Société Marocaine de Cancérologie
الجمعية المغربية لداء السرطان

Sous l'égide de
la Société Marocaine de Cancérologie

Manuel de Cancérologie

Connaissances fondamentales et pratiques

Volume I

Coordinateur : **Pr. Tahri Ali**

قال الله تعالى:

﴿قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية 32

N° du dépôt légal : 2016 MO 3779
ISBN : 978 - 9954 - 38 - 482 - 4
3ème Edition : Novembre 2022
Impression : Imprimerie Adams Graphic - Rabat

Auteurs

Abahssain Halima : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Abarray Laila : Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Acharki Abedlkader : Centre d'oncologie Ryad, Casablanca
Aderdour Lahcen : Service d'ORL, CHU Mohammed VI, Marrakech
Afif Mohamed : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Afqir Said : Service d'oncologie médicale, CHU MOHAMMED VI, Oujda
Alami Zenab : Service de radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Al Harrak Yousra : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Amaadour Lamia : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Ammor Aziz : Clinique spécialisée Menara, Marrakech
Amrani Mariam : Service d'anatomie Pathologique, Institut National d'Oncologie, Rabat
Amzerin Mounia : Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima
Andaloussi Saghir Khalid : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Andrif Meriem : Faculté de médecine, Université Mohammed VI des sciences de la santé, Casablanca
Arifi Samia : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Bakiri Imane : Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Bakkali Hanae : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Bazine Aziz : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Bedoudou Hanae : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Belafkih Fatima Zahra : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Belbaraka Rhizlaine : Service d'oncologie médicale, CHU Mohammed VI, Marrakech
Belrhali Intissar : Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima
Benameur Lyoubi Meryam : Centre d'oncologie Al Kawtar, Fès
Benbrahim Zineb : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Benchakroun Nadia : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Benhima Nada : Service d'oncologie médicale, CHU Mohammed VI, Marrakech
Benhmida Salma : Clinique spécialisée Menara, Marrakech
Benider Abdellatif : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Benjaafar Noureddine : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Bennani Amal : CHU MOHAMMED VI, Oujda
Ben sgheir Ahmed : Service d'Onco-Radiothérapie, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Bensouda Youssef : Oncologue médical, Centre d'Oncologie Majorelle, Marrakech
Berhili Soufiane : Service d'Onco-Radiothérapie, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Berkhli Hayat : Service d'Anesthésie, d'Analgésie et de Réanimation, CHU MOHAMMED VI, OUJDA
Berrada Narjiss : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Bouchabaka Yassine : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Bouchbika Zineb : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Bouhafa Touria : Service de Radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Bouhout Tariq : Service de Chirurgie Oncologique, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Bouih Abdellatif : Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
Bouih Nawal : Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
Bouras Najib : Clinique spécialisée Menara, Marrakech
Bourhaleb Zouhour : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Bourhim Nadia : Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
Boutakioute Badr : Service de radiologie Arrazi, CHU Mohammed VI, Marrakech

Boutayeb Saber : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Bsiss Mohammed Aziz : Service de Médecine Nucléaire, CHU Mohammed VI, Marrakech
Chenna Hanane : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Cherif Idrissi El Ganouni Najat : Service de radiologie Arrazi, CHU Mohammed VI, Marrakech
Cherkaoui Siham : Service d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique, CHU Ibn Rochd, Casablanca.
Chibani Hind : Service d'oncologie médicale, CHU MOHAMMED VI, Oujda
Chraïbi Mariam : Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique, CHU de Tanger
Daoudi Khaoula : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Darfaoui Mouna : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Darif Khadija : Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima
Diffaa Azeddine : Service de Gastro-entérologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Eddaoualline Hanane : Hopital Privé Fquih Ben Salah
El Ayachi Nabil : Diététicien, Nutritionniste
El Azhari Asmaa : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Elbouaouidi Kaoutar : Service d'oncologie médicale, CHU Mohammed VI, Marrakech
El Ghissassi Ibrahim : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
El Gueddari Brahim Khalil : Service de Radiothérapie, Hôpital Cheikh Zaied, Rabat
El Hajjam Mustapha : Service de radiologie, hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
El Harroudi Tijani : Centre d'Oncologie d'Oujda
El Idrissi Moulay Abdessadek : Professeur en Psychiatrie, pédopsychiatre, Marrakech
El Khannoussi Basma : Service d'anatomie pathologique, Institut national d'Oncologie, Rabat
El Kholti Youssef : Cabinet d'Oncologie El Kholti, Marrakech
El majjaoui Sanaa : Service de radiothérapie, Institut National d'Oncologie, Rabat
El Marjany Mohamed : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Elmatlini Abdelali : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
El Morchid Mohamed : Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
El Mrabet Fatima Zahra : Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima
El Omrani Abdelhamid : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Elouarzazi Salma : Hopital Privé Fquih Ben Salah
Errihani Hassan : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Essadi Ismail : Service d'oncologie médicale, Hôpital Militaire Avicenne, Marrakech
Farhane Fatima Zahra : Service de radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Fetohi Mohamed : Service d'oncologie médicale, Hôpital militaire Moulay Ismail, Meknès
Filali Dounia : Cabinet d'oncologie de Rabat
Finech Benasser : Service de Chirurgie viscérale CHU Mohammed VI, Marrakech
Guerouaz Mohamed Amine : Service d'Onco-Radiothérapie, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Hadadi Khalid : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Haddad Houssam : Centre International d'Oncologie Boughaz, Tanger
Harif M'hamed : CHU Tanger Tétouan Al-Hoceima, Tanger
Hassani Wissal : Service de radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Hessissen Amine : Clinique Al Farabi, Casablanca
Hommadi Mouhcine : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Ichou Mohamed : Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Ismaili Nabil : Service d'oncologie médicale, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, Casablanca
Ismaili Zahi : CHU MOHAMMED VI, Oujda

Jalil Abdelouahed : Cabinet de chirurgie oncologique. 18 Rue de Tunis Hassan, Rabat
Jouhadi Hassan : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Kaakoua Mohamed : Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Avicenne, Marrakech
Kahlain Abdelouahed : Cabinet d'oncologie, 296, Bd Med Zerktouni, Casablanca
Kaikani Wafaa : Service d'oncologie médicale, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, Casablanca
Karkouri Mehdi : Service d'anatomo-pathologie, Centre Hospitalier Ibn Rochd, Casablanca
Kdadri Sanae : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Kebdani Tayeb : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Khalil Jihane : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Kharmoum Jihane : Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique, CHU de Tanger
Kharmoum Saoussane : Service d'oncologie médicale, Centre Régional d'oncologie, Tanger
Khouchani Mouna : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Kouadio Laurent : Service de chirurgie carcinologique, Institut national d'oncologie, Rabat
Kouassi-Aboukoua N'go Nathalie : Service Médecine Nucléaire, CHU Mohammed VI, Marrakech
Kouhen Fadila : Service d'oncologie, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, Casablanca
Krati Khadija : Service de Gastro-entérologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Lahiaouni Soumia : Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Lahlimi Fatima Zahra : Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Lakloumi Khaoula : Service d'oncologie médicale, CHU Mohammed VI, Marrakech
Lalya issam : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Lamsyah Oumaima : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Lannaz Saad : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Lkhoyaali Sihame : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Loughmari Saida : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Louzi Abdelouahed : Service de Chirurgie viscérale CHU Mohammed VI, Marrakech
Maghous Abdelhak : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Mahmal Lahoucine : Clinique spécialisée Menara, Marrakech. Université privée de Marrakech
Mansouri Hamid : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Marnouch Amine : Service de Radiothérapie, Hôpital Militaire Med V, Rabat
Masbah Ouafae : Service de Radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Matrane Aboubakr : Service Médecine Nucléaire, CHU Mohammed VI, Marrakech
Meliani Meryem : Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima
Mellas Nawfal : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Mesbah Latifa : médecin spécialiste en radiothérapie, Centre hospitalier régional de Rabat
Mesmoudi Mohamed : Service d'oncologie médicale, Centre Régional d'oncologie, Tanger
Mezouar Loubna : Service d'Onco-Radiothérapie, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Mokrim Maha : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Moukhlissi Mohamed : Service d'Onco-Radiothérapie, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Mrabti Hind : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Naciri Sarah : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Naim Asma : Service de radiothérapie, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, Casablanca
Najem Salma : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Narjis Youssef : Service de Chirurgie viscérale CHU Mohammed VI, Marrakech
Nejjar Ikram : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Nouri Hassan : Cabinet d'ORL, Marrakech, Maroc

Ouali Idrissi Mariem : Service de radiologie Arrazi, CHU Mohammed VI, Marrakech
Oualla Karima : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Ouguellit Siham : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Oulmouden Naoual : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Rabbani Khalid : Service de Chirurgie viscérale CHU Mohammed VI, Marrakech
Rahhali Rabie : Service d'oncologie médicale, Centre Régional d'oncologie, Tanger
Rais Hanane : Service d'anatomie pathologie, CHU Mohammed VI de Marrakech
Raji Abdelaziz : Service d'ORL, CHU Mohammed VI, Marrakech
Raouah Mehdi : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Rbiha Malak : Service d'Oncologie médicale, Hôpital cheikh Khalifa, Casablanca
Riahi Idrissi Hind : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Rochdi youssef : Service d'ORL, CHU Mohammed VI, Marrakech
Sahraoui Souha : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Samba Soumya : Service d'Onco-Radiothérapie, Centre d'Oncologie HASSAN II, OUJDA
Sbaiti Yassir : Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima
Sbitti Yassir : Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Sellal Nabila : Centre de Traitement des Cancers, CHU Tanger Tetouan Al hoceima
Semlani Zouhour : Service de Gastro-entérologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Sifat Hassan : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Slimani Khaoula : Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Sqalli Houssaini Mohammed : Service d'oncologie médicale, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, Casablanca
Tachfine Said : Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
Tahri Ali : Clinique spécialisée Menara, Marrakech
Taleb Amina : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Tamimi Nadin : Service d'oncologie médicale, CHU Mohammed VI, Marrakech
Tawfiq Nezha : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Tazi El Mehdi : Clinique spécialisée Ibn Sina, Kénitra.
Tazi Illiass : Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Terrab Fatima zahra : Service d'Onco-Radiothérapie, CHU MOHAMMEDVI, Oujda
Toledano Alain : Chaire Santé Intégrative, Institut Rafael. Levallois Perret, France
Toughza Jihane : Hôpital Cheikh Khalifa. Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Casablanca
Zaimi Adil : Service d'oncologie médicale, CHU MOHAMMED VI, Oujda
Zakkouri Fatima zahra : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Zioui Mohamed : Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

Comité de lecture

Benbrahim Zineb : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Bourhaleb Zouhour : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
El Marjany Mohamed : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Filali Dounia : Cabinet d'oncologie de Rabat
Ismaili Nabil : Service d'oncologie médicale, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, Casablanca
Mesmoudi Mohamed : Service d'oncologie médicale, Centre Régional d'oncologie, Tanger
Tahri Ali : Clinique spécialisée Menara, Marrakech

Comité de rédaction

Tahri Ali : Clinique spécialisée Menara, Marrakech

A la mémoire de

Feu Professeur
Kanouni Lamia

Feu Docteur
Mokaddem Abderrazak

Feu Docteur
El Malki El Houssine

Table des matières

Volume I

Préface 11
Avant propos 13

Première partie : Cancérologie générale et traitements en cancérologie

1-Histoire de la cancérologie au Maroc 17
2-Historique de l'oncologie médicale universitaire 21
3-La cellule cancéreuse 23
4-Epidémiologie des cancers 31
5-Les Facteurs de la carcinogenèse 39
6-Modalités et bilan d'extension des cancers 53
7-Les Syndromes paranéoplasiques 67
8- Les Marqueurs tumoraux en cancérologie 77
9-Dépistage et prévention des cancers 88
10-Place de l'anatomie pathologique dans le diagnostic et le traitement des cancers 95
11-L'imagerie medicale dans le diagnostic et la surveillance des cancers 108
12-Place de la radiologie interventionnelle en oncologie 123
13-Place de la médecine nucléaire dans le diagnostic et le traitement des cancers 159
14-Psycho-oncologie 181
15-Cancers : Des approches psychologiques aux différents aspects psychopathologiques 188
16-Les essais cliniques en oncologie 191
17-Principes et indications de la chirurgie oncologique 200
18-Principes et indications de la Radiothérapie 208
19-Principes et indications de la Curiethérapie 219
20-Les techniques avancées de radiothérapie 239
21-Principes et indications de la chimiothérapie 276
22-Principes et indications de l'hormonothérapie 282
23-Principes et indications de la thérapie ciblée 293
24-Immunothérapie et cancer 305
25-Principes de la stratégie thérapeutique en cancérologie 337
26-La douleur en cancérologie 342
27-Les soins palliatifs en cancérologie 374
28-Urgences en cancérologie 400

29-Place de la médecine intégrative en cancérologie 419
30-Principes de surveillance en cancérologie 423
31- Alimentation et cancer 427

Deuxième partie : Localisations Cancéreuses

Cancers de la tête et du cou

32-Cancers du nasopharynx..... 441
33-Cancers de la cavité buccale 460
34-Cancers de l'oropharynx 477
35-Cancers de l'hypopharynx.....493
36-Cancers du larynx 500
37-Cancers de la thyroïde 518
38-Cancers des glandes salivaires 539

Préface

La société marocaine de Cancérologie est fière de vous présenter aujourd'hui la troisième édition. C'est avec grande fierté et honneur que la Société Marocaine de Cancérologie a procédé à l'actualisation du Manuel de Cancérologie Clinique Marocain.

Ces dernières années le domaine de la cancérologie a connu une évolution rapide et un progrès majeur avec apparition de plusieurs thérapeutiques innovantes d'où la nécessité d'une troisième édition.

Cet ouvrage national représente la continuité et la mise à jour des chapitres existants dans la première et la deuxième édition.

C'est le fruit d'un travail colossal et multidisciplinaire effectué par les auteurs et leurs collaborateurs de tous les centres du Maroc : Chirurgiens, Oncologues Radiothérapeutes et Oncologues Médicaux.

Nous espérons que les lecteurs trouveront toutes les données recherchées et nécessaires à la prise en charge globale de nos patients dans le domaine de la cancérologie.

Nous remercions tous les auteurs, co-auteurs et tous ceux qui ont contribué à la réalisation et l'actualisation de cet ouvrage.

Dr Filali Benaceur Dounia

Présidente de la SMC

Avant propos

La société marocaine de Cancérologie est fière de vous présenter aujourd'hui la troisième édition du manuel de cancérologie clinique. En effet, après la première édition en 2013 et la deuxième en 2017, une troisième édition était nécessaire après 5 ans vu les progrès majeurs observés dans le domaine de la cancérologie.

Grâce à la mobilisation de tous les auteurs et co-auteurs de différentes spécialités, cette 3ème édition du manuel vient de voir le jour. Ceci reflète la parfaite symbiose entre les oncologues et les différents spécialistes et leur intérêt permanent pour la formation médicale continue ; qu'ils soient universitaires ou non, publiques ou privés.

Il s'agit d'un travail colossal avec 2 tomes de plus de 550 pages chacun. Plus de 150 auteurs ont participé à cet ouvrage avec plus de jeunes qui assurent la relève, ils ont tous travaillé ensemble dans les différents sujets pour nous rédiger des articles complets, actualisés et de haut niveau renforçant d'avantage notre esprit de concertation multidisciplinaire en cancérologie. Nous tenons à les remercier vivement pour leur engagement et leur soutien indéfectible pour actualiser ce travail, fierté de la cancérologie marocaine.

Nous espérons que tous les confrères impliqués dans la prise en charge du cancer trouveront dans cet ouvrage toutes les informations recherchées, actualisées et précises.

Notre souhait avec l'engagement de vous tous et sous l'égide de notre société, est de continuer notre chemin vers l'excellence en actualisant régulièrement cet ouvrage quand le besoin sera ressenti en fonction des progrès de la cancérologie.

Bonne lecture

Pr Tahri Ali
Coordinateur du Manuel de Cancérologie Clinique

Partie 1 :

Cancérologie Générale et Traitements en cancérologie

Histoire de la cancérologie au Maroc
Presque un siècle de cancérologie
Quelles Evolutions ?

A. Kahlain
Professeur en Oncologie Radiothérapie, Casablanca

La cancérologie Marocaine date des années 30, avec la création à Casablanca, dès 1928, d'un «Centre de diagnostic et de traitement du cancer», portant le nom de Centre Bergonié dirigé par le Docteur SPEDER, électro-radiologiste des hôpitaux de Bordeaux.

Rattaché au Centre Bergonié de Bordeaux, l'unité se situait au niveau de l'hôpital Colombani de Casablanca. Le centre s'agrandit en 1933 avec deux nouvelles salles de « radiothérapie profonde ».

L'activité notamment radiothérapique y est développée, 448 malades traités en 1938 et 2117 en 1947, avec une diminution significative de l'activité durant les années 1943 – 1945. Le Docteur SPEDER est resté directeur du centre jusqu'en 1948 date de son décès.

Le centre Bergonié était considéré comme un des fleurons de la cancérologie française.

En 1950, une commission est mise en place dans le but de cerner le problème de la lutte contre le cancer au Maroc. Déjà, à cette époque, les statistiques prouvent qu'on meurt davantage de cancer que de tuberculose! (Docteur ARDOIN « Le problème du cancer au Maroc» Maroc Médical – 1950, numéro 409).

La mise en place, en mai 1954, d'un laboratoire de grande envergure d'anatomie- pathologie au Centre Bergonié et sous l'impulsion du Docteur ARDOIN, permet un réel redémarrage de la cancérologie. Il est inutile de préciser que le développement de la cancérologie ne peut se concevoir qu'en parallèle avec le développement de l'anatomie – pathologie. Dans les années 50, il existait des installations radiothérapiques correspondant aux normes de l'époque. Le drame, par ailleurs, résidait dans le fait que la majorité des cas diagnostiqués alors, sont au-dessus de toute ressource thérapeutique en particulier pour les populations Marocaines.

En 1953, c'est la création au ministère de la santé publique et de la famille, du « service de lutte anti-cancéreux » avec pour objectifs la création d'antennes régionales de consultations et de traitements avec la mise en place d'un service médico-social. L'ouverture de quatre centres anti-cancéreux, à Rabat, Marrakech, Fès et Oujda, est alors envisagée suite à l'étude réalisée en 1954 à destination de la «V^{ème} Conférence Internationale de Pathologie Géographique du Cancer à Washington». Entre 1951 et 1957, des équipes chirurgicales très étoffées (FOURNIER, COMTE, CHEVRET, BOTTOU,...) ont une forte activité pour les localisations utérines, cutanées et des voies aéro-digestives supérieures et ce en milieu Marocain (4434 cancers traités dont 1043 de l'utérus).

En avril 1959, sous la direction du Docteur BENABBES, ministre de la santé publique, « la conférence nationale de la santé » discute de la création de centres anti-cancéreux dans les principales régions du pays. En juin 1959, un numéro-spécial du Maroc Médical est consacré au Cancer. Durant les dernières années 50, les priorités médicales concernent d'autres pathologies, le cancer étant relégué au second rang.

Dans les années 60 et 70, le centre Bergonié va connaître des hauts et des bas malgré la présence de grands médecins comme feu les Docteurs LAUWERS, CHORFI et LEVY-LEBHAR. Le centre ne parvient pas à suivre les progrès en cours, notamment ceux enregistrés sur le plan technologique. L'intérêt de la cancérologie ne paraît pas évident, quelques actions ponctuelles sont entreprises comme l'installation d'un appareil de radiothérapie au césium. Les statistiques de

cette époque font apparaître une activité très discontinue.

Au milieu des années 70, un heureux événement se produit : les relations privilégiées de deux grands hommes, Le professeur CHARDOT de Nancy et Feu Docteur BENHIMA, éminent commis de l'état, vont donner naissance à la cancérologie « moderne » au Maroc. Moderne dans le sens où sont introduites dans l'arsenal thérapeutique, la radiothérapie de haute technologie et la chimiothérapie. Ainsi, la chirurgie, arme thérapeutique de base de la cancérologie, longtemps esseulée, se trouve renforcée par les autres armes thérapeutiques. La notion de traitement multidisciplinaire prend alors toute sa signification.

L'idée de départ, pour les Docteurs BENHIMA et CHARDOT, est de rénover le Centre Bergonié de Casablanca, idée qui évolue rapidement pour aboutir à la création d'un institut national à Rabat. En 1975, Feu Docteur BENHIMA et le Professeur CHARDOT ont conçu et mis en route l'ossature de la cancérologie Marocaine, essentiellement par la création de l'Institut National d'Oncologie (INO) à Rabat et la formation d'un bon nombre de cancérologues Marocains. Il faut souligner l'excellente initiative de mettre en place l'équipe médicale appelée à œuvrer dans le futur institut. Les médecins Marocains accueillis au centre ALEXIS VAUTRIN ne pourront jamais oublier les efforts consentis pour l'accueil qui leur a été réservé.

Durant les années 1980, le cancer est l'affaire du secteur public avec l'ouverture de l'INO et la survie du Centre Bergonié qui bénéficie de différentes actions dont celles de l'Association Marocaine de Lutte contre le Cancer crée en 1968 (AMLCC), et qui s'est investi pleinement. L'AMLCC outre la rénovation du centre, appelé alors pavillon 40, a permis la mise en place du premier Télécobalt « moderne » à Casablanca. Les orientations et recommandations médicales consacrent la préférence à la chirurgie et la radiothérapie au détriment de la chimiothérapie, arme thérapeutique réputée alors coûteuse et peu rentable. A différents niveaux, la volonté était de développer la cancérologie, ô combien méconnue à cette époque. La formation des premiers radiothérapeutes se voit encouragée et facilitée par d'autres « patrons » en France : Les Professeurs BAILLET, CHASSAGNE, ESCHWEGE, MAYLIN et TUBIANA à Paris, BEY, PERNOT et Feu SCHOUMACHER à Nancy.

En 1985, l'Institut National d'Oncologie ouvre enfin ses portes à Rabat avec des perspectives nationales. Un certain nombre de médecins optent pour d'autres destinées et, parmi eux, ceux qui pensent que le berceau de la cancérologie Marocaine, le centre Bergonié et futur Centre Ibn Rochd, doit survivre. L'option « Casablanca » devient un pari, malgré la vétusté et l'état d'abandon des lieux.

La cancérologie prend de l'élan, tous les spécialistes en oncologie n'ont pas vocation à demeurer dans les Centres Universitaires. La mutation vers le secteur privé devient inéluctable. Il faut saluer le courage des pionniers installés dans le secteur privé au sein duquel les centres se révèlent de bonne facture, contribuant efficacement à la prise en charge des malades.

Les années 1990 voient l'émergence d'une autre cancérologie, favorisée par beaucoup d'avancées. Parmi elles, l'éclosion de l'anatomopathologie et de la radiologie, l'installation d'accélérateurs en radiothérapie dans le secteur libéral, l'intérêt grandissant de la chirurgie cancérologique, le développement de nouvelles molécules chimiques avec des modalités de traitements mieux tolérées. Toutes ces acquisitions s'accompagnent d'une perception nouvelle du cancer par les patients. Les sources d'informations sont interrogées avant même la consultation par les patients. Cette décennie est aussi marquée par un évènement de grande importance : la mise à disposition par la caisse nationale des œuvres et prévoyance sociales (CNOPS) de médicaments aux malades. Cette initiative permet aux patients de bénéficier des dernières thérapeutiques, avantage réservé seulement aux adhérents de la CNOPS.

Vingt années sont passées, avec une constatation édifiante : la cancérologie prend son envol, aussi bien dans le secteur public que privé.

Les années 2000 ont été marquées par l'implication de nouveaux acteurs.

La société, joue un rôle de plus en plus important dans la prise en charge des patients en cancérologie. Les campagnes de sensibilisation initiées par les organisations non gouvernementales et les médias permettent à la société d'évoluer ; elles dé « stigmatisent » la maladie. Bon nombre de patients et de familles ont un comportement plus rationnel vis à vis de la maladie. En pratique, ces campagnes axées sur la prévention et le dépistage permettent un recrutement de patients avec un meilleur profil épidémiologique, ce qui impacte, pour les médecins, la réussite du traitement. Enfin, les malades, sont plus au fait des technologies et des approches ce qui permet leur implication dans la décision thérapeutique. Cette mutation sociale entraîne des prises en charge plus efficientes.

Sur le plan thérapeutique, les méthodes sont elles aussi de plus en plus performantes. La chirurgie adhère de plus en plus aux nouveautés pour mieux répondre aux demandes des patients et aux exigences cancérologiques. La radiothérapie, par l'introduction de techniques de pointe, permet de maximaliser les résultats tout en minimisant les complications. Sur le plan médicamenteux, apparaissent des pharmacologies permettant des thérapies dites ciblées visant des sites spécifiques. Tout cet arsenal thérapeutique s'acquiert dans un contexte socio – politique en pleine mutation. Les autorités de tutelle entament la création de nouveaux centres hospitaliers de cancérologie à travers le pays, une délocalisation évitant aux malades les contraintes de déplacement et d'hébergement et donc un accès aux soins plus aisé. La mise en place de ces structures de traitement s'accompagne de la formation de multiples spécialistes pour couvrir le territoire national, et ce dans le cadre d'une carte sanitaire.

Grâce à l'instauration en 2006 de l'assurance maladie obligatoire (AMO), la couverture médicale concernant jusqu'ici 14% de la population (toutes couvertures comprises) passe à 30%. De plus, la prise charge par l'AMO permet aux patients de bénéficier de la majorité des progrès médicaux ; l'AMO est sans contexte une avancée historique, en particulier pour les affections chroniques.

Mais l'avènement majeur au cours de la décennie 2000 est la création de l'association LALLA SALMA de lutte contre le cancer en 2005 créant une dynamique nouvelle et insufflant des actions multi- directionnelles, en particulier technologiques. Ainsi, a lieu l'installation au centre d'oncologie Ibn Rochd d'un accélérateur tant attendu, tant espéré pendant plus de 10 ans. Des structures de traitements et d'accueils, dans un climat perceptible de changement, sont en cours de réalisation avec la mise en place de programmes de lutte contre le cancer.

En octobre 2008, l'association LALLA SALMA a pris en charge le nouveau centre d'oncologie Ibn Rochd (centre Bergonié) avec l'installation d'appareils de dernières générations comportant essentiellement un accélérateur multi – lames, simulateur numérique avec scanners en particulier. Le réaménagement du centre s'est accompagné d'un programme d'accès aux médicaments de dernières générations, en particulier les thérapies ciblées.

Les perspectives à venir sont certaines comme en témoigne la construction d'un pôle d'oncologie gynéco - mammaire inauguré par SA MAJESTE Mohammed VI le 30 janvier 2013, accompagné par SON ALTESSE ROYALE LALLA SALMA et la mise en place d'un service de médecine nucléaire en 2011 à Casablanca.

Au-delà des aspects technologiques, l'association LALLA SALMA permet et permettra la mise en place de registres du cancer, outils permettant la récolte de données épidémiologiques, données indispensables aux futures orientations de prise en charge du cancer. La création d'un registre à Casablanca a permis la mise en valeur d'un nombre intéressant de données épidémiologiques.

Cette dynamique multidirectionnelle fait des années 2010 des années charnières. Tous les ingrédients pour l'amélioration de l'abord de la cancérologie ont été mis en œuvre durant les dix dernières années.

Nous sommes aujourd'hui appelés à bonifier l'acquis tout en restant vigilant quant à l'hypothétique. L'amélioration des conditions de vie est le corollaire d'une espérance de vie allongée et donc d'une augmentation du nombre de cas

de cancer. La population devient de plus en plus soucieuse quant aux prestations offertes.

L'éthique, à l'instar de multiples domaines, s'imposera comme élément incontournable et sera source d'une problématique à différentes facettes. Pour le malade, faut – il offrir le meilleur traitement existant (est – ce envisageable ?), le traitement le plus adéquat (quel optimum ?) ou un minimum requis (selon quels consensus ?).

L'évolution citoyenne de la société et l'éthique médicale doivent se retrouver dans un cadre de projet de lutte contre le cancer. Se référer à un projet, c'est octroyer des rôles aux différents partenaires qui doivent gérer les attentes en fonction des réalités.

Le malade a droit aux soins, mais où se fixeront ses exigences ?

Pour le médecin, les contraintes éthiques se verront–elles débordées par les réalités pécuniaires?

La collectivité recherchera une prise en charge efficiente avec la notion de Coût / Efficacité pour ne pas dire Coût / Rentabilité avec les soucis de la pérennité des systèmes de prise en charge.

Les résultats attendus par le « preneur en charge» (le malade lui–même, l'entourage, les assurances, les ONG, l'Etat,...) vont –ils s'exprimer en gain d'années de vie ou en qualité de survie ?

Les années 2010 doivent être celles de l'établissement de la politique de santé en affichant clairement les objectifs à réaliser avec la mise en place de gardes fous, sans pour autant figer les décisions à venir.

Références bibliographiques

1- ARDOIN. Le problème du cancer au Maroc. Maroc Médical 1959 n° 409 2- FOURNIER, M. H. Le Centre Bergonié. Maroc Médical 1950 n° 296

3- FOURNIER, M. H. Le traitement des cancers du col de l'utérus aux stades I et II au centre Bergonié du cancer au Maroc.

