologie
Dr Ghislain Houbiers - Services de gastroentérologie et hémato-oncologie
Drs Renaud Roufosse, Luc Longrée et Christian Focan - Service d'hémato-oncologie
Dr Brigitte Massart - Service d'anatomie pathologique

INTRODUCTION

L'amylose ou l'amyloïdose regroupe un ensemble d'affections rares, héréditaires ou acquises, ayant toutes comme dénominateur commun une accumulation anormale de dépôts tissulaires de fibrilles amyloïdes. Ces dernières s'agglomèrent dans la matrice extracellulaire de différents tissus (entre autres cœur, peau, reins, systèmes nerveux et digestif/hépatique) et sont à l'origine des dommages organiques⁽¹⁾.

Parmi toutes les formes d'amylose, la plus courante est celle à chaînes légères (AL pour *Amyloïde Light chain*). L'amylose AL constituée de dépôts de chaînes légères secondaires à une gammopathie monoclonale, myélomateuse ou non, est la forme la plus fréquente.

Nous présentons ici un cas d'amylose cardiaque AL et en profitons pour résumer nos connaissances actuelles quant à l'origine et au traitement de cette maladie particulière.

PRÉSENTATION DU CAS CLINIQUE

Nous présentons le cas d'un homme de 49 ans, sans antécédents particuliers, qui se présente en consultation de gastroentérologie en février 2022 pour la mise au point d'épigastralgie, de dysphagie et une altération de l'état général avec une perte de 8 kg en quelques mois. L'examen clinique révèle une hépatomégalie et la prise de sang rend compte d'une cytolyse et choléstase hépatique (gamma-GT à 1.232 U/L, phosphatase alcaline à 1.878 U/L et bilirubine totale à 4,35 mg/dl). Cette hépatopathie subaigüe est dès lors investiguée. Les sérologies et analyses sanguines permettent d'exclure une origine virale, auto-immune, une hémochromatose et une origine métabolique. La gastroscopie met en évidence la présence de varices œsophagiennes de grade I et le scanner abdominal une hépatomégalie homogène avec splénomégalie (figure 1).

Face à l'absence d'étiologie, une biopsie hépatique est réalisée et révèle la présence de dépôt de substances amorphes compatible avec une amyloïdose (figure 2).

Par ailleurs, la présence d'une paraprotéine monoclonale IgG Kappa avec une élévation des chaînes Kappa libres sériques à 776 mg/L avec un rapport Kappa/Lambda à 55 associée à une protéinurie monoclonale (629 dl/l)



figure 1 – CT-scan démontrant une hépatosplénomégalie homogène

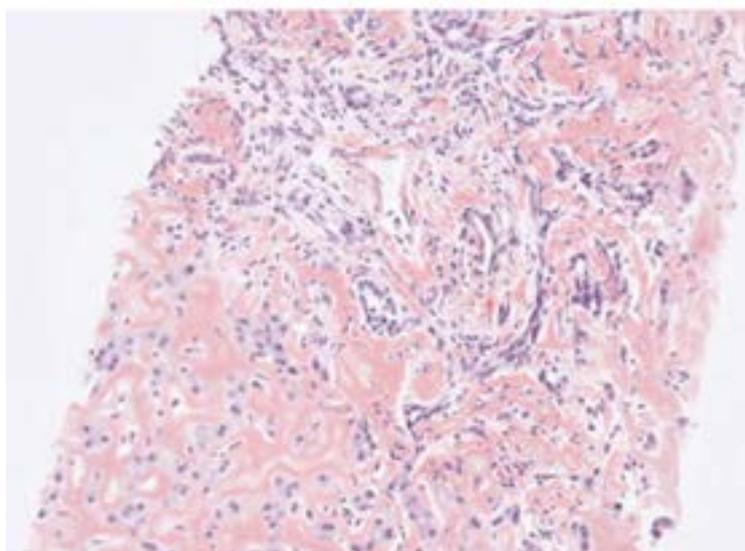


figure 2 – histologie hépatique ; coloration Rouge Congo positive

amène la réalisation d'une ponction-biopsie de moelle osseuse démontrant une plasmocytose de 10% posant le diagnostic de myélome.

De plus, une élévation isolée du biomarqueur de l'insuffisance cardiaque (Nt proBNP à 1054 pg/ml) avec un taux de Troponine I ultrasensible dans les limites de la norme (48 ng/L) est mise en évidence. Une échographie cardiaque confirme une hypertrophie ventriculaire gauche (septum interventriculaire à 17 mm, masse VG indexée à 92g/m²), avec un aspect granité du myocarde, une fonction systolique radiale et longitudinale conservée avec toutefois un pattern pathognomonique d'amylose cardiaque à l'étude de l'œil de bœuf (altération des valeurs à la base, et apex préservé) (figure 3). L'électrocardiographie (ECG) met en évidence un aspect microvolté des ondes QRS, des ondes Q de pseudonécrose en V2 et V3 et des troubles diffus de la repolarisation (figure 4). L'IRM cardiaque confirme l'hypertrophie concentrique associée à une élévation diffuse des temps de relaxation du myocarde sur la cartographie T1, avec toutefois l'absence de rehaussement tardif pathologique.



figure 3 – échographie cardiaque (incidence 4 cavités) montrant une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique, avec aspect granité du myocarde. Les valves atrioventriculaires sont également épaissies ainsi que le septum interauriculaire et le ventricule droit



figure 4 – électrocardiogramme; aspect microvolté des QRS, ondes Q de pseudonécrose en V2 et V3 et troubles diffus de la repolarisation

Une immunochimiothérapie par daratumumab, cyclophosphamide, bortézomib et dexaméthasone est dès lors initiée, suivie d'un traitement de maintenance par daratumumab de façon mensuelle.

À plus de 17 mois du diagnostic, on relève sur le plan biologique une normalisation du taux de chaînes Kappa libres (à 19,46 mg/L; normale $\leq 19,4$) avec un rapport K/L à 2,7 (< 55), associée à une réduction des GGT (359 U/L $< 1,232$), des PAL (216 U/L $< 1,878$), une normalisation du taux de bilirubine totale et du taux de Nt proBNP (à 70 pg/ml). Sur le plan clinique, le sujet garde un certain degré d'asthénie sans dyspnée dans les actes de la vie de tous les jours. La réduction de l'hépatosplénomégalie est confirmée au CT-scan de contrôle. Sur le plan échographique, la masse du ventricule gauche est en nette réduction (66g/m²), les fonctions systoliques radiales et longitudinales restent conservées. Un suivi cardiologique trimestriel et un suivi hématologique mensuel sont maintenus.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'AMYLOSE AL

Les données épidémiologiques sur l'amylose AL sont limitées et l'incidence de la maladie est vraisemblablement sous-estimée. Cette dernière est estimée approximativement à 1 pour 100.000 par an, soit 2.500 à 5.000 nouveaux cas par an aux États-Unis et seulement une vingtaine en Belgique! Plus de la moitié (entre 50-70%) des amyloses AL présentent un certain degré d'atteinte cardiaque. Historiquement, les patients ayant une amylose AL avec atteinte cardiaque non traitée avaient une survie médiane de six mois. Grâce aux avancées thérapeutiques, actuellement la survie est estimée à plus de 5 ans. L'âge moyen du diagnostic est de 63 ans et la maladie semble toucher principalement le sexe masculin⁽²⁾.

ÉTIOPATHOGÉNIE

L'amylose AL est secondaire à la prolifération d'un clone plasmocytaire produisant une chaîne libre Kappa ou Lambda mal repliée et dont la conformation tridimensionnelle confère des propriétés physicochimiques favorisant les dépôts tissulaires⁽³⁾. L'amylose AL n'implique pas nécessairement la présence de critères CRAB/SLiM du myélome multiple (voir article Dr Triffet pp. 6-13).

Dans le myélome multiple, la plupart des composants cellulaires anormaux sont des plasmocytes et en cas de maladie manifeste, cela se traduit par des lésions osseuses, une anémie, une hypercalcémie et/ou un dysfonctionnement rénal. La majorité des patients atteints d'AL ont, comme notre patient, moins de 20% de plasmocytes dans la moelle et les manifestations de la maladie sont liées à la formation d'amyloïde à partir des chaînes légères anormales circulantes. Environ 5-10% des patients atteints d'amylose AL auront une symptomatologie de myélome manifeste et une partie similaire de patients ayant un myélome aura une amyloïdose AL⁽³⁾.

La production de chaînes légères clonales peut également se produire à partir d'autres sources telles la production par les lymphocytes B clonaux dans le lymphome ou par des plasmocytes clonaux dans un lieu hors de la moelle osseuse (plasmocytome) mais cela reste extrêmement rare. Les dépôts amyloïdes peuvent être localisés, dans ce cas ils ne se trouvent qu'au site de production lui-même (par exemple, dans un lymphome/plasmocytome), ou

disséminés si les dépôts amyloïdes se retrouvent dans d'autres organes après avoir été sécrétés dans la circulation sanguine⁽³⁾.

L'amylose AL est une maladie multisystémique affectant généralement le rein (protéinurie pouvant aller jusqu'au syndrome néphrotique; notre patient ne présentait pas d'altération de la fonction rénale) et le cœur en deuxième manifestation. D'autres organes peuvent être touchés tels que le système nerveux périphérique et autonome, le foie (comme pour notre cas décrit), le tractus gastro-intestinal et les tissus mous. L'atteinte cérébrale ne se produit jamais⁽³⁾.

MISE AU POINT DE L'ATTEINTE CARDIAQUE

Compte tenu du fait qu'il s'agit d'une cardiomyopathie restrictive, le patient présente initialement de la dyspnée d'effort et, à un stade plus avancé, des signes plus francs d'insuffisance cardiaque (orthopnée, œdème pulmonaire aigu, œdème des membres inférieurs). Des troubles du rythme et des troubles conductifs sont également fréquents et peuvent être à l'avant-plan.

Face à une suspicion d'amylose cardiaque ou d'un bilan hématologique suspect, le bilan cardiologique comprend la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG), d'une échographie transthoracique (ETT), d'une résonance magnétique cardiaque (IRM) et d'un dosage des biomarqueurs.

L'ECG montre généralement un aspect microvolté des complexes QRS (contrastant avec l'hypertrophie ventriculaire), des ondes Q de pseudonécrose, des troubles du rythme, des troubles conductifs (bloc atrioventriculaire de grade I → III, bloc de branche gauche complet), de l'arythmie supraventriculaire (fibrillation/flutter). Un holter de fréquence cardiaque d'au moins 24 h devra compléter le bilan⁽⁴⁾.

L'échographie transthoracique (ETT) rend compte d'une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique (généralement >15 mm), avec un myocarde d'aspect granuleux, les valves atrioventriculaires sont généralement épaissies par l'infiltration des fibrilles d'amyloïdes, ainsi que la paroi libre du ventricule droit. La fonction diastolique est la première altérée, témoin d'un trouble sévère de la compliance ventriculaire, associée à des pressions de remplissage élevées et une dilatation des oreillettes. Une dysfonction longitudinale (dysfonction des fibres sous-endocardiques) est également relevée avec un pattern pathognomonique (altération basale et préservation des fibres apicales)⁽⁴⁾.

L'IRM cardiaque viendra confirmer l'hypertrophie ventriculaire et l'atteinte du tissu extracellulaire par des anomalies initialement du temps de relaxation T1 et secondairement par le rehaussement tardif (injection de gadolinium avec initialement une atteinte sous-endocardique circonférentielle et dans un second temps, une atteinte transmurale). Le degré de sévérité peut être quantifié par le calcul du volume extracellulaire (non systématique)⁽⁴⁾.

Un dosage des biomarqueurs cardiaques (Troponine I ou T ultrasensibles; cTnI/cTnT, le BNP et sa partie terminale, le Nt proBNP) est primordial dès le diagnostic et durant le suivi car l'atteinte cardiaque conditionne le pronostic⁽⁴⁾.

Notre patient présentait effectivement l'ensemble des données pathologiques décrites ci-dessus (figures 3 et 4).

La biopsie cardiaque est réservée aux cas où l'IRM cardiaque n'est pas concluante alors que le bilan hématologique est pathologique, ou qu'il n'y a pas d'autre site histologique positif pour confirmer l'amylose. La coloration Rouge Congo permet de mettre en évidence les dépôts amyloïdes dans la matrice extracellulaire en rouge grossière. Lorsqu'ils sont examinés en lumière polarisée, ils donnent lieu à une biréfringence de couleurs jaune et verte⁽⁴⁾.

MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Le traitement comporte deux volets. Le premier est « symptomatique » et vise à contrôler les signes et symptômes de la cardiomyopathie restrictive sous-jacente, et le second est spécifique, visant le clone plasmocytaire.

La prise en charge générale de la cardiomyopathie restrictive repose principalement sur le contrôle volémique, en utilisant des diurétiques de l'anse et une restriction hydrosodée. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion/antagoniste de l'angiotensine II et bêtabloquants doivent être évités en raison d'une mauvaise tolérance aux hypotensions artérielles et insuffisance chronique. En cas de fibrillation auriculaire, il faut tenter de resinsuldiser le patient par cardioversion électrique et/ou Cordarone®. La digitaline est contre-indiquée dans ce contexte.

Le traitement médical spécifique visera le clone plasmocytaire avec comme objectif un arrêt de production de la substance amyloïde. L'immunochimiothérapie recommandée est le schéma DaraVCD (association de daratumab – Darzalex®, anticorps monoclonal anti-CD38, exprimé à la surface des plasmocytes, et de cyclophosphamide, un agent alkylant, de bortézomib, un inhibiteur du protéasome et de dexaméthasone)⁽⁵⁾. Ce traitement est à compléter ou non avec une intensification thérapeutique avec autogreffe⁽²⁾. Celle-ci est néanmoins contre-indiquée en cas d'atteinte cardiaque, comme c'est le cas chez notre patient.

La transplantation cardiaque reste exceptionnelle dans ce type de pathologie et est réservée aux patients jeunes ayant une insuffisance cardiaque avancée contre-indiquant la réalisation d'une chimiothérapie agressive. Compte tenu du risque d'atteinte secondaire du transplant, elle doit être suivie étroitement du traitement hématologique. Le taux de survie à 5 ans dans ce type d'indication est actuellement de 60% (comparable aux transplantations pour d'autres causes)⁽²⁾.

Durant le traitement hématologique, le suivi cardiaque idéal est mensuel avec un dosage des biomarqueurs. Une fois le traitement hématologique terminé, le suivi

peut être espacé tous les 6 mois avec le dosage des biomarqueurs, la réalisation d'un ECG et d'une ETT⁽⁴⁾.

EN CONCLUSION

L'amylose systémique est un groupe hétérogène de maladies causées par des dépôts extracellulaires de protéines mal repliées, dérivées le plus souvent de chaînes légères dans le cadre d'une dyscrasie plasmocytaire. L'atteinte cardiaque étant fréquente, elle est importante à rechercher car elle est responsable de la morbidité du patient et conditionne directement le pronostic. La collaboration entre l'hématologue et le cardiologue est dès lors nécessaire pour le suivi du patient. Notre patient, qui présentait des troubles cardiaques importants tributaires d'une AL, en est la preuve, ayant développé une excellente rémission de sa maladie grâce au traitement proposé actuellement.

