

Soins de support

Supportive care



F. Scotté

F. Scotté¹, P. Leroy², C.Thibault³, K. Legeay², T. Maupoint², P.A. Laurain², M. Chastenet², L. Ladrat², T. Landrin², P. Beuzeboc²

Beaucoup de publications portant sur l'évaluation et la gestion des effets indésirables (EI) immunomédiés ont été mises en avant en 2019. On assiste progressivement à un changement du paradigme de la prise en charge des patients souffrant de maladie cancéreuse. Pour autant, certaines questions n'en restent pas moins d'actualité, telles que la prise en charge des thromboses veineuses profondes, les mucites ou l'ostéoporose. Des recommandations ont également été publiées.

¹ Département interdisciplinaire d'organisation du parcours patient, institut Gustave-Roussy, Villejuif.

² Département oncologie médicale et soins de support, hôpital Foch, Suresnes.

³ Oncologie médicale, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

Tolérance des immunothérapies

L'ensemble des données de toxicité cardiovasculaire recueillies dans la base de données de pharmacovigilance de l'OMS entre 1967 et 2018 ont été analysées [1]. Cette base représente plus de 16 343 451 EI

(toutes molécules confondues), dont 31 321 sous inhibiteurs de points de contrôle immunologiques (ICI). Les toxicités cardiovasculaires les plus fréquemment rapportées sous ICI ont été : la myocardite, la péricardite et la vascularite (notamment de l'artère temporale). La myocardite et la péricardite ont été plus fréquentes sous anti-PD-1/PD-L1 que sous anti-CTLA-4, à l'inverse des vascularites, plus fréquentes sous anti-CTLA-4. Une association d'immunothérapie a été plus propice aux myocardites. Les premières semaines de traitement sont cruciales, avec un délai d'apparition des toxicités cardiovasculaires de 30 jours pour la myocardite et la péricardite, et de 55 jours pour la vascularite (figure 1). Les péricardites ont été plus fréquemment retrouvées dans les cancers bronchiques, alors que les myocardites ont touché plus de patients traités pour un mélanome (probablement en lien avec une association d'ICI). Le grade de sévérité a été élevé chez plus de 80 % des patients, de même que la mortalité, qui a touché 50 % des patients atteints de myocardite (n = 61/122), 21 % des patients atteints de péricardite (n = 20/95), et 6 % des patients atteints de vascularite (n = 5/82). Les toxicités cardiovasculaires immuno-induites ont été souvent indépendantes les unes des autres.

La variabilité interindividuelle de la tolérance pourrait s'expliquer par une association entre HLA et la survenue d'EI sous ICI, certains typages HLA étant associés à des maladies auto-immunes. Une cohorte prospective monocentrique de 102 patients, traités pour un cancer bronchique ou un mélanome entre 2016 et 2018, a été évaluée [2].

Au total, 58 % des patients ont présenté des EI, les plus fréquents étant le prurit puis le rash cutané. Aucun gène HLA ne s'est avéré associé à la survenue des toxicités en général, mais certains gènes ont été liés à certains EI :

- HLA-DRB1*11:01 avec le prurit (OR = 4,5 ; p < 0,01) ;
- HLA-DQB1*03:01 avec la colite (OR = 3,94 ; p = 0,017).

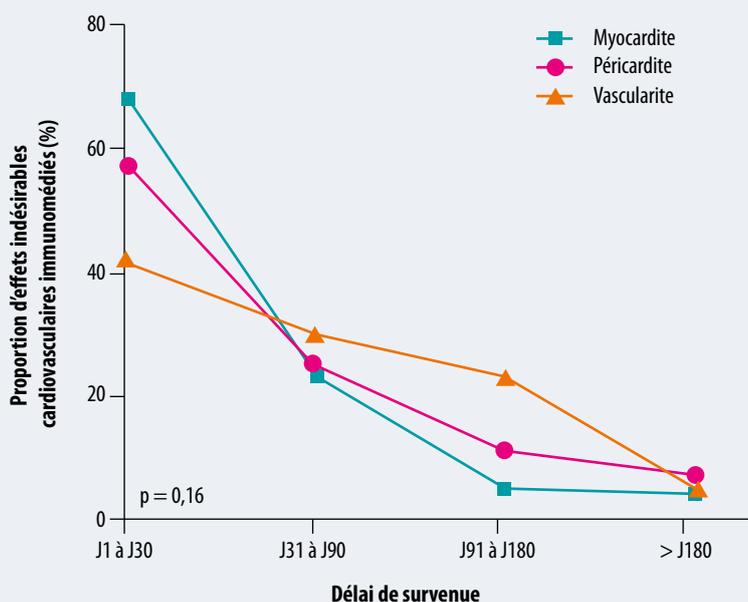


Figure 1. Délai de survenue et recouplement des effets indésirables cardiovasculaires immunomédiés.

Résumé

Actualité oblige, la tolérance des traitements par inhibiteurs de point de contrôle a de nouveau pris une place prépondérante dans les informations à partager. Pour autant, d'autres communications ont marqué l'année 2019, autour de l'accompagnement des patients en phase après cancer, des événements thromboemboliques veineux avec l'arrivée des anticoagulants directs oraux dans les recommandations d'utilisation, ou encore autour des cannabinoïdes qui commencent à être remarqués dans les essais scientifiques. Une année riche pour finir une décennie et en commencer une nouvelle sur la thématique de la gestion des toxicités des traitements du cancer.

