

Guider le traitement du gliome De l'ADN tumoral dans le LCR

L'analyse de l'ADN tumoral dans le liquide céphalo-rachidien pourrait offrir une approche peu invasive pour surveiller l'évolution tumorale des gliomes chez certains patients.

« Nous montrons que nous pouvons utiliser un échantillon de liquide céphalorachidien (LCR) pour observer les altérations génétiques d'une tumeur chez environ 50 % des personnes atteintes de gliomes récurrents. Nous savons que les tumeurs évoluent au cours de la maladie et ce test pourrait permettre de suivre et de comprendre les changements mutationnels », explique la neurologue Alexandra Miller, du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), à New-York, première signataire de l'étude publiée dans « Nature » (1).

« Nous espérons que cette approche nous aidera à diagnostiquer les gliomes qui ne peuvent être biopsiés. Cela nous aidera également à proposer des traitements ciblés à un plus grand nombre de personnes atteintes de gliome et à surveiller la réponse de la tumeur au traitement », ajoute le cancérologue Ingo Mellinger (MSKCC) qui a dirigé l'étude avec le généticien Michael Berger (MSKCC).

« Il s'agit d'une étude rétrospective, précise ce dernier qui cherche désormais à valider cette approche pour un usage clinique de routine. Le séquençage du LCR représente une application nouvelle et importante de notre test MSK-IMPACT, lequel est déjà utilisé pour déterminer le profil génétique du tissu tumoral de plus de 200 patients chaque semaine ».

Biopsie liquide

Les gliomes diffus sont les tumeurs cérébrales primaires les plus fréquentes. Les tumeurs de grade II récidivent invariablement après résection chirurgicale et évoluent vers un gliome de grade III et le glioblastome (grade IV) très agressif. L'analyse de la tumeur biopsiée ou réséquée, à la recherche d'altérations génétiques favorisant leur croissance, permet de classer la maladie et de guider le traitement. Toutefois, le profil de ces mutations change au cours de la maladie et renouveler la biopsie cérébrale n'est pas sans risque ni facile. Des difficultés qui ont entravé le développement des thérapies ciblées.



L'analyse du LCR prélevé par ponction lombaire informe sur le profil mutationnel de la tumeur

De l'ADN tumoral pourrait-il s'échapper dans le LCR ? C'est la question que se sont posés le Dr Miller et ses collaborateurs. L'analyse du LCR prélevé par simple ponction lombaire pourrait alors renseigner sur le profil mutationnel du gliome. Leur étude suggère que cette approche est possible. Ils ont analysé le LCR de 85 patients atteints de gliomes, ayant eu une ponction lombaire en raison de signes ou de symptômes neurologiques. Ils ont utilisé le panel MSK-IMPACT qui détecte des mutations associées au cancer. Leurs résultats montrent que le LCR héberge de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) chez la moitié des patients (42/85). Sa présence est associée à une masse tumorale plus importante dans le cerveau ainsi qu'à un plus mauvais pronostic.

Le profil génomique du gliome dans le LCR présente un large spectre d'altérations génétiques et ressemble étroitement au profil des biopsies tumorales, tout du moins lorsque les deux prélèvements (LCR et biopsie cérébrale) ont été effectués à peu de temps d'intervalle. Les mutations survenant tôt dans la tumorigenèse (codéletion 1p/19q, IDH1/2) sont communes aux deux prélèvements même si le LCR a été prélevé longtemps après la biopsie cérébrale, ce qui indique la stabilité de ces mutations. En revanche, d'autres mutations ne sont détectées que dans l'un ou l'autre prélèvement, confirmant l'évolution génétique de la tumeur avec le temps.

Large spectre d'altérations génétiques

La biopsie liquide du LCR pourrait donc permettre de surveiller les patients qui ont répondu au traitement initial, afin de détecter le plus tôt possible une récurrence. Les chercheurs espèrent que ce test peu invasif accélérera le développement clinique et l'utilisation des thérapies ciblées pour le gliome. L'équipe envisage aussi d'examiner si ce test peut être utile dans d'autres types de tumeurs cérébrales et chez l'enfant.

Dr Véronique Nguyen

(1) A. Miller et al., Nature, 10.1038/s41586-019-0882-3, 2019

40 % des adultes hospitalisés concernés Une campagne nationale pour lutter contre la dénutrition

Le collectif de lutte contre la dénutrition vient de formuler des propositions pour mobiliser les pouvoirs publics et la population face à ce fléau qui touche 2 millions de personnes en France.

« Nourrir correctement les patients coûte moins cher que de les soigner pour une dénutrition », affirme le Pr Agathe Raynaud-Simon, gériatre à l'hôpital Bichat à Paris. En France, 2 millions de personnes souffrent de dénutrition. À l'hôpital, cette maladie concerne 10 % des enfants ; de 20 à 40 % des adultes et 50 % des personnes âgées. Un grand nombre de patients arrivent ainsi à l'hôpital en étant dénutris ou le deviennent au cours de leur hospitalisation. « Le dépistage de la dénutrition repose pourtant sur une mesure simple : peser les patients dès leur arrivée et, régulièrement, lors de leur hospitalisation », souligne le Pr Éric Fontaine,

président du collectif de lutte contre la dénutrition et médecin nutritionniste au CHU de Grenoble.

