

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

17 mai 2023

827

CANCER

CARRIÈRES EN ONCOLOGIE ET LEADERSHIP FÉMININ

Inhibiteurs de la PARP: meilleure
sélection des patient-e-s

Cancer colorectal: révolution
technologique

Cancer de l'endomètre: modernité
et immunothérapie

Cancer de la prostate à l'ère de la
médecine de précision

Cancers des glandes salivaires:
nouvelles approches

Maladies lymphoprolifératives après
transplantation

COVID LONG

Volume 19, 925-1000
ISSN 1660-9379



RMS



**Lorviqua®
en 1^{re} ligne
en cas de
CBNPCm
ALK+¹**

**Lorviqua® a significativement amélioré
la PFS par rapport au crizotinib¹**

**73% de réduction du risque de
progression ou de décès
par rapport au crizotinib³**
HR : 0.27 (IC à 95% : 0.184–0.388)*

**Lorviqua® a montré une activité
marquée au niveau du SNC²**

**92% des patients traités par Lorviqua® n'ont pas
présenté de progression au niveau du SNC****
contre 38% des patients sous crizotinib³
HR : 0.08 (IC à 95% : 0.040–0.174)*

* évaluation réalisée par un BICR d'après RECIST v1.1.
** dans la population en ITT après 36 mois

Lorviqua® a été testé par rapport au crizotinib dans une étude de phase III internationale, randomisée, en ouvert et multicentrique menée auprès de 296 patients atteints de CBNPC métastatique ALK-positif préalablement non traités (étude CROWN).²

ALK+ : positif pour la kinase du lymphome anaplasique ; BICR : Blinded Independent Central Review (examen centralisé indépendant en aveugle) ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CBNPCm : CBNPC métastatique ; HR : Hazard Ratio (rapport des risques instantanés) ; IC : intervalle de confiance ; ITT : intention de traiter ; PFS : survie sans progression (progression-free survival) ; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; SNC : système nerveux central

Références :

1. Information professionnelle de Lorviqua® (lorlatinib) sur www.swissmedicinfo.ch. **2.** Shaw AT, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2020;383:2018-2029. **3.** Solomon BJ, et al. Updated Efficacy and Safety From the Phase 3 CROWN Study of First-Line Lorlatinib vs Xalkori® in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Presented at the AACR Annual Meeting 2022, April 8–13, 2022; New Orleans, Louisiana, USA. Abstract #CT223. Les références sont disponibles sur demande.

Lorviqua® (lorlatinib). Indications : traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif. **Posologie :** 100 mg une fois par jour avec ou sans nourriture. Ajustements posologiques en raison d'effets indésirables, d'interactions, d'atteinte sévère de la fonction rénale. **Contre-indications :** hypersensibilité au lorlatinib ou à l'un des excipients ; utilisation concomitante d'inducteurs puissants des CYP3A. **Mises en garde/précautions :** hépatotoxicité sévère en cas d'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A ; hyperlipidémie ; effets sur le système nerveux central ; événements cardiaques ; PID/pneumopathie inflammatoire ; lipase et/ou amylase augmentées ; hypertension ; hyperglycémie ; interactions médicamenteuses ; contient du lactose ; utilisation déconseillée pendant la grossesse ou l'allaitement ; contraception (non hormonale) recommandée chez les femmes et les hommes. Influence modérée sur l'aptitude à la conduite/l'utilisation de machines. **Interactions :** inhibiteurs du CYP3A ; inducteurs du CYP3A ; inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs de l'histamine 2 (H₂) ou antiacides agissant localement ; substrats du CYP3A ; substrats du CYP2C9, substrats de la P-gp. **Effets indésirables :** anémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, poids augmenté, hyperglycémie ; effets affectifs, effets psychotiques, modifications de l'état mental ; neuropathie périphérique, effets cognitifs, céphalée, effets sur le langage ; trouble visuel ; fraction d'éjection diminuée ; hypertension, événements thromboemboliques veineux ; pneumopathie inflammatoire ; diarrhée, constipation, nausée, lipase augmentée, amylase augmentée ; AST et ALT augmentée ; rash ; arthralgie, myalgie ; œdème ; fatigue, entre autres. **Présentations :** comprimés pelliculés à 25 mg ; 90 ; comprimés pelliculés à 100 mg ; 30. 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. (V014)

CANCER

- 929 ÉDITORIAL** Carrières en oncologie et leadership féminin: les progrès sont-ils au point mort? *S. Peters, A. Addeo et M. Aapro*
- 932** PARP inhibiteurs : une meilleure sélection des patient-e-s. *M. Senglet, G. Berthod, M.-G. Courtes, S. Anchisi, V. Membrez et C. Nay Fellay*
- 938** Cancer colorectal: révolution technologique. *C. Bastid, E. Coron, J. Meyer, F. Ris, G. Meurette et T. Koessler*
- 944** Cancer de l'endomètre: entre modernité et immunothérapie. *B. Giacomuzzi Moore, A. Liapi, A. Dolcan, A. Kakourou, S. Masmoudi, S. Latifyan et A. Sarivalasis*
- 950** Cancer de la prostate à l'ère de la médecine de précision: un nouvel horizon. *T. Nguyen-Ngoc, D. Berthold et C. Normand*
- 958** Cancer des glandes salivaires: nouvelles approches thérapeutiques. *R. G. Herrera Gomez, N. Mederos, P. Szturcz, N. Degrauwe, J. Jankovic et V. Cristina*

964 Maladies lymphoprolifératives survenant après transplantation. *S. Forsell et N. Lang*

931 Résumés des articles

970 QCM d'autoévaluation

ORTHOPÉDIE

994 Conduite diagnostique et thérapeutique du médecin traitant face au ressaut digital. *M. Shams, J. Lattion et S. Durand*

ACTUALITÉ

998 **Lu pour vous.** Méditer pour soigner son diabète? *I. Domenjoz*

998 **Carte blanche.** Tumulte des genres. *A. Hügli*

999 **Zoom.** Intolérance aux statines: un traitement alternatif. *T. Favre-Bulle*

BLOC NOTES

1000 IA – humains – hybrides. *B. Kiefer*

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:
Dr Bertrand Kiefer
Directeur: Michael Balavoine
Directrice adjointe: Marion Favier

RÉDACTION

Rédacteur en chef: Dr Bertrand Kiefer
Rédacteurs en chef adjoints:
Pr Alain Pécoud et Dr Pierre-Alain Plan
Secrétaires de rédaction:

Chantal Lavanchy (resp.),
Joanna Szymanski
et Sophie Lonchamp
Fax rédaction: 022 702 93 55
E-mail: redaction@revmed.ch
Publicité: Michaela Kirschner (resp.)
Tél. publicité: 022 702 93 41
E-mail: pub@medhyg.ch
Responsable web:
Dr Pierre-Alain Plan
E-mail: webmaster@revmed.ch
Préresse:
Frédéric Michiels (resp.),
Impression: AVD Goldach AG

ABONNEMENTS RMS

Tél.: 022 702 93 11
E-mail: abonnement@revmed.ch
Suisse: Papier + numérique: CHF 210.-
100% numérique: CHF 170.-;
Étudiants: 100% numérique
(sur justificatif): CHF 80.-
Étranger: Papier + numérique: 260 €
100% numérique: 150 €
Étudiant: 100% numérique
(sur justificatif): 75 €
Institutions: Contactez
marketing@medhyg.ch ou appelez le
+41 22 702 93 41 afin d'obtenir une
offre sur mesure.

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

COVID LONG

- 971** **ÉDITORIAL** Complications neuropsychiatriques du Covid long. *G. Allali et A. Brioschi Guevara*
- 972** Covid long: aspects neurologiques. *A. Nuber-Champier, P. Voruz, A. Cionca, I. Jacot De Alcântara, J. A. Péron et F. Assal*
- 975** Dimensions psychiatriques de l'affection post-Covid-19: état des lieux. *A. Berney et G. Marillier*
- 979** Covid Long: quelle prise en charge neuropsychologique? La filière proposée au Centre Leenaards de la Mémoire. *P. Chatton, M. Martins, S. Carlier et M. Bieler-Aeschlimann*
- 984** Essais pharmacologiques sur les traitements des symptômes neuropsychiatriques du post-Covid. Revue narrative de la littérature. *N. Lejay, P. Salvioni Chiabotti, A. Ducrot, G. Allali et M. Nehme*
- 992** Covid long neuropsychiatrique et assurance invalidité (AI). *I. Delévaux, C. Duquenne, I. Kokkinakis et B. Favrat*

Le cancer du poumon, aussi individuel comme une empreinte digitale.

Bénéficiez de concepts thérapeutiques individuels pour vos patients.
Roche vous soutient dans cette démarche avec son portefeuille de produits.




ALECENSA[®]
alectinib

GAVRETO[®]
pralsetinib | 100mg capsules



ROZLYTREK[®]
entrectinib

**IBRANCE + IA
EN 1^{RE} LIGNE
REMBOURSÉ PAR
LES CAISSES-
MALADIE¹**

ENSEMBLE, ATTEINDRE DAVANTAGE

EN CAS DE CANCER DU SEIN AVANCÉ RH+/HER2-²

1^{re} ligne

2^e ligne

EN PRÉ-, PÉRI- ET POST-MÉNOPAUSE^{2,3,4}

IBRANCE® est indiqué pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- chez des femmes post-ménopausées en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou, chez des femmes qui ont reçu un traitement endocrinien préalable, en association avec le fulvestrant. Chez les femmes pré-/pérимénopausées en association avec un agoniste de la LHRH.²

IA = inhibiteur de l'aromatase ; **RH+/HER2-** = positif aux récepteurs hormonaux, négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; **LHRH** = luteinising hormone-releasing hormone ; **Csm** = cancer du sein métastatique ; **SSP** = survie sans progression

Références : 1. Vous trouverez des informations relatives à la liste des spécialités de l'Office fédéral de la santé publique et à la limitation sur www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx?searchType=Substance&searchValue=Palbociclibum, mise à jour au 01.08.2022. 2. Information professionnelle actuelle sur IBRANCE® (palbociclib), www.swissmedicinfo.ch. 3. Finn RS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. 4. Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-39.

Les références sont disponibles sur demande.

IBRANCE® (palbociclib). **Indications:** traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux RH et négatif au HER2 chez des femmes post-ménopausées en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou, chez des femmes qui ont reçu un traitement endocrinien préalable, en association avec le fulvestrant; chez des femmes pré-/pérимénopausées en association avec des analogues de la LHRH. **Posologie:** adultes: 125 mg une fois par jour (au cours d'un repas) pendant 21 jours, suivis d'une pause de sept jours. Posologie du létrozole, de l'anastrozole ou de l'exémestane selon l'information professionnelle; posologie du fulvestrant selon l'information professionnelle. Ajustement posologique en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. Aucun ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère 75 mg une fois par jour selon le schéma 3/1. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Données insuffisantes chez les patients nécessitant une hémodialyse. Arrêt du traitement en cas de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire. **Contre-indications:** hypersensibilité au palbociclib ou aux excipients. **Mises en garde/précautions:** affections hématologiques (contrôle de l'hémogramme nécessaire), pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, infections, fertilité, médication concomitante allongeant l'intervalle QT, grossesse/allaitement, toxicité embryo-fœtale. Contient lactose, sodium. **Interactions:** inhibiteurs du CYP3A4, jus de pamplemousse, inducteurs du CYP3A4, millepertuis, substrats du CYP3A4. **Effets indésirables:** infections, neutropénie (fréquents fébrile), leucopénie, anémie, thrombopénie, appétit diminué, dysgueusie, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale, sécheresse oculaire, épistaxis, pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, nausée, stomatite, diarrhée, vomissement, ALAT ou ASAT augmentée, alopecie, rash, sécheresse cutanée, fatigue, asthénie, fièvre, entre autres. **Présentation:** 75 mg, 100 mg et 125 mg: 21 gélules. Catégorie de vente: A. **Titulaire de l'autorisation:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle du médicament sous www.swissmedicinfo.ch. (V018)



Articles publiés
sous la direction de

SOLANGE PETERS

Présidente de l'ESMO
2020-22 (European
Society for Medical
Oncology)
Fondatrice du
Comité Women for
Oncology (W4O/
ESMO)
Présidente de l'ICF
(International Cancer
Foundation)
Vice-Présidente de la
Ligue suisse contre le
cancer
Cheffe du Service
d'oncologie médicale
Département
d'oncologie
Centre hospitalier
universitaire vaudois
et Université de
Lausanne

ALFREDO ADDEO

Département
d'oncologie
Hôpitaux
universitaires de
Genève

MATTI AAPRO

Ancien Président de
l'ECO (European
Cancer Organisation)
Genolier Cancer
Center
Clinique de Genolier

Carrières en oncologie et leadership féminin: les progrès sont-ils au point mort?

Pre SOLANGE PETERS, Pr ALFREDO ADDEO et Dr MATTI AAPRO

Rev Med Suisse 2023; 19: 929-30 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.827.929

Les stéréotypes de genre se déclinent par une série d'idées préconçues portant sur les caractéristiques, les comportements et les rôles attribués aux femmes et aux hommes dans la société en fonction de leur sexe ou de leur orientation sexuelle.¹⁻⁴ Ces stéréotypes peuvent être conscients ou inconscients et influencer les perceptions, les jugements et les comportements des individus, y compris les employeurs, les collègues et les professionnels de la santé.

Ces stéréotypes tendent souvent à souligner l'émotivité, la spontanéité et la sensibilité des femmes en les opposant au caractère ambitieux, rationnel, voire autoritaire, des hommes – en conséquence directe et incontournable de la distribution historique, conservatrice, perdurant, du rôle de chaque individu. En effet, dans la plupart des sociétés, les femmes restent traditionnellement principalement responsables des aspects psychosociaux et des soins au sens large, et les hommes des aspects financiers, politiques et structurels.

L'indice mondial de l'écart entre les sexes, comparant 146 pays, mesure les scores sur une échelle de 0 à 100. Ces scores, déterminés en tenant compte de l'accès à l'éducation, de la santé, de la représentation politique et des opportunités économiques, peuvent être interprétés comme la distance parcourue vers la parité (100% étant l'égalité absolue). Les comparaisons entre pays visent à soutenir l'identification des politiques les plus efficaces pour combler les écarts entre les sexes.⁵

En 2022, l'indice mondial de l'écart entre les sexes se situe à 68,1%. Au rythme actuel des progrès, il faudra 132 ans pour atteindre la parité totale – alors qu'il était de 100 ans en 2020. Il faudra notamment 155 ans pour

combler l'écart entre les sexes en matière d'autonomisation politique et 151 ans en matière de participation et d'opportunités économiques.

Alors que les femmes représentent jusqu'à 45% de la population active rémunérée du monde, seulement 25 à 30% des postes de cadres supérieurs sont occupés par des femmes, de façon stable au cours des deux dernières décennies.⁶ Il est important de relever que la part des hommes consacrée au travail non rémunéré relativement à l'activité entière, est de 19%, alors qu'elle s'élève à 55% pour les femmes. Avec l'augmentation des coûts de garde d'enfants, il existe un risque élevé qu'une demande asymétrique de travail non rémunéré continue d'être imposée aux femmes.

Les femmes représentent plus de 75% de la main-d'œuvre dans le domaine de la santé dans de nombreux pays (plus de 80% en Suisse⁷), proportion qui tend à s'ancrer, voire croître. Dans le domaine de la médecine, les stéréotypes de genre peuvent être particulièrement préjudiciables pour les femmes. De surcroît, il est prouvé qu'une main-d'œuvre diversifiée en termes de genre peut entraîner une amélioration des résultats pour les patients, et favoriser une recherche plus pertinente applicable à une population plus large.⁸ En Suisse, les dernières données de 2022 affichent 46% de femmes médecins. Elles représentent un peu plus de la moitié des médecins ayant obtenu un titre fédéral de spécialiste. Cependant, la division du travail selon le genre est fondamentalement verticale. Il y a une majorité de femmes parmi les étudiants, parmi les médecins assistants et, de manière prévisible, parmi les chefs de clinique. En revanche, ce n'est pas le cas au

**LA DIVISION DU
TRAVAIL SELON
LE GENRE EST
FONDAMENTALE-
MENT VERTICALE**

Bibliographie

- 1 – Grandis JR. Gender Equity in Science and Medicine: Breaking the Impasse. *Cancer Discov* 2022;12(5):1191-4.
- 2 – Richter KP, Clark L, Wick JA, et al. Women Physicians and Promotion in Academic Medicine. *N Engl J Med* 2020; 383:2148-57.
- 3 – Murphy M, Callander JK, Dohan D, Grandis JR. Women's experiences of promotion and tenure in academic medicine and potential implications for gender disparities in career advancement: a qualitative analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4, e2125843.
- 4 – www.bma.org.uk/media/4487/sexism-in-medicine-bma-report.pdf
- 5 – <http://reports.weforum.org/global-gender-gap-report-2022>
- 6 – Thornton G. 2016. Women in business: turning promise into practice. Grant Thornton Individual Business Report. www.grantthornton.co.uk
- 7 – Observatoire Suisse de la Santé et www.24heures.ch/trop-peu-de-medecins-femmes-aux-postes-de-cadre-961823018951
- 8 – Shannon G, Jansen M, Williams K, et al. Gender equality in science, medicine, and global health: where are we at and why does it matter? *Lancet*. 2019;393:560-9.

sommet des hiérarchies académique et hospitalière.⁹ Dans les hôpitaux universitaires, entre 5 et 20% de femmes seulement sont cheffes de service, et autant portent un titre académique de professeure, sans progrès significatif sur les deux dernières décennies. La répartition des femmes au sein des différents niveaux hiérarchiques ne correspond pas à celle escomptée, reflétant ainsi l'absence de parité des chances. On notera que ces chiffres ne font pas partie des rapports annuels de démographie médicale et ne sont pas volontiers véhiculés au grand public.

Le Comité Women for Oncology (W4O) a été créée au sein de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) en 2013 pour explorer les défis auxquels sont confrontés les femmes oncologues afin de promouvoir l'égalité d'accès aux opportunités de développement de carrières et l'accès aux rôles de leadership, répondant aux besoins du nombre croissant de femmes membres de l'ESMO.

En 2016, une enquête W4O auprès d'oncologues femmes et hommes a établi que les femmes étaient dramatiquement sous-représentées dans les rôles de gestion ainsi que de direction scientifique et entrepreneuriale, et a identifié l'équilibre travail-famille comme le défi le plus important à la progression de carrière.¹⁰ Des études de suivis réguliers ont été menées pour fournir d'autres informations objectives sur l'équité entre les sexes dans le milieu de travail en oncologie.^{11,12} Ces analyses ont constamment montré des résultats similaires, et les progrès vers l'équité entre les sexes dans le développement de carrières en oncologie semblent minimes, voire inexistantes.

Dans le cadre de ses initiatives, le comité ESMO W4O a décidé de surveiller en permanence l'évolution de la démographie des professionnels en oncologie tout au long de leur carrière, dans le but d'identifier les besoins divers ou changeants et les domaines les plus fragiles, tels que l'égalité d'accès aux postes de direction, les demandes concurrentes de temps pour les activités cliniques, académiques et les travaux de recherche, les réductions de salaire et les écarts de rémunération.

L'enquête de 2021 montre une fois de plus que le sexe, en tant que paramètre définissant la personne et l'employée, reste le principal obstacle et le seul facteur statistiquement significatif à même de préteriter le développement des carrières féminines. Il est décevant de voir que près de deux fois plus de répondants en 2021 ont déclaré qu'un manque de promotion et de soutien à l'acquisition de leadership pour les femmes oncologues reste un obstacle majeur à l'équité, par rapport à 2016. Enfin, la question des comportements inappropriés est très préoccupante, notamment en lien avec l'augmentation significative des cas de harcèlement signalés en 2021 en comparaison avec les données de 2016. Les abus d'ordre sexuel sur le lieu de travail représentent une grave mise en accusation de nos systèmes de gouvernance et doivent être traités de toute urgence.

De multiples initiatives doivent être considérées prioritairement à tous les niveaux¹³: a) des activités visant à accroître la sensibilisation aux questions liées au genre, par le biais de cours, de publications et de la diffusion d'informations objectives; b) un mentoring visant à accroître les compétences et de façon plus importante, la confiance en termes de leadership des femmes; c) un élargissement de l'offre de bourses, incluant une augmentation du nombre et de la variété des opportunités pour mieux refléter l'évolution du domaine de l'oncologie; d) la création de groupes de travail sur la résilience; e) la mise en place d'une politique de tolérance zéro dans l'utilisation quotidienne de stéréotypes de genre et f) la mise en place de systèmes pénalisant strictement tout comportement discriminatoire, ou a fortiori abusif.

En conclusion, plus que jamais, nous devons nous atteler à surveiller tous les aspects de l'équité et de la diversité des genres en oncologie, façonner adéquatement toutes nos activités, et mettre sur pied des plans d'action et des propositions de changements pertinents au sein de la société.

**LES ABUS
D'ORDRE SEXUEL
SUR LE LIEU DE
TRAVAIL METTENT
GRAVEMENT EN
ACCUSATION NOS
SYSTÈMES DE
GOUVERNANCE**

Bibliographie

9

www.fmh.ch/fr/themes/
statistique-medicale.cfm

10

Banerjee S, Dafni U, Allen T, et al. Gender-related challenges facing oncologists: the results of the ESMO Women for Oncology Committee survey. ESMO Open. 2018;3(6):e000422

11

Berghoff AS, Sessa C, Yang JCH, et al. Female leadership in oncology has progress stalled? Data from the ESMO W4O authorship and monitoring studies. ESMO Open. 2021;6(6):100281.

12

Hofstädter-Thalmann E, Dafni U, Allen T, et al. Report on the status of women occupying leadership roles in oncology. ESMO Open. 2018;3(6):e000423.

13

Linardou H, Adjei AA, Bajpai J, et al. Challenges in oncology career: are we closing the gender gap? Results of the new ESMO Women for Oncology Committee survey. ESMO Open. 2023 Feb 24;8(2):100781.

Résumés

Rev Med Suisse 2023; 19: 932-7

PARP inhibiteurs: une meilleure sélection des patient-e-s

M. Senglet, G. Berthod, M.-G. Courtes, S. Anchisi, V. Membrez et C. Nay Fellay

Les inhibiteurs de la PARP (poly-ADP-ribose-polymérase: iPARP) se sont imposés comme une classe de médicaments anticancéreux incontournable. Ils inhibent les protéines PARP impliquées dans la réparation de l'ADN. Leur action antitumorale nécessite une anomalie concomitante dans la réparation de l'ADN, le déficit de recombinaison homologue (HRD). L'instabilité génomique devenant trop conséquente, la cellule tumorale entre en apoptose (concept de synthetic lethality). La sélection des patient-e-s bénéficiant des iPARP s'est affinée cette dernière décennie avec des résultats probants pour les cancers de l'ovaire, mais aussi du sein, de la prostate et du pancréas. Cet article présente les données récentes ayant impacté notre pratique clinique et les iPARP autorisés en Suisse.

Rev Med Suisse 2023; 19: 958-63

Cancer des glandes salivaires: nouvelles approches thérapeutiques

R. G. Herrera Gomez, N. Mederos, P. Szturcz, N. Degrauwe, J. Jankovic et V. Cristina

Les carcinomes des glandes salivaires sont rares et se caractérisent par une grande diversité de sous-types histologiques associés à des comportements cliniques différents, à un pronostic variable et à une réponse habituellement médiocre à la chimiothérapie. Dans ce contexte, des altérations moléculaires ont été identifiées et représentent de nouvelles cibles thérapeutiques: surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et des récepteurs aux androgènes dans le cancer des canaux salivaires, mutations activatrices de NOTCH dans le carcinome adénoïde kystique, fusion de gène *NTRK* dans le carcinome sécrétoire notamment. Ces altérations moléculaires doivent être recherchées chez tous les patients présentant un cancer des glandes salivaires récidivant ou métastatique et permettent d'individualiser sa prise en charge.

Rev Med Suisse 2023; 19: 964-8

Maladies lymphoprolifératives survenant après transplantation

S. Forsell et N. Lang

Les maladies lymphoprolifératives post-transplantation (PTLD) représentent une complication classique des receveurs d'organe. Leur incidence varie selon le profil du receveur et le type d'organe transplanté. La pathogenèse est fortement associée à un déséquilibre entre la diminution de la surveillance immunitaire T requise pour éviter le rejet du greffon et la réactivation du virus oncogénique Epstein-Barr (EBV) au sein des lymphocytes B, amenant à leur prolifération incontrôlée et à la transformation maligne. Elles représentent un spectre d'entités histologiques au pronostic variable, dont la prise en charge se concentre sur la surveillance; la stratégie thérapeutique étant dictée par le risque. Cet article vise à mettre en lumière ces pathologies rares dont la détection précoce pourrait améliorer le pronostic des patients transplantés.

Rev Med Suisse 2023; 19: 944-9

Cancer de l'endomètre: entre modernité et immunothérapie

B. Giacomuzzi Moore, A. Liapi, A. Dolcan, A. Kakourou, S. Masmoudi, S. Latifyan et A. Sarivalasis

Le cancer du corps de l'utérus est une maladie fréquente, complexe et source de morbidité importante. L'implémentation de moyens de recherche de pointe, notamment l'immunothérapie, le séquençage génétique et les études moléculaires, ont abouti aux avancées discutées dans cet article. À travers une meilleure compréhension des mécanismes de la carcinogenèse endométriale, une stratification plus précise et personnalisée du risque de récurrence et l'essor de l'immunothérapie, le traitement du cancer de l'utérus connaît actuellement un incontestable renouveau. Cette révolution, porteuse d'espoir, promet l'adéquation la plus exacte possible entre les traitements et l'agressivité de la maladie.

Rev Med Suisse 2023; 19: 938-43

Cancer colorectal: révolution technologique

C. Bastid, E. Coron, J. Meyer, F. Ris, G. Meurette et T. Koessler

Le cancer colorectal représente 4500 nouveaux cas par an en Suisse. Son incidence chez les sujets de plus de 50 ans semble se stabiliser, mais chez les plus jeunes elle est en augmentation. La révolution technologique guide sa prise en charge. L'intelligence artificielle en endoscopie optimise la détection de petites lésions coliques. La dissection sous-muqueuse permet de traiter des lésions parfois étendues à un stade précoce de la maladie. L'amélioration des techniques chirurgicales, notamment par robot, vise à limiter les complications et à optimiser la conservation d'organes. Les outils moléculaires aboutissent au développement de thérapies ciblées prometteuses pour les maladies localisées ou celles avancées. Le développement des centres de référence tend à rassembler cette expertise.

Rev Med Suisse 2023; 19: 950-6

Cancer de la prostate à l'ère de la médecine de précision: un nouvel horizon

T. Nguyen-Ngoc, D. Berthold et C. Normand

La médecine de précision joue un rôle de plus en plus crucial dans le traitement du cancer de la prostate. En adaptant les traitements aux caractéristiques individuelles des patients et de leurs tumeurs, cette approche permet une prise en charge plus ciblée et personnalisée, contribuant ainsi à améliorer la survie des patients. Dans cet article, nous abordons les traitements ciblés qui ont récemment transformé la prise en charge de ce cancer.

Inhibiteurs de la PARP: une meilleure sélection des patient-e-s

Dr MARC SENGLER^a, Dr GRÉGOIRE BERTHOD^b, Dre MARIE-GABRIELLE COURTES^b,
Dr SANDRO ANCHISI^b, Dre VÉRONIQUE MEMBREZ^b et Dre CRISTINA NAY FELLAY^b

Rev Med Suisse 2023; 19: 932-7 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.827.932

Les inhibiteurs de la PARP (poly-ADP-ribose-polymérase: iPARP) se sont imposés comme une classe de médicaments anticancéreux incontournable. Ils inhibent les protéines PARP impliquées dans la réparation de l'ADN. Leur action antitumorale nécessite une anomalie concomitante dans la réparation de l'ADN, le déficit de recombinaison homologue (HRD). L'instabilité génomique devenant trop conséquente, la cellule tumorale entre en apoptose (concept de synthetic lethality). La sélection des patient-e-s bénéficiant des iPARP s'est affinée cette dernière décennie avec des résultats probants pour les cancers de l'ovaire, mais aussi du sein, de la prostate et du pancréas. Cet article présente les données récentes ayant impacté notre pratique clinique et les iPARP autorisés en Suisse.

PARP inhibitors – A better selection of patients

PARP inhibitors (PARPi) have established themselves as a class of essential anti-cancer drugs. They inhibit PARP proteins involved in DNA damage repair. Their anti-tumor action requires a concomitant abnormality in DNA damage repair, the homologous recombination deficiency (HRD). The genomic instability being too substantial, the tumor cell goes into apoptosis (concept of synthetic lethality). This last decade, the selection of patients benefiting from PARPi has been refined with convincing results for ovarian cancers, but also breast, prostate and pancreatic cancers. This article presents recent data that have impacted our clinical practice and the PARPi authorized in Switzerland.

LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE ET SON DÉFICIT

Notre ADN subit de manière constante et récurrente des dégâts. Ceux-ci sont d'origine exogène (UV, pollution, radiation ionisante) ou endogène (erreur de réplication, radicaux libres) et nécessitent un système efficace de réparation de l'ADN pour maintenir la stabilité génomique. De multiples systèmes de réparation coexistent mais diffèrent en fonction du type de dommage ou du moment du cycle cellulaire.

La recombinaison homologue (homologous recombination repair: HRR) est la voie de réparation principale des cassures double brin de l'ADN (double-strand break: DSB). Son activation entraîne l'arrêt transitoire de la division cellulaire pour la réparation du DSB avant la poursuite du cycle. Les gènes BRCA (BRCA1/2) de type 1 et 2 jouent un rôle prédominant, mais d'autres gènes comme ATM, PALB2, CHEK2 ou

RAD51 sont aussi impliqués dans la HRR. Il s'agit de gènes suppresseurs de tumeur et leur mutation entraîne une perte de fonction appelée déficit de recombinaison homologue (homologous recombination deficiency: HRD). L'instabilité génomique provoquée par le HRD augmente donc le risque de cancer (tableau 1).

En effet, les mutations de BRCA sont responsables d'environ 15% des cancers ovariens et 6% des cancers mammaires, cette proportion monte jusqu'à 20% des cancers mammaires triple négatifs.¹ Il s'agit de mutations dites germinales, héritées d'un parent. L'expression du gène muté est autosomique dominante mais avec une pénétrance inférieure à 100%, raison pour laquelle les porteurs d'un variant pathogène de BRCA ne présentent pas tous un cancer ou peuvent avoir des parents n'en ayant pas développé.

Il convient de différencier la mutation germinale, où l'allèle muté est transmis par un parent et présent dans toutes les cellules de la descendance, de la mutation somatique qui survient au cours de la carcinogénèse et qui est uniquement présente dans le tissu tumoral. La mutation somatique ne se retrouve pas dans les gamètes et n'est donc pas transmise à la descendance.

Différents tests recherchent ces signatures génomiques (mutation germinale ou somatique, HRD), facteurs prédictifs du bénéfice des iPARP (inhibiteurs de la poly-ADP-ribose-polymérase). La recherche d'un HRD reste la plus complexe et les études citées dans l'article ont utilisé les tests Myriad ou FoundationOne CDx, tests onéreux de laboratoires privés. Les HUG ont développé un test académique bien meilleur marché (CHF 350.- vs 5000.-), d'une précision similaire, récemment validé au niveau international.

	TABLEAU 1	Risque de cancer et mutation germinale de BRCA	
--	-----------	--	--

Le tableau indique l'augmentation du risque de cancer chez les porteurs d'une mutation germinale de BRCA.⁶
BRCA 1 ou 2; BRCA1/2 de type 1 ou 2.

Localisation	Population générale	BRCA1	BRCA2
Mammaire (F)	12%	55-72%	45-69%
Mammaire (H)	0,1%	1-2%	6-8%
Ovaire	1-2%	39-44%	11-17%
Pancréas	0,5%	1-3%	3-5%
Prostate	6%	21-29%	27-60%
Mélanome	1,6%	-	Risque augmenté

^aService d'oncologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14,

^bService d'oncologie, Centre hospitalier du Valais Romand, 1951 Sion
marc.senglet@hcuge.ch | gregoire.berthod@hopitalvs.ch
marie-gabrielle.courtes@hopitalvs.ch | sandro.anchisi@hopitalvs.ch
veronique.membrez@hopitalvs.ch | cristina.nayfelly@hopitalvs.ch

TECENTRIQ® LES LIENS QUI COMPTENT¹



NOUVEAU: REMBOURSÉ POUR LE NSCLC DE STADE II & IIIA AVEC PD-L1 ≥ 50%^{1,2,*}

eNSCLC

0.43
DFS Hazard Ratio^{3,*}



REMBOURSÉ SANS DEMANDE DE PRISE EN CHARGE^{1,3}

1L HCC

SoC^{4,5}

**mOS de⁶
19.2**



REMBOURSÉ SANS DEMANDE DE PRISE EN CHARGE^{1,3}

SCLC

SoC⁷

34%
OS de 18 mois⁷



AUTORISÉ¹

1L mTNBC

**mOS de⁸
25.4**



AUTORISÉ¹

1L NSCLC

REMBOURSÉ³

2L NSCLC



AUTORISÉ¹

Mélanome



AUTORISÉ¹

2L mUC

SWISSDRG : TECENTRIQ® EST REMBOURSÉ PAR LES CAISSES MALADIE VIA LE TARIF SUPPLÉMENTAIRE POUR TOUTES LES INDICATIONS AUTORISÉES.^{2,9}

1L NSCLC: cancer du poulmon non à petites cellules en première ligne, **2L NSCLC:** cancer du poulmon non à petites cellules en deuxième ligne,

BSC: meilleurs soins de soutien, **DFS:** survie sans maladie, **eNSCLC:** cancer du poulmon non à petites cellules précoce, **CHC:** carcinome hépatocellulaire, **HR:** Hazard Ratio,

IC: intervalle de confiance, **mOS:** survie globale médiane, **mUC:** carcinome urothélial métastatique, **NSCLC:** cancer du poulmon non à petites cellules, **OS:** survie globale,

PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, **SCLC:** cancer du poulmon à petites cellules, **SoC:** norme de soins, **TC:** cellules tumorales, **TNBC:** cancer du sein triple négatif

* Pour les patients atteints de NSCLC avec PD-L1 ≥ 50 % au stade II-IIIa (7e édition du système de classification UICC/AJCC). L'étude IMpower010 a montré une amélioration de la survie sans maladie (DFS) pour le groupe de patients dans le bras atezolizumab par rapport au groupe de patients dans le bras «Best Supportive Care» (BSC) (HR non stratifié) = 0,43, IC 95 % : 0,27-0,68.³ Les données de l'analyse intermédiaire de l'OS indiquent une tendance cliniquement significative de l'OS pour le sous-groupe de patients susmentionné. Le HR non stratifié est de 0,43 (IC 95%: 0,24, 0,78).^{30,31} L'analyse DFS pour les patients atteints d'un tumeur NSCLC de stade II-IIIa et avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 50 % est un critère d'évaluation secondaire prévu dans le protocole (n = 229). Le suivi médian des patients en stade II-IIIa était de 32,2 mois. Le critère d'évaluation principal (DFS dans le bras atezolizumab vs BSC) a été testé hiérarchiquement dans 3 populations d'analyse: 1. DFS dans la population TC ≥ 1 % au stade II-IIIa; 2. Population randomisée totale au stade II-IIIa; 3. Population randomisée totale au stade IB-IIIa (correspondant à la population de l'étude ITT). Le critère d'évaluation principal a été atteint dans la première et la deuxième population analysée (ratios de risque stratifiés).³

**Données OS. En raison de la conception hiérarchique du plan d'analyse statistique, les données OS ne peuvent pas être formellement testées avant ou sans qu'une significativité de la DFS soit atteinte dans la population ITT. Cela n'est pas possible avant l'analyse finale de la DFS. Comme le ratio événement/patient est encore de 25 % pour les deux bras (pour la population ITT), ces données doivent encore être considérées comme non matures. Il convient également de noter que dans les populations «toutes randomisées stade II-IIIa» et «ITT», TECENTRIQ® (atezolizumab) n'a pas démontré de bénéfice sur le plan de l'OS.³⁰

Références: 1. Information professionnelle TECENTRIQ® disponible à l'adresse www.swissmedinfo.ch, 2. Liste des spécialités disponible sur www.spezialitaetenliste.ch, 3. Felip, E et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* vol. 398,10308 (2021): 1344-1357, 4. Vogel A, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021;32(6):801-805, 5. Bruix J et al. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *J Hepatol.* 2021;75(4):960-974, 6. Cheng AL et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862-873, 7. Liu SV et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):619-630, 8. Emens LA et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2021;32(8):983-993, 9. Catalogue des forfaits par cas: www.swissdr.org, 10. Felip E et al. IMpower010: Overall survival interim analysis of a phase III study of atezolizumab vs. best supportive care in resected NSCLC, Abstract + Presentation PL03.09 presented at the WCLC Annual Meeting, August 6 - 9, 2022.

Toutes les références listées ici peuvent être demandées par des spécialistes auprès de Roche Pharma (Suisse) SA.

Tecentriq® (atezolizumab). **I: Cancer du poulmon non à petites cellules (NSCLC):** Traitement des patients atteints d'un NSCLC localement avancé ou métastatique, après chimiothérapie préalable. Traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un NSCLC métastatique sans aberrations génomiques tumorales du gène EGFR ou ALK en association avec nab-paclitaxel (indépendant du PD-L1) ou avec paclitaxel (PD-L1 ≥ 1%) et carboplatine. Pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un NSCLC de stade II ou IIIa (système de classification de l'UICC/AJCC, 7e édition) dont la tumeur n'a pas progressé après une chimiothérapie à base de cisplatine et présente une expression tumorale de PD-L1 ≥ 50%. **Carcinome urothélial (UC):** traitement de patients adultes atteints d'un UC localement avancé ou métastatique, après chimiothérapie préalable à base de platine. **Cancer du poulmon à petites cellules (SCLC):** traitement de patients atteints d'un cancer du poulmon à petites cellules de stade avancé (ES-SCLC) de première ligne en association avec le carboplatine et l'étoposide. **Cancer du sein métastatique triple négatif (TNBC):** traitement en association avec nab-paclitaxel de patients atteints d'un TNBC, non résecable, localement avancé ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 1% et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie ou de traitement systémique ciblé préalable pour leur maladie avancée. Tecentriq ne doit pas être utilisé en combinaison avec le paclitaxel dans le traitement de patientes adultes atteintes d'un TNBC non résecable, localement avancé ou métastatique. **Mélanome:** traitement des patients adultes atteints d'un mélanome métastatique ou non résecable, testés positifs pour la mutation BRAF-V600E en association avec le cobimétinib et le vémurafénib. **Carcinome hépatocellulaire (CHC):** en association avec le bévacizumab dans le traitement des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable ou métastatique qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur. **P: NSCLC, CU, SCLC, CHC:** 1200 mg en perfusion i.v. administrée toutes les 3 semaines. Les patients sont traités par Tecentriq jusqu'à la perte du bénéfice clinique ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité non traitable. TNBC, mélanome: 840 mg en perfusion i.v. administrée toutes les 2 semaines. Les patientes sont traitées par Tecentriq jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. **CI:** Hypersensibilité connue à l'atezolizumab ou à l'un des excipients. **CT:** Tecentriq est associé à des infections et des effets indésirables d'origine immunologique. Des cas d'effets indésirables d'origine immunologique, dont certains d'issue fatale, ont été observés au niveau des poulmons, du foie, des voies digestives, du système endocrinien, de la peau, du système nerveux, du cœur, des reins, du muscle strié et d'autres systèmes d'organes. Des directives spécifiques pour le traitement des effets indésirables ainsi que d'autres mises en garde et précautions sont fournies dans l'information professionnelle. Chez les patients atteints de CHC, il convient de rechercher la présence de varices œsophagiennes avant d'instaurer le traitement par l'association d'atezolizumab et de bévacizumab. **EI:** infections du poulmon et des voies urinaires, anémie, neutropénie, thrombocytopénie, leucopénie, lymphopénie, hypersensibilité, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, diminution de l'appétit, hypomagnésémie, hyperglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, neuropathie périphérique, céphalées, vertiges, dysgueusie, syncope, hypertension, hypotension, toux, dyspnée, hypoxie, pneumonite, rhinopharyngite, dysphonie, nausées, diarrhée, constipation, vomissements, douleurs abdominales, colite, dysphagie, douleurs oropharyngées, stomatite, pancréatite, anomalies des paramètres biologiques de l'hépatite, augmentation de l'ASAT, augmentation de l'ALAT, éruption cutanée, alopecie, prurit, peau sèche, douleurs musculo-squelettiques, arthralgie, dorsalgies, protéinurie, phosphatase alcaline sanguine augmentée, créatinine sanguine augmentée, fatigue, pyrexie, asthénie, œdème périphérique, frissons, syndrome pseudo-grippal, réactions liées à la perfusion. **IA:** Aucune étude formelle d'interactions pharmacocinétiques n'a été réalisée avec l'atezolizumab. **FG:** 1 flacon de 14/20 ml de solution à diluer pour perfusion contient 840/1200 mg d'atezolizumab. Catégorie de vente A. Pour des informations détaillées, voir l'information professionnelle sur www.swissmedinfo.ch. **Mise à jour de l'information:** Juillet 2022.



Roche Pharma (Suisse) SA
4052 Bâle



RocheOnline
Informations sur les thérapies,
la recherche et les événements
www.roche-online.ch

INHIBITEURS DE LA PARP ET CONCEPT DE «SYNTHETIC LETHALITY»

Les PARP représentent une famille d'enzymes qui ont différents rôles au niveau génomique mais agissent principalement comme senseurs et initiateurs de la réparation des cassures simple brin de l'ADN (single-strand break: SSB). La réparation des SSB par les protéines PARP diffère donc de la réparation des DSB par la HRR. L'action antitumorale des iPARP s'explique via le concept de «synthetic lethality» (figure 1). C'est la combinaison de deux actions distinctes sur le génome et donc l'accumulation de dommages sur l'ADN à un niveau critique qui entraîne l'apoptose de la cellule tumorale. L'efficacité des iPARP se limite alors aux patient-e-s présentant un HRD.

Selon les limitations de prescription de l'OFSP, l'olaparib (Lynparza), le niraparib (Zejula) et le rucaparib (Rubraca) sont les iPARP autorisés en suisse. Ils présentent un profil de toxicité globalement similaire, avec des effets secondaires principalement hématologiques ou digestifs (tableau 2). La fréquence des toxicités de grade 3 ou 4, considérées comme graves et nécessitant une diminution de la posologie ou une interruption transitoire du traitement, varie aussi selon les molécules.² Les effets secondaires à long terme ne sont pas encore bien connus, mais les iPARP pourraient augmenter le risque de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde.

EFFICACITÉ DES INHIBITEURS DE LA PARP

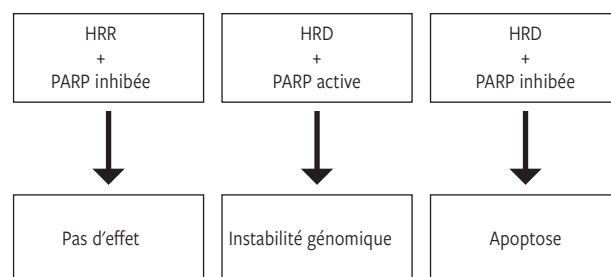
Dans le cancer épithélial de haut grade d'origine mullérienne

Le cancer épithélial de haut grade d'origine mullérienne regroupe les cancers de l'ovaire, des trompes de Fallope et péritonéal primaire (atteinte du péritoine sans atteinte tubo-ovarienne). Ils sont regroupés sous la même entité en raison de leurs similitudes histologiques et de prise en charge thérapeutique.

Les premières études sur les iPARP ont montré un bénéfice uniquement chez les patientes porteuses d'un variant pathogène de *BRCA* et pour les lignes de traitement tardives. Leur efficacité s'est progressivement confirmée dans des lignes

FIG 1 Concept de «synthetic lethality»

HRD: homologous recombination deficiency; HRR: homologous recombination repair; PARP: poly-ADP-ribose-polymérase.



(Adaptée de la réf.⁷, avec l'autorisation du Dr Alexandre Bodmer).

plus précoces et pour un spectre plus large de patientes, soit celles porteuses d'un HRD. Ils sont actuellement recommandés comme traitement de maintenance, dès la première ligne, pour les stades avancés (stades FIGO III et IV), en présence d'un HRD ou d'une mutation de *BRCA* (germinale ou somatique). Ces recommandations découlent de quatre études randomisées de phase III montrant un bénéfice en survie globale (overall survival: OS) ou en survie sans progression (progression free survival: PFS) en rajoutant un traitement de maintenance par iPARP comparé à un placebo (tableau 3).

Ces études comportent un nombre non négligeable de divergences. Les critères d'inclusion, le traitement de maintenance ou encore les sous-groupes divergent, les rendant difficilement comparables. Certaines patientes remplissent les critères d'inclusion de plusieurs études. Quel est le traitement de maintenance le plus efficace à leur proposer? Pour l'instant, nous n'avons pas de réponses à ces questions et ces disparités illustrent parfaitement la complexité des prises en charge des pathologies oncologiques.

Dans le cancer du sein

Dans le cancer du sein, l'utilisation des iPARP découle de deux études randomisées de phase III ayant démontré une amélioration en survie globale chez les porteuses d'une mutation germinale de *BRCA*. L'étude OlympiA a validé l'olaparib

TABLEAU 2 Type et fréquence des effets secondaires des inhibiteurs de la PARP²

NR: non rapporté; PARP: poly-ADP-ribose-polymérase.

	Olaparib Grade 1-2	Olaparib Grade 3-4	Niraparib Grade 1-2	Niraparib Grade 3-4	Rucaparib Grade 1-2	Rucaparib Grade 3-4
Effets indésirables hématologiques						
Anémie	20-21%	19-22%	25-32%	25-32%	18%	19%
Neutropénie	14%	5-9%	10-23%	20%	11%	7%
Thrombopénie	10-13%	1%	27-32%	34-41%	23%	5%
Effets indésirables non hématologiques						
Asthénie	59-62%	4%	48-52%	3-8%	62%	7%
Nausées	73-76%	< 3%	56-71%	< 3%	71%	4%
Vomissements	35-39%	< 3%	21-32%	< 2%	33%	4%
Diarrhées	31-32%	< 3%	18%	< 1%	31%	1%
Douleurs abdominales	22-23%	< 3%	22%	< 1%	28%	2%
Hypertension artérielle	3%	0%	11%	6-8%	NR	NR
Élévation créatinine	NR	NR	10%	< 1%	14%	< 1%

TABLEAU 3 Traitement de maintenance dans le cancer épithélial d'origine mullérienne

Études ayant validé les iPARP comme traitement de maintenance dans le cancer épithélial de haut grade d'origine mullérienne.

BRCA: BRCA; BRCAm: BRCA muté; HR: hazard ratio; HRD: homologous recombination deficiency; iPARP: inhibiteur de la poly-ADP-ribose-polymérase; ITT: intention-to-treat; mPFS: médiane de survie sans progression; mOS: médiane de survie globale; NR: not reported; ; VEGF: facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

iPARP	Études	Critères d'inclusion	Traitements de maintenance	Résultats
Olaparib	SOLO-1 ⁸	<ul style="list-style-type: none"> Stade FIGO III-IV Mutation germinale ou somatique de <i>BRCA</i> Réponse partielle ou complète après un traitement standard (sans anti-VEGF) 	Olaparib (n = 260) vs placebo (n = 131)	mOS pas encore atteinte dans le groupe olaparib vs 75,2 mois dans le groupe placebo → HR: 0,55 (IC 95%: 0,40-0,76; p = 0,0004) Survie à 7 ans: 67,0 vs 46,5%
	PAOLA-1 ⁹	<ul style="list-style-type: none"> Stade FIGO III-IV Indépendant du statut de <i>BRCA</i> ou du HRD Réponse partielle ou complète après un traitement standard (avec anti-VEGF) 	Olaparib + anti-VEGF (n = 537) vs placebo + anti-VEGF (n = 269)	En ITT mOS 56,5 vs 51,6 mois Survie à 5 ans: 47,3 vs 41,5% → HR: 0,92 (IC 95%: 0,76-1,12; p = 0,411) Sous-groupe BRCAm Survie à 5 ans: 73,2 vs 53,8% → HR: 0,60 (IC 95%: 0,39-0,93; p = NR) Sous-groupe HRD (sans BRCAm) Survie à 5 ans: 54,7 vs 44,2% → HR: 0,71 (IC 95%: 0,45-1,13; p = NR)
Niraparib	PRIMA ¹⁰	<ul style="list-style-type: none"> Stade FIGO III-IV Indépendant du statut de <i>BRCA</i> ou du HRD Réponse partielle ou complète après un traitement standard (sans anti-VEGF), à haut risque de récurrence (stade FIGO III avec chirurgie cytoréductrice complète exclu) 	Niraparib (n = 487) vs placebo (n = 246)	En ITT mPFS de 13,8 vs 8,2 mois → HR: 0,66 (IC 95%: 0,56-0,79; p < 0,001) Sous-groupe HRD (avec BRCAm) mPFS de 24,5 vs 11,2 mois → HR: 0,52 (IC 95%: 0,40-0,68; p < 0,001)
Rucaparib	ATHENA-MONO ¹¹	<ul style="list-style-type: none"> Stade FIGO III-IV Indépendant du statut de <i>BRCA</i> ou du HRD Réponse partielle ou complète après un traitement standard (anti-VEGF accepté) 	Rucaparib (n = 427) vs placebo (n = 111)	En ITT mPFS de 20,2 vs 9,2 mois → HR: 0,52 (IC 95%: 0,40-0,68; p < 0,0001) Sous-groupe HRD (avec BRCAm) mPFS 28,7 vs 11,3 mois → HR: 0,47 (IC 95%: 0,31-0,72; p = 0,0004)

en maintenance comparé à un placebo pour les stades précoces à haut risque et l'étude OlympiAD qui a comparé l'olaparib à une chimiothérapie pour les stades métastatiques (tableau 4).

