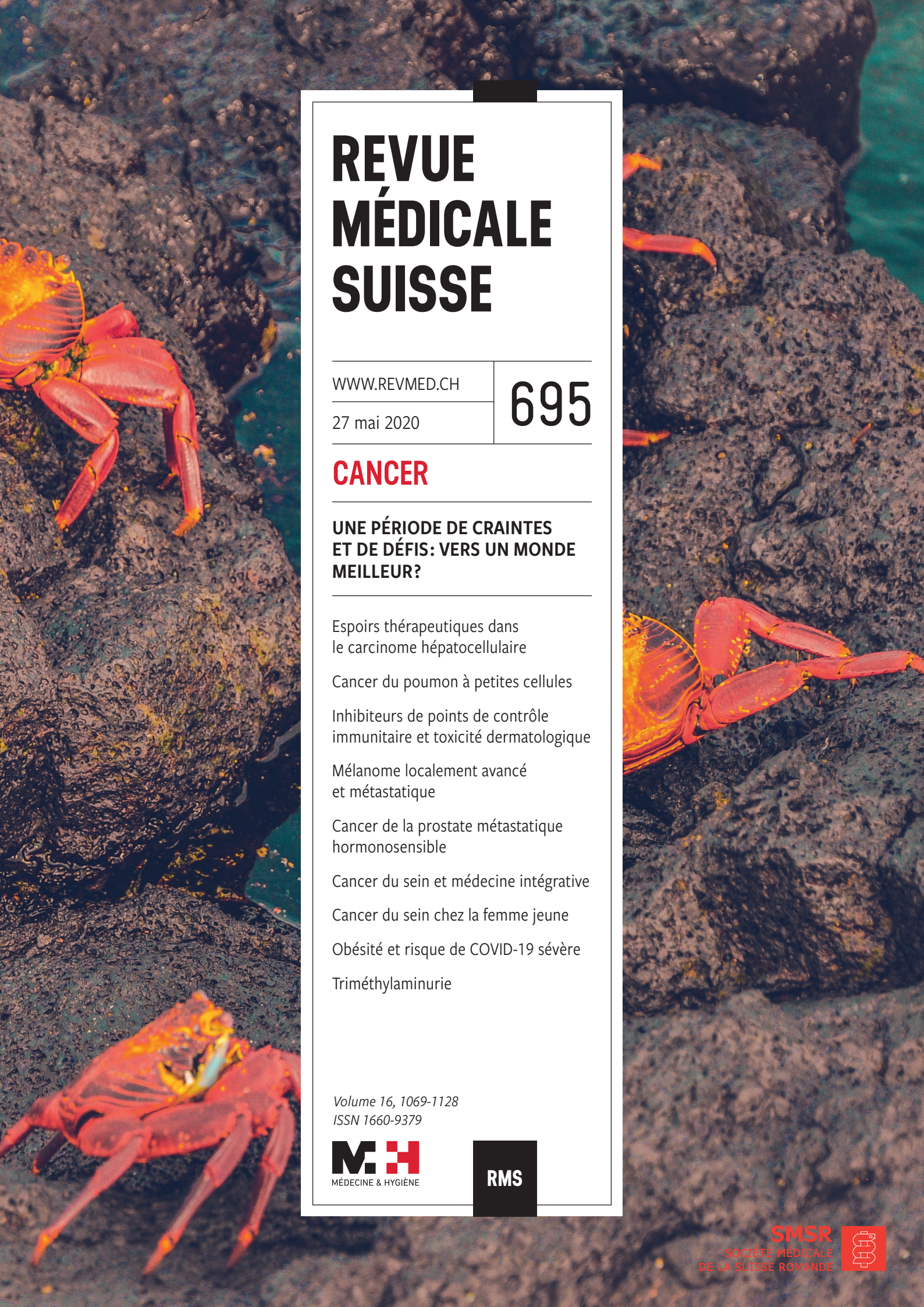


REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

27 mai 2020

695

CANCER

UNE PÉRIODE DE CRAINTES ET DE DÉFIS: VERS UN MONDE MEILLEUR?

Espoirs thérapeutiques dans le carcinome hépatocellulaire

Cancer du poumon à petites cellules

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et toxicité dermatologique

Mélanome localement avancé et métastatique

Cancer de la prostate métastatique hormonosensible

Cancer du sein et médecine intégrative

Cancer du sein chez la femme jeune

Obésité et risque de COVID-19 sévère

Triméthylaminurie

Volume 16, 1069-1128
ISSN 1660-9379

MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE DE LA SUISSE ROMANDE

Lynparza®
olaparib
tablets 150 mg

NOUVEAU:
REMBOURSÉ PAR LES CAISSES-MALADIE[1]

Lynparza® est le seul inhibiteur de PARP autorisé pour le traitement d'entretien en première ligne pour les patientes avec BRCAm* atteintes de cancer de l'ovaire avancé[2]

MSD INVENTING FOR LIFE

AstraZeneca

MAKE HER *FIRST LINE* COUNT

* Autorisé en 1L pour les mutations BRCA germinales et somatiques

Références

1. Liste des spécialités (LS) www.listedesspecialites.ch. **2.** Information professionnelle de Lynparza® comprimés, www.swissmedicinfo.ch. Mise à jour de l'information: Juillet 2019.

Avant toute prescription, veuillez consulter l'information professionnelle complète publiée sur la page Internet de Swissmedic (www.swissmedic.ch ou www.swissmedicinfo.ch).

Lynparza® C: Olaparibum; comprimés pelliculés à 100 mg et 150 mg; liste A. **I:** Traitement d'entretien (en monothérapie) du cancer séreux de haut grade de l'ovaire avancé avec une mutation du gène *BRCA* chez les patientes en rémission complète ou partielle suite à une première ligne de chimiothérapie (néo)adjuvante à base de platine. Traitement d'entretien (en monothérapie) des patientes atteintes d'un cancer séreux de haut grade de l'ovaire avancé, récidivant et sensible au platine et qui sont en rémission complète ou partielle suite à une chimiothérapie à base de platine. Monothérapie dans le traitement du cancer du sein HER2 négatif métastatique chez les patients porteurs d'une mutation *gBRCA* qui ont été traités auparavant avec une anthracycline et un taxane. **P:** 300 mg deux fois par jour. Adaptation possible de la posologie à 250 mg ou 200 mg deux fois par jour. Lynparza comprimés ne doit pas être substitué à Lynparza capsules sur une base de milligramme à milligramme. **CI:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Grossesse et allaitement. **PR:** Toxicité hématologique. Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde. Pneumopathie. Interactions avec des modulateurs puissants ou modérés du CYP3A. **IA:** Médicaments anticancéreux. Modulateurs puissants et modérés du CYP3A. Substrats du CYP3A4 et de transporteurs. **EI:** Très fréquents: nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale haute, fatigue, céphalées, dysgueusie, diminution de l'appétit, vertiges, anémie, neutropénie, thrombocytopénie, leucocytopénie, toux, dyspnée. Fréquents: lymphopénie, rash, stomatite, augmentation de la créatininémie. Occasionnels, rares, très rares: voir sous www.swissmedicinfo.ch. Mise à jour de l'information: Juillet 2019.
Pour plus d'informations: www.swissmedicinfo.ch ou AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. www.astrazeneca.ch.

AstraZeneca SA, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar.

MSD Merck Sharp & Dohme SA, Werftestrasse 4, 6005 Lucerne

1009044

CH-2104 / CH-LYN-00055 / 01.2020

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH
27 mai 2020
695

ÉDITORIAL

1071 Une période de craintes et de défis: vers un monde meilleur? *P.-Y. Dietrich, M. Aapro et S. Peters*

CANCER

1074 Nouveaux espoirs thérapeutiques dans le carcinome hépatocellulaire. *L. Thouvenin et A. Friedlaender*

1079 Cancer du poumon à petites cellules: prise en charge et nouveautés. *K. Abdelhamid, A. Kakourou, N. Degrauwe, A. Nikolopoulou, H. Bouchaab, S. Peters, T. Nguyen-Ngoc et N. Mederos*

1086 Immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et toxicité dermatologique. *P.-F. Simand, G. Berthod, L. Parmentier et S. Anchisi*

1092 Mélanome localement avancé et métastatique: nouveautés. *A. Huber, S. Latifyan, A. Nikolopoulou, K. Homicsko, G. Berthod, O. Michielin et B. C. Özdemir*

1098 Cancer de la prostate métastatique hormonosensible: l'hormonothérapie, oui, mais pas seulement! *H. Mechahougui, V. Achard et A. Friedlaender*

1102 Cancer du sein: perspectives de médecine intégrative. *A. Stravodimou, N. Zurron, M. Fleury, J. Stanic, M. Ramos Chapuis, M. Eicher, C. Berna et K. Zaman*

1106 Cancer du sein chez la femme jeune: considérations particulières et implications pratiques. *S. Seidler et D. Huber*

1073 Résumés des articles

1114 QCM d'autoévaluation

COVID-19

1115 Obésité et risque de COVID-19 sévère. *A. J. Scheen*

MALADIES RARES

1120 Triméthylaminurie: un cas pas forcément si rare. *D. Pedrazzoli et A. Paoloni-Giacobino*

COURRIER

1123 Surveillance épidémiologique du COVID-19: stratégie Sentinella vs Coronella. *Y. Müller Chabloz, D. Haller-Hester et L. Ziegler.* Réponse: *P. Bovier et P. Eggimann*

COVIDWATCH

1126 Interleukine-1 et blocage du COVID-19. *J.-F. Balavoine*

1127 Le Covid-19 sur le site revmed.ch

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

1124 COVID-19: différences de symptomatologie entre la Chine et l'Europe. *J.-Y. Nau*

EN MARGE

1126 Miscellanées coronavirales, addictives, linguistiques et académiciennes. *J.-Y. Nau*

ACTUALITÉ

1124 **Lu pour vous.** Cannabis médical pour des maladies psychiatriques: une revue systématique. *G. Innaurato*

PANDÉMIE SUR LE DIVAN

1128 Crise pandémique: catalyseur de mouvement? *A. Restellini et M. Chieze*

Impressum

Revue Médicale Suisse | Chemin de la Mousse 46 | CP 475, 1225 Chêne-Bourg | Tél. 022 702 93 11 | www.revmed.ch

ÉDITION
Médecine et Hygiène, société coopérative; www.medhyg.ch
Président du Conseil d'administration: Pr Jean-François Balavoine
Directeur: Dr Bertrand Kiefer

RÉDACTION
Rédacteur en chef: Dr Bertrand Kiefer
Rédacteurs en chef adjoints: Dr Gabrielle de Torrenté de la Jara, Pr Alain Pécoud et Dr Pierre-Alain Plan
Rédacteurs: Marina Casselyn, Michael Balavoine et Stéphany Gardier
Secrétaires de rédaction: Chantal Lavanchy (resp.), Joanna Szymanski et Dominique Baud
Fax rédaction: 022 702 93 55
E-mail: redaction@revmed.ch
Publicité: Michaela Kirschner (resp.) et Jeanine Rampon
Tél. publicité: 022 702 93 41
E-mail: pub@medhyg.ch
Responsable web: Dr Pierre-Alain Plan
E-mail: webmaster@revmed.ch
Prépresse: Frédéric Michiels (resp.),
Impression: AVD Goldach AG

ABONNEMENTS RMS
(version imprimée + internet + iPad)
Tél.: 022 702 93 11
E-mail: abonnement@revmed.ch
Suisse (CHF): individuel:195.-; médecins assistants: 130.-; étudiants: 75.-; institutionnel: 268.- par an (version imprimée)
Etranger (CHF): individuel: 286.-; médecins assistants et étudiants: 198.-; institutionnel: 349.- par an
Institutions (accès électronique) en Suisse et à l'étranger: contacter pub@medhyg.ch

Organe officiel de la Société médicale de la Suisse romande (www.smsr.ch)
Revue officielle de la Société suisse de médecine interne générale
La Revue Médicale Suisse bénéficie d'un soutien de la FMH (Fédération des médecins suisses)
Indexée dans:
- MEDLINE/PubMed
- EMBASE/Excerpta Medica
- EMCare
- Scopus

Médecine et Hygiène édite aussi le site de santé grand public: www.planetesante.ch

Maquette: Jennifer Preuler | Couverture: ©unsplash/Harshil Gudka

Somatuline Autogel®
Lanréotide

MÉLANGER LABORIEUSEMENT OU INJECTER IMMÉDIATEMENT, IL FAUT CHOISIR

SOMATULINE EST LE SEUL SSA* ÉGALEMENT AUTORISÉ AUX ÉTATS-UNIS POUR LE TRAITEMENT ANTITUMORAL DES TUMEURS NEUROENDOCRINES GASTRO-ENTÉRO-PANCRÉATIQUES#,1,2

SOM-CH-000343 04/20 1009117

***SSA : (somatostatin analogue) analogue de la somatostatine.**

 # Autorisé pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP de grade G1 et d'un sous-groupe de grade G2 (index Ki67 jusqu'à 10%)) dont la localisation primaire est dans l'intestin moyen, le pancréas ou est inconnue (à l'exclusion du rectum), chez des patients adultes atteints d'une affection non opérable, localement avancée ou métastatique.

1. Information professionnelle Somatuline Autogel® 60 mg / 90 mg / 120 mg. www.swissmedicinfo.ch. 2. Caplin ME et al., Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. NEJM 2014; 371(3):224-233.

C: Lanréotide sous forme d'acétate, solution injectable prête à l'emploi, boîte contenant une dose unique de 60 mg, 90 mg ou 120 mg dans une seringue préremplie de 0,5 ml. **I:** *Acromégalie:* traitement de patients chez lesquels le traitement chirurgical et/ou la radiothérapie n'ont apporté aucune normalisation de la sécrétion d'hormone de croissance ou ne peuvent pas être entrepris; *tumeurs neuroendocrines (en particulier carcinoïdes):* traitement de symptômes; *tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques dont la localisation primaire est dans l'intestin moyen, le pancréas ou est inconnue (à l'exclusion du rectum) (TNE-GEP):* traitement de patients adultes atteints d'une affection non opérable, localement avancée ou métastatique. **P/M:** en injection sous-cutanée profonde dans le quadrant supéro-externe de la fesse (par le personnel médical ou une personne formée), à utiliser en dose unique immédiatement après ouverture; *Acromégalie:* Dose initiale de 60 mg tous les 28 jours, augmentation de la dose selon l'effet thérapeutique jusqu'à une dose maximale de 120 mg tous les 28 jours. Chez les patients traités de manière stable, allongement possible de l'intervalle posologique à raison de 120 mg tous les 42 ou 56 jours; *TNE-GEP:* 120 mg tous les 28 jours. **CI:** Hypersensibilité à la somatostatine, aux peptides apparentés ou à l'un des excipients. **Pr:** Possibilité de diminution de la motilité de la vésicule biliaire, formation de calculs biliaires: examen de la vésicule biliaire et du pancréas au début du traitement, puis tous les 6 mois; hypoglycémie ou hyperglycémie: contrôler la glycémie au début du traitement et à chaque adaptation de la dose, chez les diabétiques: adaptation du traitement du diabète; diminution de la fréquence cardiaque, prudence bradycardie sinusale en cas de pathologies cardiaques et chez les patients souffrant de bradycardie au début du traitement. **IA:** Ciclosporine, bromocriptine, bêtabloquants, substrats du CYP3A4 (quinidine, terfénadine). **G/A:** Seulement en cas de nécessité manifeste. **EI:** *chez les patients atteints d'acromégalie et de TNE-GEP:* Principalement gastro-intestinaux, *très fréquents*: diarrhée, douleurs abdominales, cholélithiase. *Fréquents:*, vertiges, céphalées, nausées, vomissements, constipation, flatulences, gêne abdominale, dyspepsie, alopécie, hypoglycémie, hyperglycémie, diabète sucré, asthénie, fatigue et réactions au site d'injection, *chez les patients atteints d'acromégalie (fréquents):* bradycardie sinusale, anomalies des paramètres biologiques, hypotrichose, dilatation biliaire, *chez les patients atteints de TNE-GEP (fréquents):* diminution des enzymes pancréatiques, léthargie, stéatorrhée, diminution de l'appétit, douleurs de l'appareil locomoteur, myalgies. **CR:** A, admis aux caisses-maladie; **Màj:** janvier 2019; **Tit. de l'AMM:** Future Health Pharma GmbH, 8620 Wetzikon ZH. Pour de plus amples informations: information professionnelle complète sous www.swissmedicinfo.ch.

Articles publiés sous la direction de

PIERRE-YVES DIETRICH
Département d'oncologie, HUG, Genève

MATTI AAPRO
Genolier Cancer Center, Clinique de Genolier, Genolier

SOLANGE PETERS
Département d'oncologie, CHUV, Lausanne

Une période de craintes et de défis: vers un monde meilleur?

Pr PIERRE-YVES DIETRICH, Dr MATTI AAPRO et Pr SOLANGE PETERS

Étrange période où notre système de santé vient d'essuyer une tempête brutale, et se réveille progressivement dans une atmosphère encore lourde avec la crainte d'une deuxième vague. Cette période semble également riche en enseignements et potentiellement génératrice de profonds bouleversements dans notre société.

À l'arrivée du SARS-CoV-2, nous étions insuffisamment préparés à l'ampleur du problème. À tout moment de ce début de 2020, et en fonction de l'évolution de tous les facteurs extrinsèques liés au COVID-19, changeant de semaine en semaine, incluant les contraintes sur chaque discipline du système de santé et de la multidisciplinarité, les soignants ont dû s'adapter. On gardera en mémoire à ce jour la variabilité de tant de facteurs qui impactent la santé en général: manque de respirateurs, de places aux soins intensifs, de soignants, de tests ; risque de contamination, rupture de stocks de médicaments, absence de matériel de protection personnelle, hôpitaux surchargés, sans parler de la potentielle accessibilité aux futurs traitements ou vaccins contre le SARS-CoV-2. Tant de facteurs qui risquent d'impacter plus fortement les plus fragiles, notamment les patients souffrant de cancer.

ILS SE SONT SENTIS ABANDONNÉS, SANS RECOMMANDATION SPÉCIFIQUE LIÉE À LEUR CONDITION PARTICULIÈRE

Le système a dû s'adapter rapidement et continuellement pour tenter de maintenir l'accès au diagnostic, aux soins et aux traitements, tout en respectant ce qui allait devenir le principe gouvernant nos actions quotidiennes: la distance sociale, stopper les programmes de dépistage, discuter les interventions invasives, retarder certains traitements, modifier des schémas thérapeutiques sans en limiter l'efficacité, favoriser les traitements oraux, mettre en place et favoriser la vidéoconsultation, organiser différemment les plateaux ambulatoires. Les centres anticancéreux ont réagi, adapté leur approche et collaboré pour trouver des solutions, suivis rapidement par les associations de patients et les sociétés savantes (ecco-org.eu/Global/News/COVID-19/Resources; esmo.org/covid-19-and-cancer). La coordination entre les différents acteurs sanitaires et politiques s'est mise en place rapidement, remarquablement, plus efficacement que jamais, soutenue par la générosité et la solidarité des professionnels et de la population. Même s'il est aujourd'hui trop tôt pour mesurer l'impact potentiel de cette crise sanitaire pour les patients cancéreux, notre système de santé a résisté, y compris dans les cantons les plus touchés.

Mais qu'en pensent les patients souffrant de cancer? Ils nous expriment souvent des ressentis apparemment paradoxaux. D'une part, la crainte que le virus soit omniprésent dans les lieux de soins entraînant anxiété et parfois refus de consulter son médecin ou les urgences même dans des situations graves. D'autre part, la crainte de ne pas pouvoir être pris en charge correctement, suivant les meilleurs standards, «comme avant» dans un système de santé principalement dévolu à la gestion de la pandémie. Comme d'autres groupes de patients (citons par exemple les patients souffrant de maladies cardiovasculaires, les femmes enceintes, les parents d'enfants malades et les patients souffrant de maladies chroniques), ils se sont sentis abandonnés dans l'avalanche d'informations données à la population, mais sans recommandation spécifique liée à leur condition

particulière. En situation de crise, il n'est pas simple de fournir une information dans laquelle chacun puisse se reconnaître. De façon objective, le flou parfois ressenti reflète également l'ignorance scientifique sur la physiopathologie de cette infection virale, ainsi que les changements d'attitude en fonction de l'évolution des connaissances au cours de la pandémie. Afin de rassurer les patients et les aider à mieux comprendre (et dédramatiser) leur risque propre et les adaptations de leur prise en charge, soulignons la réactivité de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) qui a émis, en plus des recommandations pour les professionnels, une information de qualité en plusieurs langues pour les patients (esmo.org/for-patients/patient-guides/cancer-care-during-the-covid-19-pandemic/traitement-du-cancer-au-cours-de-la-pandemie-de-covid-19).

Comment anticiper la suite? Nous allons probablement devoir vivre quelque temps avec ce nouveau virus et nous adapter dans la résilience de l'ignorance épidémiologique partielle dans laquelle nous nous trouvons. Les enjeux seront multiples. Bien qu'insuffisamment documenté à ce jour, il semble évident que les patients souffrant de cancer, particulièrement en traitement actif ou présentant des maladies avancées, constituent un des groupes les plus vulnérables face à ce virus. De multiples efforts de construction de registres oncologiques-COVID-19 essentiels sont en cours, afin d'établir la granularité des risques individuels des patients oncologiques en fonction de leur histoire. Ces données permettront d'asseoir de vraies directives de traitement, au-delà de nos réponses empiriques actuelles, liées principalement à la restriction de nos capacités de soins et la réduction souhaitée de l'exposition de nos patients au SARS-CoV-2.

Cependant, et en attendant ces données, dans un système sanitaire fonctionnel dans la plupart de nos cantons, un accent tout particulier doit être maintenu et souligné quant à la poursuite de soins oncologiques selon les standards optimaux, afin de ne pas ajouter une mortalité oncologique spécifique à la mortalité au SARS-CoV-2.[1] Bien que l'accent soit actuellement mis sur la gestion du COVD-19, le futur proche se concentrera sur le plan de rétablissement et l'obtention d'un nouvel équilibre dans les soins du cancer à l'ère de COVID-19 et au-delà. Possiblement, les enseignements les plus importants de cette crise sont la coordination, la collaboration et la disponibilité de tous les professionnels des soins, ainsi que la solidarité générale régnant au sein de notre population. Parallèlement, elle nous rappelle de façon un peu brutale la fragilité de notre existence et, malgré son fantastique potentiel, les limites intrinsèques de la médecine. La pandémie appelle aussi un changement au niveau éducatif où le tout technique, scientifique, mathématique, informatique, statistique doit laisser une place plus grande aux sciences dites humaines que sont la philosophie, la sociologie, l'histoire ou encore l'éthique.

LE FUTUR PROCHE SE CONCENTRERA SUR L'OBTENTION D'UN NOUVEL ÉQUILIBRE DANS LES SOINS À L'ÈRE DE COVID-19

Bibliographie

1 Zimmermann S, Dietrich PY, Michielin O, Betticher D, Peters S. Oncologie: naviguer la pandémie de COVID-19 et garder le cap. Rev Med Suisse 2020;16:819-22.

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 1079-85

Cancer du poumon à petites cellules: prise en charge et nouveautés

K. Abdelhamid, A. Kakourou, N. Degrauwe, A. Nikolopoulou, H. Bouchaab, S. Peters, T. Nguyen-Ngoc et N. Mederos

Le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) est une tumeur récalcitrante avec une survie à 5 ans de moins de 20%. Il est fréquemment découvert à un stade métastatique malgré le nouveau dépistage par *computed tomography scan low-dose*. Le séquençage à haut débit a permis d'approfondir notre compréhension de sa biologie. Bien que le traitement du CPPC localisé ait peu évolué, l'immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle a révolutionné la prise en charge de la maladie métastatique. Parallèlement, de nouvelles stratégies impliquant certaines cibles génétiques potentielles sont en cours d'évaluation et pourraient se révéler précieuses à l'avenir. La radiothérapie reste très utile à tous les stades de la maladie. Cet article passe en revue l'épidémiologie, la pathologie moléculaire, la prise en charge et les thérapies novatrices dans le CPPC.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1092-7

Mélanome localement avancé et métastatique: nouveautés

A. Huber, S. Latifyan, A. Nikolopoulou, K. Homicsko, G. Berthod, O. Michielin et B. C. Özdemir

L'évolution de la prise en charge des patients atteints d'un mélanome a été accélérée avec l'avènement des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et des inhibiteurs BRAF et MEK. Les guidelines de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) ont été révisées en septembre 2019 pour intégrer les résultats des récentes études, élargissant les indications de ces traitements en situation adjuvante. La place du curage ganglionnaire en cas d'atteinte du ganglion sentinelle dans les mélanomes localement avancés est aussi rediscutée. Nous détaillons ici les principales nouveautés des guidelines de l'ESMO 2019.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1086-91

Immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et toxicité dermatologique

P.-F. Simand, G. Berthod, L. Parmentier et S. Anchisi

Les toxicités cutanées sont les effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, que ce soit avec les anti-*Programmed Cell Death 1*, les anti-*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4* ou les nouveaux anti-*Programmed Cell Death-Ligand 1*. Ils surviennent chez plus d'un patient sur trois, et ce quel que soit le cancer traité. Ils se manifestent le plus souvent par un rash maculopapuleux limité au niveau du tronc et des membres et un prurit. Des toxidermies graves (syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson ou d'hypersensibilité médicamenteuse) ainsi que des dermatoses autoimmunes (maladies bulleuses, lupus érythémateux disséminé) sont plus rares, mais leur reconnaissance et leur prise en charge précoces sont essentielles. Une évaluation multidisciplinaire est, dans ces cas, souvent indispensable pour une prise en charge optimale de la toxicité et ne pas prétériter la poursuite du traitement.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1074-8

Nouveaux espoirs thérapeutiques dans le carcinome hépatocellulaire

L. Thouvenin et A. Friedlaender

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la deuxième cause de décès par cancer dans le monde. Il se développe le plus souvent sur un terrain de cirrhose, dont l'étiologie varie notamment en fonction des zones d'habitation. Sa prise en charge repose sur une discussion multidisciplinaire, avec des traitements par résection chirurgicale ou gestes ciblés pour les stades localisés. Dans les stades avancés, pendant de nombreuses années les traitements systémiques disponibles étaient très limités, avec le sorafénib puis le régorafénib en cas de progression ou intolérance. Mais depuis 2 ans, nous assistons à une augmentation du nombre de molécules validées pour la prise en charge du CHC rendant les choix thérapeutiques plus complexes et prometteurs.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1102-5

Cancer du sein: perspectives de médecine intégrative

A. Stravodimou, N. Zurron, M. Fleury, J. Stanic, M. Ramos Chapuis, M. Eicher, C. Berna et K. Zaman

La médecine intégrative propose aux patients touchés par le cancer une combinaison des soins offerts par la médecine conventionnelle et la médecine complémentaire avec comme objectif l'amélioration de la qualité de vie des patients. Grâce à des équipes multidisciplinaires et multiprofessionnelles, le Centre de médecine intégrative et complémentaire (CEMIC) permet depuis 2017 aux patients oncologiques du CHUV d'avoir accès à certaines thérapies pour lesquelles il existe des données suggérant un bénéfice en termes de qualité de vie. Les notions de tolérance aux traitements, de sécurité, de risque d'interactions et d'éventuels effets biologiques non souhaités restent centrales. Dans cet article, nous discutons de l'acupuncture, de l'art-thérapie, de la méditation et de certaines substances et thérapies naturelles rencontrées régulièrement.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1098-101

Cancer de la prostate métastatique hormonosensible: l'hormonothérapie, oui, mais pas seulement!

H. Mechahougui, V. Achard et A. Friedlaender

Pendant plusieurs décennies, la suppression androgénique seule a été le traitement standard du cancer de la prostate métastatique. La chimiothérapie puis les hormonothérapies de nouvelle génération ont bouleversé ce paradigme, avec d'importantes répercussions thérapeutiques. De grands essais randomisés de phase III ont été conduits ces dernières années, ciblant d'abord les cancers prostatiques métastatiques résistant à la castration puis les cancers prostatiques métastatiques hormonosensibles. Aujourd'hui, la déprivation seule n'est plus le traitement standard; elle est désormais associée soit à une chimiothérapie en cas de maladie à haut volume, soit à une hormonothérapie de nouvelle génération. Ainsi, chaque cas mérite d'être discuté avec un spécialiste, afin de choisir le traitement le plus adapté.

Nouveaux espoirs thérapeutiques dans le carcinome hépatocellulaire

Drs LAURE THOUVENIN[a] et ALEX FRIEDLAENDER[a]

Rev Med Suisse 2020; 16: 1074-8

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la deuxième cause de décès par cancer dans le monde. Il se développe le plus souvent sur un terrain de cirrhose, dont l'étiologie varie notamment en fonction des zones d'habitation. Sa prise en charge repose sur une discussion multidisciplinaire, avec des traitements par résection chirurgicale ou gestes ciblés pour les stades localisés. Dans les stades avancés, pendant de nombreuses années les traitements systémiques disponibles étaient très limités, avec le sorafénib puis le régorafénib en cas de progression ou intolérance. Mais depuis 2 ans, nous assistons à une augmentation du nombre de molécules validées pour la prise en charge du CHC rendant les choix thérapeutiques plus complexes et prometteurs.

A new hope in the treatment of hepatocellular carcinoma

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the second most common cause of cancer-related mortality worldwide. It most often develops in cirrhosis, the etiology varying based on regional risk factors. Multidisciplinary treatment is the cornerstone of the management of HCC, with surgical or local treatments available for early-stage disease. In advanced disease, there was no progress for many years, with sorafenib in the first-line, and, more recently, regorafenib in selected second-line patients. In the last 2 years, multiple treatment options have surfaced, making the therapeutic decisions both more promising and complex.

INTRODUCTION

Les carcinomes hépatocellulaires (CHC) sont des cancers fréquents, souvent asymptomatiques jusqu'aux stades avancés. Représentant moins de la moitié des cas, les CHC précoces peuvent être traités par résection chirurgicale ou thérapies locales, avec un tiers des patients en vie à 5 ans. Les stades avancés ou métastatiques nécessitent un traitement systémique, malgré lequel la mortalité reste importante, avec actuellement seulement 2% de survie à 5 ans.[1] Pendant de longues années, le seul traitement disponible était le sorafénib en première ligne, puis le régorafénib en deuxième ligne. Ces dernières années, le nombre de thérapies à disposition s'est élargi; cet article fait le point des traitements actuellement reconnus dans la prise en charge des CHC.

[a]Service d'oncologie médicale, HUG, 1211 Genève 14
laure.thouvenin@hcuge.ch | alex.friedlaender@hcuge.ch

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les cancers du foie sont la cinquième cause de cancer dans le monde et la deuxième cause de mortalité par cancer, avec une incidence en 2018 dans le monde de 13,9/100 000, et une mortalité de 9,3/100000.[2] En Suisse, le CHC représente environ 821 nouveaux cas par année, avec 700 décès par an.[3] Depuis 1990, l'incidence globale du CHC n'a fait qu'augmenter, notamment dans les pays riches, bien que dans certains pays en voie de développement les programmes de vaccination (hépatite B) et de prévention aient permis une diminution de son incidence et de sa mortalité. Les hommes sont touchés deux à trois fois plus que les femmes, avec un pic d'incidence aux alentours de 70 ans.

Le CHC représente 90% des cas de cancer primitif du foie, l'autre histologie principalement rencontrée étant le cholangiocarcinome. Il se développe dans 90% des cas sur un terrain de foie cirrhotique, dont les causes principales restent les hépatites virales, talonnées de près par la consommation excessive chronique d'alcool et l'émergence de plus en plus importante dans les pays industrialisés du syndrome métabolique.[4]

Un tiers des patients cirrhotiques développeront un CHC au cours de leur vie. Ce cancer se dépiste donc dans une population cible par échographie abdominale tous les 6 mois, en général sans mesure de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) puisqu'il n'a pas été démontré qu'elle apportait un bénéfice dans ce contexte.[5] Cette simple disposition peut diminuer la mortalité liée au CHC dans une population à haut risque.[6]

DIAGNOSTIC ET *STAGING* DU CHC

Le CHC peut se diagnostiquer radiologiquement en cas de cirrhose ou de fibrose hépatique avancée, démontrées par le biais d'une biopsie du foie non tumoral ou d'un fibroscan. Le diagnostic radiologique repose ensuite sur la présence de caractéristiques radiologiques données par le *computed tomography scan* (CT-scan) 4-phases ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) injectées qui montrent un nodule spontanément hypodense (ou hypo-intense), puis hypervascularisé en temps artériel précoce (*wash in*) et qui devient enfin hypodense (ou hypo-intense) en phase porte ou tardive (*wash out*).[4]

La prise en charge du CHC dépend du stade. Le bilan d'extension repose sur un CT-scan thoraco-abdominal. La stadification du CHC, selon le système Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), repose sur plusieurs critères, qui sont l'étendue de la maladie, la fonction hépatique (FH) et l'état général (perfor-

mance status (PS)) (figure 1). Dans les stades précoces (BCLC-A) et très précoces (BCLC-0), le traitement sera à visée curative. Pour les stades plus avancés, l'approche sera palliative, avec une chimio- ou radioembolisation possible dans les stades intermédiaires (BCLC-B), un traitement systémique dans les stades avancés (BCLC-C), voire uniquement palliatif dans les stades terminaux (BCLC-D).[4]

DIFFÉRENTES MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE POSSIBLES

Traitements locaux

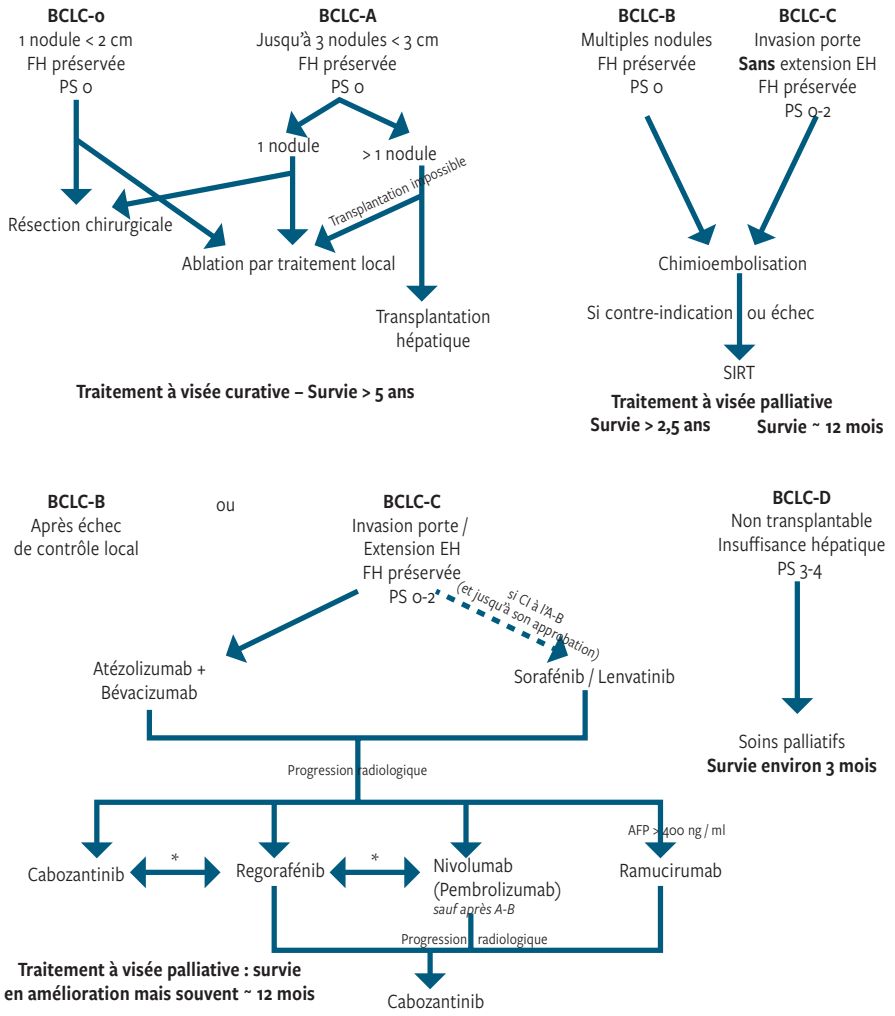
Nous ne parlerons dans cet article que brièvement des traitements locaux, mais il est particulièrement important de retenir que ces derniers ne devraient être réalisés que si la FH après intervention reste suffisante pour vivre mais aussi pour recevoir par la suite un traitement systémique en cas de geste non curatif.

Pour les stades BCLC-0 et A, une résection chirurgicale complète est souvent possible en l'absence d'invasion intravasculaire et d'hypertension portale. La survie à 5 ans est d'environ 50 à 70%, et aucune thérapie adjuvante n'a permis de l'améliorer pour le moment. La transplantation hépatique, selon les critères de Milan, a l'avantage de traiter l'hépatopathie sous-jacente, avec une survie à 5 ans de 65 à 80%.

Des traitements ablatifs locaux existent également et leur utilisation est principalement limitée par la localisation de la lésion (proximité vasculaire ou capsulaire) ainsi que par sa taille (meilleur taux de réponse pour les nodules < 3 cm). L'ablation par radiofréquence, par micro-ondes, ou la cryoablation sont efficaces, avec une survie à 5 ans de 40 à 70%. La radiothérapie et la chirurgie sont des alternatives pour les lésions de 3 à 5 cm, trop grandes ou inaccessibles aux techniques précédentes. Les survies obtenues avec ces différentes techniques semblent similaires et leur accès dépend des ressources du centre médical.[4]

FIG 1 **Directives de prise en charge des carcinomes hépatocellulaires**

*: si intolérance.
A-B: atézolizumab-bévacizumab; AFP: alpha-fœtoprotéine; BCLC: classification selon le système Barcelona Clinic Liver Cancer; CI: contre-indication; EH: extension extrahépatique; FH: fonction hépatique; PS: performance status; SIRT: selective internal radiotherapy.



(*Adaptée de réf.* [4])

Jusqu'à maintenant, aucune association de traitement systémique adjuvant ou néoadjuvant n'a permis d'améliorer la survie de ces patients.[4]

Pour les stades BCLC-B, il est possible d'offrir un contrôle local transitoire de la maladie grâce à des injections transartérielles de chimiothérapie (TACE). L'association du TACE à un traitement systémique n'apporte pas non plus de bénéfice.[4]

Pour les stades BCLC-B, voire C, l'embolisation transartérielle au moyen de microsphères radioactives chargées en yttrium^{90} ou iode^{131} permet une irradiation locale des lésions allant jusqu'à 15 cm de diamètre (*Selective Internal RadioTherapy* (SIRT)). Bien qu'un bénéfice en survie n'ait jamais été prouvé pour cette technique, elle est particulièrement utilisée chez les patients non éligibles ou ayant progressé après un TACE.[4]

Traitements systémiques

Longtemps, les traitements systémiques efficaces dans le CHC sont restés très limités (**figure 2**) et une chimiothérapie par doxorubicine, bien que prescrite depuis les années 70, n'apportait que très peu de bénéfice. Puis une meilleure compréhension de la pathogenèse du CHC a permis notamment l'avènement des médicaments antiangiogéniques sous forme de thérapie ciblée, qui inhibent la signalisation par des tyrosines kinases nécessaires dans différents systèmes de prolifération (*Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI)).