Maroc Medical 1959 n° 409

4- FOURNIER. H, ROOS. R. Considérations générales sur la statistique de malades traités au centre Bergonié pendant l'année 1950. Maroc Médical, 1951 n° 309

5- Guerbaoui, M. Le cancer au Maroc. Imprimerie Najah El Jadida, 2000

Historique de l'oncologie médicale universitaire

H. Errihani, Y. Bensouda, I. El Ghissassi, S. Boutayeb, H. M'rabti
Service d'oncologie médicale, Institut National d'Oncologie, Rabat

L'oncologie médicale est une spécialité dédiée à l'étude, la recherche, le diagnostic et la prise en charge médicale des pathologies néoplasiques; selon la NCI « National Cancer Institute » : « l'oncologue médical est un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement des cancers par chimiothérapie, hormonothérapie, thérapie moléculaire ciblée, immunothérapie et soins de support. Il est souvent le principal fournisseur de soins pour les patients cancéreux. Il prescrit aussi les soins de supports et coordonne la stratégie thérapeutique en collaboration avec les autres spécialistes. » Cette spécialité a vu le jour dans les années 70, devant l'apparition et la multiplication des nouveaux traitements médicaux anticancéreux grâce au progrès de la recherche et les resultats favorables des essais cliniques, et dans le but d'une amélioration de la qualité des soins des patients cancéreux. Si dans le monde entier, elle existe depuis une cinquantaine d'années ; au Maroc, elle ne date que de dix huit ans avec un passé certes court, mais riche. Il faut savoir que cette spécialité a connu un historique tumultueux au Maroc, qui a commencé par l'agrégation du premier professeur en oncologie médicale, en 1998, au sein de l'institut national d'oncologie de Rabat. 2004 fut une année clé dans l'histoire de l'oncologie médicale Marocaine universitaire, marquée par la création du 1er diplôme universitaire d'oncologie médicale à la faculté de médecine et pharmacie, université Mohammed V de Rabat, avec un chef de service et un directeur national du diplôme d'oncologie médicale. Avant cette date, l'oncologie médicale ne trouvait pas sa place dans la cancérologie Marocaine: pas de service, pas de diplôme, juste de rares spécialistes formés à l'étranger exerçant dans le secteur libéral. Par la suite, de grand pas ont été tracés ; l'engouement des internes en premier puis des résidents pour cette jeune spécialité fut d'un immense apport permettant le développement et la mise en place du service d'oncologie médicale à l'institut national d'oncologie de Rabat. En l'espace court de 18 ans, 14 promotions de spécialistes ont vu le jour. Les oncologues médicaux de la première promotion de résidents ont obtenu leurs diplômes en 2008, puis se sont succédées d'année en année plusieurs promotions, concrétisant ce rêve de voir la communauté des oncologues médicaux s'agrandir d'un seul oncologue médical dans le secteur public à plus de 250 actuellement entre enseignants et spécialistes. Sur le plan universitaire, il faudra retenir l'agrégation de 30 professeurs d'oncologie médicale, ce qui a permis la création du service d'oncologie médicale à l'hôpital d'instruction militaire de Rabat, celui du CHU Hassan II de Fès, du CHU de Oujda, du centre d'oncologie Mohamed VI de Marrakech, du CHU Tanger, du CHU Agadir , du CHU Casablanca. Le nombre de résidents en formation s'est vu alors augmenté à une centaine entre ces différents services devenus formateurs. Le service de Rabat a été, et est toujours le berceau de l'oncologie médicale Marocaine ; il contribua de manière prépondérante durant ces 18 ans à la régionalisation de l'oncologie médicale dans le territoire Marocain, ceci en collaboration étroite et grâce aux efforts de la Fondation LALLA SALMA-prévention et traitement des cancers (FLS). Actuellement, plusieurs spécialistes issus du service et d'autres services formateurs depuis une dixaine d'années sont répartis dans tout le territoire Marocain exerçant dans les centres régionaux d'oncologie d'Agadir, Oujda, Al Hoceima, Marrakech, Meknès et Tanger Beni Mellal Meknès et au sud marocain Laayoune. La venue de cette spécialité contribua largement à l'amélioration de la prise en charge des cancers, fournissant des soins basés sur la concertation multidisciplinaire et la création des des guidelines nationaux publiés à partir de 2013 et actualisés chaque 02 ans, ces guides des protocoles médicaux en oncologie sont réalisés par les oncologues marocains et sont adaptés au contexte marocain à partir de la littérature mondiale. La formation universitaire en oncologie médicale fut complétée par la création en 2007 de

l'AMFROM « Association Marocaine de Formation et de Recherche en Oncologie Médicale », regroupant résidents, spécialistes, ainsi que professeurs en oncologie médicale ; elle contribue de manière importante à la formation continue des résidents par l'organisation de cours, séminaires, ateliers, congrès et formations à l'étranger ; l'AMFROM est devenue la société savante d'oncologie de référence dans la région méditerranéenne africaine et MENA. Sous l'égide de l'AMFROM, a été créé en mars 2011 un groupe de recherche clinique dédié à la cancérologie: GRIOMM (Groupe de Recherche et d'Investigation en Oncologie Médicale Marocaine). Aussi, un journal « Bulletin Marocain de l'Oncologie», organe officiel de l'AMFROM a vu le jour en 2010. La création récente de l'association des oncologues libéraux au Maroc récemment est une pierre de plus à l'édification et rayonnement de l'oncologie médicale marocaine.

L'oncologie médicale au Maroc a fait des pas de géant en l'espace bref de 18 ans, mais beaucoup reste à faire pour une spécialité indispensable et incontournable dans le traitement des cancers : création de services indépendants dans le CHU (Casablanca), multiplication des postes d'enseignants, augmentation du nombre de spécialistes, et augmentation du nombre du personnel paramédical. L'étude récente du groupe GRIOMM révèle les carences existantes: la densité nationale en termes d'oncologues ne dépasse pas 0,009 onc/100. 000 hab. Ces chiffres sont très loin des recommandations internationales qui font état de 0. 625 onc/100. 000 hab. En outre, selon l'OMS « Organisation Mondiale de la Santé», le Maroc serait largement en dessous du seuil de pénurie absolu en densité en termes d'oncologues, qui est de 0.26 onc/100.000 hab. Beaucoup d'efforts ont été réalisé depuis en matière de formation ce qui a permis d'améliorer la densité des oncologues et leur répartition a travers tout le territoire national. Il faudra tout de même rester optimiste, l'avenir ne peut être que radieux, plein d'espoir pour cette jeune spécialité, qui a su s'imposer dans la cancérologie Marocaine, et qui ne cesse de prendre de l'ampleur par son dynamisme et ses activités. L'engouement permanent des internes, résidents, spécialistes et enseignants est l'élément clé.

La cellule cancéreuse

B. El Khannoussi
Service d'anatomie pathologique, Institut national d'Oncologie - Rabat

Introduction

Le processus cancéreux est une dynamique complexe : pour mieux comprendre les événements observés à différentes échelles (moléculaire, cellulaire, tissulaire et de l'organisme) il faut intégrer l'ensemble des paramètres qui nous semblent contrôler la dynamique du système dans un modèle mécanistique global. À l'échelle de l'organisme, il s'agit d'une pathologie. Celle-ci est issue d'un dysfonctionnement moléculaire qui s'exprime à l'échelle de la cellule (dysfonctionnement d'origine génétique). Cette cellule est elle-même sous l'influence de son environnement immédiat. On retrouve en effet des liens étroits entre le processus cancéreux et le milieu extracellulaire, qui peut induire, permettre, favoriser ou au contraire freiner l'échappement métastatique. Ces liens multiples liant la cellule à son environnement se retrouvent à tous les niveaux : à l'échelle cellulaire, ils sont restreints à l'environnement immédiat de la cellule cancéreuse (c'est le microenvironnement cellulaire), à l'échelle du tissu, la nature des liens est la résultante des différents apports, sécrétions ou présence de cellules tumorales et non tumorales ; à l'échelle de l'organe, ces liens dépendent essentiellement des conséquences systémiques de la pathologie.

Dans la cellule cancéreuse, il y a une rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires soit par activation des voies stimulatrices, soit par suppression des voies inhibitrices. La coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse, elle prolifère de façon autonome, anarchique et indéfinie; elle envahit et détruit les tissus voisins et elle devient capable de métastaser.

La cellule cancéreuse se rapproche plus ou moins de la cellule normale mais elle présente toujours des altérations morphologiques et/ou fonctionnelles qui l'en différencient. Ces modifications sont utilisées pour effectuer un diagnostic de malignité (mais aucune n'est à elle seule suffisante pour affirmer la nature cancéreuse d'une cellule...), affiner le pronostic et guider la thérapeutique.

Après un rappel des notions fondamentales sur les mécanismes qui précédent la formation de la cellule cancéreuse et sur les propriétés de cette dernière, nous envisagerons les techniques d'étude morphologiques et non morphologiques de la cellule cancéreuse.

I- Bases du cancer

A- Existence d'agents cancérogènes endogènes et exogènes

Il semble que les premiers êtres vivants (les archéobactéries) se soient développés au sein des mers, au voisinage de sources d'eau chaude, il y a environ 4 milliards d'années. Il y a environ 3,5 milliards d'années sont apparues des bactéries capables d'utiliser l'énergie du rayonnement solaire pour la photosynthèse ; cette énergie libérée dans la respiration devint disponible pour la vie cellulaire. Depuis cette époque, les êtres vivants sont exposés à de puissants agents cancérogènes : rayons ultra- violets du soleil et surtout espèces actives de l'oxygène (ROS) formées lors du métabolisme de l'oxygène (respiration). Ces espèces actives de l'oxygène sont de puissants agents d'oxydation induisant de nombreuses lésions de l'ADN [1] et, très tôt dans l'histoire de la vie, sont apparus les systèmes de réparation de l'ADN, sans lesquels la vie aurait été très précaire, puisque ces cytotoxiques endogènes déterminent chaque jour dans chaque cellule des milliers de lésion de l'ADN, dont environ une dizaine de cassures doublebrin.

Dès la deuxième moitié du XVIIIe siècle, les observations de Sir Percival Pott, attribuant les cancers du scrotum des petits ramoneurs à la suie qui souillait leurs téguments, montrèrent qu'un agent extrinsèque pouvait causer des cancers. À la fin du XIXe siècle, cette conclusion fut confirmée par l'apparition de cancers de la vessie chez les ouvriers des fabriques de colorants chimiques, ainsi que de cancers de la peau et de leucémies chez les physiciens et les médecins manipulant les rayons X et les corps radioactifs. Ces observations mirent en évidence (i) la longueur des délais (15 à 20 ans) entre l'exposition à l'agent cancérogène et l'émergence clinique du cancer, (ii) l'influence de la dose : plus celle-ci est élevée, plus l'incidence des cancers est grande et le délai est court.

Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer :

1- Les Agents initiateurs : ils induisent une lésion définitive de l'ADN (par exemple mutation, cassure…). Les cellules initiées ne sont pas des cellules tumorales. Elles n'ont pas acquis une autonomie de croissance. On ne peut les distinguer morphologiquement des autres cellules non initiées. Souvent, ces carcinogènes sont activés par réactions métaboliques

Exemples :

- Carcinogènes chimiques : Agents alkylants , Hydrocarbures polycycliques aromatiques, Amines aromatiques et colorants azoiques: Cancérogènes naturels (l'aflotaxine B1), Nitrosamines et amides
- Les carcinogènes physiques : radiations ionisantes, radiations ultraviolettes
- Les carcinogènes biologiques :

» Les virus dits oncogènes tiennent actuellement la vedette en carcinologie : Les virus oncogènes à ADN, Les retrovirus oncogènes

» Les virus ne sont pas les seuls germes responsables : L'Helicobacter pylori, vivant dans le mucus gastrique est considéré actuellement comme capable d'induire un lymphome de type MALT ou des adénocarcinomes

2- Les Agents promoteurs : ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur. Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN. Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs. Histologiquement, on observera souvent proche de ce stade la transformation du phénotype normal en un phénotype malin, sous l'effet des promoteurs: ce qu'on appelle parfois la conversion. Ce stade permet de définir les états dits 'prénéoplasiques' ou les 'formes frontières' ou les 'formes in situ'.

Exemples :

- Esters de phorbol (TPA) (huile de croton)
- Hormones : oestrogènes (cancer du sein)
- Nutrition : alcool (tumeurs ORL), graisses alimentaires (cancers coliques)
- Inflammation chronique : Schistosomiase et cancer de la vessie.

B-Les trois familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse

1- Les oncogènes

Certains virus animaux sont capables d'induire des tumeurs (ex : sarcome de Rous du poulet, découvert en 1911). Les propriétés transformantes de ces virus sont dues à la présence dans leur génome de séquences particulières, **les oncogènes viraux (v-onc)**.

Ces gènes renferment à eux seuls toute l'information pour l'activité transformante. Ces gènes sont des formes altérées de gènes normaux d'origine cellulaire, **les proto-oncogènes**, capturés par les rétrovirus au cours de leur réplication.

Les proto-oncogènes sont conservés dans toutes les espèces (de l'insecte à l'homme) et jouent un rôle essentiel dans la régulation l'embryogenèse ou de la croissance cellulaire ou tissulaire. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés et/ou sur-exprimés deviennent des oncogènes (c-onc). Ils peuvent induire l'apparition et/ou le développement d'une tumeur

Les oncogènes sont schématiquement classés en :

- **les facteurs de croissance**

Exemple : proto-oncogènes codant pour les

protéines de la famille FGF (fibroblast growth factor)

- **les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance**

  Exemple : le proto-oncogène erb B code pour le récepteur à l'EGF (epidermal growth factor)

- **les G-protéines ou protéines membranaires liant le GTP**

  Exemple : proto-oncogènes de la famille *ras*

- **les tyrosines protéine-kinases membranaires**
- **les protéine-kinases cytosoliques**
- **les protéines à activité nucléaire** : contrôlent la transcription de gènes cibles en interagissant avec l'ADN.

  Exemple: *proto-oncogène erbA codant pour le récepteur aux hormones thyroidiennes, les proto-oncogènes fos, jun et c-myc.*

2- Les gènes suppresseurs de tumeur

Les gènes suppresseurs de tumeur ou anti-oncogène sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction biallélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction.

Le premier anti-oncogène décrit est le gène Rb du rétinoblastome. Le gène suppresseur le plus souvent impliqué est la TP53, avec des mutations somatiques dans de très nombreux cancers et des mutations germinales dans le syndrome de Li-Fraumeni (tumeurs du sein, cerveau, osseuse, cortico-surrenalienne ou leucémie)

Les protéines codées par les gènes suppresseurs de tumeurs sont classés en molécules régulant la transcription nucléaire et le cycle cellulaire +++ (gène Rb ; la P53, gène BRCA1- BRCA2) ; en molécules contrôlant la transduction du signal et en récepteurs situés à la surface cellulaire

3- Les gènes de maintien de l'intégrité du génome (care takers):

Des agents toxiques (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multi-fonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome. Les systèmes de réparation sont répartis en 2 catégories en fonction de l'origine de la mutation.

Système de réparation des mésappariements (mismatch repair)

- Intervient lorsque les mutations de l'ADN résultent d'erreurs de la réplication (dérapage de l'ADN polymérase), Il comprend les gènes hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6
- **Implication clinique :** l'altération constitutionnelle de ces gènes est à l'origine du cancer colorectal familial non associé à une polypose colique, ou syndrome HNPCC (Hereditary non Polyposis Colorectal Cancer), ou syndrome de Lynch

Système de réparation NER (Nucleotide Excision Repair)

- Il s'agit d'un système de réparation de mutations induites par des carcinogènes environnementaux (UV, carcinogènes chimiques).
- **Implication clinique :** l'altération constitutionnelle des gènes du système excision-resynthèse prédispose à des maladies caractérisées par une hypersensibilité aux rayonnements UV tel le Xeroderma Pigmentosum. Cette pathologie à transmission autosomique récessive est caractérisée par une prévalence élevée de tumeurs cutanées dès l'âge de 4 ans.

Contrôle de l'expression et/ou de l'activation des proto-oncogènes, des gènes supresseurs de tumeurs et des gènes de maintien de l'integrité du génome :

Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de l'expression et/ou de l'activation des gènes impliqués dans la tumorogénèse. Ces mécanismes ne sont pas mutuellement exclusifs : Mutations ponctuels, délétions, insertions : pour les proto-oncogènes, un seul événement est généralement suffisant pour l'activation (dominant). Pour les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de surveillance du génome, un double événement est nécessaire pour que le gène soit inactivé au niveau des 2 allèles (récessif).

Les réarrangements chromosomiques : Les translocations peuvent soient aboutir à l'expression d'une protéine chimérique résultant de la fusion entre 2 gènes, soit aboutir à l'hyperexpression d'un oncogène en raison de la transposition de la région codante de celui-ci à proximité de séquences régulatrices d'autres gènes.

Délétions chromosomiques : Il peut en résulter une perte de fonction d'un anti-oncogène. Cette perte de fonction peut être récessive (Rb) ou dominante (p53).

Amplification gènique : Ce phénomène serait surtout tardif dans le cancer et correspond à une multiplication du nombre de copies d'un gène. Il en résulte en une augmentation de son expression.

II- Propriétés de la cellule cancéreuse

A- Progression tumorale et cycle cellulaire :

La progression du cycle cellulaire est finement régulée par des « points de contrôle », qui permettent notamment une régulation de la vitesse de prolifération et un maintien de l'intégrité du génome cellulaire. Dans plusieurs tumeurs, ces points de contrôle sont altérés

Les principaux points de contrôles sont représentés par *Le point de restriction* R (point de départ) est situé à la fin de la phase G1, son franchissement donne le signal de la réplication de l'ADN. A partir de ce point de contrôle, la progression des cellules en phase G1 est indépendante des facteurs de croissance. *Le deuxième point* de contrôle est situé à la fin de la phase G2, son passage permet le déclenchement de la mitose. Enfin *le troisième point* se situe au niveau de la transition métaphase-anaphase et permet la division cellulaire.

La progression dans le cycle cellulaire est assurée par les complexes cyclines/Cdk qui assurent la phosphorylation des protéines cibles. Des protéines régulatrices des complexes Cdkcyclines, susceptibles d'inhiber leur activité kinase, se sont essentiellement *p21 comme chef de file*, p15, p16, p19…..Deux autres protéines majeures régulent le cycle cellulaire qui sont : La protéine p53 est un tétramère codée par un gène de 11 exons situé sur le chromosome 17 (17p13). La p53 peut être considérée comme le gardien du génome. Les mutations du gène codant la p 53 prédispose au cancer surtout du sein et du poumon.

La protéine pRb et protéines apparentées p107 et p130. La protéine Rb (retinoblastoma proteine) est une phosphoprotéine nucléaire de 105 kDa. L'inhibition de pRb est cancérigène. Les protéines oncogènes des virus oncogènes (HPV, adénovirus) se fixent sur elle et la séquestrent. Son inactivation conduit à la prolifération anarchique des cellules.

En cas de cancer, les signaux extracellulaires ou intracellulaires reçus par la cellule vont être capables d'activer les complexes cycline/cdk ou d'altérer l'activité des inhibiteurs (p21, p15, p16). Le résultat sera la levée du verrou Rb et l'entrée de la cellule en cycle. Exemple : le cancer du col de l'utérus. Les papillomavirus humains (HPV) sont des petits virus à ADN double brin capables d'infecter les tissus épithéliaux, le plus souvent de façon asymptomatiques. Certains types d'HPV dits à haut risque (HPV 16, 18) sont associés au cancer du col de l'utérus. On sait désormais que ce virus s'intègre dans le génome de la cellule hôte où il code pour des protéines virales (e6 et e7) capables de se lier et de dégrader respectivement p53 et Rb, ce qui entraîne une levée du verrou du cycle cellulaire.

B- Progression tumorale et apoptose :

La cellule cancéreuse devient résistante à l'apoptose. Les mécanismes d'apoptose, ou mort cellulaire programmée, Il s'agit d'un processus actif d'autodestruction, sous le contrôle de nombreux gènes : les gènes pro-apoptotiques (c-myc, p53) et les gènes de survie ou anti-apoptotiques (bcl2). Les caspases effectrices sont responsables de la fragmentation de l'ADN. En cas de lésion de l'ADN, le gène p53 est activé permettant par l'intermédiaire de p21 l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation des lésions de l'ADN ou l'activation de l'apoptose. En cas de cancers : Il existe des anomalies du gène p53 dans 2/3 des cancers (mutations, délétions) entrainant la suppression du point de vérification de G1 et donc la voie apoptotique en cas d'instabilité génomique ou d'anomalies chromosomiques.

Exemple : Dans le lymphome folliculaire, la translocation 14/18, aboutit à la juxtaposition du gène bcl2 avec le locus de la chaîne lourde d'Ig et entraîne la surexpression du gène bcl-2. L'accumulation de la protéine proapoptotique correspondante entraine

l'augmentation de la survie des lymphocytes B laquelle augmente le risque d'acquisitions de nouvelles anomalies génétiques permettant le développement du lymphome b folliculaire.

C - Progression tumorale et immortalité : la cellule cancéreuse a une prolifération illimitée :

Les cellules normales sont programmées pour un certain nombre de dédoublements (environ 60- vitro). Aux extrémités des chromosomes se trouvent des séquences répétitives (télomères) qui sont érodées à chaque réplication. Lorsqu'elles disparaissent et que les extrémités des chromosomes ne sont plus protégées il y arrêt de la prolifération (Go). Dans la plupart des cellules tumorales (90%) on observe un maintien des télomères au cours des réplications successives. Ceci est dû à la surexpression des télomérases, qui sont capables d'ajouter des séquences répétées à l'extrémité des chromosomes.

D - Modification de l'expression des antigènes cellulaires

Les cellules malignes acquièrent des néoantigènes, localisés sur la membrane cellulaire : néoantigènes spécifiques des rétrovirus oncogènes et non de la tumeur dans l'oncogénèse virale, néoantigènes spécifiques de la tumeur et non du carcinogène dans l'oncogénèse chimique. Ces néoantigènes entraînent généralement la mise en oeuvre des défenses immunitaires et le rejet de la cellule cancéreuse par les lymphocytes cytotoxiques, les anticorps lytiques, les macrophages. Il s'agit de l'immunovigilance. Dans certains cas ces néoantigènes tumoraux sont peu ou pas immunogènes et l'immunovigilance ne s'exerce pas. Dans d'autres cas la tumeur suscite la formation d'anticorps mais il s'agit d'anticorps dits bloquants, non lytiques, et finalement protecteurs.

Les antigènes tumoraux du type alpha foeto protéine, antigène carcino embryonnaire, antigène carcino-foetal glial et gamma foeto protéine, correspondent à des molécules normalement produites par les cellules embryonnaires de la lignée d'où dérive le cancer. Ils sont utiles pour le diagnostic, mais n'induisent pas de réaction immunitaire.

Les cellules tumorales sont issues de l'expansion clonale d'une seule cellule et expriment fréquemment des antigènes de différenciation normalement présents sur seulement une minorité de cellules de la lignée. Leur présence en abondance est d'autant plus évocatrice d'un processus tumoral que l'antigène est moins exprimé dans le tissu matriciel.

E- Autres propriétés de la cellule cancéreuse : capacité à induire l'angiogenèse et capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique

1- Modifications morphologiques de la cellule cancéreuse

a- Techniques d'étude

La cytopathologie : Les prélèvements se font par raclage, ponction d'un liquide, recueil d'un produit de sécrétion, apposition ou Par cyto-ponction à l'aiguille fine des organes profonds. Les cellules sont étalées directement sur une lame en verre, par cytocentrifugation ou par un étalement monocouche. On utilise la coloration de Papanicolaou ou de Harris Schorr pour les frottis fixés et la coloration de May Grunwald Giemsa pour les frottis séchés à l'air.

Les prélèvements tissulaires sont effectués selon trois modalités : la biopsie, les pièces opératoires et l'autopsie. La technique de base comporte plusieurs étapes: la fixation, l'inclusion en paraffine, la confection des coupes et leur coloration. Le fixateur qui doit être utilisé est le formol. On utilise le plus souvent l'hématoxyline éosine safran

b - Anomalie morphologique de la cellule cancéreuse :

b1 - Modification du noyau

L'élévation de l'index mitotique est un caractère habituellement retenu comme critère de malignité. Les anomalies qualitatives des mitoses, saisissables en microscopie optique ordinaire ont une bonne valeur en dehors d'un contexte de chimio ou de radiothérapie.

Les noyaux des cellules cancéreuses ont classiquement une forme très inégale, irrégulière, encochée, multilobulée. La taille du noyau est souvent augmentée, souvent de manière très

inégale (anisocaryose). Globalement le rapport nucléocytoplasmique est élevé d'autant qu'il existe parfois une tendance à la binucléation. Ici encore il existe de nombreuses exceptions et certaines cellules malignes ont des petits noyaux (cancer à cellules rénales de grade 1 de Fuhrman).

La chromatine est souvent épaisse, groupée en mottes irrégulières, parfois densifiée au contact de la membrane nucléaire qui apparait épaissie. Elle donne au noyau un aspect hyperchromatique. On trouve fréquemment un ou plusieurs nucléoles dans les noyaux des cellules cancéreuses. Ils sont classiquement nets, gros, chromophiles, polymorphes (banane, massues, spicules). Le rapport nucléolo nucléaire est élevé ce qui témoigne d'une grande richesse en ARN et de synthèses actives.

b 2- Modifications du cytoplasme

L'abondance du cytoplasme est souvent variable d'une cellule à l'autre et de ce fait la taille des cellules est inégale (anisocytose). Le cytoplasme des cellules cancéreuses est souvent basophile en raison de la richesse en ARN, sous réserve que les synthèses de la cellule ne viennent pas modifier cette affinité pour les colorants basiques (par exemple synthèse de kératine…).

b 3- Modifications de la membrane cellulaire

Les structures de liaison intercellulaire sont souvent modifiées dans la cellule cancéreuse:

- soit augmentées provoquant la formation d'amas denses, tridimensionnels sur les frottis (adénocarcinomes)
- soit persistant anormalement entrainant une augmentation de cohésion et donnant de larges placards sur les frottis (carcinomes épidermoides)
- soit plus souvent diminuées ou absentes entrainant au contraire une perte de cohésion, facilitant le détachement des cellules (carcinomes in situ de la vessie).

2 - Anomalies non morphologiques de la cellule cancereuse

Elle revient à rechercher et mettre en évidence les modifications fonctionnelles de la cellule dans un but diagnostic, pronostic ou prédictif de la réponse au thérapeutiques

a- Étude du matériel génétique

a1- Cytogénétique conventionnelle : caryotype

L'objectif du caryotype tumoral sera d'apporter une aide diagnostique par la recherche d'anomalies spécifiques corrélées à un type de tumeur, ou bien d'évaluer un pronostic ou de permettre un suivi de l'évolution de la maladie cancéreuse.

En Onco-hématologie (leucémies et lymphomes), le caryotype sera principalement réalisé sur un prélèvement de moelle osseuse ou de ganglion. Dans le cas des tumeurs solides, l'échantillon à étudier sera un fragment tumoral après biopsie ou exérèse chirurgicale

Les anomalies chromosomiques sont soit des anomalies numériques (aneuploidies) qui consistent en des gains ou des pertes d'un ou de plusieurs chromosomes entiers. Le deuxième type d'anomalies sont structurales (aneusomies) qui font toujours suite à une ou plusieurs cassures sur un chromosome, qui permettent le déplacement ou la perte d'un fragment chromosomique (translocations, inversions, délétions et des duplications). Exemple : t(9;11) dite chromosome philadelphie dans les leucémies myéloides chroniques

a2- Cytogénétique moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire ont une valeur diagnostique et pronostique dans certaines tumeurs malignes, et peuvent également aider à dépister la maladie résiduelle après traitement ou à diagnostiquer une prédisposition héréditaire à développer un cancer.

Elle repose sur des techniques d'hybridation chromosomique in situ qui se font soit en fluorescence (FISH), soit par chromogène (CISH) ou par Silver (SICH) permettant de mettre en évidence la position et les altérations de plusieurs séquences géniques ou chromosomiques : altérations géniques structurales (fusion anormale de deux gènes ou fission d'un gène) ou numérique (amplification, délétion).

L'hybridation génomique comparative (CGH) a été décrite au début des années 90 par Kallioniemi et Pinkel. C'est une technique de cytogénétique moléculaire qui permet d'aborder avec une bonne

efficacité la caractérisation des gains ou des pertes de segments chromosomiques observés au niveau de l'ADN tumoral par rapport à l'ADN de contrôle afin d'établir une carte d'identité tumorale.