RÉFÉRENCES

1. Picken M. The pathology of amyloidosis in classification: A Review. *Acta Haematol* 2020;143:322–334.
2. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac Amyloidosis: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1): 10–21.
3. Falk RH, Alexander KM, Liao R *et al*. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis. A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(12):1323–41.
4. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y *et al*. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;42(16):1554–68.
5. Kastiris E, Palladini G, Minemba MC, Wechalekar AD. Daratumab-based treatment for immunoglobulin light chain amyloidosis. *N Eng J Med* 2021;385:46–58.



CONTACT / RENDEZ-VOUS

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

CARDIOLOGIE

04 374 70 78
087 21 37 02
04 355 50 30
019 33 94 41

GASTROENTÉROLOGIE

04 374 70 78
087 21 37 02
04 355 50 09
019 33 94 41

Le syndrome VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic)



Dr Quentin Perlot
Service d'hémato-oncologie

INTRODUCTION

Les maladies auto-inflammatoires regroupent un ensemble de pathologies caractérisées par des poussées inflammatoires récurrentes en l'absence de phénomène infectieux et d'auto-anticorps. Elles sont secondaires à une dysfonction de l'immunité innée. De nombreuses maladies auto-inflammatoires sont héréditaires et monogéniques, comme la fièvre méditerranéenne familiale, d'autres sont polygéniques, multifactorielles ou idiopathiques, comme la maladie de Still⁽¹⁻³⁾.

Enfin, certaines maladies auto-inflammatoires sont la conséquence de mutations somatiques acquises au cours de la vie embryonnaire ou postnatale, aboutissant à un mosaïcisme et dont la mieux décrite est le syndrome *Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic* (VEXAS)^(3,4).

PATHOPHYSIOLOGIE

Pour bien comprendre ce syndrome, il est essentiel de décrire brièvement le mécanisme d'**ubiquitination**. L'ubiquitine est une petite protéine capable de se polymériser. L'extrémité N-terminale, constituée d'une méthionine (M1), permet quant à elle la liaison à d'autres protéines. L'ubiquitine est essentielle au bon fonctionnement cellulaire et est présente dans tous les compartiments des cellules eucaryotes⁽⁵⁾. L'ubiquitination est un processus central et complexe de modification post-traductionnelle qui génère, via la liaison d'ubiquitine aux protéines, des signaux intracellulaires multiples, impliqués dans la dégradation des protéines par le protéasome, l'autophagie, le trafic intracellulaire, le cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, etc. L'ubiquitination découle d'une cascade enzymatique séquentielle en 3 étapes. L'enzyme E1 (*E1 activating enzyme/UBA1*) active l'ubiquitine, l'enzyme E2 (*E2 conjugating enzyme*) transfère l'ubiquitine à l'enzyme E3 (*E3 ligase enzyme*) qui lie l'ubiquitine à la protéine cible. Il peut y avoir ensuite polymérisation de l'ubiquitine déterminant le signal et la destinée des protéines cibles. La désubiquitination rend, via des désubiquitinases, ce processus réversible (figure1)^(5,6).

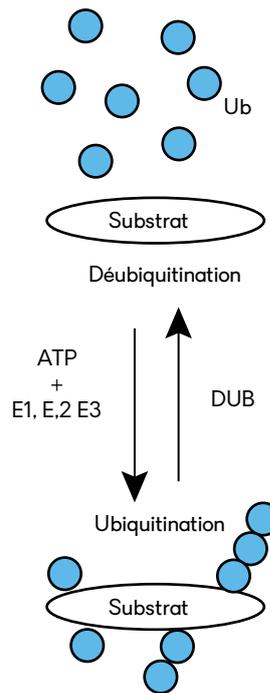


figure 1 – Processus d'ubiquitination. Ub : ubiquitine ; ATP : acide triphosphorique ; DUB : désubiquitination

Il est aujourd'hui démontré que l'ubiquitination est impliquée dans de nombreuses pathologies telles que des cancers, des maladies neurodégénératives et des maladies auto-inflammatoires, en particulier le syndrome VEXAS où elle joue un rôle central^(3,4,5,7).

Le syndrome *Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic* (VEXAS) fut décrit en 2020 par Beck *et al.* chez 25 hommes souffrant de manifestations inflammatoires sévères et inexplicables. Ils ont mis en évidence des variants pathogènes, du gène UBA1, localisé sur le chromosome X et codant pour l'enzyme E1/UBA1 (*E1 activating enzyme/Ubiquitin-like modifier Activating enzyme 1*) qui initie le processus d'ubiquitination. Ces mutations sont à l'origine de la synthèse d'une isoforme cytoplasmique tronquée de l'enzyme E1, la rendant inopérante. Les patients atteints de syndrome VEXAS présentent un mosaïcisme où les mutations somatiques d'UBA1, acquises au cours de la vie, sont observées sélectivement dans la cellule souche hématopoïétique, les précurseurs myéloïdes et lymphoïdes ainsi que dans les cellules myéloïdes matures. Le déficit d'ubiquitination dans les cellules myéloïdes serait à l'origine de l'activation de l'immunité innée et des mécanismes auto-inflammatoires⁽⁴⁾.

PRÉSENTATION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Le gène UBA1 étant localisé sur le chromosome X, le syndrome VEXAS affecte quasi exclusivement des hommes⁽⁸⁾.

L'âge médian au début de la symptomatologie est d'environ 67 ans et le patient le plus jeune, à ce jour publié, avait 43 ans. La mortalité au moment des publications était de l'ordre de 25%. Environ 75% des patients présentent de la fièvre et plus de 50% une perte de poids. Plus d'un tiers des patients présentent également une thrombose veineuse profonde (TVP) non provoquée^(4, 8-15).

La figure 2 reprend les différentes manifestations cliniques du syndrome VEXAS. La peau est l'organe le plus fréquemment impliqué avec plus de 80% des patients, sous forme de dermatoses neutrophiliques (tel que le syndrome de Sweet qui se manifeste principalement par

des lésions cutanées au niveau du visage et du cou) et des vasculites (inflammation des vaisseaux sanguins altérant les parois des vaisseaux sanguins). L'atteinte pulmonaire est retrouvée dans plus de 50% des cas sous forme d'infiltrats et épanchements pleuraux. Près de 50% des patients présentent une chondrite et plus d'un tiers une atteinte articulaire^(4, 8-15).

Sur le plan biologique, pratiquement tous les patients présentent un syndrome inflammatoire biologique ainsi qu'une anémie macrocytaire. De plus, 90% des patients présentent des vacuoles intracytoplasmiques au sein des précurseurs myéloïdes à l'examen médullaire. Près de la moitié des patients présentent une myélodysplasie (production insuffisante de cellules sanguines par la moelle hématopoïétique) et plus de 10% une gammapathie monoclonale^(4, 8-16).



figure 2 – Photo de la cuisse droite d'un patient montrant une éruption cutanée (dermatose neutrophilique, syndrome de Sweet, prouvée à la biopsie) dans le cadre d'un syndrome VEXAS

DIAGNOSTIC

Le syndrome VEXAS devrait être évoqué chez tout homme âgé de plus de 40 ans présentant un syndrome inflammatoire inexpliqué associé à des manifestations cutanées (figure 3), des infiltrats pulmonaires, une chondrite ou des plaintes articulaires ou une anémie macrocytaire non carencielle.

En cas de suspicion clinique, un examen médullaire à la recherche de vacuoles au sein des précurseurs myéloïdes devrait être réalisé. La confirmation diagnostique du syndrome VEXAS repose sur la détection d'une mutation d'UBA1 sur le sang périphérique ou médullaire.

TRAITEMENT

Le traitement du syndrome VEXAS est, pour l'heure, mal codifié. En effet, deux stratégies thérapeutiques cohabitent, l'une visant à contrôler le clone UBA1 et l'autre visant à contrôler la cascade inflammatoire⁽¹⁷⁾. Le traitement repose principalement sur de hautes doses de glucocorticoïdes dont le sevrage est difficile à obtenir en raison d'une corticodépendance fréquente^(4,8). À ce jour, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques semble être le seul traitement curatif disponible. Les alternatives à l'allogreffe les plus fréquemment rapportées sont les agents hypométhylants comme l'azacitidine, les inhibiteurs de Janus kinase (JAK), parmi lesquels le ruxolitinib semble le plus actif, et les anti-IL6 comme le tocilizumab⁽¹⁷⁾.

CONCLUSION

Le syndrome VEXAS est une pathologie clonale rare largement sous-diagnostiquée et très récemment décrite, secondaire à une mutation acquise du gène UBA1 situé sur le chromosome X au sein de la cellule souche hématopoïétique, entraînant un défaut d'ubiquitination dans les cellules myéloïdes et responsable de manifestations auto-inflammatoires sévères (dermatite neutrophilique, vasculite, pleuro-pneumopathie, fièvre, chondrite, arthrite, colite, TVP, etc.) chez des hommes de plus de 40 ans. L'anémie macrocytaire est quasi constante et la présence de vacuoles dans les précurseurs myéloïdes rend l'examen médullaire capital en cas de suspicion de syndrome VEXAS. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une mutation du gène UBA1 sur le sang périphérique ou médullaire. Près de la moitié des patients présentent une myélodysplasie et plus de 10% une gammopathie monoclonale. Le pronostic est sombre et le traitement actuellement mal codifié en raison de l'absence d'essais cliniques prospectifs. Il repose sur de hautes doses de glucocorticoïdes dont le sevrage est difficile à obtenir. Les options thérapeutiques les plus prometteuses à l'heure actuelle sont l'azacitidine, le ruxolitinib et pour les patients éligibles, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

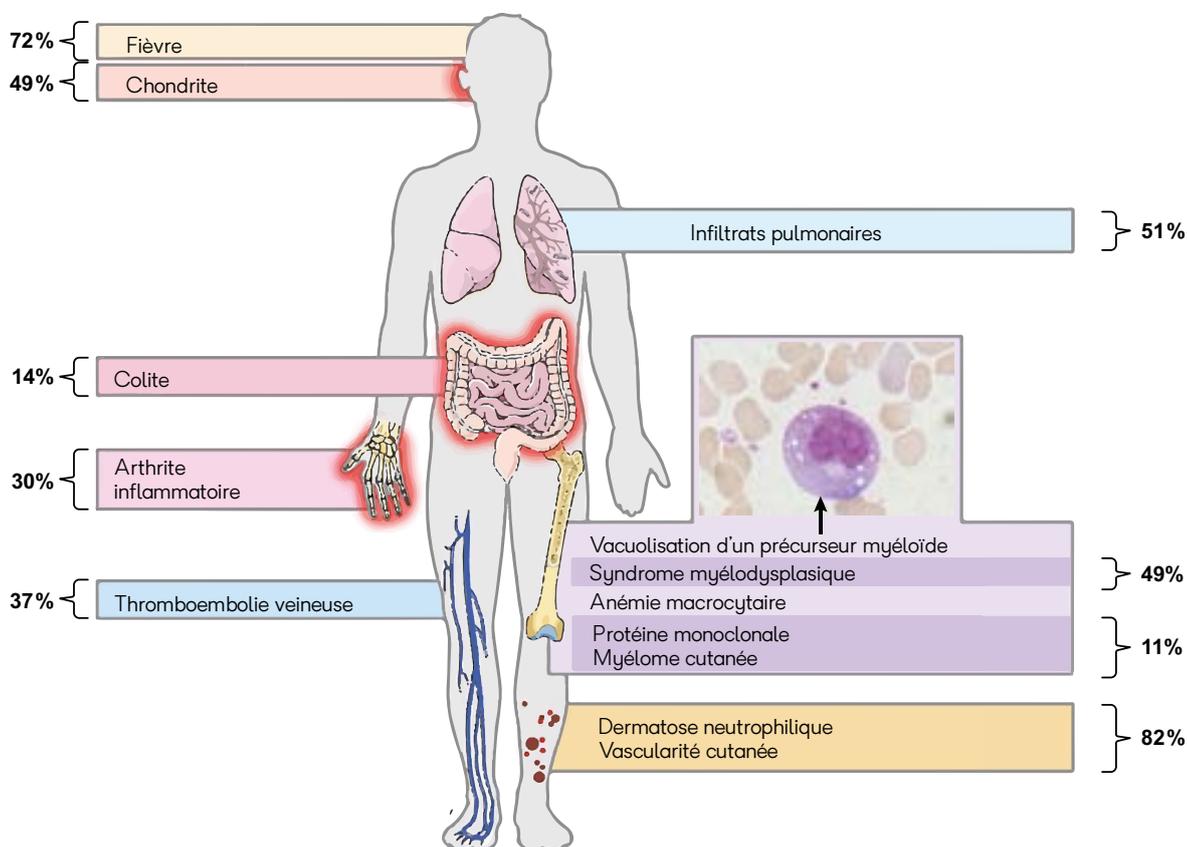


figure 3 – Observations cliniques du syndrome VEXAS

RÉFÉRENCES

1. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun* 2020;109:102421.
2. McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J *et al.* Germline Mutations in the Extracellular Domains of the 55 kDa TNF Receptor, TNFR1, Define a Family of Dominantly Inherited Autoinflammatory Syndromes. *Cell* 1999;97(1): 133-44.
3. Georgin-Lavialle S, Rodrigues F, Hentgen V *et al.* Clinical overview of auto-inflammatory diseases. *Rev Med Interne* 2018;39(4):214-32.
4. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA *et al.* Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory disease. *N Engl J Med* 2020;383(27):2628-38.
5. Lacoursiere RE, Hadi D, Shaw GS. Acetylation, Phosphorylation, Ubiquitination (Oh My!): Following Post-Translational Modifications on the Ubiquitin Road. *Biomolecules* 2022;12(3):46.
6. Komander D, Rape M. The Ubiquitin Code. *Annu Rev Biochem* 2012;81:203-29.
7. Ikeda F. Ubiquitin conjugating enzymes in the regulation of the autophagy-dependent degradation pathway. *Matrix Biol* 2021;100-101:23-9.
8. Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF *et al.* Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol* 2022;186(3):564-74.
9. Poulter JA, Collins JC, Cargo C *et al.* Novel somatic mutations in UBA1 as a cause of VEXAS syndrome. *Blood* 2021;137(26):3676-81.
10. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A *et al.* Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in UBA1: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149(1):432-9.
11. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM *et al.* Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. *Blood Adv* 2021;5(16):3203-15.
12. Tsuchida N, Kunishita Y, Uchiyama Y *et al.* Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80(8):1057-61.
13. Koster MJ, Kourelis T, Reichard KK *et al.* Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome: A Case Series. *Mayo Clin Proc* 2021;96(10):2653-2659.
14. Muratore F, Marvisi C, Castrignano P *et al.* VEXAS Syndrome: A Case Series From a Single-Center Cohort of Italian Patients With Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(4):665-70.
15. Islam S, Cullen T, Sumpton D *et al.* VEXAS Syndrome: lessons learnt from an early Australian case series. *Intern Med J* 2022;52(4):658-662.
16. Perlot Q, Cabo J, Jacqmin H *et al.* Erytheme et anomalies sanguines. *Rev Med Interne* 2023;44(1):38-39.
17. Gurnari C, McLornan DP. Update on VEXAS and role of allogeneic bone marrow transplant: Considerations on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(11):1642-8.