Traitements de première ligne

En 2008, le sorafénib en première ligne, qui inhibe plusieurs tyrosines kinases, a permis un bénéfice en survie de 2,8 mois par rapport au placebo, amenant la survie médiane à 10,7 mois. Il ne permet que rarement une diminution du volume de la maladie (2% de réponses partielles). Il ne faut donc pas espérer l'amélioration d'une compression des voies biliaires ou d'une insuffisance hépatique sur infiltration tumorale.[7] Ce traitement n'est pas dénué d'effets indésirables, avec jusqu'à 80% de toxicité tous grades confondus (versus 52% pour le placebo), principalement des diarrhées et des syndromes mains-pieds (**tableau 1**). Ainsi, une réduction de doses est fréquente, et un tiers des patients arrête le sorafénib en raison des effets indésirables.

Pendant 10 ans, de nombreuses études investiguant d'autres TKI (sunitinib, brivanib, linifanib) ne sont pas parvenues à surpasser ou égaler le sorafénib.[4] Il en a été de même pour l'immunothérapie par nivolumab selon l'étude de phase III CheckMate-459 (NCT02576509) négative, mais non publiée, malgré des études de phase précoce prometteuses.

Ce n'est qu'en 2018 qu'un autre TKI s'est montré non inférieur au sorafénib en termes de survie. Il s'agit du lenvatinib, approuvé en Suisse et qui par ailleurs, permet d'obtenir de meilleurs taux de réponse, avec des réponses partielles dans 38% des cas, et une dégradation de la qualité de vie plus tardive.[8] Le profil d'effets indésirables de ce traitement est similaire à celui du sorafénib du fait d'un effet de classe.

Mais, plus récemment encore, la prise en charge primaire du CHC avancé s'est vue bousculée par l'étude de phase III IMbrave150 (NCT03434379), qui a démontré un bénéfice en survie supérieure au sorafénib, avec également de meilleurs taux de réponse, par l'association d'une immunothérapie d'atézolizumab et d'un anticorps anti-*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), le bévacizumab. Les principaux effets indésirables de cette association sont connus, et résumés dans le **tableau 1**. Chez les patients éligibles, cette association deviendra le nouveau gold standard pour les traitements de première ligne des CHC BCLC-C, après plus de 10 ans de maintien du monopole par le sorafénib.

Traitements de deuxième ligne

Les essais pour valider un traitement de deuxième ligne, après progression sous sorafénib, se sont eux aussi soldés par de nombreux résultats négatifs (brivanib, évérolimus, tivantinib).[4]

En 2017, le régorafénib a été approuvé au vu d'un gain de survie de 2,8 mois, amenant la survie médiane à 10,6 mois, avec un contrôle de la maladie dans 65% des cas, chez les patients ayant toléré le sorafénib.[9] Cependant, ce petit bénéfice est à mesurer avec précaution face à la toxicité du traitement. Une année après, le cabozantinib a aussi été validé en deuxième ligne, voire ultérieurement, après s'être montré supérieur au placebo, avec des chiffres de survie et des taux de réponses comparables à ceux de l'étude du régorafénib.[10] Depuis 2019, dans le cas bien particulier de CHC avancés prétraités par sorafénib et avec une AFP > 400 ng/ml, le ramucirumab est également approuvé.[11] Mais il est important de noter que 3% de décès suite à des toxicités ont eu lieu sous ce traitement, toujours avec un bénéfice modeste.

Avec l'avènement de l'immunothérapie ces dernières années, des études précoces de phases I/II ont également permis l'acceptation accélérée en deuxième ligne du nivolumab et du pembrolizumab, qui promettaient de meilleurs et plus longs taux de réponse que sous TKI, ainsi qu'une amélioration de la survie (**tableau 1**).[12,13] Le nivolumab n'a pas bénéficié d'étude de phase III, contrairement au pembrolizumab. Ce dernier, malgré seulement une tendance à l'amélioration des taux de survie et de réponse, sans résultat statistiquement significatif, reste validé en deuxième ligne aux États-Unis, mais pas en Europe.[14]

Mais alors quels traitements utiliser et quand?

Pendant longtemps, le choix était simple: premier traitement systémique, le sorafénib. Les avancées de ces dernières années ont apporté un choix de traitements beaucoup plus important et de nouveaux dilemmes voient le jour:

FIG 2 Historique des traitements systémiques du carcinome hépatocellulaire

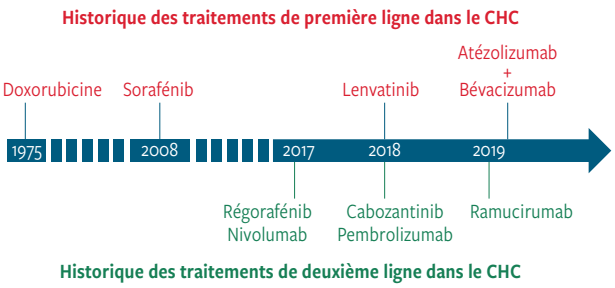


TABLEAU 1 **Traitements systémiques du carcinome hépatocellulaire et leurs effets indésirables**

I/II/III: phase 1/2/3; Ac: anticorps; AFP: alpha-fœtoprotéine; CR: réponse complète; DCR: Disease Control Rate – taux de contrôle de la maladie (comprenant les SD, PR et CR); IV: intraveineux; ORR: Overall Response Rate – taux de réponse (comprenant les CR et les PR); PR: réponse partielle; SD: stable disease (maladie stable); TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor – inhibiteur de tyrosines kinases; VEGF(R): Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor); vs: versus.

Thérapies Études (phase, année)	Action Administration	Ligne thérapeutique	Survie médiane (mois)	Réponse radiologique (%)	Effets indésirables
Sorafénib SHARP – III. 2008 vs placebo	TKI *Per os*	1re	10,7 (vs 7,9)	DCR 43% (vs 32) 71% SD; 0 CR; 2% PR	Diarrhées, syndrome mains-pieds, fatigue
Régorafénib RESORCE – III. 2017 vs placebo	TKI *Per os*	2e Après sorafénib	10,6 (vs 7,8)	DCR 65% (vs 36) ORR 11% vs 4%	HTA, syndrome mains-pieds, fatigue, diarrhées
Lenvatinib REFLECT – III, non-infériorité. 2018 vs sorafénib	TKI *Per os*	1re	13,6 (vs 12,3)	DCR 73,5% (vs 58,4), SD 33% (vs 46) ORR 18,8% (vs 6,5), CR 2% (vs 1), PR 38% (vs 12)	HTA, fatigue, diarrhées, syndrome mains-pieds
Cabozantinib CELESTIAL - III. 2018 vs placebo	TKI *Per os*	2e, voire 3e Après sorafénib	10,2 (vs 8)	DCR 64% (vs 33) ORR 4% (vs 1)	Syndrome mains-pieds, HTA, cytolyse hépatique, fatigue, diarrhées
Ramucirumab REACH-2 - III. 2018 vs placebo	Anti-VEGF (Ac anti-VEGFR-2) IV	2e Après sorafénib Avec AFP > 400 ng/ml	8,5 (vs 7,3)	DCR 59,9% (vs 38,9) ORR 4,6% (vs 1,1)	Hypertension, fatigue, thrombopénie, œdème/ascite
Nivolumab CheckMate-040 - I/II. 2017 Sans bras contrôle	Immunothérapie (Ac anti-DP-1) IV	2e Après sorafénib	Survie médiane non atteinte Survie à 9 mois: 74%	DCR 64%, SD 45% ORR 19%, CR 1%, PR 18% Pour la dose expansion phase	Rash/prurit, cytolyse hépatique, diarrhées, dysthyroïdie
CheckMate-459 - III. 2019 vs sorafénib		1re	Pas statistiquement significatif (16,4 vs 14)	ORR 15% (vs 7), CR 4% (vs 1), PR 12% (vs 6)	Moins d'effets indésirables que le sorafénib, et une meilleure qualité de vie
Pembrolizumab KEYNOTE-224 - II. 2018 vs placebo	Immunothérapie (Ac anti-PD-1) IV	2e Après sorafénib	Survie à 12 mois: 54%	DCR 61%, SD 44% ORR 17%, CR 1%, PR 16%	Rash/prurit, cytolyse hépatique, diarrhées, dysthyroïdie
KEYNOTE-240 - III. 2019 vs placebo		2e Après sorafénib	Pas statistiquement significatif (13,9 vs 10,6)	ORR 16,9% (vs 2,2)	
Atézolizumab + Bévacizumab IMbrave150 - III. 2019 vs sorafenib	Immunothérapie (Ac anti-PD-L1) + anti-VEGF (Ac anti-VEGF) IV	1re	Non atteinte (vs 13,2)	ORR 27% (vs 12)	Fatigue, rash/prurit, fièvre, HTA Avec retard de détérioration dans la qualité de vie

(*Adapté de réf.* 4,7-14)

- En première ligne, l'association atézolizumab-bévacizumab est-elle aussi supérieure au lenvatinib?
- Pour la deuxième ligne, tous les traitements ayant été évalués après progression sous sorafénib sont-ils aussi efficaces après lenvatinib ou atézolizumab-bévacizumab?
- Les nombreux traitements disponibles pour la deuxième ligne sont-ils équivalents entre eux? Puisque aucune étude ne les compare directement, il est difficile d'en favoriser un par rapport aux autres.
- Après progression sous un traitement de deuxième ligne, excepté peut-être pour le cabozantinib testé pour les lignes ultérieures, peut-on introduire une autre molécule validée pour la deuxième ligne?
- Que faire chez les patients avec une cirrhose avancée (CHILD-B ou C) ou dont l'état général est diminué? Puisque tous les essais ont été réalisés chez des patients en bon état général avec une cirrhose CHILD-A, rarement B.

Beaucoup de ces questions vont rester sans réponses. Pour essayer d'y voir plus clair, nous proposons un schéma de prise en charge qui nous semble adapté au mieux aux nouvelles possibilités thérapeutiques (**figure 1**).

Tout cela risque encore de se compliquer les prochaines années, puisque de nombreuses études sont en cours dans le CHC et pourraient encore modifier de façon importante la prise en charge actuelle. On retrouve par exemple l'essai d'immunothérapie en adjuvant après résection complète, l'association d'une immunothérapie au sorafénib ou lenvatinib en première ligne, etc. Actuellement en cours aux HUG et au CHUV, l'injection dans les lésions hépatiques de CHC d'un virus oncolytique (le *Talimogene Laherparepvec* (T-VEC)) seul ou en combinaison avec le pembrolizumab, dès la première ligne ou ultérieurement, est également à l'étude.

CONCLUSION

Un tiers des patients cirrhotiques sont à risque de développer un CHC au cours de leur vie. Le dépistage semestriel par

échographie permet un diagnostic à un stade précoce pouvant ainsi faire bénéficier de traitements locaux parfois à visée curative. Cependant, ces traitements doivent être utilisés de manière réfléchie quand le but n'est pas curatif, afin de préserver une FH permettant un traitement systémique. Depuis quelques années, nous sommes face à une augmentation du nombre de thérapies systémiques disponibles pour les stades avancés, mais sans réelle connaissance sur leur ordre d'administration ou leur efficacité les unes par rapport aux autres, puisqu'elles ont été comparées aux standards de l'époque (sorafénib ou placebo) mais pas entre elles. Le choix se fera en fonction des comorbidités du patient et des effets indésirables des différents traitements. De nombreuses études sont en cours, ce qui complique la situation mais suscite de l'espoir pour traiter une maladie oncologique fréquente mais dont le pronostic est sombre.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Un dépistage semestriel du CHC par échographie abdominale chez les patients cirrhotiques est important
- La disponibilité des traitements locaux ne doit pas péjorer la fonction hépatique pour permettre ensuite si nécessaire la mise en place de traitements systémiques
- Pendant longtemps, le sorafénib en première ligne et le régorafénib en deuxième ligne sont restés les standards thérapeutiques
- Nous disposons maintenant de nouveaux traitements systémiques pour les première et deuxième lignes des CHC, avec un choix d'ordre thérapeutique difficile à définir pour le moment

1 seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html. SEER.
2 Gco.iarc.fr. Global Cancer Observatory (OMS).
3 www.liguecancer.ch. Ligue contre le cancer.
4 **Galle PR, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69:182-236.
5 *Goossens N. Carcinome hépatocellulaire : nouvelles recommandations de prise en charge. Rev Med Suisse 2018;14:1508-11.
6 Zhang BH. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:417-22.
7 Llovet J. Sorafenib in Adv.anced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-90.
8 Kudo M, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018;6736:1-11.
9 Bruix J, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised , double-blind, placebo-controlled , phase 3 trial. Lancet 2017;389:56-66.
10 Abou-Alfa G. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2018;379:54-63.
11 Zhu AX, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:282-96.
12 Zhu AX, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol 2018;19:940-52.
13 El-khoueiry AB, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open label, non comparative, phase 1 / 2 dose escalation and expansion trial. Lancet 2017;389:2492-502.
14 Finn RS, Ryoo B, Merle P, Kudo M, Bouattour M. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, double blind, phase III trial. J Clin Oncol 2020;38:1-11.

* **à lire**
** **à lire absolument**

Cancer du poumon à petites cellules : prise en charge et nouveautés

Drs KARIM ABDELHAMID[a], ARTEMISIA KAKOUROU[a], NILS DEGRAUWE[a], ASTERIA NIKOLOPOULOU[a], HASNA BOUCHAAB[a], Pr SOLANGE PETERS[a], Drs TU NGUYEN-NGOC[a] et NURIA MEDEROS[a]

Rev Med Suisse 2020; 16: 1079-85

Le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) est une tumeur récalcitrante avec une survie à 5 ans de moins de 20%. Il est fréquemment découvert à un stade métastatique malgré le nouveau dépistage par *computed tomography scan low-dose*. Le séquençage à haut débit a permis d'approfondir notre compréhension de sa biologie. Bien que le traitement du CPPC localisé ait peu évolué, l'immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle a révolutionné la prise en charge de la maladie métastatique. Parallèlement, de nouvelles stratégies impliquant certaines cibles génétiques potentielles sont en cours d'évaluation et pourraient se révéler précieuses à l'avenir. La radiothérapie reste très utile à tous les stades de la maladie. Cet article passe en revue l'épidémiologie, la pathologie moléculaire, la prise en charge et les thérapies novatrices dans le CPPC.

Small-cell lung cancer: management and novelties

Small cell lung cancer is a recalcitrant malignancy with 5-year survival rates of less than 20%. In the majority of cases, patients have metastatic disease at diagnosis despite the new screening method by low-dose CT-scan. The high throughput sequencing has deepened our understanding of its biology. While the treatment of localized disease has changed little, the arrival of immune checkpoint inhibitors have revolutionized the management of extensive disease. At the same time, new strategies involving certain potential genetic targets are being analyzed on a large scale that could become valuable therapeutic alternatives in the future. Radiation therapy remains a very useful therapeutic modality in all stages of the disease. This article aims to review the epidemiology, molecular pathology, management and innovative therapies in small-cell lung cancer.

INTRODUCTION

Le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) reste une des tumeurs malignes les plus difficiles à traiter du fait de son agressivité, sa découverte à un stade le plus souvent avancé dans le contexte d'une métastatisation précoce, son haut taux de rechute malgré une excellente réponse initiale à la chimiothérapie, et sa résistance aux traitements subséquents. Le pronostic reste sombre avec une survie globale tous stades confondus de 6% à 5 ans.[1,2] Dans cet article, nous détaillons les éléments épidémiologiques, de pathologie moléculaire, de *screening* et du traitement aux stades précoce et avancé (**figure 1**), ainsi que les nouveaux traitements prometteurs.

[a]Service d'oncologie médicale, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne
karim.abdelhamid@chuv.ch | artemisia.kakourou@chuv.ch
nils.degrauwe@chuv.ch | asteria.nikolopoulou@chuv.ch
hasna.bouchaab@chuv.ch | solange.peters@chuv.ch | tu.nguyen-ngoc@chuv.ch
nuria-neisy.mederos-alfonso@chuv.ch

ÉPIDÉMIOLOGIE

À l'échelle globale, le cancer pulmonaire reste la première cause de mortalité due au cancer chez l'homme et la femme, représentant pratiquement un quart de la mortalité totale de tous les types de tumeurs malignes.[3] En incidence, le cancer pulmonaire se classe deuxième, devancé par le cancer du sein chez la femme et le cancer de la prostate chez l'homme.[4]

Le CPPC représente un peu moins de 15% des cancers du poumon diagnostiqués dans le monde chaque année. La proportion de CPPC par rapport aux autres cancers pulmonaires est actuellement en baisse, ce qui est probablement en lien avec des modifications de la consommation tabagique, qui reste le facteur de risque majeur du CPPC – 98% des patients atteints d'un CPPC sont des fumeurs ou des ex-fumeurs,[5] mais aussi avec les nouveaux critères de diagnostic pathologiques conduisant à la reclassification de certains cancers comme carcinomes neuroendocrines à grandes cellules. De plus, alors que dans les années 70 le CPPC concernait essentiellement les hommes, le ratio homme/femme est actuellement proche de 1.[6] Cette légère baisse de l'incidence de la maladie chez l'homme est probablement en lien avec la baisse de la prévalence du tabagisme.

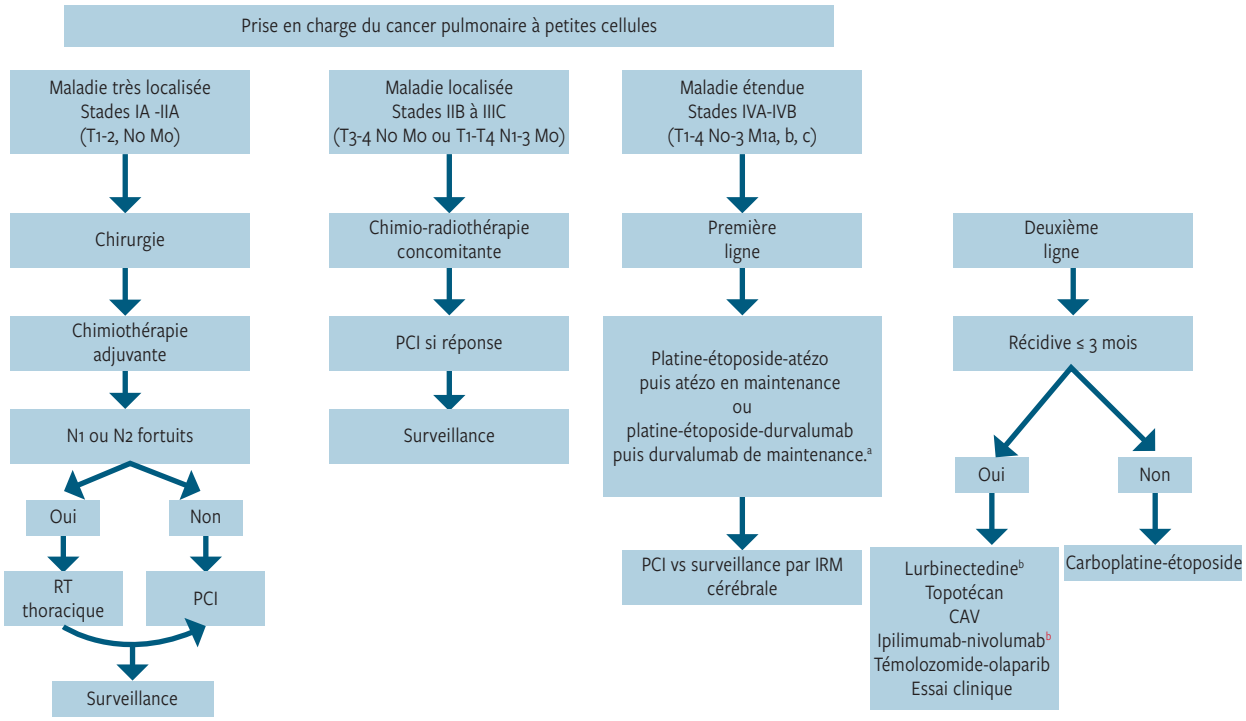
La présentation clinique peut être brutale, avec une tumeur classiquement centrale en regard de l'anatomie pulmonaire et une extension ganglionnaire hilaire et médiastinale, le plus souvent volumineuse, pouvant induire toux, dyspnée et compressions locorégionales symptomatiques telles qu'un syndrome de la veine cave supérieure. On retrouve dans la majorité des cas un certain nombre de métastases à distance, avec un tropisme cérébral élevé, parfois très symptomatiques. Les syndromes paranéoplasiques y sont fréquemment associés, comprenant le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH), le syndrome de Cushing, le syndrome myasthénique de Lamber-Eaton, l'encephalomyélite ou la neuropathie sensitive.

PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE

Le CPPC appartient au groupe de tumeurs d'origine neuroendocrine, qui se divise en bas grade avec les carcinoïdes typique et atypique, et en haut grade avec le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et le CPPC.

FIG 1 **Prise en charge du cancer pulmonaire à petites cellules**

CAV: cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine; PCI: irradiation crânienne prophylactique; RT: radiothérapie; T: tumeur; N: Node (adénopathie régionale); M: métastase à distance. [a] Non approuvé; [b] Programme d'accès élargi (EAP).



Marqueurs tumoraux

Le CPPC est caractérisé par une croissance rapide avec un taux de mitoses élevé, ainsi que l'expression de marqueurs neuroendocrines, dont *Acheaete-Scute Homologue 1* (ASCL1, ASH-1), chromogranine A (CgA), synaptophysine (SYP), *Neural Cell Adhesion Molecule 1* (NCAM1, CD56), et *Insulinoma-Associated Protein 1* (INSM1), qui sont utiles pour le diagnostic immunohistochimique.

Pathogenèse

La pathogenèse du CPPC n'est pas encore totalement élucidée, mais les études précliniques et les études génomiques compréhensives suggèrent une origine provenant de cellules souches de l'épithélium respiratoire, ayant acquis une différenciation neuroendocrine après plusieurs étapes prénéoplasiques. Cette origine multipotente pourrait expliquer pourquoi les CPPC coexistent parfois avec une fraction de carcinomes non à petites cellules ou de carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.[7] Moins fréquemment, les CPPC peuvent provenir de la transformation de carcinomes non à petites cellules avec mutation de l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) devenus résistants aux traitements d'inhibiteur de tyrosine kinase et ayant perdu l'expression du suppresseur de tumeurs du gène 1 du rétinoblastome (*Rb1*).

Altérations génétiques

Les principales altérations génétiques retrouvées dans le CPPC concernent en premier lieu les mutations des gènes suppresseurs de tumeurs *p53* et *Rb1*, décelées dans 75 à 98% des tumeurs,[8,9] ainsi que la surexpression d'oncogènes de la famille MYC qui est retrouvée dans plus de 50% des cas; les altérations génétiques concernent également l'inactivation de voies de signalisation comme *Notch*, la perte de *Phosphatase And Tensin Homolog* (*PTEN*) ou l'activation de *Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha* (*PIK3CA*). *Delta Like Canonical Notch Ligand 3* (DLL3), qui est exprimé avec ASCL1, induit une inactivation de Notch. Certaines molécules de DLL3 présentes à la surface des CPPC sont actuellement la cible de nouvelles thérapies ciblées prometteuses.[10,11] Récemment, la caractérisation protéomique et transcriptomique du CPPC a permis sa classification en différentes variantes, qui pourraient permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques ou encore servir de biomarqueur prédictif ou pronostic.[12]

Biomarqueurs immuns

Actuellement, il n'y a malheureusement pas de biomarqueurs prédictifs validés de l'activité de l'immunothérapie chez les patients atteints de CPPC. L'expression tumorale de *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) reste généralement faible, voire indétectable, dans le CPPC (< 20% de CPPC expriment PD-L1 dans > 1% de cellules tumorales) donc ne peut y être utilisée comme biomarqueur prédictif de la réponse au traitement.

Néanmoins, dans l'étude de phase II KEYNOTE-158, où les patients métastatiques traités par plus de deux lignes de traitement ont reçu le pembrolizumab soit pendant 2 ans, soit jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité limitante, Chung rapporte une expression de PD-L1 selon un

nouveau score appelé *Combined Positive Score* (CPS). Ce score évalue l'expression de PD-L1 transversalement dans les cellules tumorales, les macrophages et les lymphocytes. Positif chez 39% des patients atteints de CPPC, avec des taux de réponse de 36% chez ces patients versus 6% chez les patients PD-L1 négatif.[13]

D'autre part, même si la charge mutationnelle tumorale (TMB) est systématiquement haute dans cette tumeur (TMB médian ~8 mutations par megabase (mut/Mb)), sa valeur prédictive n'est pas claire. Elle s'est avérée être un marqueur prédictif prometteur dans une analyse rétrospective de l'étude CheckMate 032 évaluant l'association de nivolumab et d'ipilimumab[14] en première ligne, par contre sa valeur n'est pas nette dans l'étude IMpower133 qui ajoute la chimiothérapie à l'immunothérapie anti-PD-L1 d'atézolizumab.[15] De surcroît, l'évaluation de la TMB reste à ce jour à standardiser concernant la plupart des aspects méthodologiques essentiels, et souffre de l'absence de validation prospective formelle.

Parallèlement, des études prospectives ont montré une corrélation positive entre le pronostic et l'infiltration lymphocytaire intratumorale (*Tumour-Infiltrating Lymphocytes* (TIL)).[16]

SCREENING

De nombreuses études de dépistage précoce du cancer pulmonaire ont été effectuées, dans le but d'évaluer l'efficacité de méthodes telles que le CT-scan Low Dose (LDCT), la radiographie du thorax ou l'examen cytologique des expectorations sur la réduction de la mortalité.

Initialement, le LDCT a montré un bénéfice en termes de réduction de la mortalité, comme démontré dans l'étude randomisée *National Lung Screening Trial* (NLST), publiée en 2011, où le bénéfice sur la réduction de la mortalité due au cancer pulmonaire a été estimé à 20% en faveur du groupe LDCT avec une réduction de la mortalité globale de 6,7%.[17] Ces résultats ont été confirmés par l'étude NELSON publiée en février 2020, plus fine dans le suivi des nodules pulmonaires et des critères d'intervention, qui montre une diminution de la mortalité liée au cancer du poumon estimée à 24% chez les hommes et 33% chez les femmes.[18]

Le dépistage précoce spécifique du CPPC par LDCT n'a pas été formellement analysé et s'avère potentiellement moins utile face à l'agressivité de la maladie. Dans l'étude NLST, 143 CPPC ont pu être détectés par LDCT; cependant le contexte de maladie était déjà à un stade avancé, même chez les patients avec des nodules pulmonaires de petite taille, confirmant l'inefficacité probable du dépistage précoce dans cette histologie.[19,20]

Il reste donc nécessaire de trouver des moyens diagnostiques moins invasifs et capables de diagnostiquer le CPPC avant l'apparition des nodules pulmonaires détectables au LDCT. En ce sens, Oxnard et al. ont initié l'étude *Atlas Genome Study Screenning* (CCGA), afin de mener le dépistage du cancer pulmonaire au stade précoce *via* une prise de sang, grâce à l'analyse génomique de l'ADN tumoral circulant.[21] Cette analyse de l'ADN libre circulant (ou «biopsie liquide») est déjà utilisée pour la recherche de mutations traitables par les inhibiteurs de tyrosine kinase, par exemple la recherche de la mutation du gène *EGFR*. 127 patients récemment diagnostiqués pour un cancer pulmonaire et jamais traités ont été inclus. Trois différents tests de séquençage ont été déployés afin de détecter les signaux indicatifs de cancer, tels que les mutations et autres changements génomiques spécifiques. Dans l'analyse préliminaire, les trois méthodes semblent avoir une sensibilité similaire pour plusieurs sous-types histologiques (adénocarcinome, carcinome épidermoïde et CPPC) avec un taux de faux positifs considérablement bas. Une optimisation de l'analyse est en cours pour une validation a posteriori des résultats à large échelle.[6] Son application aux maladies très précoces, dans le contexte d'un dépistage, notamment en termes de sensibilité et spécificité, reste à démontrer.

TRAITEMENT

Maladie limitée au thorax (*limited disease* – LD)

Approximativement, 20% des patients se présentent avec une maladie limitée, avec un taux de réponse au traitement de 70 à 90% et une survie à 5 ans d'environ 30% selon des essais cliniques récents.[22]

Le *staging* doit se faire selon la 8e classification *Tumour, Node, Metastasis* (TNM) du carcinome pulmonaire, identiquement à celle du cancer non à petites cellules, complétée par l'ancienne dénomination des années 90 – qui définissait le stade «limité» comme confiné à un hémithorax avec les ganglions locorégionaux incluant les hiles, le médiastin, les régions supraclaviculaires bilatéralement, soit un stade I-IIIB, T1-4 N0-3 M0. Les tumeurs T1-2 N0 M0 (stades IA à IIA) ont été renommées «*very limited*» et sont associées à un meilleur pronostic. Le bilan doit inclure une imagerie cérébrale et du tronc. Les résultats du FDG-PET susceptibles de modifier la prise en charge doivent être confirmés histologiquement en cas de doute.

Les patients avec une maladie *very limited* sont éligibles pour une chirurgie. La résection devrait être suivie d'une chimiothérapie adjuvante de 4 à 6 cycles de doublet platine-étoposide (**figure 1**). À noter qu'il n'existe pas de différence significative entre le cisplatine et le carboplatine en ce qui concerne le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale, d'après plusieurs essais cliniques randomisés et méta-analyses.[23]

Une radiothérapie postopératoire séquentielle est à considérer en cas de stade pathologique N1 ou N2 fortuit ou encore chez les patients n'ayant pas subi une dissection ganglionnaire systématique (**figure 1**).

Tous les autres patients atteints de tumeurs T3-4 N0 M0 ou T1-T4 N1-3 M0 (stades IIB à IIIC) qui présentent un bon état général doivent être traités avec combinaison de chimiothérapie par 4 à 6 cycles de doublet platine-étoposide et radiothérapie thoracique (**figure 1**).[24]

La radiothérapie thoracique a démontré un bénéfice en termes de contrôle locorégional de 25 à 30% et de 5 à 7% pour la survie à 2 ans.

Plusieurs méta-analyses ont montré que la radiothérapie doit commencer précocement (avec le premier ou deuxième cycle de chimiothérapie) et être délivrée en concomitance avec la chimiothérapie.[25,26] Une étude de phase III plus récente (CONVERT) a montré qu'il n'existe pas de différence en termes de survie globale entre la radiothérapie standard délivrée une fois par jour à une dose totale de 66 Gy pendant 6 semaines et celle délivrée 2 fois par jour à une dose totale de 45 Gy pendant 3 semaines, toutes les deux en concomitance avec la chimiothérapie par doublet platine-étoposide.[27] Ainsi, ces deux modalités sont acceptées.

La radiothérapie stéréotaxique (*Stereotactic Body Radiation Therapy* (SBRT)) a également été évaluée chez les patients inopérables ou qui refusent la chirurgie avec stades I-IIA, s'avérant plus efficace lorsqu'elle est suivie par une chimiothérapie adjuvante.[28,29]

Tous les patients avec maladie localisée doivent être considérés pour une irradiation crânienne prophylactique (PCI) s'ils ont répondu au traitement initial, tenant en compte que plus de 50% de patients vont développer des métastases cérébrales (**figure 1**). La PCI peut diminuer et même éviter l'apparition de métastases cérébrales, augmentant également la survie globale.[30]

Suite aux résultats prometteurs atteints par l'immunothérapie chez les patients avec carcinome pulmonaire non à petites cellules, plusieurs essais cliniques randomisés ont été initiés afin d'extrapoler ces résultats chez les patients atteints de CPPC: *NRG Oncology & Alliance* (atézolizumab plus chimioradiothérapie concomitante, suivie d'une monothérapie de maintenance); ADRIATIC (consolidation par durvalumab ou durvalumab/trémélimumab vs placebo); et STIMULI (nivolumab et ipilimumab de consolidation).[31]

Maladie étendue (*extensive disease* – ED)

Près de 80% des CPPC diagnostiqués sont métastatiques. De prime abord, ce type de tumeur est très chimiosensible, avec des taux de réponse de l'ordre de 70%, Cependant, la survie globale demeure de 10 à 12 mois (**tableau 1**).

Première ligne

Le régime de chimiothérapie standard reconnu depuis les années 80 associe l'étoposide à un sel de platine. En effet, une méta-analyse basée sur 19 études a démontré une prolongation de la survie globale des patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie à base de platine. Une méta-analyse plus récente suggère une efficacité identique entre le cisplatine et le carboplatine tant en termes de survie globale qu'en ce qui concerne la survie sans progression; le carboplatine demeurant moins toxique.[32]

Avec l'avènement de l'immunothérapie, qui a redéfini la prise en charge des tumeurs non à petites cellules ainsi que de multiples autres cancers, de nombreuses études ont vu le jour pour évaluer ses traitements pour les CPPC.

Ainsi, en 2016, l'association de l'ipilimumab au doublet platine-étoposide s'est avérée infructueuse,[33] ainsi que la maintenance après chimiothérapie par nivolumab ou nivolumab et ipilimumab explorée dans l'étude de phase III CheckMate 451, résultats présentés par Owinokoko à l'*European Lung Cancer Congress* (ELCC) 2019.[34] Hélas, aucune amélioration significative de la survie globale ni de la survie sans progression n'a pu être constatée dans ces deux études.

Tenant en compte, en théorie, que la chimiosensibilité est associée à une mort cellulaire tumorale massive et à une possible libération consécutive de néoantigènes, des études

TABLEAU 1 Traitements de 1re et 2e lignes de la maladie étendue

TMB: charge mutationnelle tumorale; HR: *Hazard Ratio*; ASCO: American Society of Clinical Oncology.

Ligne	Étude	Traitement		Survie globale médiane (mois)	Survie médiane sans progression (mois)
1re ligne	Méta-analyse COCIS	Carboplatine/étoposide vs cisplatine/étoposide		9,41 vs 9,64 (HR: 1,08)	5,33 vs 5,46 (HR: 1,10)
	IMpower133	Carboplatine/étoposide/atézolizumab puis atézolizumab en maintenance vs carboplatine/étoposide/placebo puis placebo en maintenance		12,3 vs 10,3 (HR: 0,70)	5,2 vs 4,3 (HR: 0,77)
	CASPIAN	Carboplatine ou cisplatine/étoposide/durvalumab vs carboplatine ou cisplatine/étoposide		13 vs 10,3	Pas significatif en raison du design de l'étude
2e ligne	Genestreti et al. Clin Lung Cancer 2015	Nouvelle administration (rechallenge) carboplatine/cisplatine + étoposide		7,9	5,5
	O'Brien et al, J Clin Oncol 2006	Topotecan vs soins de support		7,5 vs 3,5	Non déterminée
	Farago et al. Cancer Discov 2019	Olaparib + témozolomide		8,5	4,2
	Paz Ares, ASCO 2019	Lurbinectedine		9,3	3,9
	ChekMate 331	Nivolumab vs chimiothérapie (topotécan ou amrubicine)		7,5 vs 8,4 (HR: 0,86)	1,5 vs 3,8 (HR: 1,41)
	CheckMate 032	Nivolumab vs ipilimumab/nivolumab puis nivolumab en maintenance	Indépendamment de la TMB	4,7 vs 5,7	1,4 vs 1,5
			TMB élevée	5,4 vs 22	1,4 vs 7,8

combinant la chimiothérapie et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont vu le jour.

En effet, l'étude IMpower 133 définit un nouveau standard de traitement de première ligne avec l'association de l'atézolizumab à la chimiothérapie standard, suivie d'une maintenance par atézolizumab, qui a permis un gain modeste en termes de survie globale (12,3 vs 10,3 mois) comparativement à la chimiothérapie seule (**figure 1**).[35]

Les résultats de l'étude CASPIAN combinant le durvalumab à la chimiothérapie standard (sels de platine plus étoposide) s'avèrent du même calibre, avec une survie globale de l'ordre de 13 mois dans le groupe ayant bénéficié du durvalumab et de 10,3 mois dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie standard.[36]

Radiothérapie thoracique

Le rôle de la radiothérapie thoracique chez les patients métastatiques avec maladie résiduelle thoracique post-chimiothérapie et faible charge métastatique extrathoracique est discutable. Un bénéfice en termes de contrôle local de la maladie peut certainement être escompté.[37,38]

Radiothérapie cérébrale

Peu d'études ont été réalisées au sujet de la PCI chez les patients métastatiques ayant répondu à la première ligne palliative. Une étude de phase III randomisée a révélé une diminution de l'incidence de métastases cérébrales symptomatiques ainsi qu'une amélioration de la survie globale HR: 0,68). Néanmoins, l'étude est critiquée par l'absence d'imagerie cérébrale obligatoire à l'inclusion, ainsi que de standardisation de la dose et du fractionnement de la radiothérapie.[39] Une étude de phase III japonaise plus récente a, quant à elle, montré un bénéfice de la PCI en termes de diminution de l'incidence de métastases cérébrales, cependant la survie globale a été réduite chez les patients traités par PCI.[40] Suite à cette publication, les recommandations comprenant une surveillance trimestrielle par IRM cérébrale ont été adoptées par beaucoup d'institutions. D'autres études sont nécessaires pour définir une attitude personnalisée. Néanmoins, les deux alternatives, traitement ou surveillance cérébrale, sont possibles et leur indication chez les patients avec une bonne réponse à la première ligne palliative doit être individualisée, prenant en compte plusieurs facteurs tels que l'âge, la fonction neurocognitive et l'état général du patient, suivant également une discussion des risques et bénéfices de ce traitement avec le patient (**figure 1**).

L'irradiation holocrânienne est recommandée pour les patients atteints de métastases cérébrales.[41] Néanmoins, la radiothérapie stéréotaxique a été évaluée dans quelques études rétrospectives, mettant en évidence des résultats intéressants.[42] Des études prospectives sont nécessaires pour définir le traitement optimal des métastases cérébrales dans cette maladie souvent disséminée. En cas de récidive de métastases cérébrales après la PCI, une radiothérapie stéréotaxique ou une irradiation holocrânienne pourrait être discutée.

Deuxième ligne

Malgré les excellents taux de réponse initiaux, la plupart des patients récidivent avec une sensibilité réduite à la chimiothérapie. La maladie est considérée comme chimiosensible si 3 mois se sont écoulés depuis la fin du traitement de première ligne, comme résistante si la récidive survient après moins de 3 mois et réfractaire si la progression a lieu pendant la chimiothérapie. Une deuxième ligne palliative se traduit par une survie globale de 5 à 6 mois.[43]

Chez les patients en bon état général avec maladie sensible, une nouvelle administration (rechallenge) du même traitement de chimiothérapie sans atézolizumab (si administré initialement) est alors envisageable (**figure 1**).