Les toxicités hématologiques sont beaucoup plus rares avec les ICI qu'avec les chimiothérapies. Les toxicités hématologiques, colligées dans 3 bases de données de pharmacovigilance française (REISAMIC, ImmunoTox et CeReCAI) entre 2014 et 2018, portant sur 948 patients traités par un anti-PD-1/PD-L1, ont été analysées [3]. La répartition des ICI a été la suivante : 57 % de patients sous nivolumab, 40 % sous pembrolizumab et 3 % sous atézolizumab, tous en monothérapie. Des toxicités hématologiques de grade ≥ 2 ont été notées chez 35 patients : neutropénie (26 %), anémie hémolytique (26 %) thrombopénie auto-immune (26 %), pancytopenie (14 %), bicytopenie (6 %) et érythroblastopénie (3 %). Une toxicité sévère (grade 4) a été retrouvée chez 71 % des patients, dont 2 cas de décès toxiques survenus dans un contexte d'aplasie fébrile. La prise en charge thérapeutique a reposé sur une transfusion sanguine (culots globulaires ou concentrés plaquettaires, 43 %), un facteur de croissance de la lignée blanche (G-CSF, 34 %), une thrombopoïétine (9 %) ou un agent stimulant l'érythropoïèse (6 %). Certains patients ont été traités par corticothérapie, des immunoglobulines ou du rituximab. Ces toxicités ont été résolutes chez 60 % des patients. L'ICI a dû être arrêté définitivement pour 80 % des patients. Une méta-analyse des études réalisées entre octobre 2017 et décembre 2018 a permis de recueillir les données de plus de 20 000 patients inclus dans 120 essais cliniques [4]. En tout, un tiers des patients n'ont pas présenté d'EI et deux tiers des patients en ont présenté au moins 1. Les plus fréquents ont été l'asthénie (18 %), le prurit (10 %) et la diarrhée (9 %). Les EI de grade ≥ 3 représentaient 14 % des patients ; les plus fréquents étaient l'asthénie, l'anémie, la cytolysé hépatique, la pneumopathie et la colite. Des dysthyroïdies sont survenues chez 6 % (hypo-) et 2 % (hyper-) des patients. Des décès toxiques ont également été rapportés pour 0,45 % des patients ($n = 82$), la principale cause de décès (28 % des cas ; $n = 23/82$) est une pneumopathie immunomédiée. Le nivolumab a été associé à une incidence moyenne d'EI (tous grades confondus et pour les grades ≥ 3) plus élevée que celle entraînée par le pembrolizumab, sans que cela soit statistiquement significatif. De même, les anti-PD-1 ont induit plus d'EI de grade ≥ 3 que les anti-PD-L1 (OR = 1,58 ;

IC₉₅ : 1,00-2,54), là encore avec une différence à la limite de la significativité. En revanche, aucune différence d'incidence d'EI n'a été retrouvée selon le cancer primitif traité.

Immunothérapie en situation particulière

Une immunothérapie est réalisable chez les patients transplantés. C'est la conclusion des auteurs d'une analyse de l'ensemble des cas cliniques rapportés dans la littérature, à savoir 34 patients [5]. Ce faible nombre s'explique par le fait que les patients greffés sont plus à risque de développer des cancers mais n'ont pas été inclus dans les études sur les ICI. Ces 34 patients étaient transplantés rénaux (62 %), hépatiques (26 %) ou cardiaques (12 %), et traités pour des tumeurs de la peau (76 %), hépatiques (9 %), pulmonaires (8 %) ou autres. Le délai médian de survenue de la tumeur après la transplantation a été de 12 ans, et les traitements administrés ont été l'ipilimumab ($n = 6$), le nivolumab ($n = 12$), le pembrolizumab ($n = 8$), l'association ipilimumab + nivolumab ($n = 1$), l'association chimiothérapie + pembrolizumab ($n = 1$) et, chez 6 patients, des traitements séquentiels. Concernant l'efficacité, 1 cas de réponse complète a été rapporté (3 %), 38 % des patients ont eu une réponse partielle ($n = 13$), 8 % une stabilisation ($n = 3$) et 29 % une progression ($n = 10$). Concernant la tolérance, 38 % des patients ont eu un rejet à la suite des injections ($n = 13$), la majorité étant imputable à l'anti-PD-1 ($n = 11/13$). Le délai médian de survenue du rejet a été de 28 jours (extrêmes : 5-120 jours). Parmi les patients ayant reçu un anti-CTLA-4 puis un anti-PD-1, 43 % ont eu un rejet après l'anti-PD-1, et tous ces patients avaient reçu l'anti-PD-1 rapidement après l'anti-CTLA-4, alors que les patients qui n'ont pas eu de rejet avaient débuté l'anti-PD-1 plus de 4 mois après l'anti-CTLA-4.

Dans un contexte semblable de comorbidité, l'analyse chez les patients atteints par le VIH montre que les ICI n'ont pas d'impact particulier sur leur statut viral et n'ont pas de toxicité majorée [6]. Cette revue systématique de la littérature a en effet permis d'analyser les données de 73 patients traités par ICI

Mots-clés

Cancer
Immunothérapie
Tolérance
Soins de support
Thrombose

Summary

The safety of checkpoint inhibitor treatments has once again become a major focus of the shared information. However, other communications marked the year 2019, focusing on support for patients in the survivor phase, venous thromboembolic events with the arrival of direct oral anticoagulants in the recommendations for use, and presentations about cannabinoids, which are beginning to be noticed in scientific trials. A rich year to end a decade and start a new one on the theme of cancer toxicity management.

Keywords

Cancer
Immunotherapy
Safety
Supportive care
Thrombosis

(anti-PD-1/PD-L1 pour 62 patients, anti-CTLA-4 pour 6 patients, et l'association PD-1/CTLA-4 pour 4 patients). La quasi-totalité des patients (95 %) avait un traitement antirétroviral au moment de l'instauration des ICI. Le taux d'EI de grade ≥ 3 a été de 8,6 % ($n = 6/70$). Concernant le contrôle du VIH, la quasi-totalité (93 %) des patients ont eu une charge virale qui est restée indétectable depuis le début du traitement par ICI, à l'exception de 2 patients qui ont vu leur charge virale redevenir détectable. Parmi les 6 patients avec une charge virale détectable, 4 ont vu celle-ci devenir indétectable et 1 l'a vue diminuer. Les taux de réponse objective ont été de 30 % dans les cancers pulmonaires, de 27 % dans les mélanomes et de 63 % dans les sarcomes de Kaposi, résultats concordants avec ceux retrouvés chez les patients VIH-.

L'hypothèse selon laquelle le microbiote influencerait la réponse aux immunothérapies et une antibiothérapie pourrait diminuer la réponse aux ICI a été étudiée dans le cadre d'une étude rétrospective multicentrique menée de 2015 à 2018 [7]. L'impact de la prise d'une antibiothérapie dans les 30 jours précédant le début d'un ICI (pATB) a été comparé à celui de la prise concomitante chez 196 patients. Tous étaient majoritairement traités en 1^{re} ligne (63 %) par un anti-PD-1/PD-L1 pour divers types de tumeurs (cancers pulmonaires : 61 % ; mélanomes : 19 % ; autres : 20 %). L'analyse multivariée a montré que seule la prise pATB ($n = 29/196$) avait un effet sur la réponse objective (HR = 8,2 ; IC₉₅ : 4,0-16,9 ; $p < 0,001$) et la survie globale (HR = 3,4 ; IC₉₅ : 1,9-6,1 ; $p < 0,001$), et ce indépendamment de l'état général, de la tumeur primitive et de l'étendue de la maladie.