Les techniques de biologie moléculaire comme d'amplification des acides nucléaires par réaction de PCR (Polymerase Chain Reaction) ou de séquençage classique ou parallèle massif deviennent maintenant de pratique courante en pathologie tumorale. Elle peuvent être réalisée sur ADN ou sur ARN (Reverse Transcriptase PCR). Ces techniques ont pris, par exemple, une place importante dans le diagnostic des lymphomes car elles permettent, grâce à l'étude des réarrangements des immunoglobulines ou des gènes du récepteur T, de déterminer la clonalité d'une population lymphoïde B ou T. La recherche de biomarqueurs pronostiques et Theranostique.

b- Cytométrie de flux

Elle permet d'apprécier : la ploïdie (mais les tumeurs malignes ne sont pas toutes aneuploïdes et certaines tumeurs bénignes le sont), la proportion de cellules en cycle et le rapport ADN/ARN qui permet de prévoir la radiosensibilité (elle augmente avec le rapport).

c- Étude des antigènes

Elle se fait par immunohistochimie sur coupes en utilisant des anticorps mono ou poly-clonaux. En pratique, l'utilisation des anticorps doit être orienté par la morphologie et en s'aidant d'un panel. Cette étude a un intérêt diagnostique qui permettra de préciser la nature des tumeurs, l'orientation de leur origine.

Un intérêt pronostique et prédicitf par la mise en évidence de protéines impliquées dans la prolifération cellulaire ou de produits d'oncogènes.

Enfin un intérêt thérapeutique par la mise en évidence de cibles thérapeutique, telles que les récepteurs hormonaux et HER2 dans les cancers du sein.

d- Étude du métabolisme cellulaire

Les cellules cancéreuses présentent des modifications du métabolisme qui n'ont pas d'implications diagnostiques ou pronostiques. Le métabolisme glucidique est toujours plus actif que celui des cellules normales, il se fait en grande partie en anaérobiose ce qui entraîne une accumulation d'acide lactique dans la tumeur. De cet aspect particulier du métabolisme découlent plusieurs conséquences: la cellule cancéreuse est très sensible à l'ischémie et se nécrose facilement, cette activité métabolique intense rend la cellule plus vulnérable à certaines thérapeutiques (radiothérapie, chimiothérapie).

Les cellules cancéreuses ont une capacité très importante de trappage des protéines plasmatiques et des acides aminés. Ce trapping azoté se fait au détriment de l'hôte et entraine une cachexie. Elles ont une activité de synthèse très forte. Leur cytoplasme est riche en ARN ce qui se traduit souvent par une basophilie.

Des substances élaborées normalement par les cellules matricielles peuvent également être produites par les cellules tumorales:

- en quantité normale (mucus dans les cancers coliques)
- en quantité excessive, non régulée (phosphatase acide des cancers prostatiques, mucus dans les cancers colloides muqueux, hormones...)
- en quantités infimes (mélanomes achromiques)

La perte totale de capacité à élaborer les produits finis caractéristiques d'un tissu (kératine pour un épiderme, collagène pour le conjonctif, bile pour l'hépatocyte...), définit l'anaplasie. Elle coincide généralement avec une perte des traits histologiques caractéristiques du tissu et avec des atypies nucléaires sévères.

e- Étude des capacités prolifératives

La culture de cellules cancéreuses permet de juger de ses capacités prolifératives (incorporation de thymidine ou d'uridine tritiée à l'ADN), de ses besoins en substances nutritives, de sa sensibilité à la chimiothérapie, à l'anoxie, aux facteurs de croissance... Elle permet de mieux choisir les thérapeutiques, leur rythme d'administration.

En conclusion, les altérations morphologiques des cellules cancéreuses sont connues depuis longtemps. Les modifications de leur comportement biologique sont de découverte plus récente et leur connaissance reste encore partielle. Elles représentent un vaste champ de recherche diagnostique et thérapeutique.

Références bibliographiques :

1- M. Tubiana. Généralités sur la cancérogenèse. C. R. Biologies 2008 ; 331 : 114–125.

2- W. Burkart, et al., Damage pattern as a function of radiation quality and other factors, C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. III 322 (1999) 89–101.

3- I. Berenblum, P. Shubik, The role of croton oil applications, associated with a single painting of a carninogen, in tumour induction of the mouse skin, Br. J. Cancer 1 (1947) 379–382.

4- B.N. Ames, L.S. Gold, Environmental pollution, pesticides and the prevention of cancer: misconceptions, FASEB J. 11 (1997) 1041–1052.

5- A. Esquela-Kerscher, F.J. Slack, Oncomirs microRNAs with a role in Cancer, Nat. Rev./Cancer 6 (2006) 259–269.

6- J.M. Thomson, M. Neuman, J.S. Parkes, et al., Expensive part transcriptional regulation of micro RNAs and its implication for cancer, Genes Dev. 20 (2006) 2202 –2207.

7- K. Rothkamm, M. Löbrich, Evidence for a lack of DNA doublestrand break repair in human cells exposed to very low X-ray doses, Proc. Natl Acad. Sci. USA 100 (2003) 5057–5062.

8- S.J. Collis, J.M. Schwaninger, A.J. Ntambi, et al., Evasion of early cellular response mechanisms following low level radiation induced DNA damage, J. Biol. Chem. 279 (2004) 49624–49632.

9- G. Feldman. Le concept d'apoptose. RFL 1999; 311 : 27 -30.

10- J.M., Cory S., The *Bcl-2* protein family: arbiters of cell survival, Science 281 (1998) 1322-1326.

11- V. Favaudon. Régulation du cycle cellulaire et de la mort cellulaire radio-induite. Cancer/Radiother 2000; 4 : 355-68.

12- Müller R. Transcriptional regulation during the mammalian cell cycle. Trends Genet 1995 ; 11 : 173-8.

13- Graña X, Reddy EP. Cell cycle control in mammalian cells: role of cyclins, cyclin dependent kinases (CDKs), growth suppressor genes and cyclin-dependent kinases inhibitors (CKIs). Oncogene 1995; 11 : 211-9.

14- Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. Cell 1995 ; 81 : 323-30.

15- Motokura T, Arnold A. Cyclins and oncogenesis. Biochim Biophys Acta 1993 ; 1155 : 63-78.

16- Baumforth K.R.N., Young L.S., Flavell K.J., Constandinou C., Murray P.G., The Epstein-Barr virus and its association with human cancers, J. Clin. Pathol.: Mol. Pathol. 52 (1999) 307-322.

17-J.F. Viallard1,2*, F. Lacombe2, F. Belloc2, J.L. Pellegrin1, J. Reiffers2. Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie. Cancer/Radiother 2001 ; 5 : 109-29

18- Bates S, Bonetta L, MacAllan D, Parry D, Holder A, Dickson C, et al. CDK6 (PLSTIRE) and CDK4 (PSK-J3) are a distinct subset of the cyclin-dependent kinases that associate with cyclin D1. Oncogene 1994 ; 9 : 71-9.

19- Meyerson M, Harlow E. Identification of G1 kinase activity for cdk6, a novel cyclin D partner. Mol Cell Biol 1994 ; 14 : 2077-86.

20- Weinberg RA. The retinoblastoma gene and gene product. Cancer Surv 1992 ; 12 : 43-57.

21 - Weinberg R. E2F and cell proliferation : a world turned upside down. Cell 1996 ; 85 : 457-9.

22- Delsol G. la pathologie à l'ère post-génomique ou de l'histopathologie à la biopathologie : une révolution en marche. Bulletin de la Division Francaise de l'AIP 2004, 39 : 15-20

23- Laboisse C. Nouvelle pratique en pathologie. Bulletin de la Division Française de l'AIP 2004, 39 : 4-5

24- Recommandation de bonnes pratiques en Anatomie et cytologie Pathologiques. Saint André JP et al. Ann Pathol 1998 ; 18 : 227-236.

25- JF Emile, E Leteurtre, S Guyyétant. Pathologie général. Edition Elsevier Masson 2007 : 117-177.

26 - F. Pedeutour. Chromosome et caryotypes : cytogénétique constitutionnelle et tumorale. Bulletin de la division francaise de l'AIP 2009 ; 49 : 101-107.

27 - F. Pedeutour. Cytogénétique moléculaire directe : hybridation in situ en fluorescence. Bulletin de la division francaise de l'AIP 2009 ; 49 : 108-112.

28 - F. Chibon, JM Coindre, A Aurias. Hybridation génomique comarative (CGH) : Expérience du Groupe Sarcome Français. Bulletin de la division francaise de l'AIP 2009 ; 49 : 113-116.

Epidémiologie des cancers

N. Benchakroun, F.Z. Belafkih, M. Moukhlissi, Z. Bouchbika, A. Taleb, H. Jouhadi, N. Tawfiq, S. Sahraoui, A. Benider
Centre de Radiothérapie et d'Oncologie. CHU Ibn Rochd- Casablanca

Définition

L'épidémiologie, est l'étude de la distribution des maladies et des facteurs qui contrôlent leur survenue, leur répartition géographique et leur histoire naturelle. On en distingue deux méthodes:

- Epidémiologie descriptive concernant la description (fréquence, distribution géographique...) Exemple : Elaboration du Registre des cancers de la région du Grand Casablanca (RCGC) .
- Epidémiologie analytique qui permet d'identifier les facteurs étiologiques.

Son intérêt en cancérologie permet d'expliquer les facteurs et les mécanismes de la carcinogenèse, de définir les priorités carcinologiques d'un pays (dépistage et diagnostic précoce) et d'établir des programmes de prévention. Exemple : Elaboration du Plan national de prévention et de contrôle du cancer.

La problématique réside dans la faisabilité chez l'homme, le coût élevé et la durée longue des études.

Historique

Les premières observations épidémiologiques sur les cancers datent du début du 18ème siècle, époque à laquelle Ramazzini a constaté que le cancer du sein était particulièrement fréquent chez les religieuses (1713). Plus tard, Pott a observé un taux élevé de cancer de la peau du scrotum des ramoneurs (1775).

Jusqu'à la première guerre mondiale, les observations se sont accumulées : cancer du poumon des mineurs (exposés au radon), cancer de la peau des radiologistes (exposés aux rayons X), cancer de la peau des agriculteurs et des marins pêcheurs (exposés aux rayons ultraviolets), etc. L'entre-deux guerres a été marquée par un certain désintérêt pour l'épidémiologie, science dont les résultats sont plus difficiles à interpréter que ceux des études expérimentales. Mais depuis les années 50, l'épidémiologie des cancers a permis d'identifier des facteurs pour lesquels une relation de causalité avec le cancer était suffisamment probable pour justifier la mise en œuvre d'actions de prévention. Ainsi sont apparues les bases méthodologiques de l'épidémiologie moderne où a été définie le concept de survie à 5 et 10 ans et l'épidémiologie analytique qui a permis de mettre en oeuvre les fréquences des cancers.

I- Epidémiologie descriptive

A- Définition

Analyse de la répartition d'une maladie dans une population définie et stratifiée en fonction des données accessibles dans cette population (âge, sexe, origine géographique, ethnie, profession...)

Elle implique les études descriptives comparatives avec une autre population.

B- Méthodes

1- Recueil des données

Ce recueil se fait à partir des Registres des cancers (nationaux/régionaux; généraux/spécialisés), des enquêtes ou des études hospitalières permettant de recueillir les indicateurs de mortalité et de morbidité.

2 - Taux de mortalité

Il concerne le nombre de décès chaque année rapportée à 100 000 habitants, généralement il s'agit des données grossières à partir de certificats de décès. Ces études présentent beaucoup de limites (causes, circonstances, diagnostics, fréquence...).

Il peut être calculé en fonction de l'âge, du sexe, du territoire géographique ...

En France en l'an 2000, le cancer constitue la première cause de décès devant les maladies cardiovasculaires.

Au Maroc, les tumeurs seraient la 2ème cause de décès avec 13.4% des décès, après les maladies cardio-vasculaires.(1) Le CIRC estime le taux de mortalité par cancer au Maroc à 86,9 par 100 000 habitants.

Cet indicateur est utilisé généralement pour les cancers graves avec un taux de mortalité élevé, c'est l'exemple du cancer de poumon, mélanome, cancers digestifs...

3- Indicateur de morbidité

Il permet de caractériser la fréquence d'une maladie au niveau d'une population. Il est recueilli également à partir des registres ou d'enquêtes. Ce sont le plus souvent des données fiables appliqués pour les cancers graves, de bon pronostic, rares ou fréquents.

a- Fréquence

Elle se définit par le nombre total d'un cancer par rapport à l'ensemble des cancers observés pendant une période donnée.

Exemple: selon les données du registre des cancers du grand Casablanca (RCGC) 2013-2017 (2),les cinq cancer les plus fréquents selon le sexe :

+ Chez la femme :

- Le cancer du sein, 1er cancer chez la femme, représente 38.1% des cancers féminins .
- Le cancer de la thyroïde, vient remplacer le cancer du col de l'utérus en 2ème position avec une fréquence de 11.3%.
- Le cancer du col de l'utérus, avec une fréquence de 8.1% des cancers féminins.
- Le cancer colo-rectal (6.9%).
- Enfin, le cancer de l'ovaire (4%).

+ Chez l'homme :

- Le cancer du poumon, le 1er cancer chez l'homme , avec une fréquence de 25.6% .
- Le cancer de la prostate avec une fréquence de 13.6% de tous les cancers chez l'homme .
- Le cancer colo-rectal (8.9%)
- Le cancer de la vessie (5.4%) .
- Le lymphome non hodgkinien (1.4%)

b- Incidence:

Elle concerne le nombre de cancers observés chaque année rapportée à 100.000 habitants, son réside essentiellement dans les études comparatives entre les pays. Selon le dernier registre des cancers de Casablanca : L'incidence standardisée sur la population mondiale chez la femme est de 123 nouveaux cas par 100.000 habitants, et de 101.9 chez l'homme (2).

Ces chiffres d'incidence sont comparables à ceux observés dans les différents registres du Maghreb (l'incidence est de 193,5 chez l'homme et 207,6 chez la femme en Algérie, 136,2 chez l'homme et de 102,3 chez la femme en Tunisie), par contre ces chiffres restent faibles par rapport aux données des registres des pays occidentaux et nord-américains (l'incidence est de 484.7 chez l'homme et 419.9 chez la femme aux USA, 330,2 chez l'homme et 274,0 chez la femme en France)(3-6).

c- Prévalence

Elle a un Intérêt pour quantifier les besoins de soins liés aux pathologies chroniques.

Prévalence des principaux facteurs de risques comportementaux au Maroc (1) : selon les données de e l'enquête Stepwise réalisée par le ministère de la Santé en 2017 :

- 11,7% des Marocains âgés de 18 ans et plus fument du tabac ;
- 21,1% des Marocains ont un niveau d'activité physique insuffisant ;
- 53% des Marocains sont en surpoids et 20% sont obèses ;
- 39,9 % des personnes âgées de 18 à 69 ans ont au moins deux facteurs de risques ;
- 1,7% consomment de l'alcool.

II- Epidémiologie Analytique

Elle permet d'établir une relation cause à effet entre le facteur de risque et la survenue du cancer (présomption de causalité), indispensable pour la prévention et le dépistage.

Ses données sont collectées à partir des études rétrospectives (cas témoin), ou des études prospectives (cohorte).

A- Etude rétrospective

1- Définition

Etude comparative d'un groupe atteint de cancer (localisation et histologie donnée) et d'un groupe témoin indemne mais proche par leurs caractéristiques, elle est la plus utilisée en épidémiologie analytique.

2- Avantages

Étude simultanée de plusieurs hypothèses à la fois. Exemple : cancer du cavum est plurifactoriel : virus (EBV), génétique, environnement, aliments (6).

Permet une appréciation quantitative d'une association efficace, cette étude est possible pour les cancers rares (Exemple : mésothéliome et asbestose) par estimation de l'odds ratio (OR), de ce fait elle constitue une base pour les études prospectives quoique son coût reste modérément élevé.

3- Limites

Les facteurs obtenus sont en fonction des biais de l'étude, ainsi que l'estimation de la fréquence et l'incidence absolue reste impossible.

B- Etude prospective « de Cohorte »

1- Définition

Etude sur un groupe de sujets sains exposés à un facteur de risque suspect, avec si possible un groupe témoin non exposé ayant les mêmes caractéristiques. Les taux de morbidité sont ensuite comparés dans chacun des groupes.

2- Objectifs

Déterminer avec plus de certitude la relation de cause à effet entre un facteur de risque et la survenue d'un cancer.

3- Avantages

Elle permet l'estimation directe du risque relatif (exemple: le tabac: 1 à 14 cigarettes/j augmente le Risque Relatif de 8. 4, si cette consommation dépasse les 14 cigarettes par jour le risque relatif est multiplié par 32,4)

Elle permet aussi d'étudier en parallèle d'autres maladies associées (Exemple : effet du tabac sur le cœur, poumon, vessie…) ainsi que la possibilité d'identifier des états précancéreux.

4- Limites

Les études prospectives sont très coûteuses, de réalisation difficile nécessitant de longues périodes d'observance (10 à 20 ans), avec une efficacité faible pour les cancers rares.

III- Résultats

A- Facteurs de variation

1- Evolution dans le temps

L'évolution dans le temps de l'incidence et de la mortalité permet de définir les cancers les plus fréquents et les plus meurtriers, ce qui permet de définir donc les priorités d'un pays (Exemple: le cancer du col utérin était le premier cancer dans les pays industrialisés durant les années 40, cependant dans les années 90 il a été constaté une augmentation importante des cancers du sein chez la femme (1er cancer féminin) (1).

2- Age

C'est le principal facteur de risque. Maladie du 3ème âge mais peut s'observer à tout âge. C'est l'exemple des cancers de :

- Enfant: rétinoblastome, néphroblastome
- Adulte jeune: séminome testiculaire, cancer du cavum
- Sujet âgé: cancer de prostate

3- Sexe

Autrefois le cancer chez la femme était plus fréquent que chez l'homme partout dans le monde, mais aujourd'hui le cancer chez l'homme est prédominant dans les pays industrialisés vue

la grande exposition aux intoxications alcoolo-tabagiques.

4- Origine géographique

Le taux de mortalité et de morbidité varie d'un pays à un autre. Exemple : à âge égal, 200 fois plus de cancers de peau surviennent en Australie qu'à Bombay.

Le Cancer du cavum a aussi une répartition géographique particulière:

- 20 à 30 NC/100. 000 en Asie du Sud est
- 5 à 7 NC/100. 000 au Maghreb
- 0. 1à 0. 3 NC/100. 000 aux USA et Europe.

L'étude des populations migrantes ont noté que la plupart de ces cancers sont liés au mode de vie. Exemple du Cancer du sein qui a augmenté chez les japonaises ayant émigré aux USA.

5- Ethnie

Exemple : sur les données du programme Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), le cancer de prostate est plus fréquent chez les noirs avec 197/100,000 hommes versus 117/100,000 hommes chez les blancs.

6- Susceptibilté génétique

Plus de 80% des fumeurs ne développent pas le cancer du poumon, et ceci est dû à des susceptibiltés individuelles.

B- Facteurs de risque

1- Facteurs exogènes

a- Physiques : Des agents physiques favorisent la survenue de cancers :

Les ultra-violets (UVA et UVB) : l'exposition au soleil favorise le cancer de la peau.

Les radiations ionisantes : elles proviennent d'un gaz radioactif, le radon, et sont émises naturellement par l'écorce terrestre. Elles sont artificiellement produites par la radiologie médicale et les déchets nucléaires. Si les avis sont partagés sur leurs effets à faibles doses, on a la certitude qu'à forte dose elles provoquent les leucémies, le cancer du poumon et le cancer des os.

b- Alimentaires : L'alimentation explique probablement un pourcentage important de la variation de la fréquence des cancers entre pays, entre sous populations, dans les populations migrantes, etc. Certaines alimentations, riches en graisses ou en aliments fumés ou salés par exemple, tendent à augmenter le risque de divers cancers. D'autres, riches en fruits ou légumes, tendent à le diminuer, (Carcinogène chimique, désequilibre nutritionnel : Alimentation riche en graisses animales et pauvre en fruits et légumes). En fait Les fibres alimentaires agiraient surtout en isolant l'intestin des substances cancérigènes qui le traversent et en réduisant leur temps de contact avec sa paroi muqueuse. De plus, bien qu'inassimilables, les fibres sont partiellement dégradées dans le gros intestin en produisant des acides gras volatiles très protecteurs.

c- **Infectieux** (HPV,EBV,HVB,HIV, Bilharziose): Des bactéries et des virus peuvent également entraîner des infections pouvant se transformer en cancer :

Une bactérie nommée hélicobacter provoque des gastrites chroniques susceptibles d'évoluer en cancer de l'estomac.

Le papilloma virus humain est ainsi responsable de plus de 90% des cancers du col de l'utérus.

Le virus de l'hépatite B entraîne des hépatites chroniques qui se transforment parfois en hépatocarcinome du foie.

d- Chimiques : De nombreux agents chimiques sont cancérigènes. La plupart proviennent de l'environnement: malheureusement, actuellement, un faible pourcentage seulement de l'ensemble de ces substances chimiques ont fait l'objet d'une analyse de toxicité.

La fumée du tabac contient plus de 40 substances cancérogènes. Elle est responsable de la majorité des cancers des poumons et des bronches, et à un degré moindre, des cancers de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, de la vessie (les substances contenues dans le tabac sont éliminées par les urines).

L'amiante (dont l'usage est interdit en France mais que l'on trouve encore dans certaines constructions

anciennes) entraîne le cancer de la plèvre et celui des poumons.

Le monochlorure de vinyle et le benzène provoquent des leucémies.

Les éthers de glycol, progressivement retirés, sont toujours présents dans les vernis, colles et peintures. Ils sont fortement soupçonnés de favoriser, voire de provoquer des cancers de l'estomac, des cancers des testicules et des leucémies.

Alcool, pollution, substances minérales…

2- Facteurs endogènes

a- Facteurs génétiques: On estime que 5 à 10% des mutations génétiques à l'origine d'un cancer sont héréditaires. Il s'agit notamment du cancer du rein de l'enfant, du cancer de la thyroïde et du cancer de la rétine.

L'hérédité joue un rôle de facteur favorisant aussi dans d'autres cancers, tels que le cancer du côlon et le cancer du sein. Pas de moyens ou programme de prévention, l'exemple est celui des :

Cancers héréditaires : transmission dominante à pénétration variable (Rétinoblastome, Phéochromocytome, Cancer médullaire thyroide).

Maladies héréditaires: Polypose recto colique familiale et cancers colorectaux, Xéroderma pigmentosum et Cancer de la peau

Anomalies chromosomiques acquises tel que le chromosome Philadelphia dans la leucémie myéloide chronique.

b- Facteurs immunitaires

Déficit immunitaire augmente le risque relatif: leucémie+lymphome

Ex: SIDA et Kaposi

C- Etats précancéreux

1- Définition

Ils se définissent comme des désordres tissulaires prédisposant au cancer invasif.

2- Intérêt

Etablir un programme de prévention et donc un traitement adéquat et radical.

3- Classification

Lésions précancéreuses qui dégénèrent toujours: CIN3 ou carcinome in situ observé au niveau du col utérin. le traitement est obligatoire (conisation du col utérin <40 ans)

Lésions susceptibles de dégénérer :

Peau : cicatrice de brulure qui nécessite le plus souvent la chirurgie. Changement noevus qui doit subir une exérèse chirurgicale.

Colon : Polype, adénome villeux qui nécessitent la résection, Recto-Colite Hémorragique : surveillance et traitement médical.

D- Groupe de population à haut risque (GRHR)

1- Définition

Groupe ayant en commun un ou plusieurs facteurs de risque exogènes ou endogènes liés au développement du cancer.

2- Intérêt

Leur connaissance permet d'organiser des campagnes de prévention et de dépistage et par la suite assurer un diagnostic précoce des lésions infra cliniques.

3- Exemples de GPHR

a. GPHR cancer sein:

Selon le dernier RCGC, l'incidence du cancer du sein est de 45.6, ce chiffre reste toutefois plus faible à celui observé dans les pays à haut niveau de vie comme la France (l'incidence standardisée est de 99.9) et les Etats Unis où les taux d'incidence sont les plus élevés (l'incidence standardisée est de 133.9) (2,4,5).

L'âge de plus de 45 ans, l'âge précoce à la ménarche, la ménopause tardive, la grande taille à l'âge adulte, les maladies bénignes du sein, la densité élevée du tissu mammaire en mammographie, l'obésité après la ménopause, l'histoire familiale de cancer du sein, les radiations ionisantes, certaines mutations génétiques, la consommation importante d'alcool, l'utilisation des contraceptifs oraux et du traitement hormonal substitutif sont associés à un risque accru de cancer du sein. La multiparité, l'activité physique régulière, l'allaitement et le maintien de l'équilibre énergétique réduisent ce risque. Une constante

identification des facteurs de risque, sur lesquels il est possible d'agir, devrait faciliter la mise en oeuvre de stratégies efficaces de prévention. (8)

b. GPHR cancer col utérin:

Le cancer du col de l'utérus est le 3ème cancer le plus fréquent chez la femme selon RCGC. L'incidence standardisée enregistrée est de 10,2 , elle est plus élevée comparée à l'Algérie (7,5) à la Tunisie (4,2) , la France (6,1), Canada (6.4) ou USA (7,8) (2, 3-6, 8).

L'infection gynécologique surtout par le virus HPV et l'agent le plus étudié et le premier responsable du cancer du col utérin. Les antécédents de rapports sexuels précoces, la grande multiparité, la multiplication des partenaires et le carcinome in situ sont aussi des cofacteurs qui induisent le cancer du col.

c. GPHR cancer endomètre

Le cancer de l'endomètre survient le plus souvent après la ménopause, il est hormonodependant (l'hyperoestrogénie).

L'obésité et l'oestrogénothérapie après la ménopause constituent les principaux facteurs de risques du cancer de l'endomètre

d. GPHR cancer poumon

Le tabac, la pollution et certaines expositions professionnelles (amiante+++), sont les principaux facteurs de développement des cancers broncho-pulmonaires.

e. GPHR cancer colorectal

Ce groupe de population concerne essentiellement les sujets au-delà de 45 ans avec le plus souvent des antécédents de cancer rectocolique familial.

L'alimentation semble jouer un rôle aussi ; une consommation élevée de viande est un facteur de risque, tandis que les légumes et la consommation de fibres alimentaires sont protecteurs.

IV- Applications cliniques

A- Principe

L'intérêt de l'épidémiologie est de reconnaître les facteurs causaux, de savoir comment agir à différents niveaux de transformation, de déterminer le moment de l'action et de connaître les résultats attendus. C'est grâce aux études épidémiologiques que plusieurs pays ont lancé des plans cancer. Le Maroc s'est inscrit dans ce cadre par la plan élaboré entre 2010-2019 , puis actuellement le plan 2020-2029 dont nous allons détailler certains axes.

B- Prévention primaire

1- But

La prévention primaire a comme objectif principal de lutter contre l'exposition à des carcinogènes connus ce qui permettra de réduire l'incidence du cancer.

2- Actions

a- Lutte anti-tabac

Elle se fait par des programmes de prévention, en faisant intervenir les Médias et les Conseils médicaux. Différents programmes ont été lancés dans le monde:

Le Programme américain: c'est l'exemple le plus concret dans la lutte contre le tabac. Quatre mesures anti-tabac ont fait la preuve de leur efficacité : l'augmentation des taxes sur les produits du tabac;l 'extension des lois sur l'interdiction de fumer dans les lieux publics ;les campagnes de prévention sur le tabagisme, l'interdiction de la publicité et de la promotion du tabac (10).

Les auteurs (10) soulignent que l'administration Américaine a accordé des crédits supplémentaires pour la lutte contre le tabagisme au plan national. Ils estiment que cette lutte nécessite une synergie d'actions (poursuite de la hausse des taxes sur le tabac, extension des lois sur la protection de l'air intérieur,. ..), et que les efforts doivent particulièrement viser les populations les plus vulnérables.