Le groupe «à haut risque» de l'étude OlympiA diffère selon le sous type de cancer mammaire. Pour les cancers triple négatifs, il inclut soit les réponses mammaires ou axillaires incomplètes après une chimiothérapie néoadjuvante (cancer résiduel), soit la présence de facteurs pathologiques de mauvais pronostic avant une chimiothérapie adjuvante (taille tumorale > 2 cm et/ou une atteinte ganglionnaire multiple). Pour les cancers hormonosensibles, il inclut soit un score de probabilité de rechute ≥ 3 (basé sur les stades clinique et pathologique, le

statut des récepteurs des œstrogènes et le grade histologique) après une chimiothérapie néoadjuvante, soit une infiltration axillaire (> 4 ganglions) avant une chimiothérapie adjuvante.

L'étude OlympiAD a démontré un bénéfice de l'olaparib en survie sans progression, l'absence de bénéfice en survie globale pouvant s'expliquer par le nombre important de patientes ayant reçu un iPARP à la progression dans le bras chimiothérapie (crossover) et les multitudes de chimiothérapies disponibles. Un bénéfice en survie globale a tout de même été démontré dans l'analyse de sous-groupe «pas de chimiothérapie préalable». Les recommandations internationales préconisent l'olaparib dans les stades métastatiques:³

TABLEAU 4 Résultats des études OlympiA et OlympiAD

Étude OlympiA pour les stades précoces et OlympiAD pour les stades métastatiques lors d'un cancer du sein.

BRCA: BRCA; HER-2: human epidermal growth factor receptor-2; iPARP: inhibiteur de la poly-ADP-ribose-polymérase; ITT: intention-to-treat; mPFS: médiane de survie sans progression; mOS: médiane de survie globale; OS: survie globale.

iPARP	Études	Critères d'inclusion	Traitements	Résultats
Olaparib	OlympiA ¹²	<ul style="list-style-type: none"> Stade précoce à haut risque Mutation germinale de <i>BRCA</i> Sous-type hormono-sensible ou triple négatif (absence d'amplification HER-2) 	12 mois de maintenance par olaparib (n = 921) vs placebo (n = 915)	OS à 4 ans de 89,8 vs 86,4% Différence de survie à 4 ans de 3,4% (IC 95%: -0,1 à 6,8%) → HR: 0,68 (IC 95%: 0,47-0,97; p = 0,009)
	OlympiAD ¹³	<ul style="list-style-type: none"> Stade métastatique Mutation germinale de <i>BRCA</i> Sous-type hormono-sensible ou triple négatif (absence d'amplification HER-2) ≤ 2 lignes de chimiothérapie 	Olaparib (n = 205) vs chimiothérapie standard (n = 97)	En ITT mOS de 19,3 vs 17,1 mois → HR: 0,90 (IC 95%: 0,66-1,23; p = 0,51) mPFS de 7,0 vs 4,2 mois → HR: 0,58 (IC 95%: 0,43-0,80; p < 0,001) Sous-groupe «pas de chimiothérapie préalable» mOS de 22,6 vs 14,7 mois → HR: 0,51 (IC 95%: 0,29-0,90; p = 0,02)

- En 1^{re} ligne pour les cancers triple négatifs, PD-L1 négatif (évidence de niveau IA; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT score).
- En 2^e ligne pour les cancers hormono-sensibles, après un traitement antihormonal combiné (inhibiteur CDK 4/6 et inhibiteur de l'aromatase) (évidence de niveau IA).

Dans le cancer de la prostate

L'indication des iPARP dans le cancer de la prostate découle des études randomisées de phase III PROfound et TRITON3. Elles valident les iPARP pour les cancers prostatiques métastatiques avec mutation germinale ou somatique de *BRCA*, résistants à la castration (mCRPC), et ayant progressé après une hormonothérapie de 2^e génération.

Dans l'étude PROfound, un panel de 15 gènes impliqués dans la HRR a été séquencé sur le tissu tumoral définissant l'inclusion dans la cohorte A (mutations de *BRCA* ou *ATM*) ou la cohorte B (autres altérations HRD). L'olaparib a démontré un bénéfice en survie globale pour la cohorte A comparé à un changement de traitement antihormonal, et malgré le crossover permis, à l'inverse des autres altérations HRD (cohorte B) qui ne semblent pas en tirer un bénéfice.

Dans l'étude TRITON3, seules les mutations de *BRCA* et *ATM* ont été recherchées. Le rucaparib a démontré un bénéfice en

survie sans progression dans le sous-groupe *BRCA*, malgré le crossover, à l'inverse du sous-groupe *ATM* (tableau 5).

Les recommandations internationales préconisent actuellement l'olaparib après un traitement antihormonal de 2^e génération en présence d'une mutation germinale ou somatique de *BRCA* 1 ou 2 (évidence de niveau IB).⁴ En Suisse, le rucaparib n'est pas encore validé pour cette indication.

Dans le cancer du pancréas

Les données semblent moins robustes pour le bénéfice des iPARP dans le cancer du pancréas. En effet, l'étude randomisée de phase III POLO ne montre pas de bénéfice en survie globale de l'olaparib en maintenance comparé au placebo pour les cancers pancréatiques métastatiques avec une mutation germinale de *BRCA* et stables après une 1^{re} ligne de chimiothérapie (tableau 6). Ces critères d'inclusion sélectionnent une population restreinte de nos patient-e-s présentant un cancer du pancréas.

Une tendance semble tout de même se dessiner en faveur de l'olaparib en survie sans progression ou dans des analyses secondaires évaluant le délai avant la reprise de lignes ultérieures de traitement. Cette étude n'étant pas conçue pour ces analyses, il convient de les interpréter avec précaution. Même si le traitement est actuellement remboursé en Suisse, les sociétés savantes restent prudentes quant à son utilisation en traitement de maintenance.

TABLEAU 5 Résultats des études PROfound et TRITON3

Études PROfound et TRITON3 pour les cancers de la prostate métastatique résistant à la castration.

ATM: gène ATM (ataxia telangiectasia mutated); BRCA: BReast CAncer; iPARP: inhibiteur de la poly-ADP-ribose-polymérase; ITT: intention-to-treat; mPFS: médiane de survie sans progression; mOS: médiane de survie globale; NR: not reported.

iPARP	Études	Critères d'inclusion	Traitements	Résultats
Olaparib	PROfound ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Stade métastatique • Résistant à la castration • Progression sous traitement antihormonal seconde génération • Mutation de <i>BRCA</i> 1/2 et <i>ATM</i> (Cohorte A) • Mutation de <i>BRIP1</i>, <i>BARD1</i>, <i>CDK12</i>, <i>CHEK</i> 1/2, <i>FANCL</i>, <i>PALB2</i>, <i>PPP2R2A</i>, <i>RAD51B/C/D</i>, <i>RAD54L</i> (Cohorte B) 	Olaparib (n = 256) vs changement du traitement antihormonal combiné (n = 131)	En ITT (cohorte A et B) mOS de 17,3 vs 14 mois → HR: 0,79 (IC 95%: 0,61-1,03; p = NR) Cohorte A (avant ajustement crossover) mOS 19,1 vs 14,7 mois → HR: 0,69 (IC 95%: 0,50-0,97; p = 0,0175) Cohorte B (avant ajustement crossover) mOS 14,1 vs 11,5 mois → HR: 0,96 (IC 95%: 0,63-1,49; p = NR)
Rucaparib	TRITON3 ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Stade métastatique • Résistant à la castration • Progression sous traitement antihormonal seconde génération • Mutation de <i>BRCA</i> 1/2 ou <i>ATM</i> 	Rucaparib (n = 270) vs changement du traitement antihormonal seconde génération ou chimiothérapie (n = 135)	En ITT mPFS de 10,2 vs 6,4 mois → HR: 0,61 (IC 95%: 0,47-0,80; p < 0,001) Sous-groupe BRCA mPFS 11,2 vs 6,4 mois → HR: 0,50 (IC 95%: 0,36-0,69; p < 0,001) Sous-groupe ATM mPFS 8,1 vs 6,8 mois → HR: 0,95 (IC 95%: 0,59-1,52)

TABLEAU 6 Résultats de l'étude POLO pour les cancers du pancréas

BRCA: BReast CAncer; iPARP: inhibiteur de la poly-ADP-ribose-polymérase; HR: hazard ratio; ITT: intention-to-treat; mPFS: médiane de survie sans progression; mOS: médiane de survie globale.

iPARP	Étude	Critères d'inclusion	Traitements de maintenance	Résultats
Olaparib	POLO ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Stade métastatique • Mutation germinale de <i>BRCA</i> • Absence de progression après ≥ 16 semaines d'une 1^{re} ligne de chimiothérapie à base de sel de platine 	Olaparib (n = 92) vs placebo (n = 62)	En ITT mOS de 19 vs 19,2 mois → HR: 0,83 (IC 95%: 0,56-1,22; p: 0,34) mPFS de 6,7 vs 3,7 mois → HR: 0,49 (IC 95%: 0,33-0,73; p = 0,0004)

CONCLUSION

En une décennie, les iPARP sont devenus incontournables. Leur bénéfice est majeur pour les cancers épithéliaux de haut grade d'origine müllérienne dont 50% présentent un HRD (mutations germinales et somatiques de *BRCA* incluses). En Suisse, sur les 650 nouveaux cas/année, environ 325 patientes pourraient en bénéficier.⁵ Ces résultats ont impacté notre pratique rendant la recherche de ces signatures génétiques nécessaire dès le diagnostic. Celles-ci sont moins fréquentes pour les cancers du sein (6% de mutation germinale de *BRCA* sur 6 500 cas/année) ou de la prostate (6% de mutation germinale ou somatique de *BRCA* sur 7 100 cas/année). Dans le cancer du pancréas (9% de mutation germinale de *BRCA* sur 1 600 cas/année), la place des iPARP reste à définir vu l'absence de bénéfice franc sur la survie.

Il convient de mettre dans la balance le bénéfice des iPARP et les ressources nécessaires à leur utilisation (tests diagnostiques, gestion des effets secondaires, etc.). À l'heure où les coûts de la santé sont une préoccupation sociétale majeure, il est important de bien sélectionner les patient-e-s pouvant en bénéficier et de s'interroger sur le gain que nous sommes prêts à accepter pour l'implémentation d'une nouvelle ligne de traitement.

Conflit d'intérêts: La Dre C. Nay Fellay a participé à des comités consultatifs pour Astra-Zeneca et GSK dont les honoraires vont à son institution. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La recherche de mutations *BRCA* et HRD est impérative dès le diagnostic pour tout cancer épithélial de haut grade d'origine müllérienne en raison de sa forte prévalence et de l'efficacité des iPARP (inhibiteur de la poly-ADP-ribose-polymérase) en traitement de maintenance dès la 1^{re} ligne.
- Dans le cancer du sein, les iPARP sont indiqués comme traitement de maintenance dans les stades précoces à haut risque ou dans les stades métastatiques en présence d'une mutation germinale de *BRCA*.
- Dans le cancer de la prostate, les iPARP sont indiqués en situation métastatique après un traitement antihormonal de 2^e génération en présence d'une mutation germinale ou somatique de *BRCA*.
- Dans le cancer du pancréas, la sélection de patient-e-s pouvant bénéficier des iPARP nécessite des études supplémentaires.
- Une bonne sélection des patient-e-s reste primordiale en raison du rapport coûts-bénéfices élevé du traitement.

1 Kurian A, Ward K, Howlander N, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15):1305-15.

2 **Madariaga A, Bowering V, Ahrari S, Oza AM, Lheureux S. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jul;30(7):903-15.

3 Gennari A, André F, Barrios C, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-95.

4 Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Sep;31(9):1119-34.

5 Office fédéral de la statistique. Cirillo P, Feller A, Hošek M, et al. Le cancer en Suisse, rapport 2021 – État des lieux et évolutions [En ligne]. 14 octobre

2021. Disponible sur: www.bfs.admin.ch/asset/fr/19305697

6 Petrucelli N, Daly MB, Pal T. *BRCA1* – and *BRCA2*-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al. *GeneReviews* [En ligne]. Seattle: University of Washington, 1993-2022. Disponible sur: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/

7 Mercier-Vogel L, Bodmer A, Castiglione A. Inhibiteurs de la PARP: nouvelle arme thérapeutique pour les cancers du sein et de l'ovaire. *Rev Med Suisse*. 2011 Mai 25(296);7:1137-40.

8 DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a *BRCA* Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Sep 9;41(3):609-17.

9 *Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. LBA29 Final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/

ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC). *Ann Oncol*. 2022 Sep 22;33(7):S1396.

10 *Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. 530P PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study: Updated long-term PFS and safety. *Ann Oncol*. 2022;33:S789.

11 Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MO-NO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol*. 2022 Dec 1;40(34):3952-64.

12 Geyer C, Garber J, Gelber R, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022 Dec;33(12):1250-68.

13 *Robson M, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and

tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):558-66.

14 *Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2345-57.

15 Fizazi K, Piulats J, Reaume N, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Feb 23;388(8):719-32.

16 Kindler H, Hammel P, Reni M, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Dec 1;40(34):3929-39.

* à lire

** à lire absolument

Cancer colorectal: révolution technologique

Dr CAROLINE BASTID^a, Pr EMMANUEL CORON^a, Dr JEREMY MEYER^b, Pr FRÉDÉRIC RIS^b, Pr GUILLAUME MEURETTE^b et Dr THIBAUD KOESSLER^c

Rev Med Suisse 2023; 19: 938-43 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.827.938

Le cancer colorectal représente 4500 nouveaux cas par an en Suisse. Son incidence chez les sujets de plus de 50 ans semble se stabiliser, mais chez les plus jeunes elle est en augmentation. La révolution technologique guide sa prise en charge. L'intelligence artificielle en endoscopie optimise la détection de petites lésions coliques. La dissection sous-muqueuse permet de traiter des lésions parfois étendues à un stade précoce de la maladie. L'amélioration des techniques chirurgicales, notamment par robot, vise à limiter les complications et à optimiser la conservation d'organes. Les outils moléculaires aboutissent au développement de thérapies ciblées prometteuses pour les maladies localisées ou celles avancées. Le développement des centres de référence tend à rassembler cette expertise.

Colorectal cancer: technological revolution

Colorectal cancer represents 4500 incidental cases in Switzerland per year, with an incidence increasing among the youngest patients. Technological innovation guides the management of colorectal cancer. Artificial intelligence in endoscopy optimizes the detection of small colonic lesions. Submucosal dissection allows treating extensive lesions at an early stage of the disease. The improvement of surgical techniques, notably robotic surgery, allows limiting complications and optimizing organ preservation. Molecular tools are leading to the development of promising targeted therapies for localized or advanced disease. The development of reference centers tends to bring together this expertise.

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) est le 2^e cancer chez l'homme et le 3^e chez la femme, il représente 4500 nouveaux cas par an et entraîne 1700 décès par an en Suisse. On note, depuis plusieurs années, une tendance à une stabilisation, voire une diminution progressive de l'incidence chez les sujets de plus de 50 ans. Le dépistage organisé du CCR, depuis 2013, contribue largement à cette constatation. Malheureusement, l'incidence augmente dans la population plus jeune (< 50 ans), non concernée par le programme de dépistage. Cette observation a conduit les États-Unis à abaisser l'âge du début du dépistage à 45 ans, ce qui n'est pas encore le cas en Suisse.

Le diagnostic précoce, la préservation d'organes et l'amélioration de la qualité de vie représentent des enjeux majeurs pour la prise en charge de ces patients. Cet article collaboratif vous présente les avancées technologiques et thérapeutiques qui y participent.

AVANCÉES EN ENDOSCOPIE DIGESTIVE

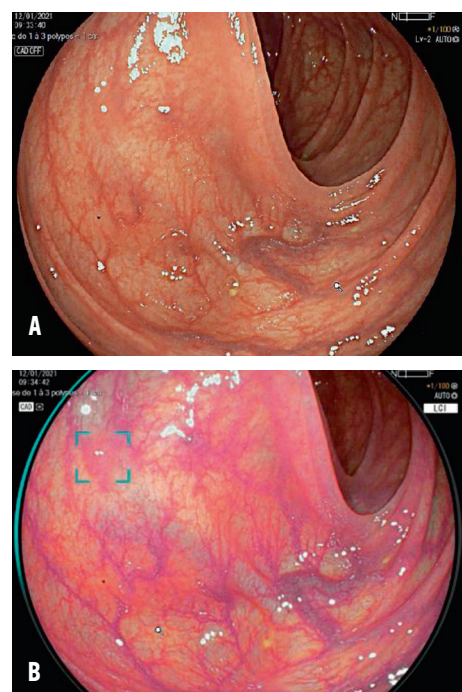
C. Bastid et E. Coron

L'intelligence artificielle ou la révolution diagnostique

Une révolution majeure concernant la prévention du CCR vient de l'intelligence artificielle (IA) et de sa capacité à détecter les lésions précancéreuses. En sachant que 25% des polypes sont manqués lors d'une coloscopie, il est difficile de ne pas se pencher sur les nouvelles aides à la détection apportées par l'IA (figure 1). Deux études récentes en ont précisé les bénéfices.

	FIG 1	Intérêt de l'intelligence artificielle en coloscopie	
--	-------	--	--

Exemple de polype < 5 mm (A) non détecté en coloscopie conventionnelle en lumière blanche mais (B) détecté par l'intelligence artificielle dans la région indiquée par le cadre.



^aService de gastroentérologie et hépatologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bService de chirurgie viscérale, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^cService d'oncologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
caroline.bastid@hcuge.ch | emmanuel.coron@hcuge.ch | jeremy.meyer@hcuge.ch
frederic.ris@hcuge.ch | guillaume.meurette@hcuge.ch | thibaud.koessler@hcuge.ch

Pour vos patient(e)s atteint(e)s de **cancer du sein** localement avancé ou métastatique, présentant une mutation **gBRCA**, avec HR+/HER2- ou triple négatif¹


TALZENNA®
talazoparib 1mg
Kapseln

élargit les options thérapeutiques

TALZENNA®

Remboursé par les caisses maladie!²

- > prolongation significative de la mPFS*³
- > ORR plus que doublé^{†3}
- > amélioration significative du GHS/QoL^{\$3,4}

gBRCA = germline breast cancer susceptibility gene (mutation germinale sur le gène de prédisposition au cancer du sein); **HER2-** = négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; **GHS** = Global Health Status (état de santé global); **HR+** = positif aux récepteurs hormonaux; **IC** = intervalle de confiance; **ORR** = taux de réponse objective; **PFS** = survie sans progression; **QoL** = qualité de vie

*de 5.6 à 8.6 mois pour TALZENNA® par rapport à la chimiothérapie, $p < 0.001$; [†]TALZENNA® 62.6% vs chimiothérapie 27.2%, $p < 0.001$; ^{\$}par rapport à la chimiothérapie; chimiothérapie: capécitabine, éribuline, gemcitabine ou vinorelbine

Références:

1. Information professionnelle TALZENNA® (talazoparib), www.swissmedicinfo.ch **2.** Vous trouverez des informations relatives à la liste des spécialités de l'Office fédéral de la santé publique et à la limitation sur www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx?searchType=Substance&searchValue=Talazoparibum, mise à jour au 01.09.2021 **3.** Litton J et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation N Engl J Med. 2018;379:753-63. **4.** Ettl J et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial Annals of Oncology 29 2018;1939-1947

Les références sont disponibles sur demande.

Talzena® (Talazoparibum). **Indications:** Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 négatif) et présentant une mutation germinale BRCA, ayant déjà reçu un traitement par une anthracycline et/ou un taxane (en l'absence de contre-indication) dans une situation néoadjuvante, adjuvante ou localement avancée/métastatique. Les patients souffrant d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (HR positif) doivent avoir développé une progression sous traitement endocrinien approprié préalable ou être considérés comme non éligibles à un traitement endocrinien. **Posologie:** Le traitement par Talzena peut être envisagé lorsque les patients présentent une mutation germinale BRCA délétère avérée ou soupçonnée. 1 mg par voie orale une fois par jour, avec ou sans nourriture. Un ajustement posologique ou une interruption du traitement est recommandée en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. **Contre-indications:** Hypersensibilité au talazoparib ou à l'un des excipients; allaitement. **Mises en garde/précautions:** Myélosuppression, syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde, toxicité embryofœtale, grossesse. **Interactions:** Inhibiteurs de la P gp, inducteur de la P gp, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la BCRP doit être évitée. **Effets indésirables:** Anémie, neutropénie, thrombocytopénie, leucopénie, appétit diminué, céphalée, sensation vertigineuse, dysgueusie, nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale, alopecie, fatigue, et autres. **Présentations:** Gélules à 0.25 mg: 30; gélules à 1 mg: 30. 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. (V004).

L'étude de Xu et coll.¹ a inclus 3059 patients randomisés en 2 groupes: coloscopie assistée par IA (n = 1519) et conventionnelle (n = 1540). Les taux globaux d'adénomes (39,9 vs 32,4%), d'adénomes avancés (6,6 vs 4,9%), d'adénomes détectés par les endoscopistes experts (42,3 vs 32,8%) étaient tous significativement améliorés par l'IA. Le message est donc que l'IA n'est pas simplement intéressante pour pallier les carences des «mauvais détecteurs» mais qu'elle est également une aide pour les endoscopistes confirmés, au prix d'une légère augmentation du temps de retrait de la coloscopie (8,3 vs 7,8 min). La deuxième étude par Repici et coll.² a analysé les résultats de 685 patients ayant eu des coloscopies de dépistage ou de surveillance, des symptômes ou un test FIT positif dans 3 centres italiens. Le taux de détection des adénomes était significativement supérieur dans le groupe IA (55%) par rapport au groupe coloscopie conventionnelle (40%). Cette différence était particulièrement élevée pour des adénomes < 5 mm sans augmentation du temps de retrait (environ 7 min).

En résumé, l'IA est un réel apport, que l'on soit débutant ou expert, pour détecter des petites lésions et enrôler les patients dans des programmes de surveillance. Les perspectives du futur proche sont de combiner cette détection augmentée avec une prédiction très fiable du type histologique de polype. Ceci permettrait de déterminer l'intervalle de surveillance sans engendrer de coût ni de retard liés à l'analyse histologique, et les premières études dans ce sens sont très encourageantes.^{3,4}

Anses froides et couteaux de dissection: on peut (presque) tout enlever par endoscopie

Une deuxième révolution majeure concerne les méthodes de résection endoscopique. Ainsi, on a vu se développer la résection à l'anse froide en parallèle de celle traditionnelle à l'anse diathermique pour les polypes de moins de 10 mm et ceux festonnés. Cette «révolution froide» présente 3 intérêts majeurs: a) limiter les artefacts de coagulation et faciliter l'interprétation histologique; b) limiter le risque de complications ou de syndrome postpolypectomie et c) diminuer le temps de procédure (figure 2). Une étude randomisée portant sur 4270 patients a montré une diminution du temps de

procédure de 50%, ainsi qu'une réduction significative du taux de saignements retardés (0,4 vs 1,5%) et de réhospitalisations (0,2 vs 0,6%).⁵

Enfin, on connaît actuellement un essor majeur de la dissection sous-muqueuse (DSM), qui permet de réséquer des lésions > 20 mm (et atteignant parfois 10 cm) en préservant l'organe par rapport à la chirurgie (figure 3). Dans l'étude de Bordillon et coll.,⁶ portant sur 599 lésions réséquées par DSM, le taux de succès technique (c'est-à-dire de lésions réséquées en monobloc) était de 95,7% au prix d'une durée de procédure de 62 minutes pour des lésions mesurant 53 mm en moyenne. La sécurité et l'efficacité de cette méthode n'étant plus à démontrer, il ne reste plus qu'à la diffuser.

L'INNOVATION CHIRURGICALE: LA CHIRURGIE ROBOTIQUE

J. Meyer, G. Meurette et F. Ris

Introduction

En chirurgie colorectale, l'approche opératoire peut se faire de manière ouverte, par laparoscopie ou encore (plus récemment) par abord robotique. Les principales sociétés savantes recommandent de privilégier, dans la mesure du possible, un abord minimalement invasif, laparoscopique ou robotique, du fait de bénéfices à court terme supérieurs à l'approche ouverte, notamment en termes de douleurs postopératoires, de pertes sanguines et de durée de séjour.

	FIG 3	Réséction endoscopique par dissection sous-muqueuse	
--	-------	---	--

Vaste nappe villeuse du rectum avant résection. Cette lésion, très plane, doit être réséquée avec un endoscope afin de bien visualiser les bords et éviter une résection incomplète (A). Site de résection après exérèse en monobloc par dissection sous-muqueuse (B).

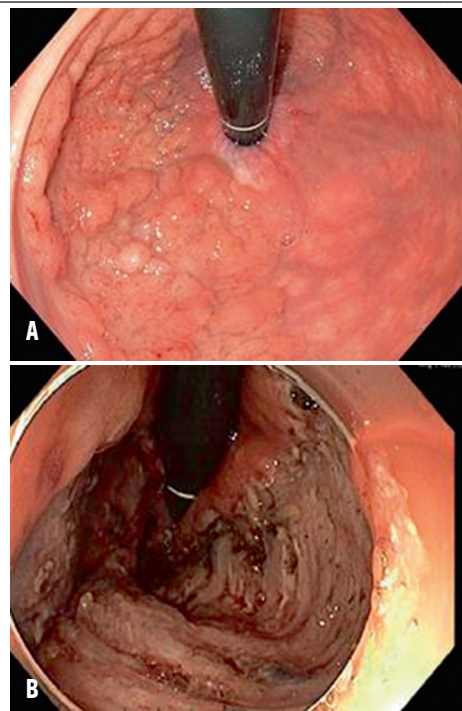
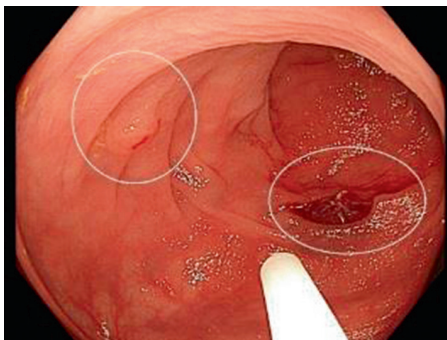


	FIG 2	Réséction endoscopique par anse froide	
--	-------	--	--

Cette méthode a l'avantage d'être plus rapide et de comporter moins de complications que la résection traditionnelle à l'anse diathermique. L'ellipse (à droite) montre le site de résection d'un polype ôté à l'anse froide. Le cercle (à gauche) montre un polype de 4 mm pour lequel une résection à l'anse froide est typiquement indiquée. Cette méthode permet de réséquer de multiples polypes dans un minimum de temps.



La laparoscopie est l'approche minimalement invasive la plus pratiquée pour la chirurgie du CCR, mais présente des limitations inhérentes à la technique. La chirurgie robotique, quant à elle, permet de dépasser les limites techniques de la laparoscopie en offrant notamment 7 degrés de liberté, des instruments dont l'angulation est plus significative, la démultiplication et le lissage des mouvements, une vision 3D, et la possibilité de réalité augmentée. Cependant, l'approche robotique n'est toujours pas devenue le standard en chirurgie du CCR, pour des raisons de coûts, de disponibilité et de manque de preuves scientifiques de sa supériorité.

Cancer du côlon droit

Par conséquent, la laparoscopie reste l'approche préférée pour 90,5% des colectomies droites minimalement invasives effectuées au Danemark et 96,2% aux États-Unis.^{7,8}

Cependant, la laparoscopie ne permet pas de réaliser aisément une anastomose intracorporelle, avec comme conséquences une mobilisation du côlon droit intracorporelle, mais une réalisation de l'anastomose iléo-colique le plus souvent de manière extracorporelle par incision médiane. Seuls 4,5% des patients bénéficient d'une anastomose intracorporelle durant une colectomie droite minimalement invasive.⁷ Comme corollaire, une incision médiane constitue le site d'extraction préférentiel chez 81,6% des patients.⁹

Aux Hôpitaux universitaires de Genève, nous sommes convaincus que la robotique permet de faciliter la réalisation d'une anastomose intracorporelle lors d'une colectomie droite, et d'extraire le spécimen opératoire plus simplement par Pfannenstiel, et, dès lors, proposons une telle procédure à des patients sélectionnés (figure 4). Une anastomose intracorporelle présente plusieurs avantages par rapport à sa variante extracorporelle : durée de séjour plus courte, reprise du transit plus rapide, plus faible incidence d'infection de site opératoire et cicatrisation de plaies opératoires plus courte.¹⁰⁻¹⁵ L'extraction du spécimen opératoire par incision médiane présente un risque d'éventration de 10,6% tandis que ce risque n'est que de 0,9% si le site d'extraction est une incision de Pfannenstiel.¹⁶ Finalement, l'approche robotique permet aussi de réaliser de manière minimalement invasive une CME (complete mesocolic excision) chez des patients sélectionnés,¹⁷⁻¹⁹ parfois même en utilisant une technique single-port.²⁰

Cancer du rectum

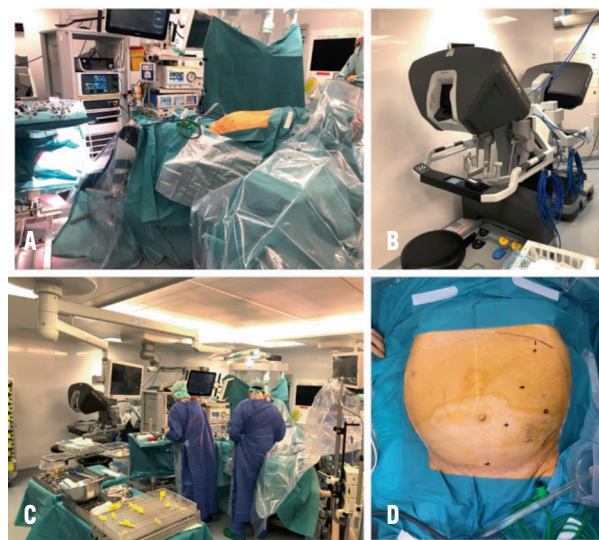
Sur le plan de la chirurgie oncologique du cancer du rectum, la TME (total mesorectal excision)^{21,22} peut se heurter à des difficultés techniques importantes, notamment chez le patient masculin, avec pelvis étroit et en surpoids, nécessitant alors une conversion en chirurgie ouverte. De surcroît, l'approche laparoscopique conduit parfois à des résections incomplètes du mésorectum par rapport à la chirurgie ouverte.²³

Ces difficultés techniques ont conduit à développer une technique complémentaire de résection transanale dans le plan de la TME, dénommée taTME (transanal total mesorectal excision).^{24,25} Elle requiert une expertise particulière et

FIG 4 Colectomie droite par chirurgie robotique

Vues de la salle d'opération équipée du robot Intuitive Da Vinci XI utilisé pour une colectomie droite.

A. Installation du patient et du chariot robot à sa droite. B. Vue des 2 consoles qui permettent au chirurgien de guider un autre chirurgien sur la console assistante. C. Lors de la procédure, un-e infirmier-ère et un-e assistant-e sont habillés stérilement au chevet du patient. Le chirurgien n'est pas habillé de manière stérile et se trouve à la console. D. Visualisation des incisions cutanées repérées sur l'abdomen du patient, ce qui permet de réduire l'importance des cicatrices en comparaison d'un site d'extraction par laparotomie médiane (l'incision de Pfannenstiel n'est pas indiquée et se trouvera en région sus-pubienne sur l'orifice de trocart le plus bas).



une longue courbe d'apprentissage.²⁶ Le manque de pratique de cette technique peut conduire à des résultats oncologiques décevants.^{27,28} Par conséquent, la chirurgie robotique, qui trouve son terrain de prédilection dans le pelvis, a constitué une innovation bienvenue. En 2017, l'étude ROLARR ajoute à la controverse en ne démontrant pas de diminution de l'incidence de conversion en chirurgie ouverte de l'approche robotique par rapport à l'approche laparoscopique pour les cancers du bas et moyen rectum.²⁹ Cette étude a été quelque peu critiquée en raison de l'hétérogénéité de l'expertise des chirurgiens participants. Plus récemment, l'étude REAL a elle confirmé que la chirurgie robotique permettait d'obtenir de meilleurs résultats à court terme que la chirurgie laparoscopique pour les cancers du bas et moyen rectum.³⁰ L'approche robotique permet d'obtenir une meilleure préservation des sphincters (+5,8%), moins de conversion en chirurgie ouverte (-2,2%), de complications intra-opératoires (-3,3%) ou post-opératoires (-6,9%), un temps plus court jusqu'au premier passage de selles (-11,8 heures) et une durée de séjour moins longue (-1 jour). Malgré ces avantages incontestables, reste la question du coût plus élevé de l'approche robotique.³¹ Nous proposons cependant de pondérer ce surcoût par les meilleurs résultats de cette approche, qui constituent autant d'économies indirectes.³⁰

En conclusion, nous sommes convaincus que dans un avenir proche, la chirurgie robotique deviendra le nouveau standard de soins pour la chirurgie minimalement invasive du CCR.

OUTILS MOLÉCULAIRES ET THÉRAPIES CIBLÉES

T. Koessler

Cancer colorectal localisé

Comme chaque année (ou presque) les recommandations européennes pour la prise en charge du CCR changent.³² Cette année, la première thérapie ciblée a fait son apparition dans le traitement des CCR localisés. Dans une étude de phase II à un bras, une immunothérapie anti-PD-1, dostarlimab, a été administrée à 12 patients atteints d'un cancer du rectum localisé porteur d'une instabilité microsatellitaire (MSI-H). Après un suivi d'au moins 6 mois, les évaluations cliniques, radiologiques et endoscopiques ont montré une disparition du cancer chez 100% des patients.³³ Une seconde étude prospective à un bras a traité 112 patients atteints d'un cancer du côlon localisé MSI-H. Après 6 semaines de traitement néoadjuvant (2 injections de nivolumab (anti-PD1) et une injection d'ipilimumab (anti-CTLA-4)), tous les patients ont été opérés. L'examen pathologique n'a pas retrouvé de tumeur dans 67% et une réponse quasi-totale a été observée dans 95% des cas. Pour l'une ou l'autre de ces études, les données de suivi à long terme sont encore attendues. Il est important de noter que ces résultats ont été obtenus chez des patients dont la tumeur était MSI-H, soit 0,5 à 1% des cancers du rectum et 10-15% des cancers du côlon. L'immunothérapie néoadjuvante ne fait pas encore partie des recommandations pour les tumeurs localisées colorectales mais il apparaît évident qu'elle y sera rapidement intégrée. Ces résultats extraordinaires avancent l'idée que les traitements oncologiques du futur (proche) permettront de traiter la maladie oncologique tout en préservant l'organe atteint, voire de la guérir sans opérer.

Cancer colorectal métastatique

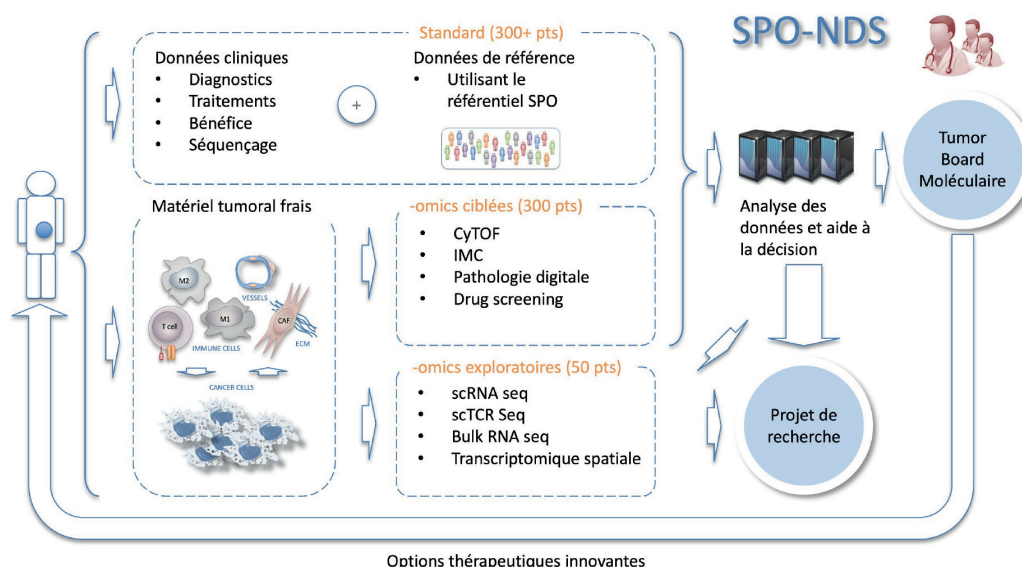
Pour les CCR métastatiques, la prise en charge des patients nécessite la réalisation d'un profilage moléculaire de la tumeur afin d'ajuster le traitement. Ces analyses séquent un panel

de gènes (par exemple, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*), recherchent l'instabilité microsatellitaire (MSI-H) et l'amplification du gène *HER-2* (comme dans le cancer du sein). La présence ou l'absence de ces altérations permet de donner un traitement ciblé. Pour les patients atteints d'un CCR métastatique MSI-H (5% des CCR métastatiques), une étude de phase III, a randomisé 307 patients à recevoir soit une chimiothérapie, soit une immunothérapie (pembrolizumab – anti PD-1) en première ligne. Les patients sous immunothérapie montrent une survie sans progression significative de 16,5 mois versus 8,2 mois pour ceux sous chimiothérapie. De plus, 43,8% des patients traités par immunothérapie ont vu leur tumeur diminuer de taille contre 33,1% pour ceux sous chimiothérapie.³⁴ Un bénéfice sur la survie des patients n'a pas pu être montré car 60% des patients du bras contrôle ont reçu de l'immunothérapie à leur progression.³⁵ L'immunothérapie est donc le meilleur traitement pour les 5% des patients atteints d'un CCR métastatique MSI-H et la première alternative thérapeutique sans chimiothérapie. Concernant les autres altérations moléculaires, elles peuvent être prise en compte pour guider le traitement de deuxième (mutation *BRAF* et MSI-H si pas utilisé en première ligne) ou troisième ligne (amplification *HER-2*), tous avec des régimes de traitements sans chimiothérapie.³²

Après les lignes standards

Finalement, pour les patients en impasse thérapeutique, les HUG et le CHUV proposent ensemble un profilage moléculaire des tumeurs qui est ensuite discuté conjointement dans un nouveau tumor board, appelé tumor board moléculaire. Après une série d'analyses moléculaires poussées – séquençage de 400 gènes, recherche d'amplification dans le génome entier, de translocation ou d'infiltration par des cellules immunitaires inflammatoires, les cas sont discutés par les pathologues, biologistes et spécialistes d'organes afin de tenter de trouver des alternatives thérapeutiques. Bientôt, débutera en Suisse le projet SPO (Swiss Personalized Oncology); ce projet national vise à analyser les tumeurs de 300 patients dont 100 atteints

FIG 5 Workflow du projet SPO (Swiss Personalized Oncology)



d'un CCR suivi dans les hôpitaux universitaires (figure 5). Ces prélèvements seront analysés avec les technologies les plus avancées (par exemple, séquençage de cellule unique, organoïde, etc.). Les résultats biologiques corrélés aux données cliniques seront discutés au tumeur board moléculaire et permettront de proposer de nouvelles pistes thérapeutiques. Ce projet national collaboratif est un bond technique, technologique et conceptuel en oncologie; même s'il doit encore démontrer son bénéfice pour le patient.

En conclusion, les nouvelles technologies apportent un bénéfice quantifiable requérant cependant une courbe d'apprentissage pour leur maîtrise et un certain volume de pratique. Le développement de centres d'excellence permet une prise en charge experte des patients grâce à une actualisation et une application des nouveaux traitements, un perfectionnement de l'apprentissage de ces techniques innovantes et la connaissance du réseau médical de référence.

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

ORCID ID:

J. Meyer: <https://orcid.org/0000-0003-3381-9146>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'intelligence artificielle aide à la détection des lésions coliques précancéreuses, en particulier si elles sont planes ou de petites tailles.
- La dissection sous-muqueuse par voie endoscopique permet de traiter des lésions précancéreuses ou des cancers colorectaux à un stade précoce (carcinome in situ ou stade T1a).
- La chirurgie minimalement invasive reste la technique de référence pour la prise en charge chirurgicale du cancer colorectal (CCR) et la chirurgie robotique permet de transgresser les limitations habituelles de la laparoscopie.
- L'immunothérapie néoadjuvante ne fait pas encore partie des recommandations pour les tumeurs localisées colorectales mais il apparaît évident qu'elle y sera rapidement intégrée.
- L'analyse moléculaire des caractéristiques des CCR permet d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques grâce à l'élaboration de thérapies ciblées, en particulier en cas d'impasse thérapeutique.

- Xu H, Tang RSY, Lam TYT, et al. Artificial Intelligence-Assisted Colonoscopy for Colorectal Cancer Screening: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Feb;21(2):337-46.e3.
- Repici A, Badalamenti M, Maselli R, et al. Efficacy of Real-Time Computer-Aided Detection of Colorectal Neoplasia in a Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):512-20.e7.
- *Rondonotti E, Hassan C, Tamanini G, et al. Artificial intelligence-assisted optical diagnosis for the resect-and-discard strategy in clinical practice: the Artificial intelligence BLI Characterization (ABC) study. *Endoscopy*. 2023 Jan;55(1):14-22.
- Hassan C, Balsamo G, Lorenzetti R, Zullo A, Antonelli G. Artificial Intelligence Allows Leaving-In-Situ Colorectal Polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Nov;20(11):2505-13.e4.
- Chang LC, Chang CY, Chen CY, et al. Cold Versus Hot Snare Polypectomy for Small Colorectal Polyps: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2023 Mar;176(3):311-9.
- *Bordillon P, Pioche M, Wallenhorst T, et al. Double-clip traction for colonic endoscopic submucosal dissection: a multicenter study of 599 consecutive cases (with video). *Gastrointest Endosc*. 2021 Aug;94(2):333-43.
- Dohrn N, Klein MF, Gögenur I. Robotic versus laparoscopic right colectomy for colon cancer: a nationwide cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Oct;36(10):2147-58.
- Miller PE, Dao H, Paluoi N, et al. Comparison of 30-Day Postoperative Outcomes after Laparoscopic vs Robotic Colectomy. *J Am Coll Surg*. 2016 Aug;223(2):369-73.
- Benlice C, Stocchi L, Costedio MM, Gorgun E, Kessler H. Impact of the Specific Extraction-Site Location on the Risk of Incisional Hernia After Laparoscopic Colorectal Resection. *Dis Colon Rectum*. 2016 Aug;59(8):743-50.
- Biondi A, Di Mauro G, Morici R, et al. Intracorporeal versus Extracorporeal Anastomosis for Laparoscopic Right Hemicolectomy: Short-Term Outcomes. *J Clin Med*. 2021 Dec 19;10(24):5967.
- Shapiro R, Keler U, Segev L, et al. Laparoscopic right hemicolectomy with intracorporeal anastomosis: short- and long-term benefits in comparison with extracorporeal anastomosis. *Surg Endosc*. 2016 Sep;30(9):3823-9.
- Vergis AS, Steigerwald SN, Bhojani FD, Sullivan PA, Hardy KM. Laparoscopic right hemicolectomy with intracorporeal versus extracorporeal anastomosis: a comparison of short-term outcomes. *Can J Surg*. 2015 Feb;58(1):63-8.
- Fabozzi M, Allietta R, Brachet Contul R, et al. Comparison of short- and medium-term results between laparoscopically assisted and totally laparoscopic right hemicolectomy: a case-control study. *Surg Endosc*. 2010 Sep;24(9):2085-91.
- Scatizzi M, Kröning KC, Borrelli A, et al. Extracorporeal versus intracorporeal anastomosis after laparoscopic right colectomy for cancer: a case-control study. *World J Surg*. 2010 Dec;34(12):2902-8.
- Hellan M, Anderson C, Pigazzi A. Extracorporeal versus intracorporeal anastomosis for laparoscopic right hemicolectomy. *JSLs*. 2009 Jul-Sep;13(3):312-7.
- Lee L, Abou-Khalil M, Liberman S, et al. Incidence of incisional hernia in the specimen extraction site for laparoscopic colorectal surgery: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2017 Dec;31(12):5083-93.
- Siddiqi N, Stefan S, Jootun R, et al. Robotic Complete Mesocolic Excision (CME) is a safe and feasible option for right colonic cancers: short and midterm results from a single-centre experience. *Surg Endosc*. 2021 Dec;35(12):6873-81.
- Fletcher J, Miskovic D. The Mesentery in Complete Mesocolic Excision. *Clin Colon Rectal Surg*. 2022 Jul;35(4):288-97.
- Benz SR, Feder IS, Vollmer S, et al. Complete mesocolic excision for right colonic cancer: prospective multicentre study. *Br J Surg*. 2022 Dec 13;110(1):98-105.
- Song SH, Kim HJ, Choi GS, et al. Initial experience with a suprapubic single-port robotic right hemicolectomy in patients with colon cancer. *Tech Coloproctol*. 2021 Sep;25(9):1065-71.
- Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986 Jun 28;1(8496):1479-82.
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998 Aug;133(8):894-9.
- Simillis C, Lal N, Thoukididou SN, et al. Open Versus Laparoscopic Versus Robotic Versus Transanal Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019 Jul;270(1):59-68.
- Lacy AM, Tasende MM, Delgado S, et al. Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Outcomes after 140 Patients. *J Am Coll Surg*. 2015 Aug;221(2):415-23.
- Chevalley M, Meyer J, Wassmer CH, et al. Current trends in the management of low rectal tumors: transanal total mesorectal excision. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2019;15:90-7.
- Persiani R, Agnes A, Belia F, D'Ugo D, Biondi A. The learning curve of TaTME for mid-low rectal cancer: a comprehensive analysis from a five-year institutional experience. *Surg Endosc*. 2021 Nov;35(11):6190-200.
- Wasmuth HH, Faerden AE, Myklebust TÅ, et al. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer has been suspended in Norway. *Br J Surg*. 2020 Jan;107(1):121-30.
- Fearnhead NS, Acheson AG, Brown SR, et al. The ACPGBI recommends pause for reflection on transanal total mesorectal excision. *Colorectal Dis*. 2020 Jul;22(7):745-8.
- Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 24;318(16):1569-80.
- Meyer J, van der Schelling G, Crolla R. Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan;8(1):11.
- Feng Q, Yuan W, Li T, et al. Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer (REAL): short-term outcomes of a multicentre randomized controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Nov;7(11):991-1004.
- Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Jan;34(1):10-32.
- *Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jun 23;386(25):2363-76.
- André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2207-18.
- Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022 May;23(5):659-70.

* à lire

** à lire absolument

Cancer de l'endomètre: entre modernité et immunothérapie

Dre BIANCA GIACOMUZZI MOORE^{a,*}, Dre AIKATERINI LIAPI^{a,*}, Dre ANA DOLCAN^{a,*}, Dre ARTEMISIA KAKOURE^{a,*},
Dre SAFIA MASMOUDI^a, Dre SOFIYA LATIFYAN^a et Dr APOSTOLOS SARIVALASIS^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 944-9 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.827.944

Le cancer du corps de l'utérus est une maladie fréquente, complexe et source de morbidité importante. L'implémentation de moyens de recherche de pointe, notamment l'immunothérapie, le séquençage génétique et les études moléculaires, ont abouti aux avancées discutées dans cet article. À travers une meilleure compréhension des mécanismes de la carcinogenèse endométriale, une stratification plus précise et personnalisée du risque de récurrence et l'essor de l'immunothérapie, le traitement du cancer de l'utérus connaît actuellement un incontestable renouveau. Cette révolution, porteuse d'espoir, promet l'adéquation la plus exacte possible entre les traitements et l'agressivité de la maladie.

Endometrial cancer in the crossroads of modernity and immunotherapy

Frequent and with an increasing incidence in some territories, endometrial cancer is a complex disease leading to significant morbidity among affected patients. After years of research and the implementation of state-of-the-art molecular and gene assays significant breakthroughs were made. Through a better understanding of the underlying mechanisms of uterine carcinogenesis, a more precise and personalized risk stratification and the incorporation of immunotherapy, the treatment of endometrial cancer is experiencing significant improvements. This evolution, carries the genuine hope for an accurate selection of patients based on specific cancer-related characteristics, to tailor both treatment intensity and selection.