L'immunosénescence et les premiers résultats des études avec les ICI avaient laissé penser que les anti-PD-1/PD-L1/CTLA-4 seraient moins efficaces chez les patients âgés, alors que leur profil de tolérance positionnait ces molécules comme une alternative pertinente chez ces patients fragiles. Néanmoins, les patients âgés sont souvent sous-représentés dans les études d'enregistrement. Une méta-analyse a montré l'absence d'influence de l'âge sur la réponse au traitement par ICI [8].

Dans une étude française en vraie vie, les auteurs ont étudié l'impact de l'âge sur la réponse au traitement chez 410 patients, dont 66 % avaient moins de 70 ans, et 34 %, plus de 70 ans [9]. Ils étaient majoritairement traités par anti-PD-1/PD-L1 (86 %) et pour un cancer pulmonaire (74 %). Aucune différence de survie globale ni de survie sans progression n'a été constatée entre les patients de moins de

70 ans et ceux de 70 ans et plus, qu'ils soient traités avec un anti-PD-1/PD-L1 ou avec un anti CTLA-4, même après ajustement des covariables. De même, les taux d'EI n'ont pas été différents chez les patients de plus de 70 ans (que ce soit tous grades confondus ou uniquement les grades ≥ 3).

Cette étude en vraie vie vient confirmer les données des méta-analyses faites à partir des études de phases II et III qui avaient inclus des patients âgés.

La question du rechallenge

Un rechallenge est-il envisageable après la survenue (et l'amélioration) d'une toxicité immuno-induite ? Une étude française rétrospective a récemment recueilli les données d'une cohorte de 93 patients traités par ICI ayant présenté des toxicités de grade ≥ 2 sur une période de 2 ans, parmi lesquels 40 patients ont eu une réintroduction des ICI [10]. Il s'agissait essentiellement de patients traités par anti-PD-1/PD-L1 en monothérapie (60 %) pour des mélanomes (33 %), des cancers pulmonaires (16 %), des cancers coliques (9 %), des lymphomes (9 %) et d'autres cancers (33 %). Parmi les 40 patients chez qui le traitement a été réintroduit, 45 % n'ont pas eu de nouvel irAE (effet indésirable lié à l'immunothérapie) après la réintroduction. Les autres ont eu le plus souvent une récurrence du même irAE qu'initialement ($n = 17/22$), mais cela variait selon le type d'EI. Par exemple, les récurrences des arthralgies étaient très fréquentes (5 patients sur 6), de même que les neutropénies (2 patients sur 3), les coliques (3 patients sur 5) ou les hépatites (3 sur 5). En revanche, les récurrences des toxicités pulmonaires ou cutanées ou l'élévation de la lipase étaient plus rares (respectivement 1 patient sur 5, 3 sur 7 et 0 sur 3). Les toxicités survenant après réintroduction étaient le plus souvent de grade 2 (38 %) ou 3 (48 %) (à noter : aucun cas de grade 5) et jamais plus importantes que lors de la survenue initiale de l'irAE. L'équipe du Johns Hopkins Hospital a rapporté son expérience construite sur les décisions prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires et les recommandations proposées dans ce contexte [11]. Dans le cas de diarrhées et de colites auto-immunes, les facteurs suivants ont été reconnus comme étant à risque élevé de récurrence de l'EI :

- recours nécessaire aux immunosuppresseurs ;
- colite de grade sévère ;
- toxicité prolongée ;
- traitement par anti CTLA-4 (tous ont présenté des récurrences).

Un algorithme décisionnel pour le rechallenge a ainsi été proposé en fonction du grade de la toxicité liée à l'immunothérapie :

- grade 1 : reprise avec surveillance étroite ;
- grades 2 et 3 : reprise avec une mono-immunothérapie en cas d'association antérieure, conseils individualisés pour le patient concernant les risques de récurrence et surveillance étroite des risques et du développement de nouveaux EI ;
- grade 4 : contre-indication absolue de la reprise de l'immunothérapie.

Des recommandations sur les compressions médullaires

L'ASCO® a publié des recommandations pour l'évaluation et la prise en charge des compressions médullaires élaborées à partir d'une revue systématique de la littérature [12]. Une première partie de cette revue a porté sur la description clinique de ces compressions secondaires. Des lombalgies sont retrouvées chez 80 à 95 % des patients, ainsi qu'un déficit moteur (35 à 75 %) et sensoriel, tout comme des dysfonctions digestives et urinaires. Une IRM panrachidienne est nécessaire au diagnostic, 20 à 35 % des patients présentant une atteinte rachidienne multiple, alors que les autres examens d'imagerie, que ce soient les radiographies standard ou encore la TEP, sont peu contributifs. La démarche thérapeutique repose quant à elle sur une corticothérapie, un geste chirurgical de décompression et/ou une radiothérapie. Une prise en charge antalgique ainsi qu'une réhabilitation précoce sont nécessaires à la stratégie thérapeutique.

- La posologie recommandée pour les corticoïdes est de 10 mg de dexaméthasone en bolus initial suivis de 4 à 6 mg i.v. toutes les 6 h pour une durée de 15 jours.
- L'indication de la décompression repose sur la présence d'une instabilité médullaire (score de 0 à 6), celle d'un déficit neurologique et le pronostic du patient. Vertébroplastie et kyphoplastie isolées ne sont pas indiquées en cas de compression médullaire déficitaire.
- Une irradiation hypofractionnée est préférée (4 Gy x 5 fractions, voire 8 Gy en une seule fraction).
- La prise en charge antalgique repose sur les paliers 3 éventuellement associés à des antiépileptiques et antidépresseurs tricycliques. Le recours aux bisphosphonates, aux AINS ou au paracétamol n'a pas été évalué, et il a été rappelé qu'un traitement laxatif doit être systématique.