CONTACT / RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 03
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 35
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 40

Complications liées à une transfusion chez une patiente souffrant de drépanocytose : cas clinique et considérations thérapeutiques



Dr Firas Bayouh

Service d'héмато-oncologie

INTRODUCTION

La drépanocytose est une hémoglobinopathie caractérisée par une hémoglobine S anormale altérant la morphologie du globule rouge qui adopte une forme « en faucille » (figure 1)⁽¹⁾. Cette altération est susceptible d'induire trois grandes catégories de manifestations cliniques : de l'anémie hémolytique, une prédisposition aux infections bactériennes et des crises vaso-occlusives (CVO). Ces manifestations liées à l'occlusion de vaisseaux sanguins touchent préférentiellement les os (douleurs), les poumons (syndromes thoraciques aigus), la rate (séquestration) et plus rarement le foie. Chez l'homme, elles peuvent également être responsables d'un priapisme⁽¹⁾.

C'est la maladie monogénique la plus répandue dans le monde, caractérisée par une transmission autosomique récessive et touchant principalement des individus originaires d'Afrique sub-saharienne, du bassin méditerranéen, du Moyen-Orient et d'Inde⁽²⁾. Son impact sur

la santé mondiale est de plus en plus important⁽³⁾. En Europe, même si sa fréquence progresse en raison des flux migratoires, elle reste une maladie rare, avec une population estimée entre 28.821 et 48.928 pour les 12 pays européens du registre *ERN-EuroBloodNet* (auquel contribue la Belgique)⁽⁴⁾. Cette dichotomie confronte de plus en plus les soignants belges à leur manque d'expérience de cette maladie complexe et multi-organique dont la prise en charge peut constituer un véritable challenge. Une meilleure compréhension des particularités de la drépanocytose est nécessaire pour éviter des prises en charge inadéquates et défavorables au patient. Nous abordons dans cet article les indications de transfusions de globules rouges dans la drépanocytose et ses modalités particulières en Belgique par l'illustration d'un cas d'hémolyse post-transfusionnelle retardée (en anglais, DHTR pour *Delayed Hemolytic Transfusion Reaction*) pris en charge à la Clinique CHC MontLégia.

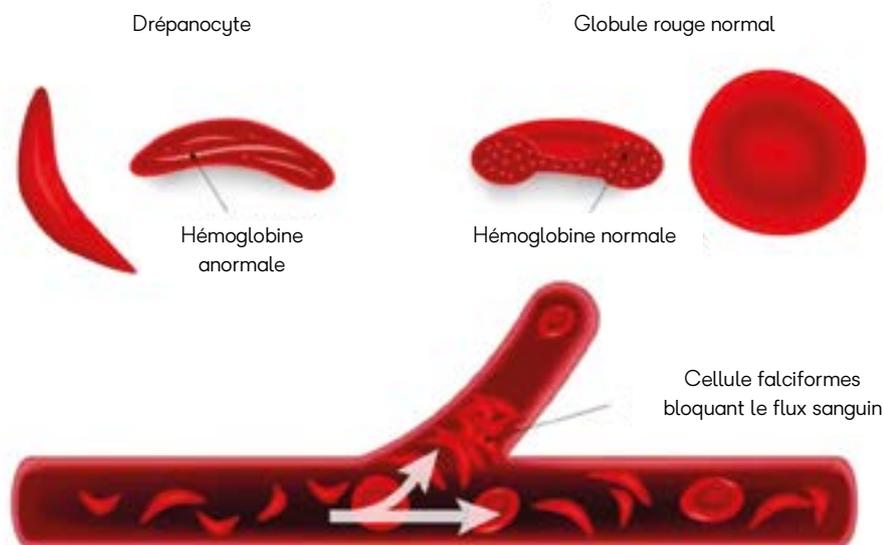


figure 1 – Forme en faucille des globules rouges en cas de drépanocytose

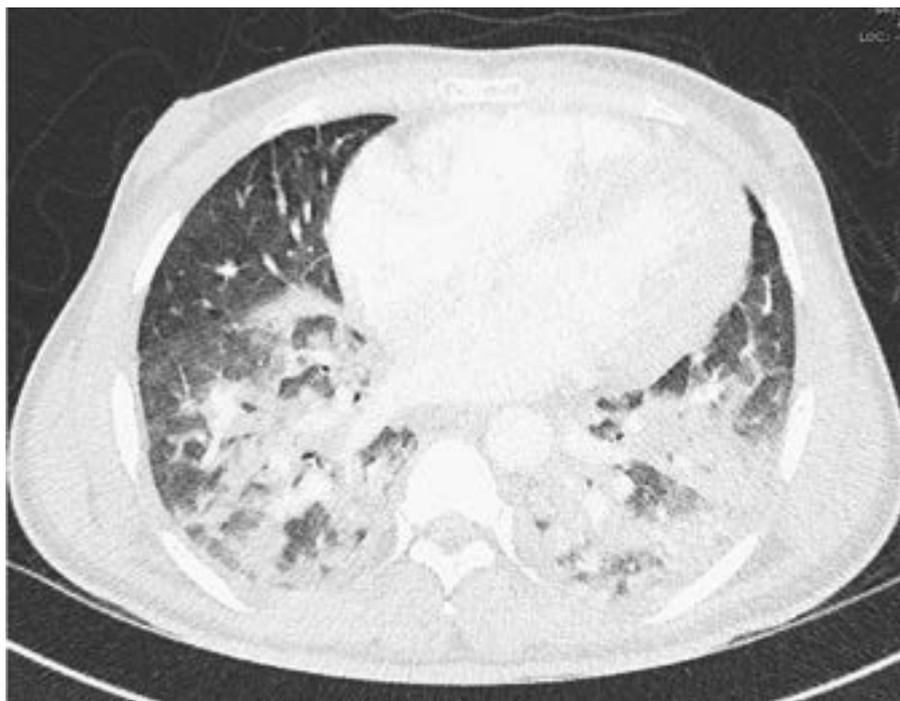


figure 2 – Condensation pulmonaire bilatérale

CAS CLINIQUE

Une femme de 20 ans originaire de la République démocratique du Congo se présente aux urgences d'un hôpital de la région liégeoise pour douleurs diffuses des membres qu'elle identifie rapidement comme une récurrence de crise vaso-occlusive. En effet, elle se présente comme atteinte d'une drépanocytose majeure avec des crises algiques régulières (environ deux par mois) nécessitant une prise en charge hospitalière en RDC. Elle est présente sur le sol belge depuis quelques mois et vit sous le statut de réfugiée. Le bilan réalisé aux urgences est rassurant, la patiente est soulagée avec du paracétamol et du tramadol par voie intraveineuse ; l'anémie est modérée avec une hémoglobine à 9,8 g/dL. Un avis est requis auprès d'un oncologue qui prescrit une transfusion d'une unité de globules rouges aux urgences et autorise par la suite le retour au domicile. De l'hydroxycarbamide 500 mg est également prescrit en ambulatoire et un suivi en consultation est assuré.

Considérons le jour de la transfusion comme le jour 0.

Au jour 3, les douleurs se manifestent à nouveau. Au jour 7, la patiente se présente le soir aux urgences d'une autre institution hospitalière. De la fièvre est cette fois-ci objec-

tivée et la radiographie thoracique met en évidence un infiltrat pulmonaire hilair bilatéral. La prise de sang montre une hémoglobine à 10,3 g/dL, un taux de bilirubine totale élevé à 4,55 mg/dL et une CRP légèrement élevée à 14,8 mg/L. La patiente est transférée le lendemain matin dans le service d'hémo-oncologie de la Clinique CHC MontLégia (jour 8), avant d'être orientée quelques heures plus tard aux soins intensifs pour hypoxie avec détresse respiratoire associée à un tableau de condensation pulmonaire bilatérale diffuse au scanner, posant le diagnostic de syndrome thoracique aigu sévère (figure 2). Une antibiothérapie empirique par ceftriaxone et clarithromycine est initiée, et le support en oxygène est assuré par l'utilisation de lunettes à haut débit. La goutte épaisse réalisée en urgence est négative et permet d'exclure une malaria.

Au jour 9, l'hémoglobine a chuté à Hb 7,5 g/dL, soit une perte de près de 3g/dL en 36 heures. L'électrophorèse de l'hémoglobine montre des taux d'HbS à 86 %, HbA à 5,4 %, HbA2 à 3,9 % et HbF à 4,2 %. Les LDH sont élevées à 3.611 UI/L, la bilirubine totale a doublé à 9,6 g/dL et la présence d'urines foncées couleur coca évoquent une hémolyse sévère. Le syndrome inflammatoire est important avec une CRP à 241 mg/dL. Vu la transfusion récente, un DHTR est évoqué et il est décidé de ne pas réaliser de transfusion de globules rouges par crainte d'aggraver l'hémolyse, malgré le tableau de syndrome thoracique aigu. Un phénotypage étendu du groupe sanguin est demandé mais impossible à réaliser en raison de la transfusion récente. Une recherche d'agglutinines irrégulières s'avère négative.

Au jour 10, l'hémoglobine chute encore à 5,7 g/dL, les LDH se majorent à 3.912 U/L. Le taux de plaquettes chute à 20.000/mm³ probablement sur consommation dans le contexte de syndrome inflammatoire majeur (CRP 391 mg/dL). Cliniquement, la patiente se dégrade sur le plan neurologique avec une confusion aiguë et une apathie. Un scanner cérébral injecté est réalisé et s'avère normal. La dégradation neurologique est considérée comme secondaire à l'anémie aiguë, et la patiente est finalement sédatisée et intubée. Un lavage broncho-alvéolaire est réalisé, les analyses microbiologiques ne met-

tront en évidence aucun germe. L'hydroxycarbamide est mis en attente au vu des cytopénies. Devant ce tableau évocateur d'un DHTR, des immunoglobulines intraveineuses sont initiées à la dose de 0,4 g/kg/jour.

Au jour 11, l'hémoglobine est à 3,6 g/dL. Les immunoglobulines IV sont poursuivies (2 jours au total).

Au jour 12, l'hémoglobine est à 3,2 g/dL. De l'érythropoïétine (darbopoiétine alfa 500mcg) est administrée. De l'éculizumab est demandé en compassionnel à la firme pharmaceutique qui le produit. Devant l'attente de la réponse et la forte probabilité d'un refus (la demande sera effectivement refusée 4 jours après), du rituximab (Mabthera®) 1.000 mg est administré en vue d'une éventuelle transfusion de globules rouges. Une indication stricte de transfusion est décidée : uniquement si l'hémoglobine chute en dessous de 3g/dL, associée à une dégradation sur le plan hémodynamique ou à une hyperlactatémie.

Au jour 13, de manière inattendue, l'agence fédérale pour l'accueil des demandeurs d'asile (Fedasil) s'engage à payer l'éculizumab. L'éculizumab sera administré au jour 14, à la posologie de 900 mg. Dès le lendemain de l'ad-

ministration, les urines s'éclaircissent. Une deuxième administration de 900 mg sera réalisée au jour 20.

Malgré les deux jours d'immunoglobulines IV, l'administration de rituximab, d'éculizumab, d'érythropoïétine, les réticulocytes et l'hémoglobine ne s'élèvent pas. Au jour 21, l'hémoglobine est à 2,6 g/dL, la bilirubine totale à 3,75 g/dL, la CRP à 193 mg/dL et les plaquettes à 59.000/mm³.

Au jour 25, une deuxième administration de Mabthera® 1.000 mg est réalisée. Ce n'est qu'au jour 30, après la transfusion de globules rouges, soit 16 jours après la 1^{ère} administration d'éculizumab, que l'hémoglobine remonte à 3,9 g/dL. Les paramètres d'hémolyse ont diminué (LDH 962 U/L et bilirubine totale 1,48 mg/dL). Du fer intraveineux est administré (1.000 mg) pour soutenir la fonction médullaire. La patiente est extubée au jour 33. L'hémoglobine va se majorer quotidiennement jusqu'à se stabiliser entre 8 et 9 g/dL au jour 41. Les LDH continueront à baisser régulièrement (543 U/l à J34).

La patiente aura passé au total 23 jours avec une hémoglobine inférieure à 5 g/dL, dont 15 jours entre 2 et 3g/dL (figure 3).

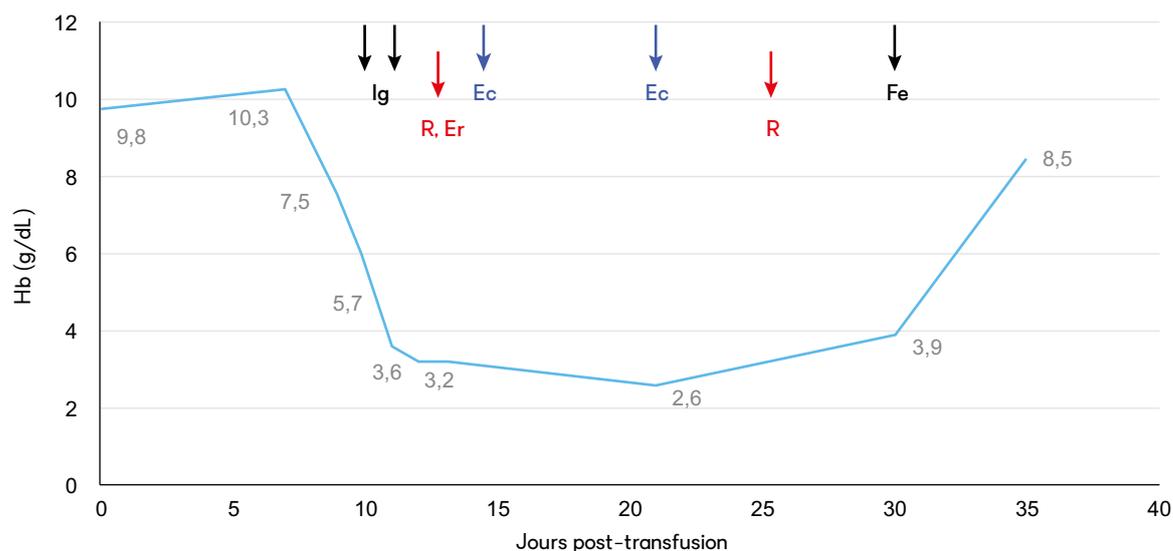


figure 3 – Évolution de l'hémoglobine après la transfusion. Les différentes administrations sont représentées par des flèches. Ig, Immunoglobuline ; R, Rituximab ; Er, érythropoïétine ; Ec, Eculizumab ; Fe, Fer.