INTRODUCTION

Le cancer du corps de l'utérus, également appelé cancer de l'endomètre, est une néoplasie gynécologique fréquente.¹ C'est le cancer gynécologique le plus commun des femmes ménopausées de l'hémisphère nord. L'âge moyen au moment du diagnostic des cancers de l'endomètre est de 63 ans. Le signe avant-coureur cardinal du cancer de l'endomètre est le saignement vaginal postménopausique. Cette manifestation précoce, présente chez 90% des patientes, facilite le diagnostic précoce et permet à la majorité (70 à 80%) des cancers de l'endomètre d'être diagnostiqués à un stade localisé. Une minorité de patientes (9 à 12%) est diagnostiquée d'emblée à un stade métastatique. Cette particularité du cancer de

l'endomètre explique l'écart entre le taux d'incidence et de mortalité et résulte en une augmentation de sa prévalence dans nos sociétés.

L'évolution de l'incidence du cancer de l'endomètre varie au sein des populations industrialisées. En Europe occidentale, on observe une diminution ou une stabilisation de l'incidence tandis qu'aux États-Unis, surtout parmi certaines tranches de la population, une augmentation est rapportée.² Le cancer de l'endomètre est associé avec certains facteurs de risque tels que l'exposition œstrogénique (ménarche précoce, ménopause tardive, nulliparité, substitution hormonale œstrogénique, syndrome des ovaires polykystiques, tamoxifène et tumeurs sécrétant des œstrogènes), des facteurs associés au syndrome métabolique (indice de masse corporelle élevé, diabète, sédentarité), une radiothérapie pelvienne et une prédisposition génétique surtout dans le cadre des syndromes de Cowden et de Lynch. Il n'existe pas de dépistage spécifique du cancer de l'endomètre en dehors des recommandations relatives aux personnes avec une prédisposition génétique avérée.

TRAITEMENT ADJUVANT ET ENJEU DE LA CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE

Les cancers de l'endomètre localisés (stade FIGO I) ou localement avancés (stades FIGO II-IIIc2 et éventuellement FIGO IVA) sont généralement opérés en première intention. Les cancers avec métastases à distance, non opérables, bénéficient de traitements systémiques ou de radiothérapie palliative. Étant donné qu'au stade métastatique, le pronostic est réservé, avec seulement une minorité de patiente (15%) en vie à 5 ans, la prévention de la récurrence des cancers de l'endomètre est un enjeu majeur. Or, distinguer les patientes à haut risque de récurrence de la majorité des patientes à bon pronostic est un processus compliqué qui implique la compilation de plusieurs facteurs clinico-pathologiques.

Les facteurs qui déterminent le risque de récurrence ont évolué au fil du temps (**figure 1**). Traditionnellement, le type histologique, le grade, le stade initial du cancer ainsi que la présence ou l'absence d'invasion de l'espace lympho-vasculaire étaient les facteurs clinico-pathologiques déterminant le risque de récurrence des cancers de l'endomètre. Les tumeurs à haut risque, outre le traitement chirurgical, sont candidates à un traitement adjuvant de chimiothérapie, radiothérapie et curiethérapie, dont la séquence et la composition peuvent varier. L'indication du traitement adjuvant étant basée sur des critères clinico-pathologiques, il existe un risque de surtraitement en cas de catégorisation grossière d'un facteur de risque

^aService d'oncologie médicale, Département d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
bianca.giacomuzzi-moore@chuv.ch | aikaterini.liapi@chuv.ch | ana.dolcan@chuv.ch
artemisia.kakourou@chuv.ch | safia.masmoudi@chuv.ch | sofiya.latifyan@chuv.ch
apostolos.sarivalasis@chuv.ch

*Ces trois auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

Recommandé dans les directives de l'ESMO¹

 **TRODELVY**[®]
sacituzumab govitecan

Plus de perspectives, plus de vie

Dans l'étude de phase 3 ASCENT, TRODELVY[®] a
significativement amélioré la survie globale médiane,
par rapport à une mono-chimiothérapie dans le mTNBC*
en ≥2L.²

* statut HER2-low et HER2-zéro inclus

Autorisé pour l'utilisation
dans le mTNBC en

≥2L³

Prolongation de la mOS à

1 ANNÉE**²

PROFIL DE SÉCURITÉ

bien établi²

Le TNBC est défini comme RH-négatif et HER2-négatif | HER2-négatif inclut HER2-low et HER2-zéro⁴

HER2 : human epidermal growth factor receptor 2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) ; **RH** : récepteur hormonal ; **mTNBC** : cancer du sein triple négatif métastatique ; **mOS** : survie globale médiane

** Evaluation par une revue centrale indépendante en aveugle chez les patient(e)s sans métastases cérébrales (n=468). OS médiane : 12.1 mois avec TRODELVY[®] (IC à 95 %, 10.7–14.0) vs 6.7 mois avec mono-chimiothérapie (IC à 95 %, 5.8–7.7) ; p<0.001. Les résultats d'OS de la population totale étaient comparables à ceux de la population de l'analyse primaire (OS médiane : 11.8 mois vs 6.9 mois ; HR : 0.51 ; p<0.001). La population de l'analyse primaire était composée de patient(e)s sans métastases cérébrales au début de l'étude (n=468). La population totale était composée de patient(e)s avec ou sans métastases cérébrales au début de l'étude (n=529).²

Références : 1. Gennari A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021;32(12):1475–1495. 2. Bardia A, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2021;384(16):1529–1541. 3. Information professionnelle TRODELVY[®] : www.swissmedicinfo.ch, mise à jour juillet 2022. 4. Wolff AC, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: american society of clinical oncology/college of american pathologists clinical practice guidelines focused update. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:1364–1382.

Les documents référencés peuvent être requis auprès de Gilead Suisse.

Information professionnelle abrégée TRODELVY[®]

C : Sacituzumab govitecan produit à partir de cellules de myélome murin génétiquement modifiées. **I** : Traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (mTNBC) non résecable, localement avancé ou métastatique, ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs, dont au moins un au stade métastatique. **P** : 10 mg/kg de poids corporel 1 fois/semaine en perfusion intraveineuse aux jours 1 et 8 de cycles de traitement de 21 jours. Une dose de 10 mg/kg ne doit pas être dépassée. Les perfusions ne doivent pas être administrées sous pression ou par injection de bolus. Se reporter à l'information professionnelle pour les ajustements posologiques. **CI** : Réaction d'hypersensibilité sévère à TRODELVY[®], patients atteints de maladie intestinale inflammatoire chronique et/ou d'occlusion intestinale, taux de bilirubine >3 ULN ou patients nécessitant une dialyse. **PR** : Peut provoquer une neutropénie sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, pouvant conduire au décès : interrompre l'utilisation en cas de nombre absolu des neutrophiles inférieur à 1500/mm³ au jour 1 de tout cycle ou de nombre absolu des neutrophiles inférieur à 1000/mm³ au jour 8 de tout cycle ou en présence d'une fièvre neutropénique. Les neutropénies peuvent nécessiter des ajustements de la posologie. Diarrhées sévères : suspendre le traitement en cas de diarrhée de grade 3–4, exclure les infections comme cause possible. Réactions d'hypersensibilité graves et mettant en jeu le pronostic vital : surveiller étroitement les patients après la fin de la perfusion. Nausées et vomissements : suspendre l'administration en cas de nausées de grade 3 ou de vomissements de grade 3–4. Activité réduite de l'UGT1A1 : risque accru de neutropénie, de neutropénie fébrile et d'anémie. Toxicité embryofœtale. **IA** : L'administration concomitante avec d'inhibiteurs de l'UGT1A1 doit, en raison de l'augmentation éventuelle de l'exposition systémique au SN-38, être évitée. En raison la réduction possible de l'exposition au SN-38, l'administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques de l'UGT1A1 doit être évitée. **GA** : Exclure la présence d'une grossesse avant l'instauration du traitement, l'utilisation chez la femme enceinte n'est pas recommandée en raison des effets tératogènes et/ou de la létalité embryofœtale. Ne pas allaiter pendant le traitement et pendant 1 mois après la dernière dose. Utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois (hommes) ou 6 mois (femmes) après la dernière dose. **El les plus fréquents** : Nausées, diarrhées, neutropénie, fatigue, alopecie, anémie, vomissements, constipation, hypersensibilité, diminution de l'appétit, éruption cutanée, toux, douleurs abdominales, dyspnée, leucopénie, céphalées, douleurs dorsales, hypokaliémie, hypomagnésémie, sensation vertigineuse, infection des voies urinaires, perte de poids, infection des voies respiratoires supérieures, œdème périphérique, déshydratation, arthralgie, hypophosphatémie, prurit, insomnie, hyperglycémie. **Catégorie de remise** : A.

AUT : Gilead Sciences Switzerland Sàrl, Adresse postale : General-Guisan-Strasse 8, 6300 Zug. Information professionnelle intégrale publiée sous www.swissmedicinfo.ch.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Pour de plus amples informations, voir l'information professionnelle de TRODELVY[®] sous www.swissmedicinfo.ch.

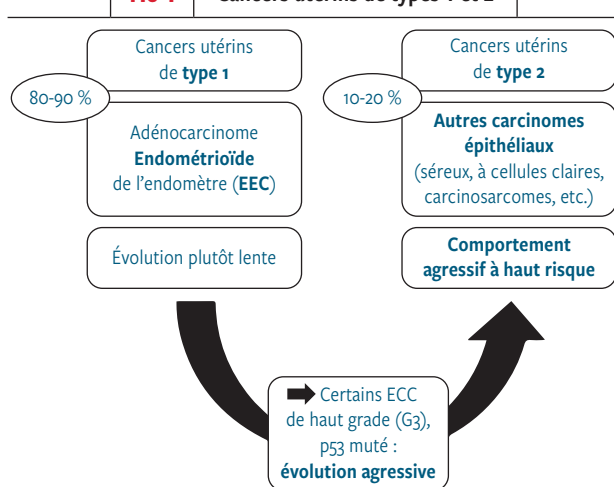


Oncology

Gilead Sciences Switzerland Sàrl
General-Guisan-Strasse 8, 6300 Zug, www.gilead.com

1009973

CH-TRO-0190, créé en février 2023 sto.ch

FIG 1 Cancers utérins de types 1 et 2

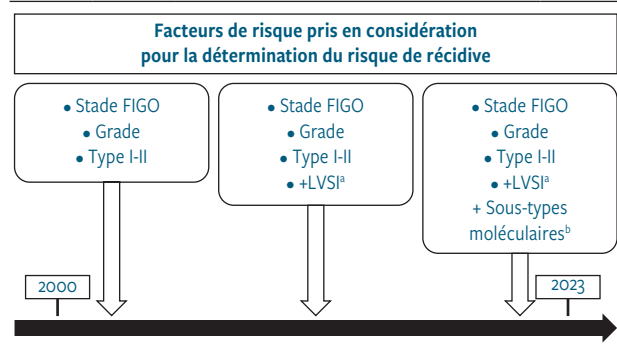
prépondérant tel le type histologique; notamment la forme la plus fréquente des CE, l'adénocarcinome endométrioïde.

Traditionnellement, les cancers épithéliaux de l'endomètre étaient classés histologiquement, selon leur phénotype, en deux types: le type 1, majoritaire (80 à 90%) qui incluait les adénocarcinomes endométrioïdes, et le type 2, minoritaire (10 à 20%) qui comportait tous les autres sous-types histologiques (non endométrioïdes), notamment les adénocarcinomes séreux (USC), à cellules claires, mésonéphriques, dédifférenciés et les carcinosarcomes (MMMT) (figure 2). Dans cette classification,³ les cancers de type 1 étaient caractérisés par un pronostic plutôt favorable, tandis que les tumeurs de type 2 présentaient un comportement à haut risque de récurrence et de progression. Ce système binaire a fait l'objet de critiques en raison d'un sous-groupe de cancers du type 1, souvent de haut grade, qui présentaient un comportement agressif, semblable à celui des type 2. Les recherches subséquentes ont montré que ces tumeurs présentaient souvent une expression aberrante du p53 (surexpression, nul-expression ou mutation). Progressivement, d'autres biomarqueurs moléculaires ont été déterminés pour affiner la classification binaire sans pour autant arriver à expliquer le comportement des adénocarcinomes endométrioïdes. La

FIG 2 Facteurs de risque pour la détermination du risque de récurrence

Évolution au fil des années.

^aInvasions lympho-vasculaires; ^bPOLE, le MSI/dMMR, le NSMP et le CNH/p53abn.



réponse est venue pour la première fois en 2013 avec une nouvelle classification fiable et reproductible des adénocarcinomes endométrioïdes, basée sur le séquençage génomique.

Développé par le programme TCGA (the cancer genome atlas)⁴ sur la base du séquençage génomique des cancers de l'endomètre, la classification moléculaire est appelée ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer).⁵ Publiée en 2013, ProMisE a été introduite dans la pratique clinique en 2020 quand l'OMS l'a incluse dans la nouvelle classification des cancers de l'endomètre.⁶ Quatre sous-types pronostiques définis sur des données objectives permettaient de mieux cerner le risque des adénocarcinomes endométrioïdes. Les quatre sous-types moléculaires sont: POLE, MSI/dMMR, NSMP et CNH/p53abn (tableau 1).

Les cancers POLE mutés sont des tumeurs caractérisées par le dysfonctionnement de la polymérase epsilon (domaine de l'exonucléase), un enzyme actif dans la réplication et la réparation de l'ADN. Ce phénotype qualifié d'ultra-muté est caractérisé par la présence d'un taux très élevé de mutations secondaires. Afin d'éviter des amalgames par expression simultanée de p53m ou de dMMR, indiquant une défaillance du système de réparation de l'ADN MMR ou deficiency of the DNA mismatch repair (instabilité des microsatellites), (2 à 3% de tous les cas), il est recommandé de procéder à la recherche de ce sous-type en premier par NGS (next-generation sequencing ou séquençage à haut débit) ciblé, puis de déterminer les autres sous-types par immunohistochimie (IHC) (figure 3). Les tumeurs POLE sont détectées dans 5 à 10% des cas selon différentes cohortes et sont associées à un pronostic favorable.

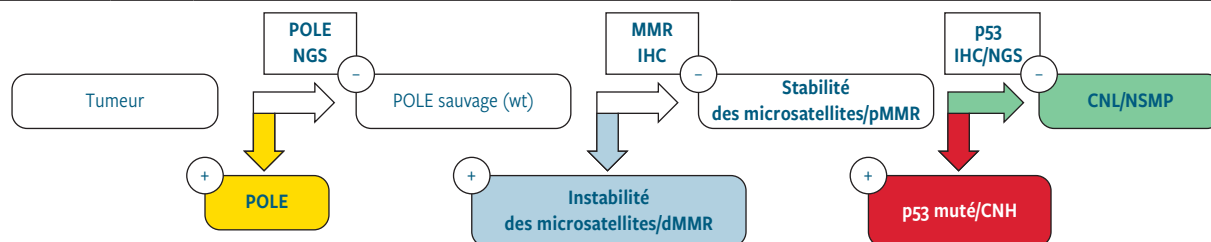
Le sous-type MSI, appelé hyper-muté, est caractérisé par une instabilité des microsatellites (MSI: microsatellite instability) de l'ADN, aussi appelée dMMR (défaillance du système de réparation de l'ADN MMR ou deficiency of the DNA mismatch repair). Il est associé à la perte d'expression des

TABEAU 1 Les quatre sous-type moléculaires et leurs caractéristiques

Phénotypes moléculaires	Prévalence (TCGA)	Pronostic	Biomarqueurs additionnels
POLE «Ultramuté»	5-15%	Favorable	-
dMMR/MSI «Hypermuté»	25-30%	Intermédiaire	MSI, méthylation MLH1
CNH/p53abn «Seros-like»	5-15%	Sévère	HER2 ^a , BRCA1/2 ^a , HRD ^a
CNL/NSMP «Non spécifique»	30-40%	Intermédiaire	ER et PR, CTNNB1 ^a

FIG 3 Séquence diagnostique des 4 sous-types moléculaires

CNH: copy number high; CNL: copy number low; dMMR: défaillance du système de réparation de l'ADN IHC: immunohistochimie; MMR ou deficiency of the DNA mismatch repair; NGS: next-generation sequencing ou séquençage à haut débit; NSMP: non specific molecular phenotype.



protéines MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2 impliquées dans la réparation de l'ADN qui résulte en une accumulation de mutations. Ce phénotype est présent dans 25 à 30% des échantillons et présente un pronostic intermédiaire. Il est majoritairement sporadique car seule une minorité (5%) des cancers de l'endomètre est associée avec le syndrome de Lynch.

Les deux sous-types restant sont le copy number low (CNL) ou non specific molecular phenotype (NSMP) et le copy number high (CNH), p53 anormal (abn). Les cancers CNH, p53abn sont des tumeurs agressives caractérisées par une expression anormale de p53 détectée par NGS ou IHC. Les mutations en question ne sont pas germinales. Ce sous-type est présent dans 10 à 20% des cas et est caractérisé par un comportement agressif, similaire aux cancers séreux de l'utérus avec un pronostic plus péjoratif.

Le sous-type CNL ou NSMP est le sous-type le plus fréquent, présent dans 30 à 40% des cas. Il est caractérisé par l'absence des biomarqueurs précités et exprime souvent des récepteurs des œstrogènes (ER) ou de la progestérone (PR). Le pronostic de ce sous-type est intermédiaire.

L'utilité pronostique des quatre sous-types moléculaires a été rétrospectivement validée dans plusieurs cohortes,⁷ notamment celle de l'étude PORTEC3.⁸ Ces sous-groupes ont été incorporés dans les nouvelles recommandations des sociétés savantes ESGO/ESTRO/ESP⁹ et de l'ESMO¹⁰ ouvrant la voie à une meilleure compréhension du risque et de personnalisation du traitement adjuvant (tableau 2). Leur implémentation reste néanmoins sujet à débat, notamment en raison de leur coût, de l'émergence de nouveaux biomarqueurs tels que CTNNB1 et L1CAM, ainsi que du manque de validation prospective.

IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE STADE MÉTASTATIQUE

Avec un taux de survie global à 5 ans de 15%, le besoin d'innovation dans le traitement du cancer de l'endomètre métastatique est urgent. Les débuts de l'immunothérapie pour traiter le cancer de l'utérus remontent à avant l'implémentation des phénotypes moléculaires. En considérant qu'une proportion significative (25 à 30%) des cancers de l'endomètre présentent une instabilité des microsatellites (MSI/dMMR) qu'elle soit sporadique (15 à 25%) ou germinale (environ 5%),

l'étude de Le DT et coll.¹¹ a étudié des tumeurs MSI/dMMR traitées par le pembrolizumab, un inhibiteur de points de contrôle immunitaire (IPCI) anti-PD-1. Avec une efficacité significative, ce traitement a été enregistré pour le traitement de ces cancers indépendamment de leur origine (cancer-agnostique). L'indication concernait les tumeurs sans alternative de traitement validé, ouvrant ainsi la voie au traitement par immunothérapie des cancers de l'endomètre métastatiques, MSI/dMMR, après échec du traitement standard. Ce dernier pouvait consister, soit en une hormonothérapie pour les tumeurs exprimant les ER et PR, de bas grade (G1) et sans risque imminent de complication, soit en un traitement de chimiothérapie, notamment par l'association du carboplatine avec le paclitaxel.¹²

Avec la publication en 2022 des résultats des études KEYNOTE158,¹³ GARNET¹⁴ et KEYNOTE775,¹⁵ l'immunothérapie a consolidé sa place dans le traitement des cancers de l'endomètre. L'étude KEYNOTE158 est une étude non randomisée de phase I/II qui a inclus dans les cohortes D et K, 90 patientes dMMR traitées par pembrolizumab. Elle a montré un taux de réponse globale (ORR) de 46% (IC 95%: 44-53%) selon le nombre de lignes de traitement antérieures. L'étude de phase I/II GARNET a étudié le dostarlimab, un inhibiteur PD-1 en monothérapie dans deux cohortes de patientes pMMR et dMMR. Dans la cohorte dMMR avec 108

TABEAU 2 Les sous-types moléculaires et le traitement adjuvant

Les tumeurs POLE pourraient bénéficier d'une désescalade thérapeutique surtout dans les stades précoces (< FIGO III). Le traitement adjuvant des tumeurs dMMR/MSI et CNL/NSMP devrait être adapté selon le stade. Les tumeurs CNH/p53abn devraient bénéficier d'une prise en charge agressive semblable à celle des tumeurs séreuses. Les tumeurs de type 2 sont considérées à haut risque et devraient bénéficier d'un traitement chirurgical et adjuvant agressif. ^aSelon le stade et les facteurs clinico-pathologiques traditionnels (stade, grade, LVSI). CNH: copy number high; CNL: copy number low; dMMR: défaillance du système de réparation de l'ADN MMR ou deficiency of the DNA mismatch repair; MSI: instabilité des microsatellites; NSMP: non specific molecular phenotype.

Phénotypes moléculaires	Traitement primaire postopératoire		
	Chimiothérapie	Radiothérapie	Curiothérapie
POLE	Débatu ^a	Débatu ^a	Débatu ^a
dMMR/MSI	Oui ^a	Oui ^a	Oui ^a
CNH/p53abn	Oui	Oui	Oui
CNL/NSMP	Oui ^a	Oui ^a	Oui ^a

TABEAU 3 Les sous-types moléculaires et le traitement métastatique

^aSi ER et PR surexprimés; ^bIndication en dehors de la liste des spécialités (LS); ^cL'intérêt d'ajouter le lenvatinib au pembrolizumab pour les tumeurs dMMR/MSI est débattu.

CNH: copy number high; CNL: copy number low; dMMR: défaillance du système de réparation de l'ADN ER: récepteurs des œstrogènes; MMR ou deficiency of the DNA mismatch repair; MSI: instabilité des microsatellites; NSMP: non specific molecular phenotype; PR: récepteurs de la progestérone; TKI: inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Phénotypes moléculaires	Traitement de la maladie inopérable, persistante ou métastatique			
	Chimiothérapie	Hormonothérapie	2 ^e ligne: immunothérapie en monothérapie (pembrolizumab ou dostarlimab)	2 ^e ligne: immunothérapie-TKI en association (pembrolizumab et lenvatinib) ^c
POLE	Oui	Oui ^a	Oui ^b	Oui
dMMR/ MSI	Oui	Oui ^a	Oui	Oui ^b
CNH/ p53abn	Oui	Non	Non	Oui
CNL/NSMP	Oui	Oui ^a	Non	Oui

patientes, le taux de réponse globale (ORR) était de 43,5% comparé à 14,1% pour la cohorte pMMR. L'étude de phase 3, KEYNOTE775 a inclus 827 patientes dont 84% pMMR et 16% dMMR. Dans le contexte de deuxième ligne, elle évaluait un traitement de pembrolizumab en association avec un inhibiteur multikinases oral, le lenvatinib, contre un traitement de chimiothérapie «standard». Avec une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale dans les deux cohortes, cette association semble être active indépendamment du statut MMR.

Parmi les quatre sous-types moléculaires, deux sont considérés, du fait de leur charge mutationnelle élevée, comme très immunogéniques: POLE et MSI/dMMR. Cette charge de néoantigènes corollaire aux mutations est reconnaissable par le système immunitaire et peut induire une réponse immunitaire intrinsèque pouvant être majorée par un traitement d'immunothérapie. En revanche, les sous-types NSMP et p53abn ne présentent pas ces caractéristiques et n'induisent pas spontanément de réponse immunitaire. Dès lors, après échec du traitement de première ligne de chimiothérapie, les tumeurs MSI/dMMR et éventuellement les tumeurs POLE pourraient être traitées par une immunothérapie seule de pembrolizumab ou dostarlimab, un traitement de pembrolizumab et lenvatinib, ou une chimiothérapie.

Les tumeurs NSMP ou p53abn peuvent être traitées par une chimiothérapie ou une combinaison d'immunothérapie par pembrolizumab et lenvatinib. L'objectif de cette association étant de contourner les obstacles posés par le cancer au système immunitaire pour sa reconnaissance et le développement d'une réponse immunitaire efficace et ciblée (**tableau 3**).

Au vu des résultats des études précitées il en ressort que tous les sous-types de cancers de l'endomètre sont candidats, en seconde ligne, à un traitement d'immunothérapie, seul ou en association avec le lenvatinib.¹⁶ Cette séquence, à peine établie, pourrait être rapidement impactée par une multitude d'études qui évaluent divers schémas d'immunothérapie dans la première ligne. On notera à ce sujet la publication par Mirza MR, et coll.¹⁷ en mars 2023 des résultats positifs de l'étude RUBY et l'annonce des résultats positifs pour l'étude NRG GY018. Ces deux études associaient un traitement d'immunothérapie par dostarlimab ou pembrolizumab respectivement avec la chimiothérapie de première ligne. Des études prospec-

tives futures qui incluront d'avantage des biomarqueurs que le MMR et stratifieront les patientes sur la base des quatre sous-types moléculaires, pourraient contribuer à intégrer avec une plus grande certitude les traitements d'immunothérapie et ces associations, dans la prise en charge des cancers de l'endomètre.

CONCLUSION

Après plusieurs années d'accalmie et de progrès modestes, le cancer de l'endomètre est entré dans une nouvelle aire de personnalisation des traitements. En utilisant à grande échelle la technologie de pointe actuelle disponible, les cancers de l'endomètre, jadis répartis de façon binaire, peuvent actuellement être séparés sur la base de biomarqueurs reproductibles, en sous-types moléculaires avec des implications pronostiques et thérapeutiques majeures. Ces avancées sont en passe de révolutionner les résultats des traitements tant aux stades localisés et localement avancés, que métastatiques de nos patientes. L'immunothérapie et son association avec le traitement cible ont été le premier succès. Avec la poursuite de la recherche par de nombreuses études évaluant l'impact de plusieurs biomarqueurs novateurs ainsi que la séquence optimale des traitements, on peut considérer que de nouvelles avancées dans le domaine sont imminentes.

Conflit d'intérêts: Dr A. Sarivalasis déclare avoir reçu un support institutionnel par Celgene, BMS, Amgen, Novartis, MSD, AstraZeneca, Tesaro, GSK, Seagen, Roche, Lilly, ainsi qu'un support à la recherche par Roche et AstraZeneca. Il a participé comme conseiller à des advisory boards de BMS, Amgen, Novartis, MSD, AstraZeneca, Tesaro, Eisai, GSK, Seagen, Roche. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID:

A. Sarivalasis: <https://orcid.org/0000-0002-3153-297X>

A. Liapi: <https://orcid.org/0000-0002-4707-0212>

A. Dolcan: <https://orcid.org/0000-0002-7364-6908>

A. Kakourou: <https://orcid.org/0009-0001-0137-7374>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les quatre sous-types moléculaires des adénocarcinomes endométriaux de l'endomètre sont: POLE, MSI/dMMR, NSMP, CNH/p53abn.
- Dans le contexte primaire adjuvant, le choix du traitement est impacté par le sous-type histologique et moléculaire du cancer de l'endomètre.
- L'immunothérapie ne fait actuellement pas partie du traitement adjuvant primaire des cancers de l'endomètre.
- Dans le contexte métastatique, l'immunothérapie est actuellement considérée en seconde ligne après échec de la chimiothérapie.
- Le statut MMR est le biomarqueur/sous-type qui permet de séparer les cancers de l'endomètre pouvant être traités par une immunothérapie en monothérapie de ceux qui devraient bénéficier d'une association.

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-49.

2 Clarke MA, Devesa SS, Hammer A, Wentzensen N. Racial and Ethnic Differences in Hysterectomy-Corrected Uterine Corpus Cancer Mortality by Stage and Histologic Subtype. *JAMA Oncol.* 2022 Jun 1;8(6):895-903.

3 Bokhman JV. Two pathogenetic

types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983 Feb;15(1):10-7.

4 *Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013 May 2;497(7447):67-73. DOI: 10.1038/nature12113.

5 Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017 Mar 1;123(5):802-13.

6 International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Female Genital Tumours. 5e éd. World Health Organization Classification of Tumours. Genève: World Health Organization, 2020.

7 Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol.* 2015 Jun;28(6):836-44.

8 León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2020 Oct 10;38(29):3388-97.

9 Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Jan;31(1):12-39.

10 **Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Sep;33(9):860-77.

11 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2509-20.

12 Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG

Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020 Nov 20;38(33):3841-50.

13 O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022 Mar 1;40(7):752-61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874.

14 *Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer.* 2022 Jan;10(1):e003777.

15 *Makker V, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 3;386(5):437-48.

16 Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 10;38(26):2981-92.

17 Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Mar 27. DOI: 10.1056/NEJMoa2216334.

* à lire

** à lire absolutement

Cancer de la prostate à l'ère de la médecine de précision: un nouvel horizon

Dr TU NGUYEN-NGOC^a, Dr DOMINIK BERTHOLD^a et Dr CLÉMENT NORMAND^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 950-6 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.827.950

La médecine de précision joue un rôle de plus en plus crucial dans le traitement du cancer de la prostate. En adaptant les traitements aux caractéristiques individuelles des patients et de leurs tumeurs, cette approche permet une prise en charge plus ciblée et personnalisée, contribuant ainsi à améliorer la survie des patients. Dans cet article, nous abordons les traitements ciblés qui ont récemment transformé la prise en charge de ce cancer.

Prostate cancer in the era of precision medicine: a new horizon

Precision medicine is playing an increasingly crucial role in the treatment of prostate cancer. By tailoring treatments to the unique characteristics of patients and their tumors, this approach enables more targeted and personalized care, ultimately improving patient survival. In this article, we discuss the targeted therapies that have recently changed the management of this cancer.

INTRODUCTION

Le carcinome de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme dans les pays industrialisés.^{1,2} Bien que son taux de mortalité ait diminué, il demeure l'une des principales causes de décès par cancer chez les hommes. En Suisse, il représente 29% des nouveaux cas diagnostiqués et constitue la deuxième cause de mortalité par cancer chez les hommes, soit 15% des décès.³

Il est important de noter que ce taux de mortalité varie considérablement selon le stade de la maladie et l'âge du patient. La majorité des patients (70%) sont diagnostiqués avec une maladie indolente, qui est peu susceptible de causer la mort et ne nécessite généralement pas de traitement actif immédiat. Le taux de survie à 5 ans tous stades confondus du cancer de la prostate est de 98% aux États-Unis² et 92% en Suisse.³

En revanche, pour la minorité des patients avec une maladie d'emblée métastatique (5%), le pronostic est plus sombre: le taux de survie à 5 ans est d'environ 30% et la survie médiane de 3,5 ans.⁴ La castration par thérapie de déprivation androgénique (TDA) est le pilier du traitement de première ligne pour le cancer de la prostate métastatique, mais la plupart des

patients finissent par développer une résistance à la castration, qui est associée à un mauvais pronostic.

Les enjeux actuels dans la prise en charge du cancer de la prostate comprennent le manque de biomarqueurs prédictifs et pronostiques fiables pour éviter le surdiagnostic et le surtraitement des maladies indolentes ainsi que pour identifier et traiter plus précocement les maladies agressives, les mécanismes de résistance aux traitements et la détermination de la séquence optimale des traitements.

La médecine de précision a révolutionné l'approche du traitement du cancer de la prostate, en permettant une meilleure compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans le développement de la maladie et en identifiant de nouvelles cibles thérapeutiques grâce à des avancées technologiques telles que le séquençage génomique et les études transcriptomiques.⁵⁻⁷

Parmi les options thérapeutiques émergentes, nous décrivons dans cet article celles qui ont changé la pratique et qui ciblent: la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes (RA), la voie de réparation de l'ADN, l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) et l'immunothérapie.

VOIE DE SIGNALISATION DES RÉCEPTEURS AUX ANDROGÈNES

L'activation de la voie de signalisation des RA joue un rôle crucial dans le développement et la progression du cancer de la prostate, ce qui a conduit à l'utilisation de la TDA comme pilier du traitement systémique de la maladie avancée depuis près de 80 ans.⁸ La TDA, qui peut être administrée sous forme d'agonistes ou antagonistes de la LHRH (hormone de libération de la lutéinostimuline) ou par orchectomie bilatérale, a pour but d'abaisser la testostérone à des taux de castration, bloquant ainsi l'activation des RA. En monothérapie, elle n'offre qu'environ 42 mois de survie,⁴ la plupart des patients devenant résistants à la castration.

Les inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes (iSRA) de nouvelle génération ont révolutionné le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) en offrant une efficacité supérieure par rapport aux traitements hormonaux traditionnels. Parmi les iSRA de nouvelle génération, on trouve notamment l'enzalutamide, l'apalutamide et le darolutamide, qui ciblent spécifiquement le RA et bloquent son activation, empêchant ainsi la croissance

^aService d'oncologie médicale, Département d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
tu.nguyen-ngoc@chuv.ch | dominik.berthold@chuv.ch | clement.normand@chuv.ch

et la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate. L'abiratérone est aussi un iSRA, qui inhibe la biosynthèse des androgènes, en bloquant l'enzyme cytochrome P450 17A1 (CYP17A1) impliquée dans la production de la testostérone et d'autres androgènes.

Le **tableau 1** résume les dernières données. En combinaison avec la TDA, les iSRA ont amélioré les survies globale (SG) et sans progression (SSP) chez les patients avec un CPRC par rapport au placebo, tant dans les situations métastatiques (COU-AA-302^{8,10}, PREVAIL^{11,12}) ou non métastatiques (PROSPER¹³, SPARTAN^{14,15}, ARAMIS¹⁶), indépendamment de l'exposition aux chimiothérapies (COU-AA-301¹⁷, AFFIRM¹⁸).

Les iSRA se positionnent aussi dans le traitement de première ligne du cancer de la prostate hormono-sensible (CPHS) métastatique, en montrant un bénéfice de SSP ou de SG par rapport au placebo, que ce soit dans la situation métastatique de novo (STAMPEDE^{19,20}, LATITUDE^{21,22}, ENZAMET²³) ou en progression après traitement local (ARCHES²⁴, TITAN^{25,26}).

De manière intéressante, la triple combinaison de TDA, chimiothérapie et iSRA montre un bénéfice de survie sans progression radiologique (SSPr) (HR: 0,50; IC 99,9%: 0,34-0,71; p: < 0,0001) et de SG (HR: 0,75; IC 95,1%: 0,59-0,95; p: 0,017) en première ligne chez les patients avec CPHS métastatique dans l'étude de phase III PEACE-1 avec l'abiratérone²⁷ par rapport à la combinaison sans iSRA. Cette combinaison plus toxique est plus efficace surtout dans les maladies de haut volume tumoral (avec métastase viscérale ou au moins 4 métastases osseuses, dont au moins une dans le squelette périphérique), avec une SSPr médiane de 4,1 versus 1,6 an (HR: 0,47; IC 99,9%: 0,30-0,72; p: < 0,0001) et une SG médiane de 5,1 versus 3,5 ans (HR: 0,72; IC 95,1%: 0,55-0,95; p: 0,019). De manière similaire, l'étude de phase III ARASENS montre que l'ajout de darolutamide à la TDA et au docétaxel améliore la SG (HR: 0,68; IC 95%: 0,57-0,8; p: < 0,0001).²⁸

De manière encore plus précoce, les iSRA se positionnent dans la maladie locorégionale. En effet, dans la méta-analyse de 2 études de STAMPEDE²⁹, l'ajout de 2 ans de traitement d'abiratérone au traitement de radiothérapie et TDA améliore la survie sans métastase (SSM) (HR: 0,54; IC 95%: 0,43-0,68; p: < 0,0001) et la SG (HR: 0,63; IC 95%: 0,48-0,82; p: 0,0005)

chez les patients avec un cancer de la prostate localement avancé de haut risque (avec atteinte ganglionnaire ou ayant au moins 2 facteurs de risque parmi T3-T4, Gleason 8-10 ou PSA > 40 ng/ml). La combinaison d'abiratérone et d'enzalutamide permet des résultats similaires et ne fait pas mieux que l'abiratérone en termes de SSM (HR: 1,02; IC 95%: 0,70-1,50; p: 0,91).²⁹

Malgré des réponses cliniquement significatives, la résistance à la castration et aux iSRA survient. Les altérations géniques somatiques les plus courantes dans le CPRC métastatique (CPRCm) sont la mutation ou l'amplification des gènes des RA (60-70%), prédominant sur le domaine de liaison au ligand et empêchant alors la liaison des inhibiteurs des RA.^{7,30} Les autres altérations génétiques retrouvées concernent les gènes suppresseurs de tumeurs (TP53), de la voie PTEN (impliquée dans la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR), de réparation de l'ADN (BRCA1, BRCA2, ATM) ainsi que ceux de la voie MYC, WNT et du cycle cellulaire.^{7,30}

VOIE DE RÉPARATION DE L'ADN

Les altérations dans la voie de réparation de l'ADN (ou RRH: réparation par recombinaison homologue) sont fréquentes dans le cancer de la prostate, en particulier dans la maladie avancée et de haut grade. Les plus courantes sont les mutations ou les délétions dans les gènes BRCA1, BRCA2, ATM et PALB2, impliqués dans la recombinaison homologue.⁷ Les patients avec ces altérations ont tendance à présenter un cancer plus agressif, une progression de la maladie plus rapide et une SG plus courte. Les cellules cancéreuses avec déficience en RRH (DRH) sont particulièrement sensibles aux inhibiteurs de PARP (poly-ADP ribose polymérase), qui empêchent la réparation d'ADN dans les cellules mutées, induisant ainsi leur mort cellulaire.

Plusieurs études cliniques ont démontré que les inhibiteurs de PARP (iPARP), tels que l'olaparib, le rucaparib, le niraparib et le talazoparib, sont efficaces dans le traitement du CPRCm avec DRH. Le **tableau 2** résume les dernières études.

Chez les patients atteints d'un CPRCm avec DRH et progression après iSRA (et après docétaxel pour certains patients),

TABLEAU 1 Inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes (iSRA)

CP: cancer de la prostate; CPHS: cancer de la prostate hormono-sensible; CPRC: cancer de la prostate résistant à la castration; mSG: médiane de survie globale; mSSM: médiane de survie sans métastase; mSSP: médiane de survie sans progression; mSSPb: médiane de survie sans progression biologique; mSSPr: médiane de survie sans progression radiologique; NA: non atteinte; PSA: antigène spécifique de la prostate; RT: radiothérapie; SG: survie globale; SSM: survie sans métastase; SSP: survie sans progression; SSPb: survie sans progression biologique; SSPr: survie sans progression radiologique; TDA: thérapie de déprivation androgénique.

Étude	Contexte	Traitements	Résultats
Inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes			
Cancer de la prostate localement avancé			
STAMPEDE ²⁹ , phase III	CP localement avancé à haut risque (avec atteinte ganglionnaire, ou ayant au moins 2 facteurs de risque parmi T3-T4, Gleason 8-10 ou PSA > 40 ng/ml)	Abiratérone + TDA + RT vs TDA + RT Abiratérone + enzalutamide + TDA + RT vs TDA + RT	<ul style="list-style-type: none"> Pour abiratérone vs contrôle: amélioration de la SSM (NA vs NA; HR: 0,54; IC 95%: 0,43-0,68; p: < 0,0001); amélioration de la SG (NA vs NA; HR: 0,63; IC 95%: 0,48-0,82; p: 0,0005) Pour abiratérone + enzalutamide vs contrôle: amélioration de la SSM (NA vs NA; HR: 0,53; IC 95%: 0,39-0,71; p: < 0,0001); amélioration de la SG (NA vs NA; HR: 0,54; IC 95%: 0,39-0,76; p: 0,0004) Pour abiratérone vs abiratérone + enzalutamide: pas de différence de SSM (HR: 1,02; IC 95%: 0,70-1,50; p: 0,91)

TABLEAU 1

Inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes (iSRA) (suite)

Étude	Contexte	Traitements	Résultats
Inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes			
Cancer de la prostate métastatique hormono-sensible			
STAMPEDE ^{19,20} , phase III	1 ^{re} ligne, CPHS métastatique de novo ou récurrent	Abiratérone + TDA vs TDA	<ul style="list-style-type: none"> • mSG: 79 vs 46 mois (HR: 0,60; IC 95%: 0,50-0,71; p: < 0,0001). SG à 5 ans pour bas volume: 72 vs 55% (HR: 0,54; IC 95%: 0,40-0,74; p: < 0,0001); SG à 5 ans pour haut volume: 49 vs 28% (HR: 0,54; IC 95%: 0,43-0,69; p: < 0,0001) • SSP à 5 ans: 54 vs 37% (HR: 0,58; IC 95%: 0,50-0,71; p: < 0,0001); SSP à 5 ans pour bas volume: 70 vs 50% (HR: 0,55; IC 95%: 0,40-0,75; p: < 0,0001); SSP à 5 ans pour haut volume: 39 vs 25% (HR: 0,56; IC 95%: 0,46-0,72; p: < 0,0001) • SSM à 5 ans: 56% vs 40% (HR: 0,60; IC 95%: 0,50-0,71; p: < 0,0001); SSM à 5 ans pour bas volume: 73 vs 52% (HR: 0,52; IC 95%: 0,37-0,72; p: < 0,0001); SSP à 5 ans pour haut volume: 41 vs 28% (HR: 0,59; IC 95%: 0,47-0,75; p: < 0,0001)
LATITUDE ^{21,22} , phase III	1 ^{re} ligne, CPHS métastatique de novo, à haut risque (ayant au moins 2 facteurs de risque parmi Gleason ≥ 8, ≥ 3 métastases osseuses ou métastase viscérale)	Abiratérone + TDA vs TDA	<ul style="list-style-type: none"> • mSG: 53,3 vs 36,5 mois (HR: 0,66; IC 95%: 0,56-0,78; p: < 0,0001); mSG pour bas volume: NA vs NA (HR: 0,72; IC 95%: 0,47-1,10; p: 0,1242); mSG pour haut volume: 49,7 vs 33,3 mois (HR: 0,62; IC 95%: 0,52-0,74; p: < 0,0001) • mSSPr: 33,0 vs 14,8 mois (HR: 0,47; IC 95%: 0,39-0,55; p: < 0,001). mSSPr pour bas volume: 49,8 vs 22,4 mois (HR: 0,59; IC 95%: 0,40-0,85; p: 0,0048); mSSPr pour haut volume: 33,1 vs 14,7 mois (HR: 0,46; IC 95%: 0,39-0,52; p: 0,0001)
PEACE-1 ²⁷ , phase III	1 ^{re} ligne, CPHS métastatique de novo	Abiratérone + TDA + docétaxel vs TDA + docétaxel	<ul style="list-style-type: none"> • mSG: NA vs 4,4 ans (HR: 0,75; IC 95%: 0,59-0,95; p: 0,017); mSG pour bas volume: NA vs NA (HR: 0,83; IC 95%: 0,50-1,39; p: 0,66); mSG pour haut volume: 5,1 vs 3,5 ans (HR: 0,72; IC 95%: 0,55-0,95; p: 0,019) • mSSPr: 4,5 vs 2,0 ans (HR: 0,50; IC 99,9%: 0,34-0,71; p: < 0,0001); mSSPr pour bas volume: NA vs 2,7 ans (HR: 0,58; IC 99,9%: 0,29-1,15; p: 0,0061); mSSPr pour haut volume: 4,1 vs 1,6 ans (HR: 0,47; IC 99,9%: 0,30-0,72; p: < 0,0001)
ENZAMET ²³ , phase III	1 ^{re} ligne, CPHS métastatique de novo ou récurrent	Enzalutamide + TDA vs antiandrogène plus faible (bicalutamide, nilutamide ou flutamide)	<ul style="list-style-type: none"> • mSG: NA vs NA (HR: 0,70; IC 95%: 0,58-0,84; p: < 0,0001); SG à 5 ans: 67 (0,63-0,67) vs 57% (0,53-0,61) • SSPb à 3 ans: 67 vs 37% (HR: 0,39; IC 95%: 0,33-0,47; p: < 0,001) • SSP à 3 ans: 68 vs 41% (HR: 0,40; IC 95%: 0,33-0,49; p: < 0,001)
ARCHES ²⁴ , phase III	1 ^{re} ligne, CPHS métastatique de novo ou récurrent, prétraitement par docétaxel et TDA autorisé	Enzalutamide + TDA vs placebo + TDA	<ul style="list-style-type: none"> • mSG: NA vs NA (HR: 0,81; IC 95%: 0,53-1,25; p: 0,3361) • mSSPr: NA vs 19 mois (HR: 0,39; IC 95%: 0,30-0,50; p: < 0,001) • mSSPb: NA vs NA (HR: 0,19; IC 95%: 0,13-0,26; p: < 0,001)
TITAN ^{25,26} , phase III	1 ^{re} ligne, CPHS métastatique de novo ou récurrent, prétraitement par docétaxel et TDA autorisé	Apalutamide + TDA vs placebo + TDA	<ul style="list-style-type: none"> • mSG: NA vs 52,2 mois (HR: 0,65; IC 95%: 0,53-0,79; p: < 0,0001); mSG pour bas volume: NA vs NA (HR: 0,52; IC 95%: 0,35-0,79); mSG pour haut volume: NA vs 38,7 mois (HR: 0,70; IC 95%: 0,56-0,88) • mSSPb: NA vs 12,9 mois (HR: 0,27; IC 95%: 0,22-0,33; p: < 0,0001) • mSSPr: NA vs 22,1 mois (HR: 0,48; IC 95%: 0,39-0,60; p: < 0,0001)
ARASENS ²⁸ , phase III	1 ^{re} ligne, CPHS métastatique de novo	Darolutamide + TDA + docétaxel vs placebo + TDA + docétaxel	<ul style="list-style-type: none"> • mSG: NA vs 48,9 mois (HR: 0,68; IC 95%: 0,57-0,80; p: < 0,001) • mSSPb: NA vs 19,1 mois (HR: 0,36; IC 95%: 0,30-0,42; p: < 0,001)
Cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration			
PROSPER ¹³ , phase III	CPRC non métastatique à haut risque	Enzalutamide + TDA vs placebo + TDA	<ul style="list-style-type: none"> • mSG: 67,0 vs 56,3 mois (HR: 0,73; IC 95%: 0,61-0,89; p: 0,001) • mSSPb: 37,2 vs 3,9 mois (HR: 0,066; IC 95%: 0,054-0,0081; p: < 0,001) • mSSM: 36,6 vs 14,7 mois (HR: 0,29; IC 95%: 0,24-0,35; p: < 0,001)
SPARTAN ^{14,15} , phase III	CPRC non métastatique	Apalutamide + TDA vs placebo + TDA	<ul style="list-style-type: none"> • mSG: 73,9 vs 59,9 mois (HR: 0,78; IC 95%: 0,64-0,96; p: 0,016) • mSSPb: 40,5 vs 3,7 mois (HR: 0,07; IC 95%: 0,06-0,09; p: < 0,0001) • mSSM: NA vs NA (HR: 0,57; IC 95%: 0,44-0,73; p: < 0,0001)
ARAMIS ¹⁶ , phase III	CPRC non métastatique à haut risque	Darolutamide + TDA vs placebo + TDA	<ul style="list-style-type: none"> • SG à 3 ans: 83 vs 77% (HR: 0,69; IC 95%: 0,53-0,88; p: 0,003) • mSSM: 40,4 vs 18,4 mois (HR: 0,41; IC 95%: 0,34-0,50; p: < 0,001)
Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration			
COU-AA-302 ^{9,10} , phase III	CPRC métastatique, sans chimiothérapie antérieure	Abiratérone vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> • mSG: 34,7 vs 30,3 mois (HR: 0,81; IC 95%: 0,70-0,93; p: 0,0033) • mSSPr: 16,5 vs 8,3 mois (HR: 0,52; IC 95%: 0,45-0,62; p: < 0,001)
PREVAIL ^{11,12} , phase III	CPRC métastatique, sans chimiothérapie antérieure	Enzalutamide vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> • mSG: 36 vs 31,0 mois (HR: 0,83; IC 95%: 0,75-0,93; p: < 0,001) • SSPr à 12 mois: 65 vs 14% (HR: 0,19; IC 95%: 0,15-0,23; p: < 0,001) • mSSPb: 11,2 vs 2,8 mois (HR: 0,17; IC 95%: 0,15-0,20; p: < 0,001)
COU-AA-301 ¹⁷ , phase III	CPRC métastatique, prétraité par docétaxel	Abiratérone vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> • mSG: 15,8 vs 11,2 mois (HR: 0,74; IC 95%: 0,64-0,86; p: < 0,0001) • mSSPb: 8,5 vs 6,6 mois (HR: 0,63; IC 95%: 0,52-0,78; p: < 0,0001) • mSSPr: 5,6 vs 3,6 mois (HR: 0,66; IC 95%: 0,59-0,76; p: < 0,0001)
AFFIRM ¹⁸ , phase III	CPRC métastatique, prétraité par docétaxel	Enzalutamide vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> • mSG: 18,4 vs 13,6 mois (HR: 0,63; IC 95%: 0,53-0,75; p: < 0,001) • mSSPb: 8,3 vs 3,0 mois (HR: 0,25; IC 95%: 0,20-0,30; p: < 0,001) • mSSPr: 8,3 vs 2,9 mois (HR: 0,40; IC 95%: 0,35-0,47; p: < 0,001)

TABLEAU 2 Inhibiteurs de poly-ADP ribose polymérase et antigène membranaire spécifique de la prostate

BRCA 1 ou 2: breast cancer gene 1 ou 2; CP: cancer de la prostate; CPRC: cancer de la prostate résistant à la castration; DRH: déficience en réparation par recombinaison homologue; iSRA: Inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes; mSG: médiane de survie globale; mSSM: médiane de survie sans métastase; mSSP: médiane de survie sans progression; mSSPr: médiane de survie sans progression radiologique; NA: non atteinte; OR: odds ratio; PSMA: antigène spécifique membranaire de la prostate; RRH: réparation par recombinaison homologue; SG: survie globale; SSM: survie sans métastase; SSP: survie sans progression; SSPr: survie sans progression radiologique; TEP-PSMA: tomographie par émission de positrons couplée à la tomodensitométrie à base de PSMA radiomarqué; TRO: taux de réponse objective.