- Une réhabilitation multidisciplinaire doit être débutée le plus tôt possible afin de limiter les conséquences de l'immobilisation. Elle repose sur la kinésithérapie (1 h/jour, 5 jours par semaine), complétée par la prise en charge des troubles des fonctions digestive et urinaire, ainsi que par un accompagnement psychologique et palliatif.

Des recommandations sur la neutropénie fébrile

Les recommandations de l'ASCO® [13] concernant la prophylaxie antibiotique dans les immunosuppressions en cancérologie ont suscité une réponse à l'éditeur, autour de la question des fluoroquinolones [14]. Les dernières recommandations de l'ASCO® préconisent l'usage prophylactique des fluoroquinolones dans le cadre de chimiothérapies neutropéniantes prescrites dans un contexte de leucémie aiguë myéloïde, de syndromes myélodysplasiques et de transplantations de cellules souches [13]. La principale critique porte sur la nécessité de diagnostiquer le plus tôt possible les sepsis chimio-induits et de les prendre en charge rapidement et de manière appropriée, ce qui est préférable à la généralisation d'une antibioprofylaxie empirique. L'importance du contexte des résistances bactériennes a également été mise en avant, notamment les risques de survenue de souches résistantes de *Clostridium difficile*. Le rôle du microbiote a aussi été mis en exergue, à travers les risques de complications à type d'antibiorésistance, d'infections virales pulmonaires.

Des recommandations sur l'ostéoporose

Des recommandations de l'ASCO® portant sur l'ostéoporose des patients après une maladie non métastatique ont été publiées [15]. Trois objectifs étaient fixés :

- Quels sont les patients non métastatiques à risque de développer des fractures ?
- Comment ces patients à risque peuvent-ils être dépistés ?
- Quels patients ayant un cancer non métastatique devraient être traités, et quelles interventions sont efficaces pour réduire le risque de fracture ostéoporotique ?

À la première question il a été répondu :

- Les patients ayant un cancer non métastatique âgés, tabagiques actifs, alcooliques, ayant des

antécédents de fracture non traumatique, en perte d'autonomie, avec un hypogonadisme, exposés aux corticoïdes sur le long terme, maigres, postménopausiques, à risque de chute ou avec antécédents familiaux de fracture de la hanche.

- Une grande vigilance est requise en cas de traitement anticancéreux, notamment hormonal, associé aux facteurs précédents.
- Une échelle (OMS) peut être utilisée, mais n'est pas validée actuellement dans le contexte du cancer. À la seconde question, la réponse est la suivante :
 - Une évaluation par ostéodensitométrie peut être réalisée chez les patients à risque.
 - Une évaluation doit être réalisée 1 fois tous les 2 ans, voire tous les ans en cas de risque élevé (une évaluation plus rapprochée ne présente pas d'intérêt). La réponse à la troisième question précise que :
 - Les patients doivent être encouragés à avoir chaque jour un apport de 800 UI de vitamine D et au moins 1 000 mg de calcium. Dans le cas contraire, une supplémentation doit être prescrite.
 - Une activité physique régulière doit être recommandée (dans le but de réduire le risque de fracture en cas de chute).
 - Le sevrage tabagique et la réduction de la consommation d'alcool doivent être fortement recommandés.
 - En cas d'ostéoporose, un traitement doit être proposé (oral, s.c. ou i.v.), et le traitement hormonal doit être évalué en association ou non avec des bisphosphonates.
 - Les populations à traiter sont :
 - les patientes préménopausées avec suppression hormonale ;
 - les patientes postménopausées sous inhibiteurs de l'aromatase ;
 - les hommes sous privation hormonale ;
 - les patients ayant reçu ou devant recevoir une greffe de moelle ;
 - les patients recevant une corticothérapie à long terme (> 3 mois).

Des recommandations sur la thrombose

Les recommandations de prise en charge des événements thromboemboliques ont été mises à jour en 2019 par l'ITAC (International Initiative on Thrombosis and Cancer) [16]. Une des nouveautés est l'introduction des anticoagulants oraux directs (AOD), qui peuvent désormais être prescrits sous réserve que la fonction rénale soit adéquate (> 30 mL/min) et

qu'il n'y ait pas de risque hémorragique (notamment digestif ou urologique) dans le cadre de thromboses en situation néoplasique. La nécessité d'être vigilant devant le risque de saignement, plus important sous AOD, a été rappelée. Parmi les molécules étudiées, 2 AOD (le dabigatran et l'édoxaban) peuvent être prescrits en relais de quelques jours sous HBPM ou HNF, et 2 autres (le rivaroxaban et l'apixaban) peuvent être proposés d'emblée avec des doses adaptables dans le temps (dosages plus élevés durant les premiers jours). La durée de traitement des TVP et des embolies pulmonaires reste d'au moins 6 mois, avec discussion cas par cas au-delà de cette période. En cas de récurrences thromboemboliques sous un traitement bien conduit, une majoration de 25 % de la dose d'HBPM est proposée chez les patients recevant déjà ce traitement. Dans d'autres situations, le passage à une HBPM chez les patients sous AVK ou sous AOD est recommandé. En ce qui concerne la prise en charge des thromboses des cathéters veineux, les auteurs préconisent l'administration d'une HBPM (pas d'AOD, étant donné qu'ils n'ont pas été évalués dans cette indication) pour une durée de 3 mois minimum, avec la possibilité de maintenir le dispositif en place s'il est fonctionnel et bien positionné. Concernant la prévention primaire en dehors d'un contexte chirurgical, les HBPM ne sont pas recommandées, sauf chez les patients ayant un cancer du pancréas métastatique sous chimiothérapie et n'ayant pas de risque de saignement.

Cœur et cancer : les mesures préventives

Deux articles ont tenté de déterminer l'intérêt de certains compléments alimentaires en prophylaxie primaire cardiovasculaire et anticancéreuse [17, 18]. Un essai randomisé versus placebo a évalué l'intérêt de 2 000 UI/j de vitamine D3 et d'oméga 3 (1 g/j) en prévention primaire cardiovasculaire et carcinologique chez 27 871 Américains (hommes de plus de 50 ans et femmes de plus de 55 ans). La durée médiane de suivi a été de 5,3 ans.