Par ailleurs, les services téléphoniques gratuits d'aide au sevrage tabagique devraient être mieux connus et que grâce aux restrictions sur les espaces fumeurs et l'augmentation des prix du tabac, le nombre de cigarettes consommées par jour a diminué. Toutefois, l'incidence du tabagisme a globalement peu évolué : 20,8% en 2006, 19,8% en 2007 et 20,6% en 2008. Ainsi la prévalence tabagique

déclinera lentement pour atteindre 16. 7% en 2020 et 13. 5% en 2050. (10)

Au Maroc le programme de lutte anti-tabac existe et dont les objectifs sont les suivant ; promouvoir le modèle positif du non fumeur, protéger le non fumeur, inciter le fumeur à arrêter de fumer et bannir les moyens valorisant les habitudes de fumer. Ce programme vise les fumeurs, les populations à risques (jeunes adolescents, toxicomanes, détenus…) mais aussi la population en général.(1)

Le programme s'intègre dans la vision globale du ministère de la Santé en matière de lutte contre les maladies cardiovasculaires, la tuberculose et les dépendances liées à la toxicomanie. Les principales activités développées dans ce cadre concernant :

- L'évaluation de l'ampleur du tabagisme dans la population générale, notamment chez les jeunes populations actives.
- L'Information, Education et Communication en matière de prévention contre le tabagisme et ses méfaits. En 2000, le Ministère de la Santé a élaboré une stratégie multisectorielle qui cible les fumeurs adultes, les jeunes et les enfants en particulier.
- L'élaboration d'une réglementation spécifique :
- Loi antitabac n°15-91, relative à l'interdiction de fumer dans certains lieux publics et à l'interdiction de la propagande et de la publicité en faveur du tabac, a été adoptée par la Chambre des Représentants en 1991. Elle a été publiée le 2 août 1995 au Bulletin Officiel n° 4381.
- Signature de la Convention Cadre de la Lutte Anti-tabac : Le Maroc a, signé le 16 Avril 2004, la Convention Cadre de l'OMS pour la lutte contre le tabac et qu'il n'a pas encore ratifiée.
- L'aide au sevrage tabagique et le Projet « Usines Sans Tabac »

Les actions prioritaires développées dans le cadre de la lutte antitabac sont représentées globalement par : la redynamisation de l'Initiative « Hôpital et Entreprises Sans Tabac», généraliser le programme « Collège, Lycée Sans Tabac » , mis en œuvre du programme « Etablissements supérieurs sans tabac»; Lancer une initiative « Administrations Publiques Sans Tabac », Faire de la politique des prix du tabac un outil au service de la santé publique , l'Evaluation de l'impact économique et épidémiologique de la consommation du tabac l'échelle nationale et la Célébration de la journée Mondiale antitabac.

b- Alcool

Il faut essayer d'éduquer le grand public en faisant appel les médias, encourager les jeunes à éviter de boire,et interdire la conduite en état d'ébriété. Améliorer les compétences des professionnels de santé pour repérer précocement les personnes ayant une dépendance à l'alcool et les orienter aux centres d'addictologie. (Cas particulier : accompagnement des personnes en milieu carcéral)

c- Habitudes alimentaires

Il faut réaliser des campagnes d'éducation du public sur l'alimentation en collaboration avec les industries agro-alimentaires dont l'intérêt est de pouvoir éviter la consommation excessive de lipides et promouvoir l'alimentation riche en fruits et légumes, maintenir un poids corporel correct grâce à une activité physique suffisante et éviter la contamination des aliments par les agents carcinogènes. Et établir un plan de prévention et de contrôle du surpoids et de l'obésité en particulier chez l'enfant.

d- Lutte contre le cancer du col

La vaccination anti HPV ; pour être efficace, doit être effectuée avant le risque de contact avec l'agent infectieux. Elle est recommandée chez les jeunes filles de 14ans. .

Au Maroc il est prévu d'intégrer le vaccin anti HPV dans le programme national de vaccination avec un objectif de couverture de 90% .Et assurer une surveillance par génotypage HPV.

e- Lutte contre le cancer lié aux hépatites virales :

Renforcer la stratégie vaccinale contre l'hépatite B, en particulier les professionnels de santé et les personnes HIV pour une couverture à 100% .

Renforcer la stratégie de dépistage et de prise en charge de l'HVC. Une surveillance des personnes affectée par l'HVC en situation de précarité, afin de

dépister les complications tels que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

f- Lutte contre les cancers professionnels

Elle consiste à élaborer les lignes directrices pour sensibiliser et éduquer les employés exposés aux substances carcinogènes et aux risques environnementaux, et renforcer leur suivi médical. Comme objectif : création au niveau de l'IRC d'un observatoire national des cancers professionnels et environnementaux.

Au Maroc l'adoption du programme national du cancer faisant intervenir plusieurs instances. Ce programme vise en général les malades atteints de cancer, la population à risque et la population générale, en élaborant des axes stratégiques pour la lutte contre le cancer.

Le programme de lutte contre le cancer a permis de mettre en place des structures de la lutte contre le cancer, de renforcer la prévention primaire des cancers prioritaires par l'élaboration et la mise en œuvre d'un programme d'information, d'éducation et de communication l'élaboration d'un plan média de lutte contre les facteurs de risque, la promotion d'un mode de vie sain et l'introduction dans le cursus scolaire de thèmes liés à la lutte contre les facteurs de risque (tabac, obésité…), renforcement de la recherche et la formation continue en soins palliatifs à l'échelle nationale et le développement des soins de support en oncologie .

C- Dépistage du cancer (voir le cours de dépistage)

Le but principal du dépistage est l'identification des états précancéreux au stade infra clinique, selon l'OMS un dépistage de qualité doit être sensible, spécifique, acceptable, intéressant un cancer fréquent et grave, maladie curable avec bon rendement sur la mortalité. On distingue deux niveaux de dépistage :

Un dépistage individuel se fait par le clinicien ou le malade et un dépistage de masse qui rentre dans le cadre du programme de la santé publique.

V- Perspectives d'avenir

Au Maroc il faut :

Travailler à travers des registres régionaux sur d'autres aspects épidémiologique tels que la stadification, la survie, la mortalité et la morbidité, ainsi que la construction des centres de références en matière d'épidémiologie cancéreuse.

Consolider et renforcer le Registre des Cancers de la Région de Casablanca et assurer l'édition du rapport tous les deux ans.

Mettre en place un registre national des cancers de l'enfant.

Généraliser la mise en place des registres hospitaliers dans tous les centres régionaux d'oncologie.

Conclusion

La connaissance des études épidémiologiques permet de suivre l'évolution dans le temps des cancers, de développer les données sur la répartition et la fréquence des cancers, de modifier l'incidence, de réduire la mortalité en agissant sur les facteurs de risque et d'établir une politique nationale de lutte contre le cancer.

Références

1- Plan national du cancer de prévention et de contrôle 2020 – 2029, Edition 2022

2- Registre des cancers du Grand Casablanca, 2013-2017, Edition 2022

3- Registre des cancers Nord-Tunisie : 2004 – 2007

4- SEER Cancer Statistics Review 2015-2019. National Cancer Institute

5- Belot A et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018, Février 2019

6- Registre des tumeurs d'Alger (Algérie),Année 2019, Edition Janvier 2022

7- Hildesheim A, Wang CP. Genetic predisposition factors and nasopharyngeal carcinoma risk: A review of epidemiological association studies, 2000-2011: Rosetta Stone for NPC: Genetics, viral infection, and other environmental factors. Semin Cancer Biol. 2012 Apr;22(2):107-16. Epub 2012 Jan 25.)

8- André Nkondjock, Parviz Ghadirian, Facteurs de risque du cancer du sein Médecine/Scineces 2005; 21 : 175-80

Les facteurs de la carcinogenèse

I. Lalya (1), T. Kebdani (2), I. Essadi (3), H. Chenna (2), H. Sifat (1)

1. Service de Radiothérapie, Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V, Rabat
2. Service de Radiothérapie, Institut National d'oncologie, Rabat
3. Service d'oncologie médicale, Hôpital Militaire Avicenne, Marrakech

Introduction

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme, de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. Les cellules cancéreuses dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases. Pour ces deux raisons, le dépistage du cancer doit être le plus précoce possible.

« Cancer » est un terme général désignant une maladie dans laquelle certaines cellules d'un organisme adoptent un comportement anormal caractérisé par :

- Une autosuffisance en signaux stimulant la croissance cellulaire
- Une insensibilité aux signaux inhibiteurs
- Une capacité proliférative illimitée
- Une résistance à l'apoptose
- Une stimulation anormale de l'angiogénèse
- L'acquisition d'un pouvoir invasif
- Capacité de donner des métastases à distance.
- Détournement de la capacité du système immunitaire à reconnaitre et à détruire les cellules transformées
- Promotion de l'inflammation
- Modification du métabolisme énergétique

Le cancer est une maladie plurifactorielle, à latence longue, dont le pronostic reste sombre mais qui peut en grande partie être évitée.

L'apparition d'un cancer c'est-à-dire d'un tissu néoformé n'obéissant pas au système de régulation de l'organisme et proliférant excessivement, est soumise à certains facteurs cancérigènes. Il est probable qu'ils doivent intervenir dans un ordre précis pour aboutir à un dérèglement génétique responsable de l'apparition et de l'évolution du cancer.

I- Etapes de la cancérogenèse

- Un cancérogène est un agent qui seul ou en association est capable pour une espèce donnée d'induire des cancers ou d'en augmenter significativement l'incidence.
- La cancérogenèse comprend 3 étapes :

1- Initiation : (facteurs exogènes)

- Modification de L 'ADN : mutation d'une ou plusieurs bases de la double hélice (par un agent initiateur)
- Cette base est remplacée par une autre ou supprimée
- Normalement : système enzymatique répare les mutations
- Si mutation touche des gènes régulateurs --> pas de réparation (gène suppresseur de tumeur, P53), ainsi la cellule porteuse de la mutation est dite initiée
- La cellule initiée peut soit poursuivre le cycle cellulaire et se diviser transmettant un matériel génétique anormal, soit le plus souvent entrer en apoptose

- Agents initiateurs :
  - » produits chimiques : hydrocarbures polycycliques, benzopyrène du tabac
  - » virus
  - » Rayonnements X ou UV

Une cellule initiée ou altérée échappant à la machinerie apoptotique est une cellule immortalisée, mais comment expliquer qu'il y ait si peu de cancers comparés à la fréquence de cette étape d'initiation, vu les dommages que subit notre ADN à chaque instant de notre existence ?

- L'initiation est nécessaire, mais souvent elle n'est pas suffisante à elle seule pour induire un cancer.

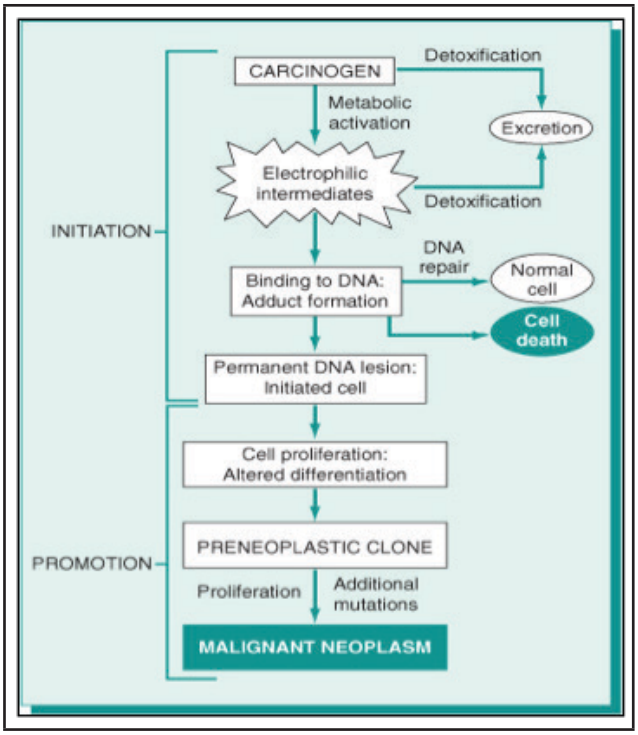
2 - La promotion : (facteurs endogènes)

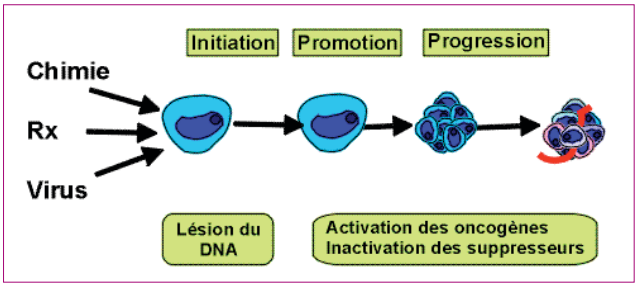
La promotion est due à une multiplication cellulaire excessive, sous l'effet de stimuli variés, qui amplifie le défaut initial de l'ADN et favorise la survenue de nouvelles mutations. En effet, et sous l'influence des facteurs de promotion, il y a un accroissement du nombre de divisions cellulaires avec apparition de nouvelles mutations et accentuation du dérèglement

- Les Agents promoteurs :
- Favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur.
- Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN.
- Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs.
- Exemples : Hormones, Nutrition (alcool, graisses alimentaires), Inflammation chronique....

3- La progression :

- Franchissement de l'étape de cellule transformée in situ
- Parmi les éléments clés de la progression, et l'échappement des cellules transformées au contrôle du système immunitaire= immunotolérance
- Étape finale dans le développement d'un cancer qui devient cliniquement détectable.





II - Moyens d'etude chez l'homme :

Intérêt d'étudier l'épidémiologie analytique des cancers :

- C'est la mesure, chez un individu, du risque d'avoir un cancer par rapport à son exposition à un facteur de risque donné
- Elle comporte :
  - » Études observationnelles
  - » Études expérimentales (cliniques)
  - » Cytogénétique et biologie moléculaire
- Mise en évidence d'une relation de cause à effet:

» La force du lien statistique avec valeur élevé du risque relatif

» La reproductibilité entre différentes études

» La cohérence avec les données de la science (biologie des cancers)

» La confirmation expérimentale sur des modèles animaux

» L'existence d'une relation dose-effet

» La réduction du risque lors de la suppression du facteur de risque incriminé

III - Les facteurs exogenes (toxiques et environnementaux) :

- Sont des facteurs initiateurs.
- Rôle déterminant dans 80% des cancers.
- Certains sont modifiables en diminuant l'exposition.

A. Facteurs chimiques et métaboliques :

1- Le tabac :

- Le tabagisme est un **cancérogène avéré** pour l'homme : c'est la principale cause de cancer dans le monde (30% des cancers dans les pays industrialisés, directement lié à plus de 85 % des cas de cancer du poumon)
- C'est le **premier facteur de risque de cancer du poumon** (risque multiplié par 10 à 15 pour un fumeur) et de **cancer de la vessie**. Il est également responsable des nombreux autres cancers (ORL, œsophage, estomac, colon, foie, rein, ovaire, pancréas, etc.).
- Risque dépend de :
  - » la durée du tabagisme,
  - » l'âge du début,
  - » l'âge de sevrage,
  - » type du tabac,
  - » type d'inhalation
- La consommation de tabac non fumé (par voie orale ou nasale), tel que la chique de bétel, avec ou sans tabac, et la noix d'arec, est également classée cancérogène avéré pour l'homme. Ces produits contiennent tous de la nicotine et des nitrosamines spécifiques au tabac, y compris la NNN (N'-nitrosonornicotine) et le NNK (Nitrosométhylamino-4 (pyridyl-3)-1 butanone-1).
- **L'exposition à la fumée de tabac dans l'environnement (tabagisme passif) est aussi un cancérogène avéré**. Il multiplie le risque de mortalité par cancer du poumon par 1,2.
- Les enfants nés de parents fumeurs (avant la conception et/ou pendant la grossesse) ont un risque plus élevé d'hépatoblastome. Un risque accru de leucémie infantile est également suggéré par les données de la littérature.

➜ Pour le risque de cancer du poumon (relevé par des études épidémiologiques dès les années 1930), il est lié à :

- Dose quotidienne : Dose double → risque double
- Durée du tabagisme : Durée double → risque x 20
- Profondeur d'inhalation
- Type de tabac
  - ♦ Cigarette : × 14 à 25
  - ♦ Cigare ou pipe : × 3
  - ♦ Cigarette+cigare ou pipe : × 7 à 8
- Absence de filtre : Cigarette sans filtre = × 2,5
- Tabac brun : × 2
- Interaction avec d'autres facteurs comme le radon et l'amiante,

➜ les différents modes de consommation du tabac :

La cigarette manufacturée est le mode de consommation du tabac le plus habituel mais il en existe d'autres, qui peuvent donner la fausse impression de fumer en encourant des risques moindres :

◗ la chicha :

elle accroît fortement les risques de cancer du poumon, des lèvres, de la vessie et des VADS. La fumée de chicha libère près de 4 000 substances chimiques, dont plusieurs sont cancérigènes. Une

étude a montré qu'un gramme de tabac à chicha libérait 24 à 80 mg de goudrons, contre un gramme au plus pour une cigarette manufacturée ;

◗ le tabac à chiquer ou à priser :

Il est classé comme cancérigène certain pour l'Homme, au même titre que les autres produits du tabac. Parmi les 2 000 substances chimiques qu'il contient, 28 ont été identifiées comme cancérigènes, en particulier les nitrosamines, susceptibles de jouer un rôle important dans le développement du cancer buccal et du cancer du pancréas ;

◗ le cannabis (joint) :

Un joint est le plus souvent composé d'un mélange de tabac et de cannabis. La fumée en est beaucoup plus toxique que celle du tabac seul. La consommation de joints fait inhaler six à sept fois plus de goudrons et de monoxyde de carbone que celle de cigarettes. Le risque de cancer du poumon serait multiplié par 5,7 chez les forts utilisateurs par rapport à des non-consommateurs.

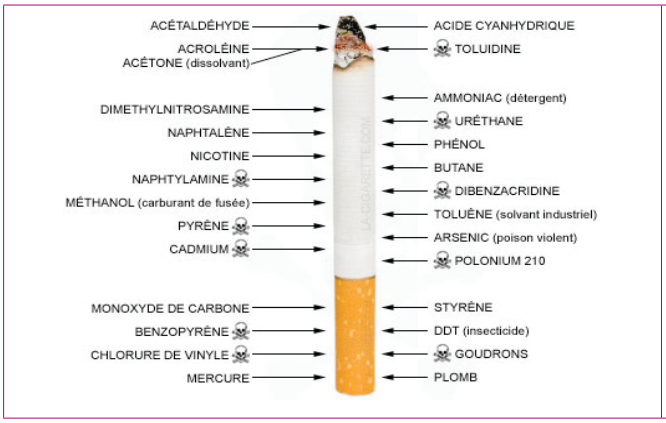
◗ Le tabagisme passif :

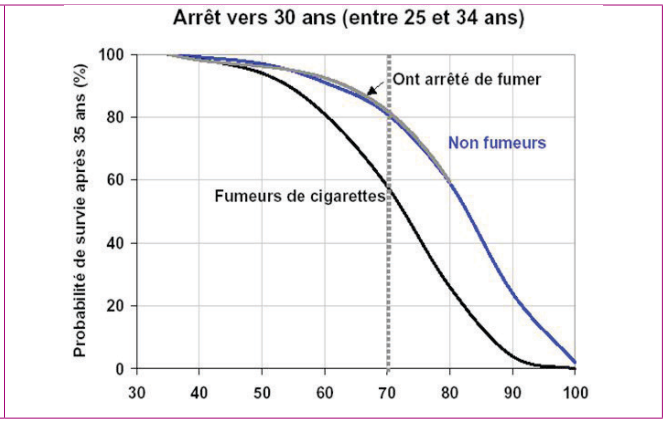
Le tabagisme passif est défini comme l'exposition à la fumée de tabac dans son environnement. Même s'ils sont moins élevés que pour le fumeur actif, ses dangers sont prouvés et largement reconnus : chaque année dans le monde, plus de 630 000 décès y sont imputables, selon l'OMS.

Les enfants de fumeurs y sont particulièrement exposés.

➜ le sevrage tabagique, toujours bénéfique :

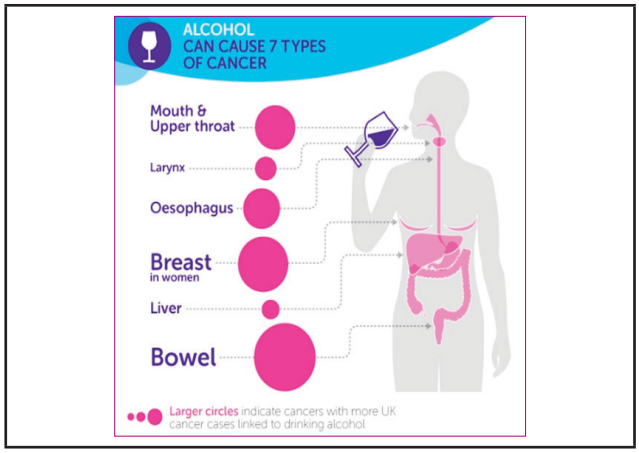
- Il existe toujours un bénéfice à l'arrêt du tabac, quels que soient l'âge du patient, la durée et l'importance de sa consommation de tabac. Ce gain s'avère d'autant plus important que le sevrage tabagique intervient tôt. Une étude a ainsi estimé, en moyenne, le gain d'espérance de vie à 3 ans chez un fumeur s'arrêtant à 60 ans ; ce gain atteint 6 ans si l'arrêt a lieu à l'âge de 50 ans, 9 ans à 40 ans et serait proche de celui des non-fumeurs avant 35 ans (Peto et al, 2004).
- Le sevrage diminue le risque de cancer du poumon à 50% après 10 ans, alors que pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS), ce risque devient proche de celui des non-fumeurs 10 ans après l'arrêt du tabac.





2- L'alcool :

- Probablement le 2ème FDR le plus important après le tabac. C'est un facteur de risque majeur pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures, de l'œsophage et du foie.
- L'alcool (éthanol) est converti dans l'organisme (principalement au foie) en acétaldéhyde : substance toxique et cancérogène avérée. La consommation d'alcool s'accompane éalement d'une baisse des taux sériquess de folate, ce dernier qui est un métabolite essentiel à la réparation des lésions de l'ADN.



- Il Existe une synergie entre le tabac et l'alcool dans l'apparition des cancers : l'alcool favoriserait la pénétration du goudron carcinogène du tabac :
  - » Données expérimentales : administration de l'Acetaldehyde d'Ethanol à l'hamster entraine des cancers du pharyngolarynx et de l'oesophage
  - » Chez l'Homme : Cancer de la cavité buccale, oropharynx, larynx, de l'œsophage, foie, vessie et pancréas
  - » Effet de la dose, pas d'effet du type de boisson.
- La consommation d'alcool étant très largement liée à celle du tabac, il est difficile d'établir la contribution de l'un et de l'autre mais une forte consommation des deux a un effet de potentialisation sur le risque de cancer par l'intermédiaire d'un effet co-carcinogène. Un tel effet synergique peut accroître de 15 fois le risque des cancers ORL.

3 - Sédentarité et surcharge pondérale :

- L'activité physique est associée à une diminution du risque de plusieurs cancers, avec un niveau de preuve « convaincant » pour le risque de cancer du côlon et un niveau de preuve « probable » pour les risques de cancer du sein, de cancer de l'endomètre et de cancer du poumon.
- En ce qui concerne la sédentarité, l'analyse des études montre une augmentation du risque de cancer de l'endomètre (niveau de preuve suggéré).
- L'OMS recommande de pratiquer « au moins l'équivalent de 30 minutes de marche rapide par jour » pour les adultes, et au moins l'équivalent d'une heure de marche rapide par jour Pour les enfants. Il est également conseillé de limiter les activités sédentaires (télévision, ordinateur...).
- La surcharge pondérale constitue un phénomène en nette croissance au niveau mondial. Au Maroc environ 35% des femmes, 30% des hommes et 14% des enfants sont touchés.
- Les résultats des études disponibles permettent de conclure que le surpoids et l'obésité augmentent le risque des cancers de l'œsophage, du pancréas, du côlon-rectum, du sein après la ménopause, de l'endomètre et du rein (niveau de preuve convaincant). Ce niveau de preuve est qualifié de « probable » pour le cancer de la vésicule biliaire, de l'ovaire, du foie, les cancers hématopoïétiques et le cancer de la prostate au stade avancé. Ce lien entre surpoids et cancer est qualifié de « suggéré » pour les cancers de l'estomac proximal (cardia) et de la thyroïde.
- Surpoids et obésité semblent également majorer les risques de récidives, de seconds cancers et de mortalité globale et spécifique. Ceci a été particulièrement étudié pour le cancer du sein : les femmes présentant une obésité au moment du diagnostic ont un risque de seconds cancers (sein, endomètre, colorectal) majoré par rapport aux femmes ne présentant pas d'obésité.

4- Les habitudes alimentaires :

- Rôle mis en évidence par des études cas-témoins et cohorte sur populations particulières : migrants et végétariens.
- Le déséquilibre alimentaire peut être responsable de nombreuses affections cancéreuses.

➜ habitudes alimentaires à risque :

- Les Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) présents dans la production agroalimentaire à base de maïs, de soja, de riz et de colza.
- Les viandes transformées y compris les charcuteries, bacon, saucisses et hot-dogs peuvent aussi causer le cancer. Le nitrite de sodium et le nitrate de sodium ont été liés pour augmenter de manière significative le risque de cancer du côlon et d'autres formes de cancer. Le CIRC (OMS) a classé, en octobre 2015, la consommation de la

viande transformée comme cancérogène pour l'homme (groupe 1), et la consommation de viande rouge comme probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A).

- Les boissons gazeuses sont chargées de sucre, de produits chimiques alimentaires, et de colorants, ce qui acidifie le milieu le rendant plus propice au développement des cellules cancéreuses.
- Les boissons et aliments diététiques sont pires que les boissons gazeuses, selon l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA) qui a analysé plus de 20 études et qui a trouvé que l'aspartame, le sucralose, la saccharine et d'autres édulcorants artificiels provoquent des anomalies congénitales et engendrent un risque accru de certaines formes de cancer.
- Les farines blanches raffinées ont un excès de teneur en glucides. Une étude mexicaine avait trouvé que la consommation régulière de glucides raffinés a été liée à une augmentation de 220 % du risque de cancer du sein chez les femmes.
- Les sucres raffinés ont tendance à augmenter rapidement les niveaux d'insuline et à accélérer la croissance des cellules cancéreuses.
- Les aliments conventionnels sont dans 98 % contaminés par les pesticides cancérigènes selon une étude de L'Environmental Working Group (EWG).
- Le saumon d'élevage est un autre aliment fortement cancérigène. D'après une étude faite à l'Université d'Albany, il ne manque pas seulement de vitamine D, mais il est souvent contaminé par des produits chimiques cancérigènes, les BPC (biphényles polychlorés), des pesticides et des antibiotiques.
- Les huiles hydrogénées, qui sont largement utilisées pour conserver et stabiliser les aliments transformés, modifient la structure et la flexibilité des membranes cellulaires dans l'organisme, ce qui peut conduire au cancer.
- La consommation de sel et d'aliments salés augmente de manière probable le risque de cancer de l'estomac. Il est recommandé de ne pas consommer plus de 6 g de sel par jour pour un adulte. Salaisons et fumaisons des viandes et des aliments en général sont associées au cancer du cavum
- L'apport calorique riche en graisses saturées est incriminé dans les cancers du sein, du côlon, de l'endomètre et de la prostate.

➜ habitudes alimentaires protectrices :

- La consommation d'aliments contenant des vitamines A, C et E a été associée à des taux moins élevés de cancers.
- Les fibres végétales : rôle protecteur (favorisent le transit et préviennent le contact prolongé de substances irritantes avec la muqueuse intestinale). La consommation de fibres alimentaires est associée à une diminution du risque du cancer colorectal (niveau de preuve convaincant), du sein et de l'œsophage (niveau de preuve suggéré).
- La consommation de produits laitiers réduit le risque de cancer colorectal, mais elle est associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate (niveau de preuve suggéré).

➜ Spécificité de l'alimentation traditionnelle marocaine :

- Souvent moins néfaste en termes de risque de cancer que l'alimentation occidentale
- Mais, les conditions de conservation peuvent inverser cet effet protecteur :
  - » Contamination par des aflatoxines et cancer du foie
  - » Aliments conservés par salaison et nitrates/nitrites (cancer de l'estomac, œsophage, cavum)
- Pharmacopée traditionnelle, certaines plantes.

5 - Les facteurs d'origine professionnelle : 4% de tous les cancers.

- Les facteurs professionnels sont souvent associés à des risques élevés mais les populations exposées sont réduites
- Rôle sous-estimé dans les pays développés et très peu étudié pour les femmes

- Totalement ignorés dans les pays en voie du développement: absence de connaissances, de surveillance, de protection
- 3 groupes de produits :
  - » groupe 1 (agent cancérigène pour l'homme),
  - » groupe 2 a et b (l'agent est probablement cancérigène pour l'homme),
  - » groupe 3 (l'agent ne peut être classé),
  - » groupe 4 (l'agent est probablement non cancérigène pour l'homme).
- Les cancers cutanés sont les plus fréquents et les mieux identifiés : liés à l'arsenic, à l'amiante, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ex : cancer du scrotum chez les ramoneurs.

Type de cancer	Principaux facteurs de risques professionnels identifiés	Pourcentage estimé
Cancers du poumon	Amiante rayonnement ionisants, radon, silice, métaux, HAP, etc	10 à 20 %
Mésothéliomes	Amiante	85 %
Cancerss de la vessie	Amines aromatiques et HAP	2 à 14 %
Cancers nasosinusiens	Bois, nickel, chrome, cuir	7 à 40 %
Leucémies	Benzène et rayonnement ionisants	5 à 18 %

6 - Les médicaments :

- Les hormones (stéroïdes, oestro-progestatifs comme contraceptifs ou dans les traitements substitutifs de la ménopause)
- Les agents chimiothérapiques (mutagènes voire cancérigènes à long terme)
- Les immunosuppresseurs (transplantation d'organes, maladies auto-immunes)

7 - La pollution atmosphérique:

- Les particules fines (d'un diamètre inférieur à 2,5µg, ou PM 2,5) qui polluent l'air, surtout en milieu urbain, où le trafic routier constitue un émetteur majeur par les moteurs diesel (issues notamment de la combustion incomplète du gazole), ont été classées cancérigènes par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) en juin 2012 (groupe 1)
- Risque du cancer du poumon : Les fumées de gaz d'échappement de certaines usines contiennent des traces de plomb, de l'oxyde de fer et de nickel, de l'arsenic et qui augmentent le risque de cancer bronchique en zones urbaines et dans les quartiers industriels.