Étude	Contexte	Traitements	Résultats
Inhibiteurs de poly-ADP ribose polymérase			
PROfound ^{31,32} , phase III	CPRC métastatique, avec DRH et progression prétraité par iSRA et par docétaxel pour certains patients	Olaparib vs iSRA au choix (abiratéron ou enzalutamide)	<ul style="list-style-type: none"> mSG: 19,1 vs 14,7 mois (HR: 0,69; IC 95%: 0,50-0,97; p: 0,02) mSSPr: 7,4 vs 3,6 mois (HR: 0,34; IC 95%: 0,25-0,47; p: < 0,001) TRO: 33 vs 2% (OR: 20,86; IC 95%: 4,18-379,18; p: < 0,001)
PROpel ³⁵ , phase III	1 ^{re} ligne, CPRC métastatique, avec ou sans déficit en RHH	Olaparib + abiratéron vs placebo + abiratéron	<ul style="list-style-type: none"> mSG: 42,1 vs 34,7 mois (HR: 0,81; IC 95%: 0,67-1,00; p = 0,0544) mSG chez DRH: NA vs 28,5 mois (HR: 0,66; IC 95%: 0,45-0,95); mSG chez RHH non muté: 42,1 vs 38,9 mois (HR: 0,89; IC 95%: 0,70-1,14); mSG pour BRCA1/2 muté: NA vs 23,0 mois (HR: 0,29; IC 95%: 0,14-0,56) mSSPr: 24, vs 16,6 mois (HR: 0,66; IC 95%: 0,54-0,81; p: < 0,0001); mSSPr pour DRH: (HR: 0,54; IC 95%: 0,36-0,79); mSSPr pour HRR non muté (HR: 0,76; IC 95%: 0,59-0,97)
MAGNITUDE ³³ , phase III	1 ^{re} ligne, CPRC métastatique, avec ou sans déficit en RHH	Niraparib + abiratéron vs placebo + abiratéron	<ul style="list-style-type: none"> mSSPr chez DRH: 16,5 vs 13,7 mois (HR: 0,73; IC 95%: 0,56-0,96; p: 0,022); mSSPr chez BRCA1/2 muté: 16,6 vs 10,9 mois (HR: 0,53; IC 95%: 0,36-0,79; p: 0,001); pas de bénéfice de mSSPr chez HRR non muté
TALAPRO-2 ³⁴ , phase III	1 ^{re} ligne, CPRC métastatique, avec ou sans déficit en RHH	Talazoparib + enzalutamide vs placebo + enzalutamide	<ul style="list-style-type: none"> mSSPr: NA vs 21,9 mois (HR 0,63; IC 95%: 0,51-0,78; p: < 0,0001); mSSPr chez DRH: 27,9 vs 16,4 mois (HR: 0,46; IC 95%: 0,30-0,70; p: < 0,001); mSSPr chez RRH non muté: (HR: 0,70; IC 95%: 0,54-0,89; p: 0,004) TRO: 61,7 vs 43,9% (p: 0,005), avec réponse complète 37,5 vs 18,2%
Antigène membranaire spécifique de la prostate			
VISION ⁵¹ , phase III	CPRCm prétraité avec au moins un iSRA et un taxane, avec TEP-PSMA positif	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + traitement standard vs traitement standard	<ul style="list-style-type: none"> mSG: 15,3 vs 11,3 mois (HR: 0,62; IC 95%: 0,52-0,74; p: < 0,001) mSSPr: 8,7 vs 3,4 mois (HR: 0,40; IC 95%: 0,29-0,57; p: < 0,001)

l'olaparib améliore la SSPr (HR: 0,34; IC 95%: 0,25-0,47; p: < 0,0001) et la SG (HR: 0,69; IC 95%: 0,50-0,97; p: 0,02) par rapport à un traitement d'iSRA au choix (abiratéron ou enzalutamide) dans l'étude de phase III PROfound.^{31,32}

Dernièrement présentées au Symposium génito-urinaire de l'ASCO 2023, les études de phase III MAGNITUDE,³³ TALAPRO-2³⁴ et PROpel³⁵ montrent un bénéfice des iPARP en première ligne chez les patients atteints d'un CPRCm avec DRH.

Dans MAGNITUDE,³³ l'ajout du niraparib à l'abiratéron en première ligne améliore la SSPr chez les patients avec DRH (16,5 vs 13,7 mois; HR: 0,73; IC 95%: 0,56-0,96; p: 0,022), en particulier dans le sous-groupe BRCA1/2 (16,6 vs 10,9 mois; HR: 0,53; IC 95%: 0,36-0,79; p: 0,001). Un bénéfice n'a pas été retrouvé chez les patients sans DRH.

Dans TALAPRO-2,³⁴ l'ajout du talazoparib à l'enzalutamide en première ligne améliore la SSPr surtout chez les patients avec DRH (27,9 vs 16,4 mois; HR: 0,46; IC 95%: 0,30-0,70; p: < 0,001), mais aussi chez ceux sans DRH (HR: 0,70; IC 95%: 0,54-0,89; p: 0,004).

Dans PROpel,³⁵ l'ajout de l'olaparib à l'abiratéron améliore la SSPr (HR: 0,66; IC 95%: 0,54-0,81; p: < 0,001), avec une

tendance à un bénéfice de SG avec une médiane de 42,1 versus 34,7 mois par rapport au placebo et à l'abiratéron (HR: 0,81; IC 95%: 0,67-1,00; p = 0,0544) en première ligne chez les patients avec un CPRCm. Ce bénéfice est plus important chez les patients avec DRH (HR: 0,66), en particulier ceux avec BRCA1/2 muté (HR: 0,29). Il s'agit de la médiane de SG la plus longue rapportée jusqu'ici dans une étude de phase III pour le CPRCm en première ligne.

ANTIGÈNE MEMBRANAIRE SPÉCIFIQUE DE LA PROSTATE

Le PSMA est une protéine faiblement exprimée à la surface des cellules prostatiques normales ainsi que certaines non prostatiques, et surexprimée dans les cellules cancéreuses de la prostate.^{36,37} Cette surexpression est utilisée comme cible thérapeutique à la fois pour la détection radiologique et pour le traitement du cancer de la prostate.³⁸ En effet, la tomographie par émission de positrons couplée à la tomodensitométrie à base de PSMA radiomarqué (TEP-PSMA) s'est révélée supérieure à l'imagerie conventionnelle (tomodensitométrie et scintigraphie osseuse) en précision, sensibilité et spécificité pour détecter les lésions métastatiques ganglionnaires ou à distance dans plusieurs études à la fois lors du diagnostic initial³⁹⁻⁴¹ et de la récurrence biochimique.⁴²⁻⁴⁴ La TEP-PSMA

permet donc d'affiner le diagnostic en cas de rechute biochimique ou de persistance biochimique après un traitement local radical, ainsi que pour le diagnostic initial des cancers prostatiques à risque. Son utilité clinique quant à une amélioration de la survie par rapport à l'imagerie conventionnelle reste à définir.⁴⁵

Comme traitement prenant pour cible le PSMA, les radioligands,^{46,47} les conjugués anticorps-médicaments comprenant soit des cytotoxiques⁴⁸ ou des immunomodulateurs⁴⁹ et les thérapies cellulaires par CAR-T chimériques⁵⁰ ont montré des réponses intéressantes chez les patients avec CPRCm prétraité.

Les résultats les plus avancés sont ceux avec le radioligand Lu-PSMA-617, qui est constitué du radionucléide lutétium-177 conjugué à un ligand ciblant le PSMA (PSMA-617), permettant ainsi de délivrer les radiations directement aux cellules cancéreuses surexprimant le PSMA et d'induire leur mort cellulaire. Dans l'étude de phase III VISION,⁵¹ le Lu-PSMA-617 combiné au traitement standard a montré un bénéfice de SSPr (HR: 0,40; IC 99,2%: 0,29-0,57; p: < 0,001) et de SG (HR: 0,62; IC 95%: 0,52-0,74; p: < 0,001) par rapport au traitement standard seul chez les patients avec CPRCm prétraité avec au moins un iSRA et un taxane. Bien que le choix du traitement standard était limité dans cette étude, le Lu-PSMA-617 est devenu une nouvelle option thérapeutique pour les patients avec CPRCm prétraité par iSRA et taxanes. À noter que le cabazitaxel reste une indication chez ces patients.⁵² En effet, bien que l'étude de phase II TheraP⁴⁶ ait montré que le Lu-PSMA-617 améliore la réponse de PSA par rapport au cabazitaxel chez les patients avec CPRCm prétraités par iSRA et taxane, il n'y avait pas de bénéfice de survie globale.

IMMUNOTHÉRAPIE

Le cancer de la prostate est considéré comme une tumeur «froide» sur le plan immunologique, en raison d'une faible charge mutationnelle tumorale, d'une faible expression de PD-L1, d'une infiltration rare des lymphocytes T intratumoraux (TIL) et d'un micro-environnement tumoral immunosuppresseur.⁵³ Contrairement à d'autres types de cancer, les études évaluant l'efficacité de l'immunothérapie par inhibiteur de point de contrôle immunitaire (IPCI) ciblant PD-1 (pembrolizumab,^{54,55} nivolumab,⁵⁶), PD-L1 (atézolizumab,⁵⁷ durvalumab, avélumab) ou CTLA-4 (ipilimumab^{58,59}) ne montrent qu'une activité limitée dans le CPRCm non sélectionné.

Plusieurs études visent actuellement à combiner un IPCI avec d'autres traitements, telles que chimiothérapie, iSRA ou iPARP. Malgré des résultats prometteurs en phase précoce, les études de phase III sont décevantes. Récemment, deux études de phase III évaluant l'ajout du pembrolizumab à l'enzalutamide et à la TDA ont dû être interrompues prématurément, car elles n'ont pas montré de bénéfice de survie par rapport au placebo associé à l'enzalutamide et à la TDA chez les patients atteints d'un CPRCm (KEYNOTE-641) ou d'un CPHS métastatique (KEYNOTE-991). De même, l'ajout de l'atézolizumab à l'enzalutamide n'avait pas montré de bénéfice de SG dans l'étude IMbassador150.⁶⁰ Par ailleurs, les études de phase III KEYNOTE-921, évaluant l'ajout du pembrolizumab

au docétaxel, et KEYLYNK-010 avec pembrolizumab combiné à l'olaparib, n'ont pas montré de bénéfice pour les patients avec CPRCm.

Cependant, un faible pourcentage (3%) de patients présentent une déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR: déficience en mismatch repair) ou une instabilité microsatellite élevée (MSI-H), chez qui les IPCI ont montré des réponses durables.⁶¹ Similairement à d'autres types de cancer, ceux de la prostate avec dMMR ou MSI-H sont associés à un taux plus élevé de mutations somatiques, de néoantigènes et de lymphocytes T intratumoraux,⁶² pouvant expliquer leur réponse aux IPCI. Ces résultats encourageants suggèrent que la signature MMR pourrait être un biomarqueur prédictif pour l'immunothérapie chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique. Pourtant, tous les patients ne répondent pas.

Afin d'améliorer la réponse à l'immunothérapie chez les CPRCm, les stratégies actuelles visent à rendre la tumeur plus «chaude» en augmentant l'infiltration de lymphocyte T dans celle-ci, en améliorant le blocage des points de contrôle immunitaire ou en rendant le micro-environnement tumoral moins immunosuppresseur. Parmi les nouvelles approches prometteuses, nous citerons le PSMA BiTE (pour bispecific T-cell engager), qui est un anticorps bispécifique qui se lie à la fois au PSMA et au récepteur CD3 des lymphocytes T, permettant ainsi le recrutement et l'activation des lymphocytes T vers les cellules cancéreuses surexprimant le PSMA. Ce traitement a montré une activité prometteuse dans l'étude de phase I.⁴⁹

Plusieurs études sur les biomarqueurs prédictifs et pronostiques ont été menées et montrent des résultats intéressants, comme les cellules tumorales circulantes et l'ADN tumoral circulant combinées aux analyses multi-omiques,^{63,64} avec pour but de mieux stratifier les patients et d'orienter les décisions thérapeutiques. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer leur utilité, praticabilité et accessibilité en clinique.

CONCLUSION

Les avancées récentes dans la médecine de précision ont jeté les bases d'une nouvelle ère dans le traitement du cancer de la prostate. En continuant à étendre nos connaissances et à développer de nouvelles approches thérapeutiques, nous pourrions offrir des soins plus personnalisés et efficaces pour les patients atteints d'un cancer de la prostate, améliorant ainsi leur qualité de vie et leur espérance de vie.

Conflits d'intérêts:

D. Berthold est consultant pour Astellas, Bristol-Myers Squibb, Janssen et Novartis; il est soutenu pour participation à des congrès par Astellas Pharma et Janssen. T. Nguyen-Ngoc a travaillé comme consultant indépendant et/ou participé à des comités consultatifs et donné des conférences pour AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, F. Hoffmann-La Roche, Merck, Sharp and Dohme et Novartis. Pour ces deux auteurs, les honoraires vont à leur institution. C. Normand n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

Voici les nouvelles options thérapeutiques ciblées qui pourraient être proposées :

- **Maladie localement invasive :**
 - iSRA (abiratéronne) en combinaison avec la radiothérapie et TDA dans le traitement curatif du cancer prostatique localement avancé de haut risque.
- **Maladie hormono-sensible métastatique :**
 - Triple combinaison iSRA (abiratéronne ou darolutamide), docétaxel et TDA en première ligne du CPHS métastatique de haut volume.
 - Double combinaison iSRA (abiratéronne, enzalutamide, apalutamide, ou darolutamide) et TDA en première ligne du CPHS métastatique.
- **Maladie résistante à la castration métastatique :**
 - Avec altération RRH :
 - iPARP (olaparib) en combinaison avec iSRA (abiratéronne) en première ligne de CPRCm avec DRH.
 - iPARP (olaparib) pour CPRCm avec DRH après progression avec iSRA.
 - Avec altération MMR :
 - IPCI (pembrolizumab) pour CPRCm avec dMMR ou MSI-H.
 - Exprimant le PSMA au PSMA-PET :
 - Lu-PSMA-617 pour CPRCm exprimant PSMA après progression avec iSRA et taxane.

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49.

2 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7-33.

3 Federal Statistical Office. Cancer [En ligne]. 2022. (Consulté le 14 décembre 2022). Disponible sur : www.bfs.admin.ch/bfs/en/home/statistics/health/state-health/diseases/cancer.html

4 James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1028-38.

5 *Fraser M, Sabelnykova VY, Yamaguchi TN, et al. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer. *Nature*. 2017 Jan 19;541(7637):359-64.

6 *Abeshouse A, Ahn J, Akbani R, et al. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 2015 Nov 5;163(4):1011-25.

7 *Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015 May 21;161(5):1215-28.

8 *Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*. 1941;1(4):293-7.

9 Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138-48.

10 Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):152-60.

11 Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424-33.

12 Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, et al. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. *Eur Urol*. 2020 Sep;78(3):347-57.

13 Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2197-206.

14 Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Apr 12;378(15):1408-18.

15 Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2019 Nov 1;30(11):1813-20.

16 Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1235-46.

17 Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):983-92.

18 Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.

19 James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):338-51.

20 James ND, Clarke NW, Cook A, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer*. 2022 Aug 1;151(3):422-34.

21 Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):352-60.

22 Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):686-700.

23 Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121-31.

24 Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomised, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 10;37(32):2974-86.

25 Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 4;381(1):13-24.

26 Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 10;39(20):2294-303.

27 *Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1695-707.

28 *Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022

Mar 24;386(12):1132-42.

29 *Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet*. 2022 Jan 29;399(10323):447-60.

30 Abida W, Cyrta J, Heller G, et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jun 4;116(23):11428-36.

31 de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 May 28;382(22):2091-102.

32 Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2345-57.

33 *Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 23;JCO20201649.

34 *Agarwal N, Azad A, Carles J, et al. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 2023;41(6 suppl):LBA17.

35 *Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 2023;41(6 suppl):LBA16.

36 Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997 Jan;3(1):81-5.

37 Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World J Surg*. 2006 Apr;30(4):628-36.

38 Wang Y, Galante JR, Haroon A, et al. The future of PSMA PET and WB MRI as next-generation imaging tools in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2022 Aug;19(8):475-93.

39 Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020 Apr 11;395(10231):1208-16.

40 Petersen LJ, Zacho HD. PSMA PET for primary lymph node staging of intermediate and high-risk prostate cancer: an expedited systematic review. *Cancer Imaging*. 2020 Jan 23;20(1):10.

41 Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, et al. Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatecto-

- my and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Nov 1;7(11):1635-42.
- 42 Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of ^{68}Ga -PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Aug;44(8):1258-68.
- 43 Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al. Assessment of ^{68}Ga -PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Jun 1;5(6):856-63.
- 44 Abghari-Gerst M, Armstrong WR, Nguyen K, et al. A Comprehensive Assessment of ^{68}Ga -PSMA-11 PET in Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from a Prospective Multicenter Study on 2,005 Patients. *J Nucl Med.* 2022 Apr;63(4):567-72.
- 45 Schöder H, Hope TA, Knopp M, et al. Considerations on Integrating Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Imaging Into Clinical Prostate Cancer Trials by National Clinical Trials Network Cooperative Groups. *J Clin Oncol.* 2022 May 1;40(13):1500-5.
- 46 Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [^{177}Lu]-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021 Feb 27;397(10276):797-804.
- 47 Sartor O, Herrmann K. Prostate Cancer Treatment: ^{177}Lu -PSMA-617 Considerations, Concepts, and Limitations. *J Nucl Med.* 2022 Jun;63(6):823-9.
- 48 Autio KA, Dreicer R, Anderson J, et al. Safety and Efficacy of BIND-014, a Docetaxel Nanoparticle Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Oct 1;4(10):1344-51.
- 49 Hummel HD, Kufer P, Grulich C, et al. Pasotuxizumab, a BiTE[®] immune therapy for castration-resistant prostate cancer: Phase I, dose-escalation study findings. *Immunotherapy.* 2021 Feb;13(2):125-41.
- 50 Narayan V, Barber-Rotenberg JS, Jung IY, et al. PSMA-targeting TGF β -insensitive armored CAR T cells in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 trial. *Nat Med.* 2022 Apr;28(4):724-34.
- 51 *Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Sep 16;385(12):1091-103.
- 52 de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 26;381(26):2506-18.
- 53 Elia AR, Caputo S, Bellone M. Immune Checkpoint-Mediated Interactions Between Cancer and Immune Cells in Prostate Adenocarcinoma and Melanoma. *Front Immunol.* 2018 Jul 31;9:1786.
- 54 Hansen AR, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma : findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol.* 2018 Aug 1;29(8):1807-13.
- 55 Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer : Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):395-405.
- 56 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366(26):2443-54.
- 57 Petrylak DP, Loriot Y, Shaffer DR, et al. Safety and Clinical Activity of Atezolizumab in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Phase I Study. *Clin Cancer Res.* 2021 Jun 15;27(12):3360-9.
- 58 Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043) : a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):700-12.
- 59 Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Jan;35(1):40-7.
- 60 Powles T, Yuen KC, Gillessen S, et al. Atezolizumab with enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2022 Jan;28(1):144-53.
- 61 Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1;5(4):471-8.
- 62 Rodrigues DN, Rescigno P, Liu D, et al. Immunogenomic analyses associate immunological alterations with mismatch repair defects in prostate cancer. *J Clin Invest.* 2018 Oct 1;128(10):4441-53.
- 63 *Keller L, Pantel K. Unravelling tumour heterogeneity by single-cell profiling of circulating tumour cells. *Nat Rev Cancer.* 2019 Oct;19(10):553-67.
- 64 *Herberts C, Annala M, Sipola J, et al. Deep whole-genome ctDNA chronology of treatment-resistant prostate cancer. *Nature.* 2022 Aug;608(7921):199-208.

* à lire

Un travail de pionnier dans la recherche sur le cancer

Bristol Myers Squibb place clairement l'accent sur la recherche clinique. Les patients/tes bénéficient d'un accès précoce à des thérapies innovantes. Les enseignements acquis favorisent le progrès médical.



Dr. Eveline Trachsel,
Directrice médicale
Bristol Myers Squibb
Suisse et Autriche



Bristol Myers Squibb: pionnier dans la recherche sur le cancer

L'une des priorités de la recherche clinique de Bristol Myers Squibb (BMS) réside dans l'immuno-oncologie, introduite en clinique pour la première fois il y a dix ans. «En tant qu'entreprise pharmaceutique de recherche, nous estimons que les études cliniques constituent une responsabilité sociale», explique le Dr. Eveline Trachsel, Directrice médicale pour la Suisse et l'Autriche chez BMS. «Ces deux facteurs profitent au traitement des patientes et des patients en Suisse.»

LA RECHERCHE CLINIQUE EN SUISSE

La réalisation d'études cliniques représente également une opportunité pour le site suisse: les médecins participant aux études acquièrent très tôt de l'expérience avec les thérapies les plus actuelles, tandis que les études déchargent financièrement le système de santé et contribuent à la création de valeur. «Par conséquent, c'est l'ensemble du système de santé qui profite d'un site de recherche performant», explique Dr. Eveline Trachsel.

TRAVAIL DE PIONNIER EN IMMUNO-ONCOLOGIE

L'un des axes clés de la recherche de BMS porte sur l'oncologie. Depuis les années 1950, BMS étudie de nouvelles thérapies contre le cancer et compte ainsi parmi les pionniers dans le domaine de la recherche sur le cancer. En 1967, des chercheurs ont finalement élaboré le premier médicament anticancéreux de la maison Squibb. La recherche a continué au cours des décennies suivantes, d'abord en laboratoire, puis dans le cadre d'études cliniques. Une percée considérable a ainsi été réalisée: le

développement de thérapies immuno-oncologiques contre le cancer.

L'idée fondamentale de l'immunothérapie des tumeurs est très simple: il s'agit de mobiliser le système immunitaire individuel dans la lutte contre le cancer. Or, le système immunitaire humain est relativement bien équipé à cet effet. Plusieurs acteurs de la défense immunitaire – dont les cellules T – sont capables de reconnaître et de tuer les cellules dégénérées. Cependant, les cellules cancéreuses ont recours à divers mécanismes afin de contrer les attaques du système immunitaire. C'est à ce niveau qu'interviennent les immunothérapies modernes contre le cancer. Elles ont pour but de venir à bout de ces mécanismes dits d'échappement des cellules cancéreuses et d'inciter le système de défense de l'organisme à identifier les cellules cancéreuses comme étant nocives et à les combattre.

Les thérapies immuno-oncologiques sont notamment utilisées contre le cancer du poumon ou le mélanome malin. En 2018, les personnes ayant découvert ce mécanisme se sont vu décerner le prix Nobel de médecine.

L'INDIVIDU AU CENTRE DE L'ATTENTION

Grâce aux nouveaux traitements comme les immunothérapies anticancéreuses, de plus en plus de personnes concernées peuvent aujourd'hui espérer une stabilisation durable de leur pathologie. Au vu des défis tels que l'évolution démographique, il s'avère toutefois que la lutte contre le

cancer et le développement de traitements innovants efficaces demeurent particulièrement complexes.

Dans le domaine des immunothérapies contre le cancer, en particulier, la recherche se concentre intensément sur les nouvelles approches. Il s'agit notamment des inhibiteurs de points de contrôle de prochaine génération, d'approches de «vaccination contre le cancer» se fondant sur la technologie ARNm, voire de thérapies cellulaires novatrices. À cet égard, la combinaison de plusieurs procédés s'avère particulièrement intéressante. Le principe d'action de l'immuno-oncologie est également envisagé comme complément à d'autres traitements, notamment aux stades précoces de la maladie.

«Ce qui nous tient particulièrement à cœur est d'accorder la priorité à la qualité de vie pendant et après la maladie», souligne Dr. Eveline Trachsel. «Nous ne sommes pas encore au bout de nos efforts – aussi bien au niveau de la recherche qu'en tant que partie intégrante de la société. En effet, il reste encore beaucoup à faire pour vaincre le cancer un jour.» bms.com/ch



Apprenez-en plus
sur la recherche
clinique.

Cancers des glandes salivaires: nouvelles approches thérapeutiques

Dre RUTH GABRIELA HERRERA GOMEZ^a, Dre NURIA MEDEROS^a, Dr PETR SZTURZ^a,
Dr NILS DEGRAUWE^a, Dr JEREMY JANKOVIC^a et Dre VALÉRIE CRISTINA^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 958-63 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.827.958

Les carcinomes des glandes salivaires sont rares et se caractérisent par une grande diversité de sous-types histologiques associés à des comportements cliniques différents, à un pronostic variable et à une réponse habituellement médiocre à la chimiothérapie. Dans ce contexte, des altérations moléculaires ont été identifiées et représentent de nouvelles cibles thérapeutiques: surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et des récepteurs aux androgènes dans le cancer des canaux salivaires, mutations activatrices de NOTCH dans le carcinome adénoïde kystique, fusion de gène *NTRK* dans le carcinome sécrétoire notamment. Ces altérations moléculaires doivent être recherchées chez tous les patients présentant un cancer des glandes salivaires récidivant ou métastatique et permettent d'individualiser sa prise en charge.

Salivary gland cancer: new therapeutic approaches

Salivary gland carcinomas are rare, characterized by a diversity of histological subtypes associated with variable clinical behavior and prognosis with usually a poor response to chemotherapy. In this context, molecular alterations have been identified and represent potential therapeutic targets: overexpression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and androgen receptors in salivary duct cancer, NOTCH mutations in adenoid cystic carcinoma, NTRK gene fusion in secretory carcinoma. Screening for these molecular alterations is mandatory in all patients with recurrent or metastatic salivary gland cancer as it may allow an individualized treatment.

INTRODUCTION

Les cancers des glandes salivaires (CGS) sont rares, environ 6% des cancers de la sphère ORL, et incluent une grande diversité de types histologiques (morphologie, grade histologique, profils génétique et moléculaire) associés à des comportements et pronostics très différents (**tableau 1**).¹ L'analyse histologique, indispensable au diagnostic, est complétée par des analyses complémentaires (immunohistochimiques (IHC) et moléculaires) afin de caractériser le profil biologique et d'identifier des cibles thérapeutiques: récepteurs aux androgènes (AR), altération du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), panel NGS (next generation sequencing – séquençage à haut débit) avec recherche de fusion du NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase) notamment.

^aService d'oncologie médicale, Département d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
gabriela.herrera-gomez@chuv.ch | nuria-mederos-alfonso@chuv.ch
szturz@gmail.com | nils.degrauwe@chuv.ch | jeremy.jankovic@chuv.ch
valerie.cristina@chuv.ch

Les CGS les plus fréquents sont les carcinomes muco-épidermoïde (CME) et adénoïde kystique (CAK), suivis de ceux des canaux salivaires (CCS), à cellules acineuses et des adénocarcinomes.

Les CGS se développent le plus souvent dans les glandes salivaires majeures (parotide dans 80% des cas, sous-mandibulaires et sous-linguales), plus rarement dans les glandes salivaires mineures. La proportion de tumeurs malignes est plus élevée dans les glandes salivaires mineures (50% des tumeurs sont malignes, 50% bénignes) que dans la parotide (20% des tumeurs sont malignes, 80% bénignes).

Ils sont le plus souvent diagnostiqués chez des hommes entre 60 et 80 ans. Néanmoins, cela varie selon le type histologique. Ainsi, jusqu'à 50 ans, les CGS sont plus fréquemment diagnostiqués chez les femmes (CME et CAK en particulier).

Un antécédent d'irradiation cervico-faciale et l'exposition à certains produits chimiques industriels sont des facteurs de risque de CGS.

La présentation clinique dépend de la localisation: douleur, paralysie faciale, tuméfaction, voire ulcération. Une

	TABLEAU 1	Classification OMS des tumeurs malignes des glandes salivaires	
--	-----------	--	--

^aLe diagnostic de carcinome épidermoïde primitif salivaire ne peut être posé qu'après avoir formellement exclu une métastase ganglionnaire d'un carcinome épidermoïde de la sphère ORL.

- Carcinome muco-épidermoïde (CME)
- Carcinome adénoïde kystique (CAK)
- Carcinome à cellules acineuses
- Adénocarcinome polymorphe
- Carcinome à cellules claires
- Adénocarcinome à cellules basales
- Carcinome intracanalair
- Adénocarcinome NOS (sans autre indication)
- Carcinome des canaux salivaires (CCS)
- Carcinome myoépithélial
- Carcinome épithélial-myoépithélial
- Carcinome ex-adénome pléomorphe
- Carcinome sécrétoire
- Adénocarcinome sébacé
- Carcinosarcome
- Carcinome peu différencié
- Carcinome indifférencié
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- Carcinome neuroendocrine à petites cellules
- Carcinome lymphoépithélial
- Carcinome épidermoïde^a
- Carcinome oncocytaire
- Lésion de pronostic indéterminé
- Sialoblastome

évaluation ORL complète et un bilan d'extension radiologique (CT, IRM et/ou PET-CT) sont indiqués.²

Cet article décrit les modalités de prise en charge des CGS ainsi que les nouvelles approches thérapeutiques systémiques.

PRISE EN CHARGE DES STADES LOCALISÉS OU LOCALEMENT AVANCÉS

CGS opérable

Chirurgie

La résection chirurgicale complète de la tumeur, si possible avec la préservation des structures avoisinantes, est le pilier du traitement. L'objectif est double: diagnostique (lorsque le diagnostic histologique n'a pas pu être établi en préopératoire) et thérapeutique. L'opérabilité est évaluée préalablement à la chirurgie en colloque multidisciplinaire.

L'extension de la chirurgie est déterminée par la localisation, la taille et le degré d'invasion, ainsi que par l'intégrité fonctionnelle des structures nerveuses (notamment nerfs facial et lingual). Une paralysie faciale préopératoire est un facteur pronostique négatif majeur.

Radiothérapie adjuvante

Elle est recommandée en présence de facteurs de haut risque de récurrence: stade T3-T4, tumeur de haut grade ou de grade intermédiaire, marges de résection proches ou incomplètes, envahissement périnerveux et/ou atteinte ganglionnaire cervicale. L'ajout d'une chimiothérapie (ChT) à la radiothérapie (RT) adjuvante n'est actuellement pas recommandé en l'absence de preuve de son bénéfice.

CGS non opérable

Un traitement définitif par RT (jusqu'à 70 Gy) est proposé. Le rôle de l'ajout de la ChT à cette RT est débattu.

PRISE EN CHARGE DES STADES RÉCIDIVANT ET/OU MÉTASTATIQUES

Traitements locaux

Récurrence locorégionale

Une évaluation multidisciplinaire est nécessaire, en particulier si la zone a été précédemment irradiée. Dans ce cas, une chirurgie ou une réirradiation à visée potentiellement curative sont discutées.

Quand un traitement local potentiellement curatif n'est pas possible, un traitement systémique palliatif est proposé. Dans cette situation, une RT à dose palliative pourra être proposée dans le but d'améliorer les symptômes aux niveaux loco-régional ou de métastases symptomatiques.

Maladie oligométastatique

Une chirurgie, une ablation par radiofréquence ou une RT stéréotaxique peuvent être proposées si le nombre de métas-

tases est limité, en particulier en cas d'évolution lente (telle que le CAK).

Traitement systémique palliatif

Lorsqu'un traitement local de toutes les lésions n'est pas possible, un traitement systémique palliatif est indiqué, en particulier en cas de maladie en progression et/ou symptomatique (**tableau 2**).²

Chimiothérapie

L'efficacité de la ChT est habituellement limitée. Un régime de platine est généralement recommandé. Pour les CCS, une combinaison carboplatine/paclitaxel est le traitement palliatif de choix.³

Thérapies ciblées

Thérapies ciblées anti-HER2

La surexpression/amplification HER2 est le plus fréquemment retrouvée dans les CCS (20-40% des cas), CME (30% des cas), carcinomes ex-adenomes pléomorphes et adénocarcinomes.

Dans les CCS HER2-positif, la combinaison du trastuzumab, un anticorps (Ac) monoclonal dirigé contre le récepteur HER2, et d'une ChT de taxane offre un taux de réponses objectives (TR) de 70,2% et une survie médiane de 39,7 mois dans une étude de phase 2 de 57 patients.⁴

Par analogie avec le traitement des cancers du sein HER2-positif, d'autres approches sont prometteuses: l'ajout d'un second Ac anti-HER2 (tel que le pertuzumab) pour potentialiser l'effet de la combinaison trastuzumab-taxane; ou lors de la progression sous trastuzumab, l'utilisation d'Ac conjugué tels que trastuzumab-emtansine (T-DM1) ou trastuzumab-déruxtécan. Néanmoins, les données sont encore limitées.

Une étude de phase II randomisée comparant les combinaisons trastuzumab-taxane et T-DM1 est en cours chez les patients avec un CGS HER2-positif.

Traitements antiandrogéniques

Les CCS expriment presque toujours les AR (95% des patients). Les traitements antiandrogéniques sont parmi les thérapies ciblées les plus étudiées dans les CCS. Un blocage androgénique complet (BAC) (association de l'antiandrogène bicalutamide et de l'agoniste de la LHRH leuproréline) a démontré un TR de 41,7% et une stabilisation de la maladie chez 44,4% des 36 patients inclus dans une étude de phase II,⁵ avec une bonne tolérance. Une étude randomisée de phase II est en cours pour comparer le BAC versus ChT en 1^{re} ligne palliative pour les CCS AR positifs.

Pour les patients résistant au BAC, l'abiratéron, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (inhibiteur du CYP17A1) associé à la prednisone et à un agoniste de la LHRH, a démontré un TR de 21% et une stabilisation de la maladie chez 41,5% des 24 patients inclus dans une étude de phase II.⁶

Pour les patients dont le CGS coexprime HER2 et AR, la ChT combinée à un Ac anti-HER2 est privilégiée en cas de maladie étendue ou rapidement évolutive.

TABEAU 2 Thérapies ciblées dans le traitement des cancers de glandes salivaires

^aLes traitements non approuvés par Swissmedic peuvent être obtenus au titre de l'article 71a-d OAMal.

AR: récepteur aux androgènes; CAK: carcinome adénoïde kystique; CCS: carcinome des canaux salivaires; FDA: US Food and Drug Administration; HER2: récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; MSI: instabilité microsatellitaire; NTRK: neurotrophic tyrosine receptor kinase; PD-1: programmed cell death-1; PSMA: antigène membranaire spécifique de la prostate; TMB: charge mutationnelle tumorale; VEGFR: récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire.

Cibles	Traitements	Molécules	Indications	Sous-types histologiques les plus fréquemment concernés	Approbation par les Autorités de régulation dans cette indication
AR	Traitements antiandrogéniques	Bicalutamide/leuproréline	Surexpression AR	CCS, adénocarcinome	Non ^a
		Enzalutamide			Non ^a
		Abiratéron/agoniste de la LHRH			Non ^a
HER2	Anticorps anti-HER2	Trastuzumab (+ chimiothérapie)	Surexpression/amplification HER2	CCS, adénocarcinome	Non ^a
		Pertuzumab (+ trastuzumab + chimiothérapie)			Non ^a
	Anticorps conjugué	Trastuzumab-emtastine (T-DM1)			Non ^a
		Trastuzumab-déruxécane			Non ^a
NTRK	Inhibiteurs sélectifs pan-TRK	Larotrectinib	Fusion <i>NTRK</i>	Carcinome sécrétoire	Swissmedic
		Entrectinib			Swissmedic
VEGFR	Inhibiteurs de Tyrosine Kinase	Axitinib		CAK	Non ^a
		Lenvatinib			Non ^a
NOTCH	Inhibiteurs NOTCH	AL101	Mutation <i>NOTCH1</i>	CAK	Non
PSMA	Radiothérapie métabolique	Lutetium-177-PSMA	Expression PSMA	CAK	Non ^a
PD-1	Anticorps anti-PD-1	Pembrolizumab	TMB élevé ou MSI	Tous	FDA ^a

Inhibiteurs NTRK

Une fusion du gène *NTRK* est retrouvée dans 3% des CGS. De plus, une fusion spécifique *NTRK* est présente dans 80% des CGS de type sécrétoire.

Des inhibiteurs sélectifs pan-TRK (larotrectinib, entrectinib) sont approuvés par Swissmedic pour le traitement des tumeurs solides métastatiques avec fusion *NTRK*, après l'échec d'un traitement antérieur.⁷ Pour les CGS, le larotrectinib a démontré, dans l'analyse groupée de deux études de phase I/II, un TR de 92% chez 24 patients présentant un CGS avec fusion *NTRK* avec une bonne tolérance.⁸

La recherche d'une fusion *NTRK* (par IHC et confirmée par analyse moléculaire) est donc indiquée pour tous les CGS.

Autres cibles plus rares

Des anomalies moléculaires de faible incidence (mutation *BRAF V600E*, fusion *RET*, etc.) pouvant être ciblées (inhibiteur *BRAF*, inhibiteur *RET*, etc.).

Immunothérapie

Habituellement, l'immunothérapie utilise des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI): anticorps monoclonaux (Ac) dirigés contre PD-(L)1 (programmed cell death (ligand)-1) ou CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4). Ces traitements sont bien tolérés et offrent la possibilité de réponses durables. Les données sur le bénéfice des IPCI dans les CGS sont limitées.⁹ Des marqueurs potentiellement prédictifs d'efficacité sont analysés: expression du PD-L1,

instabilité microsatellitaire (MSI) et charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H). Ainsi, en cas de CGS avec TMB-H ou MSI, un traitement par l'Ac anti-PD-1 pembrolizumab est une option après une progression sous le traitement de 1^{re} ligne: il est approuvé par la FDA pour le traitement des tumeurs solides MSI et/ou TMB-H, à la suite des résultats de l'étude KEYNOTE-158 qui a montré des TR de 30 à 40%, et dans laquelle 3 patients avec CGS ont été traités, dont l'un avec une réponse partielle.¹⁰

Cas particulier: carcinome adénoïde kystique (CAK)

Le CAK représente 25% des CGS et se caractérise par une croissance lente et une invasion périnerveuse responsable de récidives locales répétées. Le développement de métastases par dissémination hématogène, souvent pulmonaires, n'est pas rare. Néanmoins, la survie globale des patients avec un CAK récidivant ou métastatique est prolongée (40% à 10 ans).

Les traitements définitifs locaux des récidives et des métastases sont privilégiés. Aucun traitement systémique n'a démontré de bénéfice de survie: il est réservé aux patients avec un CAK en progression et/ou symptomatique, sans autre option thérapeutique. Dans d'autres cas, une surveillance active peut aussi être proposée.

Chimiothérapie

La ChT a peu d'effet dans le traitement du CAK. Le cas échéant, un régime à base de cisplatine semble offrir les meilleures chances.



La Source

CENTRE DE LA PROSTATE



DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET SUIVI

une infirmière référente, un parcours de soins et des spécialistes sur un seul site.



UN COLLÈGE PLURIDISCIPLINAIRE

de spécialistes vous propose la meilleure solution thérapeutique.



DES ÉQUIPEMENTS MÉDICO-TECHNIQUES

de dernière génération au sein d'une Clinique de taille humaine.



ASSURANCES

Toutes les prestations ambulatoires sont accessibles avec une assurance de base, aux mêmes tarifs que ceux des hôpitaux publics.

Tél. 0800 033 111
www.lasource.ch/prostate

Inhibiteurs de tyrosines kinases (TKI)

Les récepteurs tyrosine kinase sont des récepteurs essentiels à la régulation et à la survie des cellules. Parmi eux, les récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR) jouent un rôle clé dans l'angiogenèse du cancer. Dans le CAK, l'expression du VEGF est corrélée à une diminution de la survie. Des TKI inhibant principalement le VEGFR (axitinib, lenvatinib)¹¹ ont été investigués avec des TR faibles (< 15%). Néanmoins, l'axitinib est actuellement le seul traitement ayant démontré une amélioration de la survie sans progression comparé au placebo (10,8 vs 2,8 mois; hasard ratio: 0,25; IC 95%: 0,14-0,48).¹²

KIT est fortement exprimé dans les CAK, mais sans mutation spécifique *cKIT* identifiée. Les TKI ciblant KIT (par exemple, imatinib) n'ont malheureusement pas démontré de bénéfice dans des études de phase II.

Immunothérapie

Les données sur le bénéfice de l'immunothérapie dans le CAK sont limitées et décevantes (presque pas de réponses).¹³ Le CAK a un profil de tumeur immunologiquement «froide»: faible densité de cellules dendritiques et de lymphocytes infiltrant la tumeur (CD8+), faible TMB et PD-L1 peu ou pas exprimé.

Approches thérapeutiques émergentes en cours d'investigation

Mutation NOTCH

La voie de signalisation NOTCH est impliquée dans les mécanismes de prolifération cellulaire et d'inhibition de l'apoptose. Les mutations activatrices de *NOTCH1* sont retrouvées dans environ 20% des CAK métastatiques, associées à un mauvais pronostic.¹⁴ Les inhibiteurs de NOTCH sont donc une stratégie thérapeutique potentielle, actuellement en développement avec des résultats intéressants (par exemple, dans une étude de phase II, AL101, un inhibiteur de la γ -sécrétase, protéine nécessaire à l'activation de la voie de signalisation NOTCH, a montré une réponse partielle chez 10 à 15% des patients avec CAK muté *NOTCH1*).

PSMA

Le PSMA (antigène membranaire spécifique de la prostate) est souvent exprimé par le CAK. C'est pourquoi, le PET-CT au ⁶⁸Ga-PSMA pourrait représenter un nouvel outil diagnostique et ouvre la voie à la RT métabolique avec le ¹⁷⁷Lu-PSMA mais les données sont encore préliminaires dans les CGS.¹⁵

Fusion MYB

Le CAK est associé à une translocation génétique spécifique: la fusion *MYB/NFIB* associée à une perte d'éléments régulateurs négatifs et à une surexpression de *MYB*. Des thérapies ciblant *MYB* sont en cours de développement.

CONCLUSION

La stratégie de prise en charge des CGS se discute en colloque multidisciplinaire spécialisé. Le choix du traitement des CGS récidivants/métastatiques est individualisé en fonction de l'état général du patient, des symptômes, de la cinétique d'évolution et de la biologie du CGS. Dans ce contexte, des analyses complémentaires IHC et moléculaires sont indispensables afin d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles.

Conflit d'intérêts: Dr Mederos a participé à des comités consultatifs pour Pharma Mar, Merck-Serono et AstraZeneca. Dr Szturz a participé à des comités consultatifs pour Merck-Serono, Servier et Merck Sharp&Dohme dans les 3 dernières années. Dr Jankovic a donné une conférence pour Takeda. Dr Cristina a participé à des comités consultatifs et donné des conférences pour Merck Sharp&Dohme, Merck-Serono, Eisai, Eli Lilly et Servier. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID:

J. Jankovic: <https://orcid.org/0000-0001-9807-4574>

V. Cristina: <https://orcid.org/0000-0001-8912-1527>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La prise en charge des cancers des glandes salivaires doit être définie en colloque multidisciplinaire spécialisé dans le traitement de ces pathologies rares.
- L'efficacité de la chimiothérapie est variable selon le sous-type histologique mais habituellement faible dans les cancers des glandes salivaires.
- La réalisation d'analyses complémentaires immunohistochimiques (récepteurs aux androgènes, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2)) et moléculaires (panel NGS, séquençage à haut débit) est indispensable pour identifier des cibles thérapeutiques potentielles.
- Les thérapies ciblées les plus étudiées dans les carcinomes des canaux salivaires sont les traitements anti-HER2 et antiandrogéniques.

1 Skálová A, Hyrcza MD, Leivo I. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. *Head Neck Pathol.* 2022 Mar;16(1):40-53. DOI: 10.1007/s12105-022-01420-1.

2 **van Herpen C, Vander Poorten V, Skalova A, et al. Salivary gland cancer: ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open.* 2022 Dec;7(6):100602. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100602.

3 Nakano K, Sato Y, Sasaki T, et al. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic

salivary gland carcinoma patients: differences in responses by different pathological diagnoses. *Acta Otolaryngol.* 2016 Sep;136(9):948-51. DOI: 10.3109/00016489.2016.1170876.

4 Takahashi H, Tada Y, Saotome T, et al. Phase II Trial of Trastuzumab and Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Salivary Duct Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 10;37(2):125-34. DOI: 10.1200/jco.18.00545.

5 Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary

gland carcinoma. *Ann Oncol.* 2018 Apr 1;29(4):979-84. DOI: 10.1093/annonc/mdx771.

6 Locati LD, Cavalieri S, Bergamini C, et al. Abiraterone Acetate in Patients With Castration-Resistant, Androgen Receptor-Expressing Salivary Gland Cancer: A Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 20;39(36):4061-8. DOI: 10.1200/jco.21.00468.

7 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448.

8 Le X, Baik C, Bauman J, et al. Larotrectinib Treatment for Patients With

TRK Fusion-Positive Salivary Gland Cancers. *Oncologist.* 2022 May 10;oyac080. DOI: 10.1093/oncolo/oyac080.

9 Cohen RB, Delord JP, Doi T, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Salivary Gland Carcinoma: Findings of the Phase 1b KEYNOTE-028 Study. *Am J Clin Oncol.* 2018 Nov;41(11):1083-8. DOI: 10.1097/jco.0000000000000429.

10 Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2

KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1353-65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
 11 Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. J Clin Oncol. 2019 Jun 20;37(18):1529-37. DOI: 10.1200/jco.2018.01859.
 12 Kang EJ, Ahn MJ, Ock CY, et al. Randomized Phase II Study of Axitinib

versus Observation in Patients with Recurred or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. Clin Cancer Res. 2021 Oct 1;27(19):5272-9. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-21-1061.
 13 Mahmood U, Bang A, Chen YH, et al. A Randomized Phase 2 Study of Pembrolizumab With or Without Radiation in Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021

Jan 1;109(1):134-44. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.018.
 14 Ferrarotto R, Mitani Y, Diaio L, et al. Activating NOTCH1 Mutations Define a Distinct Subgroup of Patients With Adenoid Cystic Carcinoma Who Have Poor Prognosis, Propensity to Bone and Liver Metastasis, and Potential Responsiveness to Notch1 Inhibitors. J Clin Oncol. 2017 Jan 20;35(3):352-60. DOI: 10.1200/jco.2016.67.5264.

15 Wang G, Zhou M, Zang J, et al. A pilot study of ⁶⁸Ga-PSMA-617 PET/CT imaging and ¹⁷⁷Lu-EB-PSMA-617 radioligand therapy in patients with adenoid cystic carcinoma. EJNMMI Res. 2022 Aug 19;12(1):52. DOI: 10.1186/s13550-022-00922-x.

** à lire absoluement

Il n'a jamais été aussi simple de sauver une vie !

Selon l'Office fédéral de la statistique, on dénombre en moyenne chaque année en Suisse 3'800 nouveaux cas de cancers du sang, comprenant notamment les leucémies, les lymphomes (non)-hodgkiniens, ainsi que les myélomes multiples. Ces différentes formes de cancers ont pour point commun l'utilisation de cellules souches hématopoïétiques en guise de dernier espoir thérapeutique. En effet, dans certaines situations, après une chimiothérapie invasive, on va avoir recours à la greffe de cellules souches du sang dans l'espoir de reformer une population de cellules saines.

Malheureusement dans 75% des cas, le patient en attente de greffe est incompatible avec les membres de sa famille. On va alors chercher une personne compatible dans le registre international de donneurs de cellules souches hématopoïétiques. Ce dernier est tenu en Suisse par CRS Transfusion. Malgré les quelques

180'000 enregistrés en Suisse, 1 patient sur 4 ne bénéficiera pas de greffe par manque de donneurs. A titre d'exemple, en 2022, sur les 252 demandes de greffe faites dans le registre suisse, 175 ont pu être réalisées. Sur ce nombre, 169 dons provenaient de patients vivant à l'étranger et seulement 6 de Suisse. En plus de ces demandes faites dans le registre, 112 dons ont été faits au sein d'une même famille.

Marrow, en étroite collaboration avec CRS Transfusion, s'engage alors à faire connaître et promouvoir le don de cellules souches du sang auprès de la population dans l'objectif d'accroître le registre suisse de donneurs.

Pour en apprendre davantage nous vous invitons à scanner le QR-code ci-joint.