Chez les patients résistants ou réfractaires, seul le topotécan (IV ou *per os*) démontrait initialement une prolongation de la survie par rapport aux soins de confort exclusifs[8] et par rapport à un régime à base de cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine (CAV).[44] Le régime CAV constitue une alternative chez les patients avec un état général conservé si le topotécan n'est pas envisagé (**figure 1**). D'autres cytotoxiques tels que paclitaxel, docétaxel et irinotécan ont été évalués dans essais cliniques de phase II ne démontrant pas d'excellents résultats.

La lurbinectedine, un agent alkylant dérivé des tétrahydroisoquinolines, s'est illustrée en 2019 dans un essai clinique de phase II par son efficacité en seconde ligne, indépendamment du caractère réfractaire de la maladie, avec des taux de réponse de 35,2% et une survie globale médiane de 9,3 mois (11,9 mois chez les patients chimiosensibles).[45] Une étude de phase III, en combinaison avec la doxorubicine, est en cours (**figure 1**).

D'autres thérapies prometteuses ont également été présentées en 2019, évaluées dans des essais cliniques de phase I/II; c'est notamment le cas de la combinaison de témozolomide (agent alkylant) et d'olaparib (inhibiteur de la PARP), qui pourrait être considérée à l'avenir comme une alternative potentielle au topotécan en seconde ligne en raison d'une efficacité tant en termes de survie sans progression (médiane de 4,2 mois) que de survie globale (médiane de 8,5 mois).[46]

L'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire a été évaluée avec un certain succès. Une étude de phase I/II comparant la combinaison ipilimumab et nivolumab au nivolumab en monothérapie avait montré initialement des taux de survie à 1 année de respectivement 42 et 30%. Aucune corrélation n'a pu être établie entre l'expression de PD-L1 et la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. L'efficacité a été limitée au sous-groupe de patients avec TMB élevée comme mentionné précédemment.[14,47] L'étude de phase III CheckMate 331 n'a cependant pas démontré un bénéfice du nivolumab, en termes de survie globale par rapport à une chimiothérapie par topotécan ou amrubicine, mais l'immunothérapie a été largement mieux tolérée. Le pembrolizumab a été également évalué dans des essais cliniques de phase II après deux lignes palliatives ou plus, montrant une survie globale moyenne de 7,7 mois.[48]

SURVEILLANCE

La récidive oncologique survient principalement 14 à 15 mois post-traitement pour les stades précoces et après environ 5 à 6 mois pour les stades avancés. L'objectif principal du suivi

régulier est de détecter précocement les récidives, alors que le patient est toujours en bon état général.

Malgré l'absence d'études cliniques évaluant les avantages d'un suivi régulier, un examen radiologique par CT-scan thoracoabdominal tous les 2 à 3 mois est recommandé chez les patients atteints d'une maladie métastatique qui peuvent bénéficier de traitements ultérieurs, selon les recommandations de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO).[49] Les patients atteints d'une maladie localisée devraient bénéficier d'un CT-scan tous les 3 à 6 mois pendant deux ans avec un allongement des intervalles par la suite.

Sur le plan cérébral, chez les patients ayant bénéficié d'un traitement à visée curative du CPPC (stades I-III) et qui n'ont pas reçu une irradiation cérébrale prophylactique, une imagerie par résonnance magnétique (IRM) cérébrale est proposée tous les 3 mois pendant la première année et tous les 6 mois durant la deuxième année de surveillance.[50] Le même rythme de surveillance peut également être proposé pour les patients ayant reçu une irradiation prophylactique. Après deux ans de suivi sans évidence de récidive oncologique, surtout chez les patients asymptomatiques, la poursuite des contrôles cérébraux par IRM n'est pas globalement recommandée.

CONCLUSION

Le traitement du CPPC localisé n'a pas beaucoup évolué ces dernières années. La chimiothérapie à base de sels de platine associés à l'étoposide, en concomitance avec la radiothérapie thoracique, reste le traitement standard. L'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans ce contexte n'a pas montré de résultats encourageants, bien que des études soient actuellement menées afin de définir le rôle de l'immunothérapie dans ce contexte. Des avancées prometteuses ont vu le jour pour les stades métastatiques, avec l'avènement de l'immunothérapie qui, en association avec la chimiothérapie standard, est devenue le traitement de choix en première ligne. Des études sont en cours afin de définir les biomarqueurs prédictifs de réponse ainsi que pour mettre en place d'autres thérapies visant certaines cibles génétiques qui se sont avérées efficaces dans des études de phase II.

Conflit d'intérêts: Dr Hasna Bouchaab a participé à des comités consultatifs de Takeda. Pr Solange Peters: a reçu des fonds éducationnels, travaillé comme consultante indépendante, et/ou a participé à des comités consultatifs et donné des conférences pour: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biocartis, Bioinvent, Blueprint Medicines, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Clovis, Daiichi Sankyo, Debiopharm, Eli Lilly, F. Hoffmann-La Roche, Foundation Medicine, Illumina, Incyte, Janssen, Merck Sharp and Dohme, Merck Serono, Merrimack, Novartis, Pharma Mar, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Seattle Genetics and Takeda, de qui elle a reçu des honoraires. Dr Tu Nguyen-Ngoc a travaillé comme consultant indépendant et/ou a participé à des comités consultatifs et donné des conférences pour: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, F. Hoffmann-La Roche et Merck, Sharp and Dohme, de qui il a reçu des honoraires. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

1 Gazdar AF, Minna JD. Developing New, Rational Therapies for Recalcitrant Small Cell Lung Cancer. J Natl Cancer Inst 2016;108:1-3.
2 seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2019.
3 Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clinical Chest Medicine 2011;32:605.
4 *Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer 2018;103:356-87.
5 ReportLinker website. EpicastReport: Small Cell Lung Cancer-Epidemiology Forecast to 2024. https://store.globaldata.com/report/gdhcer107-15--epicast-report-small-cell-lung-cancer-epidemiology-forecast-to-2024/
6 Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J Clin Oncol 2006;24:4539-44.
7 *Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med 2011;3:75ra26.
8 D'Amico D, Carbone D, Mitsudomi T, et al. High frequency of somatically acquired p53 mutations in small-cell lung cancer cell lines and tumors. Oncogene 1992;7:339-46.
9 Helin K, Holm K, Niebuhr A, et al. Loss of the retinoblastoma protein-related p130 protein in small cell lung carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:6933-8.
10 *Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. Semin Oncol 2001;28(2 Suppl.4):3-13.
11 *George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. Nature 2015;524:47-53.
12 *Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. Nat Rev Cancer 2019;19:289-297.
13 **Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. J Thorac Oncol 2020;15:618-27.
14 **Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. Cancer Cell 2018;33:853-61.e4.
15 **Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2220-929.
16 *Iams WT, Shiuan E, Meador CB, et al. Improved prognosis and increased tumor-infiltrating lymphocytes in patients who have SCLC with neurologic paraneoplastic syndromes. J Thorac Oncol 2019;14:1970-81.
17 **National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409.
18 **Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. Thorax 2017;72:48-56.
19 *Cuffe S, Moua T, Summerfield R, et al. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer patients diagnosed during two lung cancer computed tomographic screening programs in heavy smokers. J Thorac Oncol 2011;6:818-22.
20 **Thomas A, Pattanayak P, Szabo E, Pinski P. Characteristics and outcomes of Small Cell Lung Cancet Detected by CT Screening. Chest 2018;154:1284-90.
21 *The ASCO Post, 2018 ASCO: Blood Test Shows Potential as a Detection Tool for Early-Stage Lung Cancer- The Circulating Cell-free Genome Atlas Study (CCGA).
22 **Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. Lancet Oncol 2017;18:1116-25.
23 *Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small cell lung cancer: the COCIS meta-nalysis of individual patient data. J Clin Oncol 2012;30:1692-8.
24 Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med 1992;327:1618-24.
25 *Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004;22:4837-45.
26 Sun JM, Ahn YC, Choi EK, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. Ann Oncol 2013;24:2088-92.
27 **Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. Lancet Oncol 2017;18:1116-25.
28 *Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Stage I Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. Technol Cancer Res Treat 2018;17:1533033818783904.
29 *Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of Sterotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. Clin Lung Cancer 2017;18:675-81.e1.
30 Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP.

Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med 1999;341:476-84.
31 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03811002), (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03703297), (ClinicalTrials.gov: NCT03540420).
32 Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. Br J Cancer 2000;83:8-15.
33 *Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2016;34:3740-8.
34 **Owonikoko TK, et al. LBA1_PRNivolumab (nivo) plus ipilimumab (ipi), nivo, or placebo (pbo) as maintenance therapy in patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) after first-line (1L) platinum-based chemotherapy (chemo): Results from the double-blind, randomized phase III CheckMate 451 study. Ann Oncol 2019;30(Suppl.2).
35 **Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2220-9.
36 **Paz-Ares L, Goldman JW, Garassino MC, et al. LBA89PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: results from CASPIAN. Ann Oncol 2019;30(Suppl.5).
37 Jeremic, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-mortality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol 1999;17:2092-9.
38 *Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer. Radiother Oncol 2012;102:234-8.
39 *Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2007;357:664-72.
40 *Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:663-71.
41 Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD003869.
42 *Robin TP, Jones BL, Amini A, et al. Radiosurgery alone is associated with favourable outcomes for brain metastases from small-cell lung cancer. Lung Cancer 2018;120:88-90.
43 Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, et al. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2012;7:866-72.
44 Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:658-67.
45 **Paz-Ares LG, Perez JMT, Besse B, et al. Efficacy and safety profile of lurbinectedin in second-line SCLC patients: Results from a phase II single-agent trial. J Clin Oncol. 2019;37:8506.
46 **Farago AF, Yeap BY, Stanzione M, et al. Combination olaparib and temozolomide in relapsed small-cell lung cancer. Cancer Discov 2019;9:1372-87.
47 **Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, et al. Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort. J Thorac Oncol 2020;15:426-35.
48 **Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. Pembrolizumab after two or more lines of prior therapy in patients with advanced small-cell lung cancer: Results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. J Thorac Oncol 2020;15:618-27.
49 **Früh M, De Ruysscher D, Popat S, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl.6):vi99-105.
50 Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, et al. Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2020;38:753-66.

* **à lire**
** **à lire absolument**

Immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et toxicité dermatologique

Drs PIERRE-FRANÇOIS SIMAND[a], GRÉGOIRE BERTHOD[b], LAURENT PARMENTIER[c] et SANDRO ANCHISI[b]

Rev Med Suisse 2020; 16: 1086-91

Les toxicités cutanées sont les effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, que ce soit avec les anti-*Programmed Cell Death 1*, les anti-*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4* ou les nouveaux anti-*Programmed Cell Death-Ligand 1*. Ils surviennent chez plus d'un patient sur trois, et ce quel que soit le cancer traité. Ils se manifestent le plus souvent par un rash maculopapuleux limité au niveau du tronc et des membres et un prurit. Des toxidermies graves (syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson ou d'hypersensibilité médicamenteuse) ainsi que des dermatoses autoimmunes (maladies bulleuses, lupus érythémateux disséminé) sont plus rares, mais leur reconnaissance et leur prise en charge précoces sont essentielles. Une évaluation multidisciplinaire est, dans ces cas, souvent indispensable pour une prise en charge optimale de la toxicité et ne pas prétériter la poursuite du traitement.

Immunotherapy with immune checkpoint inhibitor and skin toxicity

Dermatologic toxicities appear to be the most prevalent immunotherapy related adverse effects, both with anti-PD-1 and anti-CTLA-4 agents, as well as with the newly developed anti-PD-L1. They occur in more than one-third of the patients treated with immune check point inhibitors, regardless of the cancer being treated. They mainly manifest in the form of self-limiting maculopapular rashes and pruritus. Early recognition and management are essential in order to mitigate the severity of the lesions. A multidisciplinary team is crucial for optimal management.

INTRODUCTION

Ces dernières années, le développement de l'immunothérapie a permis une amélioration de la prise en charge des tumeurs solides de stades avancés. Les études cliniques portant sur les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPCI) mettent en évidence des réponses antitumorales durables. Les différentes classes de thérapies disponibles sont résumées dans le **tableau 1**. Les IPCI sont associés à un nouveau type de toxicités dites immuno-médiées. Parmi celles-ci, les toxicités dermatologiques sont les plus fréquentes et font l'objet de cet article. Nous n'abordons pas les nombreuses réactions cutanées adverses des chimiothérapies classiques ou des thérapies ciblées.[1] Une approche générale des réactions cutanées médicamenteuses offrant un algorithme diagnostique basé sur la lésion primaire, sa distribution et les caractéristiques typiques et d'accompagnement de ces réactions est décrite dans l'article de Brockow et coll.[2]

TYPES DE TOXICITÉ DERMATOLOGIQUE

Les toxicités dermatologiques (TD), tous types et tous grades confondus, surviennent chez 59% des patients sous combinaisons d'IPCI (42% pour le nivolumab et 54% pour l'ipilimumab). Toutefois, les toxicités significatives de grades 3 et 4 sont nettement moins fréquentes, respectivement de 6 et 2%.[3-5] Elles peuvent survenir dès le premier cycle et sont plus précoces avec les anti-*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4* (anti-CTLA-4) seuls ou en combinaisons qu'avec les anti-*Programmed Cell Death 1* (PD1)/anti-*Programmed Cell Death-Ligand 1* (PD-L1) (5 semaines pour les anti-PD1 seuls versus 3 à 4 semaines avec les anti-CTLA-4 et 2 semaines en cas de combinaisons). Il faut signaler que des éruptions retardées ont été rapportées en cours de traitement, voire plusieurs mois après l'arrêt des IPCI.[4] Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des TD n'ont pas encore pu être clairement établis.

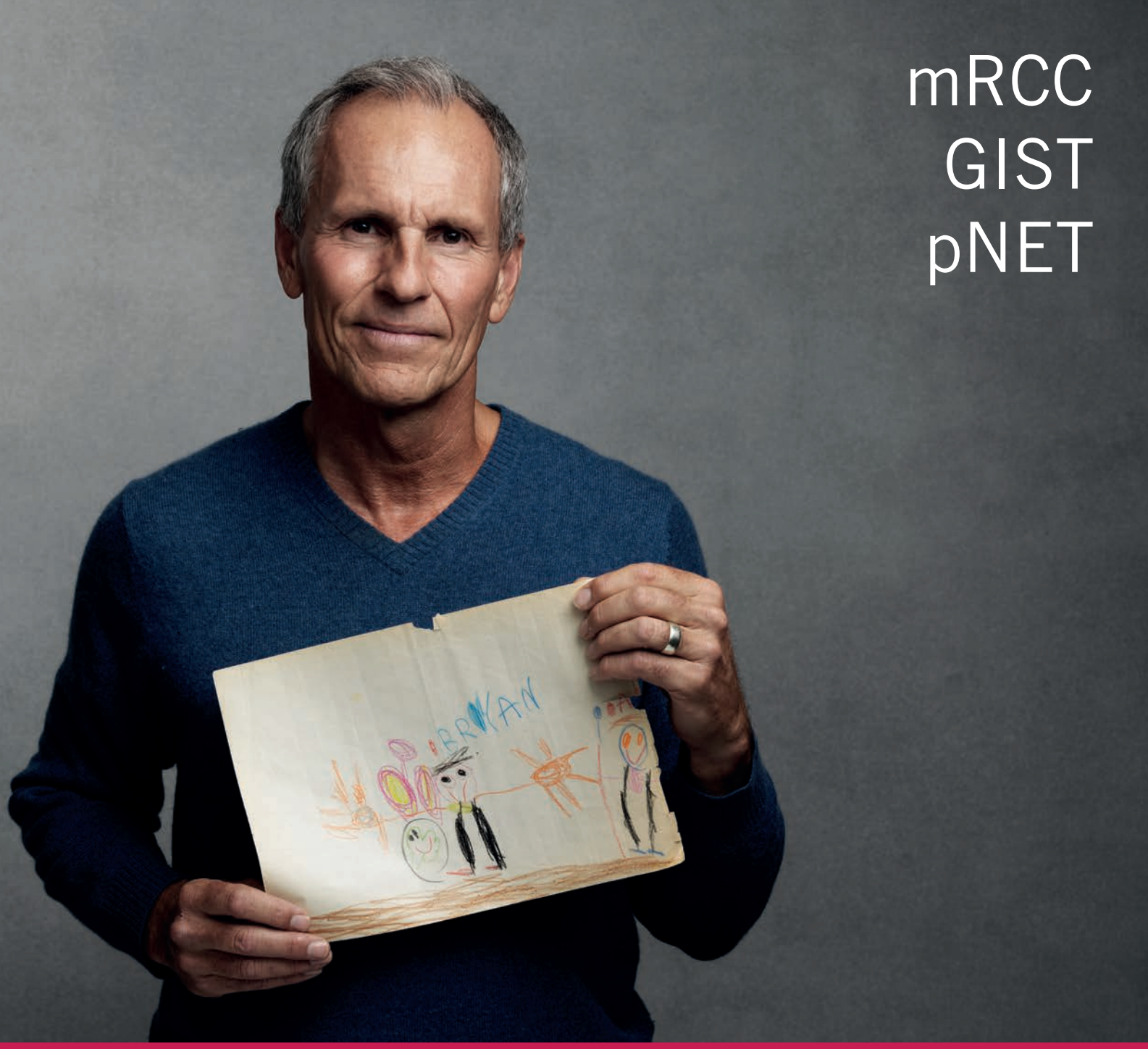
Un rash maculopapuleux prurigineux (RMP) est la TD la plus fréquente.[3-5] Sa présentation clinique est caractérisée par un rash morbilliforme avec macules et papules sur le tronc et les

TABLEAU 1 Mécanisme d'action des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

CTLA-4: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4; PD1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.
[a] Pas encore enregistré en Suisse.

Classes	Substances	Effets
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	Action lors de la phase activatrice entre les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes T. Le blocage de ce récepteur annule sa fonction inhibitrice sur les lymphocytes T et entraîne une restauration de la réponse antitumorale
Anti-PD1	• Cémiplimab[a] • Nivolumab • Pembrolizumab	Action lors de la phase effectrice entre les cellules tumorales et les lymphocytes T. L'inhibition de PD1 avec PD-L1 et PD-L2 permet de bloquer l'inhibition des lymphocytes T et ainsi de restaurer la réponse antitumorale
Anti-PD-L1	• Atézolizumab • Avélumab • Durvalumab	

[a]Service oncologie, HUG, 1211 Genève 14, [b]Service d'oncologie, Centre hospitalier du Valais romand, Hôpital du Valais, Avenue du Grand-Champsec 86, 1950 Sion, [c]Unité de dermatologie, Hôpital du Valais, Avenue du Grand-Champsec 86, 1950 Sion
pierre-francois.simand@hcuge.ch | gregoire.berthod@hopitalvs.ch
laurent.parmentier@hopitalvs.ch | sandro.anchisi@hopitalvs.ch



capsules
SUTENT®
sunitinib malate

Parce que chaque jour compte.

Sutent® (sunitinib). **Indications:** carcinome à cellules rénales (RCC) avancé et/ou métastatique; tumeurs stromales gastro-intestinales malignes (GIST) en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib; carcinome neuroendocrine du pancréas (pancreatic NET) non résécable, bien différencié, avancé et/ou métastatique. **Posologie:** RCC/GIST: 50 mg une fois par jour pendant 4 semaines, suivis d'une pause de 2 semaines; pancreatic NET: 37.5 mg par jour sans pause. Adaptation de la dose en cas d'interactions et selon la sécurité et la tolérance individuelles. **Contre-indications:** hypersensibilité au sunitinib ou à l'un des excipients. **Mises en garde et précautions:** administration concomitante d'inducteurs/inhibiteurs du CYP; classe ≥ 2 selon la NYHA (réduction de la FEVG), intervalle QT allongé, affection cardiaque préexistante, bradycardie, troubles électrolytiques, administration concomitante de médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT, administration concomitante d'anticoagulants (hémorragies); événements cardiovasculaires, hypertension, dysfonctionnement thyroïdien, myélosuppression, hémorragie, événements thromboemboliques veineux, anévrismes et dissections artérielles, microangiopathie thrombotique, thromboembolie artérielle, crises convulsives (en cas de métastases cérébrales, RPLS), complications gastro intestinales, pancréatite, hépatotoxicité, insuffisance corticosurrénalienne, syndrome néphrotique, hypoglycémie, myopathie et/ou rhabdomyolyse, effets indésirables cutanés (EP, SSJ, NET), troubles de la cicatrisation, ostéonécrose de la mâchoire lors d'un traitement concomitant ou antérieur par des bisphosphonates, syndrome de lyse tumorale (surtout lors d'une charge tumorale élevée), fasciite nécrosante. **Interactions:** inhibiteurs du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4, inhibiteurs de la glycoprotéine P, médicaments ayant un potentiel proarythmique. **Grossesse et allaitement:** Les femmes enceintes ne doivent pas être traitées par Sutent sauf en cas de nécessité absolue. L'allaitement est déconseillé. **Effets indésirables:** infections graves, neutropénie (fébrile), thrombopénie, anémie, leucopénie, lymphopénie, hypothyroïdie, appétit diminué, déshydratation, hypoglycémie, hyperuricémie, poids diminué, insomnie, dépression, troubles du goût, céphalée, sensation vertigineuse, paresthésie, augmentation de la sécrétion lacrymale, tachycardie, fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée, ischémie myocardique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, événement thromboembolique, hémorragies, anévrismes, dissections artérielles, dyspnée, épistaxis, œdèmes (notamment périorbitaire et palpébral), douleur oropharyngée, hémoptysie, épanchement pleural, embolie pulmonaire, troubles gastro-intestinaux, glossodynie, douleur buccale, reflux gastro-œsophagien, sécheresse buccale, taux élevés de lipase et d'amylase, pancréatite, perforation gastro-intestinale, fistule, insuffisance hépatique, modification de la couleur de la peau et des cheveux, érythrodysesthésie palmo-plantaire, alopécie, peau sèche, érythème, exfoliation cutanée, bulles, lésions et réactions cutanées, prurit, troubles unguéaux, extrémités douloureuses, myalgie, arthralgie, insuffisance rénale, chromaturie, protéinurie, fatigue, inflammation muqueuse, frissons, fièvre, douleur thoracique, syndrome grippal, etc. **Présentation:** capsules de 12,5 mg, 25 mg, 50 mg : 28 (blister). Catégorie de vente A. **Titulaire de l'autorisation:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle sur le produit, sous www.swissmedicinfo.ch (V034)

PP-SUT-CHE-0134 Februar 2020 1009105

Pfizer Oncology

membres, épargnant le visage, souvent limité. Elle peut parfois se présenter comme une dermatite lichénoïde. Sa sévérité doit être évaluée selon le pourcentage de surface cutanée atteinte, puis classifiée en grade selon le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) version 5.0,[6] ce qui permet de guider la suite de la prise en charge (**tableau 2**). Il convient d'en contrôler l'évolution, car le RMP peut être la manifestation initiale d'une réaction sévère.[5]

Plus exceptionnellement, les toxidermies graves (syndrome de Lyell, synonyme: nécrolyse épidermique toxique (TEN), syndrome de Stevens-Johnson (SJS), ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (DRESS)) ont été rapportées, sous IPCI. On note aussi des dermatoses autoimmunes révélées ou exacerbées sous IPCI, comme des psoriasis, des lupus cutanés, des dermatomyosites ou des pemphigoïdes bulleuses, plus fréquemment rapportés avec les anti-PD1.

Chez les patients traités pour mélanome, la survenue d'une TD, en particulier de type vitiligo, est corrélée à de meilleures réponse et survie globale.[7]

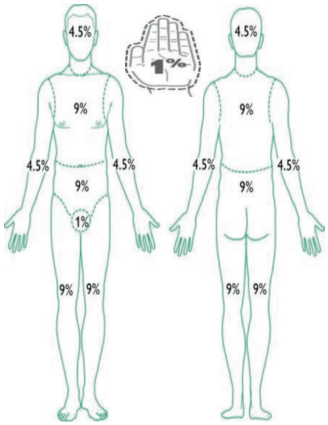
BILAN INITIAL D'UNE TOXICITÉ DERMATOLOGIQUE

La priorité, comme devant toute toxicité cutanée, sera d'éliminer une toxidermie grave (dermatose bulleuse toxique de type Lyell ou SJS) (**vignette 1**). Il faudra aussi ne pas confondre le rash maculopapuleux classique d'autres étiologies d'exanthèmes fréquents qui eux-mêmes réclameraient une prise en charge clinique spécifique.

TABLEAU 2 — **Grade de toxicité cutanée selon le CTCAE version 5.0 pour le RMP**

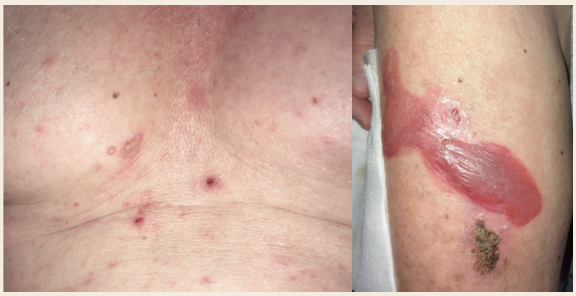
AIVQ: activités instrumentales de la vie quotidienne; AVQ: activités élémentaires de la vie quotidienne; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events – critères communs de terminologie pour les événements indésirables; RMP: rash maculopapuleux prurigineux.

Grade 1	Macules/papules couvrant **< 10%** de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex.: prurit, brûlures, raideur)
Grade 2	Macules/papules couvrant **10 à 30%** de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex.: prurit, brûlures, raideur); interférant avec les AIVQ
Grade 3	Macules/papules couvrant **> 30%** de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés; interférant avec les AVQ
Grade 4	Macules/papules couvrant > **30%** de la surface corporelle associées à une déshydratation ou des anomalies électrolytiques; nécessitant une surveillance dans un service de soins intensifs ou de grands brûlés



Vignette clinique 1

Patient de 64 ans, sous anti-PD1, après une première chimiothérapie par platine, 5-fluorouracile et cétuximab, en raison d'une progression locale et métastatique (ganglions, poumons, cerveau) d'un carcinome épidermoïde de l'hémilangue gauche. Après 3 mois d'IPCI, il développe une toxicité cutanée sous forme d'une dermatose bulleuse, avec signe de Nikolski positif, épargnant les muqueuses. Le traitement est interrompu, des stéroïdes systémiques sont instaurés et le patient adressé le jour même au dermatologue pour avis et biopsie. L'histologie montre un marquage linéaire continu à la jonction dermo-épidermique avec l'immunoglobuline G (IgG) et le composant 3 du complément (C3).



À l'interrogatoire, il est important de rechercher une prise médicamenteuse intercurrente, une infection récente, de détailler la chronologie de l'apparition, la localisation et le caractère évolutif (**tableau 3**).[8,9]

L'examen clinique recherchera systématiquement les signes liés à des toxidermies graves, comme une pyrexie, un décollement bulleux, un signe de Nikolski, une atteinte muqueuse, un érythème facial ou une polyadénopathie, ainsi que tout autre signe inhabituel dans un RMP induit par les IPCI. L'existence d'un purpura doit orienter vers la recherche d'une vascularite induite, de même que la photodistribution des lésions, rarement constatée dans les RMP, doit faire discuter une forme larvée ou débutante de lupus ou de dermatomyosite (**vignette 2**). Un bilan sanguin systématique n'est pas nécessaire en dehors des situations douteuses ou sévères.

Vignette clinique 2

Patiente de 81 ans, sous anti-PD1 pour une récidive pulmonaire d'un adénocarcinome endométrioïde pT3a N1 FIGO IIIC, instabilité des microsatellites haute. Elle développe une toxicité dermatologique sur les zones photo-exposées.

La biopsie révèle un infiltrat lymphocytaire accompagné d'ectasies vasculaires, de quelques neutrophiles et de

rares corps colloïdes. On ne voit pas d'infiltrat lymphocytaire profond. On note un discret épaississement de la membrane basale. Il n'y a pas de granulomes, ni d'infiltrat d'éosinophiles. L'aspect histologique est compatible avec un lupus érythémateux. Devant cette toxicité de grade 3, un traitement d'hydroxychloroquine, associé à des dermocorticoïdes topiques, est introduit avec succès. Les lésions régressent totalement après un mois de traitement. Les IPCI n'ont pas été repris, mais la patiente est désormais stable sur plan oncologique à plus de 8 mois de cette toxicité.

En présence de signes de gravité, il est recommandé d'adresser le patient à son équipe soignante oncologique habituelle (**tableau 4**). Les centres d'oncologie collaborent et mettent en commun leurs expériences avec des dermatologues dédiés dans la plupart des centres hospitaliers de Romandie.

QUAND PRATIQUER UNE BIOPSIE CUTANÉE?

La biopsie n'est pas systématiquement réalisée avant la mise sous corticothérapie topique dans le cadre d'un rash maculopapuleux classique. Il est conseillé d'effectuer une biopsie cutanée en présence d'une toxicité de grade 2 persistante malgré un traitement stéroïdien topique ou devant une toxicité de grades 3 à 4, et dans tous les cas d'évolution défavorable ou atypique.[5,8,9] Lors de RMP, les études histologiques montrent le plus souvent une dermatite spongiforme avec une infiltration périvasculaire de lymphocytes T, qui peut s'étendre jusqu'à l'épiderme; des kératinocytes nécrosés peuvent aussi être mis en évidence de manière éparse. Dans cet infiltrat lymphocytaire, on retrouve soit majoritairement des lymphocytes $CD3^+/CD4^+$, un mixte de $CD4^+/CD8^+$ ou majoritairement des lymphocytes $CD8^+$ cytotoxiques.[5] Des hyperéosinophilies sanguines concomitantes au rash cutané sont rapportées et des infiltrats d'éosinophiles peuvent aussi être retrouvés à la biopsie.

Toute toxidermie grave ou inhabituelle doit être référée chez un dermatologue pour une biopsie et un avis spécialisé.

TABLEAU 3 — **Prise en charge d'une toxicité cutanée survenant lors d'une thérapie par IPCI**

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events – critères communs de terminologie pour les événements indésirables; IPCI: inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.

Anamnèse
• Infection récente, notion de contage • Antécédents dermatologiques • Allergie connue • Prise médicamenteuse, y compris médicaments sans prescription et phytothérapie
Statuts
• Statuts de performance, température • Caractérisation des lésions primaires, répartition[2] • Signes d'alerte (tableau 5) • Évaluation précise de la surface cutanée atteinte (grade selon CTCAE (tableau 2))
Bilan biologique si signe de gravité, présentation atypique et/ou grades 3 à 4
• Formule sanguine complète, fonction rénale et hépatique • En cas de suspicion de maladie autoimmune (lupus, dermatomyosite…) discuter dosage des anticorps anti-SSA/anti-Ro, anti-SSB (si photosensibilité et atteinte des zones photo-exposées), anti-La, antihistone et autres sérologies selon la clinique et le contexte (herpès)
• ± Biopsie cutanée • ± Photographies des lésions selon le degré d'atteinte pour le suivi clinique

(*Adapté de réf.* [8,9])

TABLEAU 4 — **Toxicité dermatologique devant faire adresser le patient au spécialiste**

DRESS: *Drug Reaction With Eosinophilia And Systemic Symptoms* – syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie; GBFDE: éruption bulleuse généralisée fixe médicamenteuse; PEAG: pustulose exanthématique aiguë généralisée; SJS: syndrome de Stevens-Johnson; TEN: Toxic Epidermal Necrolysis – nécrolyse épidermique toxique.

Toxicité	Expression de la TD		
Localisée	• Érythème discoïde violacé = érythème médicamenteux fixe • Surface photo-exposée, lésions érythématosquameuses diffuses: réaction photoallergique • Au niveau du site d'injection, induration œdème: réaction au site d'injection		
Disséminée/généralisée	Bulle	Bon état général, multiples lésions érythémateuses avec bulle centrale	GBFDE
		Malaise, atteinte des muqueuses, érythème confluent avec lésions cibles	SJS/TEN
	Pustule	Érythème étendu, neutrophilie	PEAG
	Purpura	Lésions purpuriques	Vasculite
Macules/papules seules	Atteinte d'autres organes, éosinophilie, symptômes généraux		DRESS
	Érythème intertrigineux (plis de flexion)		

(*Adapté de réf.* [2,8])

QUAND INTRODUIRE LES CORTICOSTÉROÏDES?

Lors d'un RMP classique, la prise en charge dépend du grade de toxicité (**tableau 5**). Dans les formes peu sévères (grades 1 à 2), elle débute par l'application d'une crème hydratante plus ou moins associée à un corticoïde topique d'intensité adaptée au grade et à la localisation de l'atteinte cutanée (attention au visage). Les antihistaminiques sont souvent prescrits, mais n'ont que peu d'impact sur le rash. Ils peuvent être bénéfiques par leur effet sédatif.

L'utilisation des corticostéroïdes par voie systémique (0,5 à 1 mg/kg/jour) est en principe limitée aux réactions persistantes ou sévères (grades 3 à 4).[8,9] La corticothérapie s'accompagnant de nombreux effets indésirables, son introduction s'effectue souvent après avis dermatologique. Il faudra avoir éliminé une autre dermatose sous-jacente qui pourrait

TABLEAU 5 **Prise en charge selon le grade d'une toxicité dermatologique liée aux IPCI**

En présence de bulles symptomatiques ou d'érosions, il s'agit au minimum d'un grade 2, qui nécessite l'arrêt de l'IPCI et un avis dermatologique le jour même.
IPCI: inhibiteur des points de contrôle immunitaire.

Grades de la toxicité	Attitude face à l'IPCI	Prise en charge médicamenteuse	Examens complémentaires
Grade 1	Poursuite de l'IPCI	• Évitement de l'exposition au soleil et éviction des substances irritant la peau • Émollient topique et/ou corticostéroïde topique d'intensité faible (butyrate d'hydrocortisone) • ± antihistaminique oral	
Grade 2	Discuter l'arrêt de l'IPCI	• Même prise en charge que le grade 1, mais préférer un corticostéroïde topique d'intensité modéré, voire forte (butyrate de clobétasone, bétaméthasone, propionate de clobétasol) • ± antihistaminique oral	• Si évolution défavorable: avis dermatologique
Grade 3	Arrêt de l'IPCI	• Corticothérapie orale (prednisone 0,5 à 1 mg/kg) • Si symptômes sévères: (méthyl)prednisolone IV 0,5 à 1 mg/kg suivi d'un relais PO avec sevrage progressif	• Avis dermatologique le jour même • Discuter la biopsie cutanée • Photographier les lésions • Suivi régulier jusqu'à amélioration
Grade 4		• (Méthyl)prednisolone IV 1 à 2 mg/kg • Hospitalisation	

(*Adapté de réf.* [8,9])

nécessiter un traitement différent plus spécifique. L'immunothérapie peut être poursuivie lors de la survenue de toxicité de grades 1 et 2, mais elle doit être suspendue dès que la surface cutanée atteinte dépasse 30% de la surface corporelle (grade 3). Après retour à un grade 1, la corticothérapie doit être diminuée progressivement sur 4 semaines pour limiter l'effet rebond. L'immunothérapie devrait théoriquement être suspendue tant que le patient reçoit une dose supérieure à 10 mg/jour de prednisone. Les patients avec une atteinte de grade 4 doivent recevoir de la méthylprednisolone par voie intraveineuse (1 à 2 mg/jour) et être hospitalisés pour suivre l'évolution des lésions. Il est important que l'oncologue en charge du patient soit rapidement contacté.[10] Dans le cas précis des toxidermies bulleuses (SJS et syndrome de Lyell), un traitement par immunoglobulines intraveineuses sera discuté également, ce qui relève naturellement de centres spécialisés.

En cas de corticorésistance, des agents immunomodulateurs comme les anti-*Tumour Necrosis Factor* (TNF), le mycophénolate mofétil, le méthotrexate, ou des immunoglobulines intraveineuses seront utilisés.

LA REPRISE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE EST-ELLE POSSIBLE APRÈS UNE TOXICITÉ DERMATOLOGIQUE?

En présence d'une toxicité de grades 3 à 4, les recommandations sont de stopper les IPCI. Après un retour à un grade 1, certains auteurs ne contre-indiquent pas formellement leur réintroduction. Plusieurs études confirment que la reprise des IPCI après des TD modérées à sévères reste possible. Les patients ne présentent pas nécessairement les mêmes toxicités que celles rencontrées initialement. À noter, le cas d'un patient ayant présenté une TD de grade 2 sous combinaison d'immunothérapie qui a développé un SJS responsable de son décès lors de la réintroduction de l'anti-PD1.[11] Il n'existe pas de facteur prédictif du risque de survenue d'une nouvelle toxicité. Dans une récente étude multicentrique internationale, qui consistait à reprendre une immunothérapie chez des patients qui avaient déjà présenté une toxicité sous immunothérapie auparavant, 3% des patients présentaient la même toxicité et 33% des réponses aux traitements. Le taux de réponses était similaire entre les patients ayant présenté une poussée de leur maladie autoimmune et ceux qui n'en avaient pas.[12] La réintroduction d'un IPCI après une toxicité doit être étudiée au cas par cas et se faire de manière prudente sous étroite surveillance.

CONCLUSION

La reconnaissance précoce des TD, leur diagnostic, et leur prise en charge adéquate sont nécessaires pour limiter leur sévérité et maintenir une dose efficace de l'IPCI. Ces TD surviennent classiquement précocement, entre 4 et 10 semaines après l'initiation de l'immunothérapie, mais elles peuvent être tardives. La majorité des cas de TD sont des rashs maculopapuleux classiques de grades 1 à 2, se traitant par émollient et stéroïdes topiques. Dans ces cas, les IPCI peuvent être maintenus.

En présence d'une toxicité plus sévère ou inhabituelle, le dermatologue doit faire partie intégrante de la prise en charge et une biopsie d'une lésion typique doit être discutée rapidement lors de la prise en charge. En présence de signe de gravité et lors de grades de toxicité 3 à 4, une corticothérapie systémique doit être instaurée et le patient adressé dès lors à son centre de référence. L'immunosuppression corticoinduite en cas de TD n'annule pas les bénéfices ultérieurs des IPCI. La reprise des IPCI est possible au cas par cas sous étroite surveillance.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les toxicités dermatologiques (TD) étant très fréquentes, il est important que les médecins de premier recours et les services d'urgences qui sont en première ligne dans la prise en charge de ces patients sachent comment les traiter au mieux
- La prise en charge au cabinet du médecin traitant se limitera aux TD sans signe de gravité
- La majorité des TD peuvent être soulagées par des dermocorticoïdes topiques et/ou des émollients et n'imposent pas systématiquement la mise sous stéroïdes oraux
- Malgré le fait que la plupart des TD puissent être prises en charge sans interrompre le traitement, il ne faut pas oublier qu'elles peuvent aussi être la première manifestation de toxicité beaucoup plus sévère pouvant aller jusqu'à engager le pronostic vital

1 Kaul S, Kaffenberger BH, Choi JN, Kwatra SG. Cutaneous adverse reactions of anticancer agents. Dermatol Clin 2019;37:555-68.
2 Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Allergy 2019;74:14-27.
3 Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. J Cutan Pathol 2017;44:158-76.
4 Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. Eur J Cancer 2016;60:12-25.
5 *Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. Am J Clin Dermatol 2018;19:345-61.
6 **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. 17 novembre 2017 [En ligne]. Disponible sur : ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
7 Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. Clin Cancer Res 2016;22:886-94.
8 **Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2018;36:1714-68.
9 **Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(Suppl.4):iv119-42.
10 Daniels GA, Guerrera AD, Katz D, Viets-Upchurch J. Challenge of immune-mediated adverse reactions in the emergency department, Emerg Med J 2019;36:369-77.
11 Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. JAMA Oncol 2019;5:1310-7.
12 Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting auto-immune disorders or major toxicity with ipilimumab. Ann Oncol 2017;28:368-76.