Aucune différence concernant la survenue d'événements cardiovasculaires n'a été retrouvée entre le groupe oméga 3 et le groupe placebo (HR = 0,92 ; IC₉₅ : 0,80-1,06 ; p = 0,24) [17]. Il n'a pas non plus été identifié de différence concernant l'apparition de cancers invasifs entre les 2 cohortes (HR = 1,03 ; IC₉₅ : 0,93-1,13 ; p = 0,56).

Aucune différence concernant la survenue d'événements cardiovasculaires n'a été retrouvée entre le

groupe supplémenté en vitamine D3 et le groupe placebo (HR = 0,97 ; IC₉₅ : 0,85-1,12 ; p = 0,69) [18]. De la même manière, il n'y a eu aucune différence d'incidence des cancers invasifs entre les cohortes sous vitamine D et sous placebo (HR = 0,96 ; IC₉₅ : 0,88-1,06 ; p = 0,47).

La prophylaxie primaire par compléments alimentaires de vitamine D et d'oméga 3 ne prévient donc ni de la survenue d'événements cardiovasculaires, ni de celle de cancers. Ces 2 études ne répondaient pas à la question des prophylaxies secondaires et tertiaires. Les pathologies cardiovasculaires représentent la seconde cause de mortalité en cas de maladie cancéreuse, notamment la première année suivant le diagnostic. Cette affirmation se base sur une étude australienne dans laquelle les causes de décès ont été analysées chez plus de 21 000 patients diagnostiqués pour un cancer entre 2006 et 2013 [19]. Les cancers les plus fréquents étaient ceux de la prostate, du côlon, du sein et de la peau. Au total, 8 844 décès sont survenus, dont 1 946 (22 %) non reliés au premier cancer. La principale cause enregistrée a été liée aux maladies cardiovasculaires, notamment chez les patients ayant un cancer bronchique ou urothélial, ou encore dans le cas d'une hémopathie maligne. La répartition des décès d'origine cardiovasculaire a été la suivante :

- cardiopathie ischémique : 22,9 % ;
- AVC : 17,1 % ;
- infarctus du myocarde : 14,6 % ;
- insuffisance cardiaque.

L'incidence a augmenté avec l'âge – elle est maximale chez les plus de 85 ans –, et a été particulièrement élevée dans l'année suivant le diagnostic. Les autres causes de décès les plus fréquentes ont été la survenue d'un second cancer (n = 332), les infections et les maladies respiratoires.

Évaluation des symptômes et digital

Une équipe canadienne a évalué l'impact du recours au dépistage des symptômes par l'*Edmonton Symptom Assessment Scale* (ESAS) sur la qualité de vie et la satisfaction des patients en matière de soins en situation ambulatoire en oncologie [20]. L'étude comparait une cohorte de patients avant la mise en place systématique du dépistage par l'ESAS (2011-2012, n = 160) à un groupe similaire ayant été dépisté à l'aide de l'ESAS (2012-2013, n = 108). Aucune différence significative entre les groupes n'a été observée sur la qualité de vie, en analyse multiva-

riée. Une amélioration significative de 2 symptômes, les nausées-vomissements et la constipation, a été retrouvée après 2 semaines de suivi. Une charge symptomatique plus faible corrélée à une diminution des scores ESAS a été significativement associée à une meilleure qualité de vie.

Plusieurs études ont déjà montré que les symptômes rencontrés le plus fréquemment par les patients atteints de cancer n'étaient pas toujours pris en compte ou étaient sous-estimés par les cliniciens [21]. Une équipe américaine a évalué, dans le cadre d'une étude randomisée, l'efficacité d'un suivi digital quotidien des symptômes de patients pris en charge en cancérologie lors d'une hospitalisation non programmée [22]. Les patients inclus dans l'étude remplissaient tous un questionnaire de suivi de leurs symptômes, via une tablette (ou un questionnaire papier). Ils étaient ensuite randomisés entre un suivi classique (dans ce cas, le questionnaire n'était pas transmis) et la diffusion des résultats du questionnaire auprès de leur équipe soignante. Le rapport se présentait sous la forme de scores et/ou de graphiques (pour l'évolution des symptômes) et d'alertes en cas d'aggravation importante des symptômes.

La faisabilité du programme, objectif principal de l'étude, a été validée : sur les 150 patients inclus, 94 % avaient rempli le questionnaire sur une durée supérieure à 2 jours, alors que le taux de remplissage minimum fixé était de 75 %. Il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes concernant l'amélioration des symptômes physiques, alors que les niveaux d'anxiété ont été plus faibles chez les patients randomisés dans le bras intervention. Il a également été retrouvé une tendance à la diminution du taux de réhospitalisations (résultat non significatif). Les cliniciens qui avaient accès au questionnaire électronique ont consulté les données concernant 60 % des symptômes mais n'ont établi un plan de traitement que pour 21 % des symptômes.

Suicide

Deux études rétrospectives basées sur une analyse du programme SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) ont été colligées dans le but d'évaluer le taux de suicide chez les patients atteints de cancer [23]. La première étude a été réalisée sur des données recueillies entre 1973 et 2014 faisant état d'un taux de suicide de 0,2 % (13 311 patients suicidés sur 8 651 569 patients diagnostiqués pour un cancer). Le taux de suicide annuel a été de 28,58/100 000, avec ratio standardisé de mortalité évalué à

4,4 (IC₉₅: 4,33-4,55). Les facteurs de risque retrouvés dans cette population de patients atteints de cancer ont été le sexe masculin, l'origine caucasienne et un cancer ayant pour origine une néoplasie bronchique, une tumeur de la tête et du cou, une tumeur urologique (testis ou vessie) ou une maladie de Hodgkin. Dans la seconde analyse, réalisée entre 2000 et 2014, un taux de suicide de 0,2 % la première année suivant le diagnostic de cancer, avec un excès de risque de 2,51 pour 10 000 personnes par an, a été enregistré. Les facteurs de risque mis en avant étaient essentiellement l'origine primitive pancréatique, pulmonaire ou colorectale.

Il semble donc exister une majoration de l'incidence du suicide qui impose une réflexion sur son dépistage, notamment chez les patients à risque, tout au long de leur parcours. D'autres études pourraient également comparer l'évolution de ces taux dans la population générale ainsi que dans d'autres pathologies chroniques spécifiques.