Maladies lymphoprolifératives survenant après transplantation

SABRINA FORSELL^a et Dre NOÉMIE LANG^{a,b}

Rev Med Suisse 2023; 19: 964-8 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.827.964

Les maladies lymphoprolifératives post-transplantation (PTLD) représentent une complication classique des receveurs d'organe. Leur incidence varie selon le profil du receveur et le type d'organe transplanté. La pathogenèse est fortement associée à un déséquilibre entre la diminution de la surveillance immunitaire T requise pour éviter le rejet du greffon et la réactivation du virus oncogénique Epstein-Barr (EBV) au sein des lymphocytes B, amenant à leur prolifération incontrôlée et à la transformation maligne. Elles représentent un spectre d'entités histologiques au pronostic variable, dont la prise en charge se concentre sur la surveillance; la stratégie thérapeutique étant dictée par le risque. Cet article vise à mettre en lumière ces pathologies rares dont la détection précoce pourrait améliorer le pronostic des patients transplantés.

Post-transplant lymphoproliferative disorders

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) represent a typical complication of transplant recipients. Their incidence varies according to the recipient's characteristics and the type of transplanted organ. Their pathogenesis is strongly related to a disbalance between reduced T-cell immune surveillance to avoid graft rejection, and the reactivation of the oncogenic Epstein-Barr virus (EBV) within B lymphocytes, leading to uncontrolled B-cell proliferation and malignant transformation. PTLD represent a spectrum of various histological entities with distinct prognosis. Clinical management mainly focuses on their surveillance and therapeutic strategy is risk-adapted. This review aims to shed light on these rare pathologies whose early detection could greatly improve the prognosis of transplant patients.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Les maladies lymphoprolifératives survenant après une transplantation d'organe (dites PTLD pour «post-transplant lymphoproliferative disorders») représentent une prolifération lymphocytaire ou plasmocytaire liée à l'immunosuppression qui survient dans le cadre d'une transplantation d'organe solide ou de cellules hématopoïétiques.^{1,2} Après les tumeurs cutanées, la PTLD est le cancer le plus fréquent des transplantés d'organe (1 à 20%).²⁻⁴ Son incidence est variable, essentiellement influencée par: le type de transplantation (rein (0,8 à 2,5%) < cellules souches hématopoïétiques (0,8 à 4%) < pancréas (0,5 à 5%); foie (1 à 5,5%) < cœur (2 à 8%); poumon (3 à 10%); jusqu'à 20% pour l'intestin ou en cas de transplantation multi-organique), la nature et le degré de

l'immunosuppression et le statut sérologique EBV (virus Epstein-Barr) du donneur et du receveur.²⁻⁴ En effet, l'administration de sérum antilymphocytaire diminue considérablement la quantité de lymphocytes T circulants en comparaison aux anticorps anti-CD25 (basiliximab). Les receveurs EBV-séronégatifs sont plus à risque de développer cette complication (population pédiatrique > adulte). Le microenvironnement du greffon pourrait aussi jouer un rôle (présence importante de tissu lymphoïde dans les poumons et l'intestin). Certains complexes d'histocompatibilité ont également été identifiés comme des facteurs de risque ou protecteurs.²⁻⁴

PATHOGENÈSE

La pathogenèse des PTLD dites «EBV-positives» est bien décrite; directement liée à la rupture de l'équilibre entre la surveillance immunitaire et la réplication virale. Le virus EBV peut être transmis après la transplantation (primo-infection d'un receveur séronégatif) ou être réactivé (receveur séropositif). En effet, le virus EBV possède la capacité de subsister à l'état de latence dans les lymphocytes B infectés. Son génome, intégré sous forme épisomale à celui de la cellule hôte, code pour des protéines virales à fort potentiel oncogénique. Chez l'adulte immunocompétent, la prolifération des lymphocytes B infectés par l'EBV est rapidement contrôlée par les lymphocytes T cytotoxiques (CTL). Au contraire, de par l'immunosuppression reçue pour éviter le rejet de la greffe, les patients transplantés présentent une forte réduction de leur réponse immunitaire T, favorisant la prolifération incontrôlée des lymphocytes B infectés par l'EBV et entraînant leur transformation maligne (**figure 1**).^{2,5}

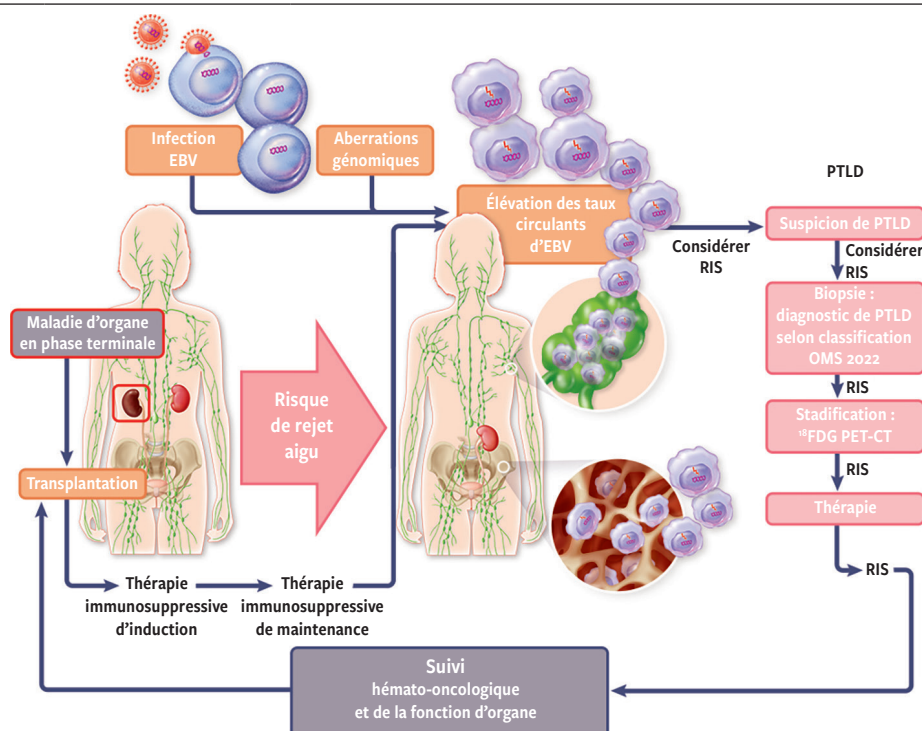
À l'inverse des PTLD EBV-positives, la pathogenèse des PTLD EBV-négatives est plus incertaine. Plusieurs hypothèses sur les mécanismes pathogéniques ont été évoquées, telles que l'initiation de l'oncogenèse de la PTLD par l'infection EBV avec résolution de celle-ci par la suite (hit-and-run), la stimulation antigénique persistante par le greffon ou d'autres virus ou encore l'accumulation d'altérations génétiques dues à l'immunosuppression prolongée.^{2,5}

Des études moléculaires et génomiques ont permis de détecter des différences génétiques et épigénétiques entre les PTLD EBV-positives et EBV-négatives.⁶ Ces dernières présentant des mutations récurrentes et des déséquilibres chromosomiques complexes. Beaucoup de ces altérations sont communes à celles retrouvées chez les patients immunocompétents atteints de lymphomes. De ce fait, d'un point de vue génétique, la PTLD EBV-négative pourrait être considérée comme un lymphome survenant par coïncidence chez un receveur de greffe.⁶

^aFaculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^bService d'oncologie médicale, Département d'oncologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
sabrina.forsell@etu.unige.ch | noemie.lang@hcuge.ch

FIG 1 Pathogenèse des PTLT

CT: scanner; EBV: virus Epstein-Barr; PET: «positon emission tomodensitométrie» ou tomodensitométrie à positons; PTLT: «post-transplant lymphoproliferative disorder» ou maladie lymphoproliférative survenant après transplantation; RIS: réduction de l'immunosuppression.



SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET ÉTAPES DIAGNOSTIQUES

La symptomatologie, très peu spécifique, dépend avant tout de la localisation de l'atteinte tumorale. Les patients peuvent décrire des symptômes généraux (fièvre, perte pondérale, sudations nocturnes, fatigue, inappétence) ou des douleurs. La survenue d'adénopathies et/ou d'une hypertrophie amygdalienne est fréquente (50-80%), tout comme l'atteinte extraganglionnaire (70-80%), pouvant toucher le tractus digestif, les poumons, la peau, la moelle osseuse, le système nerveux central (7-15%), mais également dans l'organe greffé. Plus rarement, un tableau de perforation, de sepsis ou de défaillance multiorganique peut amener au diagnostic.^{1,2,5}

Une exérèse chirurgicale ou une biopsie au trocart sont recommandées pour permettre l'obtention d'un diagnostic histologique précis et fournir suffisamment de matériel pour d'éventuelles investigations complémentaires ultérieures. Lors d'une suspicion de PTLT, les examens suivants sont recommandés: évaluation fonctionnelle du greffon et du risque de rejet par l'équipe de greffe, examens de laboratoire (formule sanguine complète, fonctions rénale et hépatique, électrolytes, glucose, urates et lactate déshydrogénase (LDH)).^{1,2,5} En sus, les sérologies EBV, hépatites B et C, un dépistage VIH doivent être effectués et les taux d'ADN d'EBV et de cytomégalovirus mesurés.^{1,2,5} Une méta-analyse a permis de démontrer l'utilité du ¹⁸F-FDG PET-CT (tomodensitométrie à émission de positons) au diagnostic, détectant jusqu'à 28% de localisations supplémentaires et entraînant un surclassement

dans 15% des cas par rapport au CT seul.⁷ En plus de permettre l'évaluation du stade de la maladie selon la classification de Lugano,⁸ le ¹⁸F-FDG PET-CT s'avère utile au suivi de la réponse sous traitement avec une valeur prédictive négative estimée à 92%.⁷ D'autres examens complémentaires tels que la biopsie médullaire, la ponction lombaire ou des examens endoscopiques doivent être discutés au cas par cas.

SURVEILLANCE ET DÉPISTAGE

De nos jours, la prise en charge du PTLT se concentre essentiellement sur sa prévention. Plusieurs études ont démontré que l'élévation des taux circulants d'ADN de l'EBV précède les manifestations cliniques, menant à l'adoption de protocoles de dépistage avec une mesure régulière de la virémie EBV l'année suivant la transplantation. Cette stratégie présente néanmoins plusieurs limitations: une faible valeur prédictive positive (28-65%), l'absence de consensus sur la fréquence à laquelle les contrôles doivent être réalisés et de seuil à partir duquel intervenir. De plus, elle s'avère inutile pour la détection des PTLT EBV-négatives. Par conséquent, la décision d'initier un traitement préemptif (par exemple, réduction de l'intensité de l'immunosuppression ou/et de l'immunosuppression (RIS)) repose actuellement sur le seuil arbitraire du temps de doublement de la charge virale et de certains facteurs de risque propres à chaque patient.⁹ De récentes études utilisant le rituximab (un anticorps dirigé contre le marqueur de surface CD20) préemptivement pourrait prévenir le développement de PTLT indépendamment du statut EBV.¹⁰

CLASSIFICATION PATHOLOGIQUE ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Les PTLD représentent un groupe d'entités extrêmement hétérogènes, allant de l'hyperplasie non destructive au lymphome agressif. L'ancienne classification de l'OMS les divisait comme suit: a) les lésions précoces (< 5%); b) les PTLD polymorphes (10%); c) monomorphes (80%) et d) de type Hodgkin (< 5%).¹¹ La classification vient d'être actualisée en tenant compte du diagnostic histologique mais également de la présence de virus oncogéniques et de la condition clinique sous-jacente (**figure 2** et **tableau 1**).¹² Cette nouvelle nomenclature permet ainsi de regrouper les maladies lymphoprolifératives, qu'elles surviennent dans un contexte d'immunodéficience iatrogène, acquise ou congénitale, sous la dénomination de «proliférations lymphoïdes et lymphomes associés à un déficit ou un dérèglement immunitaire».¹²

La majorité des PTLD sont associées à l'EBV (60 à 80% des cas). Sa présence est fortement corrélée à l'intervalle de temps séparant le diagnostic de la greffe; les PTLD EBV-positives se déclarant généralement dans l'année suivant la greffe, tandis que les négatives peuvent survenir jusqu'à 15 ans après cette dernière.^{2,5} Les PTLD EBV-négatives sont plus fréquentes chez les receveurs d'organe solide et présentent habituellement des caractéristiques cytogénétiques défavorables.^{1,2,5,6} Les facteurs pronostiques défavorables sont globalement similaires à ceux décrits pour les lymphomes de l'immunocompétent:

TABLEAU 1 Facteurs intégrés dans la classification diagnostique de l'OMS 2022

EBV: virus Epstein-Barr; VIH: virus de l'immunodéficience humaine; KSHV/HHV8: virus du sarcome de Kaposi aussi nommé virus humain de l'herpès type 8.

Diagnoses histologiques	Présence de virus oncogéniques	Conditions sous-jacentes
Hyperplasies (par sous-type)	EBV	Déficits immunitaires congénitaux (par sous-type)
Maladies lymphoprolifératives polymorphes	KSHV/HHV8	VIH
Ulcère muco-cutané		Post-transplantation (organe solide/moelle osseuse)
Lymphomes (par sous-type histologique)		Maladies auto-immunes Iatrogène Lié à la sénescence immunitaire

sous-type histologique monomorphe, âge au diagnostic (> 60 ans), état général altéré, stade avancé, présence d'une atteinte médullaire ou cérébrale, élévation des LDH ou encore hypoalbuminémie. Toutefois, le facteur pronostique principal reste la réponse au traitement.^{1,2,5}

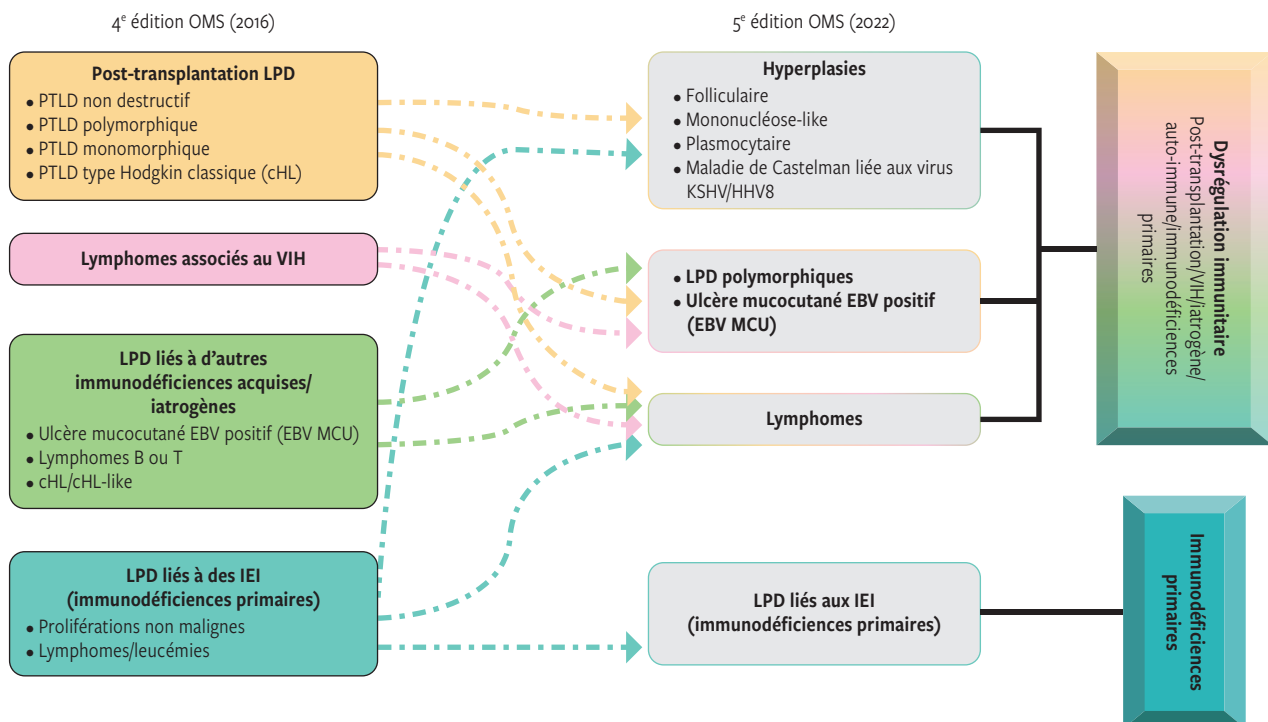
APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

Compte tenu de la rareté de ces pathologies, les évidences sur lesquelles repose la stratégie thérapeutique sont cantonnées

FIG 2 Nouvelle classification OMS (5^e édition 2022)

Nouvelle catégorisation des maladies lymphoprolifératives associées à l'immunodéficience catégorisées dans la 5^e édition de l'OMS (2022) et leur relation avec les entités préalablement définies dans la 4^e édition (2016).

cHL: lymphome de Hodgkin classique; EBV MCU: ulcère muco-cutané lié au virus Epstein-Barr; IEI: immunodéficiences primaires; LPD: maladies lymphoprolifératives; PTLD: «post-transplant lymphoproliferative disorder» ou maladie lymphoproliférative survenant après transplantation.



à des études de phase II. L'attitude thérapeutique se discute en équipe multidisciplinaire; elle est guidée par le sous-type histologique et le stade de la PTLT, mais aussi le type d'organe greffé (figure 3). Le traitement vise à éradiquer la PTLT tout en préservant la fonction du greffon. En principe, la première approche consiste en une RIS, soit une diminution de 30 à 75% des inhibiteurs de la calcineurine, et en l'arrêt complet des autres immunosuppresseurs.^{2,5,9,13} Les taux de réponses sont de 10 à 45%, renforçant le fait que l'altération de l'immunité T joue un rôle décisif dans le développement de la PTLT. Cependant, les réponses ainsi obtenues ne sont souvent que partielles et/ou transitoires. De plus, selon le risque de rejet de l'organe greffé, une RIS n'est pas toujours envisageable. Par conséquent, la majorité des patients doivent recourir à des approches alternatives. En cas d'atteinte localisée (par exemple, greffon), la radiothérapie ou la chirurgie peuvent suffire à éradiquer la PTLT.^{2,5}

En association avec la RIS, l'utilisation du rituximab permet d'améliorer la qualité de la réponse (environ 25% de réponses complètes) et peut amener à un contrôle durable des PTLT exprimant le CD20, quel que soit leur sous-type histologique.¹⁴ Afin de limiter le recours à la chimiothérapie, grevée d'une mortalité importante dans cette population fragile (environ 30%), l'étude de phase II «PTLT-1» a évalué une stratégie adaptée à la réponse (figure 4).¹⁴ L'algorithme débute par quatre cycles de rituximab hebdomadaires suivis d'une évaluation radiologique. À ce stade, les patients en réponse complète poursuivent par quatre cycles supplémentaires de rituximab administrés toutes les 3 semaines, alors que ceux présentant une atteinte résiduelle de la maladie bénéficient de l'ajout de chimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) au rituximab pour quatre cycles supplémentaires (figure 4).¹⁴ Dans ce dernier cas, un soutien par facteurs de croissance et le recours à une

FIG 3 Options thérapeutiques dans la PTLT

CAR: récepteur antigénique chimérique; CTL: lymphocytes cytotoxiques T; EBV: virus Epstein-Barr; PTLT: «post-transplant lymphoproliferative disorder» ou maladie lymphoproliférative survenant après transplantation.

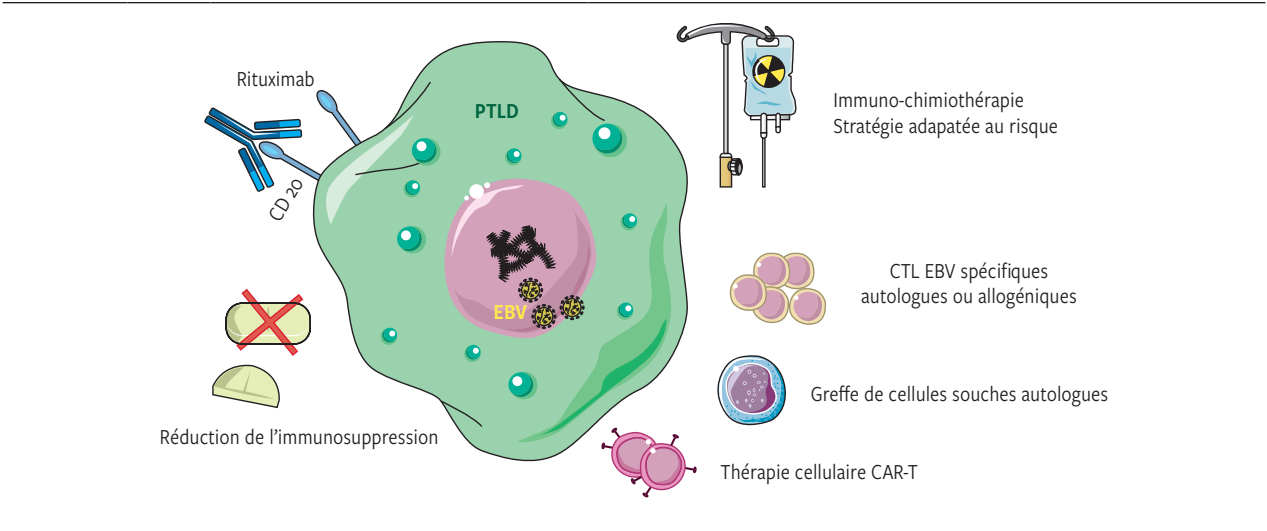
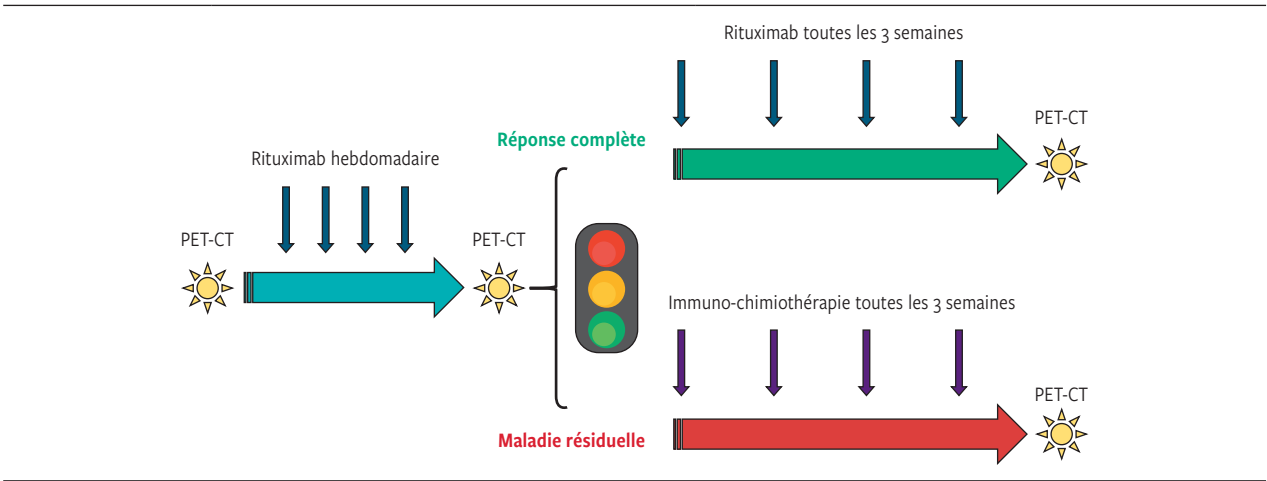


FIG 4 Stratégie adaptée à la réponse, étude «PTLT-1»

PET-CT: tomographie par émission de positons; PTLT: «post-transplant lymphoproliferative disorder» ou maladie lymphoproliférative survenant après transplantation.



prophylaxie contre *Pneumocystis jirovecii* s'avèrent indispensables.² Cette approche centrée sur le risque a permis de réduire la mortalité liée au traitement de manière considérable (8%), tout en maintenant une survie sans progression de la maladie chez 75% des transplantés et une survie globale médiane de 6,6 ans.¹⁴

Pour les patients atteints de PTLD EBV-positives réfractaires ou en rechute, l'immunothérapie adoptive par lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques à l'EBV peut être indiquée. Cette thérapie consiste à infuser au receveur des CTL autologues ou allogéniques, afin de générer une réponse à médiation immunitaire T contre les lymphocytes B infectés par l'EBV.^{5,15} Les taux de réponses varient de 52 à 75% selon les études. En cas de rechute de PTLD EBV-négatives, l'auto-greffe ou la thérapie cellulaire de type CAR-T (chimeric antigen receptor ou récepteur antigénique chimérique) sont envisageables.^{5,16}

CONCLUSION

La PTLD est une complication fréquente du receveur de greffe. Sa prise en charge médicale est complexe et doit être réalisée en équipe multidisciplinaire. Bien que des progrès considérables aient été réalisés dans le diagnostic et le traitement des PTLD, amenant à une amélioration globale de leur pronostic, l'absence de biomarqueurs prédictifs fiables reste une entrave à leur détection précoce et leur prévention. De ce fait, la recherche de nouveaux outils de dépistage, l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques et préemptives restent un défi pour les années futures.

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

ORCID ID:

N. Lang: <https://orcid.org/0000-0003-1243-4888>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les maladies lymphoprolifératives survenant après transplantation (PTLD) sont une complication fréquente des patients ayant reçu une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques. Leur incidence des PTLD dépend principalement du type d'organe greffé, du degré d'immunosuppression et du statut sérologique pour le virus Epstein-Barr (EBV) du couple donneur/receveur.
- Le tableau clinique comprend des symptômes généraux, la survenue d'adénopathies et d'atteintes extraganglionnaires est fréquente.
- La pathogenèse des PTLD est étroitement liée au virus EBV, survenant dans l'année suivant la transplantation dans la majorité des cas. Les PTLD EBV-négatives semblent avoir des profils génomiques distincts se rapprochant des lymphomes de l'immunocompétent et peuvent survenir plusieurs années après la greffe.
- En raison de sa faible valeur prédictive positive, la surveillance actuelle qui se base sur les taux circulants d'ADN de l'EBV n'est pas optimale pour la détection précoce des PTLD.
- L'approche thérapeutique des PTLD est adaptée selon le risque et la réponse à la réduction de l'immunosuppression et à l'immunothérapie de rituximab.

1 Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med*. 2018 Feb 8;378(6):549-62. DOI: 10.1056/NEJMra1702693.

2 Shah N, Eyre TA, Tucker D, et al. Front-line management of post-transplantation lymphoproliferative disorder in adult solid organ recipient patients – A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2021 May;193(4):727-40. DOI: 10.1111/bjh.17421.

3 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.

4 *Steiner R, Kridel R, Giostra E, et al. Low 5-year cumulative incidence of post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2018 Mar 8;148:w14596. DOI: 10.4414/smw.2018.14596.

5 Markouli M, Ullah F, Omar N, et al. Recent Advances in Adult Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 1;14(23):5949. DOI: 10.3390/cancers14235949.

6 **Morscio J, Tousseyn T. Recent insights in the pathogenesis of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *World J Transplant*. 2016 Sep 24;6(3):505-16. DOI: 10.5500/wjt.v6.i3.505.

7 Montes de Jesus FM, Kwee TC, Kahle XU, et al. Diagnostic performance of FDG-PET/CT of post-transplant lymphoproliferative disorder and factors affecting diagnostic yield. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Mar;47(3):529-36. DOI: 10.1007/s00259-019-04481-7.

8 Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

9 Allen UD, Preiksaitis JK; AST Infectious Diseases Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13652. DOI: 10.1111/ctr.13652.

DOI: 10.1111/ctr.13652.

10 *Walti LN, Mugglin C, Sidler D, et al. Association of antiviral prophylaxis and rituximab use with posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLDs): A nationwide cohort study. *Am J Transplant*. 2021 Jul;21(7):2532-42. DOI: 10.1111/ajt.16423.

11 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.

12 *Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.

13 Reshef R, Vardhanabhatu S, Luskin MR, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder (★). *Am J Transplant*. 2011 Feb;11(2):336-47. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03387.x.

14 **Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, et al. Response to Rituximab

Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):536-43. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.3564.

15 *Prockop S, Beitinjaneh A, Choquet S, et al. S256: Tabelecleucel for EBV-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell or Solid Organ Transplant after Failure of Rituximab ± Chemotherapy (Allele). *Hemasphere*. 2022 Jun;6:157-8. DOI: 10.1097/01.HS9.0000843916.04522.0a.

16 Styczynski J, Sadlok J, Styczynski T, Marjanska A, Richert-Przygonska M. Management of Resistant Post-transplant Lymphoproliferative Disorder: CAR-T Is a New Option. *Anticancer Res*. 2022 Nov;42(11):5181-6. DOI: 10.21873/anticancer.16024.

* à lire

** à lire absolument

Francesca Sacco

Rester bienveillant dans un monde de brutes

Initiation pratique
à l'Approche
centrée solution

RMS
EDITIONS

Francesca Sacco

Rester bienveillant dans un monde de brutes

Initiation pratique
à l'Approche
centrée solution



RMS
EDITIONS

12 x 20 cm - 200 pages - Prix TTC : CHF 18.- / 18 € - ISBN : 9782880495367 - © 2022

Rester bienveillant dans un monde de brutes

Vous ressentez, au fond de vous, le désir d'être une bonne personne? Super! Mais contrairement à ce que laissent supposer de nombreux livres de développement personnel mâtinés de psychologie positive, la pratique de la bienveillance ne transformera pas votre vie en un enchantement.

Sans doute l'avez-vous déjà remarqué: la bienveillance est une arme qui ressemble souvent à un pistolet à eau face à la méchanceté humaine. Est-ce une raison pour devenir méfiant? Ce livre postule que non et présente une approche psychothérapeutique basée sur la bienveillance: l'Approche centrée solution (ACS).

Tout comme il existe un consentement éclairé dans le domaine médical, il doit être possible de pratiquer une sorte de «bienveillance éclairée» qui ne ferait pas de nous des proies naïves et ne nous inciterait pas à endurcir nos coeurs. L'ACS a ceci de particulier qu'elle parle au tout-venant, en abordant les problèmes existentiels de façon pragmatique. En même temps, elle permet aux professionnels de la relation d'aide et de l'accompagnement de faire preuve d'une grande créativité dans leur pratique. Chacun pourra donc y trouver une source d'inspiration pour la vie de tous les jours.

COMMANDE



Je commande:

_____ ex. de **RESTER BIENVEILLANT DANS UN MONDE DE BRUTES**

CHF 18.- / 18 €

Frais de port: CHF 3.- (offerts dès 30.- d'achat); autres pays: 5 €

En ligne: www.revmed.ch/livres

e-mail: commande@medhyg.ch

tél: +41 22 702 93 11, **fax:** +41 22 702 93 55

ou retourner ce coupon à:

RMS Editions | Médecine & Hygiène

CP 475 | 1225 Chêne-Bourg

Vous trouverez également cet ouvrage chez votre libraire.

Timbre/Nom et adresse

.....

.....

Date et signature

.....

Je désire une facture ☐

QCM D'AUTO-ÉVALUATION

Testez vos connaissances...

Cancer de la prostate à l'ère de la médecine de précision: un nouvel horizon

(voir article p. 950)

1. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correctes?

- ☐ A. Pour le cancer de la prostate hormono-sensible, l'ajout d'un inhibiteur de la voie de signalisation des SRA à la thérapie de déprivation androgénique devient un nouveau standard en première ligne métastatique
- ☐ B. Le traitement par Lu-PSMA-167 peut être utilisé chez tous les cancers de la prostate résistant à la castration (CPRC) sans distinction
- ☐ C. La présence d'une déficience en RRH est un facteur prédictif de réponse aux iPARP
- ☐ D. L'immunothérapie par IPCI est très efficace chez les CPRC métastatiques

Maladies lymphoprolifératives survenant après transplantation

(voir article p. 964)

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

- ☐ A. La chimiothérapie est toujours indiquée dans les PTLD EBV-négatives
- ☐ B. Le ¹⁸F-FDG PET-CT n'est pas recommandé dans la classification des PTLD
- ☐ C. La classification de l'OMS 2022 se base sur le diagnostic histologique, la présence de virus oncogéniques et la condition clinique sous-jacente
- ☐ D. Le rituximab est uniquement indiqué en cas de PTLD EBV-positives

PARP inhibiteurs: une meilleure sélection des patient-e-s

(voir article p. 932)

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

- ☐ A. Les iPARP en traitement de maintenance apportent un gain en survie sans progression mais pas en survie globale dans le cancer épithélial de haut grade d'origine mullérienne HRD positif
- ☐ B. Dans le cancer du sein, les iPARP sont indiqués comme traitement de maintenance dans les stades précoces à haut risque ou dans les stades métastatiques en présence d'une mutation germinale de BRCA
- ☐ C. Dans le cancer de la prostate métastatique, les iPARP se sont imposés comme traitement de 1^{re} ligne, en présence d'un HRD
- ☐ D. Dans le cancer du pancréas BRCA mutés, les iPARP apportent un gain en survie globale

Cancer des glandes salivaires: nouvelles approches thérapeutiques

(voir article p. 958)

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

- ☐ A. Une interaction rapprochée entre oncologue et pathologue est nécessaire pour orienter les analyses biologiques complémentaires
- ☐ B. La chimiothérapie est efficace dans la majorité des cancers salivaires
- ☐ C. Les options thérapeutiques anti-HER2 sont croissantes
- ☐ D. La mutation ALK est fréquente et doit être absolument analysée

Cancer colorectal: révolution technologique

(voir article p. 938)

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

- ☐ A. La dissection sous-muqueuse par voie endoscopique ne permet pas de traiter le cancer colorectal (CCR) à un stade précoce
- ☐ B. La laparoscopie reste la technique la plus pratiquée dans le cadre d'une prise en charge chirurgicale d'un CCR
- ☐ C. Le choix de la technique chirurgicale peut permettre d'améliorer la conservation de l'appareil sphinctérien en cas de cancer du bas rectum
- ☐ D. L'analyse moléculaire des caractéristiques des tumeurs colorectales représente un défi majeur pour l'optimisation de leur prise en charge

Cancer de l'endomètre: entre modernité et immunothérapie

(voir article p. 944)

6. Dans le contexte métastatique du cancer de l'endomètre, laquelle (lesquelles) des affirmations suivantes est (sont) correcte(s)?

- ☐ A. L'association lenvatinib/pembrolizumab est efficace en seconde ligne indépendamment du statut MMR
- ☐ B. L'hormonothérapie est un traitement efficace dans le cadre des cancers p53abn ou de haut grade
- ☐ C. Les sous-types moléculaires sont: POLE, MSI/dMMR, NSMP, CNH/p53abn
- ☐ D. Aucune réponse n'est correcte

Réponses correctes: 1AC, 2BD, 3BCD, 4D, 5AC, 6AC



Articles publiés
sous la direction de

GILLES ALLALI

**ANDREA BRIOSCHI
GUEVARA**

Centre Leenaards de
la mémoire
Département des
neurosciences
cliniques
Centre hospitalier
universitaire
Lausanne

Complications neuro-psychiatriques du Covid long

Pr GILLES ALLALI et Dre ANDREA BRIOSCHI GUEVARA

Rev Med Suisse 2023; 19: 971 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.827.971

À 3 ans du début de la pandémie, le Centre Leenaards de la mémoire du CHUV a tenu, le 24 janvier 2023, un symposium sur les complications neuropsychiatriques du Covid long. Pendant ces trois ans, les scientifiques, cliniciens et chercheurs, ont avancé très rapidement sur les connaissances incluant l'avènement de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques du Covid long. Ce symposium a été l'occasion de synthétiser ces connaissances, avec les regards croisés de la neurologie, la psychiatrie et la neuropsychologie, afin de proposer un tableau des différentes complications cognitives et psychiatriques du Covid long, incluant leurs prises en charge et leurs impacts sur la médecine des assurances.

Bien que, parmi les personnes souffrant de Covid long, il y ait une majorité de femmes entre 35 et 50 ans, n'ayant pas été hospitalisées en phase aiguë de l'infection,¹ le Covid long concerne tous les âges et niveaux de sévérité de l'infection aiguë. Son incidence est débattue, allant de 10 à 30% des patients infectés. Parmi les symptômes de Covid long, les manifestations neuropsychiatriques dominées par la fatigue, les troubles de la concentration ou ce que certains appellent le «brouillard mental» (brain fog) sont vecteurs d'un handicap personnel, mais aussi socio-professionnel considérable. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées pour expliquer ce cortège de manifestations neuropsychiatriques du Covid long, parmi lesquelles l'inflammation systémique, l'auto-immunité, un dysfonctionnement neurovasculaire ou la réactivation de virus latents, comme le virus d'Epstein-Barr ou de l'herpès.² Malgré cette incertitude sur la physiopathologie, plusieurs essais thérapeutiques médicamenteux ou non médicamenteux sont en cours. La société a dû également s'adapter aux complications neuropsychiatriques du Covid long, en particulier l'assurance

invalidité (AI), qui reçoit régulièrement de nouveaux dossiers de patients victimes de ce nouvel handicap.

Si la large majorité des patients souffrant de Covid long s'apparentent à ce que l'on a pu observer dans le cadre de symptômes post-viraux antérieurs à la pandémie de Covid-19, une petite proportion d'entre eux, plus âgés, présentent des manifestations cliniques qu'il ne s'agit pas de confondre avec les prémisses d'une pathologie neurodégénérative. En effet, le neurotropisme du virus SARS-CoV-2, son potentiel à induire une inflammation systémique et cérébrale, les lésions vasculaires ischémiques ou hémorragiques décrites à la phase aiguë, mais également les conséquences sociales de la pandémie, avec l'imposition d'un isolement social (particulièrement sévère pour les personnes plus âgées), vecteurs des symptômes anxieux et dépressifs, sont des facteurs de risques bien connus de plusieurs pathologies neurodégénératives.^{3,4} La vigilance est donc de mise face à des symp-

tômes de fatigue, dépression, ou troubles de la concentration et de la mémoire faisant suite à une infection par le SARS-CoV-2, chez les patients de plus de 65 ans.

Les articles qui suivent sont dédiés à ces complications en abordant, comme lors du symposium, les différents angles, que ce soit les aspects cognitifs ou psychiatriques du Covid long, les approches thérapeutiques non pharmacologiques, comme celles développées au Centre Leenaards de la mémoire du CHUV, et les essais cliniques en cours, sans oublier l'impact du Covid long sur l'AI.

Les complications neuropsychiatriques du Covid long sont un nouvel exemple de la mutation médicale, mais également sociétale, qui nous a été imposée par cette infection depuis 3 ans.

**DES MANIFESTA-
TIONS À NE PAS
CONFONDRE
AVEC LES
PRÉMISSSES D'UNE
PATHOLOGIE
NEURO-
DÉGÉNÉRATIVE**

Bibliographie

- 1 – Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023;1-14.
- 2 – Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. Neuron. 2022;110(21):3484-96.
- 3 – Pyne JD, Brickman AM. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Dementia Risk: Potential Pathways to Cognitive Decline. Neurodegener Dis. 2021;21(1-2):1-23.
- 4 – Uginet M, Breville G, Hofmeister J, et al. Cerebrovascular Complications and Vessel Wall Imaging in COVID-19 Encephalopathy-A Pilot Study. Clin Neuroradiol. 2022;32(1):287-93.

Covid long: aspects neurologiques

ANTHONY NUBER-CHAMPIER^{a,b}, PHILIPPE VORUZ^{a,b,c}, ALEXANDRE CIONCA^a,
ISABELE JACOT DE ALCÁNTARA^a, Pre JULIE ANNE PÉRON^{a,b} et Pr FRÉDÉRIC ASSAL^{b,c}

Rev Med Suisse 2023; 19: 972-4 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.827.972

L'étude de la symptomatologie post-Covid-19 a permis de mettre en évidence une première vague de symptômes neurocognitifs post-aigus (persistance des symptômes inférieurs à 3 mois). Certains se sont aggravés, tandis que d'autres se sont améliorés. Ils peuvent perdurer jusqu'à 1 à 2 ans après l'infection. L'intensité, la variabilité et la persistance des symptômes neurocognitifs pourraient suggérer des hypothèses d'accélération de processus neurodégénératifs et des vulnérabilités neuropsychiatriques et/ou génétiques encore mal comprises. De plus, les manifestations multi-organiques des symptômes post-Covid-19 nous rappellent l'importance de promouvoir une perspective multidisciplinaire sur les plans clinique et fondamental. Finalement, de nombreuses questions sociales et économiques parallèles aux conséquences neuropathologiques restent à investiguer.

Long COVID: neurological aspects

The study of post-COVID-19 symptomatology revealed a first wave of post-acute (persistence of symptoms less than 3 months) neurocognitive symptoms. However, some of these symptoms worsened, while others improved. To our knowledge, these symptoms may persist for up to 1 to 2 years after infection. The intensity, variability and persistence of neurocognitive symptoms may rise the hypotheses of accelerated neurodegenerative processes, as well as neuropsychiatric and/or genetic vulnerabilities that are still poorly understood. Moreover, the multi-organ manifestations of post-COVID-19 symptoms remind us of the importance of promoting an interdisciplinary perspective at both clinical and fundamental levels. Finally, many social and economic issues parallel to the neuropathological consequences remain to be investigated.

INTRODUCTION

La phase aiguë du Covid-19 a laissé apparaître diverses physiopathologies¹ et des conséquences post-aiguës impliquant des dysfonctions dans de multiples organes.² Ainsi, les conséquences inflammatoires et/ou neurotrophiques du SARS-CoV-2¹ ont laissé place, dans la phase post-aiguë (persistance de symptômes inférieurs à 3 mois), à des symptomatologies variées et, notamment, des troubles cognitifs, psychiatriques et neurologiques.³⁻⁶ Ces mêmes troubles neurocognitifs et émotionnels persistent chez certains patients et cela des années après l'infection.⁷ Cet article revient sur les conséquences neurocognitives à long terme issues du syndrome

post-Covid-19 (persistance des symptômes plus de 3 mois après le Covid-19) et les distinctions phénotypiques pouvant en résulter. Finalement, nous abordons les questions d'avenir concernant des hypothèses d'accélération du vieillissement cérébral, de vulnérabilité neuropsychiatrique encore mal comprises et les facteurs socio-économiques associés au syndrome post-Covid-19.

SYNDROME POST-COVID-19 NEUROLOGIQUE

Conséquences neurocognitives et neurologiques

À long terme, certaines conséquences neurocognitives observées en phase post-aiguë persistent. Plus spécifiquement, Voruz et de Alcántara⁴ démontrent que les populations hospitalisées en phase aiguë avaient des scores cognitifs significativement plus déficitaires concernant la mémoire et les fonctions exécutives par rapport à une population normative, 6 à 9 mois après l'infection. De plus, Douaud, Lee⁸ ont mis en évidence des changements structuraux de la matière grise, principalement au niveau des structures appartenant au système limbique. Ces troubles cognitifs et changements structuraux sont souvent accompagnés de manifestations neurologiques telles que des neuropathies, une fatigue et des troubles du sommeil.³ Toutefois, l'ensemble des séquelles neurocognitives observées reste très hétérogène dans la population. C'est pourquoi, une discrimination de sous-groupes de patients présentant des phénotypes similaires est actuellement recherchée.

Phénotypes du syndrome post-Covid-19 neurologique

En réponse à ces symptomatologies persistantes, l'étude de ces dernières a permis la distinction de phénotypes neurocognitifs spécifiques. En effet, plus que la sévérité de la forme respiratoire en phase aiguë, des travaux démontrent que c'est la conscience des troubles cognitifs 6 à 9 mois après infection qui discrimine le mieux les phénotypes cliniques.⁹ À l'une des extrémités du spectre, des profils de personnes anosognosiques ont été observés, ces dernières présentent une symptomatologie relativement similaire à celle de la maladie d'Alzheimer, associant des troubles du stockage en mémoire épisodique, des troubles émotionnels et une anosognosie des troubles mnésiques.⁹ À l'autre extrémité de ce spectre, on identifie des profils de personnes «hypersognosiques» avec de nombreuses plaintes cognitives, des scores psychiatriques élevés (notamment d'anxiété et de dépression, auto-évalués), en regard de troubles objectifs de relativement basse intensité.

Sur la base de ces observations, des travaux ont cherché à identifier les marqueurs prédictifs de ces phénotypes cliniques. Certaines études les ont reliés à des variations de

^aLaboratoire de neuropsychologie clinique et expérimentale, Faculté de psychologie et des sciences de l'éducation, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^bUnité de neurologie cognitive, Service de neurologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^cFaculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4
anthony.nuber@unige.ch | philippe.voruz@unige.ch | alexandre.cionca@unige.ch
isabele.jacotdealcantara@unige.ch | julie.peron@unige.ch | frederic.assal@hcuge.ch

l'immunité innée, démontrant, par exemple, une augmentation du taux de monocytes en phase aiguë chez les personnes anosognosiques comparativement aux autres profils neurocognitifs.¹⁰ D'autres auteurs mettent en évidence des phénotypes distincts selon l'atteinte physique et mentale.⁷ Les auteurs sont parvenus à mettre en évidence 4 phénotypes de symptômes post-Covid-19 en combinant les atteintes cognitives (par exemple, troubles de la mémoire) avec des troubles organiques multisystémiques (par exemple, anomalies pulmonaires). Plus spécifiquement, d'autres auteurs font état de phénotypes cognitifs caractérisés par des difficultés mnésiques, attentionnelles et exécutives parallèles à des atteintes organiques multisystémiques.¹² Des hypothèses de dysfonctionnement vasculaire ou encore de latence virale¹¹ sont également à l'étude afin de caractériser les risques de symptômes à long terme dans l'ensemble de la population. Finalement, le caractère persistant des symptomatologies neurologiques, cognitives et psychiatriques et, en particulier, la proximité du phénotype des patients anosognosiques de leurs troubles cognitifs avec des profils neurodégénératifs de type maladie d'Alzheimer, a laissé émerger des hypothèses d'accélération du vieillissement cérébral.^{12,13}

Possibles effets à très long terme

Les conséquences à long terme, voire à très long terme sur le cerveau, en particulier sur le vieillissement de celui-ci, suite au Covid-19, font l'objet d'intenses recherches. En effet, de nombreuses études font l'hypothèse de l'accélération de processus neurodégénératifs suite à l'infection virale.^{12,13} Certains auteurs mettent en évidence des signatures moléculaires de l'accélération du vieillissement cérébral,¹³ tandis que d'autres observent des symptomatologies cognitives et comportementales proches de celles observées dans certaines pathologies neurodégénératives.^{9,10} De récents travaux mettent en évidence l'importance de considérer des infections virales sévères telles que la grippe, la pneumonie ou le zona dans les risques associés au développement de pathologies neurodégénératives.¹²

Finalement, les examens neurologique, neuropsychologique et psychiatrique ne permettent pas de mesurer l'entière du syndrome post-Covid-19, mais ils restent des mesures fragmentées d'un syndrome multisystémique complexe, parallèle à des vulnérabilités préexistantes associées à de multiples comorbidités. Toutefois, la fatigue surtout, l'anxiété, les troubles du sommeil et parfois les céphalées persistantes sont des facteurs importants à prendre en compte.

Impact sur la qualité de vie et les données socio-économiques

Les répercussions des symptômes issus du syndrome post-Covid-19 ne sont pas uniquement observables d'un point de

vue sémiologique à l'échelle individuelle, mais également aux niveaux social et économique. Comme le souligne Nehme, Braillard¹⁴ la chronicisation des symptômes post-Covid-19 entraîne une diminution de la qualité de vie, une augmentation des difficultés dans les activités quotidiennes et une forte nécessité envers les institutions de santé 7 à 15 mois après l'infection. De plus, selon les auteurs, les difficultés cognitives semblent être associées à la chronicisation des symptômes à long terme. En ce qui concerne l'impact économique, les premières études d'estimation sur un modèle américain évaluent que pour 5 à 20% des personnes présentant un syndrome post-Covid-19, le coût économique annuel serait estimé aux alentours de 600 milliards de dollars.¹⁵ Toutefois, ce constat préliminaire ne considère pas l'ensemble des coûts et n'estime pas au-delà de 20% les personnes souffrant de syndrome post-Covid-19. Il semble donc crucial d'évaluer l'impact social humain et économique dans notre société afin d'être en mesure de répondre aux multiples problématiques pouvant survenir à l'avenir.

CONCLUSION

Le Covid-19 a engendré, de la phase aiguë à la phase chronique, des répercussions physiopathologiques multisystémiques avec, notamment, un impact significatif sur les aspects neurologiques, cognitifs et psychiatriques. Les comorbidités et les fragilités intrinsèques (par exemple, physiologiques et sociales) laissent émerger de nombreux phénotypes cliniques à long terme. Ainsi, la caractérisation de ces différents profils et les suivis pluridisciplinaires médical et social semblent essentiels dans les futures prises en charge des patients présentant des symptômes neurocognitifs issus du syndrome post-Covid-19.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les symptômes neurocognitifs post-Covid-19 peuvent perdurer à notre connaissance au moins un an après l'infection.
- En plus des symptômes cognitifs, la fatigue, les troubles du sommeil, l'anxiété et les céphalées sont des éléments importants dont il faut tenir compte, expliquant des répercussions fonctionnelles hétérogènes.
- Il est nécessaire de considérer l'existence de différents phénotypes symptomatologiques parallèlement à des difficultés préexistantes. Concernant l'avenir, l'impact du syndrome post-Covid-19 en tant que facteur de vulnérabilité pour le développement de pathologies neurodégénératives, ainsi que les répercussions sociales et économiques restent à investiguer.