* à lire
** à lire absolument

Mélanome localement avancé et métastatique : nouveautés

Drs ALEXANDRE HUBER[a], SOFIYA LATIFYAN[a], ASTERIA NIKOLOPOULOU[a], KRISZTIAN HOMICSKO[a,b], GRÉGOIRE BERTHOD[a,c], Pr OLIVIER MICHIELIN[a] et Dr BERNA C. ÖZDEMIR[a]

Rev Med Suisse 2020; 16: 1092-7

L'évolution de la prise en charge des patients atteints d'un mélanome a été accélérée avec l'avènement des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et des inhibiteurs BRAF et MEK. Les guidelines de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) ont été révisées en septembre 2019 pour intégrer les résultats des récentes études, élargissant les indications de ces traitements en situation adjuvante. La place du curage ganglionnaire en cas d'atteinte du ganglion sentinelle dans les mélanomes localement avancés est aussi rediscutée. Nous détaillons ici les principales nouveautés des guidelines de l'ESMO 2019.

Locally advanced and metastatic melanoma: novelties

The standard of care of melanoma patients has evolved at a rapid pace with the advent of immune checkpoint inhibitors and BRAF and MEK inhibitors. ESMO guidelines were revised in September 2019 to integrate the results of recent studies that broaden the indication of these treatments to the adjuvant setting and validated new limitations to completion lymph node dissection in the case of a positive sentinel lymph node biopsy in locally advanced melanoma. We hereby detail the main novelties of the revised ESMO 2019 guidelines.

INTRODUCTION

La prise en charge des patients atteints d'un mélanome a fait des progrès considérables ces dernières années avec l'extension des indications des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) et les thérapies ciblées par inhibiteurs des kinases BRAF et MEK (BRAFi/MEKi). Les IPCI sont des anticorps visant à empêcher les interactions de récepteurs membranaires (*Programmed Cell Death 1* (PD1) et *Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4* (CTLA-4)) avec leurs ligands de surface afin de restaurer et amplifier la réponse immune antitumorale. Les mutations *BRAF* V600E/K sont responsables de l'activation constitutionnelle de la voie de signalisation des *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAP kinases) et sont présentes dans environ 40 à 50% des mélanomes cutanés. Les BRAFi sont utilisés en combinaison avec les MEKi, qui bloquent la même voie de signalisation plus en aval, pour en augmenter l'efficacité.

Les guidelines de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) pour la prise en charge des mélanomes cutanés ont été révisées en septembre 2019. Elles intègrent un nombre de changements sans précédent avec les résultats des dernières études sur la prise en charge chirurgicale des mélanomes localement avancés, l'extension des thérapies par IPCI et BRAFi/MEKi en situation adjuvante ainsi que leurs résultats à long terme en situation métastatique (**tableau 1**). Dans cet article, nous détaillons ces principales révisions et explorons certaines pistes de recherche dans la lignée de ces développements.

MÉLANOME LOCALEMENT AVANCÉ

Place du curage ganglionnaire

La recherche des ganglions sentinelles (GS) est reconnue par les guidelines de l'ESMO depuis 2005 et est recommandée dès un indice de Breslow ≥ 0,8 mm ou ≥ 0,76 mm avec ulcération. L'étude prospective MSLT-I a permis de valider sa valeur pronostique et sa contribution au staging des patients sans effet significatif sur la survie spécifique.[1] Le curage ganglionnaire en l'absence d'atteinte clinique ou radiologique n'est en revanche pas recommandé.[2]

Chez des patients avec GS positif, les études MSLT-II et DeCOG-SLT ont comparé prospectivement une observation par échographie et un curage complémentaire. Ce dernier n'a pas montré d'impact significatif sur la survie spécifique (MSLT-II)[3] ou la survie sans métastase à distance (DeCOG-SLT)[4] et est associé à une morbidité plus élevée sous la forme de lymphœdème. Il n'est donc plus recommandé selon les guidelines ESMO 2019[2] (**figure 1**). Il reste cependant indiqué en cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique. À noter que ces études ont été menées avant l'arrivée des traitements systémiques adjuvants qui, en réduisant le risque de récidive, diminuent possiblement le bénéfice potentiel d'un curage complémentaire, bien qu'ils n'aient été testés que chez des patients chez qui un curage ganglionnaire avait été réalisé.[5,6]

Traitements systémiques adjuvants

La révision des guidelines de l'ESMO 2019 a été l'occasion d'intégrer la récente approbation des IPCI anti-PD1 et des BRAFi/MEKi comme traitements adjuvants. L'historique des études et leurs résultats validant leur indication en adjuvant

[a]Service d'oncologie médicale, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne, [b]Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer, École polytechnique fédérale de Lausanne, SV 2818, Station 19, 1015 Lausanne, [c]Service d'oncologie médicale, Centre hospitalier du Valais romand, Avenue Grand-Champsec 80, 1951 Sion
alexandre.huber@chuv.ch | sofiya.latifyan@chuv.ch
asteria.nikolopoulou@chuv.ch | krisztian.homicsko@chuv.ch
gregoire.berthod@chuv.ch | olivier.michielin@chuv.ch
berna.ozdemir@chuv.ch | krisztian.homicsko@epfl.ch
gregoire.berthod@hopitalvs.ch

TABLEAU 1 **Comparaison des guidelines ESMO 2019 et 2015**

GS: ganglions sentinelles; IPCI: inhibiteurs de points de contrôle immunitaire; IRM: imagerie par résonance magnétique; LDH: lactate déshydrogénase; LSN: limite supérieure de la norme; NGS: Next Generation Sequencing – séquençage nouvelle génération; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PET-CT: Positron Emission Tomography-Computed tomography – tomographie par émission de positrons-tomodensitométrie.
[a] Lésion d'apparence singulière par rapport aux autres naevi d'un même patient.

	Guidelines 2019	Guidelines 2015	Questions futures
Diagnostic			
Critères cliniques	Règles ABCD et signe du «vilain petit canard»[a]		
Dermatoscopie	Recommandée		
Exérèse	Exérèse complète avec marges minimales Une biopsie partielle peut être considérée pour des raisons esthétiques ou fonctionnelles		
Caractérisation moléculaire			
Indication	Obligatoire pour les stades III-IV Recommandé dès un stade IIC		
Mutations recherchées	Mutation *BRAF* V600E/K Si *BRAF* non muté, rechercher les mutations *BRAF* de classes II et III, *NRAS* et *KIT* Alternative: panel NGS		
PD-L1 (% des cellules tumorales)	Stade III non résécable et IV		
Bilan d'extension			
Clinique	Toujours indiqué		
Radiologique	Stades ≥ pT1b: CT thoraco-abdominal ou PET-CT Stade ≥ pT3b: IRM cérébrale		
Recherche de ganglion sentinelle	Breslow ≥ 0,8 mm sans ulcération Breslow ≥ 0,76 mm avec ulcération		
Traitement du mélanome localisé/localement avancé			
Reprise de marges latérales	Marges: • *In situ*: 0,5 cm • Breslow ≤ 2 mm: 1 cm • Breslow > 2 mm: 2 cm Marges réduites acceptables pour mélanome facial ou acral avec technique Slow Mohs («staged excision»)		
Curage ganglionnaire	Extension ganglionnaire clinique ou radiologique		
	–	GS positif	
Anti-PD1 adjuvant	Pembrolizumab: stade IIIA (GS > 1 mm) à IIIC sans métastase en transit Nivolumab: stades IIIB à IV	–	Études pour les stades IIB-C
Inhibiteurs BRAF/MEK adjuvant	Mélanomes V600E/K Dabrafénib/tramétinib: stade ≥ IIIA (GS > 1 mm)		
Traitement du mélanome avancé non résécable/métastatique			
Chirurgie et radiothérapie	À considérer en cas de maladie oligométastatique et résection ou radiothérapie possible		
IPCI	Indépendamment du statuts mutationnel *BRAF* Ipilimumab/nivolumab Anti-PD1 seul		Durée du traitement? Critères d'interruption?
	En 1re ligne si sûrs pour les premiers mois de traitement	–	
Critères pour ipilimumab/nivolumab plutôt qu'anti-PD1 seul	Score ECOG bas Métastases cérébrales asymptomatiques PD-L1 < 5% LDH > 2 × LSN *BRAF* V600E/K	Score ECOG bas *BRAF* V600E/K	
Inhibiteurs BRAF/MEK	Mélanomes *BRAF* V600E/K		Efficacité relative des BRAFi/MEKi
	En 2e ligne si IPCI sûrs pour les premiers mois de traitement	–	Combinaison concomitante ou séquentielle avec les IPCI

ont déjà fait l'objet d'un article dans cette même revue vers lequel nous redirigeons le lecteur.[7] Nous nous contenterons de résumer ici les indications actuelles ainsi que les études en cours.

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Le pembrolizumab et le nivolumab sont les deux IPCI anti-PD1 approuvés pour le traitement adjuvant avec quelques différences d'indication, découlant des critères d'inclusion de leurs études respectives. Le pembrolizumab (étude KEYNOTE-054) peut être proposé du stade IIIA (American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7e édition) avec métastase ganglionnaire > 1 mm au stade IIIC sans métastase en transit.[6] Le nivolumab (étude CheckMate-238) est, lui, approuvé pour les stades IIIB à IV réséqués.[5] Bien que les données de survie globale ne soient pas encore définitives, les deux traitements ont montré une réduction significative de récidive avec un risque relatif (RR) de récidive diminué à 0,57 (pembrolizumab vs placebo) et 0,65 (nivolumab vs ipilimumab).

FIG 1 Prise en charge du mélanome cutané localisé ou localement avancé

Proposition d'algorithme de prise en charge du mélanome cutané localisé ou localement avancé selon les guidelines ESMO 2019. L'algorithme ne tient pas compte de situations particulières, notamment les métastases en transit ou les lésions satellites.

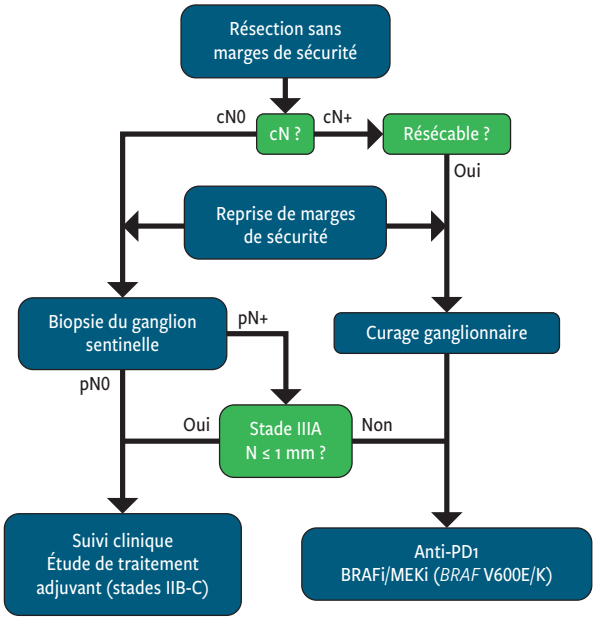
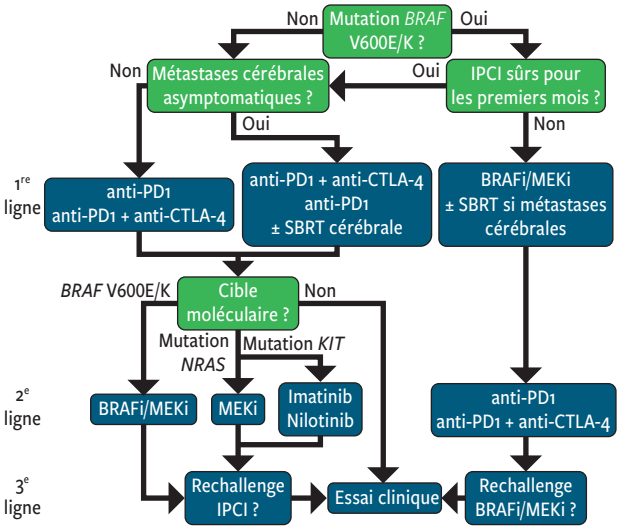


FIG 2 Prise en charge du mélanome cutané métastatique ou non résécable

Proposition d'algorithme pour les mélanomes cutanés métastatiques ou non résécables selon les guidelines ESMO 2019.
SBRT: Radiothérapie stéréotaxique.



Les analyses de sous-groupe montrent un bénéfice de survie sans récidive des anti-PD1 très constant au travers des stades, posant la question de leur indication à des stades inférieurs à haut risque. Des études de phase III sont en cours pour évaluer le rapport risque/bénéfice des anti-PD1 comparés au placebo après résection complète de mélanomes de stades IIB-C (KEYNOTE-716, CheckMate-76K).

Inhibiteurs BRAF/MEK

L'efficacité adjuvante de la combinaison du dabrafénib (BRAFi) et du tramétinib (MEKi) a été démontrée par l'étude de phase III COMBI-AD avec un RR de récidive réduit à 0,47 et une amélioration de la survie (RR: 0,57) par rapport au placebo chez des patients de stade III avec métastase ganglionnaire de plus de 1 mm.[8] Le bénéfice du traitement était également distribué dans les analyses de sous-groupe et ce traitement est maintenant approuvé pour les mélanomes mutés *BRAF* V600E/K. À noter que l'étude BRIM8 comparant le vémurafénib (BRAFi) seul à un placebo n'a pas montré de bénéfice. Une monothérapie BRAFi n'est donc pas indiquée.

MÉLANOME AVANCÉ NON RÉSÉCABLE OU MÉTASTATIQUE

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Les IPCI sont admis en première ligne pour le traitement des mélanomes métastatiques (**figure 2**), soit comme anti-PD1 seul (pembrolizumab ou nivolumab) ou en combinaison avec un anti-CTLA-4 (ipilimumab et nivolumab pour 4 cycles suivis d'un traitement d'entretien de nivolumab seul). L'efficacité du pembrolizumab a été montrée dans l'étude de phase III KEYNOTE-006 en comparaison avec l'ipilimumab. Le pembrolizumab a produit un taux supérieur de réponses objectives (42 vs 17%), et un bénéfice significatif de survie sans progression (RR de progression ou décès 0,57) et de survie globale (RR de décès: 0,73) par rapport à l'ipilimumab.[9] La combinaison d'ipilimumab/nivolumab ou le nivolumab en agent unique ont été comparés dans l'étude de phase III CheckMate-067 à l'ipilimumab seul. Le nivolumab seul s'est montré supérieur à l'ipilimumab avec un meilleur taux de réponses (43,7 vs 19%), une amélioration de la survie sans progression (RR: 0,57) et globale (RR: 0,63) avec un taux inférieur d'effets indésirables de grades 3-4 (16,3 vs 27,3%).[10] La combinaison a montré une efficacité numériquement supérieure encore, avec un taux de réponses de 57,7% et risque de progression inférieur (RR: 0,42). En revanche, le taux d'événements indésirables sévères (grades 3 et 4) liés à la combinaison est nettement plus élevé, à 55%.

Anti-PD1 seul ou en combinaison avec un anti-CTLA-4?

Bien que la comparaison du nivolumab et de sa combinaison avec l'ipilimumab reste exploratoire dans l'étude CheckMate-067 en raison d'un manque de puissance statistique, la combinaison semble tout de même légèrement plus efficace que le nivolumab seul, au prix d'une toxicité plus élevée. Des analyses de sous-groupe ont montré un enrichissement du bénéfice relatif de la combinaison par rapport au nivolumab seul chez les patients avec une expression < 5% de *Programmed Cell Death-Ligand 1* (PD-L1) dans les cellules tumorales, avec mutation *BRAF* V600E/K et avec un niveau de lactate déshydrogénase (LDH) > 2 fois la limite supérieure de la norme (LSN).

Chez les patients avec métastases cérébrales asymptomatiques, une étude de phase II a montré que la combinaison

d'ipilimumab/nivolumab résultait en un plus haut taux de réponse intracrânien (46%) que le nivolumab seul (20%).[11] La survie sans progression intracrânienne était également prolongée (médiane non atteinte vs 2,5 mois) Il n'y avait toutefois pas de différence de survie globale entre les deux groupes. Bien que le nombre de patients de cette étude soit limité, la présence de métastases cérébrales asymptomatiques est proposée dans les nouvelles guidelines de l'ESMO comme une indication supplémentaire au choix de la combinaison par rapport à un anti-PD1 seul[2] (**figure 2**).

Inhibiteurs BRAF/MEK

Trois combinaisons de BRAFi/MEKi ont montré leur efficacité en première ligne pour le traitement de mélanomes métastatiques ou non résécables avec mutation *BRAF* V600E/K dans des études de phase III les comparant au BRAFi seul: vémurafénib/cobimétinib (étude coBRIM), dabrafénib/tramétinib (COMBI-V, COMBI-D) et encorafénib/binimétinib (COLUMBUS). Les dernières analyses[12-14] montrent des risques relatifs de progression significativement et similairement diminués avec les trois combinaisons (RR: 0,58, 0,61 et 0,54, respectivement par rapport au vémurafénib seul). Le RR de décès était également significativement réduit à 0,70, 0,69 et 0,61, respectivement. Ces traitements ciblés ont fait preuve des taux de réponse les plus élevés de tous les traitements de première ligne à 64-68%. Ils sont donc particulièrement utiles lorsqu'une réponse rapide est souhaitée et dans une situation où les IPCI seraient contre-indiqués ou trop lents à agir.

Bien qu'aucune comparaison directe des trois combinaisons ne soit disponible, la survie médiane sans progression sous encorafénib/binimétinib (14,9 mois) est numériquement supérieure au vémurafénib/cobimétinib (9,9 mois) et au dabrafénib/tramétinib (11,0-12,1 mois).[15,16] Il n'est pas clair si ceci est dû à une demi-vie de dissociation de la protéine cible plus longue (30 heures) par rapport au vémurafénib (0,5 heure) et dabrafénib (2 heures).

Priorité aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire?

Les IPCI sont les seuls traitements systémiques de première ligne pour les mélanomes *BRAF* non mutés en l'absence d'alternative d'efficacité comparable. Les bénéfices de survie des anti-PD1 et de la combinaison d'ipilimumab/nivolumab dans les études KEYNOTE-006 et CheckMate-067 sont toutefois indépendants du statut mutationnel *BRAF*. La révision des guidelines de l'ESMO propose de nouveaux algorithmes de prise en charge du mélanome métastatique où la priorité est donnée aux IPCI également sur les BRAFi/MEKi dans les mélanomes mutés *BRAF* V600E/K, s'ils sont jugés sûrs dans la situation clinique du patient[2] (**figure 2**).

Cette recommandation est basée sur la comparaison indirecte des courbes de survie des divers essais cliniques de phases I à III des diverses combinaisons BRAFi/MEKi et des IPCI,[15] qui suggère une meilleure efficacité des IPCI à long terme (> 12 mois) grâce à une stabilisation en plateau des courbes de survie globale et sans progression, qui n'est pas observée avec les BRAFi/MEKi. Ceux-ci montrent en revanche un meilleur contrôle de la maladie et un bénéfice de survie durant les 6 à 12 premiers mois de traitement, par rapport aux IPCI, avant inversion. Des études sont en cours pour déterminer la meilleure séquence de traitement en commençant par la combinaison d'ipilimumab/nivolumab ou les BRAFi/MEKi: dabrafénib/tramétinib (NCT02224781) ou encorafénib/binimétinib (SECOMBIT) pour les mélanomes métastatiques *BRAF* muté.

Combinaison BRAFi/MEKi et IPCI: simultanés ou séquentiels?

Les IPCI et BRAFi/MEKi présentent des caractéristiques complémentaires avec d'une part, un espoir de réponses au long terme pour les IPCI et d'autre part, un taux de réponses rapide et élevé avec les BRAFi/MEKi. Une combinaison est donc potentiellement intéressante. En outre, plusieurs études précliniques et translationnelles ont montré un effet positif des BRAFi/MEKi sur l'expression d'antigènes,[17,18] l'expression de PD-L1,[17,19] le microenvironnement immunitaire[17,18] et l'infiltration lymphocytaire[17,20,21] du mélanome à court terme (< 1 mois de traitement), suggérant une potentielle synergie avec les IPCI. En revanche, une diminution de l'infiltration lymphocytaire est observée lors d'une progression sous BRAFi,[20,21] parlant contre une séquence de BRAFi/MEKi suivis d'IPCI lors de la progression. Suivant ces observations, plusieurs études sont en cours pour déterminer la faisabilité de combinaison des anti-PD1 avec les BRAFi/MEKi, en concomitance ou en séquence.

La combinaison du dabrafénib/tramétinib avec le pembrolizumab ou un placebo a été testée dans l'étude de phase II KEYNOTE-022.[22] Le triplet a montré une diminution numérique du risque de progression non significative (RR: 0,66; IC 95%: 0,40-1,07). Le taux de réponses objectives était numériquement plus élevé dans le bras placebo (71,7 vs 63,3%) mais la durée de réponse était significativement prolongée dans le bras pembrolizumab (RR progression après réponse: 0,41). Le taux d'événements indésirables de grades 3-5 était plus élevé dans le bras pembrolizumab (70,0 vs 45,0%). L'étude de phase III COMBI-i, compare l'association du dabrafénib/tramétinib avec l'anti-PD1 spartalizumab ou un placebo. Des résultats préliminaires font état d'un taux de réponses objectives prometteur de 75%, et de 33% de réponses complètes au prix d'une prévalence élevée (75%) d'événements indésirables de grade ≥ 3.[23]

L'étude de phase II ImmunoCobiVem compare une séquence de traitement de vémurafénib/cobimétinib avec relais par atézolizumab après 3 mois à une poursuite du vémurafénib/cobimétinib avec pour objectif principal la survie sans progression en deuxième ligne.

CONCLUSION ET QUESTIONS FUTURES

La prise en charge des patients avec un mélanome localement avancé ou métastatique a considérablement évolué ces dernières années avec un impact majeur des nouvelles thérapies. Le curage ganglionnaire en cas de GS positif n'est plus recommandé. Les traitements adjuvants anti-PD1 ou BRAFi/MEKi sont recommandés dès le stade IIIA avec atteinte du GS de > 1 mm. Les nombreuses nouveautés intégrées par la

révision des guidelines de l'ESMO 2019 ouvrent autant de questions d'étude.

Aucun traitement néoadjuvant n'est recommandé, mais des études sont en cours avec les avantages théoriques de pouvoir débuter un traitement systémique sans délai et de stimuler le système immunitaire alors que les antigènes tumoraux sont présents en grande quantité. Une étude de phase II (OpACIN-neo) rapporte un taux de réponses pathologiques de 77% avec une combinaison d'ipilimumab (1 mg/kg) et nivolumab (3 mg/kg). Ce taux est similaire à celui de la posologie usuelle d'ipilimumab 3 mg/kg et nivolumab 1 mg/kg (80%), avec une toxicité moindre (20% d'effets indésirables sévères vs 40%). De nombreuses modalités néoadjuvantes d'IPCI et de BRAFi/MEKi sont actuellement en cours d'étude.

La durée du traitement adjuvant anti-PD1 a été fixée à une année et il n'est pas repris en cas d'effets immuns indésirables ayant mené à son interruption et d'absence de récidive. En situation métastatique, la durée des traitements d'IPCI en situation métastatique reste plus difficile à définir. Les analyses rétrospectives des études KEYNOTE-006 et CheckMate-067 indiquent que le pronostic des patients avec réponse complète à un traitement anti-PD1 qui l'ont interrompu précocement n'est pas significativement impacté par rapport à ceux qui ont complété les deux ans arbitrairement prédéfinis.[24] Le *Positron Emission Tomography-Computed Tomography* (PET-CT) pourrait contribuer à déterminer le moment opportun de l'arrêt des IPCI, les patients avec réponse métabolique complète mais morphologique incomplète ayant un pronostic aussi favorable que les patients avec réponse morphologique complète.[25] Toutefois, la récente analyse d'une série institutionnelle de 108 patients avec réponse complète et interruption de traitement anti-PD1 montre un taux de récidives de 27% à 3 ans avec un taux de réponses limité (15%) à une reprise d'un anti-PD1.[26] Ce taux de réponses était numériquement plus élevé avec une combinaison d'ipilimumab/nivolumab (25%).

De nombreux résultats importants sont donc attendus pour les futures révisions des guidelines de prise en charge des mélanomes cutanés.

Conflit d'intérêts: Olivier Michielin est le bénéficiaire de financements de recherche de Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb et Roche et a une activité de consultant et/ou a participé à des advisory boards chez Novartis, Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb, Amgen, Roche et GlaxoSmithKline. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le curage ganglionnaire en cas de ganglion sentinelle positif n'est plus recommandé. Il reste indiqué en cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique
- Les traitements adjuvants anti-*Programmed Cell Death 1* (PD1) ou BRAFi/MEKi sont recommandés dès le stade IIIA avec atteinte du GS de > 1 mm. Des études d'anti-PD1 pour les stades locaux à haut risque (IIB-C) sont en cours
- Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire sont à préférer aux BRAFi/MEKi en première ligne métastatique chez les patients avec mélanome *BRAF* V600E/K en l'absence de contre-indication et s'ils peuvent être administrés de manière sûre pour les premiers mois
- La combinaison d'ipilimumab (anti-*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4*) et nivolumab (anti-PD1) est à préférer aux anti-PD1 seuls chez les patients avec métastases cérébrales asymptomatiques, une forte charge tumorale, une faible expression de *Programmed Cell Death-Ligand 1*, une mutation *BRAF* V600E/K ou un taux de lactate déshydrogénase élevé

1 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med [En ligne]. 2014;370:599–609. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521106.
2 **Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [En ligne]. 2019;30:1884-901. Disponible sur : academic.oup.com/annonc/article/30/12/1884/5578477.
3 *Faries B, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. N Engl J Med 2017;376:2211–22.
4 *Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. J Clin Oncol [En ligne]. 2019;37:3000-8. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31557067.
5 *Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N Engl J Med 2017;377:1824-35.
6 *Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med 2018;378:1789–801.
7 Merat R. Dermatologie. Avancées récentes du traitement adjuvant du mélanome à haut risque métastatique. Rev Med Suisse [En ligne]. 2019;15:34-7. Disponible sur : www.revmed.ch/RMS/2019/RMS-N-632-633/Dermatologie.-Avancees-recentes-du-traitement-adjuvant-du-melanome-a-haut-risque-metastatique.
8 *Long G V, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2017;377:1813–23.
9 *Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol [En ligne]. 2019;20:1239–51. Disponible sur : dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2.
10 *Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med [En ligne]. 2015;373:23–34. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027431.
11 *Long G V, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. Lancet Oncol [En ligne]. 2018;19:672–81. Disponible sur : dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30139-6.
12 *Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:1248–60.
13 *Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. N Engl J Med 2015;372:30–9.
14 *Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600 – mutant melanoma. Eur J Cancer [En ligne]. 2020;126:33–44. Disponible sur : doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.016.
15 **Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. Eur J Cancer [En ligne]. 2017;83:247–57. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756137.
16 Carr MJ, Sun J, Eroglu Z, Zager JS. An evaluation of encorafenib for the treatment of melanoma. Expert Opin Pharmacother [En ligne]. 2020;21:155–61. Disponible sur : doi.org/10.1080/14656566.2019.1694664.
17 Hu-Lieskovan S, Mok S, Homet Moreno B, et al. Improved antitumor activity of immunotherapy with BRAF and MEK inhibitors in BRAF(V600E) melanoma. Sci Transl Med [En ligne]. 2015;7:279ra41. Disponible sur : www.sciencetranslationalmedicine.org.
18 Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. Clin Cancer Res [En ligne]. 2013;19:1225–31. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307859.

19 Kakavand H, Wilmott JS, Menzies AM, et al. PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes Define Different Subsets of MAPK Inhibitor-Treated Melanoma Patients. Clin Cancer Res [En ligne]. 2015;21:3140–8. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609064.
20 Long GV, Wilmott JS, Haydu LE, et al. Effects of BRAF inhibitors on human melanoma tissue before treatment, early during treatment, and on progression. Pigment Cell Melanoma Res [En ligne]. 2013;26:499–508. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23557327.
21 Kakavand H, Wilmott JS, Menzies AM, et al. PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes Define Different Subsets of MAPK Inhibitor-Treated Melanoma Patients. Clin Cancer Res [En ligne]. 2015;21:3140–8. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609064.
22 Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. Nat Med [En ligne]. 2019;25:941–6. Disponible sur : dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0448-9.
23 Long G V, Lebbe C, Atkinson V, et al. The anti – PD-1 antibody spartalizumab (S) in combination with dabrafenib (D) and trametinib (T) in previously untreated patients (pts) with advanced BRAF V600 – mutant melanoma: Updated efficacy and safety from parts 1 and 2 of COMBI-i. J Clin Oncol [En ligne]. 2019;37. Disponible sur : doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9531.
24 Banks LB, Sullivan RJ. When is it OK to Stop Anti-Programmed Death 1 Receptor (PD-1) Therapy in Metastatic Melanoma? Am J Clin Dermatol [En ligne]. 2020 epub ahead of print. Disponible sur : doi.org/10.1007/s40257-020-00506-2.
25 Tan AC, Emmett L, Lo S, et al. FDG-PET response and outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. Ann Oncol 2018;29:2115–20.
26 *Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, et al. Long-Term Outcomes and Responses to Retreatment in Patients With Melanoma Treated With PD-1 Blockade. J Clin Oncol 2020 epub ahead of print.

* **à lire**
** **à lire absolument**

Cancer de la prostate métastatique hormonosensible: l'hormonothérapie, oui, mais pas seulement!

Drs HIBA MECHAHOUGUI[a], VÉRANE ACHARD[b] et ALEX FRIEDLAENDER[a]

Rev Med Suisse 2020; 16: 1098-101

Pendant plusieurs décennies, la suppression androgénique seule a été le traitement standard du cancer de la prostate métastatique. La chimiothérapie puis les hormonothérapies de nouvelle génération ont bouleversé ce paradigme, avec d'importantes répercussions thérapeutiques. De grands essais randomisés de phase III ont été conduits ces dernières années, ciblant d'abord les cancers prostatiques métastatiques résistant à la castration puis les cancers prostatiques métastatiques hormonosensibles. Aujourd'hui, la déprivation seule n'est plus le traitement standard; elle est désormais associée soit à une chimiothérapie en cas de maladie à haut volume, soit à une hormonothérapie de nouvelle génération. Ainsi, chaque cas mérite d'être discuté avec un spécialiste, afin de choisir le traitement le plus adapté.

Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: more than just androgen-deprivation therapy

For decades, androgen deprivation was the standard of care for metastatic prostate cancer. Chemotherapy, then novel anti-androgen therapies, changed the treatment paradigm. Large phase III randomized clinical trials were conducted over the course of the last decade, first among patients with castration resistant prostate cancer, then among those with hormone-sensitive disease. Today, androgen deprivation therapy alone is no longer the gold standard and should be associated either with chemotherapy in high-volume disease, or novel anti-androgen therapy. As such, each case should be discussed with a specialist to choose the most appropriate treatment.

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est la tumeur la plus fréquemment diagnostiquée (6000 nouveaux cas par an) et la deuxième cause de mortalité par cancer chez les hommes en Suisse (1300 décès par an). La majorité de ces cancers sont diagnostiqués au stade localisé, avec seulement 4% d'entre eux découverts d'emblée au stade métastatique. Le pronostic des cancers de la prostate localisés est excellent et la prise en charge peut varier entre une surveillance active et un traitement par radiothérapie ou par chirurgie. Le pronostic est malheureusement plus sombre pour les cancers de la prostate au stade métastatique, avec un tiers de décès à 5 ans.

[a]Service d'oncologie, HUG, 1211 Genève 14, [b]Service de radio-oncologie, HUG, 1211 Genève 14
hiba.mechahougui@hcuge.ch | verane.achard@hcuge.ch
alex.friedlaender@hcuge.ch

HORMONOTHÉRAPIE

Le cancer de la prostate est un cancer hormonosensible nécessitant la présence de testostérone pour se développer. Cette hormonosensibilité a été mise en évidence par Huggins en 1941. Inhiber la production de testostérone est ainsi un puissant moyen de contrer la multiplication des cellules tumorales. Mais pour développer un médicament ayant un tel effet, encore fallait-il comprendre le fonctionnement de l'axe gonadotrope. Pour rappel, la *Luteinizing Hormone Releasing Hormone* (LHRH – hormone de libération des gonadotrophines), produite par l'hypothalamus, est libérée de manière pulsatile. Elle contrôle la sécrétion des gonadotrophines par l'antéhypophyse, soit la *Follicle Stimulating Hormone* (FSH – hormone folliculo-stimulante) et la *Luteinizing Hormone* (LH – hormone lutéinisante). La LH, quant à elle, stimule la sécrétion de testostérone, molécule qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la production de la LHRH. Les agonistes ou antagonistes de la LHRH vont mettre l'hypophyse au repos et bloquer la production de FSH et de LH et, par conséquent, de la testostérone. En 1977, Schally, un endocrinologue polonais naturalisé américain, devient Prix Nobel pour le séquençage de la LHRH et l'élucidation du rôle de cette hormone dans la libération de la FSH et de la LH (et donc de la testostérone). Le traitement par LHRH pour le cancer de la prostate métastatique reçoit l'autorisation de mise sur le marché américain en 1984. En 1986, la triptoréline est le premier analogue à libération prolongée commercialisé au monde. Les analogues de la LHRH s'imposent alors rapidement comme l'hormonothérapie de référence du cancer de la prostate, suivis plus récemment des antagonistes de la LHRH. L'objectif de tels traitements est d'obtenir une testostéronémie inférieure à 0,5 ng/ml.

La suppression androgénique (hormonothérapie) n'est pas dépourvue d'effets indésirables,[1] résumés dans le **tableau 1**. Ces derniers sont globalement similaires pour les antagonistes ou les agonistes de la LHRH, bien qu'une récente étude indique davantage d'événements cardiovasculaires avec les agonistes qu'avec les antagonistes.[2] Ces deux options thérapeutiques sont discutées plus en détail dans les paragraphes suivants. À savoir que la méthode chirurgicale par orchidectomie bilatérale représente une alternative définitive à la suppression androgénique médicamenteuse, dont la durée peut être, elle, modulée.

Agonistes de la LHRH

Ces traitements saturent la voie de la LHRH, normalement secrétée de manière pulsatile. En délivrant une dose continue,

TABLEAU 1 Effets indésirables fréquents des agonistes et antagonistes de la LHRH

LHRH: *Luteinizing Hormone Releasing Hormone* – hormone de libération des gonadotrophines.

Effets secondaires précoces	Effets secondaires tardifs
• Sexuels: perte de libido, impuissance • Asthénie • Bouffées de chaleur	• Osseux: ostéoporose • Métaboliques: baisse du cholestérol HDL, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, résistance à l'insuline, déséquilibre d'un diabète préexistant • Sarcopénie • Hématologique: anémie • Syndrome dépressif

les récepteurs sont saturés, ce qui permet un arrêt de la production de la testostérone. Du fait de la stimulation initiale de la sécrétion, il existe une élévation brutale de la testostéronémie avant que celle-ci ne s'effondre. Cet effet, appelé *flare-up*, est prévenu en associant aux agonistes de la LHRH 1 mois de traitement d'antagonistes des récepteurs androgéniques, qui peuvent être soit stéroïdiens, soit non stéroïdiens (bicatulamide, nicutamide).

Les agonistes de la LHRH disponibles en Suisse sont la triptoréline, la goséréline, l'acétate de leuproréline et la leuproréline, avec différents schémas d'administration.

Antagonistes de la LHRH

Les antagonistes de la LHRH permettent d'obtenir un blocage androgénique complet sans risque de *flare-up* et ne nécessitent donc pas l'association initiale à un antagoniste des récepteurs androgéniques. La molécule commercialisée en Suisse est le dégarélix, qui s'administre mensuellement.

NOUVELLES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Pendant quatre décennies, la suppression androgénique seule a été le traitement standard du cancer de la prostate métastatique. La chimiothérapie puis les hormonothérapies de nouvelle génération ont bouleversé ce paradigme, avec d'importantes répercussions thérapeutiques. De grands essais randomisés de phase III ont été conduits ces dernières années, ciblant d'abord les cancers prostatiques métastatiques résistants à la castration (non discutés dans cet article), puis les cancers prostatiques métastatiques hormonosensibles.

Nous tenterons de résumer dans les paragraphes suivants les essais ayant validé l'utilisation de ces nouvelles molécules pour le traitement de première ligne du cancer de la prostate métastatique. Par ailleurs, il est important de garder à l'esprit que toutes ces molécules se donnent en association avec une suppression androgénique continue. Les effets secondaires de ces nouvelles molécules sont résumés dans le **tableau 2**.

Docétaxel

Le cancer de la prostate métastatique est une maladie très hétérogène pour laquelle plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés. Le nombre et la localisation des métastases

TABLEAU 2 Effets indésirables des hormonothérapies de deuxième génération et du docétaxel

HTA: hypertension artérielle; OMI: œdèmes des membres inférieurs.

Médicament	Effets indésirables
Abiratérone	• Cardiovasculaires: HTA, OMI • Biologiques: cytolyse, hypokaliémie • Complications de la corticothérapie
Enzalutamide	• Cardiovasculaire: HTA • Neurologiques: crises d'épilepsie • Asthénie
Apalutamide	• Cardiovasculaire: HTA • Rash cutané
Docétaxel	• Hématologiques: neutropénie, thrombopénie • Hépatotoxicité • Neuropathie périphérique • Risque allergique

osseuses ainsi que la présence de métastases viscérales sont le plus souvent utilisés pour stratifier les patients. Trois études principales associent le traitement standard (suppression androgénique) à une chimiothérapie par docétaxel en première ligne du traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

L'étude GETUG 15,[3] premier de ces essais, est négative. L'étude CHAARTED[4] a permis de définir le concept de «haut volume» (une métastase viscérale ou plus de quatre métastases osseuses dont au moins une en dehors du pelvis et de la colonne vertébrale) et de bas volume. Elle démontre un gain de survie significatif avec l'ajout du docétaxel (survie globale de plus de 16,8 mois). L'étude STAMPEDE[5] confirme ces résultats chez les patients à haut volume.