Identifier et prendre en charge la dénutrition

Toute perte de poids rapide chez un patient doit faire suspecter une dénutrition. Le suivi de cette pathologie requiert une connaissance des marqueurs qui la composent (âge, poids, taille des personnes) et, surtout, un suivi de ces données dans le temps. La dénutrition peut engendrer des complications médicales et chirurgicales (infections nosocomiales, délai de cicatrisation, récupération fonctionnelle ralentie...). Toute la difficulté est de parvenir à augmenter les apports alimentaires d'un patient qui a peu d'appétit. « Toutefois, sur ce point, la prise en charge diététique et la prescription de compléments oraux ont montré leur efficacité ainsi que sur le poids, la réduction des complications

et la limitation des hospitalisations, sans augmenter les coûts de santé », précise le Dr Fontaine. Le collectif de lutte contre la dénutrition qu'elle préside vient de lancer une nouvelle campagne d'actions. Il propose une plate-forme de 14 propositions destinées à enrichir le futur Plan national nutrition santé en cours d'élaboration au ministère de la Santé. Ces propositions visent à améliorer la prévention, le dépistage précoce et la prise en charge de la dénutrition. Parmi ces propositions figure, par exemple, la mise en place d'un bilan de santé orale (bucco-dentaire) gratuit à l'âge de la retraite ; la création d'un site internet grand public sur la nutrition des malades et des personnes âgées sous l'égide du ministère de la Santé ou encore, la nécessité d'imposer la pesée des patients à chaque consultation médicale et lors de chaque hospitalisation.

Hélia Hakimi-Prévot

LA DIABÉTOLOGIE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Des recommandations conjointes Apnées du sommeil, y penser chez les diabétiques

Trois sociétés savantes ont présenté leurs recommandations sur la prise en charge d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) chez une personne vivant avec un diabète. Preuves, dépistage et prise en charge y sont détaillés.

Comment assurer la prise en charge d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) chez une personne vivant avec un diabète ? Cette question est au cœur de recommandations rendues publiques en septembre et rédigées à l'initiative de la Société Francophone du Diabète (SFD), avec la participation de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) et de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). « Davantage que de recommandations, il s'agit d'une prise de position de la part de ces trois sociétés savantes », précise la Pr Anne-Laure Borel (département d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition à l'hôpital universitaire Grenoble Alpes), première signataire de ce texte.

« Nous sommes partis du constat que les patients ayant un diabète, que ce soit de type 1 ou 2, sont fréquemment porteurs d'un SAOS et qu'il y a des interactions entre les deux pathologies. Il nous est apparu nécessaire de faire le point sur ces interactions et sur les effets d'un traitement dans ce contexte. Le but est aussi de proposer un dépistage ciblé pour déterminer quels patients nous devons adresser à nos collègues spécialistes du sommeil », détaille la Pr Borel.

Une prévalence élevée

Plusieurs études ont permis d'évaluer la prévalence des troubles respiratoires du sommeil (TRS) chez les patients ayant un diabète. Dans le type 2, elle varie, selon les populations étudiées, de 58 à 86 % pour un index apnées hypopnées (IAH) > 5 événements/h, et de 18 à 53,1 % pour les formes modérées et sévères. Et, dans une méta-analyse récente, la prévalence des TRS est évaluée à 16,7 % en moyenne chez les diabétiques de type 1.

« Nous faisons le constat qu'un patient atteint d'un SAOS présente d'abord des risques propres liés à cette pathologie. Les symptômes ressentis peuvent être très sévères : fatigue diurne, somnolence avec un risque d'accident de la route, altération conséquente de la qualité de vie. On recense aussi des syndromes dépressifs, troubles mnésiques ou de la libido. Le SAOS représente également un risque de développer une HTA résistante aux traitements et donc une élévation du risque cardiovasculaire », souligne la Pr Borel.

Un traitement bien évalué

En 2014, la Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé d'initier un traitement chez les patients ayant au moins trois symptômes parmi lesquels une somnolence

diurne, des ronflements sévères et quotidiens, une sensation d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, une fatigue diurne, une nycturie ou des céphalées et un IAH > 30 événements/h. Dans ce cas, le principal traitement repose sur l'utilisation durant la nuit d'un appareil de pression positive continue (PPC).

« Elle permet une nette amélioration de la qualité de vie avec une baisse de la somnolence et du risque accidentogène. On dispose de forts niveaux de preuves (avec des méta-analyses d'essais randomisés contrôlés) montrant qu'elle améliore aussi le niveau de tension artérielle, en particulier chez les patients ayant une HTA résistante. Des études de cohorte et des sous-groupes dans des essais randomisés ont aussi montré que le traitement améliorerait l'insulinorésistance. D'autres études de cohorte avaient enfin montré qu'on pouvait améliorer l'hémoglobine glyquée des patients diabétiques mais cela n'a pas été confirmé par des essais randomisés contrôlés. On ne peut pas donc dire qu'on traite le diabète en traitant l'apnée du sommeil », souligne la Pr Borel.

Il y a peu d'études au sujet de l'effet de la PPC sur les complications, « seulement une ou deux études de cohorte montrant que le traitement pourrait limiter leur aggravation. Mais il s'agit de débuts de preuves encore balbutiantes », précise la Pr Borel.

Quatre raisons pour dépister

Le dépistage, quant à lui, doit s'appuyer sur un principe de réalité. « Ce qui est déterminant, c'est de soulager les symptômes. Il faut donc dépister les symptômes évocateurs d'une apnée du sommeil chez tous les patients avec un diabète de type 1 et 2. En présence de trois symptômes, il est licite de faire un enregistrement, explique la Pr Borel. Mais il existe aussi quatre situations où cet enregistrement nous paraît justifié, même en l'absence de symptômes : chez les patients présentant une HTA résistante ; en cas d'aggravation rapide des complications microvasculaires (dans l'objectif d'améliorer leur contrôle tensionnel puisqu'il participe à la progression de ces complications) ; quand il y a une forte insulinorésistance et enfin chez les conducteurs professionnels ».

Antoine Dalat

Entretien avec la Pr Anne-Laure Borel (département d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition à l'hôpital universitaire Grenoble Alpes).