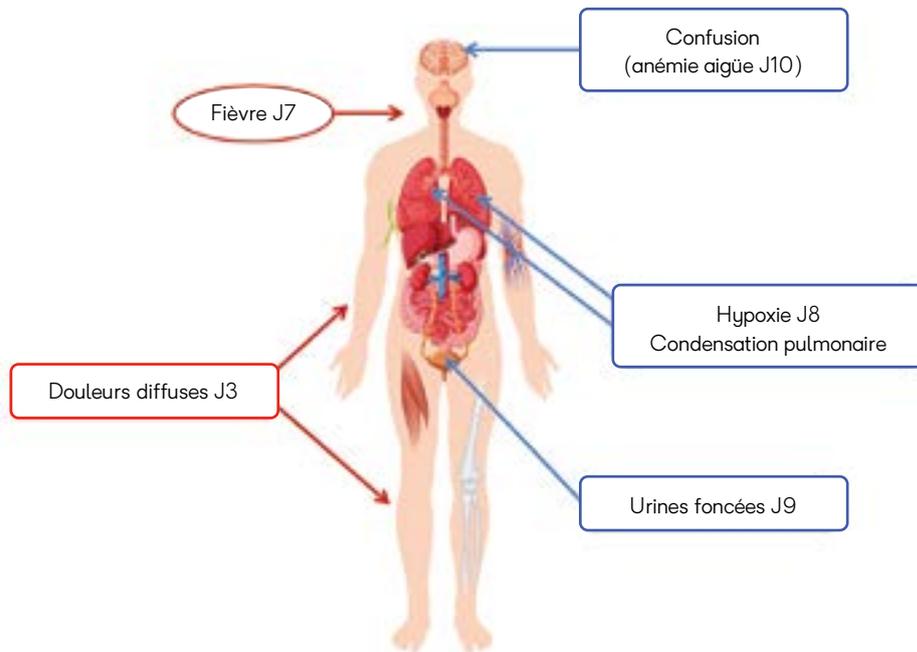


figure 4 – Symptômes cliniques post-transfusion

L'évolution clinique sera favorable avec un transfert dans le service d'hémo-oncologie. L'anémie profonde et persistante avec une hémoglobine inférieure à 5g/dL ne semble pas avoir induit de séquelles neurologiques. La suite de la prise en charge sera axée sur la revalidation en raison de troubles de la marche liés à l'alitement prolongé aux soins intensifs.

La figure 4 reprend les différents symptômes cliniques de la patiente.

DISCUSSION

Les indications de transfusion de globules rouges chez les patients drépanocytaires existent, elles doivent être posées en concertation avec des spécialistes familiers de la drépanocytose⁽⁵⁾. En aigu, elles concernent les crises vaso-occlusives compliquées (en cas de syndrome thoracique aigu sévère, AVC, séquestration splénique...). En chronique, elles peuvent être envisagées dans des programmes de transfusion en prévention secondaire des AVC ou en prévention primaire chez les patients à haut risque. Enfin, une transfusion élective est indiquée avant les chirurgies à risque modéré ou élevé d'engendrer une crise vaso-occlusive⁽⁵⁾.

La crise vaso-occlusive non compliquée n'est jamais une indication de transfusion de globules rouges⁽⁵⁾.

Sur le long terme, les transfusions répétées de globules rouges favorisent une surcharge en fer qui secondairement peut entraîner des défaillances d'organes influençant la survie à long terme, notamment au niveau cardiaque.

Avant toute transfusion de globules rouges chez un patient atteint de drépanocytose, un phénotypage étendu du groupe sanguin (incluant les antigènes C/c, E/e, K, Jka/Jkb, Fya/Fyb, M/N et S/s) est conseillé afin de sélectionner les poches de sang les plus compatibles. En effet, le polymorphisme important des groupes sanguins des patients drépanocytaires (souvent d'origine africaine) et des donneurs européens (souvent d'origine

caucasienne) peuvent favoriser une allo-immunisation des globules rouges et favoriser des réactions hémolytiques comme le DHTR^(6,7). Dans la pratique, la réalisation d'un phénotypage étendu n'est pas toujours possible (par exemple, en cas d'AVC ischémique où la transfusion doit être administrée en urgence).

Le DHTR est une hémolyse retardée survenant jusque dans les 21 jours après réalisation d'une transfusion. Il se traduit par une chute rapide et importante de l'hémoglobine, associée à des signes biologiques d'hémolyse (hémoglobinurie, élévation des LDH). La réticulocytose est inadaptée (normale ou basse), et à l'électrophorèse de l'hémoglobine l'HbS se majore rapidement tandis que l'HbA (amenée par la transfusion) chute⁽⁸⁾. Le DHTR est induit par une allo-immunisation contre les globules rouges. Des agglutinines irrégulières sont souvent retrouvées (70% des cas), mais leur absence n'exclut pas le diagnostic (dans notre cas, aucune agglutinine irrégulière n'a été mise en évidence)⁽⁶⁾.

Cliniquement, le DHTR s'accompagne de douleurs pouvant entraîner une confusion diagnostique avec une crise vaso-occlusive, d'où l'importance de l'anamnèse en recherchant un antécédent récent de transfusion. L'hémoglobinurie s'accompagne d'urines très foncées qui doivent également être recherchées^(6,9).

Dans notre cas, le timing après transfusion, ainsi que le tableau clinique et biologique, étaient très évocateurs d'un DHTR. Néanmoins, la fièvre et la présence des condensations pulmonaires diffuses et bilatérales au scanner thoracique ont fait évoquer une complication infectieuse en parallèle. Une méningite avait également été évoquée au vu de la confusion, non confirmée par ponction lombaire en raison de la thrombopénie sévère. La réalisation de deux lavages broncho-alvéolaires aux analyses microbiologiques négatives, les hémocultures négatives à l'admission, et la persistance d'un syndrome inflammatoire majeur malgré une antibiothérapie par ceftriaxone et clarithromycine ont incité à l'arrêt de l'antibiothérapie après quelques jours. Il est possible que

le syndrome thoracique aigu fasse partie intégrante ici du tableau clinique du DHTR.

Sur le plan thérapeutique, le principe qui domine la prise en charge du DHTR est l'éviction de toute nouvelle transfusion de globules rouges, dans la mesure du possible. La transfusion n'est envisagée qu'en cas de menace vitale absolue. Pour notre patiente, nous avons défini l'indication de transfusion uniquement en cas d'hémoglobine inférieure à 3 g/dL associée à une décompensation sur le plan hémodynamique et/ou une hyperlactatémie⁽¹⁰⁾. Le soutien des fonctions vitales et le traitement agressif de toute complication (infection...) sont indispensables et se font, si nécessaire, aux soins intensifs. Dans notre cas, la prise en charge aux soins intensifs a permis d'éviter toute défaillance d'organe qui aurait pu être induite par une anémie aussi sévère et persistante.

Le soutien de la fonction médullaire est indispensable. Il faut veiller à exclure toute carence en B9 et B12, et envisager l'apport de fer intraveineux et d'érythropoïétine. Il est difficile d'évaluer dans quelle mesure ce support est réellement efficace. Pour notre patiente, l'administration de hautes doses d'érythropoïétine ne s'est pas traduite par une majoration des réticulocytes tant que le syndrome inflammatoire n'était pas résolu.

Un aspect important du traitement est de bloquer les mécanismes d'hémolyse par les thérapies immunosuppressives. Étant donné la rareté des DHTR (et son sous-diagnostic fréquent), il n'existe pas d'essais cliniques prospectifs sur les différents traitements utilisés. L'utilisation des immunoglobulines est controversée, elles ne sont par exemple pas préconisées dans les recommandations françaises, jugeant que l'hémolyse a déjà eu lieu lorsque le traitement est lancé⁽⁶⁾. L'utilisation de corticoïdes (Medrol®, prednisolone) est envisageable, mais cette thérapie est généralement évitée chez les patients atteints de drépanocytose car elle favoriserait les crises vaso-occlusives⁽¹¹⁾. Pour notre patiente, en raison d'un doute sur la concomitance avec un phénomène infectieux (fièvre) et un phénomène vaso-occlusif (syndrome thoracique aigu), les corticoïdes ont été évités.

L'éculizumab est un inhibiteur de la voie terminale du complément utilisé habituellement dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne^(12,13). Des données suggèrent l'implication des voies d'activation du complément dans la physiopathologie du DHTR mais aussi des crises vaso-occlusives^(12,13). L'efficacité de l'éculizumab dans le DHTR repose sur des rapports de cas. La dose proposée est de 2 doses de 900 mg à 7 jours d'intervalle⁽¹⁰⁾. Malheureusement, en Belgique, le traitement n'est pas remboursé par l'INAMI dans cette indication. Pour notre patiente, c'est l'engagement de Fedasil dans les coûts de la prise en charge qui a permis de l'administrer. L'amélioration des signes cliniques et biologiques d'hémolyse a été rapide après l'administration mais s'est

traduite plus tardivement sur le taux d'hémoglobine (deux semaines après la première administration) (figure 3). La patience est donc requise, il est nécessaire de tempérer l'anxiété des soignants prompts à transfuser par peur de laisser le patient avec une hémoglobine entre 2 et 3 g/dL.

Le rituximab est intéressant uniquement si une transfusion de globules rouges est malgré tout envisagée. Son but est de prévenir une nouvelle allo-immunisation induite par la transfusion⁽⁹⁾.

CONCLUSION

La balance bénéfiques/risques d'une transfusion de globules rouges est délicate chez le patient drépanocytaire et doit toujours se faire en concertation avec un spécialiste habitué à la pathologie. Les indications et les modalités de transfusion habituelles en oncologie et en hématologie maligne sont inadéquates pour la drépanocytose. Au vu de la fréquence de la maladie qui se majore en Belgique et des atteintes multi-organiques qu'elle engendre pouvant impliquer de nombreuses spécialités, une collaboration entre internistes et centres spécialisés dans la drépanocytose est fondamentale pour offrir une prise en charge optimale aux patients.

TAKE-HOME MESSAGES

- Ne jamais traiter une crise vaso-occlusive non compliquée par une transfusion de globules rouges.
- Toute indication de transfusion de globules rouges doit être discutée avec un spécialiste de la drépanocytose.
- Toujours rechercher un antécédent récent de transfusion en cas de crise vaso-occlusive.
- Une hémolyse post-transfusionnelle retardée doit être évoquée devant toute nouvelle crise vaso-occlusive dans les 21 jours après une transfusion de globules rouges. Elle se caractérise par une hémolyse biologique sévère et cliniquement par des urines foncées.
- En cas de DHTR, l'éviction de toute nouvelle transfusion de globules rouges est nécessaire. Le taux d'hémoglobine bas à l'extrême ne justifie pas à lui seul l'indication de transfusion.
- Les thérapies immunosuppressives pour bloquer l'hémolyse induite par le DHTR prennent du temps à agir. Patience!



CONTACT / RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 03
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 35
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 40

RÉFÉRENCES

1. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sick cell disease. *Lancet* 2017;390(10091):311-323.
2. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sick Cell Disease. *N Eng J Med*. 2017;376(16):1561-1573.
3. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010;115(22):4331-6.
4. Mañú Pereira MDM, Colombatti R, Alvarez F et al. Sick cell disease landscape and challenges in the EU: the ERN-EuroBloodNet perspective. *Lancet Haematol*. 2023;10(8):e687-e694. doi:10.1016/S2352-3026(23)00182-5. Epub 2023 Jul 11. PMID:37451300.
5. Davis BA, Allard S, Qureshi A et al. British Society for Haematology. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol*. 2017;176(2):192-209.
6. Habibi A, Arlet JB, Stankovic K et al. Centre de référence maladies rares «syndromes drépanocytaires majeurs». Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015 [French guidelines for the management of adult sickle cell disease : 2015 update]. *Rev Med Interne*. 2015;36(5 Suppl 1):5S3-84. French.
7. Compennolle V, Chou ST, Tanael S et al. International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines. Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline. *Transfusion*. 2018;58(6):1555-1566.
8. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv*. 2020 28;4(2):327-355.
9. Hendrickson JE, Fasano RM. Management of hemolytic transfusion reactions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):704-709.
10. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood*. 2018;131(25):2773-2781.
11. Walter O, Cougoul P, Maquet J et al. Risk of vaso-occlusive episode after exposure to corticosteroids in patients with sickle cell disease. *Blood*. 2022;139(26):3771-3777.
12. Tampaki A, Gavrilaki E, Varelas C et al. Complement in sickle cell disease and targeted therapy: I know one thing, that I know nothing. *Blood Rev*. 2021;48:100805.
13. Varelas C, Tampaki A, Sakellari I et al. Complement in Sickle Cell Disease: Are We Ready for Prime Time? *J Blood Med*. 2021 Mar 23;12:177-187. doi: 10.2147/JBMS.287301. PMID:33790681;PMCID:PMC8001680.

Du concept de médecine intégrative à la pratique de l'hypnose à l'hôpital...



Dr Christophe Chantrain

—
hémato-oncopédiatre
Service d'hémato-oncologie et immunologie
pédiatriques



Jennifer Marini

—
psychologue clinicienne
Service d'hémato-oncologie et immunologie
pédiatriques

INTRODUCTION

Très tôt dans son développement, la médecine a proposé une approche holistique qui tient compte de l'ensemble des dimensions du patient. Hippocrate en parlait déjà dans son traité des *Airs, eaux, lieux* où il décrivait la maladie comme un processus corporel sous l'influence combinée de facteurs environnementaux, de l'alimentation et des habitudes de vie⁽¹⁾. Il affirmait que les maladies sont des changements par rapport à l'état de santé et que ces modifications ne dépendent pas d'une justice divine mais du déroulement des saisons, du milieu social, des influences géographiques et climatiques. Dans son ouvrage *De la nature de l'homme*, il allait même plus loin en soulignant l'importance des ressources internes du patient : *la force qui est en chacun de nous est notre plus grand médecin*. Hippocrate insistait également sur l'importance de la relation thérapeutique et de l'alliance entre médecin et patient : *L'art de la médecine se compose de trois termes : la maladie, le malade et le médecin. Le médecin est le desservant de l'art. Le malade doit s'opposer à la maladie avec l'aide du médecin*⁽²⁾. Au fil du temps, ces représentations et la démarche clinique d'Hippocrate basée sur l'observation, le raisonnement puis sur l'expérimentation scientifique ont façonné la médecine conventionnelle que nous connaissons aujourd'hui.