Une méta-analyse combinant les patients de ces trois études, publiée en 2015, confirme le bénéfice en survie du docétaxel en première ligne de traitement du cancer métastatique.[6]

Il faut cependant souligner les particularités communes à ces trois études, qui sont la sous-représentation des patients avec une faible masse métastatique et de ceux devenus métastatiques après un traitement local. Pour les patients avec un faible volume tumoral, le risque de progression et de décès sous traitement hormonal seul est significativement inférieur à celui des patients ayant une forte masse métastatique.

Les effets indésirables principaux du docétaxel sont la toxicité hématologique (neutropénie, thrombopénie), l'hépatotoxicité et la neuropathie périphérique.

Abiratérone

L'acétate d'abiratérone est un inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes via le blocage irréversible du cytochrome P450 17 α-hydroxylase (CYP17). Son efficacité a été testée dans l'essai LATITUDE[7] qui a randomisé des patients présentant un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué, d'emblée métastatique et n'ayant jamais reçu de traitement hormonal. Un bras a reçu une suppression androgénique associée à un placebo, l'autre bras ce même blocage androgénique associé à l'abiratérone (1000 mg/j) et à 5 mg/j de

prednisone. L'abiratérone se donne en association à une dose de prednisone afin d'éviter une hypocortisolémie, le CYP17 étant impliqué dans la synthèse du cortisol.

L'analyse intermédiaire a montré un gain de survie statistiquement très significatif en faveur de l'abiratérone. La médiane de survie était de 33 mois dans le bras abiratérone versus 14,8 mois dans le bras contrôle. Notons que le bénéfice est observé parmi tous les groupes, indépendamment du volume tumoral.

Les effets indésirables principaux de l'abiratérone sont la toxicité cardiovasculaire (HTA, œdèmes des membres inférieurs) et les complications liées à la corticothérapie.

Enzalutamide

L'enzalutamide est un inhibiteur compétitif des récepteurs androgéniques. En bloquant leur activation, l'enzalutamide empêche leur translocation nucléaire, ce qui inhibe leur fixation à l'ADN et la prolifération tumorale. L'étude randomisée ouverte de phase III ENZAMET[8] a comparé elle aussi la suppression androgénique seule ou associée à l'enzalutamide à la dose de 160 mg en prise quotidienne. La particularité de cette étude est l'inclusion de patients prétraités ou en cours de traitement par docétaxel.

On trouve ainsi une survie à 3 ans de 80% versus 72% pour le bras standard. Par ailleurs, l'étude ARCHES,[9] également de phase III avec un design similaire mais en double aveugle, montre un bénéfice de survie sans progression radiologique en faveur de l'enzalutamide.

Les effets indésirables principaux de l'enzalutamide sont l'asthénie et un risque épileptique accru, surtout chez les patients avec antécédents d'épilepsie.

Apalutamide

L'apalutamide est un inhibiteur des récepteurs androgéniques très semblable à l'enzalutamide mais plus récent, dont l'intérêt est le profil de toxicité en lien avec un plus faible passage de la barrière hémato-encéphalique. L'étude TITAN[10] a comparé la suppression androgénique au traitement standard associé à l'apalutamide à la dose de 240 mg par jour. Les analyses intermédiaires à 24 mois montrent également un gain en survie globale en faveur de l'apalutamide (82 vs 74%).

Les effets indésirables principaux de l'apalutamide sont le développement d'un rash cutané et l'asthénie.

LA RADIOTHÉRAPIE DU CANCER PRIMITIF

Un bras de l'étude STAMPEDE a comparé chez les patients nouvellement diagnostiqués d'un cancer de la prostate métastatique le traitement standard, qui à l'époque consistait en une suppression androgénique plus ou moins docétaxel, au traitement standard plus irradiation du cancer primitif. Si l'on considère l'ensemble de la population de cette étude, l'irradiation de la prostate n'a pas permis une amélioration de la survie globale mais seulement celle de la survie sans progression. Néanmoins, une analyse de sous-groupe prédéfinie a montré qu'il existait un bénéfice en survie globale à réaliser une irradiation de la prostate chez les patients présentant un cancer métastatique de faible volume (défini selon l'étude CHAARTED).[4]

CONCLUSION

La suppression androgénique reste le traitement de référence du cancer de la prostate métastatique mais n'a plus sa place seule, hormis chez des patients polymorbides. Le standard est désormais une association soit à une chimiothérapie en cas de maladie à haut volume, soit à une hormonothérapie de nouvelle génération. Une revue systématique de la littérature n'a malheureusement pas permis de mettre en évidence la supériorité d'une de ces options.[11] Actuellement, en Suisse, l'abiratérone est la seule hormonothérapie de deuxième génération approuvée en première ligne pour les cancers de prostate métastatiques hormonosensibles. Les deux autres possibilités (enzalutamide et apalutamide) ne devraient néanmoins pas tarder à recevoir une autorisation pour cette indication. Le choix du traitement à utiliser en première ligne revient donc au thérapeute et doit être adapté en fonction du profil de toxicité de chaque molécule, ainsi que des comorbidités et du choix du patient. Il est ainsi essentiel d'adresser le patient à un oncologue afin de déterminer la prise en charge la plus adaptée pour lui, tout en l'informant que la molécule non prescrite en première ligne sera très probablement administrée au moment de la progression. La séquence thérapeutique idéale est actuellement non définie et représente également une problématique majeure qui sera, espérons-le, résolue dans un avenir proche.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La suppression androgénique seule n'est plus le traitement standard
- Chez un patient avec un haut volume tumoral, un traitement par suppression androgénique associé au docétaxel ou à une hormonothérapie de nouvelle génération doit être proposé
- Chez un patient avec un faible volume tumoral, un traitement par suppression androgénique associé à une hormonothérapie de nouvelle génération doit être proposé (actuellement, seule l'abiratérone est approuvée dans ce contexte en Suisse). L'irradiation du primitif est également à proposer
- Tout patient chez qui un cancer de la prostate métastatique est diagnostiqué doit être référé à un oncologue afin de discuter de la prise en charge la plus adaptée pour lui

1 Ziouziou I, Karmouni T, et al. Complications de l'hormonothérapie anti-androgénique du cancer de la prostate. Can Urol Assoc J 2014;8:E159-62.
2 Margel D, Peer A, Ber Y, et al. Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among patients with advanced prostate cancer and preexisting cardiovascular disease. J Urol 2019;202: 1199-208.
3 Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:149-58.
4 *Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol 2018;36:1080-7.
5 *Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018;392:2353-66.
6 Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2016;17:243-56.
7 *Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017;377:352-60.
8 *Davis ID, Martin AJ, et al. ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2019;381:121-31.
9 Armstrong AJ, Szmulewitz et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol 2019;37:2974-86.
10 Chi KN, Agarwal N, et al. TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2019;381 :13-24.
11 **Sathianathen, Koschel et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol 2020;77:365-72.

* **à lire**
** **à lire absolument**

Cancer du sein: perspectives de médecine intégrative

Drs ATHINA STRAVODIMOU[a], NOEMI ZURRON[b], MAPI FLEURY[c], JELENA STANIC[d], MONTSERRAT RAMOS CHAPUIS[e], Prs MANUELA EICHER[f], CHANTAL BERNA[g] et Dr KHALIL ZAMAN[h]

Rev Med Suisse 2020; 16: 1102-5

La médecine intégrative propose aux patients touchés par le cancer une combinaison des soins offerts par la médecine conventionnelle et la médecine complémentaire avec comme objectif l'amélioration de la qualité de vie des patients. Grâce à des équipes multidisciplinaires et multiprofessionnelles, le Centre de médecine intégrative et complémentaire (CEMIC) permet depuis 2017 aux patients oncologiques du CHUV d'avoir accès à certaines thérapies pour lesquelles il existe des données suggérant un bénéfice en termes de qualité de vie. Les notions de tolérance aux traitements, de sécurité, de risque d'interactions et d'éventuels effets biologiques non souhaités restent centrales. Dans cet article, nous discutons de l'acupuncture, de l'art-thérapie, de la méditation et de certaines substances et thérapies naturelles rencontrées régulièrement.

Breast cancer: perspectives from integrative medicine

Integrative medicine combines the virtues of conventional medicine and complementary medicine in order to improve the quality of life of patients suffering from cancer. Thanks to a multidisciplinary and multi-professional team, the Center for integrative and complementary medicine (CEMIC) allows since 2017 cancer patients at CHUV to have access to certain therapies, for which there are sufficient data suggesting a benefit in terms of quality of life. The concepts of tolerance, safety, risk of interactions and potential adverse biological effects remain central. In this article, we discuss acupuncture, art therapy, mindfulness and some natural therapies that are encountered regularly.

INTRODUCTION

La médecine conventionnelle a amélioré continuellement et de façon majeure la survie des patientes touchées par le cancer du sein. Une meilleure connaissance de la biologie tumorale et des facteurs pronostiques a également conduit dans certains cas à une désescalade des traitements afin de mieux préserver la qualité de vie des patientes.[1] Les traitements plus ciblés et les thérapies de soutien comme les facteurs de croissance hématopoïétiques ou les produits antiémétiques permettent une meilleure tolérance aux traitements. La gestion des symptômes, la tolérance aux traitements, le bien-être et la qualité de vie restent cependant d'importants défis au centre des préoccupations des patientes, de leurs proches et des soignants. Bon nombre de nos patientes utilisent une multitude de thérapies complémentaires regroupées sous l'acronyme MC (médecines complémentaires) pour essayer d'y répondre, sans en parler automatiquement à leur oncologue ou médecin traitant.

Pour certaines de ces thérapies, même si les mécanismes d'action restent scientifiquement peu connus, des études cliniques suggèrent un bénéfice et une sécurité suffisants pour qu'elles soient proposées aux patientes dans un cadre déterminé.[2] Du moment que ces thérapies ont un potentiel thérapeutique propre, il existe aussi des risques, qu'ils soient directs ou par interaction. Le but de cet article est de donner un bref aperçu de certaines techniques de MC utilisées par les femmes souffrant d'un cancer du sein, et de faciliter ainsi le dialogue en termes de bénéfices et risques, avec l'aide d'une liste des questions particulièrement pertinentes (**tableau 1**).

TABLEAU 1 | **Questions clés de sécurité pour l'anamnèse**

MC: médecines complémentaires.

Lorsque les patientes omettent les MC lors des entretiens avec leur médecin, les raisons le plus souvent évoquées sont la peur d'être jugée, que le médecin ne soit d'aucune aide pour le conseil sur les MC ou qu'il n'y porte pas d'intérêt. Le médecin a donc un rôle de première ligne lors de l'anamnèse, par son attitude positive et l'orientation bienveillante qu'il donne à l'entretien.

1. **Détection de l'utilisation**
Utilisez-vous les approches issues de MC?

2. **Identification de la MC**
Qu'est-ce que vous utilisez? Pourriez-vous me les décrire le plus précisément possible? S'il s'agit d'une thérapie à base de substances naturelles, merci de les amener la prochaine fois ou de photographier les emballages.

3. **Indication**
Quelle est votre intention en les prenant? Quels symptômes voulez-vous traiter?

4. **Praticien ou lieu d'approvisionnement**
Qui est votre thérapeute? Où vous procurez-vous les traitements à base de substances naturelles (ex. en pharmacie, sur internet…).

5. **Évaluation de l'efficacité, détection des effets indésirables**
Trouvez-vous que votre MC fonctionne bien? Êtes-vous contente avec ces traitements complémentaires? Quels bénéfices en tirez-vous?

[a]Centre du sein, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne, [b]Centre de médecine intégrative et complémentaire (CEMIC), Service d'anesthésiologie, CHUV, 1011 Lausanne, [c]Pharmacien d'hôpital FPH, MAS, PhD, Service d'oncologie médicale, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne, [d]MScSI, Institut universitaire de formation et de recherche en soins, Faculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne, SV-A Secteur Vennes, Route de la Corniche 10, 1010 Lausanne, [e]Art-thérapeute, Psychologue MScPSy, Centre de médecine intégrative et complémentaire (CEMIC), Service d'anesthésiologie, CHUV, [f]Institut universitaire de formation et de recherche en soins, Faculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne et département d'oncologie, CHUV, 1010 Lausanne, [g]Centre de médecine intégrative et complémentaire (CEMIC), Service d'anesthésiologie, CHUV, 1011 Lausanne, [h]Centre du sein, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne
athina.stravodimou@chuv.ch | noemie.zurron@chuv.ch | mapi.fleury@chuv.ch
jelena.stanic@unil.ch | montserrat.ramos-chapuis@chuv.ch
manuela.eicher@chuv.ch | chantal.berna-renella@chuv.ch | khalil.zaman@chuv.ch

ACUPUNCTURE

L'acupuncture est une technique de soins originaire de Chine, qui consiste à insérer de fines aiguilles à des endroits précis du corps. Les modalités de stimulation des aiguilles les plus connues sont la stimulation manuelle et l'électroacupuncture (application d'un courant de basse intensité aux aiguilles). L'acupressure est une stimulation d'intensité moindre des mêmes points, par exemple par pression des doigts; elle peut être faite en un autosoin.

L'acupuncture a été démontrée bénéfique pour la diminution des arthralgies et des bouffées de chaleur notamment liées aux traitements antiœstrogéniques.[3] Elle est reconnue également contre l'anxiété, le stress, les troubles de l'humeur, la fatigue et les nausées, en complément des traitements antiémétiques standards. Une étude prospective, publiée en 2018, qui a randomisé 226 patientes présentant des arthralgies sous inhibiteur de l'aromatase, a démontré la supériorité de l'acupuncture versus l'acupuncture fictive (intervention placebo) ou une simple surveillance.[4] Une étude comparative entre l'acupuncture et la venlafaxine pour le traitement des bouffées de chaleur a montré une efficacité similaire avec moins d'effets indésirables et un effet potentiellement plus durable en faveur de l'acupuncture.[5]

Les effets indésirables restent peu fréquents (0,5-3,3%); les plus communs sont une douleur localisée, un hématome, un léger saignement et des réactions vasovagales. Si certaines populations oncologiques sont plus à risque de saignement et d'infection, l'acupuncteur averti en tiendra compte.

Au vu d'un profil de sécurité favorable et d'une évidence croissante pour la gestion de différents symptômes liés au cancer ou à son traitement, l'acupuncture est incluse dans différentes recommandations américaines et européennes.[2]

ART-THÉRAPIE

L'art-thérapie (AT) est une modalité thérapeutique classifiée dans les techniques psychocorporelles. Elle emprunte des médias aux différents domaines des arts – arts plastiques, musique, arts de la scène et du mouvement – comme mode d'expression de la vie émotionnelle (**figure 1**). Le rôle de l'objet créé n'est pas envisagé en tant que produit fini mais comme une projection symbolique de soi et témoin du processus vécu.

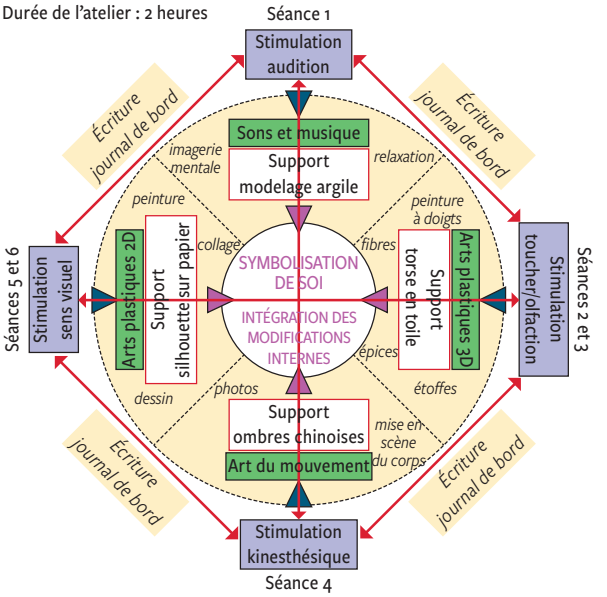
Le diagnostic, puis les traitements du cancer, occasionnent des effets indésirables, avec des changements physiques et fonctionnels ébranlant l'équilibre physique et psychique. L'AT fait appel à l'acte créatif et à la parole, et cette synergie aide à déjouer les inhibitions et les peurs, à se distancer du vécu de la situation pour permettre la traversée d'une période de vie difficile.[6] La recherche scientifique dans le domaine de l'AT étant encore à ses débuts, peu d'études ont été menées qui confirment son efficacité. Néanmoins, une revue systématique[7] souligne les bénéfices de l'AT pour améliorer la qualité de vie, diminuer l'anxiété, gérer le stress et la dépression chez les patientes atteintes d'un cancer du sein pendant et après le traitement.

FIG 1 Programme de l'AT pour les femmes atteintes de cancer mammaire

DYNAMIQUE DU DISPOSITIF ART-THÉRAPEUTIQUE POUR LE CENTRE DU SEIN

Travail psycho-corporel initié par la stimulation des sens
Articulé autour de 4 modalités créatives : musique ;arts-plastiques ; arts du mouvement ; écriture

Type de groupe : fermé
Nombre de séances : 6
Durée de l'atelier : 2 heures



Médias issus du domaine artistique
Supports stimulant la symbolisation
Outils empruntés aux médias artistiques

⟷ Processus de stimulation interactive des sens

▶ Processus d'éveil de l'imaginaire et mise en mouvement de la créativité

▶ Processus de projection de soi et de modifications internes à travers l'objet créé

Cette pratique d'activités créatives à des fins thérapeutiques a quitté son berceau d'origine, la psychiatrie. Au CHUV, le Centre de médecine intégrative et complémentaire (CEMIC) offre cette approche aux femmes atteintes de cancer mammaire pendant leur hospitalisation et un projet pilote en ambulatoire est actuellement en cours.

MÉDITATION DE PLEINE CONSCIENCE (MPC, MINDFULNESS)

La méditation de pleine conscience (MPC) est aussi une approche psychocorporelle. Elle consiste à prêter attention au moment présent, de manière délibérée et non jugeante. En 1979, Jon Kabat-Zinn crée le premier programme basé sur la MPC, nommé *Mindfulness-Based Stress Reduction* (MBSR). La méditation est ainsi enseignée de manière sécularisée à des groupes de personnes afin de gérer le stress. Il s'agit d'un programme de 8 semaines, incluant des éléments de méditation, de psychoéducation, d'approches corporelles et d'imagerie mentale, encourageant une pratique individuelle et des échanges en groupe.

Le programme *Mindfulness-Based Cancer Recovery* (MBCR), similaire au MBSR, aborde des problématiques spécifiques au vécu des patients atteints d'un cancer.[8] La MPC est désormais reconnue comme un soin de support en oncologie pour répondre aux besoins psychologiques liés à la maladie ou aux traitements oncologiques qui ne sont pas satisfaits par les approches conventionnelles. Elle est recommandée afin de réduire l'anxiété et la dépression, et d'améliorer la qualité de vie des patients, en particulier les femmes atteintes d'un cancer du sein, population la plus étudiée à ce jour.[2,9]

Les HUG et le CHUV effectuent cette année une étude pilote randomisée et contrôlée nommée SERENITY, qui s'intéresse au contexte d'implémentation du MBCR en explorant l'expérience des patientes et des professionnels de la santé impliqués.

TRAITEMENTS COMPLÉMENTAIRES À BASE DE SUBSTANCES NATURELLES

Les thérapies naturelles d'inspiration biologique, c'est-à-dire phytothérapie, compléments alimentaires et autres traitements à base de substances naturelles, représentent un volet complexe des MC. Une étude transversale menée dans le service d'oncologie du CHUV a mis en évidence que 56% des patients interrogés avaient utilisé ce type de produits depuis leur diagnostic de cancer.[10] Les patients considérant ceux-ci comme naturels et donc inoffensifs, seuls 58% d'entre eux en avaient parlé spontanément à leur oncologue. Néanmoins, ces substances ne doivent pas être considérées comme des placebos; elles sont actives, avec de possibles risques et bénéfices. La qualité des préparations est infiniment variable selon la source d'approvisionnement ou le type de réglementation à laquelle est soumis le produit. Comme pour les médicaments, les toxicités, même suspectées, y compris pour des compléments alimentaires, doivent être signalées aux centres régionaux de pharmacovigilance. Les cinq questions clés de sécurité qui peuvent aider le praticien dans sa tâche sont répertoriées dans le **tableau 1**.

L'emploi des MC est accueilli avec bienveillance dans notre centre et une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque est proposée aux patients. Depuis 2018, plus de 600 questions concernant les MC d'inspiration biologique (phytothérapie, compléments alimentaires, vitamines, aromathérapie, spagyrie) ont été soumises à notre pharmacienne clinicienne. Nous indiquons ci-dessous deux traitements à base de substances naturelles souvent envisagés par les femmes souffrant de cancer du sein.

Phytœstrogènes

Les œstrogènes issus de végétaux, appelés phytœstrogènes, appartiennent à trois classes: les isoflavones, les lignanes et les coumestanes. Après un cancer du sein, l'exposition à ces substances génère des inquiétudes, d'autant plus si le cancer est hormonosensible. Leurs implications oncologiques sont pour l'instant peu claires, mais une consommation modérée ne semble pas problématique. Le soja est souvent cité, car il contient des lignanes et est riche en isoflavones. Les produits dérivés du soja (boisson, tofu, tempeh, etc.) représentent souvent également une source de protéines, de calcium, de fer et de fibres pour nos patientes. Le contenu en isoflavones est de 40 à 318 mg pour 25 à 135 g de protéines de soja.

Sur la base des rares essais menés et dans l'attente de données plus solides, 100 mg d'isoflavones par jour peuvent être considérés comme non nuisibles, à condition de provenir de l'alimentation et non d'extraits ou d'autres compléments alimentaires.

Quel espoir dans les injections d'extraits de gui?

Les extraits de gui sont largement utilisés par les patients en Suisse dans l'espoir d'un bénéfice anticancéreux. Deux de ses composants le plus souvent cités sont les viscotoxines (censées favoriser la dissolution des membranes cellulaires) et les lectines (devant inhiber la croissance des cellules cancéreuses, catalyser l'agrégation cellulaire et la coagulation, stimuler le système immunitaire et favoriser l'augmentation de la température corporelle). Certaines préparations sont standardisées sur le taux de lectine et commercialisées par exemple sous les noms d'Iscador ou d'Helixor.

De nombreuses études de qualité variable se sont intéressées à l'efficacité du gui contre différents cancers. Les études randomisées, dont certaines avec plus de 400 à 800 patients, n'ont pas montré un effet anticancéreux. Trois grandes revues approfondies, dont une par Cochrane,[11] sont arrivées à la même conclusion. En revanche, le gui pourrait avoir un effet sur la qualité de vie. Une étude multicentrique a randomisé 272 patientes avec un cancer du sein recevant une chimiothérapie adjuvante de type CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, fluorouracile), associée à un placebo versus différentes doses de lectine de gui (PS76A2). L'étude a montré significativement moins de fatigue, un meilleur intérêt sexuel et une diminution de l'impression d'être sous chimiothérapie avec la dose intermédiaire de 15 ng de lectine/0,5 ml. La dose plus élevée n'a pas montré ce bénéfice et a occasionné une augmentation des effets indésirables. La dose de 15 ng a été alors évaluée versus placebo dans une deuxième étude randomisant 352 patientes qui recevaient 4 à 6 cycles de CMF adjuvants, confirmant une meilleure tolérance à la chimiothérapie.[12]

Pour résumer, malgré un espoir important de la part des patientes, les extraits de gui n'ont pas pu montrer d'effet anticancéreux en termes de réponse tumorale ou de survie (qu'elle soit sans progression, de survie liée au cancer ou de survie globale). Tout en ne négligeant pas les effets indésirables qu'elles peuvent provoquer, les injections sous-cutanées bihebdomadaires de gui peuvent toutefois être envisagées pour améliorer la qualité de vie des patientes recevant une chimiothérapie adjuvante, en tout cas avec l'ancien schéma CMF.

CONCLUSION

Même si le niveau d'évidence est limité pour certaines approches issues des MC, il y a de plus en plus de données suggérant que, combinées aux traitements conventionnels, certaines thérapies peuvent apporter un gain significatif en termes de gestion de symptômes et de qualité de vie. La médecine intégrative en oncologie a donc le vent en poupe,

avec des recommandations édictées par une société spécifique[2] qui ont été approuvées par la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO). De fait, les patientes semblent grâce à ces traitements mieux faire face aux symptômes liés au cancer ou aux effets indésirables des traitements oncologiques. Des spécialistes bien formés, connaissant bien les indications et travaillant en multidisciplinarité, peuvent conseiller et soigner les patientes, menant à des projets thérapeutiques communs et des méthodes choisies de concert. Ceci permet de mieux connaître les habitudes des patientes en termes de médecine complémentaire et d'avoir un dialogue ouvert afin de les guider en cas de thérapies ne procurant pas de bénéfice ou pouvant comporter des risques.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La médecine intégrative combine la médecine conventionnelle et les meilleures thérapies des médecines complémentaires
- Les médecines complémentaires englobent des pratiques psychocorporelles, des approches basées sur l'usage des substances naturelles et des approches énergétiques ainsi que par le toucher et le mouvement
- Un centre de médecine intégrative et complémentaire académique, comme le Centre de médecine intégrative et complémentaire, a pour but de proposer des thérapies ayant montré des résultats probants par des professionnels bien formés et travaillant en multidisciplinarité
- L'acupuncture, la méditation, l'art-thérapie et certaines thérapies basées sur des substances naturelles peuvent être combinées avec les traitements oncologiques conventionnels afin d'améliorer leur tolérance et la qualité de vie en général
- Toute introduction de traitement par substances naturelles devrait faire l'objet d'une recherche sur sa composition et une évaluation du rapport bénéfice/risque

1 Liapi A, Sarivalasis A, Jeanneret Sozzi W, Lelievre L, Zaman K. Cancer du sein de stade précoce : la désescalade thérapeutique sélective. Rev Med Suisse 2017;13:1035-8.
2 **Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, et al. Integrative therapies during and after breast cancer treatment: ASCO endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;36:2647-55.
3 Lesi G, Razzini G, Musti MA, et al. Acupuncture as an integrative approach for the treatment of hot flashes in women with breast cancer: a prospective multicenter randomized controlled trial (AcCliMaT). J Clin Oncol 2016;34:1795-802.
4 Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2018;320:167-76.
5 Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2010;28:634-40.
6 Boehm K, Cramer H, Staroszynski T, et al. Arts therapies for anxiety, depression, and quality of life in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Evid Based Complement Alternat Med 2014;2014:103297.
7 *Thomas R, Gifford W, Hammond C. Les bienfaits de l'écriture : étude qualitative portant sur les ateliers communautaires destinés aux survivantes du cancer du sein. Can Oncol Nurs J 2017;27:186-95.
8 *Carlson LE, Doll R, Stephen J, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based cancer recovery versus supportive expressive group therapy for distressed survivors of breast cancer. J Clin Oncol 2013;31:3119-26.
9 **Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. CA Cancer J Clin 2017;67:194-232.
10 *Jermini M, Dubois J, Rodondi PY, et al. Complementary medicine use during cancer treatment and potential herb-drug interactions from a cross-sectional study in an academic centre. Sci Rep 2019;9:5078.
11 Horneber MA, Bueschel G, Huber R, et al. Mistletoe therapy in oncology. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD003297.
12 *Semiglazov VF, Stepula VV, Dudov A, et al. Quality of life is improved in breast cancer patients by Standardised Mistletoe Extract PS76A2 during chemotherapy and follow-up: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. Anticancer Res 2006;26:1519-29.

* **à lire**
** **à lire absolument**

Cancer du sein chez la femme jeune: considérations particulières et implications pour la pratique

Dr STÉPHANIE SEIDLER[a] et Pr DANIELA HUBER[b]

Rev Med Suisse 2020; 16: 1106-13

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée et la cause principale de décès chez les femmes, surtout en dessous de 40 ans. Les syndromes génétiques et familiaux sont plus prévalents chez les jeunes femmes, impliquant un conseil génétique. Celles-ci présentent de plus des tumeurs de plus grande taille, une atteinte ganglionnaire plus fréquente et des caractéristiques plus agressives (sous-types triple négatifs (TN), grade et indice de prolifération élevés) que les femmes ménopausées. La préservation de la fertilité et l'association du cancer à la grossesse sont des situations particulières à cette population et nécessitent une prise en charge adaptée.

Breast cancer in young women: implications for clinical practice

Breast cancer is the most frequently diagnosed neoplasm and principal one responsible for most death in women, specially under the age of 40. Hereditary and genetic syndromes are more prevalent among young breast cancer patients and require genetic counseling. Young women also exhibit larger tumors, with more frequent nodal involvement and aggressive features (triple negative, high grade and proliferation rate) than menopausal women. Fertility preservation and pregnancy-associated cancer are issues specific to this age group and need to be addressed accordingly.

INTRODUCTION

Chez les femmes de moins de 50 ans, non soumises au dépistage, la découverte du cancer résulte de l'apparition de symptômes. La densité des seins ou leurs modifications durant la grossesse peuvent rendre le diagnostic plus difficile, de sorte qu'il s'en retrouve occasionnellement retardé. Dans cette catégorie de patientes, on observe davantage de tumeurs de grande taille et un envahissement ganglionnaire plus fréquent. Les données récentes suggèrent des caractéristiques tumorales plus agressives et un taux de récidive plus élevé. De fait, le pronostic est moins favorable et la mortalité plus élevée.[1]

Ces patientes jeunes nécessitent par ailleurs une prise en charge adaptée: en âge reproductif, une discussion quant à une éventuelle préservation de la fertilité s'impose. D'autre part, une relative prépondérance des facteurs de risque génétiques dans les cancers du sein de survenue précoce revêt un intérêt particulier, eu égard à la recherche de mutations et les implications qui en découlent en cas de positivité.

Notre série de 67 patientes âgées de moins de 45 ans entre 2015 et 2018 traitées à l'Hôpital du Valais a été comparée aux données publiées récemment pour illustrer le propos.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La conférence de consensus du cancer de sein chez la femme jeune (BCY3) de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO)[2] définit la femme jeune comme âgée de moins de 40 ans au moment du diagnostic. Or, la littérature n'est pas uniforme à ce sujet: selon les auteurs, les séries concernent des patientes de moins de 35 ans, de moins de 50 ans, ou encore la dichotomie ménopausée/préménopausée. Dans la pratique clinique, du fait du comportement tumoral et des modalités thérapeutiques qui en découlent, il semble plus pertinent de distinguer le cancer survenant chez la femme jeune (moins de 40 ans) de celui apparaissant en préménopause (40 à 50 ans environ) et de celui de la femme ménopausée (généralement après 50 ans).

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme tous âges confondus et reste le premier cancer chez la femme de moins de 35 ans, comptant pour le plus grand nombre de décès par cancer.[3] Avant 40 ans, le cancer du sein toucherait 1 femme sur 300 selon les données du GLOBOCAN 2008. Il s'agit de 6,6% de l'ensemble des cas de cancer du sein.[4] Dans notre série, les cancers avant 45 ans comptabilisent plus de 10% de l'ensemble des cas de cancer du sein.

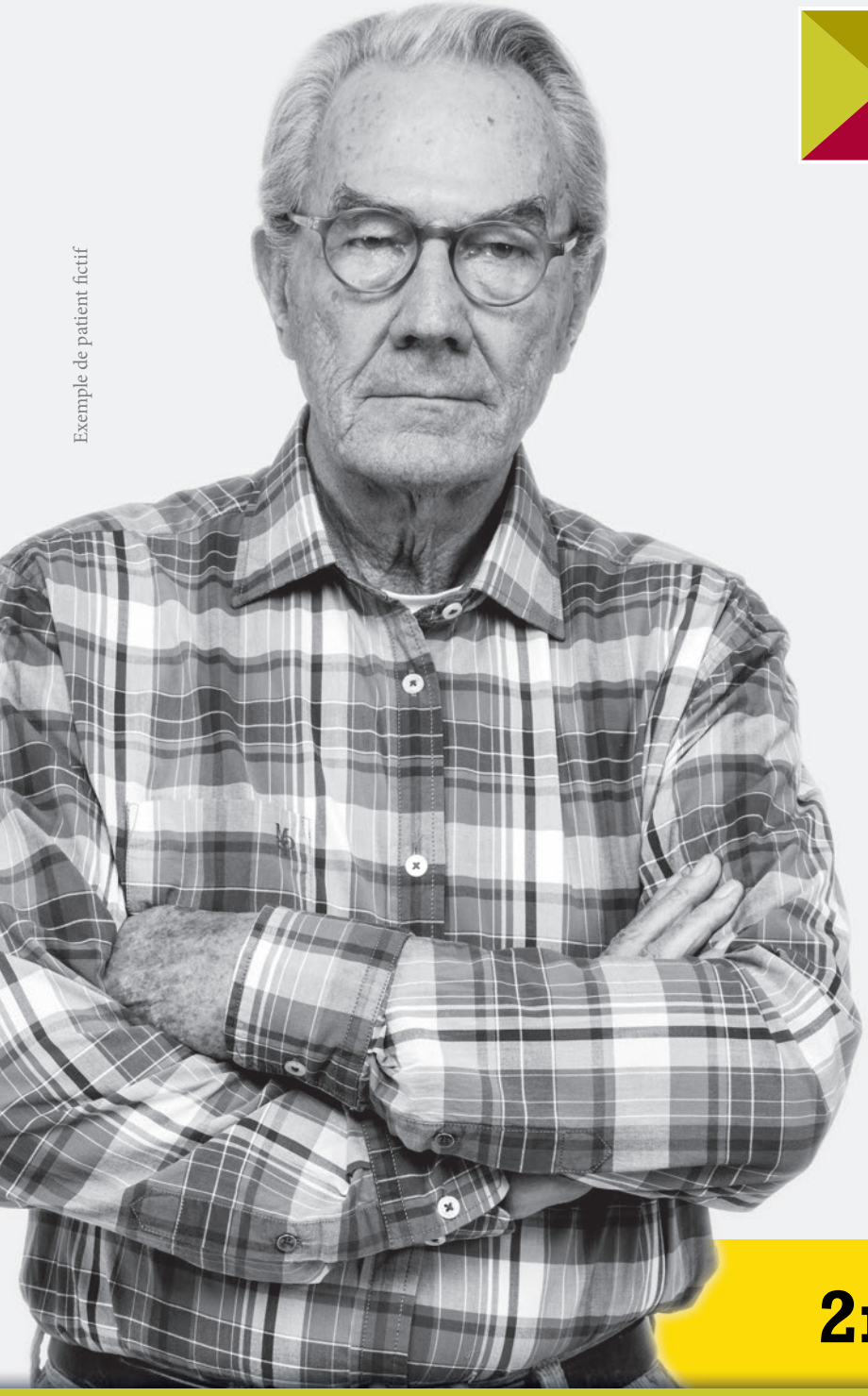
Par ailleurs, plusieurs pays,[5] dont la Suisse,[6,7] observent une augmentation de l'incidence de cancer du sein chez les femmes jeunes. Selon les données plus récentes de l'American Cancer Society en 2018, le cancer du sein toucherait 1 femme sur 220 avant 40 ans.

CLINIQUE

Le mode de découverte résulte de la palpation d'un nodule du sein dans la majorité des cas. Des cas ont été décrits de patientes chez qui le diagnostic a été posé suite à un bilan

[a]Service de chirurgie cancérologique gynécologique et du sein, Hôpital européen Georges-Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France, [b]Centre du sein, Service de gynécologie et obstétrique, Département femme-enfant, Hôpital de Sion, Avenue du Grand-Champsec 86, 1951 Sion
seidler.steph@gmail.com | danielaemanuela.huber@hopitalvs.ch

INLYTA® est indiqué pour le traitement de patients atteints d'un carcinome rénal avancé (RCC) après échec d'un traitement systémique préalable.[1]



Exemple de patient fictif

Inlyta®
axitinib

Parce que j'ai encore plein de projets...

2nd Line mRCC

INLYTA® (Axitinib). **Indications:** carcinome rénal avancé (RCC) après échec d'un traitement systémique préalable. **Posologie:** 5 mg deux fois par jour. Ajustement posologique possible en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. **Contre-indications:** hypersensibilité à l'axitinib ou à l'un des excipients. **Mises en garde et précautions:** administration concomitante d'inducteurs/inhibiteurs du CYP; événements cardio-pulmonaires chez des patients ayant ou non des antécédents cardiaques, hypertension, troubles de la fonction thyroïdienne, thromboembolie artérielle et veineuse, augmentation de l'hématocrite ou de l'hémoglobine, hémorragies, perforation gastro-intestinale et formation de fistules, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), protéinurie, augmentation des enzymes hépatiques, diminution de la cicatrisation, diminution de la fertilité. **Interactions:** inhibiteurs du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4, substrats du CYP1A2. **Grossesse et allaitement:** Inlyta ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. L'allaitement n'est pas recommandé. **Effets indésirables:** anémie, polycythémie, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, diminution de l'appétit, déshydratation, hyperkaliémie, hypercalcémie, céphalées, troubles gustatifs, vertiges, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, acouphènes, défaillance cardiaque, hypertension, crise hypertensive, hémorragies, événements emboliques et thrombotiques veineux/artériels, dysphonie, toux, détresse respiratoire, troubles gastro-intestinaux dont perforation/formation de fistules, augmentation de l'ALAT, de l'ASAT, de la PAL, de la lipase, de l'amylase; hyperbilirubinémie, syndrome pied-main, éruption, sécheresse cutanée, prurit, alopécie, érythème, arthralgie, courbatures, myalgie, protéinurie, augmentation de la créatinine, fatigue, perte de poids, asthénie, inflammation des muqueuses, entre autres. **Présentation:** comprimés pelliculés à 1 mg: 28, 56; 3 mg: 28; 5 mg: 28, 56; 7 mg: 28 (blister). Catégorie de remise A. **Titulaire de l'autorisation:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zurich. Pour de plus amples informations, voir l'information professionnelle sur le produit, sous www.swissmedicinfo.ch. (V012)

Références:

1. Information professionnelle récente d'INLYTA® (axitinib), www.swissmedicinfo.ch

1008865 PP-INL-CHE-0070 May 2019

Pfizer Oncology

d'imagerie effectué dans un contexte d'infertilité.[8] Un retard diagnostique potentiel est surtout rapporté durant la grossesse ou lorsque les patientes présentent d'autres symptômes qu'une masse palpable.[9,10] Cette clinique se traduit par une taille tumorale plus importante que les tumeurs détectées par dépistage. Dans notre série valaisanne, 61% des patientes présentent une tumeur au stade T2 (> 2 cm), voire plus avancée. Plusieurs auteurs mettent en évidence de manière significative des tumeurs de plus grande taille avant 40 ans.[11,12] De même, une atteinte ganglionnaire axillaire a été découverte dans un cas sur deux de notre série. En outre, plus les patientes sont âgées, plus la proportion de tumeurs de petite taille et localisées au sein augmente.