B- Facteurs physiques :

1- les rayons UV :

- Les UV et tumeurs cutanées (dépendent de la longueur d'onde et de la durée d'exposition au soleil),
- Risque de mélanome si exposition aux rayons du soleil ou si utilisation d'écran solaire contenant de l'huile de bergamote (photocarcinogène en présence de rayons UV A). On estime que 70% des mélanomes cutanés sont liés à des expositions excessives au soleil, principalement des expositions intermittentes et intenses pendant l'enfance.
- Les carcinomes sont aussi provoqués, pour une rande partie d'entre eux, par l'exposition aux rayons UV du soleil.

- Le risque de cancers cutanés est lié à la durée d'exposition, et au morphotype blanc. Certains facteurs génétiques augmentent significativement ce risque (xéroderma pigmentosum).

➜ Cabines UV et risques de cancers

- Les UV délivrés par les lampes de bronzage sont cancérigènes pour la peau. Une séance dans une cabine de bronzage correspond à une exposition de même durée sur une plage sans protection solaire. L'utilisateur peut à tord ressentir un sentiment de sécurité car cette technique entraine moins fréquemment l'apparition d'un coup de soleil (rayonnement pauvre en UVB) et n'est pas associée à une sensation de chaleur (absence de rayonnement d'infrarouge).
- Augmenter sa dose totale d'UV reçue en une année en pratiquant des UV artificiels pour bronzer, c'est augmenter son risque de développer un cancer cutané.
- En plus, la pigmentation de la peau acquise par les séances d'UV artificiels ne représente pas une protection efficace vis-à-vis d'expositions ultérieures au soleil. Elle peut même donner, à tort, un sentiment de sécurité incitant les utilisateurs à ne plus respecter les principes de prévention solaire adéquats.

2- les Rayons x et γ :

- les radiations ionisantes pour les doses supérieures à 1 Gray (à visée thérapeutique, à visée diagnostique, ou d'origine professionnelle)
- Les radiations ionisantes à fortes doses : FDR bien établis pour les cancers de l'enfant. Les cancers les plus fréquemment retrouvés au cours des 30 années qui suivent l'irradiation sont les leucémies, les cancers de la thyroïde, les sarcomes, les tumeurs cérébrales et les cancers du sein.

❒ Rappel historique:

Les dangers d'exposition aux rayons X ont été mis en évidence après la découverte des rayons X par Roetegen en 1895, par l'apparition de cancers cutanés après manipulation naïves non protégée.

Maria Salomea Skłodowska (Marie Curie) et sa fille Irène Joliot-Curie sont mortes de leucémies induites par les énormes doses d'irradiation reçues par les expérimentations qu'elles ont menées sur les éléments radioactifs.

Les irradiations massives observées à Hiroshima et à Tchernobyl ont montré une augmentation de la fréquence des leucémies et des cancers de la thyroïde.

❒ Les facteurs influençant l'apparition d'une tumeur radio-induite:

Dose: la relation cancer radio-induit et dose n'est pas établie avec précision chez l'homme. Néanmoins, au-delà d'une dose seuil (variable selon les tissus), il semble exister une relation linéaire entre le cancer radio-induit et la dose reçue.

Radiosensibilité: elle n'est pas la même pour tous les tissus, par ordre décroissant: lignée myéloïde et moelle, thyroïde, sein, poumon, glandes salivaires.

L'âge: plus le système est jeune plus il est sensible à l'irradiation.

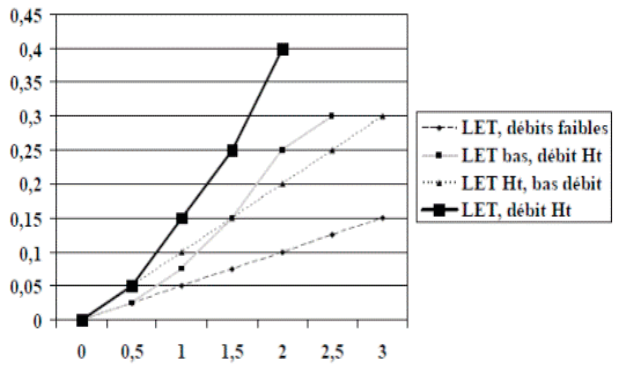
L'adjonction d'autres facteurs, chimiques en particulier.

❒ Cancers radio-induits :

Il s'agit essentiellement de leucémies (myéloblastiques surtout) ou des tumeurs solides sur les zones irradiées (cancer de la thyroïde, sein, poumon, peau).

Le cancer survient avec une latence variable, plus précoce pour les leucémies (2 à 8 ans) que pour les tumeurs solides (7 à 20 ans).

Radiations ionisantes : relations dose-effet



C - Les agents infectieux :

Les agents infectieux seraient responsables de 16% des cancers dans le monde, la plupart se produisant dans les pays en voie de développement. Pour les pays dits « développés », 7 % des cancers seraient causés par des agents infectieux.

• Virus

HPV, VIH, Hépatites B et C, EBV, VHH 8

• Bactéries

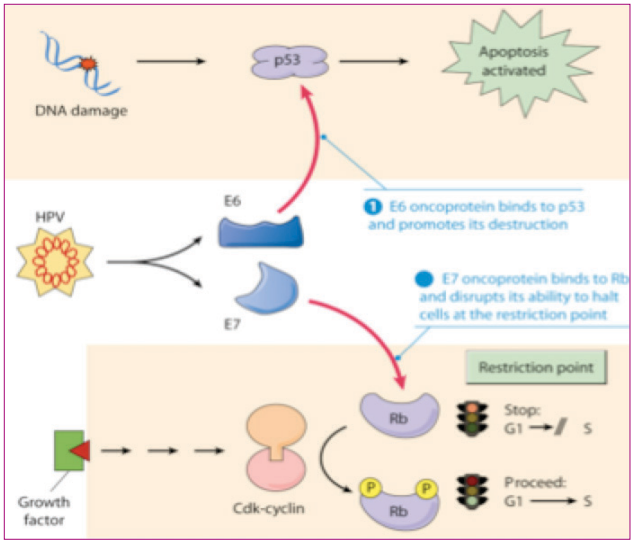
Helicobacter pylori (cancer gastrique, lymphome du MALT)

• Parasites

Schistosomes : Parasitose à bilharzies (cancer de vessie),

❒ Virus du Papillome Humain :

- Principal facteur de risque du cancer du col utérin, et rôle avéré dans les cancers de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus, de l'oropharynx et du larynx.
- 128 types : fréquence des types variable selon la zone géographique
- Groupe 1 :16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 ; groupe 2B : 6, 11, beta
- Le génome viral intègre l'ADN de la cellule hôte et produit des oncoprotéines dont les plus importantes sont E5, E6, et E7. Ces oncoprotéines vont inhiber les protéines p53 et pRb



- Actuellement on dispose de deux vaccins, un bivalent contre les sérotypes 16,18, et un quadrivalent contre les sérotypes 16, 18, 11, et 6.

❒ Virus d'Epstein Barr :

- Rôle majeur dans le lymphome de Burkitt surtout chez l'enfant, de lymphomes Hodgkiniens et non-hodgkiniens,
- Rôle dans les cancers du nasopharynx avec des spécificités géographiques
- Rôle de l'âge à la primo-infection et des co-infections virales ou autres

❒ Virus des hépatites :

- Rôle majeur dans le cancer du foie en Afrique et en Asie
- Virus de l'Hépatite B et C
- Rôle majeur des hépatites chroniques
- Vaccination existante pour VHB
- Associés à la survenue de l'hépatocarcinome et des lymphomes non hodgkiniens

❒ le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le HHV8 :

Augmentent fortement les risques de sarcome de Kaposi et de cancer du col de l'utérus. L'infection par le VIH apparait aujourd'hui également associée à un accroissement du risque de plusieurs autres cancers : lymphomes malins hodgkiniens et non-hodgkiniens, cancers de l'anus, de la peau, du poumon, du foie…

❒ la bactérie Helicobacter pylori :

Responsable d'au moins 80% des cancers de l'estomac et des lymphomes gastriques non hodgkiniens (MALT et DLBC). Cette infection s'acquiert pendant l'enfance et toucherait en France 20 à 50% de la population. Toutefois, elle n'induit un cancer que dans environ 1% des cas. Mais le risque de cancer est majoré chez les proches (enfants, frères/sœurs, parents) d'un patient ayant eu un cancer de l'estomac

❒ Mode d'intégration du génome viral dans le génome cellulaire :

- Pour le virus à ADN : en infectant des cellules non permissives, il joue un rôle oncogène, et il n'y a pas donc de proto- oncogène identifié.

- Virus à ARN : au cours de l'infection de la cellule, il acquiert une copie ou un fragment d'un gène de contrôle cellulaire, lors d'une infection ultérieure il aura un rôle oncogène.
- Par une «dissection génétique» le virus possède un proto-oncogène dans son génome, et le proto-oncogène homologue est identifié dans les cellules normales.

Viral Carcinogenesis		
Virus	**MECHANISM**	**ASSOCIATED CANCER**
RNA Viruses		
HCV	Produces postnecrotic cirrhosis	Hepatocellular carcinoma
HTLV-1 (human T-cell) lympho-tropic virus)	Activates TAX gene, stimulates polyclonal T-cell proliferation, inhibits TP53 suppressor gene	T-cell leukemla and lymphoma
DNA Viruses		
EBV (Epstein-Barr virus	Promotes polyclonal B-cell proliferation, which increases risk for t(8:14) translocation	Burkltt's lymphoma, CNS lymphoma in AIDS, mixed cellularity Hodgkin's lymphoma, nasopharyn-geal carcinoma
HBV (hepatitis B virus)	Activates proto-oncogenes, inactivates TP53 suppressor gene	Hepatocellular carcinoma
HHV -8 (human herpesvirus)	Acts via cytokines released from HIV and HSV	Kaposl's sarcoma in AIDS
HPV types 16 and 18, 31, 33 (human papillomavirus)	Type 16 (-15% of cancers); E6 gene product inhibits; TP53 suppressor gene Type 18 (-10% of cancers); E7 gene product inhibits; RB suppressor gene	Squamous cell carcinoma of vulva, vagina, cervix, anus (associated with anal intercourse), larynx, oropharynx

❒ Mécanismes d'oncogenèse virale : le virus agit par :

- Modification de la séquence d'un gène ce qui entraîne la production d'une oncoprotéine.
- Insertion d'un gène viral dans le proto-oncogène ou près de lui entraînant son activation.
- Le gène cellulaire est soumis à des activateurs et promoteurs puissants dans le génome viral produit en surplus ou dans des conditions inappropriées.

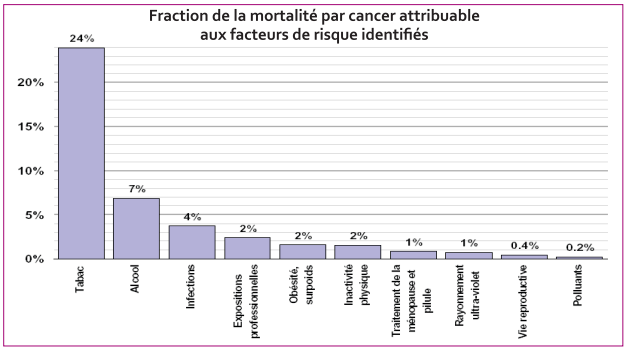
Carcinogènes viraux : homme

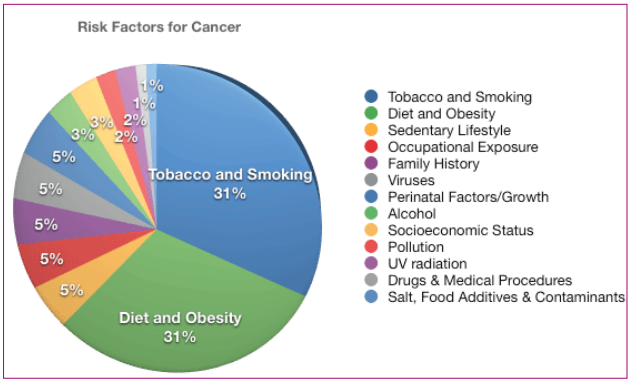
Famille	Type	Cancer	Cofacteurs
Hepadnavirus	HBV	Hépatome	Aflatoxine Alcool
Herpes	EBV	Burkitt UCNT LA immunoblastique	Paludisme Nitrosamines Déficit immun
HPV	16,18,33,39 5,8,17	Anogénit. Peau	? UV, génétique
Retrovirus	HTLV-1	T Cell LA	

D - Facteurs traumatiques :

Exemples :

- Cancer cutané sur cicatrice de brûlure
- Cancer de la cavité buccale sur irritations répétées par un dispositif dentaire non adapté





IV - Les facteurs endogenes :

Sont le plus souvent promoteurs, parfois initiateurs. Ils expliquent pourquoi des sujets exposés aux mêmes facteurs exogènes ne développent pas tous un cancer.

1 - les facteurs génétiques :

- Sont mieux connus grâce à la cytogénétique et surtout au développement de la biologie moléculaire, et sont les plus importants des facteurs endogènes non modifiables.
- Ils vont agir avec les facteurs carcinogènes entraînant soit une activation d'oncogènes cellulaires soit inactivation d'anti-oncogènes cellulaires (sont congénitaux et/ou acquis)
- La survenue des cancers liés au tabac pourrait également être influencée par des facteurs génétiques intervenant dans le métabolisme des carcinogènes du tabac.

❒ **Cancer du sein :**

Mutation des gènes BRCA 1 et 2 dans les cancers familiaux précoces (7% de tous les cancers du sein)

- Syndrome de Lynch II (colon, estomac, ovaire, endometre, rein, sein)
- Syndrome de Li-Fraumeni (mutation p53 : sein, cerveau, sarcomes, hémopathies)

❒ **Cancer du colon :**

Polypose multiple familiale : mutation du gène APC dans Syndrome de Lynch

❒ **Prédisposition individuelle :**

A berrations chromosomiques constitutionnelles (trisomie 21), syndromes d'instabilité chromosomique (syndrome de Bloom ou anémie de Fanconi), défaut des processus de réparation de l'ADN par les UV (Xeroderma pigmentosum).

2- Les facteurs endocriniens et hormonaux :

- Agiraient comme de puissants agents promoteurs, qu'il s'agisse de stimulines ou d'hormones périphériques.

Exemple :

- ♦ Cancer de la prostate : les androgènes
- ♦ Cancer de la thyroïde : hyperthyréostimulinémie (TSh) prolongée secondaire à une hypothyroïdie.
- ♦ Cancer du sein et de l'endomètre : terrain d'hyperoestrogénie exogène ou endogène.
  - Puberté précoce (<12 ans)
  - Nulliparité
  - Âge tardif à la première grossesse (>30 ans)
  - Infertilité par des cycles anovulatoires
  - Absence d'allaitement au sein
  - Ménopause tardive (>55 ans)
  - Traitement hormonal substitutif de la ménopause
  - Tumeurs sécrétrices d'œstrogènes : thécomes de l'ovaire, tumeur de la granulosa
- A l'inverse, une privation hormonale peut avoir un rôle oncogène

Exemple : cancer vulvaire.

❒ **Les facteurs immunitaires :**

Dus à l'absence de reconnaissance de la cellule maligne par le système immunitaire soit par :

- Immunodépression (HIV, iatrogène, congénitale)
- Antigénicité faible des cellules tumorales
- Sous expression du CMH.
- Action immunodépressive de certains cancérigènes.
- Immunotolérance : expression des ligands des points de contrôle immunitaires (check-points) par les cellules tumorales ou par des cellules immunitaires et inflammatoires du micro-environnement dont les TAM (Tumor associated macrophages)

On pense que les facteurs immunitaires intéressent plus la dissémination du cancer que sa genèse.

❒ **Les états précancéreux :**

Exemple : - endobrachyœsophage et cancer du bas œsophage.

V - Régulation de la croissance cellulaire par les oncogènes et anti-oncogènes :

Activité coordonnée d'un réseau complexe de protéines régulatrices :

- Activateurs de la croissance cellulaire :
  - ♦ Activateurs de la prolifération cellulaire
  - ♦ Inhibiteurs du processus d'apoptose
- Inhibiteurs de la croissance cellulaire :
  - ♦ Inhibiteurs de la prolifération cellulaire

- Activateurs du processus d'apoptose

- Gènes impliqués :
  - Proto-oncogènes: gènes régulant positivement le cycle cellulaire et négativement apoptose
  - Anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs : protéines régulant négativement le cycle cellulaire et positivement l'apoptose
  - Gènes de maintien de l'intégrité du génome (care takers) : surveiller l'intégrité du génome.
    - Système de réparation des mésappariements (mismatch repair)
    - Système de réparation NER (Nucleotide Excision Repair)
  - Gènes codant pour les télomérases assurent à la cellules la possibilité de se diviser indéfiniment

- Dérégulation des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur au cours de la progression tumorale:
  - Oncogènes activés par : caractère dominant = 1 évènement suffisant
    - Une mutation ponctuelle
    - Une amplification génique
    - Une translocation chromosomique
    - Expression d'un oncogène viral
  - Gènes suppresseurs de tumeur inactivés par : caractère récessif = 2 évènements nécessaires
    - Double délétion génique
    - Délétion génique et mutation ponctuelle
    - Perte d'expression génique
    - Interaction avec un oncogène cellulaire activé
    - Interaction avec un oncogène cellulaire activé
  - Oncoprotéines codées par les oncogènes :
    - Facteurs de croissance
    - Récepteurs des facteurs de croissance
    - Protéines cytoplasmiques à activité thyrosine kinase
    - Protéines de contrôle du cycle cellulaire
    - Protéines anti-apoptotiques
    - Facteurs de transcription nucléaire
  - Principaux gènes suppresseurs de tumeur inactivés :
    - Gène P53 : inactivé dans 70% des cancers humains, régulateur positif de l'apoptose
    - Gène Rb : régulateur négatif du cycle cellulaire
    - APC : régulateur de la voie de transduction Wnt
    - PTEN : activité inhibitrice de la voie PIK-3CA

VI- Prévention

A - Prévention primaire :

1. Connaissance des FDR :

- recherche épidémiologique étiologique

2. Suppression des FDR :

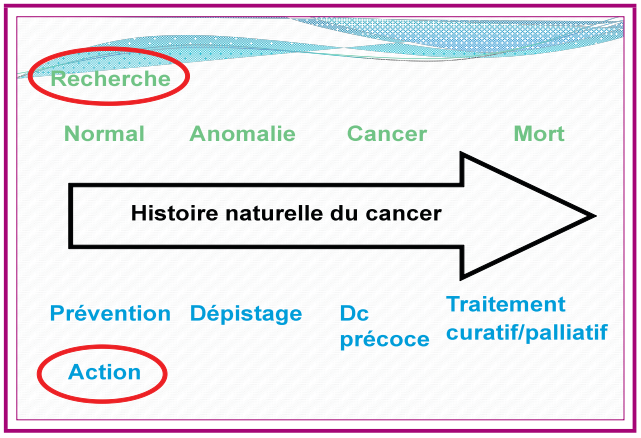
- Tabac
  - » Education
  - » Législation
  - » Mesures économiques
  - » Ethique des échanges commerciaux
- Alimentation et problèmes liés au danger de l'occidentalisation
- Rôle des agents biologiques (VHB, VPH, VIH)
- Mode de vie (vie reproductive et sexuelle, exercice physique, exposition au soleil)

B - Prévention secondaire :

- Dépistage
  - » Sein : le dépistage par autopalpation et par mammographie biannuelle, a permis malgré une augmentation de l'incidence du cancer du sein, de réduire de manière significative la mortalité ainsi que le recours à la chirurgie radicale puisque la majorité des cas étant diagnostiquée un stade précoce bénéficie d'un traitement conservateur.

» Col utérin : modèle de l'efficacité du dépistage surtout dans les pays développés. Contrairement au cancer du sein, le dépistage des lésions précancéreuses par frotti cervico-vaginal permet une réduction de l'incidence du cancer invasif du col utérin.

DEPISTAGE Cancer du Colon, Prostate Poumon



Conclusion : « les ennemis sont parmi nous »

- La distinction entre facteurs exogènes et endogènes est très utile.
- La liste des facteurs cancérigènes (exogènes) s'allonge de jour en jour
- Cependant, nous ne pouvant pas douter d'une chose : quelque soit le facteur cancérigène (radiation, virus, chimique), une partie des éléments nécessaires à l'apparition et à la prolifération d'un cancer se trouve dans nos propres gènes : « le cancer est notre ennemi le plus intime ».
- La compréhension de l'oncogenèse est capitale. En effet, non seulement elle permettrait une prévention, mais ouvrirait peut être la porte à de nouvelles perspectives thérapeutiques comme la thérapie génique. (Ex : fabrication des virus qui s'attaquent seulement aux cellules cancéreuses).

Bibliographie :

1- Le Mevel B., Cancérologie génerale, module 10, DCEM3, université de Nantes, faculté de médecine, le cancer : un problème de santé publique, 2007-2008

2- Douglas Hanahan et Robert A. Weinberg, « The hallmarks of cancer », Cell, vol. 100, pp. 57-70, 2000. PMID : 10647931

3- A. Biyi et coll. Mécanismes de la carcinogénèse à la lumière des données de la biologie moléculaire. Médecine du Maghreb 1998 n° 69

4- D'Hondt, Les mécanismes moléculaires de la carcinogénèse, LOUVAIN MED. 118: 299-311, 1998.

5- M. Marty, Carcinogénèse et progression tumorale, IGR, octobre 2002

6- R. Rousseau, Pourquoi une cellule devient-elle cancéreuse ? Oncogénèse- Carcinogénèse, Veille vs échappement tumoral, Institut d'Hématologie Oncologie Pédiatrique – Université Claude Bernard Lyon 1

7- Remontet L et coll. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Rapport collectif FRANCIM, Hôpitaux de Lyon, Inserm, InVS. Août 2003

8- Inserm. Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement. Expertise collective. Avril 2005

9- Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement. Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques (DARES). Premières informations et premières synthèses. N°28.1. Enquête Sumer 2003. Juillet 2005

10- Imbernon E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. InVS. Avril 2003

11- Afsset, janvier 2006, rédacteur : Pauline Brosselin et Mounia El Yamani,

12- Centre international de recherche sur le cancer : www. iarc.fr

13- Institut national du cancer : www. institutnationalducancer.fr

14- La Ligue contre le cancer www.ligue-cancer.asso.fr 15- Institut de veille sanitaire : www.invs.sante.fr

16- Douglas Hanahan et Robert A. Weinberg, « Hallmarks of cancer: the next generation », Cell, vol. 144, pp. 646- 674, 2011. PMID : 21376230

17- Bulletin de veille scientifique Santé / Environnement / Travail, n° 13, ANSES (2011).

18- Conclusions du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC).

19- Communiqué du 11 décembre 2007 de l'Institut National Du Cancer

20- Observatoire des cancers, La situation du cancer en France en 2011, Janvier 2012

21- Gary Gardner and Brian Halweil, Underfed and Overfed: The Global Epidemic of Malnutrition Worldwatch Institute, March 1, 2000, 68 pages, ISBN 1-878071-52-1

22- Boffetta P, Couto E, Wichmann J et Als. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC), JNCI, 2010

23- Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis, J. Agopian et al., 2009

24- Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study [archive], A. Monnereau et al., 2009

25- Rapport 2007 de l'Académie nationale de Médecine sur les causes du cancer

Modalités et bilan d'extension des cancers

H. Sifat1, K. Hadadi1, T. Kebdani2, M. El Marjany1, K. Andaloussi-Saghir1, I. lalya1, H. Mansouri1, N. Benjaafar2, B.K. El Gueddari3

1 Service de radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
2 Service de radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
3 Service de radiothérapie, Hôpital Cheikh Zaid, Rabat

Introduction

Les deux caractéristiques essentielles de l'évolution d'une tumeur maligne sont, d'une part, sa capacité à envahir localement l'organe d'où elle a pris naissance (invasion) et d'autre part sa capacité potentielle d'être à l'origine d'une dissémination à distance du site initial (métastase).

Invasion et dissémination métastatique résument le mode d'extension des cancers et sont responsables de leur morbidité et de leur mortalité.

La connaissance des modalités d'extension de chaque type de cancer permet de focaliser l'attention diagnostique sur des organes cibles privilégiés et d'orienter le bilan d'extension.

L'objectif du bilan d'extension est de déterminer le stade précis du cancer afin d'envisager la meilleure stratégie thérapeutique.

I- Modalités d'extension

L'extension d'un cancer se fait globalement selon deux stades : une phase locale ou locorégionale et une phase métastatique.

La plupart des cancers épithéliaux (carcinomes) passent tout d'abord par une phase de prolifération purement intra-épithéliale (carcinome in situ). Le franchissement de la membrane basale par les cellules carcinomateuses définit un carcinome invasif.

Les cancers non épithéliaux sont d'emblée invasifs, à l'exception des mélanomes qui peuvent présenter une phase initiale intra-épidermique et des séminomes testiculaires qui font le plus souvent suite à une néoplasie germinale intra-tubulaire.

Nous prendrons comme modèle de description le carcinome.

A- Stade de carcinome in situ (CIS)

Le carcinome in situ (carcinome non invasif, carcinome intra-épithélial) est une prolifération de cellules épithéliales cancéreuses qui intéresse toute la hauteur de l'épithélium mais qui ne franchit pas la membrane basale de l'épithélium, et donc n'envahit pas le tissu conjonctif. A ce stade, les cellules cancéreuses ne sont pas accompagnées par un stroma.

Un CIS peut demeurer non invasif pendant plusieurs années. Mais dans la très grande majorité des cas, il évolue spontanément en un carcinome invasif.

Les carcinomes in situ peuvent s'observer au niveau d'épithéliums malpighiens (lèvres, bouche, larynx, bronches, col utérin, muqueuses génitales et peau) ou non malpighiens (voies urinaires, muqueuses digestives, glande mammaire).

Le dépistage d'un carcinome in situ est très important pour le pronostic : en effet, à ce stade, aucune métastase ne s'est encore constituée. Le traitement peut être local et limité, et peut conduire à la guérison.

B- Phase locale du cancer : L'invasion

L'invasion tumorale est définie par le franchissement de la membrane basale et la pénétration des cellules dans le tissu conjonctif sous jacent, puis dans les tissus environnants. Il s'agit d'une propriété spécifique des cellules tumorales (A l'état normal, le seul tissu ayant cette propriété

est le trophoblaste, permettant ainsi la nidation de l'embryon dans la muqueuse utérine). A partir de l'épithélium, le clone tumoral érode la membrane basale et envahit la partie adjacente du chorion. A ce stade, le carcinome est appelé «micro-invasif».

La prolifération tumorale progresse ensuite dans la profondeur du chorion de la muqueuse pour atteindre le tissu sous-jacent. De tissu en tissu, la prolifération envahit les différents constituants de l'organe. Les tissus normaux sont ainsi progressivement remplacés par la formation tumorale. Dans un organe plein et homogène (foie, reins), elle forme une masse arrondie et unique. Dans un organe stratifié comme le tube digestif, elle envahit plus ou moins rapidement et successivement les différents plans (muqueuse, sous-muqueuse, musculeuse). L'extension peut se faire également par voie canalaire, par exemple dans les carcinomes urothéliaux.

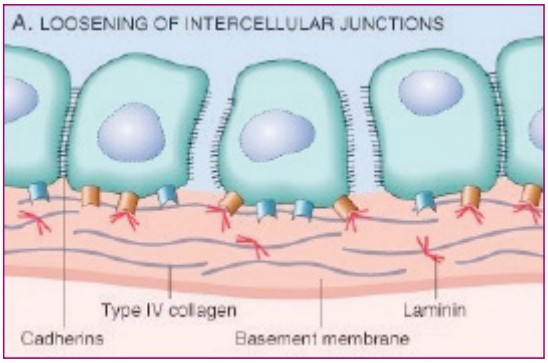
Les cellules tumorales peuvent envahir les vaisseaux (veines ou lymphatiques) ou les gaines nerveuses (cancer de la prostate, en particulier). Leur migration le long de ces axes peut être à l'origine de foyers tumoraux accessoires, formant des masses multiples dans l'organe intéressé.

Enfin et par contiguïté, la tumeur va envahir les organes voisins et les structures adjacentes, signant ainsi l'extension locorégionale. C'est lors de la phase d'invasion que s'élabore le stroma du cancer et notamment l'angiogenèse assurant à la tumeur des apports nutritifs nécessaires à sa croissance. Cette angiogenèse est indispensable dès que la masse tumorale dépasse un à deux mm^3.

L'invasion met en jeu plusieurs mécanismes :

- Détachement des cellules tumorales les unes des autres
- Attachement aux constituants de la matrice extracellulaire
- Dégradation de la matrice extracellulaire
- Migration des cellules tumorales

1- Détachement des cellules tumorales les unes des autres : Perte des jonctions intercellulaires (Image A)

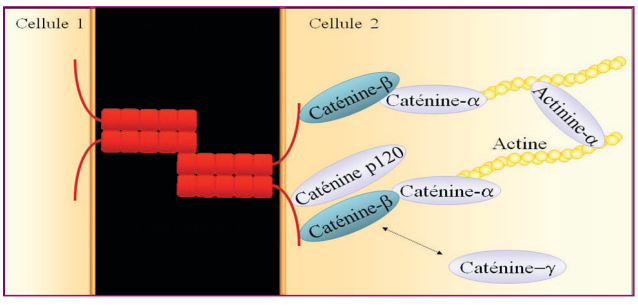


A. *Perte des jonctions intercellulaires*

Les Cellules normales adhérent les unes aux autres par des molécules d'adhésion : Cadhérines.