MÉDECINES ALTERNATIVES ET COMPLÉMENTAIRES

D'autres approches du corps, de la santé et des maladies ont aussi émergé pour donner place à des pratiques thérapeutiques diverses. Ces thérapies, rassemblées sous l'appellation de médecines alternatives ou complémentaires, sont une réalité clinique et économique, y compris dans les pays industrialisés. En Amérique du Nord, des enquêtes nationales révèlent qu'environ 4 adultes sur 10 y ont recours. Ces taux montent jusqu'à 50% pour les patients atteints de pathologies chroniques, y compris les cancers^(3,4). En pédiatrie, ces pratiques sont utilisées par 12% des enfants et jusqu'à 40 à 70% des enfants souffrant d'une maladie chronique^(5,6). Les patients justifient le recours à ces thérapies par leur volonté de faire tout ce qui est possible pour le traitement de leur maladie, de pouvoir s'impliquer activement en tenant compte de leur sensibilité. La plupart du temps, ces pratiques servent à améliorer le confort du patient et visent essentiellement à contrôler des symptômes liés à la maladie ou aux traitements classiques, notamment ceux de chimiothérapie.

Elles sont de plus en plus souvent utilisées en combinaison avec les traitements conventionnels, fréquemment à l'insu des médecins spécialistes. Si elles sont classiquement décrites comme « naturelles », ces pratiques ne sont pas sans risque. Elles peuvent être utilisées de façon inappropriée ou abusive. Elles nécessitent un encadrement attentif à la qualité des produits ou des substances proposées, aux compétences et à la formation des praticiens, aux risques d'interaction avec les traitements de médecine conventionnelle, aux coûts excessifs et aux approches simplistes ou culpabilisantes. Un nombre croissant de travaux documentent néanmoins des effets biologiques potentiels et un bénéfice réel sur le ressenti et l'implication du patient⁽⁷⁾.

DÉVELOPPEMENT DE LA MÉDECINE INTÉGRATIVE

L'enjeu pour la médecine d'aujourd'hui est donc de réfléchir à l'intégration de ces approches, de développer une méthodologie ouverte et rigoureuse permettant d'implémenter dans nos hôpitaux et dans notre système de soins, les pratiques sûres et efficaces tout en évitant les approches néfastes ou abusives. Cette collaboration entre deux mondes a été initiée dans les années 90⁽⁷⁾. Ce concept de médecine intégrative bénéficie maintenant de l'attention de nombreuses universités et sociétés scientifiques⁽⁸⁾. Il fait l'objet de formations et d'informations validées scientifiquement. Il a aussi permis d'ouvrir de nouvelles perspectives dans la prise en charge de symptômes difficiles liés à des pathologies aiguës ou chroniques et il a corrigé ou éliminé certaines théories inadéquates ou potentiellement nocives⁽⁹⁾. De façon intéressante, beaucoup de ces approches ont des caractéristiques communes qui sont maintenant bien identifiées à propos de la conception de la santé, de la place du patient et du soignant. Ces points de convergence sont résumés dans le tableau 1⁽¹⁰⁾.

tableau 1 – **CARACTÉRISTIQUES COMMUNES DES MÉDECINES INTÉGRATIVES SUR LA CONCEPTION DE LA MALADIE ET LA SANTÉ.**

1.	La santé importe plus que l'absence de maladie.
2.	La santé est influencée, non seulement par des facteurs physiques ou génétiques, mais aussi par des aspects émotionnels, psychosociaux, environnementaux et spirituels.
3.	L'interdisciplinarité est essentielle dans les soins de santé.
4.	La qualité de relation soignant/patient a une influence importante dans le processus thérapeutique.
5.	De nombreuses variations biologiques existent entre les individus. Il est nécessaire d'en tenir compte dans l'élaboration du plan thérapeutique et de ne pas se laisser guider uniquement par des moyennes statistiques.
6.	Le patient est acteur de sa prise en charge.
7.	On ne peut donner que ce que l'on a : la santé et le bien-être du soignant sont aussi importants pour permettre des prises en charge optimales.

C'est dans cet esprit d'écoute des préoccupations des patients et de leur famille, d'ouverture et d'intégration que nous nous sommes intéressés, au sein du secteur d'hémo-oncologie pédiatrique du Groupe santé CHC, aux méthodes non pharmacologiques de traitement et de soins. Nous nous sommes progressivement familiarisés puis formés aux techniques d'hypnose et de communication thérapeutique avant de les implémenter dans nos prises en charge. Après plus de 10 ans de pratique et de développement, nous décrivons ici les 3 principaux champs d'application dans lesquels ces méthodes apportent des bénéfices.

APPLICATION DE L'HYPNOSE EN HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE :

a. Accompagnement dans les soins douloureux ou anxiogènes

L'hypnose est un état de conscience modifié qui peut être atteint de façon spontanée ou favorisé par l'accompagnement d'un praticien formé. Il est caractérisé par quatre composantes : l'absorption dans une expérience imaginative, la dissociation par rapport à l'environnement extérieur, la suggestibilité aux propositions faites par le praticien et la diminution relative du mode de pensée critique⁽¹¹⁾. Grâce à leur capacité naturelle à vivre pleinement l'instant présent et à s'évader dans un monde imaginaire, les enfants savent se mettre rapidement dans un état hypnotique⁽¹²⁾. L'hypnose est ainsi utilisée dans plusieurs domaines de la pédiatrie tels que le traitement des douleurs abdominales, des déficits de l'attention, des troubles de l'apprentissage ou alimentaires, ainsi que dans le syndrome de la Tourette⁽¹³⁾. En oncologie pédiatrique, l'hypnose est utilisée pour réduire la douleur et l'anxiété associées à la maladie ou aux

traitements et elle améliore les nausées et vomissements anticipés relatifs à la chimiothérapie⁽¹⁴⁾.

Dans une première étude de faisabilité réalisée en 2013, nous avons montré que les techniques d'hypnose pouvaient être facilement implémentées dans un service hospitalier et qu'elles pouvaient améliorer le confort et le bien-être lors de certaines procédures diagnostiques ou thérapeutiques invasives⁽¹²⁾. Nous utilisons régulièrement l'hypnose dans l'accompagnement de ponctions lombaires, de branchements de Port-à-Cath® ou de perfusion, d'IRM, de scanner, de soins de plaie ou de séances de radiothérapie. Grâce à des techniques de communication, le soignant va à la rencontre de l'enfant pour découvrir et utiliser ses ressources. Il l'aide à focaliser son attention sur des éléments apaisants et, par des suggestions, il l'accompagne dans la construction d'une expérience agréable et sécurisante. Ceci permet de réintroduire un sentiment de contrôle rassurant pour l'enfant et/ou son parent, de développer la confiance et de renforcer l'alliance thérapeutique tellement importante dans le parcours oncologique. Nous avons constaté que ces interventions orientées vers le confort et cette implication de l'enfant et de ses parents sont d'autant plus bénéfiques qu'elles sont introduites précocement dans la prise en charge. Une expérience négative peut en effet engendrer un sentiment d'incapacité à gérer les difficultés ultérieures, avec un risque d'anticipation anxiogène pour les prochains soins⁽¹⁵⁾. À travers l'hypnose, l'enfant peut aussi reprendre contact avec son corps, se concentrer et réactiver des sensations agréables et ainsi diminuer son sentiment d'impuissance.

b. Ateliers d'apprentissage d'autohypnose et d'autobienvieillance

Depuis 2017, nous avons renforcé l'ancrage de l'hypnose dans notre service en organisant des groupes d'apprentissage de l'autohypnose pour les enfants malades, leurs parents et leur fratrie. L'objectif de ces ateliers, organisés en collaboration avec la Prof. M.-E. Faymonville et le groupe de recherche *Sensation & Perception* de l'Université de Liège, est de renforcer l'autonomie et permettre à chacun d'apprendre de nouveaux outils pour améliorer son bien-être au quotidien, même en dehors de l'hôpital. Concrètement, les enfants, leur fratrie et leurs parents sont invités à participer à 6 séances de groupe mensuelles. Les groupes « enfants » (composés des enfants malades et de leurs frères et sœurs) et « parents » sont organisés en parallèle. Cela permet de prendre en considération l'impact de la maladie sur l'ensemble de la famille. Lors de chaque séance, des exercices d'autobienvieillance et des exercices d'hypnose sont proposés. Tous les participants reçoivent les enregistrements audio de ces exercices afin de s'entraîner chez eux et de parvenir à pratiquer l'autohypnose. Lors d'une étude pilote réalisée avec 9 enfants et 13 parents, nous avons mis en évidence les bénéfices de l'apprentissage de l'autohypnose et de l'autobienvieillance pour tous les participants, en termes de partage d'expérience, de régulation émotionnelle ou de capacité de relaxation, par exemple⁽¹⁶⁾. Cette initiative a été récompensée par le Fonds Gert Noël en 2022. Étonnamment, les patients en phase de traitement aigu mais aussi des patients en rémission ayant terminé leurs traitements depuis de nombreux mois, ont souligné l'intérêt de cette démarche et les bénéfices qu'elle apporte dans leur réinsertion dans la vie active.

c. Accompagnement dans les soins palliatifs

L'hypnose trouve aussi son application dans les soins palliatifs. Elle peut aider à la gestion de divers symptômes comme la douleur, l'anxiété, la perte du goût et les nausées⁽¹⁷⁾. Elle permet également un travail à un niveau plus existentiel. La fin de vie, la réalité de la maladie, le renoncement à certains projets, la séparation ou encore la mort ne sont pas des sujets faciles à aborder avec un enfant ou sa famille. À travers des outils métaphoriques, l'hypnose et la communication thérapeutique permettent d'envisager la maladie sous un autre angle, de développer des stratégies de coping parfois plus adaptées et ainsi d'augmenter un sentiment de quiétude pour explorer la perspective de la mort différemment. Des exercices d'hypnose dirigée vers un lieu sécurisé et agréable, la réification (transformation d'un concept en chose, par exemple une douleur au ventre devient une boule rouge aux bords piquants), l'hypnose conversationnelle et l'ouverture vers un monde imaginaire peuvent ainsi aider à accompagner l'enfant et sa famille dans ce cheminement vers l'inconnu⁽¹⁸⁾.

CONCLUSION

Au final, notre démarche nous a confirmé l'impact somatique mais aussi émotionnel et relationnel que pouvait avoir un diagnostic de cancer chez un enfant et sa famille. Il nous semble essentiel d'en tenir compte dans la prise en charge et de proposer à nos patients et à leur famille des outils pratiques qui intègrent ces dimensions. L'hypnose est une façon intéressante de répondre à la demande des patients et des familles de s'impliquer activement dans les soins, garder un certain contrôle et utiliser les ressources de chacun. Par des méthodes simples, sûres et peu coûteuses, l'hypnose et les techniques de communication thérapeutique permettent de remobiliser, d'apaiser et d'améliorer le confort pendant et après les traitements. Elles aident le patient à se réapproprier les soins plutôt que de les subir. Ces aspects sont aussi enrichissants pour les soignants. L'hypnose nous a permis de sensibiliser chacun à l'importance de la communication, verbale, non verbale et paraverbale, ainsi qu'à l'intérêt de rejoindre l'enfant dans son univers. L'hypnose est une porte d'entrée pour créer ou renforcer de manière différente le lien avec l'enfant et sa famille. Nous ne pouvons dès lors que nous réjouir du nombre croissant d'études qui investiguent les bénéfices de cette approche en oncologie pédiatrique (et ailleurs), et de l'engouement de plus en plus manifeste des patients mais aussi des soignants envers l'hypnose.

Pour étendre cette dynamique, nous sommes très heureux de collaborer avec le Centre universitaire d'hypnose de Liège et ainsi proposer une formation reconnue à l'hypnose et aux techniques de communication spécifiques dans les soins. Cette formation se tient à la Clinique CHC MontLégia d'octobre 2023 à avril 2024 et est destinée aux médecins, psychologues, dentistes, kinésithérapeutes et infirmier(e)s hospitalier(e)s.

RÉFÉRENCES

1. Hippocrate. *Airs, eaux, lieux*. Paris 1996.
2. Hippocrate. *Traité d'Hippocrate : de la nature de l'homme, de l'ancienne médecine, des humeurs, de l'art médical* : imprimerie de J.-M. Eberhart;1823.
3. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Report*. 2008(12):1-23.
4. Gansler T, Kaw C, Crammer C, Smith T. A population-based study of prevalence of complementary methods use by cancer survivors: a report from the American Cancer Society's studies of cancer survivors. *Cancer*. 2008;113(5):1048-57.
5. McClafferty H. An Overview of Pediatric Integrative Medicine. *Pediatr Ann*. 2019;48(6):e216-e9.
6. Bishop FL, Prescott P, Chan YK *et al*. Prevalence of complementary medicine use in pediatric cancer: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;125(4):768-76.
7. McClafferty H, Vohra S, Bailey M, Brown M *et al*. Pediatric Integrative Medicine. *Pediatrics*. 2017;140(3).
8. Ramesh G, Gerstbacher D, Arruda J *et al*. Pediatric Integrative Medicine in Academia: Stanford Children's Experience. *Children (Basel)*. 2018;5(12).
9. Esparham A, Misra SM, Misra S *et al*. Pediatric Integrative Medicine: Vision for the Future. *Children (Basel)*. 2018;5(8).
10. Fortney L, Rakel D, Rindfleisch JA, Mallory J. Introduction to integrative primary care: the health-oriented clinic. *Prim Care*. 2010;37(1):1-12.
11. Vanhauzenhuysse A, Laureys S, Faymonville ME. Neurophysiology of hypnosis. *Neurophysiol Clin*. 2014;44(4):343-53.
12. Marini J, Chantrain C. L'hypnose, une pratique qui intéresse aussi la pédiatrie. *Belgian Journal of Paediatrics*. 2016;18(4):317-20.
13. Chogle A, Lee A, Santucci N *et al*. Clinical Hypnosis for Pediatric Gastrointestinal Disorders: A Practical Guide for Clinicians. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022.
14. Richardson J, Smith JE, McCall G, Pilkington K. Hypnosis for procedure-related pain and distress in pediatric cancer patients: a systematic review of effectiveness and methodology related to hypnosis interventions. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(1):70-84.
15. Nyssen AS. Hypnose et douleur : le paradoxe. Du pouvoir de l'hypnothérapeute au contrôle du patient. *Douleur et Analgésie*. 2008;21(1):44-7.
16. Gregoire C, Chantrain C, Faymonville ME *et al*. A hypnosis-based group intervention to improve quality of life in children with cancer and their parents. *Int J Clin Exp Hypn*. 2019;67(2):117-35.
17. Friedrichsdorf SJ, Kohen DP. Integration of hypnosis into pediatric palliative care. *Ann Palliat Med*. 2018;7(1):136-50.
18. Marini J, Faymonville M-E, Chantrain CF. L'hypnose, un outil pour accompagner l'enfant malade et sa famille tout au long de la maladie, y compris pendant les soins palliatifs. *Médecine Palliative*. 2019;18(4-5):217-20.



CONTACT / RENDEZ-VOUS
HÉMATO-ONCOLOGIE ET IMMUNOLOGIE PÉDIATRIQUES

CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 50 20

Case report : un cas rare d'angiosarcome splénique



Drs Claire Schumacher, Marie Scheen et Geoffrey Matus – Service d'héματο-oncologie
Dr Noëlla Blétard – Service d'anatomie pathologique

INTRODUCTION

Les sarcomes des tissus mous (STS) représentent un groupe hétérogène de tumeurs malignes qui trouvent leur origine dans le tissu mésenchymateux. Ce sont des tumeurs rares avec une incidence en Europe de 4-5 par 100.000 habitants par an. Les angiosarcomes comptent pour moins d'1% de tous les cas de STS. Ils dérivent des cellules endothéliales⁽¹⁾.