Ainsi, dans notre série, le mode de présentation chez les patientes jeunes était une maladie localisée au sein dans 45% des cas, locorégionale avec envahissement ganglionnaire dans 50% des cas et d'emblée métastatique dans 5% des cas, une distribution comparable aux publications. Dans la population dépistée, l'atteinte ganglionnaire était présente dans moins de 30% des cas.

ANAMNÈSE FAMILIALE ET MUTATIONS GÉNÉTIQUES

Les prédispositions génétiques et familiales ont une prépondérance d'autant plus élevée chez les jeunes patientes atteintes d'un cancer du sein.

L'anamnèse familiale positive chez les femmes de moins de 35 ans serait associée à un risque relatif de 3,22 et serait même le seul facteur de risque associé au cancer triple négatif (TN).[13,14]

Les mutations génétiques et les cancers familiaux sont plus prévalents chez les jeunes patientes. La mutation des gènes *Breast Cancer 1* (*BRCA1*) et *Breast Cancer 2* (*BRCA2*) compte pour 10% des cancers du sein chez la femme jeune, alors qu'elle représente 3% de l'ensemble des cancers du sein.[15] Elle est fortement associée au cancer TN. D'autres mutations génétiques de pénétrances haute et intermédiaire, responsables de syndromes familiaux de cancer, ont été identifiées et sont recherchées selon les indications auprès d'un oncogénéticien. Ces syndromes sont rares et les plus importants comprennent les syndromes de Li-Fraumeni (mutation de *p53*), de Cowden (*Phosphatase and TENsin homolog* (*PTEN*)) et de Peutz-Jeghers (*Serine/Threonine Kinase 11* (*SKT11*)). La mutation de *Checkpoint Kinase 2* (*CHEK2*) expose à un risque doublé de cancer du sein, mais pas à une survenue précoce, contrairement au syndrome de Li-Fraumeni lors duquel une femme sur deux présentera un premier cancer avant 30 ans. Le spectre des syndromes familiaux de cancer est résumé dans le **tableau 1**. En cas de mutation identifiée, la prise en charge pourra varier dans un second temps, notamment l'indication à une chirurgie prophylactique controlatérale ou à un dépistage précoce par imagerie par résonance magnétique (IRM), ou encore la contre-indication à une irradiation en présence d'une mutation de *p53*.

AUTRES FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque traditionnels du cancer du sein tels que l'âge de la ménarche, la parité et l'allaitement semblent moins importants chez la femme jeune.

D'autres facteurs ont fait l'objet de recherches, notamment sur l'effet de la pilule exposant à un léger surrisque,[16] qui diminue après l'utilisation. La parité est un facteur protecteur reconnu après la ménopause, mais il y aurait une augmentation transitoire du risque de cancer durant les quinze années suivant l'accouchement.[17]

L'obésité est un facteur de risque et pronostic du cancer post-ménopausique ainsi qu'en préménopause.[18]

Un antécédent d'irradiation thoracique dans l'enfance, en particulier pour traiter le lymphome de Hodgkin, est associé à un risque de 10% de cancer du sein avant 45 ans.[1]

TABLEAU 1 **Syndromes familiaux de cancer avec prédisposition pour le sein**

BRCA1: Breast Cancer 1; BRCA2: Breast Cancer 2; CHEK2: Checkpoint Kinase 2; PALB2: Partner And Localizer of BRCA2; PTEN: Phosphatase and TENsin homolog; STK11: serine/threonine kinase 11; TP53: Tumor Protein 53.
Le tableau indique les gènes impliqués, le risque de cancer du sein et les autres néoplasies associées.

Gène impliqué	Syndrome clinique	Risque de cancer du sein sur toute la vie	Risque d'autres cancers
BRCA1	Cancer héréditaire du sein et de l'ovaire	57%	Ovaire (40%); cancers de la prostate et du pancréas, cancers digestifs, mélanome
BRCA2	Cancer héréditaire du sein et de l'ovaire	57%; risque augmenté de 2e cancer du sein et de cancer du sein chez l'homme	Ovaire (18%); autres (cf. *BRCA1*)
STK11	Syndrome de Peutz-Jeghers	55%	Ovaire (55%); cancers digestifs
TP53	Syndrome de Li-Fraumeni	50%	Sarcome, leucémie, cancers de la surrénale et du cerveau
PTEN	Syndrome de Cowden	85,2%	Cancers colorectal, rénal, de l'endomètre et de la thyroïde
CHEK2	Cancer héréditaire du sein	37%; risque augmenté de 2e cancer du sein et de cancer du sein chez l'homme	Cancers colorectal, de la thyroïde et du rein
PALB2	Cancer héréditaire du sein	33 à 58%	Cancers de la prostate et du pancréas
ATM	Ataxie télangiectasie	Risque doublé de cancer du sein par rapport à la population générale	Lymphomes et leucémies

(*Adapté de réf.*[49], *avec autorisation*)

IMAGERIE

L'échographie représente l'examen clé pour l'investigation de pathologies mammaires chez la femme jeune en raison de la densité élevée des seins. Elle est complétée par une mammographie à discrétion du radiologue. L'IRM est souvent difficile à interpréter et ses indications diagnostiques sont l'histologie lobulaire, et la suspicion de lésions multifocales. L'IRM mammaire peut être utilisée dans le dépistage chez les patientes préménopausées porteuses de mutation génétique *BRCA*, dans le but d'éviter l'irradiation répétée par mammographie. Le collège américain des radiologues recommande de débuter le dépistage par mammographie dès 40 ans chez les patientes à haut risque familial.[19]

Le dépistage personnalisé (étude MyPeBS) et, en France, la mise en place d'une consultation à 25 ans pour information sur la prévention et le dépistage, sont des pistes futures pour aboutir à un diagnostic précoce.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les pathologies mammaires bénignes (kystes, fibroadénomes) étant plus fréquentes, l'imagerie oriente le diagnostic différentiel et la biopsie permet de trancher en cas de doute.

Les affections inflammatoires telles que la mastopathie fibreuse diabétique et la granulomatose idiopathique chronique, qui touchent les femmes entre 20 et 40 ans avec terrain auto-immun, entrent dans le diagnostic différentiel, de même que les infections chroniques (actinomycose, tuberculose), qui miment souvent des pathologies tumorales, notamment le carcinome inflammatoire. Parmi les néoplasies localisées au sein, on trouve le sarcome primaire, qui touche les femmes jeunes sans antécédent d'irradiation, contrairement au sarcome radio-induit. Bien que rares, il s'agit de tumeurs très agressives avec un comportement tumoral différent des carcinomes mammaires épithéliaux.

CARACTÉRISTIQUES TUMORALES

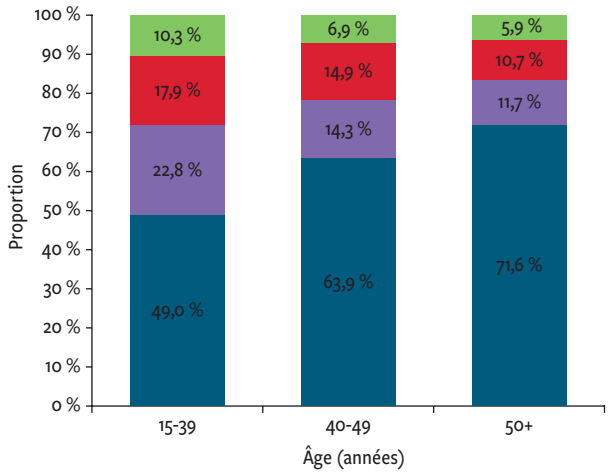
Hormis une taille tumorale plus importante, des facteurs de comportement tumoral agressif semblent intervenir. D'après notre série et plusieurs autres (**figure 1**),[1-5] les tumeurs agressives, telles que le cancer TN et HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) surexprimé, sont surreprésentées chez les jeunes patientes par rapport aux patientes plus âgées (TN 18 vs 10%, HER2+ (incluant luminal B) 33 vs 16%).

Les patientes jeunes présentent également davantage de tumeurs de haut grade (70%) et proliférantes (marqueur de la multiplication cellulaire Mib 1 > 70%) que les patientes plus âgées.[20] De manière surprenante, les cancers hormonodépendants, habituellement de bon pronostic, manifestent un comportement moins favorable chez les femmes jeunes, et sont associés à un risque de décès spécifique significatif pour le luminal A (*Hazard Ratio* (HR): 2,1; intervalle de confiance (IC) 95%: 1,4-3,2) et le luminal B (HR: 1,4; IC 95%: 1,1-1,9).[21]

Finalement, le carcinome inflammatoire, ou mastite carcinomateuse, qui n'est pas un sous-type biologique mais un mode de présentation clinique particulièrement agressif, avec lymphangite carcinomateuse et atteinte cutanée, compte pour 2% de tous les cas de cancer du sein,[22] 6% dans notre série valaisanne de patientes de moins de 45 ans.

FIG 1 Distribution des sous-types immunohistochimiques en fonction de l'âge

En bleu: luminal A; en violet: luminal B; en rouge: triple négatif; en vert: *HER 2* surexprimé.



(*Adaptée de réf.*[13], *avec autorisation*)

TRAITEMENT

Le traitement est guidé par les caractéristiques tumorales (taille, statut ganglionnaire, récepteurs hormonaux, grade, indice de prolifération) comme chez les patientes plus âgées.

Au vu de la taille tumorale, de l'envahissement ganglionnaire et de la fréquence plus importante de tumeurs TN, les patientes jeunes bénéficient plus souvent d'une chimiothérapie néoadjuvante.[10] Dans notre série, 40% d'entre elles ont eu une chimiothérapie néoadjuvante, 38,5% une mastectomie (vs moins de 30% chez les patientes de plus de 50 ans) et 70% une radiothérapie adjuvante.

L'hormonothérapie, pour les patientes à haut risque de récidive (< 35 ans, grade 3, > 4 ganglions atteints, non ménopausées par la chimiothérapie), consiste en la prescription d'un inhibiteur de l'aromatase pour 5 à 10 ans, en plus d'un agoniste de la gonadolibérine (GnRH) (ou d'une ovariectomie). Les études SOFT (tamoxifène/tamoxifène + suppression ovarienne/exémestane et suppression ovarienne) et TEXT (suppression ovarienne + tamoxifène ou exémestane)[23,24] ont montré une augmentation de la survie sans récidive avec l'association exémestane et suppression de la fonction ovarienne. Pour les patientes à bas risque, il s'agit de tamoxifène seul.

En raison des risques tératogènes, une contraception non hormonale doit être proposée chez les femmes en âge de procréer. Les contraceptifs hormonaux sont contre-indiqués indépendamment du sous-type biologique.

L'hormonothérapie est grevée d'effets secondaires (symptômes ménopausiques, ostéoporose) et la non-adhérence au traitement s'observe jusque chez 30 à 40% des patientes.[25]

En ce qui concerne la ménopause précoce et le risque d'ostéoporose, les agonistes du GnRH abaissent le risque d'insuffisance ovarienne précoce de 30 à 14%,[26] et l'adjonction de bisphosphonates est recommandée sur la base d'avis d'experts si une ostéoporose survient.[2] Les possibilités de traitement médicamenteux des symptômes climactériques comprennent le changement ou l'adaptation de la posologie de l'hormonothérapie, et l'adjonction de cimifémine ou d'antidépresseur.[27]

PRONOSTIC ET RÉCIDIVE

Le taux de survie à 5 ans est de 84% pour les femmes de moins de 40 ans, alors qu'il est de 90% pour l'ensemble des cancers du sein.[28,29] Ceci s'explique d'une part par des caractéristiques tumorales plus agressives et d'autre part du fait d'une moindre adhérence à l'hormonothérapie adjuvante.[30]

Le taux de récidive est plus élevé chez les jeunes femmes après chirurgie conservatrice (15% chez celles de moins de 35 ans vs 3% chez les femmes âgées de 45 à 49 ans), sans impact toutefois sur la survie.[31] Le risque d'atteinte controlatérale se monte à 0,5% par an.[32]

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

Jusqu'à un quart des patientes remettront en cause les propositions thérapeutiques du fait d'inquiétudes concernant la fertilité.[33] Bien que ne touchant pas directement les organes reproducteurs, le cancer du sein est la deuxième cause de non-réalisation de projet de grossesse après le cancer du col utérin (**figure 2**).[34]

En raison du potentiel effet gonadotoxique de certaines chimiothérapies, les patientes en âge reproductif avec un plan familial inachevé devraient être adressées à un spécialiste en médecine de la reproduction avant l'initiation de la thérapie.

L'altération de la fertilité dépendra de l'âge de la patiente au moment du diagnostic, de sa réserve ovarienne initiale et du type de chimiothérapie, les molécules étant classées en fonction de leur gonadotoxicité. L'utilisation d'agonistes du GnRH permet un blocage ovarien et limite ainsi l'altération folliculaire, avec de bons résultats en termes de récupération de la fonction ovarienne et grossesses obtenues, mais n'est pas considérée comme une technique de préservation de la fertilité à proprement parler. Celle-ci peut se faire selon trois techniques en fonction de l'âge et du statut relationnel de la patiente: prélèvement de cortex ovarien, prélèvement d'ovocytes immatures ou matures et cryoconservation d'embryons (**tableau 2**).[35]

L'hormonothérapie adjuvante prescrite généralement durant 5 ans représente une contre-indication à une grossesse et ceci doit également être pris en compte chez les patientes diagnostiquées soit au milieu de la trentaine, qui souhaiteront débuter un projet de grossesse en fin d'hormonothérapie, soit autour de la quarantaine, à un moment où la réserve folliculaire s'épuise.

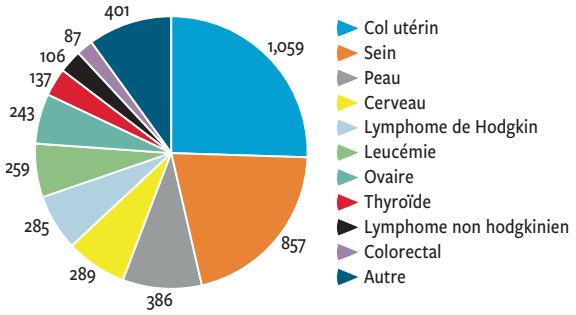
De récents travaux révèlent une diminution significative de l'hormone antimüllérienne (AMH), témoin de la réserve ovarienne, chez les patientes porteuses de mutation *BRCA1*,[36,37] d'où la nécessité de les identifier afin de leur offrir les meilleures chances.

Le Réseau romand de cancer et fertilité permet une évaluation multidisciplinaire rapide, la prise de contact se fait au 079 503 60 99. Grâce au travail de la Ligue suisse contre le cancer, la prise en charge est maintenant assurée par les caisses maladie.

CANCER DU SEIN ET GROSSESSE

Le cancer du sein est le principal cancer compliquant une grossesse, il est suivi par le cancer du col et le mélanome.

FIG 2 Causes de grossesses non obtenues, répartition par antécédent de cancer



(*Adaptée de réf.*[34], *avec autorisation*)

TABLEAU 2 Méthodes de préservation de la fertilité avec taux d'efficacité et contraintes

Conservation	Résultats	Limites
Embryon	• 25% de naissances par embryon congelé	• Patiente pubère • Partenaire • Stimulation ovarienne: délai de 2 semaines • Hyperœstrogénie • Ponction ovarienne
Ovocyte mature	• 5,7% de naissances par ovocyte congelé • 34% de naissances par transfert d'embryon	• Patiente pubère • Stimulation ovarienne: délai de 2 semaines • Hyperœstrogénie • Ponction ovarienne
Ovocyte immature et maturation *in vitro*	• 5000 naissances dans lemonde	• Patiente pubère • Ponction ovarienne • Fragilité cytoplasme et fuseau
Cortex ovarien	• Nombreux follicules primordiaux • 60 naissances dans le monde • 21% de grossesses en moyenne	• Laparoscopie • Micrométastases et risque de réintroduction de la maladie

(*Adapté de réf.*[50], *avec autorisation*)

On considère qu'un cancer est associé à la grossesse lorsqu'il survient durant la grossesse et l'année suivant l'accouchement ou durant l'allaitement. Il concernerait jusqu'à 14% des cas de cancer du sein chez la femme jeune selon les tranches d'âge étudiées.[38] Tout nodule mammaire doit faire l'objet d'une exploration radiologique: l'échographie est l'examen de première intention, la mammographie est réalisable avec un tablier de plomb protégeant le fœtus et l'IRM est de préférence réalisée sans injection de gadolinium. La tomographie par émission de positons (PET-scan) est contre-indiquée.[39]

Ainsi, jusqu'à 10% des cas de cancer chez les femmes jeunes sont diagnostiqués en cours de grossesse. Cela est dû à l'augmentation de l'incidence des cancers du sein d'une part, et à un âge maternel lors de la première grossesse plus élevé d'autre part. La parité offre un effet protecteur sur le long terme, mais il y aurait une augmentation transitoire du risque durant une dizaine d'années après l'accouchement,[38] en raison des modifications glandulaires accrues associées à un échappement au système immunitaire par modulation du *Human Leukocyte Antigen* (HLA)-G, un phénomène d'immunotolérance physiologique durant la grossesse. Jusqu'à 10 ans après l'accouchement, les patientes ont un risque de métastatisation significativement plus élevé que les nullipares, même après ajustement de l'âge et des caractéristiques biologiques.[40]

La prise en charge d'un cancer du sein durant la grossesse doit se rapprocher le plus possible de celle que l'on proposerait en fonction des caractéristiques tumorales si la patiente n'était pas enceinte.[41] Les modalités thérapeutiques en fonction du terme sont illustrées dans la **figure 3**.[42] L'interruption de la grossesse ne modifie pas le pronostic au-delà du premier trimestre et n'est donc plus préconisée pour des motifs médicaux. La technique du ganglion sentinelle est réalisable, mais le bleu patenté est à éviter en raison du risque accru de réaction anaphylactique. Un arrêt de la chimiothérapie est préconisé 2 à 3 semaines avant l'accouchement et on ne recommande pas de déclenchement avant 37 semaines d'aménorrhée (SA), sauf pour raison obstétricale. Les implications néonatales sont principalement dues à la prématurité induite.[43] La prise en charge des cancers du sein diagnostiqués en postpartum suit celle des cancers non associés à la grossesse.

GROSSESSE ET CONTRACEPTION APRÈS UN CANCER DU SEIN

Les recommandations de contraception sont les mêmes que durant les traitements, à savoir stérilet en cuivre, préservatif ou stérilisation tubaire.

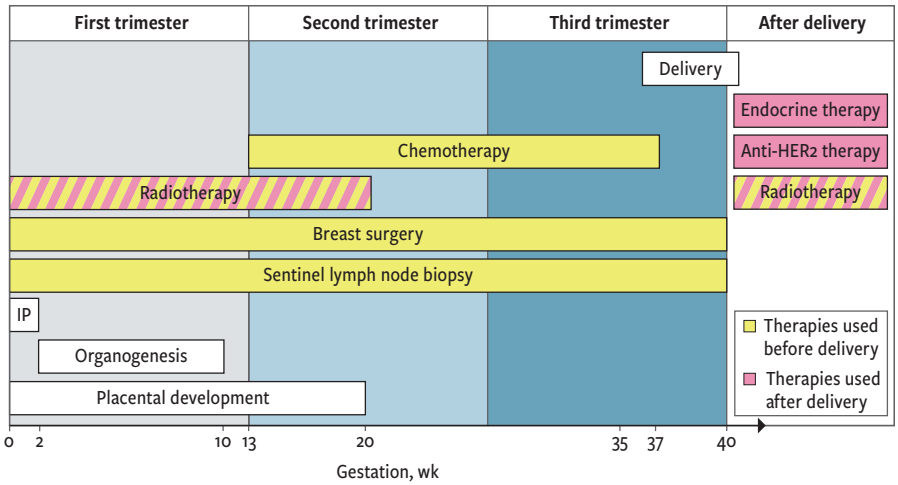
Moins de 10% des patientes avec antécédent de cancer du sein débutent une grossesse après le traitement.[34] Il n'existe cependant pas de contre-indication, même en présence d'antécédent de cancer hormonodépendant.[44] Les données publiées ne révèlent pas de diminution de la survie sans maladie,[45,46] sous réserve de l'effet *healthy mother* (effet de biais potentiel selon lequel les patientes en bonne santé seulement initieraient une grossesse et non celles dont la maladie progresse). Il est recommandé d'attendre 2 à 3 ans après l'arrêt des traitements pour la conception, le risque de rechute étant élevé les deux premières années. L'allaitement n'est pas contre-indiqué.

Ces délais sont problématiques pour les patientes de 35 à 40 ans, chez qui la réserve ovarienne aura décliné d'ici la fin des traitements. L'étude prospective POSITIVE de l'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) autorise une pause dans l'hormonothérapie (après 2 ans) afin de pouvoir mettre en route une grossesse, la durée restante de l'hormonothérapie sera reprise après la fin de l'allaitement pour compléter 5 ans au total. Un délai de 3 mois après la fin de l'hormonothérapie est nécessaire avant d'initier une grossesse.

CONSEIL GÉNÉTIQUE

Le conseil génétique est indiqué chez toutes les patientes de moins de 40 ans et les autres indications peuvent être trouvées dans les recommandations suisses.[47]

FIG 3 Schéma des options thérapeutiques compatibles avec chaque trimestre de la grossesse



(*Adaptée de réf.*[42], *avec autorisation*)

Le panel teste 10 gènes de haute pénétrance (*BRCA1*/*BRCA2*, *p53*, *PTEN*) ainsi que de pénétrance modérée à élevée, et l'indication au conseil génétique est déterminée en fonction de l'anamnèse familiale par l'oncogénéticien.

La prise en charge des patientes porteuses d'une mutation *BRCA1*/*BRCA2* est réalisée au niveau mammaire, par surveillance IRM annuelle dès 25 ans, et au niveau pelvien, par contrôle gynécologique bisannuel dès 30 ans ou 5 ans avant l'âge auquel la première personne de la famille a été touchée par une tumeur. La chirurgie préventive par mastectomie bilatérale réduit le risque de récidive de 95%, même si le bénéfice en termes de survie est moins reconnu, et peut être discutée si la patiente le souhaite. L'annexectomie est indiquée dès 35 à 40 ans (*BRCA1*/*BRCA2*) ou après réalisation du plan familial. Une surveillance par autoexamen mammaire dès 35 ans préconisé chez les hommes porteurs de la mutation. En cas de mutation *BRCA2* et d'anamnèse familiale de cancer du pancréas, une surveillance pourra être discutée. Le dépistage de la mutation est proposé chez les membres de la famille qui le souhaitent.[48]

Pour les patientes avec mutation de *p53* (syndrome de Li-Fraumeni), une IRM annuelle du corps entier sert de dépistage des autres néoplasies associées au syndrome. Les patientes avec mutation de *p53* et *ATM* ont un risque accru de développer des tumeurs secondaires et la radiothérapie est donc contre-indiquée. Ce principe d'épargne des sources ionisantes chez des jeunes patientes ou avec antécédent d'irradiation thoracique est applicable au vu des risques d'expositions répétées cumulées sur toute une vie.

Le suivi des patientes présentant d'autres mutations sera généralement effectué par IRM mammaire annuelle[2] et l'indication à un dépistage d'autres organes cibles sera élaborée par l'oncogénéticien.

RÉPERCUSSIONS PSYCHOSOCIALES

Les répercussions psychosociales d'un diagnostic de cancer chez une femme jeune ne sont pas détaillées dans cet article. Mentionnons toutefois que près de la moitié des patientes sous hormonothérapie présente des symptômes dépressifs. De plus, les problématiques de garde d'enfants en bas âge, de reprise du travail, de sexualité et d'image corporelle doivent inciter à offrir un réseau de soutien à la patiente.

CONCLUSION

Le cancer du sein chez la femme jeune n'est pas une rareté et les caractéristiques tumorales et thérapeutiques des patientes de notre série sont comparables aux données publiées. Il n'existe pas d'uniformité dans les publications concernant la limite d'âge d'une femme considérée comme jeune, malgré la définition de la conférence de consensus BCY3, mais les caractéristiques biologiques et les possibilités de préservation de la fertilité situent cette tranche autour de 40 ans.

Les patientes jeunes présentent des tumeurs plus avancées, de plus grande taille avec envahissement ganglionnaire plus fréquent. Les sous-types histologiques sont plus souvent moins favorables et les tumeurs plus agressives. Les récidives sont plus fréquentes et l'âge apparaît comme un facteur de risque de récidive indépendant.

Pour ces femmes en âge reproductif, la question de la préservation de la fertilité doit être abordée avec celles dont le plan familial n'est pas achevé. De plus, certaines particularités s'appliquent autour de la prise en charge du cancer en cours de grossesse. La proportion plus importante de prédispositions génétiques implique une consultation oncogénétique afin d'optimiser le traitement, le suivi et la prévention secondaire.

Ainsi, le cancer du sein chez la femme jeune se distingue du cancer de la femme ménopausée tant par ses facteurs de risque et son mode de découverte que par le comportement tumoral. Il mérite une prise en charge spécifique, sans mentionner les conséquences économiques et psychosociales qu'il engendre chez des patientes en âge de travailler et avec des familles à charge.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'investigation de tout nodule palpé ou symptôme mammaire par un bilan d'imagerie de base permettra de déterminer l'indication à une biopsie et, si nécessaire, le suivi
- Le conseil génétique permet de détecter les patientes qui bénéficieront d'une recherche de mutation (les femmes de moins de 40 ans et les autres en fonction de l'anamnèse familiale) et proposera un suivi adapté
- La préservation de la fertilité doit être abordée et la patiente référée à un spécialiste de médecine de la reproduction avant l'initiation des traitements en cas de plan familial inachevé

1 Narod S. Breast cancer in young women. Nat Rev Clin Oncol 2012;9:460-70.
2 *Paluch-Simon S, Pagani O, Partridge A, et al. 3rd ESO-ESMO Breast Cancer in Young Women International Conference (BCY3). Breast 2017;35:203-17.
3 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424.
4 Assi H, Khoury KE, Dbouk H, et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. J Thorac Dis 2013;5(Suppl.1):S2-8.
5 Leclère B, Molinié F, Trétarre B, et al. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: a GRELL cooperative study. Cancer Epidemiol 2013;37:544-9.
6 Bodmer A, Feller A, Bordoni A, et al. Breast cancer in younger women in Switzerland 1996-2009: A longitudinal population-based study. Breast 2015;24:112-7.
7 Bouchardy C, Fioretta G, Verkooijen HM, et al. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. Br J Cancer 2007;96:1743-6.
8 Greenwood, et al. Outcomes of screening mammography in women less than 40 prior to fertility treatment: a

retrospective pilot study. Clin Imaging 2020;59:109-13.
9 Menes, et al. Time to Cancer Diagnosis in Young Women Presenting to Surgeons with Breast-Related Symptoms: A Population-Based Cohort Study. J Womens Health (Larchmt) 2019;epub ahead of print.
10 Partridge A, Hughes ME, Ottesen RA, et al. The effect of age on delay in diagnosis and stage of breast cancer. Oncologist 2012;17:775-82.
11 Warner ET, Colditz GA, Palmer JR, et al. Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: Are there differences before and after age 40?. Breast Cancer Res Treat 2013;142:165-75.
12 Shoemaker M, White M, Wu M, et al. Differences in breast cancer incidence among young women aged 20-49 years by stage and tumor characteristics, age, race, ethnicity, 2004-2013. Breast Cancer Res Treat 2018;169:595-606.
13 Keegan T, Press D, Tao L, et al. Occurence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. Breast Cancer Res 2012;14:R55.
14 Partridge AH, et al. Breast cancer in younger women. Diseases of the Breast. chapitre 85, 4e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
15 Malone K, Daling J, Neal C, et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. Cancer 2000;88:1393-402.
16 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996;347:1713-27.
17 Polyak K, Breast cancer and pregnancy: the other side of the coin. Cancer Cell 2006;9:151-3.
18 Loi S, Milne R, Friedlander M, et al. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1686-91.
19 Monticciolo D, Newell M, Moy L, et al. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. J Am Coll Radiol 2018;15:408-14.
20 Sabiani L, Houvenaeghel G, Heinemann M, et al. Pathologic features and molecular phenotype. Breast 2016;29:109-16.
21 Partridge A, Hughes M, Warner E, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. J Clin Oncol 2016;34:3308-14.
22 Hance K, Anderson W, Devesa S,et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst 2005;97:966-75.
23 Pagani O, Regan MM, Francis PA, et al. TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group, Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2014;371:1358-9.
24 Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med 2018;379:122-37.
25 Hershman D, Kushi L, Shao T, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. J Clin Oncol 2010;28:4120-8.
26 Lambertini M, Moore H, Leonard R, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. J Clin Oncol 2018;36:1981-90.
27 Ganz P, Greendale G, Petersen L, et al. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial., J Natl Cancer Inst 2000;92:1054-64.
28 2019-2020. www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf
29 Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. Eeur J Cancer 2005;41:1446-52.
30 Hershman DL, Kushi LH, Hillyer GC, et al. Psychosocial factors related to non-persistence with adjuvant endocrine therapy among women with breast cancer: the Breast Cancer Quality of Care Study (BQUAL). Breast Cancer Res Treat 2016;157:133-43.
31 Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. Cancer 2004;100:688-93.
32 Hartman M, Czene K, Reilly M, et al. Genetic implications of bilateral breast cancer: a population based cohort study. Lancet Oncol 2005;6:377-82.
33 Ruddy KJ, Gelber S, Tamimi RM, et al. Prospective Study of Fertility Concerns and Preservation Strategies in Young Women with Breast Cancer. J Clin Oncol 2014;32:1151-6.
34 Anderson RA, Brewster DH, Wood R, et al. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. Hum Reprod 2018;33:1281-90.
35 *Vulliemoz N, Gaitzsch H, Primi MP, et al. Techniques de préservation de la fertilité chez la femme en âge de procréer. Rev Med Suisse 2014;10:1961-2.
36 Giordano S, Garrett-Mayer E, Pavone ME. Association of BRCA1 Mutations with Impaired Ovarian Reserve: Connection Between Infertility and Breast/Ovarian Cancer Risk. J Adolesc Young Adult Oncol 2016;5:337-43.
37 Porcu E, Cillo GM, Cipriani L, et al. Impact of BRCA1 and BRCA2 mutations on ovarian reserve and fertility preservation outcomes in young women with breast cancer. J Assist Reprod Genet 2020;37:709-15.
38 Genin AS, Lesieur B, Gligorov J, et al. Pregnancy-associated breast cancers: do they differ from other breast cancers in young women?. Breast 2012;21:550-5.
39 Ahn BY, Kim H, Moon W, et al. Pregnancy and lactation associated breast cancer: mammography and sonographic findings. J Ultrasound Med 2003;22:491-7.
40 Goddard E, Bassale S, Schedin T, et al. Association Between Postpartum Breast Cancer Diagnosis and Metastasis and the Clinical Features Underlying Risk. JAMA Netw Open 2019;2:e186997.
41 *Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet 2012;379:570-9.
42 Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. JAMA Oncol 2015;1:1145-53.
43 Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and neonatal outcomes. J Clin Oncol 2010;28:683-9.
44 Petignat P, Bonnefoi H. Grossesse après cancer du sein. Rev Med Suisse 2000;4:1176-80.
45 Azim HA, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. J Clin Oncol 2013;31:73-9.
46 Lambertini M, Kroman N, Ameye L, et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. J Ntl Cancer Inst 2018;110:426-9.
47 *Chapuis P, Bolliger B, Bürki N, et al. Swiss Guidelines for Counseling and Testing: Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancer. Bull Med Suisses 2017;98:682-4.
48 NCCN Guidelines for Detection, Prevention and Risk Reduction Genetic/Familial High-risk Assessment. Breast and Ovarian 2016.
49 Zeichner SB, Stanislaw C, Meisel JL. Prevention and screening in hereditary breast and ovarian cancer. Oncology 2016;30:896-904.
50 Chabbert-Buffet N, Bats AS, Belkacemi Y, et al. Référentiel AP-HP sur la préservation de la fertilité féminine. Paris: Assistance publique des hôpitaux de Paris; 2016.

* **à lire**
** **à lire absolument**

QCM D'AUTO-ÉVALUATION

Testez vos connaissances...

Cancer de la prostate métastatique hormonosensible: l'hormonothérapie, oui, mais pas seulement!

(*voir article p. 1098*)

1. Que peut-on proposer à un patient de 75 ans en excellent état général chez qui l'on découvre un cancer de la prostate d'emblée multimétastatique?

- ☐ **A.** Une suppression androgénique associée à un traitement par docétaxel en l'absence de contre-indication
- ☐ **B.** Une suppression androgénique associée à une hormonothérapie de nouvelle génération
- ☐ **C.** Une suppression androgénique seule étant donné l'âge avancé
- ☐ **D.** Les meilleurs soins de support
- ☐ **E.** L'adresser à un oncologue

Mélanome localement avancé et métastatique: nouveautés

(*voir article p. 1092*)

4. Un mélanome de l'épaule droite, muté *BRAF* V600E, est excisé complètement chez un patient de 60 ans sans marge. Des adénopathies axillaires droites sont palpables. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ **A.** Une recherche du ganglion sentinelle doit être effectuée avec la reprise de marge
- ☐ **B.** Un traitement d'IPCI est indiqué après chirurgie
- ☐ **C.** La combinaison de vémurafénib/cobimétinib est un traitement adjuvant validé
- ☐ **D.** En cas de métastase, des BRAFi/MEKi sont à proposer en première intention

Cancer du poumon à petites cellules: prise en charge et nouveautés

(*voir article p. 1079*)

2. Une patiente de 55 ans est diagnostiquée d'un CPPC avec métastases hépatiques et osseuses et traitée par carboplatine, étoposide et atézo avec excellente tolérance suivis d'une RT thoracique et maintenance par atézo. Après 10 mois de maintenance, on constate une progression hépatique et pulmonaire. Parmi les propositions thérapeutiques suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ **A.** Carboplatine et étoposide plus durvalumab
- ☐ **B.** Lurbinectedine
- ☐ **C.** Ipilimumab plus nivolumab
- ☐ **D.** Carboplatine et étoposide

Cancer du sein: perspectives de médecine intégrative

(*voir article p. 1102*)

5. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ **A.** La méditation peut réduire l'anxiété et le stress liés au cancer ou à ses traitements
- ☐ **B.** Il a été démontré que les injections de lectine de gui associées à la chimiothérapie améliorent la survie
- ☐ **C.** L'observation d'effets indésirables de produits «naturels» doit être signalée aux centres de pharmacovigilance
- ☐ **D.** L'acupuncture a montré un bénéfice contre les arthralgies liées aux inhibiteurs de l'aromatase et les nausées chimio-induites

Immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et toxicité dermatologique

(*voir article p. 1086*)

3. Devant un rash maculopapuleux apparu 5 semaines après l'instauration d'un traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) et présent uniquement sur le torse, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) correcte(s)?

- ☐ **A** Une prise de sang est absolument nécessaire
- ☐ **B.** Le traitement doit toujours être stoppé
- ☐ **C.** Un avis dermatologique est nécessaire
- ☐ **D.** Il s'agit d'une toxicité dermatologique de grade 1 (< 10% de la surface cutanée), qui peut être traitée avec des corticoïdes topiques, sans interruption du traitement d'IPCI

Nouveaux espoirs thérapeutiques dans le carcinome hépatocellulaire

(*voir article p. 1074*)

6. Aujourd'hui, pour un patient en bon état général, sans comorbidités hormis une cirrhose CHILD-A, quel est le traitement de premier choix pour un nouveau diagnostic de carcinome hépatocellulaire avancé et non éligible à un traitement local?

- ☐ **A.** Le sorafénib
- ☐ **B.** Le nivolumab
- ☐ **C.** L'atézolizumab et le bévacizumab
- ☐ **D.** Le régorafénib
- ☐ **E.** Le ramucirumab

Réponses correctes: 1ABE, 2D, 3D, 4B, 5ACD, 6C

Obésité et risque de COVID-19 sévère

Pr ANDRÉ J. SCHEEN[a]

Rev Med Suisse 2020; 16: 1115-9

L'obésité représente un risque accru d'infection COVID-19 sévère, amenant les patients en soins intensifs pour une assistance respiratoire avec risque de décès. Les raisons en sont multiples: altération de la mécanique ventilatoire, présence de comorbidités comme le diabète, l'hypertension ou les apnées obstructives du sommeil, enfin, des réactions immunologique et inflammatoire inappropriées et excessives, possiblement encore accentuées par des dépôts de graisse ectopique intrathoraciques. Ainsi, le COVID-19 pourrait remettre en cause le concept, appelé «obesity paradox», décrit par les médecins intensivistes chez les patients avec détresse respiratoire aiguë. Ces données imposent de renforcer les mesures préventives et curatives chez les patients obèses pour limiter le risque d'évolution défavorable en cas de COVID-19.

Obesity and risk of severe COVID-19

Obesity represents a higher risk of severe COVID-19 infection, which may lead to the requirement of a mechanical ventilation in intensive care units and premature death. The underlying mechanisms are multiple: alteration of the respiratory performance, presence of comorbidities such as diabetes, hypertension or obstructive sleep apnea, finally inadequate and excessive immunological responses, possibly aggravated by ectopic intrathoracic fat depots. Thus, COVID-19 may challenge the so-called «obesity paradox» commonly reported by intensivists in patients with acute respiratory distress syndrome. These findings require reinforced preventive and curative measures among obese patients to limit the risk of progression towards an unfavorable outcome in case of COVID-19.