Douleur

Six ans après la fin de leur traitement anticancéreux, le taux de patients traités par opioïdes sur un mode chronique n'est pas plus important que celui des témoins appariés sans maladie cancéreuse [24]. C'est l'observation résultant d'une analyse des données du registre SEER, réalisée afin d'évaluer l'utilisation chronique (> 90 jours consécutifs) d'opioïdes, chez des patients après cancer colorectal (n = 13 101), du sein (n = 21 829) ou du poumon (n = 11 859), comparés à une cohorte de témoins sans cancer (n = 138 136). Les fortes doses d'opioïdes ont été définies comme une posologie quotidienne supérieure à 90 mg d'équivalent morphine. Il a tout d'abord été mis en évidence une augmentation du recours aux opioïdes en traitement chronique dans la cohorte témoin entre 2008 et 2013. Dans le cas des cancers colorectaux, les patients ont eu un recours aux opioïdes plus important dans les 2 premières années post-thérapeutiques, avec, durant les 3 premières années, des doses plus élevées que celles des témoins appariés (OR: 1,79-2,61; p < 0,05). Les résultats ont été similaires dans le cas des cancers bronchiques, avec un recours aux opioïdes supérieur les 5 premières années du suivi, ainsi que des posologies supérieures (OR: 3,65-5,53; p < 0,05). Dans le cas des cancers du sein, les patientes ont été moins nombreuses à recourir aux opioïdes en traitement chronique que les témoins à chaque année de l'analyse, mais, les 3 premières années, elles ont utilisé des doses supérieures.

L'après-cancer

L'art-thérapie peut favoriser l'expression des patientes atteintes de cancer du sein. C'est ce qu'a montré une équipe italienne de l'université de Gênes en proposant à des patientes d'apporter en consultation des photographies décrivant leur ressenti [25]. Le but était de leur permettre de s'exprimer différemment et d'aborder éventuellement des préoccupations ou des besoins jusque-là inconnus. Par le biais de la narration, les patientes ont pu exprimer leurs craintes, leurs souffrances ou simplement leurs réflexions, à travers, par exemple, l'image d'une tornade sur une mer calme vue du pont d'un bateau, symbolisant le sentiment d'insécurité intérieure tourbillonnant dangereusement à travers la sérénité de la vie quotidienne. Certaines patientes attendent de la phase de l'après-cancer le retour à une vie normale en recouvrant toutes leurs capacités. D'autres patientes restent dans l'incertitude face à l'avenir, le trouble du passé demeurant présent. La possibilité d'aborder les sentiments à travers l'art permettrait de se focaliser sur des émotions internes qui aident la patiente à la résilience.

Deux Américains ont mis en avant les nouveaux défis liés aux progrès thérapeutiques dans le cancer, en prenant l'exemple de l'accompagnement des survivants et des patients traités au très long cours pour des maladies métastatiques [26]. Ils ont rappelé que les progrès des traitements anticancéreux suscitent de nombreux espoirs de guérison, avec 26 millions de survivants attendus aux États-Unis pour 2040, y compris dans des cas métastatiques incurables. Ils ont toutefois modéré ces espoirs, estimant que les progrès de la médecine personnalisée ne pourront probablement pas résoudre toutes les situations, les molécules basées sur la génomique ne touchant finalement qu'un nombre limité de patients. Par ailleurs, le manque de connaissances des praticiens risque de majorer les complications induites par les nouveaux traitements. Les pneumopathies immuno-induites ont été prises comme exemple dans leur argumentaire, qui rapportait une incidence de 19 % chez les patients hors essais thérapeutiques contre 3 à 5 % dans le cadre des essais. Selon les auteurs, le coût direct pour la société de thérapeutiques dont le prix peut atteindre 10 000 \$ par mois risque également de poser des problèmes, sans parler des coûts indirects, souvent à la charge des patients, qui ne pourront peut-être pas supporter ce fardeau à très long terme. Bien que certains groupes de patients parviennent à surmonter le poids de cette chronicité, les auteurs ont estimé indispensable de prendre conscience que



►►► nos vies, de patients et de soignants, ont changé. La recherche clinique, à ce jour, n'a pas réussi à étudier et à diminuer l'importance des aspects psychosocial, spirituel et financier du fait de vivre pendant des années avec des maladies incurables telles que le cancer. Les 2 auteurs ont conclu que le temps est venu d'étudier le cancer métastatique et de mieux informer les survivants et la communauté médicale au sujet des besoins et des défis à relever dans le cadre de cette chronicité.

Événements thromboemboliques veineux

Une étude de cohorte prospective multicentrique ouverte a évalué l'efficacité et la tolérance d'un antidote des AOD, l'andexanet alfa, chez 352 patients ayant présenté un saignement majeur dans les 18 heures suivant l'administration d'un anti-Xa [27]. La majorité des patients (80 %) avaient reçu l'anti-Xa dans le cadre d'une arythmie, et 17 % dans le cadre d'un épisode thromboembolique veineux. Seulement 6 % des patients étaient traités par HBPM; 94 % l'étaient par AOD.

Sur les 249 patients évaluable pour l'efficacité, 204 (82 %) ont présenté une efficacité hémostatique jugée comme allant de bonne à excellente (85 % dans le cas de saignements digestifs et 80 % dans celui de saignements cérébraux).

Concernant la tolérance, 10 % des patients ont présenté un épisode de thrombose dans les 30 jours suivant le traitement. Deux patients ont présenté une réaction à l'injection peu sévère. Il n'a pas été retrouvé de lien significatif entre l'efficacité hémostatique de l'andexanet et la réduction de l'activité anti-Xa, sauf pour les patients subissant une hémorragie cérébrale. Peut-on proposer une thromboprophylaxie par AOD aux patients atteints de cancer ? Une réponse apportée par un expert, en lien avec la publication des 2 essais randomisés avec le rivaroxaban (CASSINI) et l'apixaban (AVERT), reste mesurée [28]. Ces 2 études ont montré l'intérêt des AOD comparés au placebo sur la survenue d'événements thromboemboliques veineux, avec un taux acceptable de complications hémorragiques liées au traitement anticoagulant [29, 30]. La question de fond reste de savoir à quels patients proposer cette prophylaxie. La publication de différents scores, notamment celui de Khorana, sur lequel reposent ces 2 études, ne semble pas permettre aujourd'hui de définir clairement les populations de patients à traiter à grande échelle et d'intégrer la thromboprophylaxie en pratique

courante. En effet, le score de Khorana utilisé pour réduire le nombre de patients à traiter a entraîné, en combinant les groupes en intention de traiter des 2 études, un bénéfice de 2,5 % versus placebo. Ce score, par exemple, ne permet pas d'identifier clairement les patients atteints de cancer bronchique à risque particulier dans une pathologie fréquente et dont la mortalité est encore élevée.