Les angiosarcomes spléniques sont habituellement des tumeurs secondaires et seulement quelques cas primaires sont décrits dans la littérature⁽²⁾. Ils sont très difficiles à diagnostiquer et sont associés à un pronostic très sombre⁽³⁾.

CAS CLINIQUE

Nous décrivons le cas d'une patiente de 36 ans sans aucun antécédent médical particulier, qui se présente aux urgences fin août 2022 pour des douleurs dans l'hypochondre gauche à 4 semaines du post-partum. À l'examen clinique, une importante splénomégalie a été objectivée à la palpation associée à une hépatomégalie. Le scanner réalisé aux urgences et l'IRM abdominale (figure 1) réalisée quelques jours plus tard confirment la splénomégalie avec de multiples formations suspectes, ainsi que de multiples formations hépatiques compatibles avec des angiomes.

Une laparotomie exploratrice avec splénectomie et biopsie hépatique, réalisée 7 jours plus tard, révèle la présence d'un angiosarcome d'origine splénique avec métastases hépatiques (figure 2); en immunohistochimie, on note un CD31 (une protéine de type cluster de différenciation fortement positif), une positivité nucléaire pour l'ERG (un marqueur de différenciation endothéliale exprimé par certaines tumeurs) et un CD34 négatif (glycoprotéine transmembranaire exprimée par les cellules hématopoïétiques précurseurs, les cellules progénitrices de la moelle hématopoïétique) (figure 3).

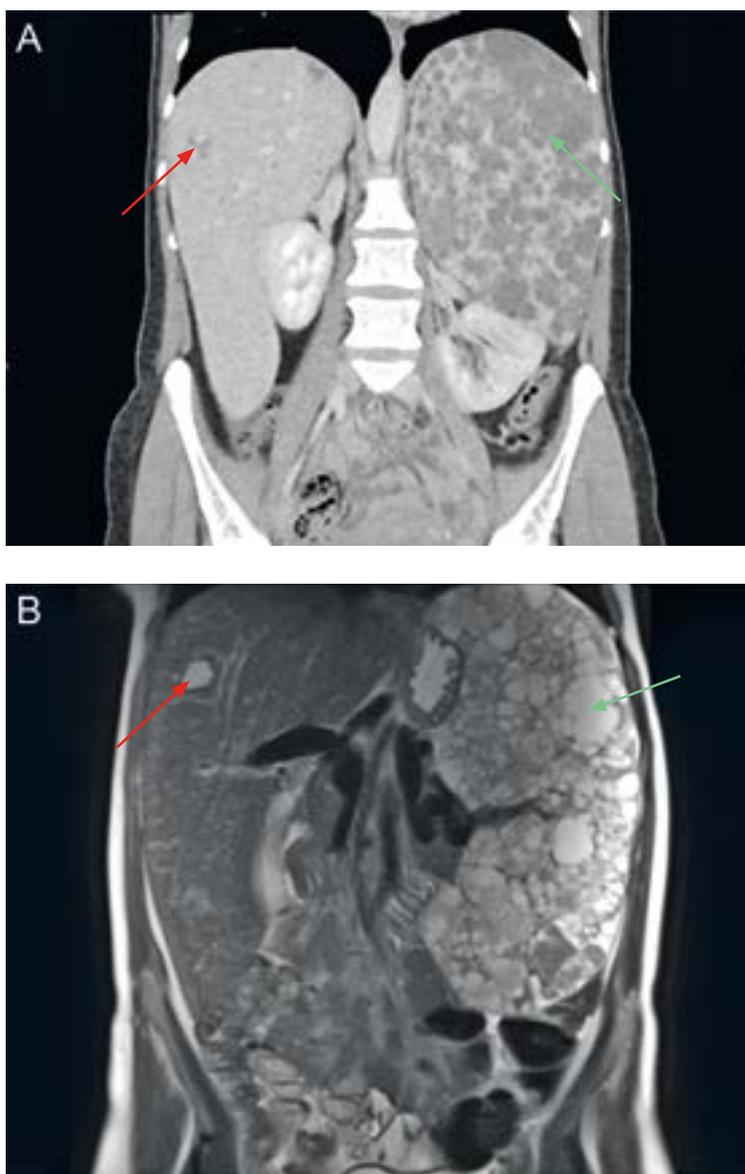


figure 1 – scanner (1A) et IRM (1B) abdominaux : importante splénomégalie avec présence d'une multitude de formations de signal liquidien (flèches vertes). On observe des hétérogénéités de signal au sein de ces formations kystiques. Au niveau hépatique, il existe également plusieurs formations en hypersignal T2 présentant un rehaussement progressif et correspondant à ce qui semble des angiomes essentiellement au sein du foie droit (flèches rouges).

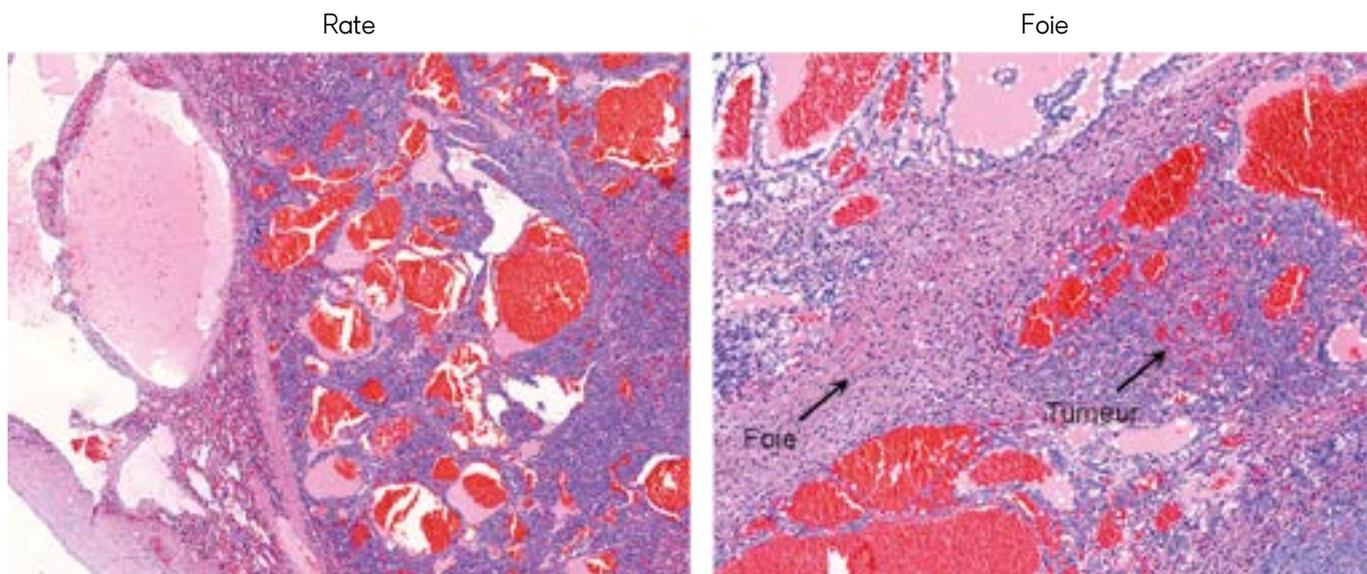


figure 2 – anatomo-pathologie de la rate et du foie par coloration hématoxyline-éosine

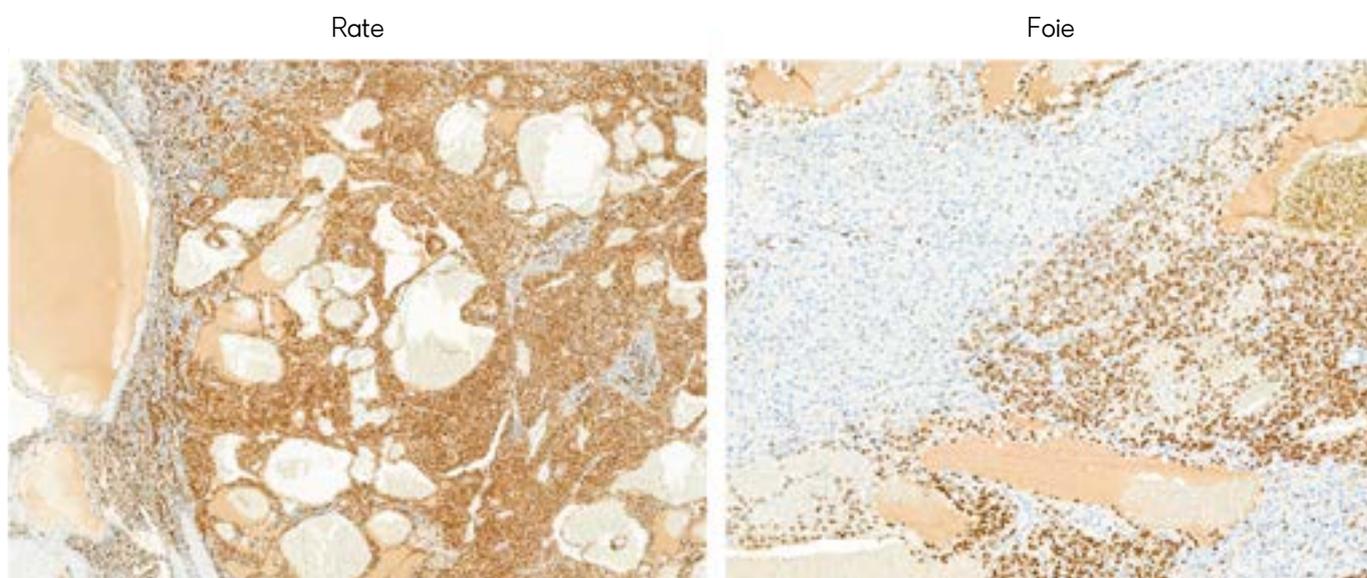


figure 3 – immunohistochimie ERG de la rate et du foie

Un traitement systémique à base de paclitaxel hebdomadaire est débuté 2 semaines après la chirurgie. Cependant après l'administration de 3 cures, l'évolution n'étant pas favorable, la famille a demandé le transfert de la patiente en France dans un centre spécialisé pour la poursuite de la prise en charge. Elle décèdera en Suisse en avril 2023 des suites d'une perforation digestive traitée par des soins de confort.

DISCUSSION

L'angiosarcome splénique est une tumeur maligne agressive et extrêmement rare. Il dérive des cellules endothéliales spléniques et sa pathogenèse n'est pas bien élucidée à ce jour. Une douleur au niveau de l'hypochondre gauche est le symptôme prédominant dans plus de 80% des cas. D'autres symptômes généralement retrouvés sont l'asthénie, la perte de poids et la fièvre. La manifestation clinique la plus dangereuse reste la rupture splénique⁽⁴⁾.

Comme pour la plupart des tumeurs spléniques, la biopsie splénique reste contre-indiquée au vu du risque

majeur de rupture et d'hémorragie ainsi que de dissémination de la maladie. L'approche habituelle reste donc la splénectomie⁽⁴⁾.

Au niveau histologique, les angiosarcomes peu différenciés sont difficiles à diagnostiquer, d'où l'importance des analyses immunohistochimiques. Les angiosarcomes expriment les récepteurs vasculaires habituels, à savoir le facteur de von Willebrand, le CD31 et le CD34 dans des degrés variables. Le test immunohistochimique pour CD31 est positif dans presque 90% des angiosarcomes de tous types⁽²⁾. Des marqueurs vasculaires moins fréquents comme la vimentine et l'ERG peuvent être positifs également⁽⁵⁾.

Concernant notre patiente, le CD31 s'est avéré fortement positif, une positivité nucléaire pour l'ERG a été mise en évidence et le CD34 est revenu négatif.

L'angiosarcome splénique a un pronostic très sombre au vu de la fréquence élevée de métastases. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le foie, les poumons,

les ganglions lymphatiques et les os⁽²⁾. La survie médiane est de 5 mois, indépendamment de l'approche thérapeutique⁽⁴⁾.

Concernant la maladie localisée, le seul traitement curatif est la splénectomie.

Le facteur pronostique le plus important est la rupture splénique. On compte jusqu'à 27% de mortalité dans ce cas⁽⁵⁾.

Dans le cadre d'une maladie métastatique, on peut tenter de réduire le volume tumoral par un traitement à base de chimiothérapie, radiothérapie ou radiochimiothérapie. Si le traitement n'est pas suffisant, l'approche devient palliative⁽¹⁾.

Certains agents chimiothérapeutiques, le plus souvent en association, ont été utilisés pour les angiosarcomes, notamment le cyclophosphamide, la doxorubicine, l'épirubicine, l'ifosfamide, la daunorubicine, la vincristine, le docétaxel, la dacarbazine, le bévaccizumab, l'étoposide,

le cisplatine et le paclitaxel. Les plus couramment utilisés restent les anthracyclines et les taxanes⁽⁶⁾. Une étude rétrospective a montré une nette prolongation des survies sans progression et globale avec l'utilisation d'un schéma à base de taxanes comparé à un schéma sans taxanes et les soins de support⁽⁷⁾. Le schéma le plus courant, proposé à notre patiente, reste le paclitaxel hebdomadaire à raison de 90 mg/m²⁽¹⁾.

CONCLUSION

L'angiosarcome splénique est rarissime, avec seulement quelques cas décrits dans la littérature. Son pronostic est très sombre et l'unique traitement curatif repose sur la splénectomie en cas de maladie localisée. Un traitement néoadjuvant visant à réduire la masse tumorale peut être tenté. Le traitement palliatif le plus utilisé repose sur une chimiothérapie à base de taxanes.

C'est une maladie à haut risque de récurrence et la survie moyenne n'excède pas 5-6 mois, indépendamment de la prise en charge.

RÉFÉRENCES

1. Kohutek F, Badok L, Brystricky B. Primary Angiosarcoma of the spleen: rare diagnosis with atypical clinical course. *Case Rep Oncol Med* 2016;2016:4905726.
2. Abdallah RA, Abdon AG, Asaad N *et al.* Primary epithelioid angiosarcoma of spleen: a case report and review of literature. *J Clin Diagn Res* 2016;10(1):ED05-ED07.
3. Hai S, Genato R, Gressel K *et al.* Primary splenic angiosarcoma: case report and literature review. *J Nat Med Assoc* 2000;92 (3):43-6.
4. Despoina M, Dellaportas D, Agiomamitis G *et al.* Primary angiosarcoma of the spleen: an oncological enigma. *Case Rep Oncol med* 2014;2014:19036.
5. Damouny M, Mansour S, Khuri S. Primary angiosarcoma of the spleen: an aggressive neoplasm. *World J Oncol* 2022;13(6):337-342.
6. Ferreira BP, Rodler ET, Loggan ET *et al.* Systemic therapy in primary angiosarcoma of the spleen. *Rare tumors* 2012;4(4):e55.
7. T. Hirata T, Yonemori K, Ando M *et al.* Efficacy of taxane regimens in patients with metastatic angiosarcoma. *Europ J Dermatol* 2011;21(4):539-45.