INTRODUCTION

Le monde entier est confronté à une pandémie d'une infection par un nouveau coronavirus, le SARS-Cov-2, dénommée Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Cette pandémie a abouti à un nombre considérable d'hospitalisations, notamment dans les unités de soins intensifs, avec de nombreux décès à déplorer, en particulier parmi la population âgée.[1]

Le diabète est bien reconnu comme un facteur de risque et la relation diabète-COVID-19 a fait l'objet d'une analyse détaillée dans un article récent de la revue.[2] Cependant, le facteur possiblement confondant de la présence d'une obésité n'a pas été discuté, alors que l'intrication entre diabète de type 2 et excès de poids/obésité est bien connue. En fait, dans les études relatives au COVID-19, au moins celles réalisées en dehors de la Chine (pays dans lequel le morphotype des personnes asiatiques est différent et expose moins à l'excès pondéral), il est rapidement apparu que l'obésité représentait un facteur de risque majeur de voir évoluer la maladie de façon plus sévère, avec la progression vers un état de détresse respiratoire imposant le recours à une assistance ventilatoire.[3-6] Cette liaison dangereuse entre obésité et COVID-19 a fait l'objet d'une prise de position officielle de l'European Association for the Study of Obesity.[7] D'autres caractéristiques démographiques faciles à appréhender sont également davantage à risque d'une évolution défavorable, avec admission dans les unités de soins intensifs (USI), lors d'une infection COVID-19: citons, le sexe masculin et, surtout, le grand âge.[8]

Le but de cet article est de faire le point sur la relation entre obésité et COVID-19 sévère. Nous résumerons les principales données épidémiologiques disponibles, nous analyserons les mécanismes sous-jacents, nous confronterons ces données COVID-19 avec le concept de l'«obesity paradox» décrit précédemment dans les USI et nous terminerons par quelques considérations pratiques.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Risque de développer la maladie virale

L'obésité peut perturber les réponses immunitaires, ce qui rend les patients obèses plus à risque aux infections en général, bactériennes, mais également virales.[9,10] Ce risque accru avait déjà été décrit pour les infections avec le virus influenza,[11] avec la démonstration également d'une durée plus longue de la contagiosité chez les personnes obèses comparée à celle des sujets non obèses.[12] Il n'est pas encore connu si cette observation peut être étendue au COVID-19. Néanmoins, il a été suggéré que, si tel est le cas, la durée de la «quarantaine» (dans les faits, 14 jours) préconisée chez les patients infectés par le coronavirus devrait sans doute être augmentée chez les personnes obèses.[12]

Dans une grande étude réalisée dans la région de New York et portant sur 5700 patients hospitalisés pour COVID-19, 41,7% avaient un indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m² et 19,0% un IMC > 35 kg/m².[13] D'après certaines observations italiennes, confrontée à des données internationales, la relation entre obésité et COVID-19 n'apparaît pas évidente dans l'ensemble de la population, mais est particulièrement nette chez les personnes plus jeunes.[14]

Risque d'assistance en soins intensifs et de ventilation mécanique

L'obésité a été incriminée comme un facteur de risque pour voir la maladie évoluer vers une forme plus sévère de COVID-19,[15] avec, en particulier, la nécessité de recourir à une assistance respiratoire en USI.[16,17]

[a]Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Département de médecine, CHU Liège, Liège Université, 4000 Liège, Belgique
andre.scheen@chuliege.be

Le pourcentage de patients obèses dans les USI nécessitant une ventilation assistée peut varier d'un pays à l'autre, voire d'une région à l'autre à l'intérieur d'un même pays, comme l'illustrent les différences entre les statistiques de Lille[16] et de Lyon,[18] avec, respectivement, 28,2 et 11,3% de patients avec un IMC ≥ 35 kg/m² (**tableau 1**). Ces résultats peuvent résulter non seulement de différences inter-régionales dans la sévérité du COVID-19, mais aussi dans la prévalence de l'obésité dans la population.[18] Il n'est pas étonnant que la proportion de patients obèses chez les malades hospitalisés dans les USI soit élevée aux Etats-Unis, 21% pour un IMC entre 30 et 34 kg/m² et 16% pour un IMC ≥ 35 kg/m².[19] Dans cette étude, si l'on considère les personnes de moins de 60 ans, le risque d'admission en USI ou de ventilation assistée était multiplié par 1,8 si l'IMC était entre 30 et 34 kg/m² et par 3,6 si l'IMC était ≥ 35 kg/m², par rapport aux personnes avec un IMC < 30 kg/m².[19] Dans une autre grande étude réalisée dans la région de New York, l'obésité, en général, et celle de grade 3 (IMC > 40 kg/m²), en particulier, augmentait le risque de devoir être hospitalisé dans le cadre d'une maladie COVID-19, respectivement, de 2,7 et 6,2 fois. Parmi les personnes hospitalisées dans les USI, dont une majorité (68,5%) ont nécessité un ventilation assistée, 33% des patients avaient un IMC entre 30 et 40 kg/m² et 7,3% un IMC > 40 kg/m² (**tableau 1**).[20]

Dans la vaste étude observationnelle française (CORONADO) chez 1317 patients diabétiques hospitalisés, l'IMC ressortait, en analyse multivariée, comme un facteur de risque indépendant du critère primaire composite comportant l'intubation trachéale pour une ventilation mécanique et le décès jusqu'au jour 7 après l'admission. L'atteinte de ce critère en fonction de l'IMC était davantage déterminée par le recours à la ventilation assistée que par le décès.[21] Contrairement à la mort, qui est un critère de jugement non équivoque, la nécessité de recourir à une ventilation assistée est plus difficile à interpréter puisque la décision dépend à la fois de la décision médicale, variable d'un centre à l'autre, et de l'acceptation par le patient (ou par sa famille).

Risque de mortalité

Un risque accru de mortalité chez les patients obèses exposés à des maladies virales, en ce compris à l'influenza, a été rapporté à diverses reprises précédemment et n'est donc pas spécifique au COVID-19.[22] Dans l'étude française CORONADO, déjà mentionnée, chez les patients diabétiques hospitalisés, l'IMC semblait avoir un impact moins important sur la mortalité que sur la ventilation assistée. Par contre, la présence préalable de complications liées au diabète représentait un facteur pronostique indépendant de mortalité.[21]

Alors que plusieurs méta-analyses se sont attachées à étudier l'impact du diabète sur la mortalité (en plus de l'hospitalisation en USI pour ventilation mécanique) liée au COVID-19, avec des odds ratio de 2 à 3 par rapport à la population non diabétique (voir revue[23]), à notre connaissance, aucune méta-analyse n'a, jusqu'à présent, pris en considération l'impact de l'obésité.

INTERPRÉTATIONS MÉCANISTIQUES

Le risque accru des patients obèses d'évoluer vers une plus grande sévérité de la maladie COVID-19 peut résulter de l'intrication de plusieurs mécanismes. Ceux-ci font appel à des troubles de la mécanique ventilatoire, des réactions immunologiques et inflammatoires excessives, une contribution éventuelle de dépôts de graisse ectopiques, ou, plus simplement, la présence de comorbidités fréquemment associées à l'obésité et qui sont connus pour jouer un rôle délétère.[16,24]

Risque lié à la mécanique ventilatoire

Il est connu que l'obésité, en particulier lorsqu'elle est sévère, altère les performances ventilatoires. Les patients obèses ont généralement une diminution de la force des muscles respiratoires, une réduction des volumes pulmonaires efficaces, une augmentation des résistances des voies aériennes et, *in fine*, de moins bons échanges gazeux. Dans les circonstances d'une infection COVID-19 avec atteinte pulmonaire sévère susceptible d'entraîner une hypoxie, il paraît logique de considérer que toutes ces anomalies préexistantes liées à l'obésité contribuent à détériorer la situation clinique, avec évolution plus rapide vers la nécessité d'une ventilation mécanique.[25-27] Par ailleurs, lorsque celle-ci doit être réalisée, la mobilisation d'une personne obèse est plus difficile, en particulier si la ventilation doit se faire avec le patient en position ventrale, comme cela a été recommandé dans les situations d'hypoxie les plus sévères.

Risque lié aux comorbidités

L'obésité est, classiquement associée à différentes morbidités dont plusieurs ont été reconnues accroître le risque de

TABLEAU 1 **Données épidémiologiques sur le risque de complications du COVID-19 chez le patient obèse**

Pourcentage de patients obèses hospitalisés en unités de soins intensifs (USI) pour COVID-19 sévère*. Les résultats sont exprimés par le hasard ratio ou le odds ratio des patients obèses versus non obèses (intervalle de confiance à 95%).
* Nécessitant pour tous ou une grande majorité une assistance respiratoire; ** Patients hospitalisés, non nécessairement en USI; ND: non disponible.

Référence	Pays	IMC > 30 kg/m²	IMC > 35 kg/m²	IMC > 40 kg/m²
Simonnet et coll.[16]	France (Lille)	47,6	28,2	14,5
Caussy et coll.[19]	France (Lyon)	ND	11,3	ND
Lighter et coll.[19]	USA (New York)	21,0 (30-34 kg/m²)	16,0	ND
Petrilli et coll.[20]	USA (New York)	33,0 (30-40 kg/m²)	ND	7,3
Richardson et coll.[13]	USA (New York)**	41,7	19,0	ND

COVID-19 sévère. C'est le cas du diabète,[2,23] de l'hypertension artérielle,[28,29] du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS),[30] de l'atteinte rénale[31,32] ou encore de la stéatose hépatique.[33,34] De plus, l'obésité est connue pour favoriser les thromboses veineuses et augmenter le risque d'embolie pulmonaire, complications fréquemment rencontrées chez les patients COVID-19 et susceptibles d'accroître la mortalité.[35,36]

Problèmes liés à la réaction inflammatoire

L'obésité est caractérisée par une augmentation de la masse grasse. Les sujets les plus à risque sur le plan métabolique ont une adiposité abdominale, avec une accumulation de graisse péri-viscérale, dont les caractéristiques proinflammatoires sont à présent bien reconnues.[37] Il existe des interactions complexes entre le tissu adipeux et le système immunitaire[15,38,39] ainsi qu'entre les perturbations métaboliques et l'inflammation.[40] La contribution de l'inflammation est encore majorée si l'obésité se complique d'un diabète.[41] Il a été suggéré que le tissu adipeux des patients obèses représentait un réservoir accru pour la dissémination du coronavirus, une activation immunitaire et une amplification de la réaction liée aux cytokines.[42]

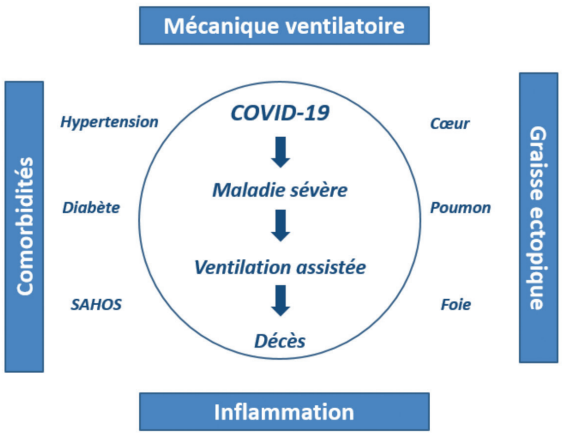
Dépôts ectopiques de graisse

L'obésité est caractérisée par des dépôts ectopiques de graisse, non seulement en périviscéral au niveau abdominal, mais aussi dans les organes mêmes (le foie, le muscle squelettique, le myocarde, notamment). Il existe également des dépôts graisseux intrathoraciques, dans le médiastin, dont le mieux étudié est le tissu graisseux épicardique.[43] Ces dépôts ectopiques ont également été impliqués comme pouvant contribuer à une libération de cytokines inflammatoires dont l'interleukine-6.

L'hypothèse de microdépôts lipidiques dans les poumons, au niveau des espaces alvéolaires interstitiels, a même été avancée.[39] Cette infiltration aggraverait l'infiltrat inflammatoire lié à l'infection virale, ce qui pourrait contribuer à un œdème massif qui entraînerait le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et la nécessité d'une assistance ventilatoire.[17]

FIG 1 Mécanismes susceptibles de contribuer à la gravité d'une infection COVID-19 chez un patient obèse

SAHOS : syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil.



À PROPOS DU CONCEPT «OBESITY PARADOX»

Le concept « obesity paradox » fait écho au fait que les patients très obèses auraient un pronostic plus favorable que les patients moins obèses ou de poids normal dans des diverses situations critiques rencontrées dans les USI, dont le SDRA.[44] Même s'il a fait l'objet de controverses, notamment selon l'âge et la pathologie sous-jacente, une grande étude récente a montré qu'il restait d'actualité.[45] Si les données épidémiologiques disponibles sont confirmées, le COVID-19 serait une situation particulière qui remettrait en cause ce concept « obesity paradox ».[46] Cependant, davantage de données chez des patients avec une obésité extrême (IMC ≥ 40 kg/m²) seraient souhaitables pour pouvoir confirmer cette hypothèse.[15] Le seuil d'IMC au-delà duquel le risque de COVID-19 sévère existe reste encore également à déterminer de façon plus précise,[47] et il ne faut pas oublier de prendre en compte l'influence de l'âge dans cette analyse.[14] En effet, il a été suggéré que l'obésité pourrait faire avancer le COVID-19 sévère vers des âges plus jeunes alors qu'en l'absence d'obésité, ce sont surtout les patients très âgés qui sont les plus à risque de présenter une issue défavorable.[14,48,49] Il est donc indispensable de collecter systématiquement des données anthropométriques bien documentées chez les patients hospitalisés pour COVID-19.[50]

CONSÉQUENCES PRATIQUES

Prévention

La société actuelle est confrontée à deux pandémies, celle de l'obésité connue depuis déjà de nombreuses années, et celle du COVID-19 qui vient d'émerger en ce début d'année 2020.[51] Si l'obésité représente un risque important de développer une maladie COVID-19 plus sévère et si cette pandémie virale est appelée à perdurer, il conviendra donc d'inciter encore davantage à adhérer à des mesures hygiéno-diététiques,[52] privilégiant une alimentation équilibrée saine[53] et une activité physique régulière.[54]

Par ailleurs, à titre préventif également, mais à un stade déjà plus avancé, tout patient obèse présentant les premiers symptômes d'une maladie COVID-19 devra être particulièrement surveillé et hospitalisé rapidement en cas d'évolution péjorative pour prévenir ou, au moins, limiter le risque d'une issue défavorable.

Traitement

Si l'obésité joue un rôle délétère dans l'évolution du COVID-19, des approches thérapeutiques ciblant le tissue adipeux mériteraient sans doute d'être investiguées.[38] Ainsi, si l'excès de tissu adipeux et les dépôts de graisse ectopiques jouent un rôle néfaste en contribuant à activer un orage immunologique et inflammatoire, les patients obèses qui sont hospitalisés pour un COVID-19 sévère pourraient être de bons candidats pour bénéficier de médicaments spécifiques qui ciblent les

actions des cytokines, en particulier de l'interleukine-6, ou encore le système du complément.[17] Certaines données préliminaires favorables ont été rapportées avec le tocilizumab, mais non ciblées spécifiquement dans la population obèse,[55] et des essais complémentaires devraient être réalisés avec cette molécule, ou d'autres apparentées, pour confirmer cette hypothèse dans une pathologie particulièrement complexe qui soulève encore bien des questions.[56]

Impact sur la chirurgie bariatrique

La pandémie du COVID-19 a des répercussions inattendues. La relation entre obésité et COVID-19 va inévitablement poser le problème de la chirurgie bariatrique dans ce contexte. Il conviendra sans doute de modifier les stratégies de sélection avant la chirurgie et de suivi après celle-ci.[57] A ce sujet, un groupe d'experts appartenant à «the Diabetes Surgery Summit consensus conference series» a publié, tout récemment, une série de recommandations pour la prise en charge du patient obèse candidat à une éventuelle chirurgie bariatrique et optimiser son suivi en ces temps de pandémie de COVID-19.[58]

CONCLUSION

L'humanité doit, à présent, faire face à deux pandémies qui se recoupent, celle de l'obésité et celle du COVID-19. Il apparaît de plus en plus évident que l'obésité représente un facteur de risque d'évoluer vers une maladie COVID-19 plus sévère. Celle-ci risque de conduire le patient à un syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessitant une intubation et une ventilation assistée. De multiples mécanismes ont été invoqués et discutés pour expliquer cette évolution rapidement délétère. Les données disponibles, très rapidement collectées en ce début d'année 2020, incitent donc à considérer les patients obèses comme des sujets à risque. Dès lors, il convient d'intensifier à la fois les mesures préventives et curatives pour éviter une évolution péjorative pouvant conduire les patients obèses à des hospitalisations prolongées dans des conditions difficiles, voire au décès.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La pandémie de l'obésité vient d'être rejointe par une nouvelle pandémie, celle du COVID-19
- L'obésité aggrave le pronostic du COVID-19, avec davantage de cas nécessitant une ventilation assistée en soins intensifs
- Le COVID-19 semble donc contredire la notion connue sous le vocable « obesity paradox » chez les patients en détresse respiratoire aiguë
- Tout sujet obèse confronté à un risque de développer une infection COVID-19 mérite donc une surveillance particulièrement attentive
- Les relations obésité-COVID-19 sévère ouvrent de nouvelles voies de recherche ciblant le tissu adipeux, voire certaines perspectives thérapeutiques.

1 Tadini E, Papamidimitriou-Olivgeris M, Opota O, et al. SARS-CoV-2, un point dans la tourmente. Rev Med Suisse 2020;16: 917-23.
2 * Kosinski C, Zanchi A, Wojtusciszyn A. Diabète et infection à COVID-19. Rev Med Suisse 2020;16:939-43.
3 Abbas AM, Fathy SK, Fawzy AT, et al. The mutual effects of COVID-19 and obesity. Obes Med 2020; May 6:100250. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100250. [Epub ahead of print].
4 Muscogiuri G, Pugliese G, Barrea L, et al. Obesity: The «Achilles heel» for COVID-19? Metabolism 2020; Apr 27;108:154251. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154251. [Epub ahead of print].
5 Samuels JD. Obesity and severe COVID-19 disease: a strong association. Obesity (Silver Spring). 2020 May 4. doi: 10.1002/oby.22866. [Epub ahead of print].
6 Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, et al. Association of obesity with disease severity among patients with COVID-19. Obesity (Silver Spring). 2020 Apr 30. doi: 10.1002/oby.22859. [Epub ahead of print].
7 ** Fruhbeck G, Baker JL, Busetto L, et al. European Association for the Study of Obesity Position Statement on the global COVID-19 pandemic. Obes Facts 2020;13:292-6.
8 Fumeaux T. Covid-19: que sait-on des patients admis en soins intensifs ? Rev Med Suisse 2020;16:756.
9 Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. Proc Nutr Soc 2012;71:298-306.
10 Green WD, Beck MA. Obesity altered T cell metabolism and the response to infection. Curr Opin Immunol 2017;46:1-7.
11 Green WD, Beck MA. Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. Ann Am Thorac Soc 2017;14:S406-S9.
12 Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. Acta Diabetol. 2020 Apr 5. doi: 10.1007/s00592-020-01522-8. [Epub ahead of print].
13 Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA. 2020 Apr 22. doi: 10.1001/jama.2020.6775. [Epub ahead of print].
14 Buscemi S, Buscemi C, Batsis JA. There is a relationship between obesity and COVID-19 but more information is needed. Obesity (Silver Spring). 2020 May 12. doi: 10.1002/oby.22883. [Epub ahead of print].
15 * Petrakis D, Margina D, Tsarouhas K, et al. Obesity a risk factor for increased COVID19 prevalence, severity and lethality (Review). Mol Med Rep. 2020 May 5. doi: 10.3892/mmr.2020.11127. [Epub ahead of print].
16 Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity (Silver Spring). 2020 Apr 9. doi: 10.1002/oby.22831. [Epub ahead of print].
17 Watanabe M, Risi R, Tuccinardi D, et al. Obesity and SARS-CoV-2: a population to safeguard. Diabetes Metab Res Rev 2020; Apr 21:e3325. doi: 10.1002/dmrr.3325. [Epub ahead of print].
18 Caussy C, Wallet F, Laville M, et al. Obesity is associated with severe forms of COVID-19. Obesity (Silver Spring). 2020 Apr 21. doi: 10.1002/oby.22842. [Epub ahead of print].
19 Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. doi: 10.1093/cid/ciaa415. [Epub ahead of print].
20 Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalisation and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York city. doi: 10.1101/2020.04.08.20057794.
21 * Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characterstics and prognosis of in-patients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia 2020; doi: 10.1007/s00125-020-05180-x.
22 Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 mortality. Obesity (Silver Spring). 2020 Apr 1. doi: 10.1002/oby.22818. [Epub ahead of print].
23 * Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Diabetes Metab 2020; In press.
24 Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. Circulation. 2020 Apr 22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659. [Epub ahead of print].
25 Costa H, Jacob M, Pereira R, et al. COVID-19 ventilatory phenotypes and obesity: is there a relationship? Obesity (Silver Spring). 2020 May 8. doi: 10.1002/oby.22877. [Epub ahead of print].
26 Severin R, Arena R, Lavie CJ, et al. Respiratory muscle performance screening for infectious disease management following COVID-19: a highly pressurized situation. Am J Med. 2020 Apr 25. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.04.003. [Epub ahead of print].
27 Huang JF, Wang XB, Zheng KI, et al. Obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19. Metabolism 2020; Apr 22;108:154249. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154249. [Epub ahead of print].
28 Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. Cardiovasc Res. 2020 Apr 15. doi: 10.1093/cvr/cvaa097. [Epub

ahead of print].
29 Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020 Apr 11. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.059. [Epub ahead of print].
30 McSharry D, Malhotra A. Potential influences of obstructive sleep apnea and obesity on COVID-19 severity. J Clin Sleep Med. 2020 May 1. doi: 10.5664/jcsm.8538. [Epub ahead of print].
31 Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. Nephron 2020; Mar 23:1-9. doi: 10.1159/000507305. [Epub ahead of print].
32 Kissling S, Pruijm M. Vue sur le COVID-19 depuis la néphrologie. Rev Med Suisse 2020;16:842-4.
33 Zheng KI, Gao F, Wang XB, et al. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. Metabolism 2020; Apr 19;108:154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244. [Epub ahead of print].
34 Prins GH, Olinga P. Potential implications of COVID-19 in non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2020 Apr 19. doi: 10.1111/liv.14484. [Epub ahead of print].
35 Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost. 2020 Apr 22. doi: 10.1111/jth.14869. [Epub ahead of print].
36 Casini A, Fontana P, Glauser F, et al. Risque thrombotique veineux induit par le SARS-CoV-2 : prévalence, recommandations et perspectives. Rev Med Suisse 2020;16:951-4.
37 Esser N, L'Homme L, De Roover A, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. Diabetologia 2013;56:2487-97.
38 Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, et al. Targeting the adipose tissue in COVID-19. Obesity (Silver Spring). 2020 Apr 21. doi: 10.1002/oby.22844. [Epub ahead of print].
39 Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. Obesity (Silver Spring). 2020 Apr 27. doi: 10.1002/oby.22856. [Epub ahead of print].
40 Michalakis KIlias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. Diabetes Metab Syndr 2020; 14:469-71.
41 *Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab 2020;318:E736-E41.
42 Ryan PM, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation and cytokine amplification in COVID-19. Obesity (Silver Spring). 2020 Apr 21. doi: 10.1002/oby.22843. [Epub ahead of print].
43 Zhao L. Obesity accompanying COVID-19: the role of epicardial fat. Obesity (Silver Spring). 2020 May 4. doi: 10.1002/oby.22867. [Epub ahead of print].
44 Ni YN, Luo J, Yu H, et al. Can body mass index predict clinical outcomes for patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. Crit Care 2017;21:36.
45 Acharya P, Upadhyay L, Qavi A, et al. The paradox prevails: Outcomes are better in critically ill obese patients regardless of the comorbidity burden. J Crit Care 2019;53:25-31.
46 Jose RJ, Manuel A. Does COVID-19 disprove the obesity paradox in ARDS? Obesity (Silver Spring). 2020 Apr 15. doi: 10.1002/oby.22835. [Epub ahead of print].
47 ** Flint SW, Tahrani AA. COVID-19 and obesity-lack of clarity, guidance, and implications for care. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Apr 29. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30156-X. [Epub ahead of print].
48 Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. Lancet. 2020 May 4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31024-2. [Epub ahead of print].
49 Ong SWX, Young BE, Leo YS, et al. Association of higher body mass index (BMI) with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) in younger patients. Clin Infect Dis. 2020 May 8. doi: 10.1093/cid/ciaa548. [Epub ahead of print].
50 Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, et al. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. Nat Rev Endocrinol. 2020 Apr 23. doi: 10.1038/s41574-020-0364-6. [Epub ahead of print].
51 Hall G, Laddu DR, Phillips SA, et al. A tale of two pandemics: How will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? Prog Cardiovasc Dis. 2020 Apr 8. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.005. [Epub ahead of print].
52 Nieman DC. COVID-19: A tocsin to our aging, unfit, corpulent, and immunodeficient society. J Sport Health Sci. 2020 May 7. doi: 10.1016/j.jshs.2020.05.001. [Epub ahead of print]
53 Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. Brain Behav Immun. 2020 Apr 18. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.040. [Epub ahead of print].
54 Laddu DR, Lavie CJ, Phillips SA, et al. Physical activity for immunity protection: Inoculating populations with healthy living medicine in preparation for the next pandemic. Prog Cardiovasc Dis. 2020 Apr 9. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.006. [Epub ahead of print].
55 Alzghari SK, Acuna VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. J Clin Virol 2020;127: Apr 21;127:104380. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104380. [Epub ahead of print].
56 Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. Autoimmun Rev 2020; May 4:102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567. [Epub ahead of print].
57 Yeo C, Ahmed S, Oo AM, et al. COVID-19 and obesity-the management of pre- and post-bariatric patients amidst the COVID-19 pandemic. Obes Surg. 2020 May 9. doi: 10.1007/s11695-020-04670-6. [Epub ahead of print].
58 Rubino F, Cohen RV, Mingrone G, et al. Bariatric and metabolic surgery during and after the COVID-19 pandemic: DSS recommendations for management of surgical candidates and postoperative patients and prioritisation of access to surgery. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 May 7. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30157-1. [Epub ahead of print].

* **à lire**
** **à lire absolument**

Triméthylaminurie: un cas pas forcément si rare

DAMIEN PEDRAZZOLI[a] et Dr ARIANE PAOLONI-GIACOBINO[a]

Rev Med Suisse 2020; 16: 1120-2

Les patients se présentent en consultation avec des plaintes variées, dont certaines sont peu communes. Nous présentons ici le cas d'un patient consultant pour des odeurs corporelles nauséabondes chez lequel un diagnostic de triméthylaminurie a pu être posé. Cette pathologie, peu connue, peut avoir des répercussions psychiatriques et sociales importantes. La génétique joue un rôle prépondérant dans le diagnostic, tandis que le traitement consiste essentiellement en diverses mesures palliatives.

Trimethylaminuria: a perhaps not so uncommon case

Patients come in consultation with a variety of complaints, some of which are unusual. We present here the case of a patient consulting for nauseating body odors for whom a diagnosis of trimethylaminuria could be found. This pathology, not very well known, may have important psychiatric and social repercussions. Genetics play a major role in diagnosis, while treatment consists essentially of various palliative measures.

INTRODUCTION

La triméthylaminurie (Fish-odor syndrome) est une maladie enzymatique, le plus souvent d'origine génétique, qui se caractérise par une forte odeur de poisson pourri dans la sueur et l'haleine, exacerbée après l'ingestion de certains aliments.[1] Si la maladie reste bénigne du point de vue médical, il convient de ne pas banaliser ses conséquences pour le patient: isolement social, dépression, tentatives de suicide, etc.[2] Quelques centaines de cas ont été décrits dans le monde,[2] mais ce nombre est sûrement sous-évalué de par les nombreuses difficultés qu'un patient doit affronter pour obtenir un diagnostic (peur du ridicule, médecins traitants peu informés sur le problème, etc.). On estime qu'environ 1% de la population du Royaume-Uni est porteur sain de triméthylaminurie[3] et par conséquent la pathologie affecterait environ 1 personne sur 40 000 dans cette population (transmission autosomique récessive).

HISTOIRE CLINIQUE

Un patient de 33 ans a constaté, il y a de nombreuses années que, selon ce qu'il mange, il dégage une odeur corporelle nauséabonde évocatrice de poisson. Ce problème est handicapant socialement et professionnellement, et dégradant pour lui. Après avoir fait des recherches sur internet, il pense souffrir de triméthylaminurie et en parle à son médecin traitant. Celui-ci, très avisé, nous l'adresse en consultation génétique.

L'anamnèse familiale ne permet pas de mettre en évidence d'autres personnes atteintes de troubles similaires dans la famille et le reste de l'anamnèse est sans particularité chez un patient qui est par ailleurs en bonne santé habituelle. Il décrit bien que son odeur corporelle peut être repoussante dans certaines conditions, comme le stress important ou une consommation d'aliments spécifiques. Cela remonte pour lui à la petite enfance, ou aussi loin que sa mémoire le porte. Il est très gêné par ce problème dans toutes les sphères de sa vie, privée et professionnelle. Une analyse génétique ciblée sur le gène *FMO3*, impliqué dans la triméthylaminurie, est effectuée et révèle une mutation faux-sens à l'état homozygote, connue pour supprimer l'activité catalytique de FMO3. Le patient est donc bien atteint de triméthylaminurie primaire.

Lors de la remise de ce résultat, le patient exprime un profond soulagement. Il explique avoir consulté un premier médecin généraliste qui n'avait pas pris sa plainte au sérieux, et ensuite parlé à son médecin traitant, qui ne le suit pas depuis longtemps, et qui nous l'a adressé. Il se dit satisfait que sa plainte puisse être reconnue et validée médicalement, même s'il a bien compris que le défaut enzymatique ne peut être en lui-même corrigé.

PHYSIOPATHOLOGIE

La choline et la triméthylamine-N-oxyde (TMAO), naturellement présentes dans l'alimentation, sont réduites en triméthylamine par des bactéries intestinales afin d'être absorbées. Une enzyme hépatique, la diméthylaniline monooxygénase 3 ou Flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3), s'occupe de réoxyder cette amine.[2,4] Lorsque cette enzyme ne fonctionne pas, la triméthylamine (TMA) n'est pas réoxydée et est excrétée dans la sueur, l'air expiré et l'urine, générant une forte odeur (**figure 1**).

Les patients souffrant de déficience de la FMO3 présentent donc une odeur typique liée à la présence de TMA dans la sueur et l'haleine, ainsi qu'un taux augmenté de TMA dans l'urine.

CAUSES

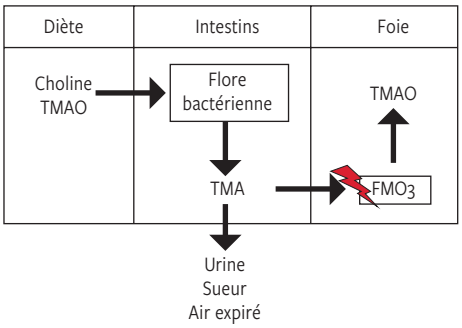
Causes primaires

L'origine génétique, de transmission autosomique récessive, compte pour la majorité des cas de triméthylaminurie. Le

[a]Service de médecine génétique, HUG, 1211 Genève 14
ariane.giacobino@unige.ch | damien.pedrazzoli@etu.unige.ch

FIG 1 **Schéma simplifié du métabolisme de la triméthylamine (TMA)**

TMA: triméthylamine; TMAO: triméthylamine-N-oxyde; FMO3: diméthylaniline monooxygénase 3 ou Flavin-containing monooxygenase 3.



gène *FMO3*, qui code donc pour la FMO3, est le gène le plus fréquemment associé à la pathologie.[5] Cependant, des mutations dans d'autres gènes ont également été décrites comme pouvant être à l'origine de la triméthylaminurie,[5] quoique bien plus rarement.

Causes secondaires

Dans la littérature, on retrouve des cas de triméthylaminurie transitoire chez l'enfant, probablement liée à une enzyme immature avec possiblement un gène *FMO3* porteur d'une mutation (hétérozygote).[6] Chez l'adulte, ont été décrits des cas de triméthylaminurie acquise liée à une hépatopathie, le plus souvent une hépatite virale.[7,8] Des cas de triméthylaminurie transitoire liée au cycle menstruel chez la femme sont également retrouvés,[9] avec là encore la possible présence d'une hétérozygotie du gène *FMO3*. Enfin, il semble qu'une surdose de précurseur (notamment de choline) puisse également être à l'origine d'une triméthylaminurie secondaire.[10,11] Les causes secondaires sont, de manière générale, bien plus rarement décrites et actuellement encore peu comprises.

OUTILS DIAGNOSTIQUES

Un séquençage est utilisé actuellement pour le diagnostic, avec une recherche de variants dans le gène *FMO3*. Plus de 30 variants de ce gène sont connus pour provoquer la triméthylaminurie. Parmi eux, c.458C > T (p.(Pro153Leu)) et c.913G > T (p.(Glu305*)) sont les plus fréquents dans les populations européennes, et c.613C > T (p.(Arg205Cys)) et c.1498C > T (p.(Arg500*)) dans les populations d'origine japonaise.[12]

Plusieurs études suggèrent aussi qu'un dosage urinaire de la TMA ainsi que de la TMAO puisse servir d'outil pour diagnostiquer cette pathologie. Les personnes affectées présentent en effet des taux de TMA urinaires augmentés et un rapport TMA sur TMAO augmenté également.[3] Cependant, cet examen n'est actuellement pas disponible en Suisse et son interprétation est parfois non concluante.

TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement curatif à l'heure actuelle. Des mesures palliatives peuvent être mises en place pour améliorer les conditions de vie du patient:[12]

- L'utilisation de savon à pH acide.
- Le suivi d'une diète restrictive (la choline est retrouvée dans les œufs, le foie de bœuf, les pois, le soja, les fayots et les noix entre autres. La TMAO est principalement présente dans le poisson et les fruits de mer).
- La prise quotidienne de charbon activé et/ou de chlorophylline de cuivre, agissant comme chélateurs intestinaux de la TMA.[13]

D'autres traitements sont actuellement en cours d'investigations (notamment l'effet d'une courte cure d'antibiotiques agissant sur les bactéries de la flore intestinale).[14]

CONCLUSION

La triméthylaminurie primaire est un diagnostic très rarement établi. Si la prévalence d'une mutation sur le gène *FMO3* est faible dans la population, il existe une discordance entre le nombre de personnes diagnostiquées et l'incidence attendue de la pathologie. Par conséquence, on peut émettre l'hypothèse que de nombreuses personnes atteintes restent actuellement sans diagnostic établi. Cet état de fait ne nous semble pas approprié étant donné la souffrance psychosociale qu'implique bien souvent cette maladie et la simplicité de la procédure diagnostique. Il est de notre avis qu'une meilleure connaissance de la pathologie par le corps médical serait souhaitable dans ce contexte.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Ne pas banaliser un patient se présentant au cabinet au motif d'une odeur corporelle dérangeante (se souvenir que les patients atteints de triméthylaminurie suivent souvent spontanément un régime restrictif et peuvent donc se présenter avec peu de symptômes apparents)
- Si la pathologie est bénigne sur le plan biologique, elle peut avoir de lourdes conséquences sur le patient d'un point de vue psychosocial
- Un examen génétique peut permettre de confirmer le diagnostic de triméthylaminurie primaire

1 Phillips IR, Shephard EA. Primary Trimethylaminuria. 2007 Oct 8 (Updated 2015 Oct 1). In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews (Internet). Seattle (WA): University of Washington, 1993-2019.
2 ** Mackay RJ, McEntyre CJ, Henderson C, Lever M, George PM. Trimethylaminuria: causes and diagnosis of a socially distressing condition. Clin Biochem Rev 2011;32:33-43.
3 Mitchell SC, Smith RL. Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. Drug Metab Dispos 2001;29:517-21.
4 Romero García A, Bermejo Pastor M, Benito Alonsoa E, et al. Primary trimethylaminuria or fish odour syndrome: early diagnosis from primary care. An Pediatr (Barc) 2013;78:272-4.
5 * Guo Y, Hwang LD, Li J, et al. Genetic analysis of impaired trimethylamine metabolism using whole exome sequencing. BMC Med Genet 2017;18:11.
6 Mayatepek E, Kohlmuller D. Transient

trimethylaminuria in childhood. Acta Paediatr 1998;87:1205-7.
7 Ruocco V, Florio M, Grimaldi Filioli F, et al. An unusual case of trimethylaminuria. Br J Dermatol 1989;120:459-61.
8 Yamazaki H, Fujieda M, Cashman JR, et al. Mild trimethylaminuria observed in a Japanese cohort with liver damage. Am J Med 2005;118:803-5.
9 Zhang AQ, Mitchell SC, Smith RL. Exacerbation of symptoms of fish-odour syndrome during menstruation. Lancet 1996;348:1740-1.
10 Growdon JH, Cohen EL, Wurtman RJ. Huntington's disease: clinical and chemical effects of choline administration. Ann Neurol 1977;1:418-22.
11 Etienne P, Gauthier S, Johnson G, et al. Clinical effects of choline in Alzheimer's disease. Lancet 1978;1:508-9.
12 Shephard EA, Treacy EP, Phillips IR. Clinical utility gene card for: Trimethylaminuria – update 2014. Eur J Hum Genet 2015;23.
13 Yamazaki H, Fujieda M, Togashi M, et al. Effects of the dietary supplements, activated charcoal and copper chlorophyllin, on urinary excretion of trimethylamine in Japanese trimethylaminuria patients. Life Sci 2004;74:2739-47.
14 Treacy E, Johnson D, Pitt JJ, et al. Trimethylaminuria, fish odour syndrome: a new method of detection and response to treatment with metronidazole. J Inherit Metab Dis 1995;18:306-12.

* **à lire**
** **à lire absolument**

SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DU COVID-19: STRATÉGIE SENTINELLA VS CORONELLA

À PROPOS DE L'ARTICLE: BOVIER P ET EGGIMANN P: CORONELLA, POUR UNE SURVEILLANCE EFFICACE DU COVID-19.
Rev Med Suisse 2020;16:962.

En tant que membres romands de la commission des programmes Sentinella, nous avons lu avec intérêt la suggestion des Drs Bovier et Eggimann d'instaurer une surveillance épidémiologique du COVID-19. Il se trouve que cette surveillance est en place depuis le 21 mars 2020, avec une publication hebdomadaire des résultats sur le site de l'Office fédéral de la santé publique.[1] Cette information est effectivement importante pour estimer la circulation du virus dans la population, en combinaison avec les autres systèmes de surveillance existants tels que le système de déclaration obligatoire. Nous ne comprenons donc pas bien la valeur ajoutée par ce qui est proposé par nos collègues.

Rappelons ici les concepts qui sous-tendent ces démarches de surveillance: dans le cas de la grippe saisonnière, le but de la surveillance est d'identifier le début et la fin de l'épidémie saisonnière, afin de permettre aux institutions sanitaires de mettre en place des mesures de contrôles spécifiques au bon moment (par exemple le port du masque par le personnel non vacciné ou la surveillance active au sein des établissements médico-sociaux). Les médecins peuvent intégrer cette information de probabilité prétest dynamique dans l'évaluation d'un·e patient·e présentant un état grippal, ce qui évite de devoir tester chaque patient·e individuellement.

Dans le cas du Covid-19, la stratégie de contrôle est bien différente, puisqu'elle repose sur la détection active des cas (active case-finding). L'objectif est d'identifier un maximum de patient·e·s afin notamment de mettre en place des mesures d'isolement et de quarantaine dans l'entourage et de limiter la circulation du virus. On est là plus proche de la stratégie de contrôle de la tuberculose que de la grippe. Afin que cette stratégie fonctionne, il faut que le plus possible de personnes aient accès à un test diagnostique.

Un système sentinelle est particulièrement utile pour le suivi au cours du temps de maladies fréquentes. Par contre, il n'a pas la sensibilité requise pour identifier les petits foyers d'infection. La priorité actuellement serait donc plutôt de rendre le test diagnostique accessible au plus grand nombre. Dans ce sens, une participation active des cabinets de médecine de premier recours au dispositif permettant de tester à «bas-seuil», sans évaluation médicale systématique, serait évidemment utile.

Pour les médecins souhaitant participer à la surveillance épidémiologique, nous profitons de l'occasion pour rappeler que le réseau Sentinella accueille volontiers de nouveaux membres. Les co-auteures de cet article se tiennent à votre disposition pour tout renseignement complémentaire à ce sujet.