1 Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601-15.

2 **Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):1-14.

3 Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, et al.

Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3348-59.

4 *Voruz P, de Alcântara IJ, Nuber-Champier A, et al. Frequency of Abnormally Low Neuropsychological Scores in Post-COVID-19 Syndrome: the Geneva

COVID-COG Cohort. *Arch Clin Neuropsychol*. 2022 Aug.

5 Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600.

6 Jacot de Alcântara I, Nuber-Cham-

pier A, Voruz P, et al. Cognitive Deficits in the Acute Phase of COVID-19: A Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Jan 18;12(3):762.

7 Zhao Y, Shi L, Jiang Z, et al. The phenotype and prediction of long-term physical, mental and cognitive COVID-19 sequelae 20 months after recovery, a

community-based cohort study in China. Mol Psychiatry. 2023 Jan 23;1-9.

8 Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. Nature. 2022 Apr;604(7907):697-707.

9 *Voruz P, Cionca A, Jacot de Alcântara I, et al. Functional connectivity underlying cognitive and psychiatric symptoms in post-COVID-19 syndrome: is anosognosia a key determinant? Brain Commun. 2022 Mar 9;4(2):fcac057.

10 *Nuber-Champier A, Voruz P, Jacot de Alcântara I, et al. Monocytosis in the acute phase of SARS-CoV-2 infection predicts the presence of anosognosia for cognitive deficits in the chronic phase. Brain Behav Immun Health. 2022 Dec;26:100511. DOI: 10.1016/j.bbih.2022.100511.

11 Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. Neuron. 2022 Nov 2;110(21):3484-96.

12 *Levine KS, Leonard HL, Blauwen-

draat C, et al. Virus exposure and neurodegenerative disease risk across national biobanks. Neuron. 2023 Jan 11.

13 Mavrikaki M, Lee JD, Solomon IH, Slack FJ. Severe COVID-19 is associated with molecular signatures of aging in the human brain. Nat Aging. 2022 Dec 29:1-8.

14 Nehme M, Braillard O, Chappuis F, Guessous I. The chronification of post-COVID condition associated with neurocognitive symptoms, functional

impairment and increased healthcare utilization. Sci Rep. 2022 Aug 25;12(1):14505.

15 Mirin AA. A preliminary estimate of the economic impact of long COVID in the United States. Fatigue: Biomed Health Behav. 2022 Sep;10(4):190-9.

* à lire

** à lire absolument

Dimensions psychiatriques de l'affection post-Covid-19: état des lieux

Pr ALEXANDRE BERNEY^a et Dr GUILLAUME MARILLIER^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 975-8 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.827.975

Au décours de la pandémie de SARS-CoV-2 sont apparus chez de nombreux patients un ensemble de symptômes persistants et invalidants, communément appelé «Covid long» et défini comme «affection post-Covid-19» par l'OMS. Les atteintes multi-systémiques provoquées par cette affection comprennent des symptômes neuropsychiatriques caractérisés, notamment une fatigue, des troubles cognitifs et des taux élevés de troubles de l'humeur et anxieux. Malgré leur incidence élevée et un risque important de chronicité, ils restent mal connus. Cet article propose une synthèse et une mise à jour des connaissances au sujet des dimensions psychiatriques de l'affection post-Covid-19 et de leurs prises en charge.

Psychiatric dimensions of post-COVID-19 condition: an overview

In the aftermath of the SARS-CoV-2 pandemic, many patients developed a set of persistent and disabling symptoms, commonly referred to as "long COVID" and defined as "post-COVID-19 condition" by the World Health Organization. The multi-systemic impairments caused by this condition include neuropsychiatric symptoms characterized by the presence of fatigue, cognitive and sleep disturbances, and increased rates of mood and anxiety disorders. Despite their high incidence and a significant risk of chronicity, they remain poorly understood. This article provides an overview of the psychiatric aspects of post-COVID-19 condition and their treatment.

INTRODUCTION

La pandémie provoquée par le SARS-CoV-2 continue d'avoir des conséquences cliniques importantes, parfois à long terme, en lien à une atteinte multisystémique. Le terme de «Covid long» s'est rapidement imposé au sujet des atteintes persistantes; l'OMS, quant à elle, recommande d'employer la terminologie d'«affection post-Covid-19». Selon cette définition clinique, l'affection post-Covid-19 survient chez des personnes présentant des antécédents d'infection probable ou confirmée par le SARS-CoV-2, généralement dans les 3 mois suivant l'infection, avec des symptômes qui persistent au moins 2 mois et qui ne peuvent être expliqués par un autre diagnostic.¹ On estime actuellement que cela concerne environ un patient sur dix.

Phase aiguë/subaiguë

Les études montrent qu'au stade aigu/subaigu de la maladie, 27 à 41% des patients infectés par le SARS-CoV-2 présentent des complications neuropsychiatriques, qui sont, de fait, les plus fréquentes.² Parmi ces symptômes neuropsychiatriques, on retrouve plus spécifiquement sur le plan psychiatrique des troubles de l'humeur (essentiellement la dépression), l'anxiété généralisée, l'état de stress post-traumatique, les troubles paniques, mais aussi plus rarement des psychoses. La fatigue, les troubles cognitifs (objectifs ou subjectifs comme, par exemple, le «brouillard cérébral» (brain fog)) et d'autres atteintes neurologiques font partie des manifestations neuropsychiatriques³ et sont décrites dans un autre article de ce numéro. Bien qu'on ne connaisse pas la correspondance entre la présence de symptômes psychiatriques, tels que mesurés par des échelles de dépistage utilisées dans la plupart des études disponibles, et celle avérée de troubles psychiatriques, un premier diagnostic psychiatrique serait environs 2 fois plus fréquent chez les patients atteints de Covid-19 que chez ceux atteints d'autres infections virales telles que la grippe (hazard ratio (HR): 2,1; IC 95%: 1,8-2,5) ou à d'autres infections des voies respiratoires (HR: 1,7; IC 95%: 1,5-1,9).⁴

Affection post-Covid-19

Des données récentes, avec un recul de plus de deux ans, semblent montrer des patterns différents selon les atteintes neurologiques ou psychiatriques considérées. Une étude de cohorte rétrospective de 2 ans, incluant environ 1300000 patients infectés par le SARS-CoV-2, démontre ainsi que le risque de troubles de l'humeur et anxieux culmine pendant l'infection aiguë/subaiguë, puis rejoint progressivement le risque connu lors d'autres infections respiratoires. Au contraire, le risque de déficits cognitifs, de démences et de troubles psychotiques resterait plus élevé chez ces patients que dans le groupe témoin. Dans cette étude, les auteurs rapportent des risques comparables à la suite d'infections par différents variants. Cela suggère que des conséquences neurologiques et psychiatriques du Covid-19 se produisent même avec des variants qui conduisent à une maladie moins sévère.⁵

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes proposés pouvant contribuer à l'apparition de troubles psychiatriques suite à l'épisode d'infection par le SARS-CoV-2 comprennent un dérèglement immunitaire, avec la persistance d'une neuro-inflammation de bas grade, une auto-immunité et la persistance virale dans divers tissus.⁶ En ce qui concerne la dépression, la tempête de cytokines

^aService de psychiatrie de liaison, Département de psychiatrie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
alexandre.berney@chuv.ch | guillaume.marillier@chuv.ch

suite à l'infection par le SARS-CoV-2, l'activation de la microglie et la suractivation des macrophages sont des mécanismes possibles.⁷ De nombreux facteurs immunitaires connus pour être dérégulés dans la dépression majeure sont superposables à ce que l'on trouve dans l'affection post-Covid-19.⁸

D'autres mécanismes impliquent le stress au sens large associé à la pandémie. Lors de la vague d'infections par le SARS-CoV-1 en 2003, une modification de la réponse endocrinienne au stress et l'apparition fréquente de maladies psychiques avaient été documentées.⁹ De nombreuses études soutiennent également ce lien pour la maladie induite par le SARS-CoV-2.¹⁰ Bien entendu, les contextes individuels jouent un rôle majeur dans les affections psychiatriques et comprennent des facteurs de crises spécifiques, par exemple, en lien avec la vie relationnelle, professionnelle ou sociale, qu'il faut savoir explorer et intégrer dans la prise en charge (voir ci-après).

Les facteurs de vulnérabilité et de risque sont à l'œuvre dans l'affection post-Covid-19. Une étude sur une cohorte de plus de 250 000 survivants au Covid-19 a mis en évidence une incidence plus élevée d'affection post-Covid-19 chez les personnes âgées, les femmes et les patients plus gravement touchés lors de la phase aiguë de la maladie.¹¹ Des antécédents de maladies psychiatriques augmentent également le risque d'un diagnostic d'affection post-Covid-19.⁴ Finalement, il faut préciser que les patients ayant présenté une encéphalopathie au stade aigu sont nettement plus à risques de développer une atteinte psychiatrique.¹²

PRISE EN CHARGE

Pour l'heure, il n'y a pas de traitement clairement validé pour la prise en charge globale ou spécifique au plan psychiatrique de l'affection post-Covid-19. Néanmoins, il existe un consensus sur les grandes lignes que l'on retrouve dans des recommandations nationales ou au niveau de sociétés européennes de la discipline. Par rapport aux complications neuropsychiatriques, mentionnons ici une publication commune des Sociétés européennes de psychiatrie (EPA) et de neurologie (EAN) pour la prise en charge de l'affection post-Covid-19.¹³ Un large consensus encourage une prise en charge multimodale et individualisée en fonction des atteintes spécifiques.¹⁴ Un premier point particulièrement important et souligné dans les recommandations allemandes rappelle l'importance que les symptômes neuropsychiatriques soient pris au sérieux et explorés de façon ouverte et sans préjugé dans une attitude non stigmatisante.¹⁵ Si la passation de questionnaires de dépistage a son utilité, en particulier sur le plan de la dépression et de l'anxiété (par exemple, PHQ-9, HADS, GAD), cela ne devrait pas se faire à la place d'une exploration avec le patient, même brève, du retentissement psychique de la maladie et de son niveau d'impact sur le fonctionnement dans les différentes sphères, personnelles, professionnelles et sociales.

Certaines questions clés telles qu'elles figurent dans les questionnaires de screening diagnostique validés figurent dans le **tableau 1**.

En cas de suspicion d'atteinte à la santé psychique (épuisement émotionnel persistant, abattement, idéation suicidaire,

TABLEAU 1		Questions de dépistage des maladies psychiatriques
Sélection de questions de dépistage inspiré du MINI-S (version simplifiée du Mini International Neuropsychiatric pour le DSM-V).		
Diagnostic suspecté		
Dépression		
<ul style="list-style-type: none"> • Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti particulièrement triste, cafardeux, déprimé, la plupart du temps au cours de la journée, et ce, presque tous les jours? • Au cours des deux dernières semaines, aviez-vous beaucoup moins d'intérêt ou de plaisir que d'habitude pour toutes ou presque toutes vos activités, la plupart du temps au cours de la journée, et ce, presque tous les jours? 		
Anxiété généralisée		
<ul style="list-style-type: none"> • Vous sentez-vous la plupart du temps préoccupé, de manière excessive pour des événements de la vie de tous les jours ou avez-vous l'impression de vous faire trop de souci à propos de tout et de rien et de ressentir beaucoup d'appréhension pour des événements à venir? 		
État de stress post-traumatique		
<ul style="list-style-type: none"> • Pensez-vous avoir été traumatisé par une ou plusieurs situations où des personnes sont mortes ou ont été menacées de mort, ont été grièvement blessées ou bien atteintes dans leur intégrité physique? • Avez-vous vécu personnellement cette ou ces situations? • En avez-vous été le témoin? • L'avez-vous appris pour un proche? • Avez-vous été confronté aux conséquences d'événements traumatisants répétés ou violents? 		
Trouble panique		
<ul style="list-style-type: none"> • Avez-vous déjà eu à plusieurs reprises, de manière inattendue et en l'absence de menaces des crises d'angoisse ou des attaques de panique, qui survenaient en quelques minutes, durant lesquelles vous avez eu subitement excessivement peur ou durant lesquelles vous vous êtes senti extrêmement mal à l'aise? 		

angoisses envahissantes, réduction marquée de la qualité de vie, impact net sur un ou plusieurs domaines de fonctionnement, etc.) ou de scores pathologiques aux échelles de dépistage, une investigation psychiatrique plus approfondie permettra de clarifier le diagnostic et d'identifier les facteurs de crise individuels.

Dans le cas où un diagnostic psychiatrique est retenu, sa prise en charge suivra les recommandations usuelles de traitements psychiatriques-psychothérapeutiques intégrés, combinant le recours à un traitement psychotrope s'il est indiqué et psychothérapeutique, en favorisant les traitements brefs. Globalement il n'y a pas de contre-indication à l'emploi des psychotropes. Toutefois, une attention particulière doit être portée au profil d'effets secondaires, notamment au niveau des effets anticholinergiques (délétères pour la cognition). Dans certains cas caractérisés par des plaintes multifformes (inconfort de la sphère digestive, vertiges, céphalées, somnolence, etc.), l'introduction d'un traitement psychotrope (par exemple, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)) peut venir complexifier l'interprétation des plaintes en lien avec des effets secondaires transitoires lors de l'instauration du traitement. La prescription doit donc se faire avec une certaine prudence et un monitoring adéquat.

Certains patients traversent une crise psychique sans qu'un diagnostic au sens strict ne puisse être retenu. Une prise en charge de la crise visant une compréhension fine de ce qui est à l'œuvre dans l'économie psychique du patient peut alors s'avérer déterminante pour l'évolution clinique. Nous proposons ci-après une illustration sous forme de vignette clinique.

VIGNETTE CLINIQUE

Un homme de 56ans connu pour une hypercholestérolémie non traitée, un tabagisme, une obésité et un syndrome d'apnées du sommeil appareillé, contracte une infection par le SARS-CoV-2 au printemps 2022. Trois mois après, il souffre de fatigabilité, de troubles cognitifs (dont des troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire à court terme), ainsi que d'une symptomatologie dépressive et ce, depuis plus de deux mois. Un diagnostic d'affection post-Covid-19 est retenu. Un test de dépistage des troubles cognitifs (MoCA) est sans particularité, mais une échelle HADS (Hospital Anxiety and Depression scale) est positive. Compte tenu des plaintes et de leurs répercussions fonctionnelles, il est à l'arrêt de travail depuis l'automne 2022. Un bilan neuropsychologique est demandé et, dans l'intervalle, il est adressé pour une investigation psychiatrique.

Lors de ce bilan, une histoire personnelle marquée par une forte carence affective au cours de son développement précoce est mise en évidence. Dans ce contexte, le patient semble avoir développé une tendance marquée à rechercher la reconnaissance et l'admiration de ses proches. À l'âge adulte, cela s'est traduit par une tendance à «se présenter comme un personnage jovial et dynamique» reconnu pour ses compétences et apprécié de ses proches ou de ses collègues au travail. Les limitations fonctionnelles engendrées par l'affection post-Covid-19 impliquent un fort décalage avec cette présentation habituelle et son identité et provoquent une crise psychique. Celle-ci se manifeste, notamment, sous la forme d'une importante perte de confiance en lui-même, de crises d'angoisse sur son lieu de travail et d'une symptomatologie dépressive (thymie triste sans idée suicidaire, anhédonie, asthénie, sentiment d'inutilité, tendance à se dévaloriser, appétit diminué et perte de poids significative). Ce vécu de crise le pousse à multiplier les contacts auprès des intervenants de médecines allopathique et complémentaire.

Ce patient bénéficie d'une investigation psychodynamique brève en 4 séances. À la fin de celle-ci, nous lui restituons notre compréhension des éléments qui le mettent en crise. Nous l'informons également que nous retenons un épisode dépressif moyen ainsi qu'une indication à un suivi psychothérapeutique. L'introduction d'un ISRS n'est pas indiquée dans un premier temps. Le patient rapporte que l'élaboration d'une narration commune de son vécu de crise lui a permis de mieux comprendre les enjeux psychiques qui lui étaient propres. Cela s'est traduit cliniquement par une évolution favorable de ses angoisses ainsi que de son humeur. Un cadre de suivi régulier est mis en place et une reprise progressive du travail est programmée d'entente avec sa médecin généraliste.

recommandations de type psychoéducation, des exercices de pleine conscience, de restructuration cognitive et de gestion des humeurs dépressives, de la douleur et des plaintes physiques. Cependant leur efficacité doit encore être établie. Les troubles cognitifs peuvent être pris en charge par des entraînements spécifiques faisant partie d'une approche multimodale, tel que décrit dans un des articles de ce numéro.

IMPACT DES SYMPTÔMES NEUROPSYCHIATRIQUES

Les symptômes persistants ont un impact sérieux sur le plan de la santé, mais également sur la capacité de travail des patients. Dans une étude internationale de cohorte sur les symptômes présents entre 1 et 7mois après une première infection par le SARS-CoV-2, environ 20% des patients ne travaillaient pas et près de la moitié avaient réduit leur temps de travail en raison de leur maladie. Les personnes interrogées ayant repris leur travail ont déclaré avoir connu des rechutes déclenchées par l'effort mental et le stress lié à la reprise et ont souvent dû s'arrêter à nouveau. Selon les auteurs de cette étude, il est donc important de permettre à ces patients un temps de repos suffisant pour se rétablir et de favoriser des reprises très progressives.³ La question de l'éventuelle invalidité reconnue pour ces patients est traitée dans l'un des autres articles de ce numéro.

CONCLUSION

Alors que la majorité des patients infectés par le SARS-CoV-2 se rétablissent complètement, une proportion non négligeable présente des symptômes persistants. Parmi ces derniers, les atteintes neuropsychiatriques sont fréquentes et ont souvent un fort impact sur diverses sphères du fonctionnement des patients. À la lumière des connaissances sur d'autres coronavirus, tel que le SARS-CoV-1 et le MERS (Middle East Respiratory Syndrome), les symptômes neuropsychiatriques persistants provoqués par le SARS-CoV-2 resteront potentiellement présents pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. Dans les situations où l'on perçoit une composante psychique d'une certaine importance, une évaluation psychiatrique approfondie permettant la pose d'un diagnostic et une exploration de la crise traversée par ces patients est donc recommandée. Elle doit permettre de proposer une prise en charge spécifique au sein d'une approche multimodale. C'est dans ces conditions que le traitement pourra au mieux limiter le risque de chronicité et favoriser une reprise évolutive.

Mesures générales

Si la compréhension des facteurs individuels joue un rôle clé, des mesures générales sont bien entendu aussi pertinentes. Le soutien social, les stratégies de gestion du stress (par exemple, relaxation) doivent également être soutenus. L'Institut national de la santé et de l'excellence (NICE), propose différentes mesures d'autogestion et de réadaptation facilement accessibles en ligne.¹⁸ Les premiers programmes spécifiques de psychothérapie de groupe ont été développés, incluant des

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

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Nous avons effectué une recherche dans MEDLINE (accessible depuis PubMed) jusqu'au 31 janvier 2022. Dans PubMed, les mots clés suivants (MeSH ou dans le titre/abstract) ont été recherchés: («long COVID»(Titre/Abstract) OR «post-COVID-19»(Titre/Abstract) OR «post-COVID»(Titre/Abstract) OR «post-acute COVID-19 syndrome»(Titre/Abstract) AND («neurologic manifestations»(MeSH Terms) OR «neurological»(Titre/Abstract) OR «brain»(Titre/Abstract) OR «mental disorders»(MeSH Terms) OR «mental»(Titre/Abstract) OR «psychiatric»(Titre/Abstract) OR «psychological»(Titre/Abstract) OR «cognition disorders»(MeSH Terms) OR «cognition»(Titre/Abstract) OR «anxiety»(MeSH Terms) OR «anxiety»(Titre/Abstract) OR («depressive disorder»(MeSH Terms) OR «depression»(MeSH Terms) OR «depression»(Titre/Abstract).

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les complications neuropsychiatriques post-Covid-19 sont parmi les plus fréquentes, avec un impact important sur le fonctionnement du patient.
- Les recommandations nationales encouragent des prises en charge de l'affection post-Covid-19 multimodales et individualisées en fonction des atteintes spécifiques.
- En cas de suspicion d'atteintes à la santé psychique, un bilan psychiatrique permettra d'établir non seulement un diagnostic, mais aussi d'explorer les facteurs de crise individuels.
- Les recommandations usuelles s'appliquent concernant la prescription de psychotropes et de prise en charge psychiatrique-psychothérapeutique intégrée.

1 Organisation mondiale de la santé. Une définition de cas clinique pour l'affection post-COVID-19 établie par un consensus Delphi [En ligne]. 6 octobre 2021. Disponible sur : www.who.int/fr/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1

2 Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul;7(7):611-27. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.

3 Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019. DOI: ARTN 10101910.1016/j.eclinm.2021.101019.

4 Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb;8(2):130-40. DOI:

10.1016/S2215-0366(20)30462-4.

5 Taquet M, Sillett R, Zhu L, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry*. 2022 Oct;9(10):815-27. Epub 2022/08/21. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7.

6 Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain*. 2021 Dec 31;144(12):3576-88. DOI: 10.1093/brain/awab302.

7 Alpert O, Begun L, Garren P, Sol-hkhah R. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines – two case reports. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Dec;9:100173. Epub 2020/11/10. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100173.

8 Lorkiewicz P, Waszkiewicz N. Biomarkers of Post-COVID Depression. *J Clin Med*. 2021 Sep 14;10(18):4142. DOI: ARTN 414210.3390/jcm10184142.

9 Chrousos GP, Kaltsas G. Post-SARS

sickness syndrome manifestations and endocrinopathy: how, why, and so what? *Clin Endocrinol*. 2005 Oct;63(4):363-5. Epub 2005/09/27. DOI:

10.1111/j.1365-2265.2005.02361.x.

10 Weerahandi H, Hochman KA, Simon E, et al. Post-Discharge Health Status and Symptoms in Patients with Severe COVID-19. *J Gen Intern Med*. 2021 Mar;36(3):738-45. DOI: 10.1007/s11606-020-06338-4.

11 Taquet M, Dercon Q, Luciano S, et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273 618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021 Sep 28;18(9):e1003773. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003773.

12 Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021 May;8(5):416-27. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.

13 Bassetti CLA, Helbok R, Adorjan K, Falkai P. European Psychiatric Associa-

tion-European Academy of Neurology statement on post-COVID syndrome. *Eur J Neurol*. 2023 Jan;30(1):294-5. DOI: 10.1111/ene.15572.

14 Benzakour L, Bondolfi G. Update of the Potential Treatments for Psychiatric and Neuropsychiatric Symptoms in the Context of the Post-COVID-19 Condition: Still a Lot of Suffering and Many More Things to Learn. *Trauma Care*. 2022;2(2):131-50. DOI:10.3390/trauma-care2020011.

15 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF S1-Leitlinie Long/Post-COVID [En ligne]. 17 août 2022. Disponible sur : https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-027L_S1_Post_COVID_Long_COVID_2022-08.pdf

16 National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020.

* à lire

** à lire absolument

Covid Long: quelle prise en charge neuropsychologique?

La filière proposée au Centre Leenaards de la Mémoire

PAULINE CHATTON^{a,d}, MARTA MARTINS^{a,d}, SABRINA CARLIER^{b,d} et Dre MÉLANIE BIELER-AESCHLIMANN^{c,d}

Rev Med Suisse 2023; 19: 979-83 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.827.979

Une filière «Covid long» a vu le jour au Centre Leenaards de la mémoire du CHUV pour répondre à une importante demande d'examens neuropsychologiques chez des patients aux symptômes persistant depuis plusieurs mois. Les patients bénéficient d'une évaluation multidisciplinaire qui inclut les aspects de la fatigue et du sommeil ainsi que la cognition. Ils sont ensuite orientés, selon la sévérité de leurs symptômes, vers une prise en charge groupale holistique qui intègre de la remédiation cognitive incluant de la psychoéducation, des méthodes restauratives et compensatoires pour faire face à leurs difficultés cognitives et des outils permettant de gérer les différents symptômes caractéristiques d'un Covid long (fatigue, insomnie, stress, dépression et diminution de la qualité de vie).

Long COVID: which neuropsychological intervention?

The example applied at the Leenaards Memory Centre

A "Long COVID" care management was created at the Leenaards Memory Centre (Lausanne University Hospital) to meet the high demand for neuropsychological examinations in the patients which have persistent symptoms for several months. A multidisciplinary evaluation specifically addressing aspects of fatigue and sleep as well as cognition has been developed to receive these patients. Depending on the severity of their symptoms, they are then oriented towards a holistic group treatment, integrating cognitive remediation including psycho-education, restorative and compensatory methods to cope with their cognitive difficulties, and tools to manage the various symptoms of COVID-long (fatigue, insomnia, stress, depression and reduced quality of life).

INTRODUCTION

Voilà bientôt trois ans que la pandémie de Covid-19 a touché notre société. Si la gestion de ce fléau est devenue plus rationnelle, on constate aujourd'hui ses effets collatéraux, avec une recrudescence de patients qui consultent pour d'importantes plaintes cognitives et qui n'arrivent pas à reprendre une vie satisfaisante depuis leur infection par le SARS-CoV-2. Dans cet article, nous présentons la filière «Covid long» proposée

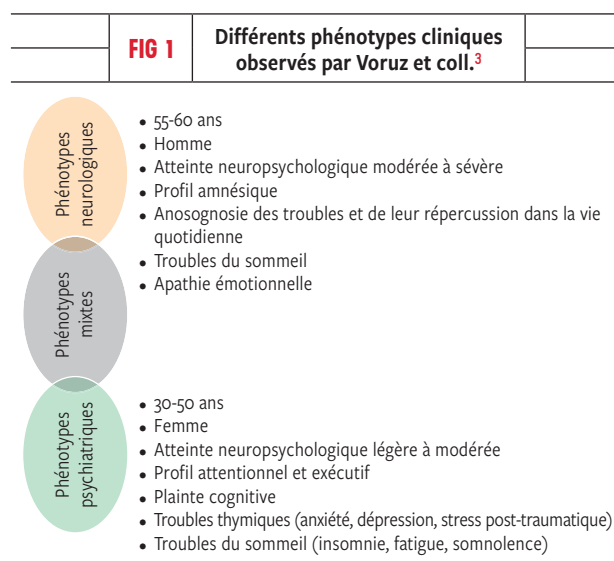
au Centre Leenaards de la mémoire (CLM) du CHUV pour évaluer et prendre en charge ces patients, dont les symptômes persistent généralement bien au-delà des trois mois post-infection et dont le diagnostic correspond à un Covid long selon les critères de l'OMS. Nous exposons plus en détail les 5 séances de conseils et discussion proposées.

QUI SONT LES PATIENTS ATTEINTS D'UN COVID LONG?

Aujourd'hui, nous savons que les patients qui ont été hospitalisés, voire intubés, en phase aiguë ont des séquelles neuropsychologiques¹ mais que des difficultés cognitives peuvent également survenir dans des formes d'infection moins sévères.² Il semble, d'ailleurs, que la majorité des patients qui consulte ait souffert d'une infection légère, voire asymptomatique.

Dans une étude locale, en 2022, Voruz et coll.³ ont mis en évidence une atteinte des capacités attentionnelles, exécutives et mnésiques 6 à 9 mois postinfection. Les auteurs proposent trois phénotypes cliniques (figure 1).

L'évolution des troubles est plutôt favorable avec le temps,⁴ sans toutefois que l'on puisse prédire la durée nécessaire au rétablissement, ce qui impacte considérablement la capacité fonctionnelle du patient et sa vie professionnelle. L'un des objectifs de la filière Covid long est de proposer à chacun une prise en charge personnalisée selon son phénotype (figure 2).

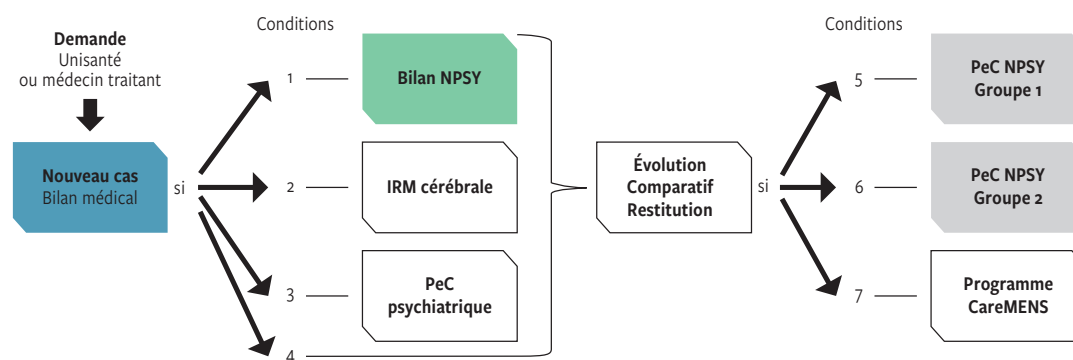


^aMS psychologie, psychologues assistantes, ^bMS psychologie, neuropsychologue FSP, psychologue associée, ^cDr. ès sciences, MS psychologie, neuropsychologue FSP, chargée de recherche, ^dCentre Leenaards de la mémoire, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
pauline.chatton@chuv.ch | marta.martins@chuv.ch | sabrina.carlier@chuv.ch
melanie.bieler@chuv.ch

FIG 2 Parcours clinique selon la filière Covid long mise en place au Centre Leenaards de la mémoire

1: Test MoCA: < 26/30 ou complications neurologiques en phase aiguë ou arrêt de travail > 3 mois ou facteurs de risque sévères (ex: surpoids, > 60 ans). 2: Bilan NPSY pathologique ou signes neurologiques focaux à l'examen neurologique initial tels que céphalées inhabituelles et persistantes. 3: Échelle HAD: anxiété ou dépression > 11 ou échelle PCL-5: symptômes de stress post-traumatique > 35. 4: Si rien à signaler au nouveau cas, bilan d'évolution à prévoir. 5: Une fonction cognitive diminuée ou plainte cognitive subjective, voire trouble neurocognitif minimal à léger. 6: Une fonction cognitive au minimum déficitaire correspondant à un trouble neurocognitif léger à moyen. 7: Personne âgée > 65 ans et trouble neurocognitif léger à moyen.

NPSY: neuropsychologique, PeC: prise en charge, programme CareMENS: acronyme de «Care Memory and NeuroScience», ce nouveau programme de soins propose une continuité des soins prodigués aux patients en pérennisant les bénéfices des thérapies et en établissant des ponts avec le communautaire. Les tests et échelles (MoCA, HAD, PCL-5) sont explicités dans le **tableau 1**.



ÉVALUATION AU CENTRE LEENAARDS DE LA MÉMOIRE

Première consultation médicale

Une consultation médicale initiale a pour objectifs de répertorier les antécédents médicaux connus ainsi que les éléments

relatifs à l'infection par le SARS-CoV-2 (notamment la sévérité de l'infection aiguë) ainsi que les symptômes persistants (somatiques, psychiatriques, cognitifs) et leur retentissement fonctionnel. Afin de documenter et de quantifier les plaintes, une série d'épreuves et de questionnaires est proposée au patient (**tableau 1**).

TABLEAU 1

Questionnaires et outils spécifiques pour l'évaluation des Covid longs

Domaines	Questionnaires administrés durant la consultation médicale (cut-off)
Plaintes cognitives et répercussions	<ul style="list-style-type: none"> Montreal Cognitive Assessment – MoCA (< 26) Questionnaire de plainte cognitive – QPC Activités de la vie quotidienne de base – AVQ Activités instrumentales de la vie quotidienne – AIVQ
Fatigue et sommeil	<ul style="list-style-type: none"> Échelle de fatigue de Pichot (> 22) Échelle EMIF-SEP (de 0 aucune fatigue à 100 haut degré de fatigue) Échelle d'évaluation de la fatigue – FAS (≥ 22) Index de sévérité de l'insomnie (0-7: absence d'insomnie, 8-14: insomnie légère, 15-21: insomnie modérée, 22-28: insomnie sévère) Lausanne NoSAS Score (> 8) Échelle de somnolence d'Epworth (> 10)
Psychiatrie	<ul style="list-style-type: none"> Post-traumatic stress disorder Checklist version DSM-5 – PCL-5 (> 31) Questionnaire des expériences de dissociation péritraumatique – PDEQ (> 15) Inventaire de détresse péritraumatique – PDI (≥ 15) Questionnaire de la qualité de vie: SF-12 (algorithme) Échelle d'anxiété et de dépression – HADS (8-10 symptomatologie douteuse, ≥ 11 symptomatologie certaine)
Domaines	Tests neuropsychologiques ajoutés à l'examen standard
Mémoire de travail	Mémoire de travail, Test d'évaluation de l'attention (TAP)
Attention divisée	Attention divisée, Test d'évaluation de l'attention (TAP)
Attention contrôlée	Incompatibilité, Test d'évaluation de l'attention (TAP)
Raisonnement logique	Puzzles visuels, Wechsler Adult Intelligence Scale 4th Edition (WAIS IV)
Cognition sociale	Identification des émotions faciales, Batterie clinique d'évaluation des fonctions sociocognitives (BCS)

Bilan neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique va permettre d'objectiver, à l'aide d'outils psychométriques validés et de l'expertise clinique, les difficultés cognitives rencontrées. Il comprend une évaluation des fonctions instrumentales, attentionnelles, mnésiques, exécutives ainsi que des capacités de raisonnement et de cognition sociale. Adapté du protocole de Voruz et coll.,³ l'examen comprend les épreuves habituellement administrées dans les centres de la mémoire⁵ ainsi que quelques tests complémentaires (**tableau 1**).

L'évaluation permet également d'estimer l'intensité du trouble, ses répercussions en termes de capacité fonctionnelle⁶ ainsi que le degré de conscience du patient (allant de l'anosognosie à une hypernosognosie). La nosognosie va constituer un critère clinique saillant pour différencier le phénotype clinique auquel fait face le clinicien. Avoir conscience de ses troubles est également un prérequis à une bonne adhésion à une remédiation cognitive.

PRISE EN CHARGE NEUROPSYCHOLOGIQUE

Caractéristiques recueillies à l'examen neuropsychologique

L'anamnèse des patients ayant transité par notre filière met en lumière certaines caractéristiques récurrentes. Premièrement, la majorité des patients ont eux-mêmes initié les démarches pour obtenir une consultation au CLM et sont

plus jeunes (entre 25 et 55ans) que la patientèle habituelle. Deuxièmement, ils sont convaincus d'avoir des difficultés mnésiques. Pourtant, une analyse plus fine de leurs plaintes met en lumière des difficultés attentionnelles ayant une répercussion sur l'encodage de nouvelles informations (perte du fil) ou la récupération d'informations en mémoire (manque du mot). Objectivement, on retient une atteinte attentionnelle légère à modérée, parfois un discret dysfonctionnement exécutif. S'y ajoutent une fatigue (parfois présente dès le matin et fluctuant d'un jour à l'autre de manière imprévisible et sans raison) et une fatigabilité extrême, qui impacte les épreuves réalisées en fin d'examen. Enfin, on constate que ces patients n'arrivent plus à honorer leurs obligations et développent une symptomatologie anxiodépressive significative, conjointement à une importante détresse et un sentiment d'injustice face à l'incompréhension de leurs proches ou du milieu professionnel par rapport à leurs difficultés.

Tri des patients et modalité de la prise en charge

En l'espace de 4 mois (entre septembre et décembre 2022), 74 patients (49 ans en moyenne, deux tiers de femmes) nous ont été adressés pour une prise en charge: 85% d'entre eux avaient des capacités cognitives préservées, voire un léger fléchissement attentionnel et/ou exécutif (MoCA: $27,6 \pm 1,9$), et 15% présentaient des troubles plus conséquents (incluant parfois des troubles mnésiques; MoCA: $24,1 \pm 1,4$) nécessitant une prise en charge plus ciblée que nous ne décrivons pas dans cet article.

Nous sommes donc face à des patients demandeurs d'une prise en charge, avides d'explications et de reconnaissance de leurs difficultés. Si leur motivation est un moteur en faveur d'une bonne adhésion, leur état d'épuisement est un frein à une fréquentation régulière d'un programme de remédiation. Nous offrons donc des séances d'une durée limitée à 1 heure 30 et agrémentées d'une pause. Certains patients ayant de surcroît repris leur activité professionnelle à temps partiel, les séances proposées ont été planifiées en fin de journée afin d'optimiser la fréquentation. Un programme sur 5 séances optionnelles, accessible sur inscription volontaire aux dates désirées, nous est apparu être une solution adéquate.

PROGRAMME DE REMÉDIATION COGNITIVE

À l'automne 2022, peu de recommandations existaient pour la prise en charge des Covid long. Une remédiation cognitive individuelle avec un programme personnalisé d'entraînement sur ordinateur permettrait d'améliorer les fonctions exécutives chez des patients Covid long traités comparés à un groupe contrôle passif.⁷ Plusieurs essais randomisés sont en cours.⁸ Dans le cadre d'une prévention secondaire avec des patients qui expriment une plainte cognitive subjective, ou chez lesquels on objective un trouble neurocognitif mineur, une prise en charge axée sur les symptômes semble être la stratégie la plus adéquate.⁹ Par analogie avec nos recommandations pour les personnes âgées ayant des plaintes cognitives subjectives,¹⁰ nous avons favorisé un entraînement de type répétition pour travailler l'attention et les fonctions exécutives et des stratégies de compensation pour renforcer la mémoire.

Par ailleurs, l'apprentissage de stratégies métacognitives (prendre conscience de la manière dont on fonctionne intellectuellement) semble particulièrement efficace pour améliorer son fonctionnement cognitif dans la vie quotidienne. Ces concepts sont à la base du programme CogniBoost, dont les objectifs ainsi que les outils et méthodes utilisés sont présentés en détail dans le **tableau 2**.

Informé sur les caractéristiques du Covid long

Promouvoir une information de qualité, tant sur les hypothèses permettant d'expliquer les différentes atteintes neurologiques observées^{11,12} que sur les différents profils neuropsychologiques, est l'objectif principal de la première séance. Il est primordial d'expliquer pourquoi on peut avoir des plaintes cognitives alors que l'examen neuropsychologique peut ne pas les objectiver. Il s'agit également de faire comprendre aux participants qu'une atteinte neuropsychologique peut résulter de plusieurs facteurs indissociables (fatigue, facteurs psychologiques/psychiatriques, inflammation ayant une autre origine, etc.). Finalement, quelques pistes concernant l'origine des difficultés cognitives sont discutées, en précisant que nos connaissances scientifiques restent actuellement incomplètes.

Compenser ou entraîner les fonctions cognitives impactées

Les trois séances suivantes abordent les domaines cognitifs fréquemment touchés dans un Covid long: la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives. La deuxième séance présente les différentes mémoires et propose des stratégies d'apprentissage tout en expliquant aux participants que l'origine de leurs difficultés n'est toutefois pas mnésique mais attentionnelle. La troisième séance traite de l'attention. Des liens sont faits avec la vie quotidienne/professionnelle pour qu'ils apprennent à identifier les situations de surcharge mentale et à réduire le nombre de stimuli ou encore à prioriser leur attention.¹³ Les jeux de société et/ou informatisés variés sont recommandés car ils représentent une manière ludique de s'entraîner. Lors de la quatrième séance, les participants expérimentent les différentes facettes des fonctions exécutives (inhibition, initiation, etc.). La résolution de problème apprend aux participants à se fixer des buts et à optimiser les moyens de les atteindre (Goal management training). Ils sont aussi encouragés à planifier leurs activités en faisant attention à se ménager, en alternant les activités coûteuses en énergie avec celles qui les ressource ou à déléguer en cas de surcharge. Ces conseils permettent d'améliorer la productivité et de gérer son temps efficacement en fonction de l'énergie du moment comme dans le PACING, recommandé au niveau des activités physiques.¹⁴ Chaque séance cognitive se termine par une proposition d'exercices à faire à la maison.

Stratégies pour gérer la fatigue, le sommeil, le stress et les émotions

Plusieurs outils issus d'un manuel sur la gestion de l'insomnie et de la fatigue sont présentés aux participants lors de la cinquième et dernière séance. L'objectif est de leur apprendre à reconnaître les signes de fatigue, à s'observer pour identifier les activités permettant de se ressourcer, à améliorer leur hygiène du sommeil et à apprendre à gérer leur stress

TABLEAU 2**Séances de remédiation cognitive**

Le tableau présente les thèmes, objectifs, outils et méthodes des 5 séances proposées pour faire face au Covid long.

1. Connaissances sur le Covid long*Objectifs:*

- Valider les symptômes ressentis et leur fluctuation
- Aiguiser l'esprit critique
- Orienter vers des sources d'information pertinentes
- Informer sur les hypothèses actuelles de l'origine d'un Covid long
- Expliquer l'origine multifactorielle des symptômes neuropsychologiques ressentis
- Montrer que la science progresse et les efforts qui sont faits pour comprendre les processus sous-jacents ainsi que les moyens de les traiter
- Rester humble en reconnaissant que l'on n'a pas encore assez de recul pour évaluer le pronostic à long terme

Méthodes et outils

- Psychoéducation à partir des éléments trouvés dans la littérature
- Plateforme RAFAEL développée aux HUG (www.rafael-postcovid.ch)
- Sondage sur le télétravail et son impact sur la fatigue
- Livre de Nicolas Franck (psychiatre) sur les effets psychologiques de la pandémie (isolement notamment)

2. Mémoire*Objectifs*

- Présenter les différentes mémoires et l'impact qu'une atteinte cérébrale peut avoir sur certaines d'entre elles
- Expérimenter sa mémoire et observer qu'un encodage plus élaboré mène à une amélioration des performances
- Édicter les facteurs liés au style de vie qui permettent d'optimiser sa mémoire (bouger, dormir, rester connecté socialement, etc.)
- Apprendre à utiliser des stratégies de compensation (optimiser l'encodage et la récupération avec un apprentissage distribué, espacé, avec une réduction des erreurs, une sémantisation, une catégorisation, une réduction, etc.)

Méthodes et outils

- Atelier Mémoire développé pour les portes ouvertes de l'UNIL-EPFL 2016 (collaboration entre l'Éprouvette, la FCUE et le CLM)
- Matériel conçu pour les prises en charge CareMENS du CLM, intégrant le programme canadien MEMO+¹⁵
- Exercices à faire à la maison pour entraîner les stratégies mnésiques proposées

3. Attention*Objectifs*

- Présenter les différentes formes d'attention et l'impact d'une atteinte cérébrale sur ces dernières
- Faire les liens entre la mémoire et l'attention et expliquer l'impact des troubles attentionnels sur la mémoire
- Donner des stratégies pour optimiser l'attention soutenue (par exemple, diminuer les sources de distraction)
- Apprendre à reconnaître les situations d'attention divisée et expliquer la priorisation attentionnelle¹⁴
- Prévenir le burnout en expliquant les différents types de symptômes qui le caractérise
- Exposer les facteurs liés au style de vie qui permettent d'optimiser les réserves cérébrale et cognitive

Méthodes et outils

- Psychoéducation avec des exemples concrets de l'effet néfaste des interférences sur l'attention sélective
- Jeux de société ou informatisés pour entraîner l'attention
- Site internet «No Burn out» (www.noburnout.ch)
- Exercices d'observation à effectuer à la maison pour mesurer l'attention soutenue et gérer les situations d'attention partagée

4. Fonctions exécutives*Objectifs*

- Donner un aperçu général du contrôle exécutif à partir d'exemples
- Exposer les plaintes des patients ayant des difficultés exécutives
- Expérimenter différentes fonctions exécutives et établir des liens avec les activités quotidiennes
- Donner des stratégies de résolution de problème par étapes et buts successifs
- Apprendre à prioriser les activités et à déléguer
- Mesurer son énergie, éviter les tâches trop coûteuses et favoriser des activités permettant de se ressourcer

Méthodes et outils

- Exercices de remédiation cognitive pour les adultes cérébrolésés de Trevor Powell (aux éditions de Boeck)
- Outils d'optimisation de sa productivité et de gestion du temps (matrice d'Eisenhower pour gérer les priorités, loi de Hofstadter, d'Illich ou de Laborit, etc.)

5. Fatigue, sommeil, stress et émotions*Objectifs*

- Enseigner les bonnes pratiques pour optimiser son énergie et lutter contre la fatigue chronique
- Donner des conseils sur l'hygiène du sommeil et ses bienfaits
- Expliquer les effets du stress sur la cognition et donner des outils pour y faire face (cohérence cardiaque, méditation, etc.)
- Démystifier l'impact d'une maladie grave sur les émotions et les étapes pour arriver à accepter sa situation
- Terminer sur les concepts actuels de la psychologie positive pour retrouver un équilibre et donner un sens à sa vie

Méthodes et outils:

- Manuel d'évaluation et d'intervention pour traiter l'insomnie et la fatigue après un traumatisme craniocérébral de Marie-Christine Ouellet et collaborateurs: www.cirris.ulaval.ca/produits/insomnie-et-fatigue-apres-un-traumatisme-craniocerebral-manuel-devaluation-et-dintervention/
- Livre de Charly Cungi (psychiatre spécialisé en TCC) pour apprendre à gérer son stress
- Applications à installer sur son smartphone: cohérence cardiaque (App gratuite - RespiRelax+: <https://apkresult.com/en/respirelax-app>), méditation (Gratuit: méditation courtes de Christophe André: www.youtube.com/watch?v=BmTWfG98rJl; App payant - Petit Bambou: www.petitbambou.com)
- La dépression dans le monde selon l'OMS: www.who.int/fr/health-topics/depression
- Les 5 étapes du deuil selon Elisabeth Kübler-Ross (psychiatre suisse-américaine).
- 7 clés pour prévenir la dépression (article paru dans Cerveau & Psycho: www.cerveauetpsycho.fr/sd/bien-etre/7-cles-pour-prevenir-la-depression-24164.php)

(tableau 2). Durant la pause, les participants sont encouragés à prendre quelques minutes pour respirer à l'extérieur, faire quelques mouvements de yoga, socialiser et s'hydrater. Pour clore le programme, l'impact d'une maladie grave sur les émotions est également abordé en présentant les différentes étapes psychologiques par lesquelles passe un patient avant de pouvoir accepter sa maladie et retrouver un équilibre positif. Selon les méthodes développées en psychologie positive, les participants sont incités à réfléchir aux aspects positifs de leur situation: en l'occurrence, l'opportunité de prendre le temps de s'occuper de soi pour découvrir les activités qui favorisent son bien-être.

PARTICIPATION ET PERSPECTIVES POUR LE FUTUR

Dans le cadre de la filière Covid long du CLM, nous avons constaté que les demandes et les attentes des personnes atteintes d'un Covid long sont nombreuses. Le format d'une prise en charge groupale sur inscription s'est avéré idéal car près d'un tiers des rendez-vous n'a pas pu être honoré pour différentes raisons (rechutes notamment). La plupart des participants ont donné des feedbacks positifs avec toutefois un bémol: «et pour la suite?». C'est effectivement une question à laquelle notre société va devoir répondre...

CONCLUSION

Le CLM a mis en place une filière Covid long qui a obtenu un franc succès avec près d'une vingtaine de patients adressés chaque mois depuis son ouverture. La filière mise en place permet de trier les patients selon la sévérité de leur tableau

neuropsychologique. Elle propose une prise en charge groupale qui leur a permis de se sentir reconnus et soutenus dans leurs difficultés, d'échanger entre eux et de recevoir des conseils pragmatiques pour fonctionner au mieux dans leur vie quotidienne, en attendant l'avènement de traitements étiologiques.

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

ORCID ID :

M. Bieler-Aeschlimann: <https://orcid.org/0000-0003-2271-9334>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une filière Covid long a été créée au Centre Leenaards de la mémoire du CHUV en réponse à une demande croissante.
- Une évaluation multidisciplinaire permet de caractériser les plaintes des patients et de déterminer un profil clinique pour proposer une prise en charge adaptée.
- Un programme de remédiation cognitive en 5 séances a été spécialement conçu pour répondre aux besoins et aux questionnements des patients atteints d'un Covid long.
- La filière offre également un accompagnement et un espace d'écoute à des individus qui se sentent souvent peu soutenus et/ou reconnus.

1 Mattioli F, Stampatori C, Righetti F, et al. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *J Neurol*. 2021 Dec;268(12):4422-8. DOI: 10.1007/s00415-021-10579-6.

2 Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021 Sep;39:101044. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101044.

3 **Voruz P, Cionca A, Jacot de Alcântara I, et al. Functional connectivity underlying cognitive and psychiatric symptoms in post-COVID-19 syndrome: is anosognosia a key determinant? *Brain Commun*. 2022 Mar 9;4(2):fcac057. DOI: 10.1093/braincomms/fcac057.