CONTACT / RENDEZ-VOUS ANATOMIE PATHOLOGIQUE

CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 66 30

HÉMATO-ONCOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE 04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY 087 21 37 03
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 50 35
CLINIQUE CHC WAREMME 019 33 94 40

Activité physique, sport et cancer



Dr Christian Focan

Service d'hémo-oncologie

INTRODUCTION

En 2019, 71.651 nouveaux diagnostics de cancers et 26.039 décès ont été répertoriés en Belgique⁽¹⁾. Au niveau mondial, plus de 18 millions de nouveaux cancers étaient attendus la même année⁽¹⁾. Le risque de développer un cancer nous concerne tous, celui-ci représentant la seconde cause de mortalité en Europe.

Dans cette revue, nous nous efforcerons de démontrer chiffres à l'appui combien une activité physique régulière ou la pratique d'un sport permettent non seulement d'améliorer la qualité de vie des personnes concernées, mais aussi leur chance de longévité.

Ces assertions se vérifient non seulement d'un point de vue général au niveau des données de population mais plus particulièrement parmi les groupes concernés par la survenue d'un cancer.

Nous verrons ainsi que le manque d'activité physique et le surpoids sont synonymes de risque accru de cancer et inversement. De plus, en cas de développement d'un cancer, le pronostic peut être amélioré en cas de (re-)prise/maintien d'une activité physique appropriée.

Nous prendrons comme référence principale une revue récente comprenant des centaines d'études épidémiologiques sur des millions d'individus⁽¹⁾.

ACTIVITÉ PHYSIQUE ET RISQUE DE DÉVELOPPER UN CANCER

Le groupe américano-canadien PAGAC (*Physical Activity Guidelines Committee*) a analysé les données de 63 revues, méta-analyses ou analyses poolées portant sur l'association entre l'activité physique et l'incidence des cancers, d'une part, et l'activité physique et la survie après cancer, d'autre part. L'évaluation des activités physiques comportait des listes d'activités typiques (telles la marche, course à pied, cyclisme...) avec leur durée et fréquence. La plupart des études ont défini un niveau le plus « intense » et « le plus bas » d'activité physique, mais ce niveau a pu varier d'un travail à l'autre⁽¹⁾.

Le tableau 1 reprend les conclusions du groupe d'étude concernant la relation entre l'activité physique et le risque de développer un cancer invasif. Une corrélation solide a pu être établie en particulier pour les cancers suivants : sein, vessie, colon, endomètre, œsophage, estomac, rein et poumon.

Ces données sont confirmées en analyse multivariée par rapport aux autres facteurs épidé-

miologiques tels le surpoids, la consommation d'alcool et/ou de tabac et le mode de vie en général. Il est cependant difficile de définir un effet dose-réponse précis entre activité physique mesurée et risque spécifique de cancer, les méthodes de mesure variant selon les études. Cependant quelques exemples significatifs peuvent être relevés :

- Cancer du sein : l'activité physique et sportive dès le jeune âge serait associée à un moindre risque de développer ultérieurement un cancer du sein^(1,2).
- Cancer pulmonaire : l'association entre activité physique et risque de cancer s'observe dans toutes les catégories de sujets fumeurs ou non fumeurs.
- Cancer de l'endomètre : le risque de cancer diminue avec les activités occupationnelles, domestiques, la marche...
- Cancer de l'œsophage : ce seront surtout les adénocarcinomes qui verront leur incidence décrie.

L'activité physique favorise le mieux-être, a tendance à relaxer les pratiquants (endorphines), leur permettre de recouvrer ou de conserver de meilleurs rythmes biologiques (i.e. circadiens d'environ 24 heures portant sur tous nos systèmes physiologiques) et permet dans une certaine mesure de limiter la prise pondérale.

On notera donc une redondance avec deux autres facteurs favorisant la survenue d'une tumeur, soit le surpoids (i.e. cancers du sein, de l'endomètre, digestifs) et l'altération des rythmes biologiques de base comme le rythme circadien^(3,4).

tableau 1 – RELATION ENTRE ACTIVITÉ PHYSIQUE ET RISQUE DE DÉVELOPPER UN CANCER INVASIF (PAGAC 2018)⁽¹⁾

CANCER	GRADE EVIDENCE	% RISQUE RELATIF DE RÉDUCTION
Sein	élevé	12-21%
Colon	élevé	19%
Endomètre	élevé	20%
Œsophage (adénocarcinome)	élevé	21%
Estomac	élevé	19%
Vessie	élevé	15%
Rein	élevé	21-25%
Poumon	modéré	21-25%

ACTIVITÉ PHYSIQUE ET SURVIE DANS LES SUITES D'UN CANCER

Les méta-analyses et études prospectives récentes montrent une relation significative entre niveau élevé versus bas niveau d'activité globale, récréationnelle, occupationnelle non sédentaire, le MET (*Metabolic Equivalent of Task*)-heures/semaine et la réduction du risque de mortalité. Le risque de mourir toutes causes confondues ou des suites du cancer développé apparaît inversement proportionnel au niveau d'activité physique ou sportive. Cette corrélation est bien établie en particulier pour les cancers du sein, du colon et de la prostate (tableau 2). Le risque de mortalité de toutes causes est réduit de 42-48% et le risque de mourir du cancer initial de 38%^(1,2). La diminution du risque après le diagnostic de cancer est proportionnelle à l'activité mesurée en MET-heures/semaine pour ces 3 cancers⁽¹⁾.

REDONDANCE PAR RAPPORT AUX RYTHMES BIOLOGIQUES

Nous avons revu récemment dans ces colonnes la relation précise peu mentionnée entre la qualité des rythmes biologiques de base et le risque de développer un cancer en cas de dysrythmie récurrente. Rappelons le risque accru de cancer de la prostate et de cancer du sein chez le personnel naviguant sur les vols long courrier ; il en est de même chez les travailleurs postés, comme les personnels en industrie ou en milieu hospitalier^(3,4). Par ailleurs, les altérations du rythme circadien au moment du diagnostic ou en cours de traitement vont influencer sur le pronostic des patients souffrant d'un cancer mammaire ou colorectal⁽³⁾.

Il s'avère que l'activité physique ou sportive est également susceptible de rétablir ou de maintenir des rythmes biologiques de base dans la population standard ou chez les sujets cancéreux⁽⁵⁻⁷⁾. La correction ou le rétablissement du rythme circadien des stéroïdes agit comme synchroniseur. Chez les sportifs, le moment de l'entraînement n'est pas anecdotique⁽⁸⁾. Les meilleures performances sont observées dans l'après-midi ; une activité sportive intense tard dans la journée peut perturber profondément l'horloge circadienne et la qualité du sommeil par décalage de la sécrétion de mélatonine en début de nuit⁽⁸⁾.

La qualité mesurable de ces rythmes par actimétrie ou évaluation du gradient du cortisol matin/après-midi/soir ou de sa courbe diurne est bien corrélée avec la qualité de vie, l'état général, l'humeur...^(3,4).

ET AU GROUPE SANTÉ CHC, QUELLES SONT LES INITIATIVES ?

Au sein du Groupe santé CHC, les initiatives en faveur de la maintenance ou de la découverte d'activités physiques, ludiques ou sportives sont multiples.

tableau 2 – RELATION ENTRE ACTIVITÉ PHYSIQUE ET MORTALITÉ PARMIS LES SURVIVANTS DE CANCER (PAGAC 2018)⁽¹⁾

MORTALITÉ DE TOUTES CAUSES		
CANCER	GRADE EVIDENCE	% RISQUE RELATIF DE RÉDUCTION
Sein	modéré	48%
Colorectal	modéré	42%
Prostate	limité	37-49%
MORTALITÉ SECONDAIRE AU CANCER		
Sein	modéré	38%
Colorectal	modéré	38%
Prostate	modéré	38%

• Chez les sujets adultes ?

Au sein de l'Espace+, nous mentionnerons entre autres :

- divers cours de danse (Nia), fitness, yoga, tai-chi...
- l'aquagym
- un entraînement à la course à pied « je cours pour ma forme »
- les cours de marche nordique...

Par ailleurs, une revalidation structurée est proposée en collaboration stricte avec les services de physiothérapie. Ce programme en 34 séances (2x/semaine, en salle et dans la piscine) est proposé aux patients ayant terminé leurs traitements⁽⁹⁾. Les patients bénéficient également d'une séance d'information sur l'importance de l'activité physique pour leur santé en général et plus spécifiquement dans leur parcours oncologique.

De plus, les patients hospitalisés en oncologie au Groupe santé CHC peuvent également bénéficier d'activités physiques appropriées et en tirer un bénéfice substantiel en termes de durée possible de l'effort adapté ou de qualité de vie⁽¹⁰⁾.

Nous devons aussi saluer avec respect le groupe d'une dizaine de patient(e)s qui ont récemment effectué une randonnée itinérante en Ecosse avec comme « cerise sur le gâteau », une ascension avec un dénivelé positif de 1.400 m leur ayant permis de gravir et d'atteindre le plus haut sommet du pays en partant du bord de mer ! (voir p. 38).

• Et en pédiatrie ?

L'importance de tenter de maintenir chez les plus jeunes une vie la plus proche possible de la normale a toujours été considérée comme primordiale au sein du Groupe santé CHC. Nous rappellerons notamment :

- l'école à domicile
- les randonnées en montagne durant les vacances d'été (via l'asbl Cap Espérance)
- le maintien d'activités physiques tout au long de la prise en charge...

Le programme *Gym & Joy* est développé depuis plusieurs années dans le département de pédiatrie en vue de favoriser la pratique de l'activité physique ou sportive chez les enfants et adolescents malades. En association avec la *Justine Henin Foundation*, un terrain multi-sports a été inauguré récemment sur le site de la Clinique CHC MontLégia. Situé à proximité du Ravel, ce terrain permet la pratique du mini-foot et des sports de balle (tennis, volley-ball, badminton, basket-ball). Lors de l'inauguration officielle, la championne de tennis a pu échanger quelques balles avec les enfants (figure 1).

Enfin, la revalidation à court et moyen termes est insérée depuis toujours dans les gènes de l'oncopédiatrie.



figure 1 – Inauguration du terrain multi-sports

TAKE HOME MESSAGES

L'activité physique et le sport

- diminuent le risque de développer un cancer
- réduisent le risque de récurrence d'un cancer
- améliorent les survies après la survenue d'un cancer
- permettent le maintien et/ou la restauration d'un rythme biologique circadien lequel réduit également les risques de développer un cancer, d'en récidiver ou d'en mourir

RÉFÉRENCES

1. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1252–1261.
2. Palesh O, Kamen C, Sharp S *et al.* Physical Activity and Survival in Women with Advanced Breast Cancer. *Cancer Nurs.* 2018;41(4):E31–E38.
3. Focan C. Temps biologique et cancer : le point en 2022 (volet 1). *Actualités hématolo-oncologiques – Groupe santé CHC 2022*;10:27–29.
4. Focan C. Temps biologique et cancer : le point en 2022 (volet 2). *Actualités hématolo-oncologiques – Groupe santé CHC 2022*;11:27–32.
5. Vitale JA, Lombardini L, Andi Weydahl A *et al.* Biological rhythms, chronodisruption and chronoenhancement: The role of physical activity as synchronizer in correcting steroids circadian rhythm in metabolic dysfunctions and cancer. *Chronobiol Int.* 2018;35(9):1185–1197.
6. Tahara Y, Aoyama S, Shibata S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J Physiol Sci* 2017;67(1):1–10.
7. Gabriel BM, Zierath JR. Circadian rhythms and exercise – re-setting the clock in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(4):197–206.
8. Lopez-Samanes A, Moreno-Terez D, Mate-Munoz JL *et al.* Circadian rhythm effect on physical tennis performance in trained male players. *J Sports Sci* 2017;35(21):2121–28.
9. Maréchal S, Graas MP, Collard L *et al.* Interest for a Systematic Rehabilitation Program Including Physical Exercise and Lifestyle Accompaniment for Women Recently Treated for Early Breast Cancer: A Comparative Study. *Anticancer Research* 2020;40:4253–4261.
10. Collignon S, Cimatti K. Intérêt de l'activité physique proposée à des sujets hospitalisés en oncologie : une étude randomisée. *Travail de Fin d'Etudes. Haute Ecole de la Province de Liège 2022–23* ; p.46.



EN-VIES

En-Vies, c'est une aventure humaine, sportive, et solidaire, qui s'est préparée pendant une année (entraînements, événements de récolte de fonds) et s'est déroulée en Ecosse mi-juillet 2023.

Notre équipe, formée de 10 patientes ayant eu un cancer du sein, 4 accompagnants dont 2 soignants du Groupe santé CHC, et 2 guides, a relevé le défi de marcher 100 km en 5 jours sur la West Highland Way, en terminant par l'ascension du Ben Nevis qui culmine à 1.345 m, un beau dépassement de soi!

Grâce à nos généreux sponsors ainsi qu'aux diverses activités de récolte de fonds que nous avons organisées, nous avons pu remettre un très beau chèque de 32.046,40 € à l'Espace+, de quoi alimenter de beaux projets pour le bien-être de nos patients.

Témoignage de Véronique Raskin, kinésithérapeute en charge de la révalidation oncologique au Groupe santé CHC :

Ayant eu la chance d'accompagner la majorité des patientes engagées dans ce projet au cours de leur révalidation, c'était la suite logique pour moi de relever le défi à leurs côtés, un aboutissement dans ma prise en charge. Lors des séances de révalidation, j'insiste beaucoup sur l'importance de continuer à bouger après les séances, et ce projet a été une belle « mise en pratique » de ces conseils. Lors du débriefing de clôture, certaines m'ont en effet rappelé qu'elles n'étaient pas du tout sportives avant leur révalidation et qu'elles n'auraient jamais pensé accomplir un tel exploit sportif, même avant la maladie... Et elles continuent à marcher régulièrement ensemble, même si le projet est terminé... Objectif atteint!

Actualités dans la prise en charge des patients porteurs d'une lésion développée au niveau du pancréas ou dans la région péri-pancréatique

Services de chirurgie abdominale, gastroentérologie, imagerie médicale, anatomie pathologique, anesthésie-réanimation et oncologie

Depuis le 1^{er} juillet 2019, 15 regroupements hospitaliers sont reconnus centres de référence pour la prise en charge des affections bénignes, non tumorales, pré-malignes ou malignes du pancréas et/ou de la région péri-ampullaire. Seuls quatre centres sont situés en Wallonie. Le Groupe santé CHC, en réseau avec la Klinik St. Josef de Saint-Vith et le St. Nikolaus-Hospital d'Eupen, en collaboration avec le CHR de Verviers et le CHU UCL Namur site de Dinant, a fait valoir son expertise pour devenir centre de référence.