1 www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/covid-19-wochenbericht-sentinella.pdf.download.pdf/COVID-19_rapport_sentinella.pdf

DR YOLANDA MÜLLER CHABLOZ

Vice-présidente de la Commission des programmes Sentinella - Suisse
Unisanté, 1011 Lausanne
yolanda.mueller@unisante.ch

PR DAGMAR HALLER-HESTER

Membre de la Commission des programmes Sentinella - Suisse
Unité des internistes généralistes et pédiatres, Faculté de médecine
CMU, 1211 Genève 4

DR LAURE ZIEGLER

Représentante régionale (GE/NE/VD/VS), Commission des programmes Sentinella – Suisse

Réponse

DRS PATRICK BOVIER et PHILIPPE EGGIMANN

Nous remercions beaucoup nos collègues pour les informations précieuses issues du maintien de l'activité du réseau Sentinella pendant l'épidémie de coronavirus. Ces données hebdomadaires du taux de consultations ne renseignent toutefois pas sur l'incidence régionale. Elles sont malheureusement difficiles à trouver sur le site l'OFSP et ne figurent pas sur celui de Sentinella.ch. C'est dommage, car comme le montrent très bien ces données et celles de collègues californiens publiées le 31 mars dernier, «Sentinella» s'est révélé sensible pour détecter la flambée du Covid-19 dès mi-mars.[1]

Nous sommes conscients que ce réseau n'est pas approprié pour l'endiguement du Covid-19 décidé par l'OFSP. Le diagnostic est réservé aux cas symptomatiques qui accepteront de se faire tester et à leurs contacts développant des symptômes. Cette stratégie n'avait pas permis de contenir l'épidémie au mois de mars. À ce propos, comme le suggère l'expérience en Corée et en Vénétie, il semble que l'extension des tests diagnostiques au dépistage systématique des contacts soit utile pour contrôler l'extension du SARS-CoV-2.[2]

Dans ce contexte, notre proposition ne doit pas être comprise comme une alternative à la stratégie retenue par l'OFSP, mais comme une surveillance clinique pragmatique complémentaire au niveau cantonal. Comme le suggère le travail du Dr Bovier,[3] une augmentation du nombre de médecins participant au réseau Sentinella permettrait une analyse quotidienne des cas cliniquement suspects. Nul doute que de nombreux médecins seraient volontaires pour y contribuer, et qu'une partie d'entre eux resteraient ensuite actifs à plus long terme. Son renforcement fait d'ailleurs partie des mesures que vient de voter le Parlement.[4]

1 https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764137
2 www.researchgate.net/publication/340299228_Current_strategies_for_the_control_of_COVID-19_in_South_Korea and https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.17.20053157v1
3 www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-295/Surveillance-epidemiologique-une-responsabilite-du-medecin-de-famille
4 www.parlament.ch/fr/ratsbetrieb/amtliches-bulletin/amtliches-bulletin-die-verhandlungen?SubjectId=48924

Pour le comité de la Société vaudoise de médecine

Dr Patrick Bovier
Dr Philippe Eggimann
(www.svmed.ch)

LU POUR VOUS **Cannabis médical pour des maladies psychiatriques: une revue systématique**

Alors que bon nombre de consommateurs réguliers de cannabis rapportent l'utiliser pour améliorer des symptômes d'anxiété, d'insomnie ou de dépression, il n'existait à ce jour pas de revue systématique de l'utilisation de cannabinoïdes comme traitement de troubles psychiatriques. Cette revue s'est intéressée à l'état actuel (articles jusqu'en 2019) des évidences cliniques concernant l'utilisation des cannabinoïdes (THC et/ou cannabidiol CBD) dans les situations d'anxiété (sociale, généralisée), insomnie, SSPT (syndrome de stress post-traumatique), dépression, trouble bipolaire, psychose et TDAH (trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité). Elle a établi des critères de recherche larges (utilisation de la plante entière de cannabis ou de dérivés isolés ou en combinaison) et a inclus tous types d'études. Au final 13 études sur 310 ont été retenues. Il n'existe pas d'études concernant le trouble anxieux généralisé, mais une étude randomisée de petite taille a montré un effet significatif du CBD sur l'anxiété sociale. Deux études rétrospectives de petite taille ont montré une diminution des scores moyens de SSPT de 28% (CBD prescrit) et 75% (cannabis, toute forme).
L'effet du cannabis sur l'insomnie est rapporté dans de nombreuses études de cas. Une étude rétrospective effectuée auprès de 72 adultes recevant une prescription de CBD (25 mg/jour) a montré une amélioration de l'échelle de sommeil chez 67% d'entre eux sur le premier mois, puis des effets fluctuants par la suite. Des données concernant la somnolence diurne ou le fonctionnement cognitif suite à cette utilisation manquent. Il n'existe pas d'étude randomisée ayant comme issue observée primaire l'effet du cannabis sur la dépression ou sur le trouble bipolaire. De plus, aucun effet significatif n'a été remarqué lorsque la dépression était une issue observée secondaire d'autres études impliquant le cannabis.
Trois études randomisées utilisant le CBD à haut dosage (> 600 mg/jour) existent chez des patients schizophrènes, et deux d'entre elles montrent une diminution des symptômes psychotiques positifs. Enfin, une étude utilisant le nabiximol a démontré une amélioration significative de l'impulsivité et de la labilité émotionnelle chez les patients souffrant de TDAH.

© istockphoto/MysteryShot

Commentaire: malgré l'utilisation répandue du cannabis en automédication pour des troubles psychiatriques, il n'existe actuellement pas de preuves solides encourageant la prescription de cannabinoïdes pour ces indications. Néanmoins, les effets prometteurs des études (même si peu nombreuses et de petite taille) encouragent la poursuite de la recherche ; plusieurs études sont en cours. Les recommandations cliniques incluent d'éviter des médications avec haut pourcentage de THC ou pris en fumée, la titration lente et une évaluation clinique régulière.

Dr Giovanni Innaurato
Service de médecine de premier recours, HUG, Genève

Coordination: Dr Jean Perdrix,
Unisanté (jean.perdrix@unisante.ch)

Sarris J, et al. Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. BMC Psychiatry 2020;20:24:1-14.

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

COVID-19: DIFFÉRENCES DE SYMPTOMATOLOGIE ENTRE LA CHINE ET L'EUROPE

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Il y quelques jours, dans ces colonnes,[1] quatre spécialistes du CHUV de Lausanne faisaient le point complet sur un phénomène émergent, celui de l'association pouvant exister entre une anosmie (associée ou non à une dysgueusie) et l'infection par le SARS-CoV-2 responsable du COVID-19. «Elle peut être le symptôme initial de la maladie ou rester isolée chez certains patients paucisymptomatiques, résumaient-ils. Dans l'attente de confirmations scientifiques et dans le contexte de pandémie actuelle, il semble primordial de considérer tout patient présentant une anosmie nouvelle comme étant infecté par le SARS-CoV-2 jusqu'à preuve du contraire. Ces patients devraient donc s'auto-isoler et rester attentifs à l'apparition des autres symptômes évocateurs de l'infection et/ou se faire tester.»

Ces spécialistes soulignaient notamment que plusieurs séries de cas dans le monde (Chine, Corée du Sud, Iran, Europe et USA) avaient alerté la communauté médicale qu'une perte partielle ou totale de l'odorat et/ou du goût pouvait être observée dans des proportions variables de patients infectés par le SARS-CoV-2. «Cette anosmie brusque pourrait être un symptôme inaugural de l'infection à SARS-CoV-2 et être de ce fait un signe d'alarme précoce, expliquaient-ils. Elle toucherait plutôt des jeunes patients et serait souvent associée à un pronostic favorable de la maladie. Cependant, le manque d'informations chez les patients sévèrement atteints du SARS-CoV-2 ne permet pas de l'affirmer.»

On disposait alors d'une étude multicentrique européenne[2] menée dans douze hôpitaux européens. Ce travail original était le fruit de l'initiative d'un groupe de spécialistes ORL de la fédération internationale des sociétés d'ORL (IFOS) qui avaient développé un questionnaire permettant d'investiguer ces troubles de l'odorat et du goût chez des patients souffrant du Covid-19 (infection confirmée par un test PCR).[3] Le Dr Jérôme Lechien (Hôpital Foch, Suresnes, France) et le Pr Sven Saussez (Université de Mons, Belgique) avaient alors coordonné cette étude réalisée par 33 médecins spécialistes d'ORL et chercheurs dans douze hôpitaux européens.

Dans un premier temps, cette étude avait pu être réalisée sur 417 patients présentant une forme non-sévère de Covid: 263 femmes (63%) et 154 hommes (37%). Les symptômes généraux les plus fréquents de la maladie avaient été retrouvés: toux, douleurs musculaires, perte d'appétit et fièvre. Les symptômes ORL les plus fréquents étaient des douleurs faciales et une obstruction nasale. 86% des patients infectés ont présenté des troubles partiels ou complets de l'odorat et 88% des troubles partiels ou complets du goût. Ces troubles de l'odorat surviennent soit avant l'apparition des symptômes (généraux et ORL) (dans 12% des cas), soit pendant (65% des cas), soit après (23% des cas).

On dispose aujourd'hui des résultats complets de cette étude[4] qui a pu, en un temps record, être enrichie. Le même groupe de spécialistes ORL de l'IFOS explique que cette étude clinique et épidémiologique a été menée du 22 mars au 10 avril 2020 chez des patients atteints d'une infection légère ou modérée au COVID-19 par plus de cinquante médecins ORL et chercheurs de dix-huit hôpitaux européens qui ont analysé les résultats de 1420 patients (vs 417 pour l'étude préliminaire).

LES SYMPTÔMES DES PATIENTS EUROPÉENS SONT DIFFÉRENTS DE CEUX DES PATIENTS CHINOIS

Par rapport aux résultats et aux recommandations de l'étude préliminaire, cette nouvelle étude menée sur des patients présentant une forme non-sévère d'infection à COVID-19 (infection prouvée par un test PCR) établit que 962 étaient des femmes (67,7%) et 459 des hommes (32,3%). L'âge moyen était de 39 +/- 12 ans. Les symptômes les plus couramment observés sont les céphalées (70,3%), la perte de l'odorat (70,2%), l'obstruction nasale (67,8%), la toux (63,2%), l'asthénie (63,3%), les myalgies (62,5%), la rhinorrhée (60,1%), la dysfonction gustative (54,2%), les maux de gorge (52,9%). La fièvre a quant à elle été signalée par 45,4% des patients. Quant à la durée moyenne des symptômes, elle est de 11 +/- 5 jours.

«La prévalence des symptômes varie bien selon l'âge et le sexe, expliquent les auteurs. Les patients jeunes présentent plus souvent des troubles ORL (oreille, nez et gorge) tandis que les patients âgés présentent souvent de la fièvre, de la fatigue et une perte d'appétit. Les hommes souffrent plus fréquemment de toux et de fièvre. La perte d'odorat, les maux de tête, l'obstruction nasale et la fatigue sont plus fréquents chez les femmes.»

Ils ajoutent que la perte d'odorat était un symptôme clé chez les patients atteints de COVID-19 légère à modérée et n'était pas associée ni à une obstruction nasale, ni à une rhinorrhée comme ils l'avaient montré dans leur première étude. Ils considèrent donc bien que l'anosmie est un symptôme spécifique de l'infection à COVID-19. Ce signe clinique a d'ailleurs été ajouté récemment à la liste des autres symptômes par l'OMS.

Ces auteurs font d'autre part une observation qui pourra surprendre: «les symptômes des patients européens sont différents de ceux des patients chinois». On sait que les différentes publications chinoises rapportaient que les patients COVID-19 souffraient de fièvre, de toux et de dyspnée. «Plusieurs hypothèses sont aujourd'hui possibles pour expliquer les différences de symptômes entre les patients asiatiques et les patients européens» avancent les auteurs. Ils soulignent tout d'abord que la majorité des patients chinois étaient hospitalisés avec des formes d'infection plus sévère. «Aucune étude chinoise n'a rapporté une cohorte de patients avec une forme non-sévère d'infection à COVID-19» soulignent-ils.

Ils ajoutent que de possibles mutations génétiques du virus pourraient être à l'origine de symptômes différents. «Le polymorphisme bien établi dans l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) dans les tissus humains peut également expliquer les différences cliniques, avancent-ils encore. A ce titre, une étude récente suggère différents polymorphismes ACE2 et niveaux d'expression entre les populations asiatiques et européennes.»

Ces auteurs estiment aussi que leurs données pourraient corroborer les recherches démontrant les différences entre les hommes et les femmes dans la réponse immunitaire à l'infection à COVID-19 et aux maladies inflammatoires. «Ainsi, il semble que les femmes, par rapport aux hommes, sont moins susceptibles d'avoir des complications liées aux infections virales fondées sur une immunité innée différente, des hormones stéroïdiennes et des facteurs liés aux chromosome X, expliquent-ils. Précisément, les gènes régulateurs immunitaires codés par le chromosome X féminin peuvent entraîner des niveaux de charge virale plus faibles et, par conséquent, moins d'inflammation par rapport aux patients de sexe masculin.»

Enfin une l'exploration des pistes du système nerveux central est selon eux nécessaire pour parvenir à comprendre l'anosmie. «L'inflammation nasale et l'obstruction associée ne sont pas les seuls facteurs étiologiques à l'origine du dysfonctionnement olfactif, rappellent-ils. La capacité du COVID-19 à envahir le bulbe olfactif et, par conséquent, le système nerveux central, est probablement une piste. Les troubles olfactifs et gustatifs pourraient être liés au potentiel neuro invasif du COVID-19, qui peut être plus répandu chez les patients européens (que les patients chinois) en raison de l'expression plus élevée de l'ACE2 dans la muqueuse nasale. A ce titre, les publications chinoises ne rapportaient que 5% de troubles de l'odorat et du goût.»

1 Reinhard A, Ikonomidis C, Broome M et al, Anosmie et COVID-19 Rev Med Suisse 2020; volume 16. 849-851

2 Lechien JR et al. Olfactory and Gustatory Dysfunctions as a Clinical Presentation of Mild to Moderate forms of the Coronavirus Disease (COVID-19): A Multicenter European Study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Apr 6. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.

3 Nau J-Y Miscellanées coronavirales, olfactives, numériques et démocratiques. Rev Med Suisse 2020; volume 16. 802-803

4 Lechien JR et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. J Intern Med. 2020 Apr 30. doi: 10.1111/joim.13089.

© istockphoto/FangXiaNuo

EN MARGE

MISCELLANÉES CORONAVIRALES, ADDICTIVES, LINGUISTIQUES ET ACADÉMICIENNES

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Alcool, tabac et confinement: premiers chiffres français

C'est la première photographie officielle des évolutions de la consommation de tabac et d'alcool dans la France confinée.[1] «Le confinement vécu depuis quelques semaines est une expérience inédite pour tous» explique-t-on auprès de Santé publique France (SpF) qui a lancé une étude en plusieurs vagues auprès de la population pour connaître ses comportements et leurs évolutions. Il apparaît ainsi, d'ores et déjà qu'environ un quart des fumeurs déclare avoir, durant le confinement, augmenté sa consommation de tabac alors que d'autres la diminuait. Il en va différemment avec l'alcool: si environ un consommateur sur dix déclare avoir augmenté sa consommation, près d'un sur quatre assure l'avoir diminuée.
Les fumeurs sont 27% à déclarer que leur consommation de tabac a augmenté depuis le confinement; 55% qu'elle est stable; 19% qu'elle a diminué. La hausse moyenne du nombre de cigarettes fumées par les fumeurs quotidiens (94% des 422 fumeurs interrogés) est de cinq cigarettes par jour. L'augmentation de la consommation de tabac est plus fréquemment mentionnée par les 25-34 ans (41%), les actifs travaillant à domicile (37%). Rien n'est dit sur la réduction des risques associée au vapotage et à la cigarette électronique.
Près d'un quart des 1344 consommateurs interrogés disent avoir diminué leurs apports en boissons alcooliques. Ils sont 11% à déclarer que leur consommation d'alcool a augmenté depuis le confinement; 65% qu'elle est stable et 24% qu'elle a diminué. Parmi ceux qui déclarent avoir augmenté leur consommation 51% précisent avoir augmenté leur fréquence de consommation; 10% avoir augmenté le nombre de verres bus les jours de consommation; et 23% ces deux paramètres. L'augmentation de la consommation de boissons alcooliques est plus fréquemment mentionnée par les personnes âgées de moins de 50 ans, celles vivant dans une agglomération de plus de 100000 habitants ainsi que les parents d'enfants de moins de 16 ans.
«L'ennui, le manque d'activité, le stress et le plaisir sont les principales raisons mentionnées par les fumeurs ou usagers d'alcool ayant augmenté leur consommation. On note également que l'augmentation aussi bien pour le tabac que pour l'alcool est corrélée au risque d'anxiété et de dépression» observe Viêt Nguyen Thanh, responsable de l'unité addictions à la direction de la prévention et de la promotion de la santé à SpF. «A dire vrai, je redoutais des chiffres plus mauvais, nous a expliqué le Dr William Lowen-

COVIDWATCH Interleukine-1 et blocage du COVID-19

L'anakinra est un antagoniste recombinant des récepteurs de l'interleukine-1. Cette molécule a été étudiée chez une cohorte de patients COVID-19 souffrant d'un SDRA modéré à sévère.

Les patients inclus avaient une ventilation non invasive (à l'extérieur des soins intensifs) et recevaient un traitement standard de 200 mg d'hydroxychloroquine deux fois par jour par voie orale et de 400 mg de lopinavir avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour par voie orale. Ils se caractérisaient par une inflammation marquée (définie comme une protéine sérique réactive C ≥ 100 mg/l, de la ferritine ≥ 900 ng/ml, ou les deux). La comparaison entre les groupes traités et non traités portait sur la survie, sur la survie sans ventilation mécanique, sur les changements dans la protéine C-réactive, sur la fonction respiratoire et sur l'état clinique. Tous les résultats ont été évalués à 21 jours.
Entre le 17 et le 29 mars, 29 patients ont reçu de l'anakinra intraveineux à haute dose, une ventilation non invasive et un traitement standard.
Entre le 10 mars et le 17 mars 2020, 16 patients ont reçu une ventilation non invasive et un traitement standard uniquement et constituaient le groupe de comparaison pour cette étude.
Sept autres patients ont reçu de l'anakinra sous-cutané à faible dose en plus d'une ventilation non invasive et d'un traitement standard; cependant, ce traitement par anakinra a été interrompu après 7 jours en raison d'un manque d'effets sur la protéine sérique réactive C et l'état clinique.
À 21 jours, le traitement par anakinra à forte dose était associé à des réductions de la protéine sérique réactive C et à des améliorations progressives de la fonction respiratoire chez 21 (72%) des 29 patients; cinq (17%) patients étaient sous ventilation mécanique et trois (10%) sont décédés. Dans le groupe de traitement standard, huit (50%) des 16 patients ont présenté une amélioration respiratoire à 21 jours; un (6%) patient était sous ventilation mécanique et sept (44%) sont décédés.
À 21 jours, la survie était de 90% dans le groupe anakinra à forte dose et de 56% dans le groupe de traitement standard (p = 0,009). La survie sans ventilation mécanique était de 72% dans le groupe anakinra contre 50% dans le groupe de traitement standard (p = 0,15).
Une bactériémie est survenue chez quatre (14%) des 29 patients recevant de l'anakinra à forte dose et deux (13%) des 16 patients recevant un traitement standard.
L'arrêt de l'anakinra n'a pas été suivi de rechutes inflammatoires.
Dans cette étude de cohorte rétrospective de patients avec COVID-19 et SDRA pris en charge avec une ventilation non invasive en dehors des soins intensifs, le traitement par anakinra à haute dose était sûr et associé à une amélioration clinique chez 72% des patients.
Commentaire: Dans une infection comme celle du COVID-19 où l'inflammation des patients peut parfois être considérable, il est logique de vouloir la contrôler en postulant qu'elle participe à la gravité de la présentation clinique. Plusieurs études s'intéressent à différents médiateurs de l'inflammation. Toutefois il existe certainement une base conceptuelle sérieuse dans l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs de l'interleukine (IL)-1 qui bloque l'activité des cytokines pro-inflammatoires IL-1α et IL-1β, cytokines qui jouent certainement un rôle dans les présentations cliniques sévères du COVID-19.
Il est clair qu'une étude rétrospective de petite taille non randomisée n'offre que des espoirs d'efficacité mais pas une preuve absolue. Toutefois l'amélioration de la plupart des paramètres, y compris une diminution de la mortalité impose des études randomisées.

Pr Jean-François Balavoine
Place du Manoir 12 – 1223 Cologny

Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study.Lancet Rheumatol Published online May 7, 2020 https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2.

stein, président de SOS Addictions. Et ce à cause de l'effet cumulatif de la pandémie, de sa médiatisation et des comptes-rendus quotidiens oppressants de la morbi-mortalité par la Direction générale française de la santé – le tout associé au confinement, au stress ou à l'ennui. Or seul un quart des fumeurs aurait augmenté sa consommation – et ce après annonce d'un possible rôle protecteur de la nicotine sur la contamination par le SARS-CoV-2 … – et un cinquième l'aurait diminué. Ce n'est certes pas rien, mais c'est moins que ce nous pouvions craindre.» Pour le Dr Lowenstein il serait désormais utile de disposer des chiffres sur la consommation de cannabis et sur celle des benzodiazépines. «Durant la période que nous venons de vivre, j'ai été parfois été surpris d'entendre des patients "soulagés" par le confinement, confie-t-il. Certains rapportaient la diminution du stress par rapport au travail, d'autres l'allègement des "efforts sociaux" ou des tentations dites conviviales: pas de sorties, pas de tentations pour des patients confrontés à des abus d'alcool ou des abus de cocaïne associée à l'alcool.»

Covid-19: l'Académie française recommande d'utiliser le féminin

Gardienne depuis bientôt quatre siècles du bon usage de la langue française, l'Académie française vient de recommander de ne plus utiliser qu'au féminin le terme «Covid-19». La Covid-19, donc et non plus le Covid-19. On sait qu'il s'agit ici de l'acronyme anglais de «Coronavirus disease 2019», affection due à l'agent pathogène SARS-CoV-2 («severe acute respiratory syndrome coronavirus 2»). «Les virus, et les maladies qu'ils causent, portent souvent des noms différents, rappelle l'OMS.[2] Les virus sont nommés en fonction de leur structure génétique afin de faciliter la mise au point de tests de diagnostic, de vaccins et de médicaments. Ce sont des travaux réalisés par les virologistes et la communauté scientifique au sens large, et par conséquent, le nom des virus est attribué par le Comité international de taxonomie des virus (ICTV). Le nom des maladies est choisi pour faciliter les discussions sur la prévention, la propagation, la transmissibilité, la sévérité et le traitement. Il est attribué par l'OMS dans le cadre de la Classification internationale des maladies (CIM).» L'ICTV a ainsi annoncé, le 11 février 2020, que le nom du nouveau virus serait SARS-CoV-2 et le même jour que L'OMS annonçait que le nom de cette nouvelle maladie serait «Covid-19». Restait, en langue française, à s'accorder sur le genre. «Covid est l'acronyme de Corona virus disease, et les sigles et acronymes ont le genre du nom qui constitue le noyau du syntagme dont ils sont une abréviation, rappellent les académiciens. On dit ainsi la SNCF (Société nationale des chemins de fer) parce que le noyau de ce groupe, *société*, est un nom féminin, mais le CIO (Comité international olympique), parce que le noyau, *comité*, est un nom masculin.» Certes mais que faire quand ce syntagme est composé de mots étrangers? Pour l'Académie française le même principe s'applique. On distingue ainsi *le* FBI (Federal Bureau of Investigation) de *la* CIA (Central Intelligence Agency). On devrait donc dire la Covid-19, puisque le noyau est un équivalent du nom français féminin *maladie*. «Pourquoi alors l'emploi si fréquent du masculin, s'interrogent les académiciens. Parce que, avant que cet acronyme ne se répande, on a surtout parlé du *corona virus*, groupe qui doit son genre, en raison des principes exposés plus haut, au nom masculin *virus*. Ensuite, par métonymie, on a donné à la maladie le genre de l'agent pathogène qui la provoque.» Pour autant l'Académie française n'en démord pas: «l'emploi du féminin serait préférable et qu'il n'est peut-être pas trop tard pour redonner à cet acronyme le genre qui devrait être le sien». Et de faire savoir, dans la foulée, qu'elle goûte guère l'expression «distanciation sociale» désormais utilisée dans le registre des «gestes barrières» recommandés pour lutter contre la Covid-19. «C'est une transcription de l'anglais *social distancing* soulignent les académiciens. Elle est assez peu heureuse, et ce, d'autant moins que ce syntagme existait déjà avec un tout autre sens. On le trouve en effet dans *Loisir et culture*, un ouvrage, paru en 1966, des sociologues Joffre Dumazedier et Aline Ripert. *Distanciation*, que les auteurs prennent soin de mettre entre guillemets, désigne le refus de se mêler à d'autres classes sociales. On suppose pourtant que ce n'est pas le sens que l'on veut donner aujourd'hui à ce nom.» Et l'Académie française d'ajouter que *distanciation* a aussi connu une heure de gloire grâce au théâtre brechtien – quand il s'agit, pour le spectateur, de donner «priorité au message social ou politique que l'auteur a voulu délivrer». Mais elle observe qu'il est bien est difficile de croire que ce soit le sens de la «distanciation sociale» dont nous parlent aujourd'hui quotidiennement les autorités sanitaires françaises et leurs messages publicitaires. Et les académiciens de suggérer à ces mêmes autorités de parler de «respect des distances de sécurité», de «distance physique» ou de «mise en place de distances de sécurité». «Déconfinement» devrait être le prochain thème traité par cette institution créé par le cardinal de Richelieu et dont la fonction est de normaliser et de perfectionner la langue française. Ou plus précisément, comme l'écrivit Louis XIII le 29 janvier 1635, de travailler à «donner des règles certaines à notre langue et à la rendre pure, éloquente et capable de traiter les arts et les sciences».

1 Immunity passports» in the context of COVID-19 Scientific Brief, OMS, 24 Avril 2020
2 «Quelle immunité après une infection par le SARS-CoV-2?» Inserm. 17 avril 2020.
3 Sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles: l'Anses appelle à la vigilance Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses). 28 avril 2020

La Revue Médicale Suisse et le Covid-19

Pour répondre aux besoins croissants d'information au sujet du Covid-19, et dans le but de rassembler tous les textes de la *Revue Médicale Suisse* sur le sujet, nous avons créé un onglet dédié sur notre site:

revmed.ch/covid-19

- Vous y retrouverez: près de 100 textes consacrés au Covid-19 (état à ce jour)
- Des articles cliniques, y compris en pré-publication (online first)
- En particulier, les articles des numéros spéciaux Covid-19 sous la direction des Drs Sabine Blum et Mathilde Gavillet
- Un suivi des articles de la littérature mondiale concernant le Covid-19 – y compris les sujets disputés – commenté par les Prs Pascal Meylan, Michel Glauser, Patrick Francioli et Jean-François Balavoine
- L'ensemble des textes publiés par la RMS au sujet du Covid: des articles, de courtes mises au point, des tribunes politiques et juridiques, des réflexions plus générales

Cette rubrique «Covid-19» est libre d'accès et fait l'objet d'une newsletter dédiée et gratuite: inscription sur la page revmed.ch/covid-19)

Pour nous soumettre un texte sur le sujet: redaction@revmed.ch

PANDÉMIE SUR LE DIVAN

Crise pandémique : catalyseur de mouvement ?

Catalyseur : « Élément qui provoque une réaction par sa seule présence », « Substance qui augmente la vitesse d'une réaction chimique sans paraître participer à cette réaction ».[1]

Dans un monde déjà en constant remaniement, la pandémie accélère le mouvement. Elle met l'équilibre en tension, jusqu'à le rompre. Des changements profonds touchent tous les secteurs, à l'échelle mondiale. Les manières habituelles de faire ne tiennent plus, s'effondrent.

Quelle variable de cette pandémie bouleverse notre fonctionnement ? L'arrivée d'un nouveau virus dans notre horizon biologique ? L'effet de cette maladie sur le corps ? L'impact psychique que crée la pandémie psychiatrique ?

Dans tous les cas, la pandémie provoque une réaction, accélère la vitesse de changement. En tant que tel, elle est un catalyseur de mouvement. Elle met le monde, l'humanité, chaque individu en crise.

Dans le contexte psychiatrique, De Coulon a pensé la crise comme un phénomène qui touche le sujet selon un certain schéma.[2]

Cette dynamique de crise, initialement analysée sur un plan individuel, peut dans notre situation s'appliquer au niveau de la communauté, de l'humanité.

Au sein du paysage connu de l'individu, un événement, aussi particulier qu'il soit, fait effraction, déstabilise son mode de vie habituel, réactive des traumatismes passés, résultant en un effondrement, une crise.

Ici, un virus, organisme dont la nature « vivante » est questionnée, mute, fait irruption dans notre environnement. Malgré ses quelques nanomètres de grandeur, son poids en tant générateur de crise est significatif. Sa contagion exponentielle confronte chacun à l'angoisse de mort. Face au passé personnel, les réactions à l'événement et à cette angoisse primordiale qui nous habite tous, diffèrent. Ainsi de multiples symptômes, presque infinis, se développent.

Déni ou exagération du phénomène. Quand un sujet, devant une crise d'une telle ampleur, ne peut imaginer un moyen d'agir pour en sortir, une solution est parfois d'en nier l'existence. Comme si, ne pouvant que constater sa propre impuissance devant la crise, il était plus bénéfique de ne pas la regarder du tout. À l'inverse, si l'action du sujet est indispensable, une forme d'exagération peut se manifester. En s'occupant d'une tâche importante, le sujet lui-même devient important. Ces phénomènes peuvent notamment être observés parmi le personnel soignant. En effet, les acteurs du système de soins ne se considérant pas utiles face à une telle maladie – comme cela peut être le cas dans les spécialités comme la psychiatrie – pourraient avoir tendance à nier la situation. C'est d'ailleurs problématique. À l'heure où notre santé, dans sa globalité, est mise à l'épreuve, chaque regard de spécialiste semble avoir son importance. À l'autre bout du spectre, le surinvestissement du rôle de soignant peut résulter en un comportement de type « héros » ou « sauveur », dont il peut être parfois difficile de sortir. Replongeant ainsi le clinicien vers un paradigme paternaliste dont la médecine tente de s'extirper.

Dépression. Au moment de la crise, un sujet déjà déprimé se retrouve alors en symbiose avec un monde qui va mal. Plus besoin de sortir, de se forcer pour faire des activités, d'être en contact avec des personnes. Cependant, une fois le début de crise passé, et devant l'accentuation de l'incapacité à se projeter, la symptomatologie dépressive augmente. La sensibilité à l'immobilisation, tant physique que psychique, semble également plus importante. Ainsi, le confinement a un impact plus violent. De plus, la sortie de la crise risque d'être plus compliquée : le monde et la vie vont reprendre de plus belle. Ils seront à nouveau plus en décalage avec l'environnement, sans pouvoir suivre l'élan de vie qui se ranime.

Face à l'angoisse, le risque de discréditer la menace est également présent. Banaliser, ne pas respecter les règles pour retrouver un pouvoir/contrôle personnel sur sa vie, agir comme si la menace n'existait pas sont des comportements observés.

Le soulagement direct d'une crise antérieure. L'arrivée d'une nouvelle crise « remplace » la dernière. Les individus « bloqués » dans des crises dites existentielle sont soulagés par la survenue de cette crise autre. En amenant des « données » fraîches à l'équation que forme une crise existentielle, cette pandémie soulage. Le risque de masquer les problèmes antérieurs non résolus et d'en fuir confrontation et résolution existe.

Violence et paranoïa. L'angoisse de mort peut également renforcer des systèmes de défense déjà en place de type persécutoire. L'Autre, potentiellement infecté, est un ennemi, est menaçant, met le sujet à risque dans son intégrité. Des manifestations de violence, d'irritabilité, d'agressivité dans l'interaction à l'autre peuvent être facilement observées. Le confinement, poussant l'individu à s'isoler, renforce encore cette perception de l'autre en tant que menace.

L'évolution naturelle de la crise est une intégration de l'événement par le sujet. Cet événement peut toutefois être métabolisé de différentes manières, déterminant le fonctionnement post-crise. En laissant simplement faire le temps, une péjoration de l'état antérieur ou un retour au fonctionnement de base peuvent être attendus, à plus ou moins long terme selon l'impact de l'événement, les systèmes de défense antérieurs, la résilience de la personne. En revanche, si un effort de compréhension, d'introspection – nécessitant en général une aide extérieure – de la signification de cet événement dans la vie particulière du sujet est effectué, il peut en résulter une meilleure compréhension du sujet de lui-même, de ses parts d'ombre, de ses blessures passées. Le « Deviens ce que tu es » de Socrate semble s'inscrire dans un mouvement inéluctable de traversées de crises. Il se pourrait bien que l'humanité y soit appelée aussi.

À l'heure actuelle, nous cheminons vers un déconfinement, le soulagement de l'angoisse se fait déjà sentir. La métabolisation de cette crise aura-t-elle pour résultat un retour à la normale ou servira-t-elle de catalyseur à un épanouissement individuel, pour l'humanité ?

1 Larousse É. Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne [Internet]. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/
2 De Coulon N. La Crise. Stratégies d'intervention thérapeutique en psychiatrie. Paris: Gaëtan Morin, 1999.

DR AURÉLIO RESTELLINI

Service de psychiatrie adulte, Département de psychiatrie, HUG, 1211 Genève 14
aurelio.restellini@hcuge.ch

DR MARIE CHIEZE

Service de psychiatrie gériatrique, Département de psychiatrie, HUG, 1211 Genève 14
marie.chieze@hcuge.ch

planetesante.ch

planète santé

Information santé grand public

Nouvelle collection Je bouge...

Je bouge, une collection ISSUL dirigée par le Professeur Grégoire Millet

Unil
UNIL | Université de Lausanne
Institut des sciences du sport de l'Université de Lausanne

Auteurs
François Fourchet
Guillaume Servant

Prix
CHF 16.- / 14 €
164 pages, 12 x 17 cm

ISBN 9782889410781

© 2020

Je bouge en courant

Sans me blesser

Qu'est-ce qui différencie un coureur blessé d'un coureur non blessé ? C'est simple : environ six mois !

La course à pied est devenue depuis quelques années un sport de masse. Mais cela ne signifie pas que nous sommes tous préparés, musclés ou programmés pour courir. Et souvent, la blessure survient. Vous découvrirez ici comment débuter, progresser ou être performant à l'entraînement, en évitant les pépins physiques. Vous pourrez également améliorer votre culture de la course à pied en lisant les chapitres sur la chaussure, la prévention, la récupération, le renforcement ou les étirements.

François Fourchet et Guillaume Servant sont physiothérapeutes du sport, au Département de physiothérapie de l'Hôpital de La Tour à Meyrin (Genève). François Fourchet y dirige le Laboratoire d'analyse de mouvement et les aspects de recherche liés à la physiothérapie du sport.

En retournant ce coupon à Planète Santé
Médecine et Hygiène - CP 475 - 1225 Chêne-Bourg :

☐ Je commande :

..... ex. Je bouge en courant

Frais de port 3.- pour la Suisse, offerts dès 30.-

Autres : 5 euros

Adresse de livraison

Timbre / Nom Prénom _____

Adresse _____

_____

E-mail _____

Date _____

Signature _____

Vous pouvez aussi passer votre commande par : E-mail : livres@planetesante.ch
Internet : boutique.revmed.ch / Tél. : +41 22 702 93 11

Planète Santé est la marque grand public de Médecine & Hygiène

1009066

BOSULIF®: En 1re ligne

WHEN EFFICACY COUNTS AND TOLERABILITY MATTERS

POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LMC PH+ NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉE EN PC[1], BOSULIF® OFFRE LES AVANTAGES SUIVANTS:

Une réponse moléculaire rapide et profonde[2]

Un profil de sécurité ayant peu d'impact sur la santé cardiovasculaire et pulmonaire[2,3,4]

Une posologie simple – prise 1× par jour dans le cadre d'un repas[1]

LMC = leucémie myéloïde chronique; PC = phase chronique; Ph+ = chromosome de Philadelphie positif.

1. Information professionnelle de BOSULIF® sur www.swissmedicinfo.ch **2.** Cortes JE, et al., Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. J. Clin. Oncol. 2018; 36(3):231–237. **3.** Cortes JE, et al. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. Am. J. Hematol. 2016; 91(6):606-616. **4.** Medeiros BC, et al., Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing. Blood Rev. 2018; 32(4) 289–299.

Bosulif® (bosutinib). **Indications:** Traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquées. Traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phases chronique et accélérée ainsi qu'en crise blastique, après traitement préalable par un ou plusieurs ITK, et lorsqu'un traitement avec d'autres ITK ne peut être envisagé. **Posologie:** LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée: 400 mg une fois par jour. LMC Ph+ en phases chronique ou accélérée et en crise blastique avec résistance ou intolérance au traitement précédent: 500 mg une fois par jour. Ajustements posologiques pour groupes de patients particuliers et selon la réponse/tolérance individuelle. **Contre-indications:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Précautions:** Élévation des transaminases, diarrhée/vomissement, myélosuppression, problèmes cardiovasculaires, rétention liquidienne, troubles de la fonction rénale, réactivation de l'hépatite B. **Interactions:** Inhibiteurs du CYP3A, inducteurs du CYP3A, inhibiteurs de la pompe à protons, substrats de la P-gp, BCRP, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2. **Grossesse et allaitement:** Il n'est pas recommandé d'utiliser Bosulif pendant la grossesse. L'allaitement n'est pas recommandé. Peut potentiellement affecter la fertilité. **Effets indésirables:** Infections des voies respiratoires, rhinopharyngite, grippe, pneumonie, bronchite, thrombocytopénie, anémie, neutropénie, leucopénie, appétit diminué, hypophosphatémie, déshydratation, hyperkaliémie, céphalée, sensation vertigineuse, dysgueusie, acouphènes, épanchement péricardique, intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme, hypertension, dyspnée, épanchement pleural, diarrhée, nausée, vomissement, douleurs abdominales, gastrite, hémorragies gastro-intestinales, pancréatite aiguë, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux de lipase, augmentation de l'amylasémie, bilirubinémie augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, fonction hépatique anormale, hépatotoxicité, lésion du foie, rash, prurit, acné, urticaire, arthralgie, dorsalgie, myalgie, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de la créatininémie, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, altération de la fonction rénale, fatigue, fièvre, œdème, asthénie, douleur thoracique, douleur entre autres. **Présentations:** Comprimés pelliculés à 100 mg, 400 mg et 500 mg: 28 (blister). Catégorie de vente A. **Titulaire de l'autorisation:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle sur le produit, sous www.swissmedicinfo.ch. (V019)

Pfizer Oncology

Bosulif® bosutinib tablets

PP-BOS-CHE-0119 Feb 2020 1009047