4 Nehme M, Braillard O, Alcoba G, et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):723-5. DOI: 10.7326/M20-5926.

5 Damian D, Rouaud O, Draganski B, et al. Memory center: The Lausanne model. *Clinical and Translational Neuroscience*. 2018 May;2(1):1-8. DOI: 10.1177/2514183X18773482.

6 Verdon V, Candal-Zürcher A. Appréciation du degré de gravité en neuropsychologie et estimation de la capacité de travail. *Neuropsychologie Clinique et Appliquée*. 2021 Déc;4:82-93. DOI: 10.46278/j.nacn.202104292.

7 Palladini M, Bravi B, Colombo F, et al. Cognitive remediation therapy for post-acute persistent cognitive deficits in COVID-19 survivors: A proof-of-concept study. *Neuropsychol Rehabil*. 2022 May 18;1-18. DOI: 10.1080/09602011.2022.2075016.

8 Hagen BI, Lerdal A, Søråas A, et al. Cognitive rehabilitation in post-COVID-19 condition: A study protocol for a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2022 Nov;122:106955. DOI: 10.1016/j.cct.2022.106955.

9 Sacks-Zimmerman A, Bergquist TF, Farr EM, Cornwell MA, Kanelopoulos D. Rehabilitation of Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Long COVID: Position Statement. *Arch Phys Med Rehabil*. 2023 Feb;104(2):350-4. DOI: 10.1016/j.apmr.2022.10.001.

10 *Brioschi Guevara A, Bieler M, Altomare D, et al. Protocols for cognitive enhancement. A user manual for Brain Health Services-part 5 of 6. *Alzheimers Res Ther*. 2021 Oct 11;13(1):172. DOI: 10.1186/s13195-021-00844-1.

11 Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, et al. Waning of SARS-CoV-2 booster viral-load reduction effectiveness. *Nat Commun*. 2022 Mar 4;13(1):1237. DOI: 10.1038/s41467-022-28936-y.

12 Sullivan BN, Fischer T. Age-Associated Neurological Complications of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2021 Aug 2;13:653694. DOI: 10.3389/fnagi.2021.653694.

13 Bier B, de Boysson C, Belleville S. Identifying training modalities to improve multitasking in older adults. *Age (Dordr)*. 2014 Jul;36(4):9688. DOI: 10.1007/s11357-014-9688-2.

14 *Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):133-46. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.

15 Belleville S, Hudon C, Bier N, et al. MEMO+: Efficacy, Durability and Effect of Cognitive Training and Psychosocial Intervention in Individuals with Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Apr;66(4):655-63. DOI:10.1111/jgs.15192.

* à lire

** à lire absolument

Essais pharmacologiques sur les traitements des symptômes neuropsychiatriques du post-Covid

Revue narrative de la littérature

NOÉMIE LEJAY^{a,*}, PAOLO SALVIONI CHIABOTTI^{a,*}, AURÉLIE DUCROT^b, GILLES ALLALI^a et MAYSSAM NEHME^b

Rev Med Suisse 2023; 19: 984-91 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.827.984

La prévalence du syndrome post-Covid est évaluée à 10% dans la population générale. Les symptômes neuropsychiatriques, fréquents (jusqu'à 30%), peuvent sévèrement affecter la qualité de vie des patients qui en sont atteints et, notamment, en réduisant significativement leur capacité de travail. À ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux pour le syndrome post-Covid, en dehors des traitements symptomatiques. C'est pourquoi, un grand nombre d'essais thérapeutiques concernant le post-Covid sont en cours depuis 2021. Un certain nombre d'entre eux ciblent les symptômes neuropsychiatriques en se basant sur les diverses hypothèses physiopathologiques élaborées sur le post-Covid. L'objectif de cette revue narrative est d'établir un état des lieux des essais thérapeutiques en cours ciblant les symptômes neuropsychiatriques du post-Covid.

Pharmacological trials evaluating treatment options for neuropsychiatric symptoms in post-COVID A narrative review

Post-COVID prevalence is estimated at 10% in the general population. The neuropsychiatric symptoms, which are frequent (up to 30%), can severely affect the quality of life of patients affected by this condition, notably by significantly reducing their working ability. To date, no pharmacologic treatment is available for post-COVID, apart from symptomatic treatments. A large number of pharmacological clinical trials for post-COVID are underway since 2021. A number of these trials targets neuropsychiatric symptoms, based on the various underlying pathophysiological hypotheses. The objective of this narrative review is to provide an overview of these ongoing trials targeting neuropsychiatric symptoms in post-COVID.

INTRODUCTION

Un grand nombre de personnes initialement infectées par le SARS-CoV-2 présentent de multiples symptômes persistants, regroupés sous l'appellation de Covid long ou, selon les directives de l'OMS, «affection post-Covid-19».¹ La prévalence des

symptômes post-Covid ou du Covid long est estimée à 10%² en général, bien que certaines études aient démontré une prévalence de certains symptômes, jusqu'à 50% à 6 mois ou 1 an après l'infection.^{3,4} Les plaintes neurologiques, cognitives et psychiatriques sont fréquentes (jusqu'à 30% d'incidences cumulées à 6 mois⁵) et ont un retentissement majeur sur les capacités fonctionnelles (notamment, la capacité de travail) et la qualité de vie.

Des plateformes médicales de prise en charge dédiées comme la plateforme suisse romande RAFAEL (www.rafael-postcovid.ch) avec agent conversationnel⁶ ont été mises en place, afin de favoriser l'autogestion et améliorer la reconnaissance des symptômes et les connaissances à ce sujet. La plateforme permet le recueil d'informations de la part des patients et les oriente vers une prise en charge adaptée ou des consultations spécialisées dans leur réseau de soins.

La prise en charge thérapeutique actuelle repose sur 3 piliers principaux: le traitement symptomatique, la rééducation adaptée, quand indiquée, et la prise en charge interdisciplinaire avec l'accompagnement de tous les symptômes et leur retentissement sur le quotidien.^{7,8}

À ce jour, il n'existe aucun traitement pharmacologique établi du post-Covid. Afin de pouvoir fournir de telles options thérapeutiques, des essais cliniques sont en cours. La plupart d'entre eux se basent sur les principales hypothèses physiopathologiques explorées à ce jour, à savoir une dysrégulation immunitaire (avec la modification des populations lymphocytaires, du profil cytokinique, une réactivation de virus latents tels que l'EBV (virus d'Epstein-Barr) ou le HHV6 (herpès virus humain de type 6) et une augmentation des auto-anticorps circulants), une dysfonction endothéliale liée à des troubles de la coagulation (avec formation de microthrombi), ou la persistance de particules virales dans l'organisme avec une activation microgliale.^{2,9-11} Enfin, des facteurs génétiques, hormonaux et/ou auto-immuns pourraient être associés au risque de développer un post-Covid après une infection.¹²

Toutefois, l'absence de marqueurs biologiques du post-Covid rend difficile l'évaluation de l'efficacité d'un traitement, notamment pour les symptômes neuropsychiatriques, qui sont appréciés soit par des échelles auto-évaluatives, telles l'HAD (Hospital Anxiety and Depression scale), la BDI (Beck Depression Inventory), ou l'EuroQol-5D (European Quality

^a Centre Leenaards de la mémoire, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^bService de médecine de premier recours, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève
noemie.lejay@chuv.ch | paolo.salvioni@chuv.ch | aurelie.ducrot@hcuge.ch
gilles.allali@chuv.ch | mayssam.nehme@hcuge.ch

*Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

of Life 5 Dimensions 5), soit des tests cognitifs, tels le MoCA (Montreal Cognitive Assessment) ou le MMSE (Mini Mental Status Examination).

La prudence est de mise dans l'interprétation des résultats obtenus à l'aide de ces différentes échelles mais ce chemin se doit d'être parcouru. Les essais thérapeutiques pourraient éclairer la communauté scientifique sur les hypothèses pathophysiologiques sous-jacentes avec de potentielles thérapies à proposer aux patients atteints de complications neuropsychiatriques du post-Covid. Cet article a pour objectif de mettre en lumière les essais thérapeutiques en cours ciblant spécifiquement les symptômes neuropsychiatriques.

MÉTHODOLOGIE

Une revue de la littérature scientifique a été réalisée afin d'identifier les essais pharmacologiques en cours concernant les complications neuropsychiatriques du post-Covid. Une recherche bibliographique des essais cliniques publiés a été menée sur Pubmed en combinant les mots MeSH «long COVID» ou «post-COVID syndrome» ou «post-acute sequelae of SARS-CoV-2» ou «PASC» ou «persistant COVID» ou «post COVID» ou «enduring COVID-19» ou «long-haul COVID» ou «long-tail COVID» ainsi qu'une recherche des essais thérapeutiques en cours sur le site américain <https://clinicaltrials.gov>, le registre européen European Union Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu/) et la plateforme WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, www.who.int/clinical-trials-registry-platform).

Les détails de ces essais ont été passés en revue par deux auteurs de cet article (Lejay et Salvioni Chiabotti) et les données principales extraites lorsque disponibles (designs, résultats). Un classement des essais cliniques selon l'hypothèse physiopathologique a ensuite été établi.

Les critères d'inclusion sont les sujets humains atteints de complications neuropsychiatriques du post-Covid, âgés de 18 ans et plus, les essais cliniques impliquant des interventions visant à traiter les complications neuropsychiatriques du post-Covid avec le statut d'essai en cours ou terminé au moment de la recherche documentaire. Les critères d'exclusion sont les sujets non humains; les essais cliniques non liés aux complications neuropsychiatriques du post-Covid, les interventions non pharmacologiques, les études non interventionnelles, les interventions liées à la prophylaxie pré ou postexposition au SARS-CoV-2, les essais ayant le statut «retiré» et enfin, les études qui n'étaient ni en anglais ni en français ou dont les informations étaient trop lacunaires.

RÉSULTATS

À partir de la première liste de 133 études établies, 32 ont été retenues (soit 24% de la liste initiale), dont les caractéristiques sont résumées dans l'**annexe**. À l'heure de la rédaction de cet article (décembre 2022), 23 études (82%) étaient en cours, 7 (22%) étaient terminées (5 ont donné lieu à une publication), 1 était en pause et pour 1, le recrutement n'était pas encore commencé.

Traitements immunomodulateurs

Une série d'études vise à modifier la dysrégulation immunitaire, en utilisant différentes approches, en phase aiguë de l'infection par le SARS-CoV2. Aux HUG, une étude randomisée et en double aveugle a été débutée, évaluant l'efficacité du témélímab (NCT05497089). Ce dernier est un anticorps monoclonal ciblant la protéine HERV-W ENV¹³ identifiée chez 25 à 50% des personnes infectées par le SARS-CoV-2¹⁴ et qui serait responsable de la persistance d'un état inflammatoire et de certains symptômes neuropsychiatriques, comme des troubles cognitifs et anxiodépressifs.¹¹ Cette étude multicentrique a été l'une des premières en Suisse. Des sites partenaires ont été ouverts dans toute la Suisse, en Espagne et en Italie, et une collaboration pour le recrutement a lieu entre les HUG et Unisanté (Lausanne). Le protocole consiste en l'administration de six perfusions de témélímab à intervalles de 4 semaines comparées à un traitement placebo.

L'étude (NCT05445674), de petite taille (n = 50), évalue l'effet immunomodulateur des échanges plasmatiques (6 séances sur 17 jours) sur différents scores neurologiques (NeuScreen fluency test et échelle MEF-30) et psychiatriques (HAD), à l'inclusion, à la fin des échanges et 90 jours après l'inclusion. Dans la même lignée, l'effet des immunoglobulines intraveineuses (IVIg) et de la méthylprednisolone est en cours d'évaluation sur un échantillon de 60 patients (NCT05350774), à l'aide d'une brève évaluation neuropsychologique, du MoCA, de l'échelle de dépression et d'anxiété PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) et d'un autoquestionnaire composite C19-YRS (CoVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale).

Deux études américaines, ExoFlo (NCT05116761) et Allogneic HB-adMSCs (NCT05126563), ont pour objectif d'évaluer l'efficacité des cellules souches mésenchymateuses sur les symptômes neuropsychiatriques, en utilisant respectivement les échelles EuroQol-5D et une échelle analogue de symptômes neurologiques. Une autre étude américaine (NCT05346120) vise à évaluer l'efficacité sur les symptômes dépressifs d'un traitement par cellules stromales allogéniques de la moelle, en faisant l'hypothèse que les symptômes neuropsychiatriques sont dus à une réponse inflammatoire excessive.

Une autre approche immunomodulatrice est également à l'étude, en Finlande, dans l'essai SOLIDARITY PLUS (NCT05220280) et évalue, en phase aiguë, un traitement par anticorps monoclonal anti-TNF α (infliximab) et/ou par inhibiteur des tyrosines kinases (imatinib) sur un échantillon de 400 participants. La persistance de symptômes, après une infection, est par la suite évaluée avec un questionnaire spécifique à 6 mois, 1 an et 2 ans de l'infection initiale, ainsi que la qualité de vie utilisant l'échelle EuroQOL-5D-5L.

L'étude (NCT04705831) emploie le conestat alpha (Rucnest), un inhibiteur de la voie classique du complément (inhibiteur de la C1 estérase), déjà employé dans l'angio-œdème héréditaire, sur une petite cohorte (n = 40), une durée de 19 semaines et avec de multiples critères de jugement cognitifs (évaluation globale, fonctions exécutives, attention, langage, mémoire épisodique verbale et fonctions

visuospatiales et visuoconstructives), neurologiques (status complet, auto-évaluation des migraines par les formulaires MIDAS (Migraine Disability Assessment) et HIT (Headache Impact Scale)) ainsi que psychiatriques (BDI: Beck Depression Inventory).

Enfin, dans une étude monocentrique milanaise,¹⁵ un traitement anticytokinique en phase aiguë par anakinra (antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1 β (IL-1 β)) et/ou tocilizumab (anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs de l'IL-6) a démontré une efficacité sur une échelle de sévérité de dépression autoadministrée (ZSDS, Zung Self-rating Depression Scale; $F = 3,67$; $p = 0,0298$), à 3 mois de l'infection, sans modifier les symptômes présumés post-traumatiques dans les deux groupes ($F = 11,82$; $p < 0,001$).¹⁵

Traitements vasoactifs, anti-inflammatoires et antiviraux

Phase aiguë de l'infection

Une étude suisse conduite aux HUG, CADOVID (NCT05305508), incluant 74 participants fait l'hypothèse que le dobésilate de calcium (CaD) (sel de calcium de l'acide 2,5-dihydroxyphénylique) veinotonique, en phase aiguë, pourrait avoir un effet antiviral contre le SARS-CoV-2 et ainsi diminuer le risque de persistance de symptômes ou post-Covid.

L'étude finlandaise (SOLIDARITY, NCT04978259) consiste à évaluer l'effet, en phase aiguë, du remdésivir (un antiviral) et la persistance des symptômes à 1 et 2 ans de l'infection initiale sur un échantillon de 202 participants, à l'aide des mêmes autoquestionnaires et échelles utilisés dans SOLIDARITY-PLUS.

Phase post-infection

L'étude canadienne RECLAIM (NCT05513560) évalue l'efficacité de deux inhibiteurs de la phosphodiesterase, avec effet anti-inflammatoire et antiagrégant, l'ibudilast et la pentoxifylline, sur divers symptômes neuropsychiatriques, incluant notamment, un test cognitif (TestMyBrain) et des tests psychiatriques comme le PCL-5 pour le dépistage du syndrome de stress post-traumatique, le GAD-7 pour le trouble d'anxiété généralisée, le PHQ-9 pour une symptomatologie dépressive et le score groupé des items concernant la santé mentale de l'échelle permettant d'évaluer la qualité de vie (SF-36).

L'étude HEAL-COVID (NCT04801940), actuellement en phase III, vise à évaluer l'efficacité de l'apixaban, anticoagulant inhibiteur du facteur Xa, associé à l'atorvastatine chez des patients atteints de post-Covid à l'aide des questionnaires de dépression PHQ-2, d'anxiété GAD-2, des symptômes de stress post-traumatique PCL-2 et de qualité de vie EuroQol-5D.

Un autre essai, l'étude STRONGER (NCT04904536), vise cette fois à évaluer l'efficacité de l'atorvastatine seule, à la dose de 40 mg/jour sur une période de 18 mois, sur les fonctions cognitives des patients atteints de post-Covid en étudiant la vitesse de traitement avec le test SDMT (Symbol Digit Modalities Test) et le volume de substance blanche sur des séquences de diffusion à l'IRM.

L'étude STIMULATE-ICP (ISRCTN10665760) a pour objectif de mesurer et comparer l'efficacité de plusieurs traitements avec des mécanismes d'action différents sur une période de 84 jours, incluant 4 bras distincts: a) loratadine + famotidine; b) colchicine; c) rivaroxaban et d) un groupe contrôle. Des questionnaires de qualité de vie (EuroQol-5D), d'anxiété (GAD-7), de dépression (PHQ-9) et de fonctionnement cognitif (PDQ-5 et CFQ) sont utilisés.

Enfin, une étude tunisienne, dont les résultats ont été publiés en 2022 (PACTR202102867544936), incluant 290 patients, a mis en évidence que le sulodexide, mélange hautement purifié de glycosaminoglycanes composé d'héparine de bas poids moléculaire et de sulfate de dermatane, protecteur endothélial chez les sujets atteints de pathologies périphériques artérielles et veineuses, permettrait une diminution des troubles neurocognitifs chez les patients atteints de post-Covid. Au moment de l'inclusion, 13,2% des patients présentaient des troubles cognitifs (étant définis par un MMSE < 24). À la fin de l'étude, dans le bras traité par sulodexide, seuls 2,8% présentaient des troubles cognitifs (correspondant à 78,9% de rémission). En revanche, dans le groupe contrôle, le taux de rémissions était de 53,8% mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,08$).¹⁶

Traitements psychopharmacologiques

La vortioxétine, un antidépresseur et anxiolytique agissant comme un modulateur et un stimulateur de la sérotonine (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B} et antagoniste des récepteurs 5-HT_{1D}, 5-HT_{3A} et 5-HT₇) est en cours d'évaluation dans une étude canadienne (NCT05047952). Le traitement est administré sur une période de 8 semaines et les déficits cognitifs et les symptômes anxiodépresseurs en sont la cible thérapeutique principale.

L'étude suisse FamC (NCT05274477) menée à Bâle, évalue l'efficacité de la fampridine, un inhibiteur des canaux potassiques (approuvé en Suisse pour le traitement des troubles de la marche chez les patients atteints d'une sclérose en plaques), sur la mémoire de travail de patients atteints de post-Covid et ayant une plainte cognitive.

Une étude italienne, avec un petit échantillon ($n = 60$), dont les résultats sont parus en septembre 2021, a évalué l'efficacité de plusieurs ISRS (sertraline, citalopram, paroxétine, fluvoxamine et fluoxétine) sur la dépression et a mis en évidence que 92% des patients ayant reçu l'un de ces cinq traitements avaient des scores HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) diminués (HDRS à l'inclusion = $23,37 \pm 3,94$; HDRS post-traitement = $6,71 \pm 4,41$; $F = 618,90$; $p < 0,001$) par rapport aux personnes n'ayant pas reçu de traitement et ce, indépendamment du sexe, des antécédents psychiatriques et du type d'ISRS.¹⁷

Suppléments nutritionnels

Certaines études proposent des suppléments nutritionnels chez des patients atteints de post-Covid. Un premier essai, américain, monocentrique, vise à évaluer l'efficacité du

Niagen (chlorure de nicotinamide-riboside) (NCT04809974), un précurseur du coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) déjà à l'étude dans la prise en charge de la surcharge pondérale.¹⁸ Des tests psychométriques à 12 et 22 semaines, ainsi que sur les échelles de dépression et d'anxiété de Beck sont effectués.

Une autre approche à l'étude est une préparation adaptogène (c'est-à-dire supposée augmenter la capacité du corps à s'adapter aux différents stress), appelée ADAPT-232 (NCT04795557) et produite à base d'extraits de différentes plantes. Déjà à l'étude dans d'autres infections virales,¹⁹ l'efficacité de cette préparation est évaluée par un test attentionnel (d2), des autoquestionnaires psychiatriques (HAD et échelle d'anxiété d'Hamilton) et selon l'évaluation de la sévérité et de la durée du post-Covid, à 14 et 21 jours suivant la randomisation. Bien qu'officiellement terminée, aucun résultat n'est disponible à ce jour.

Faisant suite à une première analyse évaluant les effets sur la fatigue de l'énol-oxaloacétate anhydre (AEO), un métabolite de différents processus biochimiques (NCT04592354) est évalué sur un petit échantillon de 43 patients.²⁰ Une deuxième analyse comprenant le BDI est annoncée.

Afin de restaurer l'altération présumée du microbiote intestinal chez les patients atteints de post-Covid, une étude en cours évalue la prise d'une formule supposée moduler le microbiote intestinal, et appelée SIMO1 (NCT04950803), sur un échantillon de 280 participants. La survenue de différentes comorbidités, notamment neurologiques et psychiatriques à 6 et 24 mois, est évaluée.

Dans le même registre, une étude québécoise s'intéresse à l'effet sur la GAD-7 d'un traitement à base de probiotiques (NCT05080244), à 30 et 90 semaines de leur inclusion.

Un essai randomisé américain compare, quant à lui, la prise d'un mélange d'antioxydants (glutathion réduit et N-acétylcystéine) et coenzyme (acide alpha-lipoïque) à l'aide du formulaire de qualité de vie SF-36, qui comprend plusieurs items de santé psychique et la qualité de vie (NCT05371288).

Afin de pallier la dysfonction mitochondriale présumée en cause dans la physiopathologie du post-Covid, une équipe danoise a inclus 121 patients dans une étude comparant les effets du coenzyme Q10 (CoQ10, qui joue un rôle clé dans la respiration aérobie et le transport mitochondrial, CT04960215) sur différents points d'une échelle auto-évaluative développée à cet effet et d'une échelle globale (EuroQol-5D) à 6, 10, 16, et 20 semaines. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence, bien que les 2 groupes aient montré une évolution positive depuis leur inclusion et une tendance à une amélioration des symptômes neurologiques avec la prise du CoQ10.²¹

Une étude australienne évalue l'efficacité du MediCabilis à 5% (NCT04997395), un type de cannabidiol (CBD), agent non psychoactif du cannabis, dans une étude avec un petit échantillon (n = 12) pendant une durée de 21 semaines sur divers symptômes du post-Covid, incluant l'anxiété, la dépression, la qualité du sommeil et la cognition.

Dans une dernière étude, argentine, les effets d'extraits d'œufs et d'enveloppe d'oursins (comprenant de l'échinochrome A, NCT05531019) sont évalués à 30, 60 et 90 jours à l'aide de l'inventaire d'anxiété de Beck, de l'échelle BREF, d'un test de l'horloge et d'un bilan neuropsychologique relativement complet. Celui-ci comporte une évaluation des fonctions exécutives (Trail Making Test et test de Stroop), de l'empan verbal, des fonctions langagières (fluences littérale et sémantique, dénomination, compréhension verbale), des fonctions mnésiques (15 mots de Rey) et attentionnelles (test de King-Devick) ainsi qu'une échelle globale (ACE-R, Addenbrooke's Cognitive Examination Revised).

Autres approches

Le Zofin (NCT05228899), produit dérivé du liquide amniotique humain, est en cours d'étude aux États-Unis, afin d'évaluer ses potentielles capacités de suppresseur de l'activation cytokinique. Parmi les critères de jugement secondaires, l'efficacité de ce traitement sur les symptômes dépressifs est évaluée au moyen de l'échelle de dépression de Beck et d'un questionnaire de fatigue mentale.

La somatropine (NCT03554265), hormone de croissance, est en cours d'évaluation dans une étude américaine chez des patients avec antécédent de lésions cérébrales traumatiques (mTBI) qui reçoivent ce traitement pour une période de 6 mois et chez ceux présentant une symptomatologie de post-Covid (PASC), qui le reçoivent eux, pour une période de 9 mois. Entre autres, des tests cognitifs incluant le MoCA sont effectués à 6 mois d'intervalle. Notons également que dans cette même étude, une analyse du microbiote intestinal sera effectuée.

Une étude italienne, de petite taille (n = 34), PL-PC19 (NCT05311852), a évalué sur une période de 8 semaines, l'efficacité du complément alimentaire PEA-LUT sur le fonctionnement frontal et la transmission GABAergique (NCT05311852). En outre, un test MoCA et une BREF (Batterie Rapide d'Efficience Frontale) sont effectués chez les patients inclus, à l'inclusion et après 8 semaines de traitement.

Enfin, une étude suédoise évalue l'efficacité du recours à l'oxygénothérapie hyperbare (NCT04842448) sur certains symptômes neuropsychiatriques en utilisant notamment l'autoquestionnaire EuroQol-5D. Mentionnons qu'une étude rétrospective, parue en novembre 2021, dont la taille d'échantillon est petite (n = 10), a démontré que cette thérapie, effectuée 1 x/jour (sessions de 1 heure 45 à 2,4 atmosphères) et pendant 10 jours, avait permis une amélioration statistiquement significative sur la cognition globale (p = 0,0137; d ≈ -1,07) et diverses fonctions cognitives, incluant les fonctions exécutives (p = 0,0039; d = -1,06), l'attention (p = 0,0020; d = -1,2), la vitesse de traitement de l'information (p = 0,0059; d = -1,25) et les fonctions verbales (p = 0,0098; d = -0,92).²² Une autre étude, prospective, sur un échantillon plus significatif (n = 73) avait, quant à elle, démontré un effet sur les fonctions exécutives et attentionnelles (d = 0,477; p = 0,04 et d = 0,463; p = 0,05 respectivement), mesurées à l'aide d'une batterie informatique standardisée (Mindstreams computerized cognitive testing).²³

DISCUSSION ET CONCLUSION

Si les très nombreuses cibles des essais pharmacologiques permettent de questionner les différentes hypothèses physiopathologiques sur plusieurs points (par exemple, l'anakinra, le tocilizumab, les IVIg, la méthylprednisolone ou les plasmaphérèses en termes d'immunomodulation) et d'aider ainsi à la compréhension de cette pathologie fréquente et bien établie, les critères de jugement différents, l'utilisation de nombreux questionnaires auto-évaluatifs et les échantillons parfois disparates (tant en termes de tailles que de démographies) représentent une limitation majeure à leur évaluation et comparaison. De plus, les hypothèses avancées et les stratégies proposées étant souvent innovantes, ces essais semblent plutôt représenter la phase initiale de la pharmacothérapie du post-Covid. Toutefois, ceci pourrait permettre d'étendre le champ d'application de ces interventions à d'autres pathologies postinfectieuses, comme le syndrome de fatigue chronique.²

En outre, l'émulation de ces nombreuses approches laisse entrevoir des espoirs aux patients atteints du syndrome post-Covid. Ces différents essais, s'ils s'avèrent efficaces, pourraient venir compléter les différentes prises en charge non pharmacologiques déjà en place et renforcer ainsi le caractère interdisciplinaire de cette approche.

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

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Une revue de la littérature scientifique a été réalisée afin d'identifier les essais pharmacologiques en cours concernant les complications neuropsychiatriques du post-Covid. Une recherche bibliographique des essais cliniques publiés a été menée sur Pubmed en combinant les mots MeSH «long COVID» ou «post-COVID syndrome» ou «post-acute sequelae of SARS-CoV-2» ou «PASC» ou «persistant COVID» ou «post COVID» ou «enduring COVID-19» ou «long-haul COVID» ou «long-tail COVID» ainsi qu'une recherche des essais thérapeutiques en cours sur le site américain «clinicaltrials.gov», le registre européen European Union Clinical Trials Register, et la plateforme WHO International Clinical Trials Registry Platform.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Des essais cliniques sont en cours pour mieux comprendre la maladie et offrir de potentiels traitements aux patients atteints de post-Covid.
- Cet article montre le besoin de rester à la pointe des essais cliniques en cours, notamment dans une maladie sans traitement pharmacologique connu à l'heure actuelle.
- Ces essais pharmacologiques sont basés sur les différentes hypothèses physiopathologiques émises sur le post-Covid et vont permettre de les tester.
- D'autres essais sont attendus afin de confirmer les résultats préliminaires.

1 *Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022 Apr;22(4):e102-7.

2 **Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jan 13;1-14.

3 *Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):747-58.

4 *Taquet M, Dercon Q, Luciano S, et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021 Sep 28;18(9):e1003773.

5 *Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021 May 1;8(5):416-27.

6 Hôpitaux universitaires de Genève, RAFAEL plateforme post-COVID. RAFAEL, la plateforme d'information Post-COVID [En ligne]. (Cité le 9 février 2023). Disponible sur: www.rafael-postcovid.ch/rafael-la-plateforme-dinformation-post-covid

7 *Salmon Ceron D, Davido B, Tubiana R, et al. Les formes prolongées de la

COVID-19 ou COVID long: formes cliniques et prise en charge. *Med Mal Infect*. 2022 Jan 1;1(1):24-33.

8 **Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):129.

9 **Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain*. 2021 Dec 31;144(12):3576-88.

10 **Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science*. 2022 Jan 21;375(6578):267-9.

11 Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell*. 2022 Jul 7;185(14):2452-68.e16.

12 Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol* [En ligne]. 2021 Jun 23;12. (Cité le 1^{er} février 2023). Disponible sur: www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.698169

13 Hartung HP, Derfuss T, Cree BA, et al. Efficacy and safety of temelimab in multiple sclerosis: Results of a randomized phase 2b and extension study. *Mult Scler*. 2022 Mar;28(3):429-40.

14 Charvet B, Brunel J, Pierquin J, et al. SARS-CoV-2 induces human endogenous

retrovirus type W envelope protein expression in blood lymphocytes and in tissues of COVID-19 patients [En ligne]. New York: medRxiv, 2022. DOI: 10.1101/2022.01.18.21266111. (Cité le 9 février 2023). Disponible sur: www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.18.21266111v2

15 Benedetti F, Mazza M, Cavalli G, et al. Can Cytokine Blocking Prevent Depression in COVID-19 Survivors? *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021 Mar 1;16(1):1-3.

16 Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, et al. Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med* [En ligne]. 2022 May 12;9. (Cité le 2 décembre 2022). Disponible sur: www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.866113

17 Mazza MG, Zanardi R, Palladini M, Rovere-Querini P, Benedetti F. Rapid response to selective serotonin reuptake inhibitors in post-COVID depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022 Jan;54:1-6.

18 Conze D, Brenner C, Kruger CL. Safety and Metabolism of Long-term Administration of NIAGEN (Nicotinamide Riboside Chloride) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Healthy Overweight Adults. *Sci Rep*. 2019

Jul 5;9(1):9772.

19 Panossian A, Brendler T. The Role of Adaptogens in Prophylaxis and Treatment of Viral Respiratory Infections. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Sep 8;13(9):236.

20 Cash A, Kaufman DL. Oxaloacetate Treatment For Mental And Physical Fatigue In Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Long-COVID fatigue patients: a non-randomized controlled clinical trial. *J Transl Med*. 2022 Jun 28;20(1):295.

21 Hansen KS, Mogensen TH, Agergaard J, et al. High-dose coenzyme Q10 therapy versus placebo in patients with post COVID-19 condition: a randomized, phase 2, crossover trial. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Jan;24:100539.

22 Robbins T, Goneski M, Clark C, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention. *Clin Med*. 2021 Nov;21(6):e629-32.

23 Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2022 Jul 12;12(1):11252.

* à lire

** à lire absolument

	ANNEXE	Caractéristiques principales des études pharmacologiques évaluant les traitements sur les symptômes neuropsychiatriques du post-Covid					
BDI: Beck Depression Inventory; BREF: Batterie rapide d'efficacité frontale; CFQ: Cognitive Failure Questionnaire; C19-YRS: The COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale; EQ: endothelial quality index; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5; GAD-7: generalized anxiety disorder-7 items; HAD: Hospital and Anxiety Depression scale; HB-adMSCs: Hope Biosciences allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells; HDRS: Hamilton Rating Scale for Depression; HUI-3: Health Utilities Index-3 items; IES-R: Impact of Events Scale-Revised; iPCQ: Cost-effectiveness of integrated care pathway; MEF-30: questionnaire de dépistage de symptômes neurocognitifs à 30 items; MMSE: Mini Mental Status Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; PCFS: Sheehan Disability Scale, Post-Covid Functional Scale; PCL-2: PTSD Checklist-2 items; PDQ-5: Perceived Deficit Questionnaire-5 items; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9 items; POMS: Profile of Mood States; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; PSQIB: Pittsburgh Sleep Quality Index at Baseline; QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-7: score de qualité de vie-7 items; SF-12: score de qualité de vie-12 items; SF-36: score de qualité de vie-36 items; SHAPS: Snaith Hamilton Pleasure Rating Scale; VAS: échelle visuelle analogique; WHO-5: World Health Organization Wellbeing Scale, 5-item; ZSDS: Zung Self-Rating Depression Scale, 5-item; 6MWT:6 minutes Walk Test.							
Études	Populations	Interventions	Comparaisons	Critère(s) de jugement primaire(s)	Critère(s) de jugement secondaire(s) important(s)	État décembre 2022	Numéro d'identification et référence (si disponibles)
Traitements immunomodulateurs							
Témélumab	200 participants Suisse Phase II	Témélumab (1 x/mois pendant 6 mois)	Placebo	Token Motor Test, PROMIS Fatigue SF-7	Cognitive function verbal memory test, digit sequencing test, verbal semantic and letter fluency, Tower of London, BAC tests, SDMT, Perceived Deficits, GAD 7, PHQ-9, EQ-5D-5L	En cours	NCT05497089
Plasmaphérèse	50 participants Barcelone, Espagne Phase II	Plasmaphérèses (6 séances)	Placebo	Effets secondaires, PCFS et FSS	NEUScreen fluency test, MEF-30, HAD	En cours	NCT05445674
Immunotherapy for Neurological Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2	60 participants Maryland, États-Unis Phase II	IVIg (5 j) Méthylprednisolone (5 j)	Placebo	HUI-3	C19-YRS, MoCA et évaluation neuropsychologique brève, PROMIS	En cours	NCT05350774
HBPCOV02	80 participants Sugar Land, États-Unis Phase II	Allogeneic HB-adMSCs	Placebo	VAS: fatigue, brouillard cérébral, céphalées, troubles du sommeil, anosmie, agueusie, effets secondaires	PHQ-9, questionnaire qualité de vie	En cours	NCT05126563
Allogeneic marrow stem cells infusion	32 participants Houston, États-Unis Phase II	Allogeneic marrow stromal cells (MSCs)	Placebo	QIDS-SR, PROMIS (Health related quality of life and scales measuring fatigue, pain, anger, anxiety)	ND	En cours	NCT05346120
ExoFlo™	60 participants Austin, États-Unis Phases I/II	Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles	Placebo	6MWT, effets secondaires	EQ-5D	En cours	NCT05116761
SOLIDARITY Plus	400 participants Helsinki, Finlande Phase IV	Imatinib (14 j) Infliximab (1 dose)	Pas de traitement (open label)	EQ-5D-5L, symptômes du Covid long	ND	En cours	NCT05220280
Ruconest	40 participants Colorado, États-Unis Phase IV	Ruconest (conestat alpha)	Placebo	MoCA, BRIEF-A, RBANS, MIDAS, HIT, status neurologique, BDI	ND	En cours	NCT04705831
Blocage cytokinique	84 participants Milan, Italie Étude observationnelle	Anakinra et/ou tocilizumab	Pas de traitement (open label)	-	ZSDS, IES-R	Terminée	(15)
Traitements vasoactifs, anti-inflammatoires, antiviraux							
CADOVID	74 participants Genève, Suisse Phase II	Dobésilate de calcium (Doxium) 7 j dans la phase aiguë	Placebo	Réduction de la charge virale de SARS-Cov-2 entre J0 et J4, par PCR	Symptômes du Covid long, SF-12	En cours	NCT05305508
SOLIDARITY	202 participants Helsinki, Finlande Phase IV	Remdésivir 10 j	Pas de traitement (open label)	EQ-5D-5L, symptômes du Covid long	ND	En cours	NCT04978259

	ANNEXE	Caractéristiques principales des études pharmacologiques évaluant les traitements sur les symptômes neuropsychiatriques du post-Covid (suite)				
BDI: Beck Depression Inventory; BREF: Batterie rapide d'efficacité frontale; CFQ: Cognitive Failure Questionnaire; C19-YRS: The COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale; EQ: endothelial quality index; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5; GAD-7: generalized anxiety disorder-7 items; HAD: Hospital and Anxiety Depression scale; HB-adMSCs: Hope Biosciences allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells ; HDRS: Hamilton Rating Scale for Depression; HU-3: Health Utilities Index-3 items; IES-R: Impact of Events Scale-Revised; iPCQ: Cost-effectiveness of integrated care pathway; MEF-30; MMSE: Mini Mental Status Examination; MoCA Montreal Cognitive Assessment; PCFS: Sheehan Disability Scale, Post-Covid Functional Scale; PCL-2: PTSD Checklist-2 items; PDQ-5: Perceived Deficit Questionnaire-5 items; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9 items; POMS: Profile of Mood States; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; PSQIB: Pittsburgh Sleep Quality Index at Baseline; QIDS-SR: Quick inventory of Depressive Symptomatology; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-7: score de qualité de vie-7 items; SF-12: score de qualité de vie-12 items; SF-36: score de qualité de vie-36 items; SHAPS: Snath Hamilton Pleasure Rating Scale; VAS: échelle visuelle analogique; WHO-5: World Health Organization Wellbeing Scale, 5-item; ZSDS: Zung Self-Rating Depression Scale; 6MWT:6 minutes Walk Test						
Traitements vasoactifs, anti-inflammatoires, antiviraux (suite)						
RECLAIM	1000 participants Toronto, Canada, Phases II/III	Ibudilast (20 mg/j) pentoxifylline (400 mg 3 x/j)	Placebo	SF-36	Symptômes du Covid long, TestMyBrain (cognitive testing), PCL-5, GAD-7, PHQ-9, Mental Health Composite Score of the SF-36	En cours NCT05513560
HEAL-COVID	2631 participants Cambridge, Angleterre Phase III	Apixaban (2,5 mg/j sur 14 j) Atorvastatine (40 mg/j sur 12 mois)	Placebo	Survie à 12 mois après hospitalisation	PHQ-2, GAD-2, PCL-2, EQ-5D	En cours NCT04801940
STRONGER	400 participants Sydney, Australie Phase III	Atorvastatine (40 mg/j sur 18 mois)	Placebo	SDMT	IRM	En cours NCT04904536
STIMULATE-ICP	4500 participants Londres, Angleterre Phase III	1. Loratadine + famotidine 2. Colchicine 3. Rivaroxaban 4. No-drug (usual care) : as per usual standard of care	Usual care	Fatigue Assessment Scale (FAS) à 12 semaines	EQ-5D-5L, GAD-7, PDQ5, SF12, iPCQ, CFQ	En cours ISRCTN10665760
TUN-EndCOV Study	290 participants Tunisie, multicentrique	Sulodexide	Traitement non médicamenteux	Dysfonction endothéliale à 21 jours de suivi, EQI	MMSE	Terminé PACTR202102 867544936 (16)
Traitement psychopharmacologique						
Vortioxetine	200 participants, Ontario, Canada	Vortioxétine	Placebo	Empan verbal inversé à J0 et 8 semaines	SHAPS, PHQ-9, GAD-7, WHO-5, EQ-5D-5L, Sheehan Disability Scale, PCFS	En cours NCT05047952
FamC	44 participants, Bâle, Suisse	Fampridine	Placebo	Empan verbal inversé	Empan verbal, Red Button Task, Symbol Digit Modalities Test, SDM, Verbal episodic memory performance, Lexical ability, Bochner Matrizentest (BOMAT – standard), Subjective cognitive impairment	En cours NCT05274477
ISRS	60 participants Milan, Italie	1. Sertraline 2. Citalopram 3. Paroxétine 4. Fluvoxamine 5. Fluoxétine	Aucune	-	HDRS	Terminée (17)
Suppléments nutritionnels						
Niagen	100 participants Massachusetts, États-Unis Phase IV	Niagen 2 g	Placebo	Évaluation neuropsychologique	BDI, BAI	En cours NCT04809974
Adaptogènes	100 participants Tbilisi, Géorgie Phases II et III	ADAPT232	Placebo	Durée et sévérité Covid long, rémission symptômes, absentéisme	HAD, échelle d'anxiété d'Hamilton	Terminée NCT04795557

		ANNEXE		Caractéristiques principales des études pharmacologiques évaluant les traitements sur les symptômes neuropsychiatriques du post-Covid (suite)							
BDI: Beck Depression Inventory; BREF: Batterie rapide d'efficacité frontale; CFQ: Cognitive Failure Questionnaire; C19-YRS: The COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale; EQI: endothelial quality index; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions ; GAD-7: generalized anxiety disorder-7 items; HAD: Hospital and Anxiety Depression scale; HB-adMSCs: Hope Biosciences allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells ; HDRS: Hamilton Rating Scale for Depression; HUI-3: Health Utilities Impact of Events Scale-Revised; iPCQ: Impact of Events Scale-Revised; iPCQ: Cost-effectiveness of integrated care pathway; MEF-30; MMSE: Mini Mental Status Examination; MoCA Montreal Cognitive Assessment; PCFS: Sheehan Disability Scale, Post-Covid Functional Scale; PCL-2: PTSD Checklist-2 items; PDQ-5: Perceived Deficit Questionnaire-5 items; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9 items; POMS: Profile of Mood States; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; PSQIB: Pittsburgh Sleep Quality Index at Baseline; QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology; SDMT : Symbol Digit Modalities Test; SF-7: score de qualité de vie-7 items;SF-12: score de qualité de vie-12 items; SF-36: score de qualité de vie-36 items; SHAPS: Snaith Hamilton Pleasure Rating Scale; VAS: échelle visuelle analogique; WHO-5: World Health Organization Wellbeing Scale, 5-item; ZSDS: Zung Self-Rating Depression Scale; 6MWT:6 minutes Walk Test.											
Suppléments nutritionnels (suite)											
	AEO	40 participants Colorado, États-Unis	Anhydrous Enol-oxaloacetate 500 mg	Placebo	Questionnaire de fatigue	BDI	Terminée	NCT04592354 (20)			
	N-acétylcystéine (NAC), glutathion réduit (GSH) et acide alpha-lipoïque (ALA)	50 participants Californie, États-Unis Phase I	NAC, GSH et ALA	Supplément vitaminique et magnésium	Symptômes Covid long, rémission symptômes, SF-36	ND	En cours	NCT05371288			
	QVID	121 participants Aarhus, Danemark Phase II	Coenzyme Q10	Placebo	EQ-5D-5L, symptômes du Covid long	ND	Terminée	NCT04960215 (21)			
	Extrait d'œufs d'oursins et échinochrome A	60 participants Buenos Aires, Argentine	Extrait d'œufs d'oursins et échinochrome A	Placebo	BREF, test de l'horloge, évaluation neuropsychologique	ND	En cours	NCT05531019			
	Microbiome oral	280 participants Hong Kong	SIM01	Placebo	Survenue de comorbidités neurologiques et psychiatriques (entre autres)	ND	En cours	NCT04950803			
	PROVID-LD	618 participants Québec, Canada	Probiotiques	Placebo	Persistence Covid long	GAD-7	En pause	NCT05080244			
	Cannabidiol (CBD)	12 participants Double Bay, Australie Phase II	Cannabidiol	Pas de traitement (open label)	Effets indésirables	C19-YRS, GAD-7, PHQ-9	Terminée	NCT04997395			
Autres approches											
	Zofin	30 participants États-Unis, multiculturel Phases I/II	Zofin (amniotic fluid) J0, J4, J8	Placebo	Événements indésirables	Symptômes du Covid long, BDI, questionnaire de fatigue mentale	En cours	NCT05228899			
	Somatropine	83 participants avec antécédent de traumatisme crânien ou Covid long Gavelston, États-Unis	Somatropine (hormone de croissance) M0, M1 à 0.4 mg/j, M1 à 0.6 mg/j	Open label	Masse corporelle maigre mesurée par absorptiométrie X-Ra à double énergie Masse grasse mesurée par absorption X-Ra à double énergie	MoCA, POMS, PSQIB, BDI	En cours	NCT03554265			
	PL-PC19	34 participants Vipiteno, Italie	PEA-LUT (palmitoylethanolamide co-ultramicro-nized with antioxidant flavonoid luteolin, 2 x/j pendant 8 semaines)	Placebo	Test d'amplitude de l'inhibition intra-corticale à long intervalle	MoCA, BREF	Terminé	NCT05311852			
	Oxygène hyperbare	80 participants Stockholm, Suède Phase II	HBO ₂ 240 kPa, 90 min, max. 10 séances	Air 134 – 120 kPa, 90 min, max. 10 séances	SF-36	EQ-5D, sommeil réparateur	En cours	NCT04842448			

Covid long neuropsychiatrique et assurance invalidité (AI)

Dre ISABELLE DELÉVAUX^a, Dre CATHERINE DUQUENNE^a, Dr IOANNIS KOKKINAKIS^a et Pr BERNARD FAVRAT^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 992-3 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.827.992

Le Covid long et ses fréquentes manifestations neuropsychiatriques impactent la capacité des patients à retourner au travail et nécessitent souvent des aménagements du poste de travail antérieur. En raison de la durée des symptômes et des conséquences professionnelles, des démarches auprès de l'assurance invalidité (AI) peuvent s'avérer nécessaires. Parce que les symptômes persistants du Covid long sont souvent subjectifs et aspécifiques, le rapport médical à l'AI doit comprendre une description détaillée des répercussions fonctionnelles de ces manifestations.

Neuropsychiatric manifestations of post COVID-19 Syndrome and Disability Insurance (DI)

Long COVID, frequently associated to neuropsychiatric manifestations, impacts the ability of patients to return to work and often requires adjustments of the previous workstation. Due to the duration of the symptoms and the professional consequences, disability insurance (DI) procedures may be necessary. Because the persistent symptoms of Long COVID are often subjective and unspecific, the medical report to the DI should include a detailed description of the functional impact of these manifestations.

COVID LONG ET RETOUR AU TRAVAIL

Bien qu'il existe de grandes variations dans l'appréciation de la prévalence du Covid long dans la littérature médicale, avec des extrêmes allant de 3,3%¹ au Royaume-Uni à 43%² dans une métaanalyse mondiale récente, cette entité est maintenant bien reconnue. Cependant, les données concernant les répercussions du Covid long sur le retour au travail sont encore peu nombreuses. Par ailleurs, il est difficile d'évaluer spécifiquement au travers de celles-ci, les répercussions dues aux symptômes persistants (Covid long) versus les séquelles et/ou les complications de l'infection aiguë par le SARS-CoV-2, les deux tableaux étant souvent non différenciés dans les publications. Une revue systématique note que 29 à 47% des personnes en emploi avant de contracter le Covid-19 sont incapables de reprendre le travail.³ Ce dernier semble dépendre du temps écoulé depuis l'infection aiguë, de l'âge des patients, de l'hospitalisation ou pas en soins intensifs ainsi que du pays et de son système de soins.⁴ La rapidité de la prise en charge dans un programme de réhabilitation et la possibilité d'adapter le poste de travail sont aussi décrites, par d'autres auteurs, comme des facteurs prédictifs de retour au travail.^{4,5} La

fatigue et les troubles cognitifs sont les symptômes rapportés comme les plus limitants pour la reprise professionnelle.⁶

COVID LONG ET ASSURANCES-MALADIE

Les symptômes de Covid long sont toujours présents au-delà d'un an pour de nombreux patients.⁷ Il s'agit alors d'une atteinte à la santé que l'on peut qualifier de durable et qui peut donc, en cas d'incapacité de travail associée, justifier une demande de prestations auprès de l'assurance invalidité (AI). Peu de demandes de prestations ont été jusqu'alors déposées auprès des assurances-maladie par les patients présentant un Covid long. En Suisse, selon les chiffres de l'OFAS,⁸ 1764 personnes ont déposé une demande AI en 2021 pour des symptômes persistants du Covid-19. Une prestation a été allouée à 683 personnes (38%), sous forme de mesures de réadaptation dans 84% des cas, de rente dans 6% et d'autres prestations dans 10%. Pour 2022, les chiffres disponibles ne sont encore que partiels (sans le mois de décembre). Il y a eu 1795 demandes pour Covid long, soit une augmentation peu importante par rapport à l'année précédente, ce qui représente environ 2,5% des demandes annuelles à l'AI. Pour 2022, les prestations allouées ne sont pas encore connues. Les Pays-Bas sont l'un des rares autres pays qui communiquent, de manière facilement accessible, les demandes reçues pour Covid long par l'assurance-maladie. Ainsi, l'Employee Insurance Agency UWV, équivalent de l'AI, indique pour les 5 premiers mois de 2022, 736 demandes de prestations pour Covid long, ce qui représente 3% des demandes de prestations totales, avec 62% des patients reconnus comme en incapacité de travail totale. En France, jusqu'en septembre 2021, 2200 patients ont été reconnus comme souffrant d'une affection de longue durée suite à un Covid long mais il s'agit presque exclusivement de patients avec des séquelles ou des complications graves de l'infection aiguë (fibrose pulmonaire, accident vasculaire cérébral, encéphalopathie).