Douleur osseuse

Quel est le schéma d'irradiation optimal pour les métastases osseuses douloureuses ? Une étude de non-infériorité de phase II, dans laquelle les patients ont été randomisés entre une irradiation stéréotaxique en une seule fraction (12 ou 16 Gy selon la taille) (n = 81) et un schéma d'irradiation de 30 Gy en 10 fractions (n = 79) a été réalisée entre 2014 et 2018 par une équipe du MD Anderson [31]. Les résultats ont montré qu'une fraction unique n'est pas inférieure en intention de traiter, ni per protocole, à un schéma en 10 fractions. Le taux de réponse analgique, critère de jugement principal de l'étude, a été supérieur à 2 semaines (62 vs 36 % ; p = 0,01), à 3 mois (72 vs 49 % ; p = 0,03) et jusqu'à 9 mois après l'irradiation, sans aucune différence de toxicité. Une fraction unique stéréotaxique de 12 à 16 Gy n'est pas inférieure à un fractionnement normal de 30 Gy en 10 fractions sur les métastases osseuses et semble même plus efficace sur les douleurs.

Neuropathies

L'efficacité de l'amitriptyline crème 10 % en topique local sur les neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie (CIPN) a été évaluée dans le cadre d'une étude comparative [32]. Au total, 44 patients atteints de tumeurs hématologiques (88,6 %) ou solides présentant une CIPN des pieds et des mains ont été randomisés en 2 groupes. Le groupe 1 incluait des patients atteints de CIPN depuis moins de 1 mois et naïfs de tout traitement spécifique antérieur. Le groupe 2 comportait des patients atteints de CIPN depuis plus de 1 mois et ayant reçu antérieurement un traitement contre la neuropathie. Les patients des 2 groupes ont appliqué de la crème amitriptyline 10 % 2 fois par jour. L'intensité de la douleur a été évaluée à 1, 2 et 4 semaines, puis mensuellement jusqu'à 1 an. Le critère d'évaluation principal a reposé sur la modification du score médian de douleur par rapport au traitement initial évalué par une échelle

visuelle analogique (EVA). Les chimiothérapies prescrites le plus couramment chez les patients de cette étude ont été le bortézomib et l'oxaliplatine. Le score médian de douleur (sur une échelle numérique de 0 à 10), initialement évalué à 7 (extrêmes : 4-9) au début de l'étude, a diminué à 2 (0-4) après un traitement topique de 4 semaines. Aucune différence n'a été observée entre le groupe 1 et le groupe 2. La mise en place du traitement par la crème amitriptyline 10 % a permis de reprendre les doses pleines de chimiothérapie chez 11 patients et de reprendre le traitement arrêté chez 5 autres.

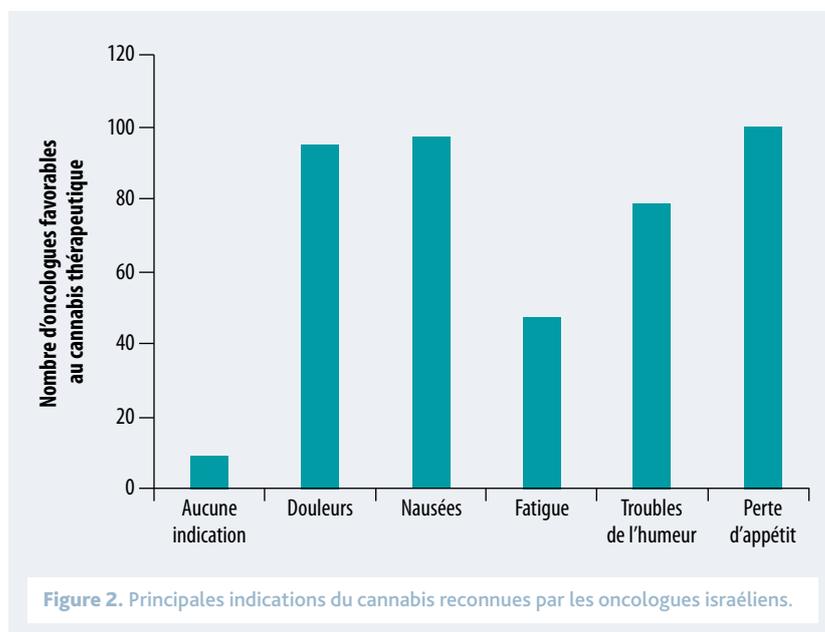
Cannabis thérapeutique

Israël donne depuis 2010 des autorisations d'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques. Plus de 10 000 patients atteints de cancer ont pu chaque année bénéficier de cette autorisation. L'expérience, les perceptions et les comportements vis-à-vis du cannabis thérapeutique ont été évalués dans le cadre d'un observatoire mené auprès de 238 oncologues israéliens [33]. Sur les 126 répondants (53 %), 87 % le prescrivent régulièrement, principalement dans le cas d'anorexies (79 %), de nausées (77 %), de douleurs (75 %) ou de troubles de l'humeur (62 %) (figure 2). Son efficacité a été reconnue par 91 % des répondants. La tolérance du cannabis a été jugée bonne (pas à peu d'EI) par 42 % des répondants, tandis que 50 % ont rapporté des EI sévères, mais pour une petite proportion de patients. Concernant le rôle antalgique du cannabis, 53 % des répondants ont estimé que ce produit devrait être consommé en première intention avant les opioïdes, en cas de douleur.

Les opinions personnelles, subjectives, entraînent des difficultés d'interprétation en l'absence de recommandations claires. Le recours au cannabis a souvent été demandé par le patient et non par l'oncologue. Des programmes d'éducation thérapeutique, des recommandations et des essais randomisés de non-infériorité (voire d'efficacité) sont nécessaires afin de permettre de développer une approche objective de l'usage du cannabis en thérapeutique.