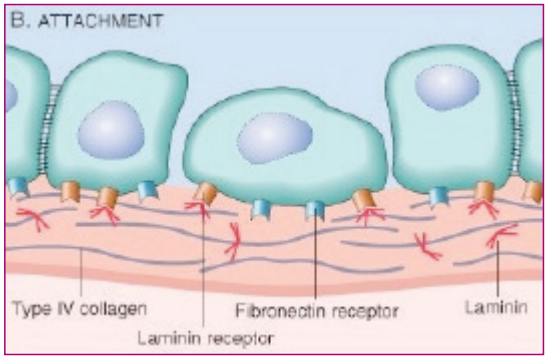
Les cadhérines font partie de la superfamille des CAM (Cell adhesion molecules). La cadhérine E (E pour épithéliale) est une glycoprotéine transmembranaire, impliquée dans l'adhésion intercellulaire et s'oppose donc à la mobilité cellulaire, à l'invasion et à la métastase. C'est ainsi qu'elle est considérée comme une protéine suppresseur de tumeur.

Les cellules cancéreuses sont moins cohésives que les cellules normales, elles perdent parfois toute cohésion intercellulaire, L'un des mécanismes mis en jeu est la diminution de l'expression de la cadhérine E, fréquemment observée dans les cancers évolués.



Représentation simplifiée des jonctions intercellulaires: Les molécules de cadhérine E de deux cellules adjacentes forment des liaisons homotypiques via leur partie extracellulaire.

2- Attachement aux constituants de la matrice extracellulaire (MEC) (Image B)

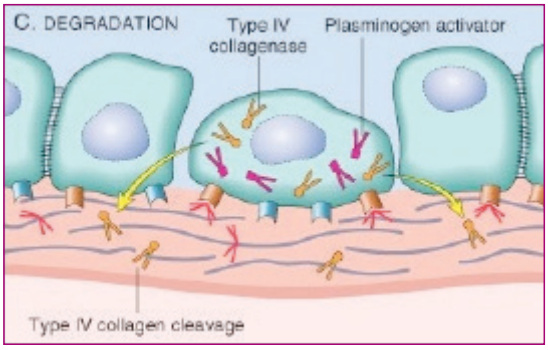


B. Attachement

Les intégrines sont une famille de protéines transmembranaires représentées par 18 sous-unités alpha et 8 sous-unités bêta qui s'hétérodimérisent et forment des récepteurs d'adhésion pour les composants de la matrice extracellulaire (membrane basale et tissu conjonctif).

Les cellules cancéreuses modulent le type d'intégrines exprimées à leur surface pour se fixer à la membrane basale.

3- Dégradation de la matrice extracellulaire (Image C)

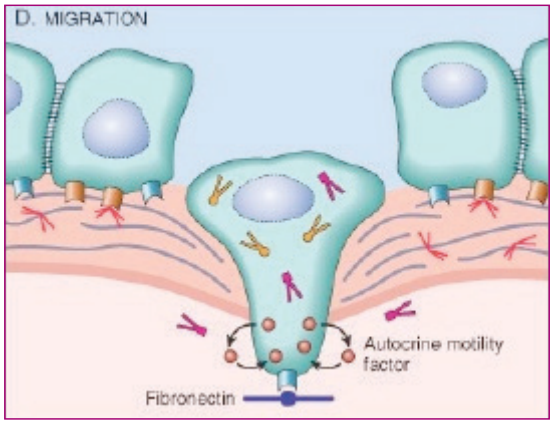


C. Dégradation

La micro-invasion commence lorsque la membrane basale qui constitue une barrière physique importante à la diffusion des cellules tumorales, est rompue. La membrane basale contient un collagène spécifique appelé collagène IV, ainsi que la laminine et un protéoglycane de type héparine sulfate.

Les cellules cancéreuses sont capables de dégrader les constituants de la membrane basale et de la MEC en générale, en secrétant des enzymes protéolytiques. Ces enzymes sont notamment des métalloprotéases matricielles (collagénases). Il existe une relation étroite entre le pouvoir invasif des tumeurs et la présence d'activité collagénase IV.

4- Migration des cellules tumorales (Image D)



D. Migration

La migration des cellules passe par l'accumulation de micro-filaments sous la membrane plasmique, permettant des déplacements par pseudopodes. Elle fait intervenir des facteurs autocrines de mobilité et des facteurs chimiotactiques : produits de la dégradation de la MEC, Cytokines et facteurs de croissance.

C - Phase générale du cancer : constitution de métastases

Cette phase se caractérise par la diffusion du processus cancéreux dans l'organisme, avec atteinte d'autres organes.

1 - Définition

Les métastases (du grec "metastasis": déplacement) sont des foyers cancéreux secondaires, développés à distance de la tumeur primitive, et dont la croissance est autonome, indépendante de celle de la tumeur primitive.

2 - Chronologie des métastases

Le moment d'apparition des métastases dans l'histoire naturelle d'un cancer est variable:

- Elles peuvent être révélatrices d'une tumeur primitive jusque là asymptomatique et donc méconnue.
- Elles peuvent être contemporaines de la tumeur primitive et sont découvertes, soit

lors du bilan d'extension, soit parce qu'elles entraînent des symptômes cliniques : métastases synchrones.

- Elles peuvent survenir au cours de l'évolution d'un cancer traité parfois très tardivement : métastases métachrones.

3 - Les étapes de la dissémination métastatique

Les cellules cancéreuses qui quittent le foyer tumoral initial doivent franchir des étapes successives. Chaque étape représente un obstacle que seul un petit nombre de cellules cancéreuses réussiront à franchir.

Ces différentes étapes sont:

a- Le détachement cellulaire et l'invasion de la matrice extracellulaire

C'est une étape qui met en jeu les molécules d'adhésion (perte de l'ancrage cellulaire), les protéases extracellulaires (dégradation de la matrice extracellulaire), et des facteurs de mobilité.

b- l'intravasation: passage dans la circulation

Il s'agit du passage dans le courant sanguin ou lymphatique. Il se fait soit au sein de la tumeur dans les petits vaisseaux, induits par l'angiogenèse, qui sont très perméables, soit en périphérie de la tumeur dans les petits vaisseaux lymphatiques. Le passage à travers les membranes basales vasculaires fait intervenir les processus déjà décrits pour l'invasion locale de la tumeur primitive.

c- Survie dans la circulation

Adaptées à une croissance au contact d'un substrat, les cellules tumorales ne prolifèrent pas à l'état de suspension. Leur survie dépend alors de leur capacité à résister aux agressions mécaniques: pression sanguine, élongation et friction dans les capillaires. C'est ainsi que seule une fraction des populations tumorales survit à ce type de condition.

Les cellules tumorales ont tendance à s'agréger pour résister aux agressions (emboles néoplasiques).

L'agrégation plaquettaire est parfois induite au contact des cellules tumorales, ce qui pourrait les protéger des agressions mécaniques, les isoler des cellules cytotoxiques (lymphocytes NK) et favoriser leur adhésion aux parois vasculaires.

d- Arrêt et extravasation

L'arrêt des cellules tumorales dans la circulation est facilité par le ralentissement du flux sanguin, le plus souvent dans les capillaires, permettant aux cellules d'approcher les parois des vaisseaux sanguins.

L'extravasation se fait par adhérence des cellules cancéreuses aux cellules endothéliales des capillaires et à la membrane basale sous-jacente par différentes molécules d'adhésion (selectines, CD44, intégrines), puis destruction de la membrane basale par des protéases.

e- Survie et prolifération dans l'organe cible

La majorité des cellules tumorales parvenant dans un organe (micrométastases) ne forment pas de métastases ; seul un petit nombre d'entre elles a la capacité de développer des métastases.

La prolifération des cellules tumorales dans l'organe envahi peut démarrer d'emblée, déterminant des métastases synchrones, ou tardivement (cellules dormantes).

Cette prolifération dépend d'une part de la capacité des cellules implantées à stimuler la formation des néo-vaisseaux (angiogenèse) apportant les nutriments nécessaires à toute multiplication, ainsi le phénomène de dormance de certaines métastases pourrait s'expliquer en partie par leur inaptitude à induire l'angiogenèse. D'autre part, elle dépend de facteurs de croissance, circulants ou tissulaires, synthétisés à proximité et qui peuvent avoir une action stimulatrice ou inhibitrice. Les cytokines stimulantes peuvent provenir de cellules endothéliales ou de macrophages comme l'IL1, de fibroblastes comme l'IL6 ou des cellules de l'organe envahi. Les cytokines inhibitrices, tels le TGFβ ou le TNF, pourraient influencer la croissance de ces cellules et les maintenir isolées, à la dimension de micrométastases.

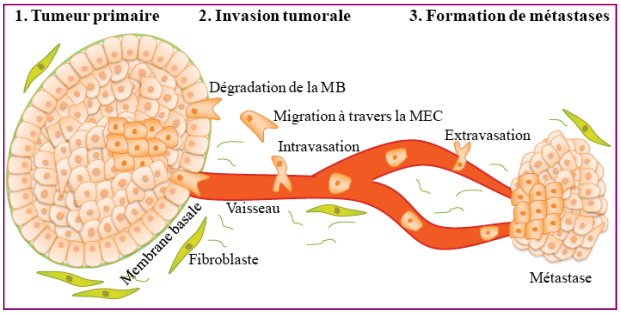


Schéma général de la progression métastatique. (D'après Peinado et al, 2007).

4- Les différentes voies de la dissémination métastatique

Les métastases se constituent par développement d'une colonie de cellules cancéreuses venues du foyer initial par des voies de migration variées.

a- Voie lymphatique

C'est la voie la plus fréquente de dissémination des carcinomes, mais peut se rencontrer également au cours de certains sarcomes.

a1- Métastases ganglionnaires

Les cellules tumorales envahissent les vaisseaux lymphatiques, migrent dans la lumière par un phénomène voisin de la diapédèse leucocytaire et gagnent le sinus périphérique du ganglion lymphatique le plus proche (ganglion de drainage) dans lequel il se produit successivement une micrométastase, l'invasion du parenchyme ganglionnaire et finalement une rupture capsulaire.

L'envahissement ganglionnaire se fait selon le drainage lymphatique normal de la région atteinte. Le premier relais ganglionnaire est appelé « ganglion sentinelle ».

La poursuite, de proche en proche, de l'invasion des lymphatiques aboutit au déversement des cellules cancéreuses dans la circulation générale par le canal thoracique. Il est rare que les métastases sautent un relais (skip metastasis). Le blocage du flux provoque une stase de la lymphe et des phénomènes de reflux expliquant les métastases en transit et les nodules de perméation cutanés.

En dehors d'une atteinte métastatique proprement dite, la migration dans les ganglions de drainage d'antigènes ou de débris tumoraux peut induire dans le ganglion des réactions inflammatoires. La présence d'un gros ganglion lymphatique dans la zone de drainage d'un cancer n'est donc pas synonyme d'une métastase ganglionnaire.

Les cancers les plus lymphophiles sont les carcinomes en particulier, les cancers du sein, de la thyroïde, du col utérin, de la langue, du cavum et les mélanomes.

a2- Métastases extra ganglionnaires

Des cellules tumorales peuvent s'arrêter dans les vaisseaux lymphatiques à distance des ganglions et proliférer sur place jusqu'à injecter le réseau lymphatique : c'est la lymphangite néoplasique ou carcinomateuse qui s'observe au niveau de la plèvre, du péritoine, du poumon et du foie. Lorsqu'elle survient au niveau de la plèvre ou du péritoine, elle s'accompagne d'épanchement (pleurésie et ascites) dans lesquelles on peut trouver des cellules tumorales.

b- Voie hématogène

Les cellules cancéreuses, soit après passage par la voie lymphatique, soit directement par effraction de la paroi vasculaire sanguine, pénètrent les petits vaisseaux sanguins et sont entraînées par la circulation vers les organes qui filtrent le plus gros volume de sang.

Cette effraction est d'autant plus facile que les vaisseaux du stroma ont une paroi mince et qu'il existe, dans certaines tumeurs (sarcomes), des lacunes vasculaires bordées de cellules tumorales. La diffusion par voie sanguine est commune aux sarcomes, aux carcinomes et aux mélanomes.

b1- Tropisme métastatique

L'observation clinique a montré que certaines tumeurs métastasent vers des sites préférentiels. Cette notion permet d'orienter le bilan d'extension d'une tumeur primitive connue ou de rechercher un site primitif lorsque la métastase est la première manifestation du cancer.

La répartition des métastases se fait selon deux théories qui sont plus complémentaires que contradictoires, mais elles ne sont pas exclusives.

- **Théorie graine-sol (seed and soil hypothesis):**

"Une graine ne peut pousser que sur un terrain qui lui est favorable" La notion de localisation préférentielle des métastases remonte aux observations de Paget en 1889 qui concluait, après avoir revu les autopsies de centaines patients, que la répartition des métastases n'était pas liée au hasard. Il émit l'hypothèse que les cellules métastatiques sont prédisposées à se développer dans les organes qui fourniront un milieu favorable à leur croissance.

Nombreuses localisations secondaires confortent cette théorie :

- Métastases osseuses des cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde, du rein
- Métastases cérébrales des cancers bronchiques
- Métastases ovariennes des cancers gastriques (tumeur de Krukenberg)

- **Théorie mécanique : Ewing en 1928**

La localisation métastatique dépend du mode de drainage veineux de l'organe atteint, et du premier filtre capillaire à travers lequel passe le sang en aval.

Schématiquement on distingue 4 types de migration des cellules malignes.

- **Type pulmonaire** : les cellules circulantes à partir d'un cancer broncho-pulmonaire sont déversées dans les veines pulmonaires, puis le cœur gauche et la grande circulation, donnant des métastases ubiquitaires (os, foie, encéphale, reins, etc.).
- **Type hépatique** : les cellules circulantes à partir d'un cancer du foie gagnent les veines sus-hépatiques, le cœur droit, puis le poumon où elles forment des métastases.
- Dans un second temps, elles peuvent traverser le filtre pulmonaire et donner des métastases dans tout l'organisme.
- Type cave les cellules drainées par le système cave supérieur (sein) ou inférieur (rein, utérus) atteignent en priorité le poumon, puis tout l'organisme.
- **Type porte :** les cellules issues d'un cancer digestif (colon, estomac) sont drainées par le système porte vers le foie où elles donnent spécifiquement des métastases, pouvant donner ensuite des métastases de type hépatique et pulmonaire.

- **Les autres facteurs**

D'autres facteurs pourraient conditionner la colonisation métastatique préférentielle de certains organes. Des études expérimentales suggèrent qu'il pourrait s'agir de :

- L'expression par les cellules tumorales des molécules d'adhésion qui se lient préférentiellement aux cellules endothéliales de l'organe cible.
- La production spécifique de facteurs chimio-attracteurs par l'organe colonisé exerçant une attraction sélective sur les cellules tumorales.
- La concentration tissulaire en facteurs de croissance ou en inhibiteurs de croissance, qui influencerait la capacité des cellules métastatiques à proliférer dans l'organe cible.

b2- Principaux sites métastatiques

- **Métastases osseuses**

Les métastases osseuses sont les tumeurs les plus fréquentes du squelette. (70% des tumeurs osseuses malignes). Elles se développent à partir de l'envahissement des capillaires sanguins de la moelle hématopoïétique. Dans 80% des cas, l'origine est un cancer du sein, de la prostate, de la thyroïde, du poumon ou du rein. Chez l'enfant, les primitifs les plus fréquents sont le neuroblastome, le sarcome d'Ewing et l'ostéosarcome.

- **Métastases pulmonaires**

A partir le plus souvent du cancer du sein, du tube digestif, des bronches, du rein, de la thyroïde et des sarcomes.

- **Métastases hépatiques**

Le foie est un véritable filtre sanguin avec une double vascularisation. La veine porte draine le sang veineux venant du tube digestif vers le foie et l'artère hépatique lui apporte le sang oxygéné. Ainsi, la localisation des métastases au niveau du foie se fait soit par la voie porte à partir des cancers du tube digestif (essentiellement les cancers colorectaux), soit par l'artère hépatique à partir des cancers du sein, des poumons, des organes génito-urinaires, ainsi que mélanomes et sarcomes.

- **Métastases Cérébrales**

Elles sont les plus fréquentes des tumeurs cérébrales de l'adulte (30 à 40%). 70% des métastases cérébrales sont secondaires à cinq cancers primitifs qui sont, par ordre décroissant : le cancer du poumon, du sein, du tube digestif, de l'appareil urinaire et le mélanome.

Le nombre de métastases cérébrales varie selon la nature du primitif : les cancers abdomino-pelviens, mammaires et rénaux donnent plus volontiers des métastases cérébrales uniques. En revanche, mélanome et cancer du poumon favoriseraient des métastases multiples.

80% des métastases cérébrales sont sus-tentorielles. Les métastases cérébrales des cancers abdomino-pelviens se localisent dans la fosse postérieure dans la moitié des cas.

c- Autres voies de dissémination

c1- Voie cavitaire

Dans les cavités, pleurale ou péritonéale, il est fréquent de trouver de multiples foyers métastatiques vraisemblablement dus à une migration de cellules dans la cavité, avec greffe et multiplication secondaire. (Exemple : extension péritonéale d'un carcinome ovarien,)

c2- Voie canalaire

Les foyers multiples découverts dans un canal (voies respiratoires supérieures, tube digestif, uretères) semblent dus au transport de cellules par les vaisseaux pariétaux et à la formation de colonies résurgentes.

c3- Voie périnerveuse et autres

Il existe, également, Une diffusion de cellules cancéreuses dans les gaines des nerfs (Cancer des voies biliaires), dans le liquide céphalorachidien et parfois le long des trajets de ponction pleurale, péritonéale ou viscérale.

II- Bilan d'extension

L'objectif du bilan d'extension est de déterminer le stade précis du cancer afin d'envisager la meilleure stratégie thérapeutique. Ce bilan est orienté par l'histoire naturelle du cancer, l'état évolutif de la maladie et l'état général du malade.

Les examens complémentaires doivent être sensibles, spécifiques, peu invasifs et disponibles.

A - Examen clinique

1- Extension locale

Elle s'apprécie sur la localisation de la tumeur; ses dimensions et ses rapports avec les tissus et les organes voisins.

Exemple : dans le Cancer du sein, l'examen clinique apprécie le diamètre de la tumeur, sa localisation par rapport au mamelon, ses rapports avec la peau (adhérence, envahissement cutané, inflammation) et avec la paroi thoracique sous-jacente (mobilité par rapport au muscle pectoral et au grill costal).

2- Extension lymphatique régionale

L'examen clinique est essentiel avec palpation des territoires de drainage à la recherche d'adénopathies. Il faut noter le siège des ganglions, leur volume, leur empâtement, leur mobilité ou fixité.

3- Extension métastatique

L'examen clinique est rarement positif, mais il a l'avantage d'être simple et peut apporter des renseignements importants. La palpation du foie, l'examen de toutes les aires ganglionnaires, l'examen pleuro-pulmonaire, l'examen neurologique.., constituent une étape fondamentale dans la recherche des métastases.

B- Examens complémentaires

1- Imagerie

Elle fait appel à différents moyens en fonction de l'organe atteint, du type histologique et de l'extension supposée.

a- Radiographie pulmonaire

C'est un examen simple, efficace et peu coûteux qui détermine les rapports d'une tumeur bronchique avec le médiastin et la paroi thoracique ainsi que l'existence de ganglions médiastinaux, des lésions pulmonaires métastatiques et d'une atteinte pleurale.

b- Radiographies osseuses:

La radiographie d'un segment osseux fournit des renseignements sur l'envahissement des parties molles d'une tumeur osseuse. D'autre part une radiographie osseuse ciblée prescrite dans le cadre de douleurs osseuses est utile afin de visualiser une éventuelle localisation secondaire (ostéolytique ou ostéocondensante) et une éventuelle fracture pathologique associée.

c- Mammographie

Actuellement, les recommandations américaines du National comprehensive cancer network (NCCN) proposent une mammographie bilatérale complétée par une échographie mammaire pour l'évaluation de l'extension locale de la maladie. La sensibilité de la mammographie est influencée par la densité mammaire, passant de 100% pour une densité mammaire graisseuse (densité ACR 1) à moins de 75% pour une densité ACR entre 2 et 4. L'ajout de l'échographie permet d'améliorer la sensibilité jusqu'à 97%. Le compte rendu en imagerie conventionnelle devra décrire la lésion principale (masse ou non-masse, asymétrie de densité, distorsion architecturale, foyer de microcalcifications, plage hypoéchogène) en précisant le côté droit ou gauche, en mesurant les deux diamètres perpendiculaires afin de déterminer le plus grand diamètre , le siège, le quadrant horaire, la distance au mamelon, la zone mammaire (antérieure / moyenne / postérieure), ses contours (irréguliers / spiculés / lisses) et les éléments associés (calcifications intriquées ou associées ou ectasie galactophorique).

d- Examens avec produit de contraste

Lavement baryté, Transit oeso-gastroduodénal, hystérographie, Urographie intraveineuse, lymphographie et autres sont des examens de moins en moins utilisés.

e- Echographie

C'est un examen simple, non invasif mais opérateur dépendant qui permet d'évaluer l'extension locale d'une tumeur pelvienne (prostate, rectum, utérus) et de visualiser correctement les voies biliaires, le foie, les reins, les ganglions, etc.

L'échographie est également l'imagerie de référence pour l'exploration du creux axillaire. L'échographie des creux axillaires doit être systématiquement couplée à l'échographie mammaire lors d'un bilan d'extension initial de cancer du sein (recommandations INCa 2012). L'exploration du creux axillaire controlatérale sera particulièrement attentive en cas de tumeur développée au niveau des quadrants internes.

L'échographie endovaginale est très sensible pour détecter des lésions endométriales et ovariennes.

L'écho-endoscopie permet d'apprécier l'extension pariétale et ganglionnaire locale des cancers endo- cavitaires, œsophage, estomac et rectum.

f- Tomodensitométrie (scanner) : TDM

Elle présente des avantages liés à une bonne résolution spatiale et en contraste et permet d'explorer à la fois les tissus mous et les structures osseuses, de tout le corps, pendant le même temps d'examen.

La TDM est reproductible, peu opérateur-dépendant, mais c'est un examen irradiant, dont l'injection de produit de contraste iodée est tributaire d'un terrain allergique ou d'une insuffisance rénale ou d'éventuelles interactions médicamenteuses (metformine).

La TDM est un bon outil pour explorer aussi bien la tête et le cou, que le thorax, l'abdomen et le pelvis.

Pour l'exploration ganglionnaire, le seul critère d'extension tumorale ganglionnaire quantifiable en TDM est l'augmentation de la taille. Une taille supérieure à 10 mm correspond à la définition de l'adénomégalie et n'est pas synonyme d'adénopathie. En utilisant le critère de taille de 10 mm la sensibilité de la TDM est de 50 à 65% et la spécificité de 70 à 84%. Selon la méta-analyse de Gould, le scanner thoracique a une sensibilité de 61% pour détecter la présence d'adénopathies médiastinales métastatiques avec une spécificité de 79 %.

Le scanner cervical avec injection de produit de contraste en coupes axiales et coronales est l'examen demandé en première intention pour les cancers du larynx et de l'hypopharynx. Cependant, pour l'évaluation de l'extension des tumeurs de l'oropharynx et de la cavité orale l'imagerie par résonance magnétique (IRM) apparaît nettement supérieure au scanner. Pour les cancers du cavum et de l'ethmoïde, scanner et IRM sont deux examens complémentaires : le scanner analyse plus finement les atteintes osseuses et l'IRM les atteintes musculaires, méningées et cérébrales.

Pour l'exploration du thorax, le scanner reste encore aujourd'hui le meilleur examen radiologique. Il est particulièrement performant dans l'étude des tumeurs pulmonaires en permettant de visualiser les atteintes parenchymateuses et médiastinales (envahissements vasculaires) et lors d'un seul examen, il permet l'exploration des surrénales.

Le scanner thoracique spiralé avec coupes fines (0,625 ou 1mm) est actuellement la technique de référence pour la détection des nodules pulmonaires.

Dans l'exploration hépatique, les nouvelles machines avec multi-détecteurs (ou multi-barrettes) permettent d'augmenter nettement la possibilité de faire le diagnostic de nature de certaines lésions qui auparavant n'étaient soit pas visualisées soit mal opacifiées.

Le scanner reste l'examen de choix dans l'évaluation de lésions osseuses comme des fractures. Toutefois, il est supplanté par l'IRM dans la recherche d'une infiltration métastatique osseuse diffuse.

g- Imagerie par résonance magnétique (IRM)

C'est un examen non irradiant qui permet des acquisitions multi-planaires. La résolution en contraste (possibilité de distinguer de multiples catégories de tissus mous) est meilleure qu'au scanner mais la résolution spatiale est moindre.

La première indication de l'IRM est l'étude du système nerveux central (moelle et encéphale). Elle est plus sensible que le scanner et permet souvent de détecter des lésions secondaires invisibles au scanner. La recherche d'une atteinte médullaire est particulièrement indiquée en IRM. Elle permet d'explorer toute la moelle et de mettre en évidence des anomalies de signal intra-médullaire non visualisées par d'autres techniques d'imagerie.

L'extension des lésions malignes de la tête et du cou est au mieux effectuée en IRM en raison de son importante résolution en contraste (surtout les tumeurs de l'oropharynx et de la cavité orale).

Dans certains cas de cancer pulmonaire (tumeurs de Pancoast-Tobias), l'IRM est indiquée. Les séquences réalisées en saturation de graisse et les acquisitions multi-planaires permettent une étude précise de la paroi thoracique et du médiastin.

Dans l'exploration hépatique, l'IRM est plus sensible que les autres examens d'imagerie (échographie et TDM) et grâce à l'utilisation de séquences de déplacement chimique, de saturation de graisse et à l'étude cinétique de produit de contraste, elle affiche une meilleure performance que la TDM pour la caractérisation des masses surrénaliennes.

L'exploration des tumeurs pelviennes est réalisée d'une façon excellente par l'IRM qui permet de visualiser la lésion et de voir son extension locorégionale.

Le recours à l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale du cancer du sein, n'est pas systématique et devrait être réservé à certaines situations cliniques notamment, Chez des femmes de moins de 40 ans, des femmes à haut risque familial de cancer du sein, en cas de discordance entre la clinique et la mammographie ou l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique notamment pour les carcinomes lobulaires infiltrants ,en cas de choix thé-

rapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitement conservateur ou mastectomie, traitement néoadjuvant) et chez les femmes porteuses de prothèses mammaires.

Pour l'exploration ganglionnaire l'IRM présente des performances égales, voire supérieures à celles du scanner notamment au niveau du pelvis.

- **Les nouvelles applications de l'IRM**

IRM de diffusion : C'est probablement, à l'heure actuelle, l'examen le plus sensible pour la détection des métastases hépatiques et elle est au moins équivalente à la scintigraphie et la TEP-TDM pour la détection des métastases osseuses. D'autre part elle améliore la détection de la carcinose péritonéale.

IRM corps entier : C'est une technique d'imagerie émergente dans le bilan d'extension en oncologie. La séquence de diffusion corps entier permet d'augmenter de façon significative la sensibilité de la détection tumorale et la mise en évidence des métastases, notamment ganglionnaires et péritonéales

- **Les contre-indications de l'IRM**

L'IRM est contre-indiquée en cas de présence de pacemakers, clips chirurgicaux, ou corps étrangers métalliques.

h- Radiologie interventionnelle

Dans le cadre du bilan d'extension, la découverte d'une lésion suspecte surtout quand elle est unique conduit souvent à la prescription de prélèvements afin d'obtenir le diagnostic anatomo-pathologique.

Ponctions et biopsies sont faites sous guidage approprié (scopie, échographie, TDM, IRM). Le guidage radiologique permet de réaliser des gestes précis, en sécurité et dans les différentes zones de l'organisme (foie, os, rétropéritoine, médiastin, poumon).

2- Imagerie isotopique

a- Scintigraphie osseuse au Technétium 99

C'est la méthode de choix pour explorer l'ensemble du squelette. Sa sensibilité est bonne, mais sa spécificité est faible.

Elle permet de détecter les métastases bien avant l'apparition des signes radiologiques, constituant ainsi un examen de 'dépistage' des métastases osseuses. Donc un patient, pour lequel on suspecte cliniquement des métastases osseuses et dont les radiographies standards sont normales, doit avoir une scintigraphie osseuse.