COVID LONG ET DEMANDE DE PRESTATIONS À L'AI

Les séquelles et les complications graves du Covid-19 sont susceptibles d'entraîner de lourdes conséquences fonctionnelles définitives à l'origine d'une incapacité de travail d'au moins 40% durant un an, ouvrant ainsi le droit à une rente. La demande de prestations AI peut alors être effectuée dès le 6^e mois d'évolution, afin de réduire au maximum les délais d'attente, le droit à une rente s'ouvrant 6 mois après son dépôt.

En ce qui concerne les symptômes persistants, une demande de prestations AI peut également être déposée à 6 mois si

^aUnité d'expertises médicales, Département vulnérabilités et médecine sociale, Unisanté, 1011 Lausanne
isabelle.delevaux@unisante.ch | catherine.duquenne@unisante.ch
ioannis.kokkinakis@unisante.ch | bernard.favrat@unisante.ch

les critères d'incapacité de travail d'au moins 40% et de probable durée des symptômes au-delà d'un an sont remplis, tout en sachant qu'en cas d'amélioration des symptômes avant qu'une année ne se soit écoulée, un retrait de la demande AI est possible, sans conséquence ultérieure. Dans le Covid long, lorsque l'incapacité de travail n'est pas totale, avec des limitations fonctionnelles se manifestant surtout par un manque d'endurance et une diminution d'efficacité, les mesures professionnelles pouvant être allouées par l'AI visent essentiellement à la conservation de l'emploi grâce à un aménagement du poste de travail (moins lourd, aménagement ergonomique) et du temps de travail (retour progressif, temps de récupération supplémentaire) si c'est possible dans l'emploi occupé et avec l'accord de l'employeur. Si le poste de travail ne permet pas d'adaptation, l'AI pourra proposer une reconversion. Les démarches auprès de l'employeur pour l'aménagement des horaires et du poste de travail peuvent évidemment être entreprises avant même le dépôt de la demande AI.

Le rapport médical du médecin traitant qui a examiné le patient est essentiel dans la démarche AI. Il doit décrire, au médecin de l'assurance, l'atteinte à la santé et ses répercussions potentielles dans l'activité professionnelle. Cependant, la rédaction de ce rapport peut être difficile pour le Covid long. S'agissant de symptômes surtout subjectifs, avec principalement une fatigue et des troubles cognitifs dans les atteintes neuropsychiatriques, parfois même sans preuve de l'infection par le SARS-CoV-2 (pas de test PCR réalisé) et sans anomalie biologique ni radiologique objectivable par les examens de pratique courante, mais avec une évolution des symptômes qui peut être fluctuante au cours de la même journée, l'appréciation des répercussions fonctionnelles peut être délicate. Le médecin doit alors essayer d'étayer au mieux les plaintes de son patient. Les symptômes doivent être quantifiés à l'aide de questionnaires. Ainsi, il existe différentes évaluations possibles pour l'asthénie (ECOG, EMIF-SEP, échelle de Chalder) et les troubles du sommeil (ISI, échelle d'Epworth). Il s'agit d'une évaluation qui reste subjective mais qui permet, en cas de résultats significativement anormaux, de réaliser des examens complémentaires (par exemple, une polysomnographie). Concernant les troubles cognitifs, ils peuvent également être explorés par des questionnaires QPC (questionnaire de plainte cognitive), MMS (mini-mental state) et MoCA (Montreal Cognitive Assessment). Le premier cité est une autoévaluation, les deux autres sont des tests objectifs. Dans le cas d'un Covid long, si les plaintes qui limitent le retour au travail sont essentiellement cognitives, un examen neuropsychologique peut se justifier même si les tests de dépistage que sont le MMS et le MoCA s'avèrent normaux. Cette évaluation devra comprendre des tests de validation des

symptômes. En cas d'atteinte neuropsychiatrique du Covid long, un avis psychiatrique systématique semble raisonnable afin de clarifier au mieux l'atteinte et la prise en charge thérapeutique. Tous les symptômes objectivables associés au Covid long neuropsychiatrique (dyspnée, intolérance à l'effort, anosmie, etc.) doivent être investigués pour documenter l'atteinte à la santé dans sa globalité et optimiser la prise en charge. Les répercussions des différentes limitations rapportées par le patient sur les activités quotidiennes seront ensuite analysées et décrites dans le rapport médical adressé à l'AI. Ainsi, le médecin traitant doit préciser si les symptômes de Covid long impactent les soins d'hygiène, l'entretien du domicile, l'éducation des enfants, les loisirs ou encore les contacts sociaux, ce qui permettra au médecin de l'AI d'évaluer l'importance et la cohérence des répercussions fonctionnelles de l'atteinte à la santé. Cette démarche demande ainsi beaucoup d'investissements pour le médecin de premier recours. Le bilan des atteintes somatiques et psychiques du Covid long peut cependant être réalisé par l'une des nombreuses consultations Covid long ouvertes dans toute la Suisse. Par ailleurs, souvent ces centres offrent également des programmes de réhabilitation pluridisciplinaires destinés aux patients avec un Covid long qui permettent d'optimiser la prise en charge thérapeutique et accompagner la reprise professionnelle.

CONCLUSION

Le Covid long a un impact sur le retour au travail mais également sur la capacité des patients à effectuer l'activité antérieure. Cette pathologie rentre ainsi dans le cadre des atteintes à la santé qui peuvent être durablement incapacitantes. Pour être reconnue comme telle, les symptômes des patients et leurs répercussions doivent être explicités et documentés au mieux par les médecins traitants dans les rapports médicaux communiqués à l'AI.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Un niveau de fatigue élevé et les troubles cognitifs sont les facteurs les plus limitants pour un retour au travail dans le Covid long.
- Un aménagement du poste de travail, de la charge de travail et des horaires est souvent nécessaire pour la reprise professionnelle.
- Les rapports médicaux pour l'assurance invalidité dans le cas de patients avec un Covid long doivent étayer les répercussions fonctionnelles des symptômes persistants.

1 Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 3 November 2022. Statistical bulletin. 3 novembre 2022.
2 Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, et al. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022 Nov 1;226(9):1593-607.
3 Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-CO-

VID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022 Mar;101:93-135.
4 **Gualano MR, Rossi MF, Borrelli I, et al. Returning to work and the impact of post COVID-19 condition: A systematic review. *Work*. 2022;73(2):405-13.
5 Brehon K, Niemeläinen R, Hall M, et al. Return-to-Work Following Occupational Rehabilitation for Long COVID: Descriptive Cohort Study. *JMIR Rehabil Assist Technol* [En ligne]. 2022 Sep 14;9(3):e39883. Dispo-

nible sur : <https://rehab.jmir.org/2022/3/e39883>
6 *Delgado-Alonso C, Cuevas C, Oliver-Mas S, et al. Fatigue and Cognitive Dysfunction Are Associated with Occupational Status in Post-COVID Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 16;19(20):13368. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph192013368>
7 Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaut P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long

COVID prospective e-cohort. *Nat Commun*. 2022 Apr 5;13(1):1812. DOI: 10.1038/s41467-022-29513-z.
8 Office fédéral des assurances sociales. Conséquences à long terme du COVID-19 : monitoring de l'assurance-invalidité (AI) [En ligne]. 20 février 2023. Disponible sur : www.bsv.admin.ch/bsv/fr/home/assurances-sociales/iv/grundlagen-gesetze/monitoring-langzeitfolgen.html

* à lire

** à lire absolument

Conduite diagnostique et thérapeutique du médecin traitant face au ressaut digital

MARWA SHAMS^a, JUSTINE LATTION^a et Dr SÉBASTIEN DURAND^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 994-7 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.827.994

Le ressaut digital est un signe clinique présent dans de multiples pathologies. Le doigt à ressort en est de loin la cause la plus fréquente. Le médecin traitant ne doit pas ignorer les nombreuses pathologies pouvant mimer ce diagnostic et les multiples formes de doigt à ressort. Le but de cet article est d'orienter le médecin traitant dans sa conduite diagnostique et thérapeutique face à un ressaut digital.

Diagnostic and therapeutic guidelines of trigger fingers for general practitioner

The jumping finger is commonly found clinical finding in various pathologies. However, trigger finger is the main cause. Therefore, the general practitioner should be aware of the differential diagnoses of jumping finger and the multiple presentation of trigger finger. This article aim is to guide the general practitioner diagnose and cure trigger finger.

QU'EST-CE QU'UN RESSAUT DIGITAL?

Afin de faciliter la démarche diagnostique et thérapeutique, nous proposons un arbre décisionnel qui permettra au médecin généraliste de reconnaître le doigt à ressort parmi les différents diagnostics différentiels et de réaliser une première prise en charge (figure 1).

Le ressaut digital se caractérise par un temps d'arrêt dans le mouvement de flexion ou d'extension d'un doigt, suivi de la reprise du mouvement qui s'achève de manière brusque lorsque l'obstacle a été surmonté.¹

L'expérience nous montre qu'il est important dans un premier temps de confirmer le ressaut digital et de ne pas le confondre avec un blocage sans ressaut dont les causes sont multiples et parmi lesquelles nous pouvons citer:

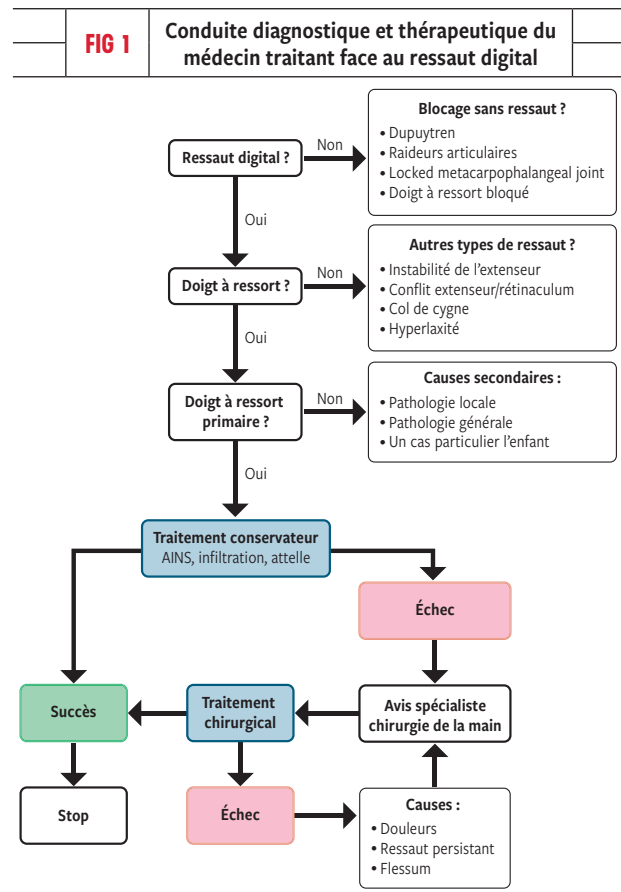
- Les raideurs digitales (post-traumatiques ou arthrosiques).
- La maladie de Dupuytren, fibrose rétractile de l'aponévrose palmaire entraînant une rétraction et une flexion progressive et irréductible des doigts. La palpation d'une bride et la présence d'un blocage complet de l'extension permettent d'en faire le diagnostic.²
- Le blocage de l'articulation métacarpo-phalangienne (locked

metacarpo-phalangeal joint). Dans cette pathologie peu fréquente, et à la différence du doigt à ressort bloqué, il n'y a pas d'antécédent de ressaut et il existe une complète liberté des articulations interphalangiennes.³

La difficulté du diagnostic réside dans le fait qu'un ressaut digital (quelle qu'en soit la cause) peut se transformer en un blocage digital comme on l'observe dans le doigt à ressort à un stade avancé. L'anamnèse, comme les antécédents de ressaut, aide alors grandement à avancer dans le diagnostic.

CAUSES DE RESSAUT DIGITAL

Le doigt à ressort est la principale cause de ressaut digital. Il est la conséquence d'une inadéquation et d'un conflit entre le



^aService de chirurgie plastique et de la main, Département de l'appareil locomoteur, Hôpital orthopédique, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
marwa.shams@chuv.ch | sebastien.durand@chuv.ch | justine.lattion@chuv.ch

diamètre des tendons fléchisseurs et celui du canal digital dans lequel ils coulisent, principalement au niveau de sa partie proximale, la poulie A1. Le ressaut est ressenti le plus souvent au niveau de la paume en regard de la tête métacarpienne, il est souvent accompagné de la présence d'un volumineux nodule de Notta.⁴ Il est présent lors de la flexion et/ou l'extension du doigt.

Le doigt à ressort est classé en cinq stades selon la classification de Quinnell:

0. mobilisation normale.
1. Ressaut ressenti lors de la mobilisation.
2. Blocage réductible en actif.
3. Blocage réductible en passif uniquement.
4. Blocage irréductible.

Les autres causes de ressaut digital sont:

- L'instabilité de l'appareil extenseur au dos de l'articulation interphalangienne ou métacarpo-phalangienne. Ici, on observe et on palpe une luxation de l'appareil extenseur lors des mouvements de flexion/extension de l'articulation.⁵ Au niveau métacarpo-phalangien, l'instabilité est liée à une insuffisance du système stabilisateur de l'appareil extenseur. Au niveau de l'interphalangienne proximale, il peut être lié à l'instabilité d'une bandelette latérale sur un volumineux nodule de Bouchard dans le cadre arthrosique.
- Le ressaut lié à la déformation du doigt en col de cygne. Cette déformation est définie par une hyperextension de l'articulation interphalangienne proximale et un flessum de l'articulation interphalangienne distale. Le ressaut est lié au brusque passage des ligaments rétinaculaires obliques sur le tubercule latéral de la tête de la première phalange et la partie proximale du ligament collatéral. La déformation caractéristique du doigt signale l'origine du ressaut.
- Une cause plus rare de ressaut correspond au conflit entre un tendon extenseur et le rétinaculum des extenseurs. Ce conflit a lieu entre le bord distal épaissi du rétinaculum et un tendon extenseur.⁶ Ici aussi, la palpation du ressaut au dos du poignet affirme le diagnostic.

Enfin, le ressaut digital chez les patients hyperlaxes prend des formes très variées. Ce qui le caractérise est son déclenchement de manière volontaire et le fait qu'il soit indolore.⁷ Il ne nécessite aucun traitement.

CAUSES DE DOIGT À RESSORT

Le doigt à ressort primaire (idiopathique) touche le plus souvent la femme après 50 ans. Les forces de friction exercées entre les tendons fléchisseurs et la première partie de la gaine des fléchisseurs (poulie A1) provoquent un épaississement de la poulie et des tendons fléchisseurs entraînant le conflit.⁴ Il existe toutefois des formes secondaires de doigt à ressort.

Les formes secondaires peuvent être locales et dues à une lésion négligée d'un tendon fléchisseur entraînant la formation d'un nodule cicatriciel et d'un ressaut.⁸ Citons également les doigts à ressorts secondaires à une tumeur intratendineuse, une malformation ou une variation anatomique ou encore une ténosynovite infectieuse.

Les formes secondaires peuvent être liées à une pathologie générale telle que la polyarthrite rhumatoïde,¹ le diabète,⁹ l'amylose, les mucopolysaccharidoses, les pathologies micro-cristallines, l'hypothyroïdie, l'ochronose, l'acromégalie.

Un cas particulier correspond au doigt à ressort chez l'enfant. Sa prévalence est maximale aux alentours de 1 an (3 pour 1000). Le pouce est touché dans 8 cas sur 10. Il est également dû à une inadéquation entre la taille des fléchisseurs et de sa gaine mais la cause du phénomène reste inconnue.¹⁰

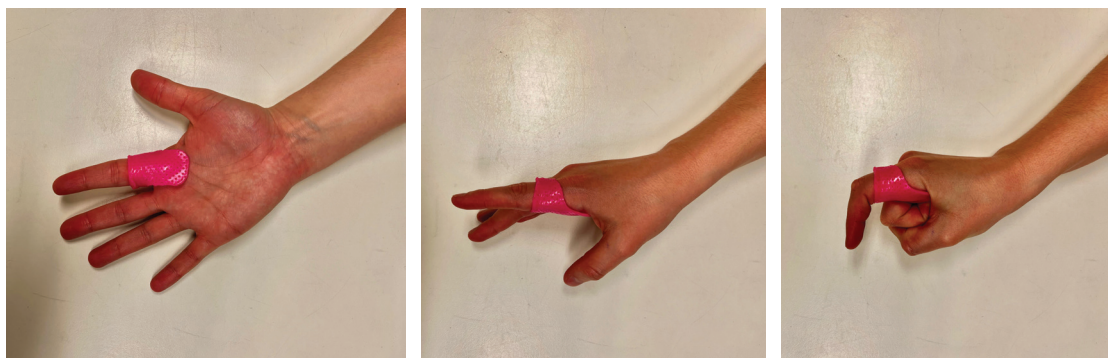
TRAITEMENT DU RESSAUT DIGITAL

Nous insisterons ici sur le traitement du doigt à ressort primaire, là où l'intervention du médecin traitant est fondamentale. Pour tous les autres ressauts ou en cas de blocage, l'avis d'un spécialiste de la main est très souvent nécessaire.

Dans le cas d'un doigt à ressort primaire, lorsque le ressaut est présent, un premier traitement conservateur peut être mis en place par le médecin généraliste. L'immobilisation par une attelle (figure 2), confectionnée en ergothérapie qui empêche la flexion de l'articulation métacarpo-phalangienne du doigt et donc le ressaut,¹¹ l'acupuncture,¹² les ultrasons, la thérapie par ondes de choc font partie des nombreux traitements qui ont été proposés, mais leur efficacité reste variable et il est difficile pour l'instant de les conseiller de façon

FIG 2 Attelle d'immobilisation

Ce type d'attelle, confectionnée en ergothérapie, empêche la flexion de l'articulation métacarpo-phalangienne du doigt et donc le ressaut.



formelle. Ces traitements alternatifs peuvent être proposés au patient qui ne souhaite pas d'infiltration ni de prise en charge chirurgicale dans un premier temps, tout en leur expliquant le peu de preuves existant sur leur efficacité. Le but de ces traitements étant de diminuer l'inflammation locale.

L'infiltration demeure le premier traitement avec un effet notable visible. Avec l'accord du patient, elle peut être effectuée en première intention, même s'il s'agit d'un geste invasif. L'infiltration de corticostéroïdes est effectuée en regard de la poulie A1. Il est important d'expliquer au patient que l'efficacité est souvent rapide mais parfois temporaire, avec un taux de récurrence de 30 % dans les 6 premiers mois et de 65 % à un an selon certaines études.¹³ Un nombre limité d'infiltrations, en moyenne 2 à 3, peut être réalisé sur le même site, car un nombre excessif d'injections peut fragiliser les tendons fléchisseurs et leur gaine et entraîner une rupture secondaire.¹⁴ Il est également important de préciser au patient les autres risques liés au geste, comme le risque d'infection. De ce fait, il doit toujours être effectué de manière stérile. Il existe également un risque de décoloration locale de la peau ou d'atrophie des tissus sous-cutanés.

L'infiltration de corticostéroïdes peut se faire en cabinet. Après badigeonnage antiseptique local, une anesthésie locale sous cutanée est réalisée par injection de quelques millilitres de lidocaïne à 1 % (Rapidocain) à l'aide d'une aiguille de petit calibre (25 G). Une ampoule de 1 ml de bétaméthasone (Diprophos : 5 mg de dipropionate de bétaméthasone + 2 mg de phosphate sodique de bétaméthasone) est ensuite injectée en sous-cutané au contact de la gaine des fléchisseurs et de la poulie A1.

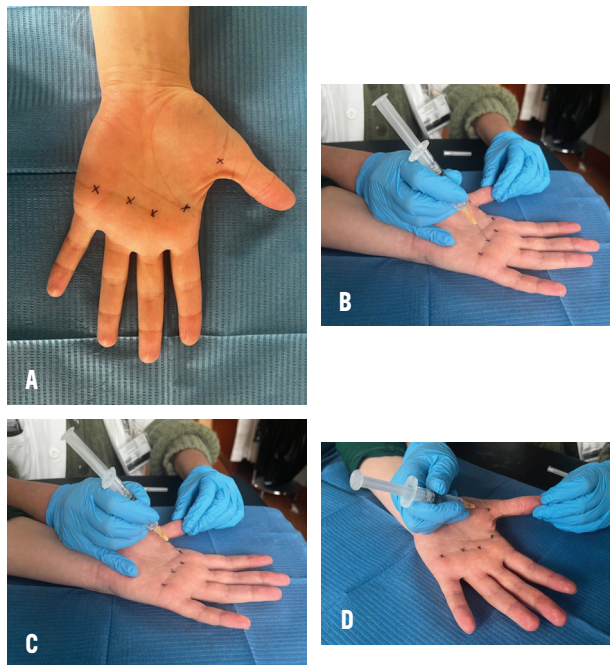
Le site d'injection est situé en regard de la partie médiane de la gaine des fléchisseurs, au niveau du pli palmaire transverse distal pour les trois derniers doigts, du pli palmaire transverse proximal pour l'index et du pli palmo-digital pour le pouce (**figure 3**). Un pansement sec sera mis en place pour 24 heures. Le patient doit être prévenu que le doigt ou la main peuvent être douloureux pendant 48 heures après une infiltration.

En cas de récurrence après infiltration ou si le patient souhaite une solution définitive, une intervention chirurgicale sera proposée. Elle consiste dans la majorité des cas en une section de la poulie A1 par des techniques variées (à ciel ouvert, percutanée, sous échographie).¹⁵ Dans certains cas (patient diabétique, doigt à ressort bloqué ou diminution franche de la mobilité active et passive) ou du fait de certaines constatations peropératoires (défaut de coulisement des fléchisseurs malgré l'ouverture de la poulie A1), une résection d'une partie du tendon fléchisseur superficiel pourra être réalisée. Dans la majorité des cas, il n'y a pas de traitement complémentaire après chirurgie sauf pour les ressauts à un stade avancé (par exemple, stade 4 de Quinell) pour lesquels des séances d'ergothérapie pourront être prescrites.

Si malgré l'opération du doigt à ressort, le patient présente toujours un ressaut, il faudra envisager une autre cause de ressaut ou un ressaut sur une autre poulie (rare). Enfin, si malgré l'opération le patient présente des douleurs ou un

FIG 3 Sites d'injection lors d'infiltrations de corticostéroïdes

A: sites d'injection au niveau des poulies pour les différents rayons; B: sites d'injection pour les rayons 3, 4 et 5; C: site d'injection pour le 2^e rayon; D: site d'injection pour le 1^{er} rayon.



flessum résiduel même après 3 mois de rééducation, un nouvel avis spécialisé sera nécessaire.

CONCLUSION

Le doigt à ressort est une pathologie très fréquente et un traitement initial peut être facilement instauré par le médecin de premier recours. Il faut cependant garder à l'esprit les nombreux diagnostics différentiels du ressaut digital afin d'orienter le patient vers une consultation spécialisée si cela est nécessaire.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'examen clinique est l'élément fondamental, indispensable dans l'analyse d'un ressaut digital afin de pouvoir différencier les différentes causes.
- Une fois le diagnostic de doigt à ressort retenu, une infiltration est un premier traitement qui peut s'effectuer chez le médecin traitant.
- En cas de doute sur le diagnostic ou d'échec de traitement, le patient sera dirigé vers une consultation spécialisée.

- 1 **Durand S, Daunois O, Gaujoux G, et al. Les doigts à ressort. *Chir Main*. 2011 Feb;30(1):1-10.
- 2 Shih B, Bayat A. Scientific understanding and clinical management of Dupuytren disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Dec;6(12):715-26.
- 3 Posner MA, Langa V, Green SM. The locked metacarpophalangeal joint: diagnosis and treatment. *J Hand Surg Am*. 1986 Mar;11(2):249-53.
- 4 Akhtar S, Bradley MJ, Quinton DN, Burke FD. Management and referral for trigger finger/thumb. *BMJ*. 2005 Jul;331(7507):30-3.
- 5 Ishizuki M. Traumatic and spontaneous dislocation of extensor tendon of the long finger. *J Hand Surg Am*. 1990 Nov;15(6):967-72.
- 6 Khazzam M, Patillo D, Gainor BJ. Extensor tendon triggering by impingement on the extensor retinaculum: a report of 5 cases. *J Hand Surg Am*. 2008 Oct;33(8):1397-400.
- 7 Hakim A, Grahame R. Joint hypermobility. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Dec;17(6):989-1004.
- 8 Lee M, Jung YR, Lee YK. Trigger finger secondary to a neglected flexor tendon rupture. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(1):e13980.
- 9 Arkkila PET, Gautier JF. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Dec;17(6):945-70.
- 10 Khoshhal KI, Jarvis JG, Uthoff HK. Congenital trigger thumb in children: electron microscopy and immunohistochemical analysis of the first annular pulley. *J Pediatr Orthop B*. 2012 Jul;21(4):295-9.
- 11 Lunsford D, Valdes K, Hengy S. Conservative management of trigger finger: A systematic review. *J Hand Ther*. 2019 Apr-Jun;32(2):212-21.
- 12 Inoue M, Nakajima M, Hojo T, Itoi M, Kitakoji H. Acupuncture for the treatment of trigger finger in adults: a prospective case series. *Acupunct Med*. 2016 Oct;34(5):392-7.
- 13 *Guillén Astete CA, Rodríguez López R, García Montes N. Determinants of therapeutic success of corticoids injections in trigger finger syndrome. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;S2173574321002197.
- 14 Yamada K, Masuko T, Iwasaki N. Rupture of the flexor digitorum profundus tendon after injections of insoluble steroid for a trigger finger. *J Hand Surg Eur Vol*. 2011 Jan;36(1):77-8.
- 15 *Maillet J. Actualités dans le traitement du doigt à ressort. *Rev Rhum Monogr*. 2020 Jun;87(3):212-6.

* à lire

** à lire absolument

LU POUR VOUS Méditer pour soigner son diabète?

Le diabète est fréquemment associé à des problèmes de santé mentale (anxiété, stress, dépression) qui à leur tour péjorent le contrôle du diabète et augmentent la morbi-mortalité. La MBSR (mindfulness-based stress reduction) est une intervention standardisée pour aider les participants à adopter une posture d'acceptation du moment présent. L'intervention se

compose de 8 sessions hebdomadaires de 2,5 heures et d'une retraite d'une journée. Les auteurs de l'étude ont cherché à évaluer, via une revue systématique d'études randomisées et une méta-analyse, si la MBSR permet de diminuer l'anxiété, le stress, la dépression et l'hémoglobine glyquée chez des patients diabétiques. Les auteurs ont retenu 9 études, pour un total

de 718 patients. L'anxiété et la dépression dans le groupe MBSR étaient significativement plus basses (de respectivement 2,4 DS et 1,1 DS) que dans le groupe contrôle. On note une hétérogénéité très importante pour tous les paramètres évalués (I^2 respectivement à 98, 94, 85 et 72% pour l'anxiété, la dépression, le stress et l'HbA1C).

Commentaire: cette étude explore un sujet intéressant, à savoir l'impact d'une intervention non médicamenteuse, standardisée et reproductible sur la santé mentale des patients diabétiques. Elle présente cependant plusieurs limitations: le nombre modeste de patients dans chaque étude (entre 38 et 110), ainsi que l'hétérogénéité des types de diabète (type I, II, gestationnel ou non précisé) et des protocoles MBSR. On peut déplorer que les

auteurs n'évoquent pas du tout l'hétérogénéité dans leur discussion, alors que c'est une limitation importante de cette étude. En raison de l'importance de la prévalence du diabète et ses conséquences, il serait intéressant que des études randomisées de plus grande taille soient effectuées.

Dre Iris Domenjoz

Service de médecine de premier recours
Hôpitaux universitaires de Genève

Coordination: Dr Jean Perdrix

Unisanté (jean.perdrix@unisante.ch)

Fisher V, et al. The effectiveness of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on the mental health, HbA1C, and mindfulness of diabetes patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Appl Psychol Health Well Being*, 2023;1-17. DOI: 10.1111/aphw.12441.



© gettyimages/filmstudio

CARTE BLANCHE

TUMULTE DES GENRES



Dre Anne Hügli

22 chemin Beau Soleil
1206 Genève
annehugli@bluewin.ch

La Société médicale de Genève, qui fête son bicentenaire cette année, souhaite éditer un livre à cette occasion. Elle m'a sollicitée pour écrire un chapitre sur la féminisation de la médecine. L'idée est de comprendre comment les femmes ont intégré cette profession et quelle est leur place aujourd'hui. N'étant pas très féministe et peinant à comprendre certains courants actuels, j'ai tout de suite souhaité associer à ce travail ma fille aînée, également médecin, car

il me semblait clair que notre époque vivait un changement et qu'il fallait un regard plus étendu que le mien, pour mener cette tâche à bien. Nous avons collaboré avec beaucoup de plaisir et d'intérêts. Ce travail m'a sans doute sensibilisée, et depuis, j'ai l'impression que le thème du genre est partout! Pour être honnête, par moments, je me demande si nous ne perdons pas le Nord. Bien sûr que les revendications d'égalité sont impératives, que les asymétries de traitement liées au sexe ne sont pas admissibles. Je sais quel privilège est le mien, en tant que femme, de vivre à l'époque actuelle, dans cette partie-ci du monde. Les efforts et les progrès pour obtenir une société plus équilibrée, qui profite de son potentiel en entier, doivent se poursuivre. Mais les revendications sont-elles les bonnes?

Voici trois anecdotes survenues ces dernières semaines, qui m'ont interpellée et me laissent perplexe.

– L'un de mes collègues et amis, acquis à la cause féminine et d'une grande politesse, se rend à un dîner où il est placé à côté d'une jeune femme qu'il ne connaît pas. Au moment de s'asseoir pour le repas, il se permet de lui tenir sa chaise pour l'aider à s'installer. La femme interrompt son geste, se

retourne vers lui furieuse, lui disant qu'elle est tout à fait capable de se débrouiller toute seule. Probablement débordée par ses émotions, elle quitte peu après la soirée. Mon ami, secoué par l'aventure s'est juré de modérer, voire de supprimer ses efforts de courtoisie à l'avenir. Cette attitude agressive ne contribue en aucune façon au combat des femmes. Doit-on enterrer ce dialogue de séduction ou la galanterie peut-



© gettyimages/SDI Productions

elle continuer à être appréciée de part et d'autre?

– L'un de mes patients artiste peintre, nommé Chevalier de la Légion d'Honneur pour son œuvre, me semble un peu torturé lorsque je le vois pour un contrôle. Sa maladie est en rémission, le pronostic est excellent... Que se passe-t-il? Il m'apprend qu'il a été mandaté pour décorer un bâtiment officiel de la ville de Paris et malgré l'accord présidentiel, la confirmation du contrat se fait attendre. Il pense même que cet engagement est compromis. Dans un soupir il me dit: «Je ne suis ni homosexuel, ni noir, ni transsexuel, c'est un handicap pour un artiste aujourd'hui». Je

tombe des nues, mais le parallèle avec la cause des femmes me saute aux yeux. Elles peuvent elles aussi être enfermées dans une logique de quota, à leur détriment parfois. En effet, si le genre prime sur la compétence lors d'un choix de promotion, l'échec qui peut survenir ensuite est double: il pénalise autant la personne que la cause des femmes.

– Enfin, j'ai été frappée par la censure que s'imposent de très jeunes entrepreneurs, architecte, avocat ou autres dans leur relation avec leurs collaborateurs. Le genre ne doit plus être nommé, ni masculin ni féminin: il est réducteur, contraignant. Comment s'y retrouver dans ce

tumulte des genres? Nos mères et nos grands-mères ont bousculé la société et nous en avons recueilli les bénéfices. La cause des femmes progresse peut-être trop lentement, car les dirigeantes, directrices et professeuses restent minoritaires, mais les mentalités changent néanmoins. Plus d'hommes travaillent à temps partiel, des mentorats pour aider les femmes dans leur carrière se sont mis en place, le sexisme vécu dans tous les milieux au quotidien est révélé et condamné. Par ailleurs, certains chapitres sont quasi inexplorés, du moins dans le monde médical: le fonctionnement d'un corps masculin ou féminin diffère probablement

beaucoup plus l'un de l'autre qu'on ne le croit. Les maladies ne se présentent pas de la même manière, la digestion des médicaments varie d'un sexe à l'autre et les dosages devraient peut-être être adaptés. Ainsi, nos soins ne sont probablement pas toujours adéquats.

Notre époque vit un tourbillon d'où sortiront des progrès, je l'espère. Je me félicite de l'ouverture de la société qui reconnaît et accepte des comportements différents, mais ne perdons pas de vue l'importance de la diversité, la richesse des genres. Je suis persuadée que nous devons apprendre de nos dissemblances et non les combattre.

ZOOM

Intolérance aux statines: un traitement alternatif

Les statines font partie des médicaments les plus prescrits dans la prévention cardiovasculaire. Cependant, une partie non négligeable de patients décrivent une intolérance à cette classe de médicaments les empêchant d'atteindre les cibles thérapeutiques de cholestérol, en particulier en raison de douleurs musculaires. L'acide bempédoïque agit comme inhibiteur en amont de l'action des statines sur la synthèse hépatique du LDL cholestérol. Il a donc, sur le plan pharmacologique, des effets similaires aux statines mais s'agissant d'un promédicament activé lors du métabolisme hépatique, il n'a par contre pas d'activité dans les autres tissus tels que les muscles. Les auteurs de l'étude CLEAR ont investigué les effets de ce traitement chez les patients intolérants aux statines.

Méthode: étude randomisée et contrôlée en double aveugle, multicentrique (32 pays). Inclusion: patient-e-s de 18 à 85 ans avec indication à un traitement de statine en prévention primaire ou secondaire, intolérance aux statines avérée avec effets indésirables résolus par l'arrêt du traitement. Un traitement de statine à très faible dose était toléré pour l'inclusion (équivalent à une dose d'atorvastatine < 10 mg). Issue primaire: composite d'événements cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, infarctus, revascularisation coronarienne, AVC). **Résultats:** 13 970 patients randomisés, 6992 dans le groupe acide bempédoïque (AB), 6978 dans le groupe placebo; âge moyen 65,5 ans; 48,2% de femmes; 69,9% d'indications au traitement hypolipémiant en prévention

secondaire; 22,7% sous traitement de statine à faible dose et 11,5% sous traitement d'ézétimibe; LDL moyen de 3,59 mmol/l (caractéristiques similaires dans les 2 groupes). Suivi médian de 40,6 mois avec un arrêt du traitement dans 29,1% dans le groupe AB vs 31,7% dans le groupe placebo. L'issue primaire composite montre une réduction du risque significative de 13% avec l'AB par rapport au placebo (11,7 vs 13,3% d'événements, HR 0,87; IC 95%: 0,79-0,96; p = 0,004). L'analyse des issues secondaires montre une réduction moyenne de 21,7% du LDL (0,76 mmol/l) avec l'AB à 6 mois de suivi vs 0,6% avec le placebo. Les effets indésirables n'étaient pas plus importants dans le groupe AB, en particulier sans augmentation des myalgies ou des rhabdomyolyses.



© gettyimages/Anutzing

Discussion et interprétation: les résultats de cette grande étude sponsorisée par le producteur de l'AB semblent confirmer l'efficacité de ce traitement en prévention cardiovasculaire chez les patients intolérants aux statines. L'effet en termes de réduction de LDL apparaît similaire aux statines d'intensité faible à modérée. L'étude manque de puissance pour montrer un effet en termes de mortalité globale ou cardiovasculaire seule. Notons également que 22,9% du groupe AB bénéficiait également de statines de très faible intensité. Les résultats positifs sont essentiellement liés à la réduction des infarctus et des revascularisations coronariennes. **Conclusion:** l'AB semble être une option thérapeutique intéressante en prévention cardiovasculaire

chez les patients avec une claire intolérance aux statines. Ce traitement est en particulier intéressant pour les patients décrivant des effets indésirables musculaires et à un prix beaucoup moins élevé que celui d'autres catégories de traitements hypolipémiants (78.40 CHF/mois).

Dr Timothée Favre-Bulle

Avec la collaboration du groupe

MIAjour, Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois
Lausanne

Nissen SE, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *New Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1353-64. DOI: 10.1056/NEJMoa2215024

IA – humains – hybrides

Q u'est-ce que l'intelligence? Et la conscience, et l'humain dans ce qui le distingue du non-humain? Nos anciennes conceptions sont questionnées, malaxées, malmenées, par le saut dans l'évolution de l'intelligence artificielle (IA) que représente son dernier développement, l'IA générative.

Depuis une trentaine d'années, de manière croissante, et surtout peu réfléchie, nous, les humains, nous hybridons à des machines et des systèmes intelligents – téléphones portables, voitures, internet, réseaux sociaux, etc. Cette hybridation est devenue une coévolution, au sein d'écosystèmes. Elle change notre manière de raisonner, interfère avec nos intelligences et stimule nos désirs et plaisirs jusqu'à la toxicomanie. Mais surtout, elle nous oblige à nous repenser nous-mêmes. Qui sommes-nous?

L'IA apparaît comme un prolongement de ce que la science, en Occident, a fait subir à l'arrogance des humains sûrs de leur supériorité panoramique. Cette série de vexations narcissiques, commencées à la Renaissance, est décrite ainsi par Freud: Copernic révèle que la Terre n'est pas le centre du cosmos, Darwin que l'homme descend du singe et lui-même, Freud, annonce que la raison n'est pas maîtresse chez elle. Depuis lors, le savoir et la technologie n'ont cessé d'attaquer notre système narcissique. Aucune vexation ne nous arrête, cependant, mus que nous sommes par une curiosité et un sens de l'aventure irréprensibles. Le propre de l'humain, c'est de refuser la protection des illusions, quel qu'en soit le prix. Mais le propre de l'humain est aussi de se montrer paradoxal. Il est un animal qui produit des machines qui démystifient et dégradent sa supériorité, mais un animal qui, en même temps, ne cesse de créer du sens, des symboles et des mythes. Il réenchante constamment sa propre existence. D'où cette question: l'IA, ou ce que nous appelons ainsi, est-elle – en plus de ses effets sur le réel – une construction de l'esprit, un vaste mythe? Et, question connexe: en envahissant leurs capacités psychiques et intellectuelles, pourrait-elle entraîner la fin de l'aventure symbolique et mythique des humains?

Nous n'avons pas d'idée claire de ce qu'est l'intelligence ni jusqu'où, dans l'Univers proche ou lointain, elle est répandue sous sa forme humaine, son imitation machinique ou sous une autre forme (mais de quelle nature?). Impossible, par ailleurs, de séparer l'intelligence d'un individu de l'intelligence collective, celle portée

par le passé, par la culture et la civilisation, et celle produite par les humains présents, partagée sans cesse en réseaux.

Mais il est possible de faire quelques distinctions. Le propre de l'intelligence humaine consiste à empoigner des situations impliquant les corps, les personnes, leurs consciences et leurs modes d'existence. Elle est l'une des modalités du moi pensant, s'exprimant comme pure raison, mais surtout, plus souvent, de manière intriquée dans des scénarios illogiques, non quantifiables, sans solution algorithmique ou sans solution tout court. Elle agit en négociant avec un monde qui ne relève pas de l'intelligence: la générosité, l'amour, la poésie, les désirs, les pulsions, la haine, la violence, les plaisirs et les angoisses.

L'essentiel de la différence se situe dans un renversement: ChatGPT répond à des questions, l'intelligence humaine non seulement les pose à partir du monde humain, mais y répond en s'interrogeant sur le fait de les poser.

Prenez la médecine. La plainte des patients la plus essentielle, celle qui sous-tend les autres, relève de la souffrance et de la difficulté de vivre dans la finitude. Au-delà, elle regarde la mort, la disparition du soi conscient et pensant, le sien et celui des autres. C'est cette question irrésolue qui pousse les humains à créer des mythes et bâtir des civilisations. Elle est la plus radicalement étrangère à l'IA.

Mais le dernier mot de l'IA n'est pas dit, tellement l'humain est en train de s'adapter à sa création intelligente. La version générative change tout aux réponses que peut donner l'IA aux questions des malades ou de la population. Dans certains cas, elle imite si bien l'attitude compassionnelle que nous la préférons aux soignants pressés par leur course à l'efficacité. Elle transforme la manière d'approcher les données en santé, mais touche plus profondément encore le cœur anthropologique de la médecine. Il faudrait penser cela, et déjà réformer son enseignement. Comment? Moins de savoir, davantage d'outils critiques concernant la manière d'interagir avec l'IA? Et le paradigme de la santé et des soins, comment va-t-il évoluer? Que faire si tout s'accélère encore?

ChatGPT progresse et s'installe dans les vies des individus (riches surtout) à une vitesse stupéfiante. Sept mois après son arrivée dans le grand public, la majorité des étudiants l'utilisent pour les aider à écrire leurs travaux. Dans tous les domaines de l'écrit – et l'écrit est la forme première d'expression et de pensée – mais aussi dans la création d'images ou de vidéos, il est déjà devenu banal de faire usage de logiciels d'IA générative. Où en serons-nous dans 5 ans? L'IA va s'introduire profondément partout... Et puis? Comment les humains

réagiront-ils? Pour le moment, domine une ambiance de folle compétition.

L'IA pourrait entraîner le monde dans un immense désordre professionnel et économique. Certains pays tentent d'en réglementer les usages, mais tous apparaissent incapables de suivre le rythme des bouleversements. Imprévisible, non linéaire, l'évolution de l'IA semble passer par des points de rupture, dont l'après est chaque fois un monde inconnu. Avec ChatGPT, l'IA interfère soudain si profondément dans les processus humains qu'il s'agit non plus d'opérationnel, mais de production de normes, de standards et même de concepts remplaçant ce qu'avant les humains appelaient valeurs. Difficile de dire si elle crée quoi que ce soit ou ne fait qu'imiter un acte créateur. Certains philosophes affirment que cette question n'a pas d'importance, du moment que les humains y voient une création.

ChatGPT et les autres formes d'IA génératives sont en train de submerger l'univers informationnel de textes, d'images, de codes et d'interprétations de toutes sortes, dont, pour la plupart, nous sommes toujours plus incapables de vérifier la véracité. Et à leur tour, ces interprétations et ces deepfakes vont constituer les données d'internet qui vont nourrir l'évolution de l'IA générative. Vers quoi ce cercle vicieux se dirige-t-il? Une sorte d'épuisement du sens par surabondance de son absence? Jusqu'où l'humanité va-t-elle se laisser embarquer?

Sans compter que nous ignorons comment fonctionnent les IA de type ChatGPT. Même leurs concepteurs avouent ne pas savoir pourquoi et comment elles font ce qu'elles font. Les avancées sont essentiellement empiriques. Pourquoi ChatGPT obtient-elle des effets d'intelligence aussi spectaculaires? Longue reste la distance qui nous sépare d'une compréhension de l'intelligence.

Plutôt que de nous aider à collectivement faire face aux grands enjeux du présent, la diffusion de l'IA pourrait nous entraîner dans un avenir de simulation, de performance, de cognition pure. Une forme de disparition du concret par surinvestissement dans une seule des caractéristiques du monde: ce que nous, les humains, appelons «intelligence», que nous avons placé dans les machines, afin que les machines nous prolongent et, d'une certaine façon, prolongent notre colonisation du monde plus que de nous amener à le comprendre, dans toutes ses dimensions, y compris celles qui nous constituent.

Bertrand Kiefer

JOURNÉE MÉDICALE #8

LA TOUR – HUG (SMIG/SMPR) – REVUE MÉDICALE SUISSE

25 MAI 2023, THÉÂTRE PITOËFF – WWW.JOURNEE-MEDICALE.CH

Crédits FMC: 6 SSMIG

L'Hôpital de La Tour, les Hôpitaux universitaires de Genève et la Revue Médicale Suisse vous invitent à participer à leur huitième journée médicale qui aura lieu en plein cœur de Genève au théâtre Pitoëff.

Au programme:

- des thématiques proches de l'actualité scientifique et clinique
- des questions pratiques
- des sessions interactives avec présentation de quiz cliniques.

Théâtre Pitoëff

Rue de Carouge 52

1205 Genève

Informations et inscriptions

Inscription obligatoire (sans frais)

www.journee-medicale.ch

Lison Beigbeder

Revue Médicale Suisse

lison.beigbeder@medhyg.ch

Tel. +41 (0)22 702 93 23

Fax. +41 (0)22 702 93 55

Événement organisé par:



**REVUE
MÉDICALE
SUISSE**

PROGRAMME

08:30 – 08:40 Accueil et café

08:40 – 08:45 Mot de bienvenue

*Pr Omar Kherad (HLT), Pr Jean-Luc Rény (HUG),
Pr Idris Guessous (HUG)*

08:45 – 09:00 Introduction

Soins palliatifs : une nouvelle compétence pour les généralistes ?

Pr Johanna Sommer-Bühler (IUMFE)

09:00 – 10:00 Session 1: Pneumologie

Bronchectasies : évaluation qualité de vie et score

Dr Dan Adler (HLT)

Pneumopathies interstitielles : l'essentiel pour le praticien

Pr Anne Bergeron (HUG)

10:00 – 10:30 Quiz 1

10:30 – 11:00 Pause

11:00 – 12:00 Session 2: Douleurs chroniques

Migraines et céphalées :

nouveautés dans les traitements de fond

Pr Andreas Kleinschmidt (HUG)

Douleurs résistantes :

nouveautés et prise en charge en 2022

Dr Christophe Perruchoud (HLT)

12:00 – 12:30 Quiz 2

12:30 – 13:15 Lunch

13:15 – 13:45 Quiz 3

13:45 – 14:45 Tribunes

Pour ou contre : revascularisation percutanée dans la dysfonction ventriculaire (essai REVISED)

Pr Marco Roffi (HUG)

Pr Arnaud Perrier (HUG)

14:45 – 15:00 Pause

15:00 – 16:00 Session 3: Prévention

Vaccins : nouveautés en 2022

Dre Géraldine Blanchard Rohner (HUG)

Prévention de l'obésité : quelle place pour les nouveaux traitements ?

Pr Zoltan Pataky (HUG)

16:00 – 16:30 Quiz 4

16:30 Conclusion

Currently the **ONLY** immunotherapy approved in the first-line setting for locally advanced or metastatic urothelial cancer as a **SWITCH MAINTENANCE TREATMENT**.^{1,2}

LONG-TERM OVERALL SURVIVAL BENEFIT

IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA³

BAVENCIO® + BSC demonstrated superior overall survival vs BSC alone in patients whose disease had not progressed with platinum-containing chemotherapy.^{3,4}

29.7 MONTHS **vs** **20.5 MONTHS⁴**

**mOS*
BAVENCIO® + BSC**

**mOS*
BSC alone**

Hazard ratio: 0.77 (95% CI: 0.635-0.921)

* from the start of first-line chemotherapy

BSC = best supportive care; CI = confidence interval; mOS = median overall survival; PD-L1 = Programmed death ligand 1

BAVENCIO® (20 mg/ml) avelumab, fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody). **I:** For the treatment of patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). As monotherapy for the first-line maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) whose disease has not progressed with first-line platinum based induction chemotherapy. **PO:** 10 mg/kg body weight once every 2 weeks, administered intravenously over 60 minutes until disease progression or unacceptable toxicity. Premedication with an antihistamine and with paracetamol at least prior to the first 4 infusions. Handling instructions and guidelines for withholding or discontinuation of the therapy are to be strictly adhered to. **CI:** Hypersensitivity to avelumab or to any of the excipients. **W:** Immune-related adverse reactions including haemophagocytic lymphohistiocytosis, immune-related pneumonitis, immune-related hepatitis, immune-related colitis, immune-related pancreatitis, immune related myocarditis, immune-related endocrinopathies (hypothyroidism or hyperthyroidism, adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus), immune-related nephritis. Infusion-related reactions which might be severe. Adverse events in transplant recipients, embryofoetal toxicity. **IA:** None known. **Most common UE:** Immune-related adverse reactions and infusion-related reactions. Headache, dizziness, neuropathy peripheral, hypertension, hypotension, dry mouth, increased liver values, fatigue, pyrexia, asthenia, chills, influenza like illness, nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, decreased appetite, weight decreased, hyponatraemia,

abdominal pain, urinary tract infection, dyspnoea, cough, pneumonitis, dysphonia, rash, pruritus, dry skin, anaemia, lymphopenia, thrombocytopenia, hypothyroidism, hyperthyroidism, back pain, arthralgia, myalgia, creatinine, amylase or lipase increased, peripheral oedema. **P:** 1 + 4 vials of 10 ml (200 mg avelumab). [A] For further information, see www.swissmedicinfo.ch. v01

References

- Product information. BAVENCIO® (avelumab), www.swissmedicinfo.ch. Current status.
 - Swissmedic approved human medicines. Available at: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html. Accessed February 2023.
 - Powles T, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. Abstract #487. Presented at ASCO GU February 2022.
 - Sridhar S, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): Long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival (OS) from start of 1L chemotherapy. Abstract #508. Presented at ASCO GU February 2023.
 - Limitatio according to www.spezialitätenliste.ch. Accessed February 2023.
 - BAVENCIO® EPAR Public Assessment Report. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bavencio-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed February 2023
- References are available on request.