Cette expertise exige des compétences hautement spécialisées dans différents domaines tels que la gastroentérologie, l'oncologie, la radiologie diagnostique et interventionnelle, la chirurgie du pancréas, l'anatomie pathologique et l'anesthésiologie-réanimation. Cette convention a pour but d'améliorer la qualité des soins. Le premier bénéficiaire en est le patient. En prônant le partage des connaissances et la disponibilité de chacun, les prestataires du centre de référence maintiennent le savoir-faire au plus près du patient. C'est ainsi que le bilan initial, la discussion en CMO et la prise en charge thérapeutique du patient ont lieu sur le site hospitalier au sein duquel le patient a été admis. Par contre, la convention impose qu'une discussion en CM pancréas (CMP) et – si applicable – la chirurgie complexe du pancréas soient réalisées sur un seul site, la Clinique CHC MontLégia. En l'espace de 4 ans, le nombre de CMP de notre centre représente 7% de l'ensemble de l'activité en Belgique (622/9.095), et 160 patients ont bénéficié d'une résection tumorale, soit 4,9% des cas belges (129/2.635).

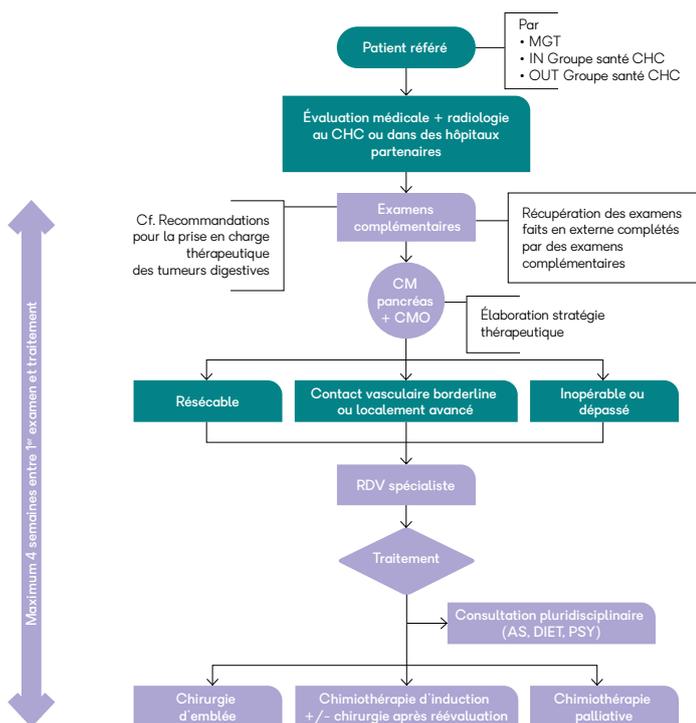
Lors de ces CMP, seuls 26% (160/622) des cas discutés seront traités par résection chirurgicale, contre 39% (3.553/9.095) au niveau belge car nous prenons un soin particulier à sélectionner les patients qui bénéficieront de la chirurgie. L'adénocarcinome est l'un des cancers les plus agressifs. Dans le dernier rapport publié en 2024 par le Registre du Cancer, nos résultats sont encourageants: la mortalité endéans les 90 jours postopératoires pour les adénocarcinomes est de 3,6% dans notre centre versus 6% au niveau belge et la survie relative à 1 an est de 90% dans notre centre versus 79% au niveau belge.

Pour tout patient présentant une anomalie au niveau du pancréas ou de la région péri-pancréatique, nous avons mis en place un parcours de soins «**Diagnostic en 1 jour**» permettant la réalisation du bilan pré-thérapeutique dans un laps de temps le plus réduit possible pour permettre le diagnostic de la maladie et l'instauration d'un traitement quel qu'il soit en quelques jours seulement (figure 1) Les rendez-vous sont donnés rapidement et efficacement par la coordinatrice (voir encadré)..

RENDEZ-VOUS DIAGNOSTIC EN 1 JOUR 0499 79 04 84



ITINÉRAIRE CLINIQUE DU CANCER DU PANCRÉAS



COORDINATRICE ONCO DIGESTIVE

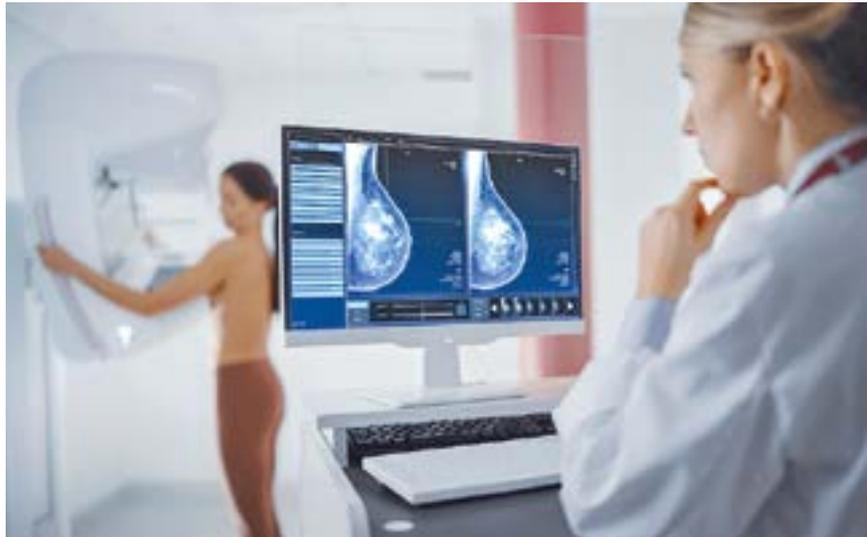
Cancer du sein : le dépistage ralenti par la crise Covid-19

Suite à la submersion des systèmes de santé, et des restrictions sociales mises en place afin d'endiguer l'épidémie, le dépistage des cancers a connu un sérieux coup de frein en 2020. En particulier pour le plus fréquent d'entre eux, celui du sein, qui touche 2,3 millions de femmes dans le monde par an, pour près de 700.000 décès. En Belgique, chaque année, plus de 10.500 nouveaux cas de cancer du sein se déclarent et 2.300 femmes décèdent de la maladie. Au cours de sa vie, 1 femme belge sur 8 contractera un cancer du sein.

Selon une étude publiée dans *eLife*, durant l'année 2020, le dépistage du cancer du sein a connu une importante baisse au niveau mondial ⁽¹⁾.

Tous cancers confondus, le Registre du Cancer belge estime à **environ 2.700 le nombre de diagnostics non posés** au cours des deux premières années de la pandémie de Covid-19 en Belgique. *Au moment du premier pic en avril 2020, une diminution de 43% des diagnostics de cancers invasifs avait été observée par comparaison avec la même période en 2019, avant un rattrapage fin 2020 et en 2021, rappelait le Registre en avril 2022.*

Pour le cancer du sein, la chute a été plus importante : en avril 2020, le nombre de nouveaux diagnostics a chuté de 50% par rapport à avril 2019 – voire 56% parmi



les 50-69 ans, cibles du programme de dépistage. Calculé sur l'année 2020, le retard a atteint 5% par rapport à 2019. Si un léger rattrapage a eu lieu en 2021 (+1% par rapport à 2019), les experts estiment la baisse à 2% en 2020 et 2021. Soit environ 450 diagnostics de cancer du sein qui n'ont pas été posés ces deux années ⁽²⁾.

RÉFÉRENCES

1. Lee R, Xu W, Dozier M *et al.* A rapid review on the COVID-19's global impact on breast cancer screening participation rates and volumes from January–December 2020, *Elife*. 2023;12:e85680.
2. Jidkova S, Hoecki S, Kellen E, le Cessie S, Goossens MC. Flemish population-based cancer screening programs : impact of COVID-19 related shutdown on short-term key performance indicators, *BMC Cancer*. 2022;22(1):183.

Activités proposées par (ou en collaboration avec) le Groupe santé CHC

A DESTINATION DES PATIENTS

Initiation au golf

Le dimanche 8 octobre 2023, le service des sports de la Province de Liège a proposé une initiation au golf aux patients de l'Espace+. Une journée au Naxhelet Golf Club de Wanze qui a fait des heureux.



Blood cell

Le jeudi 19 octobre 2023, notre service d'hématologie a organisé une activité d'information et de sensibilisation aux maladies hématologiques à la Clinique CHC MontLégia. A cette occasion, les visiteurs, patients et professionnels de la santé, ont pu circuler au sein d'une cellule sanguine géante et voyager au sein de cette même cellule grâce aux casques de réalité virtuelle.



Jogging de Richelle

Organisé au profit de l'Espace+, le jogging de Richelle s'est tenu le 22 octobre et proposait 3 formules: une marche de 7 km et 2 courses de 6 et 12 km. Merci pour le partenariat!

Octobre rose

A l'occasion d'Octobre rose, l'Espace+ a proposé aux patients une journée bien-être le 27 octobre. Au programme, sensibilisation et information, avec un défilé de lingerie, des ateliers bien-être (nouage de foulard, colorimétrie, aromathérapie, nutrition, prothèses et accessoires), des mises en beauté, ainsi que quelques surprises, grâce aux divers partenaires (Anita lingerie, Avène, Fondation contre le cancer, Ikono, La maison des plantes, La Roche-Posay, Même, Novéa, Sublimage...). Merci à eux!



Ateliers mémoire

Depuis octobre 2023, deux psychologues proposent un cycle de 6 ateliers sur la mémoire aux patients suivis par notre service d'hémo-oncologie. Comprendre le fonctionnement du cerveau et comment compenser les difficultés cognitives (de mémoire, d'attention et de fatigue) liées à leur traitement, c'est l'objectif de ces échanges.

Hormonothérapie et cancer du sein



Courant décembre, les patientes traitées par hormonothérapie pour un cancer du sein ont pu assister à deux heures d'échanges avec le Dr Marie-Pascale Graas, oncologue, qui a abordé le rôle des hormones et le fonctionnement du traitement, et avec Maude Vanderveken, psychologue et sexologue, qui a abordé au travers de quelques pistes pratiques les questions liées à l'intimité et à la vie sexuelle chez ces patientes. Cette rencontre fait partie d'une série d'échanges sur les différentes facettes de ce traitement: peau, mise en mouvement, alimentation...

Plus d'informations sur la consultation en oncoséxologie :



Groupes thérapeutiques

Différents groupes thérapeutiques sont proposés à nos patients : pleine conscience, prendre soin de soi, affirmation de soi, prévention à la rechute éthylique, deuil.

Organisés par le service de psychologie clinique, ces groupes de parole répondent aux mêmes règles de fonctionnement, notamment la confidentialité ainsi que le respect de soi et des autres.

PAF de 20 € par séance, 2,5 € pour les patients suivis en oncologie avec la carte d'abonnement Espace+
Renseignements et inscriptions : 0477 81 07 13
Plus d'informations sur les groupes thérapeutiques :



A DESTINATION DES PROFESSIONNELS

Formation en oncologie

Proposée aux soignants du réseau Move, mais également aux externes et aux étudiants, les deux séances de formation organisées en septembre et octobre 2023 ont abordé différentes facettes: cancer et thrombose, drépanocytose, rôle du pathologiste, actualités en onco-pneumologie, revalidation des patients neuro-oncologiques, le sucre en oncologie mais aussi le goût chez les patients sous traitement, la prise en charge des enfants dont les parents sont atteints d'un cancer ou encore la contamination de l'environnement par les cytostatiques. Un programme dense et très intéressant.

A VENIR...

SOUTENEZ LA FONDATION ONCOLOVIE ET LES ACTIVITÉS DE L'ESPACE+

Falstaff

Participez à la répétition générale de Falstaff, l'opéra de Verdi, le lundi 26 février à 19h à l'Opéra royal de Wallonie.

OPÉRA

Falstaff
Verdi
26.02 - 19h00
Répétition générale
Saison 2023-2024

Infos et tickets

Au profit de
oncolovie
ESPACE+

CYCLONCO TOUR: PÉDALEZ POUR LA BONNE CAUSE!



Trois jours de randonnée en vélo du 17 au 19 mai 2024, c'est le programme du Cyclonco tour proposé par les équipes de l'Espace+ pour faire connaître la maison de ressourcement et récolter des fonds. Au programme, des randonnées pour tous, cyclistes néophytes, familles et sportifs confirmés :

- **Vendredi 17 mai** : tour de 25 km dans la Basse-Meuse, à partir de la Clinique CHC Hermalle et retour au même point.
- **Samedi 18 mai** : tour de 80 km dans la région des trois frontières. Départ depuis la Clinique CHC Heusy, arrivée au Foyer Horizon CHC Moresnet.
- **Dimanche 19 mai** :
 - tour de 25 km depuis l'Espace+ de la Clinique CHC MontLégia, en passant par le château de Waroux et le Fort de Loncin.
 - tour de 65 km depuis l'Espace+ de la Clinique CHC MontLégia jusqu'à la Clinique CHC Waremmes et retour.

Les 5 cliniques du groupe seront ralliées et reliées à cette occasion, une belle symbolique d'unité entre les services qui prennent en charge les patients atteints de cancer. Le défi sportif s'adresse à tous, patients, proches, collaborateurs et tout qui veut pédaler pour la bonne cause. Tous les types de vélos sont acceptés et les organisateurs s'attendent à en fournir aux participants qui n'en possèderaient pas.

La participation (15€/jour/adulte et 5€/jour/enfant) inclut le roadbook, la collation, les boissons, l'aide technique éventuelle, le lunch pour les longs parcours et la photo souvenir.

Vous ne savez pas pédaler ? Soutenez-nous en faisant un don. Chaque don est un coup de pédale de plus vers la réalisation de ce projet.

- **Mécénat (déduction fiscale à partir de 40€)**

Fonds social Lucien Henon asbl
IBAN: BE16 7320 0555 0774

Communication : Espace + Cycloncotour sponsor + nom (le vôtre ou celui de votre entreprise)

- **Inscription (déduction fiscale à partir de 40€)**

Fondation Oncologie (fondation privée)
IBAN: BE90 3632 0996 5432

Communication : Espace + Cycloncotour inscription + votre nom + jour

NOUS PRENONS SOIN DE VOUS



NUMÉRO D'APPEL RÉSERVÉ AUX GÉNÉRALISTES

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



Clinique CHC MontLégia

> **TAPEZ 1**

bd Patience et Beaujonc 2
4000 Liège



Clinique CHC Hermalle

> **TAPEZ 2**

rue Basse Hermalle 4
4681 Hermalle /s Argenteau



Clinique CHC Heusy

> **TAPEZ 3**

rue du Naimeux 17
4802 Heusy



Clinique CHC Waremme

> **TAPEZ 4**

rue E. de Séllys-Longchamps 47
4300 Waremme

© CHC/Communication

CHC.be

CHO
GROUPE SANTÉ

Notre groupe
est membre
du réseau de santé **move**