Cependant de nombreuses pathologies osseuses non tumorales sont responsables d'hyperfixations scintigraphiques : maladies métaboliques, traumatisme, infection et maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives. Ceci entraîne un taux élevé de faux positifs justifiant un examen initial de référence dans les cancers ostéophiles.

b - Tomographie à émission de positons (TEP) et TEP-TDM:

La TEP, examen de Médecine Nucléaire, utilise le plus souvent, un métabolite cellulaire, le déoxyglucose, lié à un traceur radioactif à demi-vie courte (110 mn), produit de cyclotron, le Fluor-18. Ceci donnant naissance au 18-fluoro-déoxy-glucose communément appelé 18-FDG. Ce marqueur se fixe électivement sur les tissus en hypermétabolisme cellulaire, cancéreux ou inflammatoires. Ce qui explique pourquoi certains processus inflammatoires ou granulomateux peuvent donner lieu à de faux positifs, tel la sarcoïdose, la tuberculose ou l'aspergillose.Il existe d'autres radiopharmaceutiques fluorés utilisés maintenant en routine. Il s'agit par exemple de la fluorocholine utilisée surtout lors du bilan initial des cancers de la prostate haut risque, et en cas de suspicion biologique de récidive d'un cancer de la prostate. Un autre traceur radioactif innovant, le ^{68}Ga-PSMA-11, qui se fixe spécifiquement sur une protéine membranaire surexprimée par les cellules cancéreuses prostatiques, le Prostate-specific membrane antigen (PSMA). Visualisé par TEP, ce traceur permet d'obtenir des images d'une grande précision pour détecter l'extension tumorale extra-prostatique (ganglions et métastases). Actuellement ; de plus en plus d'études portent sur les traceurs fluorés du PSMA et ce pour des raisons évidentes de meilleure disponibilité, de facilités, de production et de résolution d'images augmentée.

La TEP-TDM ou Pet-Scan associe une TEP à un scanner. Ceci permet une meilleure qualité d'imagerie et un repérage anatomique parfaitement précis des anomalies hypermétaboliques. L'examen TEP est aujourd'hui systématiquement couplé à la réalisation d'une acquisition scanographique.

Ces examens ont un intérêt évident pour le bilan d'extension.

b1- Extension ganglionnaire

La TEP permet de rechercher un envahissement ganglionnaire si le processus tumoral présente une dimension supérieure à sa résolution spatiale, soit habituellement au-dessus de 5-6 mm. La TEP présente une sensibilité élevée dans la détection de l'atteinte ganglionnaire quelle que soit la localisation.

La méta-analyse Havrilevsky (Pet dans le cancer du col) concorde avec une sensibilité de 84% et une Spécificité de 95% de la TEP, pour la détection de métastases ganglionnaires lombo-aortiques.

Pour l'évaluation de l'extension ganglionnaire médiastinale, Les performances du Pet-Scan sont comparables à la médiastinoscopie (un Pet-Scan négatif permet d'éviter une médiastinoscopie préopératoire) et supérieures au scanner seul avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 90% (Méta-analyse de Goude). Cela est particulièrement vrai pour les adénomégalies de diamètre inférieur à 1cm qui sont considérées comme normales à la TDM.

Le Pet-Scan a une valeur prédictive négative élevée. En revanche sa valeur prédictive positive est faible, en rapport avec les faux positifs d'origine inflammatoire. Ainsi en cas d'hypermétabolisme ganglionnaire médiastinal, il est recommandé d'obtenir une preuve anatomopathologique par médiastinoscopie ou par une méthode de ponction trans-pariétale ou endobronchique.

b2- Recherche de métastases à distance

La TEP-FDG peut mettre en évidence des métastases à distance, parfois non suspectées avec les examens standards. Ses performances sont limitées en cas de lesion de moins de 10 mm et de diabète non équilibré.

- **Métastases pulmonaires**

La TEP -FDG est performante pour détecter les nodules supra-centimétriques, mais elle manque de sensibilité pour les petits nodules. Ces petits nodules peuvent parfois être mis en évidence sur les données TDM de l'examen TEP-TDM, même si le parenchyme n'est pas aussi bien analysable qu'en TDM diagnostique standard.

- **Métastases osseuses**

La TEP -FDG présente une meilleure sensibilité (93 contre 74%) et une meilleure spécificité (93 contre 68%) que la scintigraphie osseuse et met le plus souvent en évidence les métastases ostéolytiques que les métastases ostéocondensantes.

TEP-TDM est plus sensible que la TEP seule et permet la détection des métastases condensantes grâce à la TDM en fenêtre osseuse.

- **Métastases surrénaliennes**

Un examen TEP négatif a une haute valeur prédictive négative (> 90%) et permet probablement d'éviter la biopsie de la glande.

- **Métastases hépatiques**

La TEP est supérieure à la TDM pour la détection des métastases hépatiques avec une sensibilité de 88% contre 38% pour la TDM.

- **Métastases cérébrales**

La fixation naturelle du 18-FDG sur le cerveau peut masquer la présence de lésions métastatiques. Le PET-scan n'est donc pas un examen de choix pour l'étude des métastases cérébrales ; sa sensibilité et sa spécificité sont inférieures à celles des examens conventionnels. D'autres produits que le 18-FDG sont utilisés pour explorer le cerveau.

b3- Indications de La TEP –FDG et la TEP-TDM

Les principales indications pour le bilan d'extension, faisant l'objet d'un consensus partagé par la majorité des organisations scientifiques professionnelles, sont :

♦**Cancer bronchique**

» Carcinome non à petites cellules : Le Pet-scan intervient de façon fondamentale dans le bilan d'extension, surtout pour évaluer l'atteinte ganglionnaire médiastinale. En effet dans ce dernier cas, sa valeur prédictive négative est excellente, pouvant théoriquement dispenser de la médiastinoscopie. La TEP-TDM est recommandée pour le bilan d'extension en l'absence de localisation à distance avérée et Peut être proposé dans le cas particulier des patients oligo-métastatiques potentiellement éligibles à un traitement local.

» Carcinome à petites cellules et carcinome neuroendocrine à grandes cellules : Le Pet-scan est indiqué quand il existe un doute sur le stade limité de la maladie.

♦ **Cancer des VADS** : Indication Chez les patients ayant un Stade localement avancé III ou IV (T_{3-4}, N_{1-3}) ou en cas de carcinome indifférencié du nasopharynx quelque soit le stade ou en cas de négativité du bilan conventionnel, devant une adénopathie cervicale métastatique.

♦ **Cancer de l'œsophage :** Indication pour l'évaluation préthérapeutique du statut ganglionnaire et métastatique avant radiochimiothérapie ou avant chirurgie.

♦ **Cancers colo-rectaux :** la TEP-TDM est recommandée pour le bilan initial d'évaluation préopératoire des patients ayant des métastases potentiellement résécables, afin de rechercher d'autres lésions métastatiques pouvant écarter la possibilité d'un traitement chirurgical.

♦ **Cancer du canal anal :** Recommandée pour la stadification initiale, pour les tumeurs T_2-T_4N_0 et pour toutes les tumeurs N+.

♦ **Cancer du pancréas :** Peut être proposée dans le bilan initial de l'adénocarcinome pancréatique potentiellement résécable.

♦**Cancer du col :** La TEP-TDM est le meilleur moyen d'imagerie pour évaluer l'atteinte ganglionnaire extrapelvienne et les métastases osseuses. Il est recommandé pour les stades localement avancés (IB_3 et plus de la FIGO).

♦**Cancers de l'endomètre :** La TEP-TDM peut être proposée dans le bilan d'extension en cas de risque élevé de cancer métastatique (≥ Stade II de la FIGO).

♦ **Cancers de l'ovaire :** Peut être proposée pour le bilan d'extension loco-régional ou à distance du cancer de l'ovaire avancé ((≥ Stade III de la FIGO).

♦ **Cancers de la vessie :** Peut être proposée pour le bilan d'extension extravésicale des tumeurs vésicales infiltrant le muscle avant cystectomie.

♦ **Cancers de la prostate :** La TEP à la F-choline peut être proposée pour le bilan d'extension initial des patients à haut risque (métastatique) de d'Amico, et en intention de traitement curatif.

♦ **Lymphomes :** Indication pour le bilan d'extension initial des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens (LNH agressifs, LNH folliculaires).

3- Endoscopie

Permet de préciser l'extension tumorale en surface et éventuellement aux organes de voisinage, de faire des biopsies des lésions suspectes et de rechercher des localisations cancéreuses synchrones. Elle est utile pour tous les organes creux, ainsi que le médiastin et l'abdomen.

♦ **VADS :** panendoscopie à la recherche d'une deuxième lésion néoplasique concomitante des voies aériennes supérieures pour les cancers ORL et cancers de l'œsophage.

♦ **Bronches :** bronchoscopie pour cancer bronchique et œsophage (cancers des tiers supérieur et moyen).

♦ **Tube digestif:** oesophagoscopie, gastroscopie, colonoscopie, rectosigmoidoscopie.

♦ **Appareil urinaire:** cystoscopie.

♦ **Utérus :** hystéroscopie.

♦ **Médiastinoscopie** pour explorer les ganglions médiastinaux.

♦ **Laparoscopie :** cavité abdominale.

4-Biologie

Certains éléments du bilan biologique ont une valeur pronostique péjorative : syndrome inflammatoire, anémie, hypercalcémie, hyponatrémie, LDH élevée, etc.

NFS, bilan hépatique, et bilan rénal, font partie du bilan usuel du cancer. D'autres examens (bilan inflammatoire, bilan phosphocalcique…) sont demandés en fonction de la nature et du stade de la pathologie cancéreuse.

Les marqueurs tumoraux sont de molécules produites principalement par les cellules cancéreuses et que l'on retrouve dans le sang. Tous les marqueurs, sans aucune exception, peuvent être produits, mais en faible concentration, par les cellules normales. Tous les cancers ne s'accompagnent pas d'une élévation d'un marqueur spécifique ; à l'inverse cette élévation peut se voir dans des pathologies non tumorales (infection, inflammation, hyperplasie…).

Les marqueurs tumoraux peuvent être utiles pour le dépistage (Calcitonine pour les cancers médullaires de la thyroïde), le diagnostic précoce (PSA pour cancer de la prostate), et pour bilan d'extension. Mais la plupart de ces marqueurs tumoraux sont surtout utiles pour la surveillance au cours et après le traitement.

Pour le bilan d'extension, certains facteurs sont de bons indicateurs de la masse tumorale et ils ont une valeur pronostique reconnue :

- AFP et HCG pour les tumeurs germinales non séminomateuses.
- PSA > 100 ng/ml est un facteur prédictif de métastases osseuses ou à distance d'un cancer de la prostate.
- CA 15-3, marqueur des cancers du sein.
- CA 125 pour les carcinomes épithéliaux séreux de l'ovaire.

5- Prélèvements histologiques et cytologiques

Il s'agit de prélèvements sur des zones suspectes à l'examen clinique (adénopathie, lesion cutané), à l'endoscopie, en peropératoire ou en imagerie (ponction sous scanner ou sous échographie) ou d'autres prélèvements tels une biopsie ostéomédullaire, un myélogramme, une ponction-biopsie pleurale, etc.…

C- Evaluation chirurgicale de l'extension tumorale

Les techniques modernes d'endoscopie et d'imagerie couplées aux prélèvements pour examen cytologique et histologique, ont réduit considérablement les indications de la chirurgie d'inventaire, cependant, il en persiste des indications comme dans les traitements des cancers de l'ovaire.

Par ailleurs, toute chirurgie cancérologique comporte un temps d'exploration préopératoire de l'extension tumorale. Cette exploration préopératoire peut être macroscopique mais aussi microscopique par la réalisation d'examens histopathologiques extemporanés sur des prélèvements topographies permettant de guider l'exérèse (sein, sarcome des parties molles..).

La qualité du compte rendu opératoire décrivant la présentation et l'extension tumorale est primordiale pour les décisions à venir et la réalisation du traitement complémentaire éventuel.

Références bibliographiques

1. A. Denis . TEP-PSMA. Médecine Nucléaire 43 (2019) 287–294.
2. Barrau V, Rodallec M. Imagerie par résonance magnétique de diffusion : une technique émergente pleine d'avenir. Hépato Gastro et Oncologie Digestive 2010 ; 17 ; 4 : 297-303
3. Bergerat JP. (Consulté le 2 février 2012). Développement tumoral et histoire naturelle du cancer, 2005, modèle 10.Adresse URL: http:// www-ulpmed.u- strasbg.fr/ médecine/cours.
4. Cancer du poumon, Bilan initial, collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'inca, Boulogne-Billancourt, juin 2011.
5. Cary Lynn Siegel, MDa, Rochelle F. Andreotti, MDb, Higinia Rosa Cardenes, MD. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Planning of Invasive Cancer of the Cervix. J Am Coll Radiol 2012; 9:395-402.

6. Choi J. Imaging of hepatic metastases .Cancer Control 2006; 13 (1): 6–12.
7. Costes V, Guyetant S. (Consulté le 2 février 2012). Histoire naturelle du cancer. Chapitre 9, 2005.
8. Daly-schveitzer N, Cancérologie clinique, Paris, Masson, 1998.
9. Faculté de médecine Xavier Bichat. (Consulté le 2 février 2012). Polycopié d'anatomie pathologique, Chapitre 10, 2004, [En ligne]. Adresse URL : http:// anapath-paris7. aphp.fr
10. Gangia A, Imbert JP. (Consulté le 2 février 2012). Hiérarchisation de l'imagerie dans le diagnostic et le suivi d'un patient cancéreux. , 2005, modèle 10, [En ligne]. Adresse URL: http://www-ulpmed.u-strasbg. fr/medecine/cours
11. Groheux D, Moretti J.L. Indications TEP-TDM dans le cancer du sein. Réalités en Gynécologie Obstétrique 2009 ; 41 Novembre/Décembre.
12. Hans S, Brasnu D .Signes cliniques et bilan d'extension des cancers des voies aéro-digestives supérieures. Réflexions en Médecine Oncologique 2010 ; 37:4-8.
13. HAS (Haute Autorité de Santé) Consulté le 2 février 2012). (Consulté le 2 février 2012).. L'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégional préthérapeutique du cancer du sein. 2010. www. has- sante.fr
14. Laurent v, Olivier P. Imagerie et TEP scanner dans les cancers du tube digestif. J Radial 2008; 89: 413-39.
15. Leseur J, Devillersb A, Williaumea D, et al. Tomographie par émission de positons au (18F)- fluorodésoxyglucose dans les cancers du col utérin: évaluation ganglionnaire et valeur pronostique/ prédictive des données de la tumeur primitive .Cancer/ Radiothérapie 2011 ; 15 : 699–708.
16. Maunoury C, Halimi P. Imagerie radiologique et TEP scanner dans les cancers ORL. 2008 ; 89 : 403-12.
17. Méjean A, Lebret T. Diffusion métastatique, angiogenèse et métastasogenèse .Progrès en urologie 2010 ; 20 Suppl. 1 : 56-60.
18. Mercier Vogel L, Bodmer A, Kohlik M, Couson F. Apport de l'IRM mammaire et du PET-CT dans le bilan initial du cancer du sein. Rev Med Suisse 2010; 6:1076-1080
19. NCCN Practice Guidelines Narrative Summary. PET and PET/CT. 2013
20. National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology.2021.
21. Peinado H-C, Portillo F & Cano A. 2004c. Transcriptional regulation of cadherins during development and carcinogenesis. International Journal of Developmental Biology, 48, 365-375.
22. Pierre-Yves Salaün,Ronan Abgral.Actualisation des recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. Bull Cancer 2019; 106: 262Poupon MF. Biologie des cancers. Paris, Ellipses, 1991, 135-149.
23. Poupon MF. Biologie des métastases des cancers. Bulletin du Cancer 2006; 93:165-74.
24. Poupon MF. La métastase des cancers. Bulletin du Cancer 1995 ; suppl. 2 : 93-100
25. Radvanyi F. Evénement moléculaires impliqués dans le processus métastatique. Progrès en Urologie 2008, Suppl. 7, S167–S172.
26. SNM, 18f-fluorodeoxyglucose (FDG) PET and PET/ CT Practice Guidelines in Oncology. A summary of the recommendations and practice guidelines of professional groups. February 2013.
27. Scotté F, Colonna P, Andrieu J-M. Cancérologie. Paris, Ellipses, 2002, chapitre 1et2
28. SNM, 18f-fluorodeoxyglucose (FDG) PET and PET/ CT Practice Guidelines in Oncology. A summary of the recommendations and practice guidelines of professional groups. February 2013.
29. Unterrainer M. Recent advances of PET imaging in clinical radiation oncology. Radiation oncology (2020) 15:88

Les syndromes paranéoplasiques

M. Amzerin, Y. Sbaiti, I. Belrhali, F.Z. El M'rabet

Service d'oncologie médicale, CHU Tanger-Tétouan-Al Hoceima, Faculté de médecine et de pharmacie de Tanger Université Abdelmalek Essaadi.

Introduction

Les syndromes paranéoplasiques SPN sont des signes cliniques et biologiques en rapport avec des dommages tissulaires à distance de la tumeur primitive, indépendamment de sa localisation et de de ses métastases éventuelles.

Le SPN peut être diagnostiqué dans un contexte néoplasique connu ou être révélateur d'un cancer.

Les SPN résultent d'une production hormonale aberrante, ou de substances à effet hormonal, par la tumeur ou par ses métastases.

Les SPN surviennent dans 2 à 15% des cas [1, 2]. Les cancers bronchiques et mammaires sont les localisations les plus pourvoyeuses de SPN.

La prise en charge du SPN, passe par le traitement étiologique. C'est à dire le traitement de la maladie cancéreuse.

I- Syndromes paranéoplasiques endocriniens :

A- Syndrome biologique paranéoplasique endocrinien :

a- Hypercalcémie :

Décrite pour la première fois par Albright en 1941 chez un patient avec carcinome rénal. L'hypercalcémie maligne est la manifestation endocrinienne paranéoplasique la plus fréquente (1-2).

Elle peut se manifester chez des patients avec tumeurs solides (cancer du sein, cancer du poumon) et hématologiques (myélome multiple).

L'hypercalcémie se traduit cliniquement par une polyurie-polydypsie, des nausées-vomissements, et à un stade plus avancé par des troubles de rythme cardiaque et des troubles neurologiques secondaires à la déshydratation (confusion, irritabilité).

Devant un tableau semblable, la première démarche diagnostique au niveau biologique est de confirmer cette hypercalcémie par le dosage du calcium ionisé. On vérifie ensuite qu'elle s'accompagne d'une suppression des taux de parathormone (PTH) (3-4).

On peut expliquer une hypercalcémie paranéoplasique par trois mécanismes différents(5). La sécrétion de PTHrp représente 80% des causes d'hypercalcémie maligne. Le PTHrp a une homologie structurelle avec la PTH sur les treize derniers acides aminés (5).

En plus de son utilité diagnostique et dans le monitoring du suivi comme marqueur tumoral, les taux élevés de PTHrp sont un facteur de mauvais pronostic et prédisent une réponse atténuée au traitement par les bipsphonates (6).

La sécrétion de 1,25-dihydroxyvitamine D associée à une hypercalcémie est caractéristique du lymphome de Hodgkin et presque d'un tiers des lymphomes non hodgkiniens. Elle est produite par les lymphocytes malins et/ou les macrophages (à l'instar des maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose ou la tuberculose).

La sécrétion ectopique de PTH résulte de tumeurs telles que le carcinome ovarien, le carcinome pulmonaire, une tumeur primitive neuroectodermique, le rhabdomyosarcome métastatique, ou les tumeurs pancréatiques (7).

Le traitement de l'hypercalcémie commence par l'hyperhydratation avec un suivi rigoureux de l'ionogramme sanguin. L'administration de diurétiques de l'anse de Henlé (furosémide) doit être évitée tant que le patient n'est pas bien hydraté. Ces mesures sont souvent accompagnées d'emblée de la perfusion de l'acide zoledronique qui a montré sa supériorité aux autres biphosphonates dans le

traitement de l'hypercalcémie maligne. La calcitonine constitue également une option thérapeutique. En cas d'hypercalcémie refractaire aux biphosphnates, le denosumab, un anticorps anti RANKL, peut être proposé (8).

L'administration intraveineuse de corticoïdes est particulièrement efficace dans le cadre de l'hypersécrétion de 1,25dihydroxyvitamine D dans les maladies lymphoprolifératives.

b- Hypoglycémie extrapancréatique paranéoplasique

Ce diagnostic est évoqué chez des patients, souvent à jeun, avec des symptômes d'hypoglycémie (malaises, irritabilité et parfois perte de connaissance)(9).

Les taux de glycémie, d'insuline, de proinsuline, de peptide C et bêtahydroxybutyrate sont effondrés en raison de l'hypersécrétion d'une hormone hypoglycémiante, telles que l'IGFII et l'IGFII (action prolongée). L'IGFII possède une homologie structurelle avec l'IGFI (intervenant dans la croissance) et avec l'insuline (9).

A l'examen physique on met en évidence, au niveau de la peau, un acanthosis nigricans (signe de résistance à l'insuline), un épaississement acromégaloïde de la peau (en cas d'hypersécrétion d'IGFII), un rhinophyma.

En urgence, l'hypoglycémie doit être corrigée par l'administration parentérale et continue de glucose.

L'hypoglycémie paranéoplasique peut s'améliorer par l'administration de diazoxyde, de l'hydrochlorothiazide ou de glucagon (9).

Quelques tumeurs hypersécrétant l'IGFII et munies de récepteurs à la somatostatine ont une réponse favorable à l'administration des analogues de la somatostatine.

Le traitement chronique par corticoïdes semble cependant le traitement médical le plus efficace, de façon dose-dépendante. L'exérèse de la tumeur produit, comme on peut l'attendre, la rémission des symptômes (9).

B- Grands syndromes cliniques endocriniens paranéoplasiques :

a- Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)

Ce syndrome apparaît en tant que syndrome paranéoplasique chez 1à 2% des cancéreux.

Il est caractérisé par une hyponatrémie, parfois une hyperglycémie, et par une osmolarité sérique abaissée et une osmolarité urinaire élevée (1-2).

Les troubles nerveux associés à l'hyponatrémie peuvent aller d'une désorientation légère à un état comateux.

Le SIADH est surtout associé au cancer bronchique à petites cellules, mais il peut aussi être observé dans un grand nombre de tumeurs tels les cancers de l'intestin grêle, du côlon ou du pancréas.

Le traitement consiste en une restriction hydrique suffisante, mais la prudence demande une correction graduelle des troubles électrolytiques (4-8).

b-Syndrome de Cushing paranéoplasique

Le syndrome de Cushing paranéoplasique se traduit par une hypertension, un diabète, des vergetures pourpres et une obésité tronculaire d'installation rapide (7).

On observe classiquement une hypokaliémie, une amyotrophie et une mélanodermie.

Il est dû à la sécrétion ectopique :

- Adrénocorticotrophine dont la reconnaissance est d'autant plus délicate que la tumeur en cause (une tumeur carcinoïde bronchique dans la moitié des cas) est petite, souvent infracentimétrique. Comme ces tumeurs ont une origine neuroendocrinienne, une cosécrétion de calcitonine ou de gastrine est fréquente.
- Corticotropin-releasing hormone : Les mêmes tumeurs qui participent à la sécrétion ectopique d'ACTH peuvent être retrouvées dans la sécrétion ectopique de corticotropin-releasing hormone (CRH).

Son dosage, vu sa courte demi-vie, n'est pas envisagé. La sécrétion paranéoplasique de ce peptide est suspectée sur la non réactivité aux tests dynamiques (test à la vasopressine, test à la CRH), la découverte d'une tumeur en général à caractère neuroendocrinien, et l'aspect radiologique d'hyperplasie hypophysaire, sans micro-adénome formellement reconnu (7).

Le traitement est basé sur la prise en charge étiologique : exérèse chirurgicale de la tumeur, chimiothérapie d'un cancer anaplasique non opérable. Dans les cas rebelles, on peut réduire l'hypercorticisme par des anticortisoliques (mitotane, kétoconazole) et discuter l'opportunité d'une surrénalectomie bilatérale par cœliochirurgie. Parfois la production d'ACTH peut être réduite par les analogues retard de la somatostatine (7).

II- Syndrome paranéoplasiques neurologiques :

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) se caractérisent par la survenue d'un syndrome neurologique chez un patient présentant un cancer en l'absence d'autre cause identifiée (métastatique, iatrogène, toxique, carentielle) (10-11).

Le diagnostic positif de SNP est facilité par la présence d'autoanticorps onconeuronaux (AON) dans le sérum et le liquide céphalorachidien (12).

Les SNP sont rares et surviendraient chez moins de 1 % des patients présentant un cancer, mais apparaissent dans 60 % des cas avant le diagnostic de la tumeur, ce qui permet un diagnostic précoce et un traitement potentiellement curatif (13-14).

Les manifestations neurologiques des SNP sont polymorphes et non spécifiques d'une atteinte paranéoplasique, mais certains syndromes dits «classiques» sont très fortement évocateurs: dégénérescence cérébelleuse progressive, encéphalite limbique, encéphalomyélite, neuropathie sensitive subaiguë, syndrome de Lambert-Eaton, opsoclonus-myoclonus, dermatopolymyosite, pandysautonomie et rétinopathie associée au cancer notamment (15).

La parfaite connaissance de ces présentations cliniques permet de guider la recherche du cancer qui peut nécessiter, du fait de la petite taille initiale des tumeurs, une TEP au FDG (16). Parfois même, une exploration chirurgicale se discute si le bilan standard est négatif en dépit de la présence d'AON (17-18-19).

Le traitement des SNP repose essentiellement sur celui du cancer, mais peut justifier parfois d'un traitement immunomodulateur complémentaire (20).

III- Syndromes paranéoplasiques dermatologiques :

Les syndromes paranéoplasiques dermatologiques définissent les dermatoses associées à un cancer sans lien «direct» avec la néoplasie, ce qui les différencie des métastases ou des phénomènes compressifs liés à celles-ci (21).

Leur principale caractéristique est leur évolution parallèle à la tumeur : apparition lors du développement de la tumeur, régression lors de son traitement curatif et récidive lors d'une rechute (22).

Ces dermatoses peuvent être révélatrices d'une tumeur maligne, permettant sa prise en charge à un stade débutant (21-23).

a- Acanthosis nigricans

L'acanthosis nigricans fait partie des syndromes paranéoplasiques rares.

En effet, ce syndrome est le plus souvent rencontré chez les patients porteurs d'adénocarcinomes. Néanmoins, d'autres cancers peuvent être associés à ce syndrome paranéoplasique cutané qui est le plus souvent un facteur de gravité du cancer.

Sa pathogénie est liée à la sécrétion inappropriée par la tumeur de facteurs de croissance (EGF, TGFa) ou d'anticorps anti-récepteurs à l'insuline. Le TGFa produit par la tumeur favorise la prolifération des cellules épidermiques (mécanisme endocrine). Le TGFa et l'EGF ont des analogies structurelles et exercent leur action sur le même récepteur situé à la surface des cibles cellulaires.

Il se manifeste cliniquement par des plaques hyperkératosiques de couleur grise à noirâtre,

généralement au niveau du cou, de l'aine ou des aisselles. Les lésions peuvent également atteindre les lèvres et les muqueuses des joues (Figure N° 1).

Le principe thérapeutique se base sur le traitement de la tumeur primitive. Un traitement symptomatique topique local ou systémique peut soulager le prurit (22- 23).



Figure N°1 : Acanthosis nigricans

b- Dermatomyosite (Figure 2)

La dermatomyosite (DM) est une myopathie inflammatoire primitive associant une atteinte cutanée et une atteinte inflammatoire des muscles striés, prédominant aux racines. Elle s'associe à la pathologie tumorale (principalement le cancer bronchique et gynécologique) dans 20 à 30% des cas.

Le tableau clinique comporte un rash héliotrope, une myopathie proximale et des papules sur les phalanges proximales sont caractéristiques du tableau (24-25-26).

La survenue après 60 ans, chez un homme, le caractère érosif nécrotique ou ulcéré des lésions cutanées, l'existence d'une fibrose pulmonaire, la présence de nécroses musculaires ou d'une vascularite leucocytoclasique à l'histologie, un syndrome inflammatoire biologique majeur (vitesse de sédimentation > 40 à la première heure) et des taux élevés de créatine phosphokinase sérique doivent faire évoquer le caractère paranéoplasique de la dermatomyosite (29-30-31).

En plus d'un traitement étiologique, le traitement des dermatomyosites se base sur la corticothérapie, les immunosuppresseurs et les immunoglobulines intraveineuses (IgIV). De même, la réadaptation musculaire précoce à l'effort est indispensable. Concernant les IgIV dans les DM corticorésistantes, leur efficacité est estimée à 60- 70% des cas. Les IgIV sont utilisées à la dose de 2 g/kg/cure mensuelle. Les IgIV sont actuellement proposées en alternative aux immunosuppresseurs, ou en cas d'échec de ceux-ci (29-31).



Figure N°2 : Dermatomyosite

c. Erythrodermie paranéoplasique (Figure 3)

Les érythrodermies paranéoplasiques ou desquamatives, ont été majoritairement décrites au cours des hémopathies : lymphomes cutanés ou systémiques, plus rarement myélodysplasies ou leucémies.

D'autres cancers (adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes, mélanome) ont été décrits en association, mais la relation de cause à effet n'est pas toujours bien documentée (21).