GC-4419 et mucites orales sévères

Le GC-4419 (avasopasem manganèse) est un superoxyde dismutase mimétique qui permet de convertir



le superoxyde en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et d'interrompre ainsi la cascade réactionnelle conduisant aux mucites orales sévères radio-induites. Une étude randomisée multicentrique de phase IIb en double aveugle comparative versus placebo avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du GC-4419 sur une population de 223 patients traités par IMRT, potentialisée par cisplatine, dans des cancers de la tête et du cou de stade III ou IVb [34]. Les patients ont été randomisés en 3 bras : GC-4419 30 mg, GC-4419 90 mg et placebo, avec une administration intraveineuse dans 250 mL de sérum physiologique sur 60 minutes dans l'heure précédant chaque fraction de radiothérapie. Les résultats ont été en faveur d'une utilisation prophylactique du produit à l'essai, aussi bien pour l'efficacité que pour la tolérance. Il a notamment été retrouvé :

- une réduction de la durée de mucite sévère : 1,5 jours avec le GC-4419 à 90 mg versus 19 jours avec le placebo (p < 0,024) ;
- une réduction de l'incidence de la mucite sévère de 34 % (43 versus 65 % ; p = 0,009) ;
- une réduction de l'incidence des mucites de grade 4, à tous les temps de l'IMRT, et de l'incidence cumulée des mucites sévères à 60 Gy et aux différents paliers de dose d'IMRT.

Il n'y a pas eu de différence selon le statut P16 ou le mode d'administration du cisplatine. Seuls des épisodes d'hypotension reliés au GC-4419 ont été rapportés, et aucun impact sur l'évolution tumorale n'a été retrouvé 2 ans après la fin de l'IMRT. ■

F. Scotté déclare avoir des liens d'intérêts avec Tilray, Tesaro, Helsinn, Vifor Pharma, MSD, Roche, Amgen, Pierre Fabre Oncologie, Pfizer, Leo Pharma, BMS et Mundipharma.

P. Leroy, C. Thibault, K. Legeay, T. Maupoint, P.A. Laurain, M. Chasteney, L. Ladrat et T. Landrin n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

P. Beuzebec déclare avoir des liens d'intérêts avec Janssen, Astellas, Sanofi, Bayer, MSD, Roche, BMS, Novartis et Ipsen.

Retrouvez les références bibliographiques de cet article au dos de cette page ▶▶▶

►►► Références bibliographiques

1. Salem JE et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19:1579-89.
2. Ali OH et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2019;107:8-14.
3. Delaney N et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol* 2019;6(1):E48-E57.
4. Wang Y et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019;5(7):1008-19.
5. Ros J et al. Immunotherapy in organ-transplanted cancer patients: efficacy and risk of organ rejection. *Ann Oncol* 2019;30(7):1173-7.
6. Cook MR, Kim C. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with HIV infection and advanced-stage cancer. A systematic review. *JAMA Oncol* 2019;5(7):1049-54.
7. Pinato DJ et al. Association of prior antibiotic treatment with survival and response to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2019 Sep 12 [Epub ahead of print].
8. Nishijima et al. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2016;45:30-7.
9. Corbaux P et al. Older and younger patients treated with immune checkpoint inhibitors have similar outcomes in real-life setting. *Eur J Cancer* 2019;121:192-201.
10. Simonaggio A et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2019;5(9):1310-7.
11. Nakajima EC et al. Challenge of rechallenge: when to resume immunotherapy following an immune-related adverse event. *J Clin Oncol* 2019;37(30):2714-8.
12. Lawton AJ et al. Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: a multidisciplinary review. *J Clin Oncol* 2018;37:61-71.
13. Taplitz RA et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:3043-54.
14. Slavine MA et al. Better sepsis management rather than fluoroquinolone prophylaxis for patients with cancer-related immunosuppression. *J Clin Oncol* 2019;37(13):1139-40.
15. Shapiro CL et al. Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:2916-46.
16. Farge D et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:e566-81.
17. Manson JE et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;380:23-32.
18. Manson JE et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44.
19. Ye Y et al. Cardiovascular and other competing causes of death among patients with cancer from 2006 to 2015: An Australian population-based study. *Cancer* 2019;125(3):442-52.
20. Diplock BD et al. The impact of automated screening with Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) on health-related quality of life, supportive care needs, and patient satisfaction with care in 268 ambulatory cancer patients. *Support Care Cancer* 2019;27(1):209-18.
21. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med* 2010;362(10):865-9.
22. Nipp RD et al. Pilot randomized trial of an electronic symptom monitoring intervention for hospitalized patients with cancer. *Ann Oncol* 2019;30(2):274-80.
23. Das M. Patients diagnosed with cancer at increased risk of suicide. *Lancet Oncol* 2019;20:e75.
24. Salz T et al. Trends in opioid use among older survivors of colorectal, lung, and breast cancers. *J Clin Oncol* 2019;37:1001-11.
25. Catania G. What a picture can tell you about surviving breast cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:335.
26. Langbaum T et al. Time to study metastatic-cancer survivorship. *N Engl J Med* 2019;380:1300-2.
27. Connolly SJ et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326-35.
28. Agnelli G. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:8:781-3.
29. Khorana AA et al. Rivaroxaban for preventing venous thromboembolism in high-risk ambulatory patients with cancer: rationale and design of the CASSINI trial. *Thromb Haemost* 2017;117(11):2135-45.
30. Carrier M et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):711-9.
31. Nguyen QN et al. Single-fraction stereotactic vs conventional multifraction radiotherapy for pain relief in patients with predominantly nonspine bone metastases: A randomized phase 2 trial. *JAMA Oncol* 2019;5(6):872-8.
32. Rossignol J et al. High concentration of topical amitriptyline for treating chemotherapy-induced neuropathies. *Support Care Cancer* 2019;27(8):3053-9.
33. Mirelman D et al. Use of medical cannabis: perceptions of Israeli oncologists. *Lancet Oncol* 2019;20:475-7.
34. Anderson CM et al. Phase IIb, randomized, double-blind trial of GC4419 versus placebo to reduce severe oral mucositis due to concurrent radiotherapy and cisplatin for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:3256-65.

Rendez-vous
sur notre
PORTAIL
SCIENTIFIQUE...

Tous
vos contenus
personnalisés
en 1 clic !

www.edimark.fr



NOUS FAISONS DE VOS SPÉCIALITÉS NOTRE SPÉCIALITÉ