Figure N°3 : Erythrodemie Desquamative

d. Le syndrome de sweet :

Ce syndrome survient chez 20% des patients atteints de cancer. Il s'y associe le plus souvent à une leucémie ou à d'autres tumeurs hématologiques, mais il peut aussi être une manifestation paranéoplasique de tumeurs solides uro-génitales, lors de cancer du sein ou de tumeurs gastro-intestinales (32).

Cette dermatose est souvent accompagnée de fièvre dans le cadre d'un syndrome inflammatoire. Elle se caractérise par des papules douloureuses bleu-rouge ou des nodules principalement au niveau des extrémités supérieures (Figure N°2).

Le traitement repose sur les corticostéroïdes (32).



Figure N°2 : Sweet-Syndrom.

d- Autres syndromes paranéoplasiques dermatologiques

- Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie
- Erythema gyratum repens
- Hypertrichose lanugineuse acquise
- Maladie de Paget du sein : eczéma du mamelon associé à un cancer du sein
- Pyoderma gangrenosum (21)

IV- Syndromes paranéoplasiques rénaux :

Les reins et les voies urinaires peuvent être touchés de nombreuses manières au cours d'une maladie tumorale, soit par des obstructions, par le dépôt d'immunoglobulines, d'amyloïde, d'acide urique ou par une action directement toxique des médicaments et de la radiothérapie. Les syndromes paranéoplasiques définis plus restrictivement sont d'une part les glomérulonéphrites paranéoplasiques et d'autre part le syndrome de sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique (SIADH) (33).

a- Glomérulonéphrites paranéoplasiques

Les glomérulonéphrites paranéoplasiques correspondent histologiquement à une glomérulonéphrite membraneuse et se manifestent cliniquement par une protéinurie (34).

Les tumeurs les plus souvent associées à une glomérulonéphrite membraneuse sont le carcinome bronchique et les tumeurs gastro-intestinales (35).

L'exception est présentée par une glomérulonéphrite à lésions minimes, apparaissant comme syndrome paranéoplasique surtout lors de la Maladie de Hodgkin et chez un collectif de patients plus jeunes [36-37].

D'autres manifestations paranéoplasiques observées, sont les protéinuries dues aux dépôts amyloïdes lors de syndrome néphrotique et les néphropathies à IgA (38-39-40). Comme la littérature mentionne une coïncidence allant jusqu'à 22% entre un syndrome néphrotique (paranéoplasique) et une tumeur maligne chez une population de plus de

60 ans, un bilan pour exclure un cancer est justifié chez tout patient de plus de 50 ans présentant un syndrome néphrotique d'apparition récente [41-42-43]. Une glomérulonéphrite membraneuse paranéoplasique précède La manifestation de la tumeur dans 40% des cas.

Le traitement est causal. L'évolution de la glomérulonéphrite dépend du type histologique de la glomérulonéphrite, une rémission étant plus fréquente lors de glomérulonéphrite à lésions minimes que lors de glomérulonéphrite membraneuse (44-45-46).

b- Le syndrome de sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique

(Déjà élaboré dans le chapitre SPN endocrinien)

V- syndromes paranéoplasiques hématologiques :

Les syndromes hématologiques paranéoplasiques sont rarement symptomatiques. De ce fait leur diagnostic se fait souvent après celui de la tumeur primitive ; Leur traitement est celui de la tumeur primaire et on aura rarement recours à un traitement spécifique.

a- Anémie paranéoplasique

L'anémie tumorale est bien connue dans la pratique quotidienne. Elle est due à des étiologies multiples ; telle l'action des cytotoxiques, les pertes de sang occultes, les hémolyses, les anémies dues à un hypersplénisme ou à l'infiltration tumorale directe de la moelle.

La suppression de l'érythropoïèse par la tumeur est un autre mécanisme de l'anémie paranéoplasique.

L'anémie PNP est normochrome, normocytaire et hyporégénérative (49-51).

b- L' agranulocytose paranéoplasique

Une leucocytose apparaît chez un tiers des patients souffrant de tumeurs solides. Ceux suivis pour un cancer bronchique ou une tumeur digestive sont particulièrement concernés.

Les Granulocyte colony stimulating factors (G-CSF), les Granulocyte-Macrocyte colony stimulating factors et l'interleukine-6 ont été décrits comme médiateurs.

On parle de réaction leucémoïde chez les patients, avec une formule ressemblant à une leucémie, mais dont l'évolution permet de réfuter ce diagnostic.

Certains auteurs parlent de réactions leucémoïdes à partir de 50000 Lc/ml, d'autres en font dépendre de la proportion de blastes.

Des leucocytoses prononcées avec une grande proportion de neutrophiles peuvent être observées entre autres lors de la maladie d'Hodgkin, de carcinome bronchique ou de tumeurs surrénaliennes.

Des leucocytoses avec une déviation gauche et en partie des formes immatures ressemblant à une leucémie myéloïde chronique ont été décrites lors de différentes tumeurs (souvent avec des métastases osseuses).

Des formules sanguines ressemblant à celle d'une leucémie lymphatique chronique peuvent survenir entre autres lors de mélanomes métastatiques, de cancer de l'estomac et lors de cancer du sein (49-51).

c-Thrombocytose

Notant qu'approximativement 35% des patients présentant un taux de plaquettes supérieur à 400 × 10 .9 /L ont un cancer.

Une thrombocytose peut survenir surtout lors de cancer bronchique ou lors de tumeurs gastrointestinales.

On postule une médiation par l'interleukine-6 et de la thrombopoïétine.

Ces patients présenteront rarement des troubles vasomoteurs, des complications thromboemboliques et hémorragiques ; contrairement à ceux ayant une thrombocytopénie essentielle et l'instauration d'un traitement spécifique ne sera pas de routine (50-52 - 53).

d- L'éosinophilie paranéoplasique

Une éosinophilie paranéoplasique survient surtout lors de lymphomes malins ou dans le cadre de leucémies. Une dyspnée secondaire à une infiltration pulmonaire peut survenir lors d'éosinophilie massive.

Syndrome	Clinical presentation	Laboratory findings	Associated cancers	Treatment options[b]	References
Eosinophilia	Dyspnea, wheezing	Hypereosinophilia (>0.5 × 10^9/L); elevated serum IL-5, IL-3, IL-2 and GM-CSF	Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma (B- and T-cell), chronic myeloid leukemia, acute lymphocytic leukemia, lung, thyroid, GI (pancreatic, colon, gastric, liver), renal, breast, gynecologic	Inhaled corticosteroids Prednisone, 1 mg/kg/d orally	137, 138, 141-146
Granulocytosis	Asymptomatic (no symptoms or signs of leukostasis such as neurologic deficits or dyspnea)	Granulocyte (neutrophil) count >8 × 10^9/L, typically without a shift to immature neutrophil forms; elevated LAP; elevated serum G-CSF	GI, lung, breast, gynecologic, GU, brain, Hodgkin lymphoma, sarcomas	Specific treatment not indicated	138, 147, 148
Pure red cell aplasia	Dyspnea, pallor, fatigue, syncope	Anemia (hematocrit, <20 not uncommon), low/absent reticulocytes, bone marrow with nearly absent erythroid precursors, platelet and white blood cell counts in normal ranges	Thymoma, leukemia/lymphoma, myelodysplastic syndrome	Blood transfusions Prednisone, 1 mg/kg/d orally Antithymocyte globulin, 500 mg daily IV (with corticosteroids and/or cyclophosphamide) Cyclosporine A, 100 mg orally twice daily Cyclophosphamide, 1-3 mg/kg/d orally Rituximab, 375 mg/m^2 IV per dose Alemtuzumab, 30 mg IV per dose Plasma exchange Splenectomy	149-154
Thrombocytosis	Asymptomatic (no bleeding or clotting abnormalities)	Elevated platelet count, greater than ~400 × 10^9/L; elevated serum IL-6	GI, lung, breast, gynecologic, lymphoma, renal cell, prostate, mesothelioma, glioblastoma, head and neck	Specific treatment not indicated	138, 140, 155, 156

[a] GI = gastrointestinal; GU = genitourinary; IL = interleukin; IM = intramuscular; IV = intravenous; LAP = leukocyte alkaline phosphatase. See Glossary at the end of this article for expansion of additional abbreviations.
[b] In addition to treating the underlying malignancy.

Tableau N° 1 : syndrome paranéoplasique hématologique (49)

VI- Syndromes paranéoplasiques Vasculaires et rhumatologiques :

Les SPN rhumatologiques sont le plus souvent associés aux tumeurs hématologiques. Non seulement les tumeurs malignes peuvent induire une ostéomalacie (TIO) mais aussi certaines tumeurs bénignes (en particulier mésenchymateuses). Sur le plan clinique, les patients se plaignent de douleurs musculaires et osseuses. Le bilan biologique montre une hypophosphatémie, un taux abaissé de calcitriol, une phosphaturie, tandis que le taux sérique de calcium et de parathormone sont normaux. On suppose qu'il est dû à la sécrétion tumorale de peptide altérée (FGF23), qui ne pourrait pas être inactivée par les reins et qui entraîne une déplétion en phosphate. la résection de la tumeur fait disparaître les signes cliniques de SPN.

Le syndrome de Sjögren est par exemple souvent observé dans la phase de transition d'une maladie auto-immune avancée vers une néoplasie. Le risque de développer un lymphome non-Hogkinien est, selon la littérature, 44 fois plus élevé chez les patients souffrant d'un syndrome de Sjögren de durée prolongée [54].

Une présentation atypique d'une polymyalgia rheumatica (par ex. âge inférieur à 50 ans, VS inférieure à 40 mm/h, atteinte asymétrique et mauvaise réponse au traitement stéroïdien) peut être un indice d'une maladie tumorale. Un bilan pour exclure un cancer lors d'une polymyalgia rheumatica n'est cependant pas recommandé dans la littérature. Un petit nombre de cas d'érythème noueux persistant plus de 6 mois ont été décrits comme indice d'une tumeur sous-jacente.

Un phénomène de Raynaud, souvent asymétrique, d'apparition récente peut également être une manifestation paranéoplasique. D'après Naschitz et al. , le risque relatif de développer une maladie tumorale est plus élevé lors d'arthrite rhumatoïde prolongée (mise en évidence de gammapathie monoclonale lors de transformation maligne), lors de syndrome de Felty, de syndrome de Sjögren, de sclérose systémique, de dermatomyosite, de lupus érythémateux disséminé et d'arthrite temporale, mais non lors de polymyosite et de Polymyalgia rheumatica [54]. La mesure de marqueurs tumoraux n'est pas recommandée en raison de leur faible sensibilité et spécificité.

La fièvre est sans doute le syndrome paranéoplasique le plus souvent rencontré en pratique. La fièvre de Pel-Ebstein est classique, mais rare, lors de la maladie d'Hodgkin. Un hypernéphrome, un myxome de l'oreillette, un sarcome et bien d'autres tumeurs peuvent se manifester initialement par une fièvre inexpliquée.

L'ostéoarthropathie pulmonaire hypertrophique, souvent l'expression d'une maladie pulmonaire, de vices cardiaques cyanosants ou de maladie digestive chronique peut aussi survenir comme syndrome paranéoplasique (53).

Le syndrome de microangiopathie thrombotique est défini par l'association d'une anémie hémolytique mécanique avec une thrombopénie périphérique. Il s'agit d'un SPN rare. Il se voit surtout dans les néoplasies mammaires et gastriques. Il est souvent d'origine multifactorielle : agression mécanique par les embols tumoraux présents dans la circulation, mécanisme inflammatoire et activation de la cascade de coagulation. Il est à évoquer devant une altération de l'état général, une dyspnée avec des douleurs osseuses (54).

Conclusion

Le syndrome paranéoplasique peut précéder, apparaître simultanément ou après la découverte et le traitement d'une tumeur. Sa survenue, surtout s'il y'a un une manifestation clinique ou biologique évidente peut constituer un signe précoce qui permettra d'évaluer l'efficacité du traitement oncologique.

Même si les mécanismes physiopathologiques sont de mieux en mieux étudiés, beaucoup d'effort reste encore à fournir pour bien élucider les facteurs incriminés.

Références

1- Wemeau JL. Syndromes de sécrétions hormonales paranéoplasiques. AnnEndocrinol 2005;66:73-5.

2- Vanhouten, JN, Yu, N, Rimm, D, Et al. Hypercalcemia Of malignancy due to ectopic transactivation of the parathyroid hormone gene. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:580.

3- Ling PJ, A'Hern RP, Hardy JR. Analysis of survival following treatment of tumour-induced hypercalcemia with intravenous pamidronate (APD). Br J Cancer 1995; 72:206.

4- Vanata P. R. , Silava F. G. , Taylor W. E. , Costa J. C. 1983. Renal cell carcinoma and systemic amyloidosis. Demonstration of AA protein and review of the literature. Human Path 14 : 195-201.

5- Fraisse TC, Damigny A, di Castri A, de Wazieres B, Fourcade J. Rev Med Interne 2001; 22:1116–8.

6- Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. Curr Pharm Des 2001; 7:613–35.

7- A Servonnet, H Delacour, X Roux, C Dehan, V Gardet, C Morand, Fédération de biologie clinique,, Service de médecine interne, Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué, Bordeaux. Hypokaliémie sévère au cours d'un syndrome de Cushing paranéoplasique. Annales de biologie clinique. Volume 65, Numéro 4, 425-30. Juillet-Août 2007. Pratique quotidienne.

8- Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. J Oncol Pract. 2016 May;12(5):426-32.De Groot J WB, Rikhof B, Van Doorn J, et al. Nonislet tumour-induced hypoglycaemia : A review of the literature including two cases. Endocrine-Related Cancer 2007;14:979-93. 23 Proust-Lemoine E, Mitc

9- Reinhardt F. Paraneoplastische Syndrome in der Neurologie. Nervenheilkunde 2001;20:316–20.

10- Lamerz R, Hasholzner U, Stieber P, Voltz RD. Paraneoplastische Syndrome. Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums Tumorzentrum München, 2000. S. 26–9.

11- T. Meyer-Heim, M. Stäubli. Syndromes paranéoplasiques. Forum Med Suisse; 27 novembre 2002 : N 48 : 1139-45.

12- Pierre Godeau. Syndromes paranéoplasiques: des mécanismes très divers. Médecine thérapeutique. Volume 3, Numéro 9, 695, Novembre 1997, Editorial.

13- Josep Dalmau, Myrna R Rosenfeld. Overview of paraneoplastic syndromes of the nervous system. UpToDate 19. 3: septembre 2011.

14- Savage PA, Vosseller K, Kang C, et al. Recognition of a ubiquitous self antigen by prostate cancerinfiltrating CD8+ T lymphocytes. Science 2008; 319:215.

15- Sutton I, Winer JB. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. Clin Sci 2002;102:475–86.

16- Lovblad KO, Boucraut J, Steck AJ. Paraneoplastic subacute sensory Denny-Brown neuronopathy or anti- Hu syndrome: a classical paraneoplastic syndrome. Rev Med Suisse Romande 1995;115:421–6.

17- Kaiser R. Paraneoplastische neurologische Syndrome. Diagnostische und pathogenetische Bedeutung von Autoantikörpern. Nervenarzt 1999;70:688–701.

18- Keime-Guibert, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, Anti-Yo) with a combination of immunglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:479–82.

19- Thürig C, Zenhäusern R, Marti HP, Landtwing B. Auswirkungen von malignen Tumoren auf die Niere. Therap Umsch 2002;59:131–7.

20- Weiss P, O'Rourke ME. Cutaneous paraneoplastic syndromes. Clin J Oncol Nurs 2000;4:257–62.

21- Curth HO. Skinlesion and internal carcinoma. In: Andrade R, Gumport SL, Popkin GL, Reese TD, eds. Cancer of the Skin: Biology, Diagnosis, Management. Philadelphia: Lea & Febiger; 1976. p. 1308–41.

22- Bravermann IM. Skin manifestations of internal malignancy. Clin Geriatr Med 2002;18:1–19.

23- Patrick Cherin, Service de médecine interne I, Hôpital Salpetrière, Paris, France. Polymyosites et dermatomyosites. Médecine thérapeutique. Volume 13, Numéro 2, 122-34, Mars Avril 2007,Mise au point.

24- Sigurgeirsson B, Lindel FB, Edhag O,Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A populationbased study. N Engl J Med 1992 ;326 :363-7.

25- Hill CL, Zhang Y, Sigurgeisson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population based study. Lancet 2001; 357 : 96-100.

26- Cherin P. Myosites. In : Godeau P, Piette JC, eds. Traité de Médecine. Paris : Flammarion, 2004: 2387-93.

27- Alexanderson H, Lundberg IE. The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol 2005 ; 17 : 164-71.

28- Dastmalchi M, Nader G, Alexanderson H, et al. Resistance Exercise Improves Muscle Function and Reduces the Expression of Inflammation and Fibrosis Genes in Skeletal Muscle of Patients with Polymyositis or Dermatomyositis. San Diego : ACR, Novembre 2006.

29- Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high dose intravenous immune globulin, infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med 1993 ; 329 : 1993- 2000.

30- Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenousimmu- noglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. J Clin Invest 1994; 94: 1729-35.

31- Bourke JF, Keohane S, Long CC, Kemmett D, Davies M, Zaki I, Graham-Brown RA. Sweet's syndrome and malignancy in the U. K. Br J, Dermatol 1997; 137: 609 – 13.

32- Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. Kidney Int 1999;56:355–77.

33- Pascal R. R. , Iannaccone P. M. , Rollwagen F. M. , Harding T. A. ennett S. J. 1976. Electron microscopy and immunofluorescence of glomerular immune complex deposits in cancer patients. Cancer Res 36 : 43-47.

34- Beaufils H. Jouanneau C Chomette G1985. Kidney and cancer :results of immunofluorescence microscopy. Nephron 40 : 303-308.

35- Sawyer N. , Wadsworty J. , Winnen M. 1988. Prevalence, concentration and prognostic importance of proteinuria in patients with malignancies. B Med J 296 : 296-298

36- Puolijoki H. , Mustonen J. , Pettersson E. , Pasternack A. , Lahdensuo A. 1986. Proteinuria and haematuria are frequently present in patients with lung cancer. Nephrol Dial Transplant 4 : 947-950.

37- Emmanuelle Plaisier, Béatrice Mougenot, Brunot Moulin, Pierre Ronco. Glomérulopathies paranéoplasiques. Médecine thérapeutique. Volume 3, Numéro 9, 717-25, Novembre 1997, Revue : Syndromes paranéoplasiques.

38- Zech P. , Colon S. , Pointet P. H. , Deteix P. , Labeeuw M., Leitienne P. 1982. The nephrotic syndrome in adults aged over 60 : etiology, evolution, and treatment of 76 cases. Clin Nephrol 5 : 232-236.

39- Eagen J. W. , Lewis E. J. 1977. Glomerulopathies of neoplasia. Kidney Int 11 : 297-306

40- Mignon F. Beaufils H. Morel-Maroger L. Clauvel J. P. Valla D. Aubert P. 1982. Glomérulopathies au cours des affections malignes. In : Séminaires d'uro- néphrologie Pitié-Salpêtrière. Paris : Masson, 171-193.

41- Pai P. , Bone J. M. , McDicken I. , Bell G. M. 1996. Solid tumor and glomerulopathy. Q J Med 89 : 361-367.

42- Alpers C. E. , Cotran R. S. 1986. Neoplasia and glomerular injury. Kidney Int 30 : 465-473.

43- Mustonen J. Pasternack A. Helin H. 1984. IgA mesangial nephropathy in neoplastic diseases. Contr Nephrol 40 : 283-291.

44- Whitworth J. A. , Morel-Maroger L. , Mignon F., Richet G. 1976. The significance of extracapillary proliferation. Nephron 16 : 1-16.

45- Biava C. G. , Gonwa T. A. , Naughton J. L. , Hopper J. Jr. 1984. Crescentic glomerulonephritis associated with non-renal malignancies. Am J Nephrol 4 : 208-214.

46- Edgar J. D. M. , Rooney D. P. , McNamee P. , McNeill T.

A. 1993. An association between ANCA positive renal disease and malignancy. Clin Nephrol 40: 22-25.

47- Norris S. H. 1993. Paraneoplastic glomerulopathies. Sem Nephrol 13 : 258-272.

48- Wintrobe MM, et al. Clinical Hematology. Eighth edition. Philadelphic: Lea & Febiger; 1981. p. 1312–6.

49- Kaser A, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. Blood 2001; 98:2720–5.

50- Goldsmith GH. Hemostatic changes in patients with malignancy. Int J Hematol 2001;73:151–6.

51- Pandroni P, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med 1992;327:1128–33.

52- Fennerty T. Screening for cancer in venous thromboembolic disease. BMJ 2001;323:704–5.

53- Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. Semin Arthritis Rheum 1999;29:43–55.

54- Alhenc-Gelas M, Bidard FC. Cancer du sein et microangiopathies thrombotiques paranéoplasiques. Bull Cancer. 2021 Jul-Aug;108(7-8):730-739.

Les marqueurs tumoraux en cancérologie

A. El Omrani (1) , M. Darfaoui (1), M. Khouchani(1), A. Tahri(2)
1: Service D'oncologie Radiothérapie, CHU Mohamed VI - Marrakech
2:clinique de spécialisée Menara

Introduction

Les marqueurs tumoraux sont des molécules exprimées par des cellules tumorales et libérées dans l'organisme. Le clinicien dispose d'un grand nombre de marqueurs tumoraux pouvant l'aider dans la prise en charge du cancer à différentes étapes (dépistage, diagnostic, pronostic, suivi)mais il se confronte souvent à leur diversité et à la difficulté de leur utilisation.

Une meilleure compréhension de ces marqueurs, leur cinétique, leur sensibilité et spécificité est nécessaire pour rationaliser leur intégration dans la prise en charge globale de la maladie cancéreuse.

I- Généralités

A- Définition

Les marqueurs tumoraux (MT) sont des molécules biochimiques qui peuvent être détectées dans les cellules, les tissus ou les liquides biologiques (sang, urines, liquide pleural..). Leurs modifications qualitatives ou quantitatives peuvent indiquer la présence d'un processus malin , une progression tumorale mais aussi une réaction de l'organisme à la croissance d'un tissu tumoral.

Nous distinguons les marqueurs sériques recherchés dans les liquides biologiques et les marqueurs cellulaires ou tissulaires détectés par des techniques d'immunohistochimie ou d'amplification génique.

Dans ce chapitre nous ne détaillerons que les marqueurs sériques.

B- Historique

Depuis la première découverte de la protéine de Bence-jonesdans les urines des patients ayant un myélome en 1848. De nombreux marqueurs ont été découverts, notamment les Phosphatases acides prostatiques (PAP) en 1936, les Phosphatases alcalines (PAL) en 1940, puis l'Alpha Fœtoprotéine (AFP) en 1956 et l'Antigène carcino-embryonnaire (ACE) découvert par Gold et Freedman en 1965.

La technique de production des anticorps développée dès 1975 a permis d'identifier plusieurs marqueurs et d'améliorer leur sensibilité et spécificité. L'arrivée de l'amplification des gènes en 1985 a montré l'intérêt pronostique de l'hyperexpression de certains oncogènes.

C- Nature et classification

La majorité des marqueurs tumoraux sont des protéines ou des glycoprotéines. Ils peuvent être classés selon leur origine, nature biochimique, mode d'activité ou site d'action. Nous distinguons :

1- Antigènes Oncofœtaux (ACE, AFP)

Ce sont des protéines présentes normalement durant la période embryonnaire et fœtale et qui disparaissent à la naissance. Leur réapparition peut orienter vers la présence d'un processus tumoral.

2- Les Hormones et leurs métabolites (βHCG, thyroglobuline, calcitonine)

Ce sont des substances secrétées normalement par l'organisme pour exercer une fonction à distance. L'apparition, l'augmentation et/ou l'échappement aux mécanismes de régulation peuvent être liés à un cancer sous-jacent.

3- Les immunoglobulines monoclonales (IM)

Ce sont des protéines sécrétées par les plasmocytes et dosées dans le sérum. Ils ont un intérêt diagnostique et pronostique dans le myélome. Une concentration élevée reflète la masse tumorale.

4- Les enzymes (PAP, PSA, NSE)

Ce sont des protéines capables d'activer ou de catalyser des réactions chimiques intracellulaires puis libérées par la tumeur dans le milieu extracellulaire lors des divisions ou de mort cellulaire.

Bien que non spécifique, le taux d'une activité enzymatique peut aider à l'appréciation de la masse tumorale et son évolution sous traitement.

5- Les antigènes spécifiques d'organe (CA 15-3, CA 19-9, CA 125)

Généralement appelés CA (Carbohydrate Antigen), ce sont des glycoprotéines membranaires sécrétées par certaines cellules cancéreuses. Ils sont reconnus par des anticorps monoclonaux spécifiques.

De nouvelles techniques ont permis de détecter au sein de la cellule cancéreuse des fragments d'ADN spécifiques ou d'oncogènes et d'étudier le profil biologique de la tumeur et sa sensibilité à différents traitements.

D- Sensibilité et spécificité :

La sensibilité et la spécificité sont deux critères importants qui définissent la qualité diagnostique d'un marqueur tumoral et justifient son utilisation en clinique.

- **La sensibilité :** la proportion de malades porteurs d'une tumeur ayant le marqueur élevé : **vrais positifs (VP)**. Elle est plus grande si le taux de **faux négatifs (FN)** est petit. **TVP: VP/VP+FN**
- **La Spécificité :** la proportion de bien portants qui a une valeur normale du marqueur **(VN).** Elle est plus grande quand le taux de **faux positifs (FP)** est petit. **TVN:VN/VN+FP**

Les caractéristiques d'un MT idéal sont:

- Libéré par la cellule cancéreuse et non détectable en cas d'affections bénignes.
- Facilement détectable.
- Reflète la taille tumorale, le stade et l'évolution de la maladie cancéreuse
- Prédis le pronostic

Malheureusement ce MT idéal n'existe pas car aucun marqueur ne présente une sensibilité et une spécificité à 100%. Une augmentation n'est pas toujours synonyme de la présence de cellules cancéreuses dans l'organisme du faite de la variabilité biologique qui génère un chevauchement entre les FP et Les FN (Fig 1)

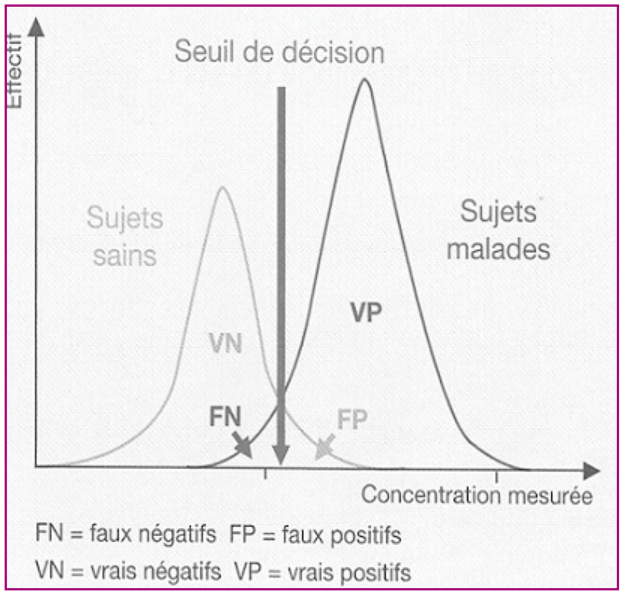


Fig 1 : variabilité biologique d'un MT

En pratique clinique c'est la valeur prédictive positive ou négative d'un test qui est importante. C'est-à-dire la probabilité d'être malade quand le test est positif (% des VP si test positif) ou non malade quand le test est négatif (% des VN si test négatif).

Valeur prédictive positive (VPP) Probabilité de maladie si test+ VPP:VP/VP+FP

Valeur prédictive négative (VPN) Probabilité de ne pas être malade si test- VPN:VN/VN+FN

Sensibilité (Se)	% de test + chez les sujets malades	Se : VP/VP+FN
Spécificité (Sp)	% de test – chez les sujets sains	Sp : VN/ VN+FP
Valeur prédictive positive (VPP)	Probabilité de maladie si test +	VPP : VP/VP+FP
Valeur prédictive négative (VPN)	Probabilité de ne pas être malade si test -	VPN :VN/ VN+FN

E- Dosage et cinétique d'un MT

La complexité du dosage des marqueurs est liée à la variabilité des résultats qui peut influencer les taux des marqueurs et donner des interprétations erronées. Cette variabilité peut être d'origine biologique en rapport avec l'état physiologique de l'individu (Age, sexe, comorbidité, habitudes toxiques…) et l'hétérogénéité de la population ou d'origine analytique qui dépend de la qualité et la conservation du prélèvement, des réactifs de capture et de mesure utilisés par les laboratoires d'où la nécessité d'une technique fiable et sensible et de réaliser le dosage dans le même laboratoire et avec la même technique.

La notion de **valeurs usuelles** (variation du PSA avec l'âge) et de **valeur seuil** (distinction entre sujets sains et malades) ont été contestées par les cliniciens et les biologistes en faveur de l'étude de la **cinétique du MT** qui a permis d'étudier de nombreux paramètres (demi-vie, Nadir, Temps de doublement,..) très utiles pour le suivi et l'évaluation de l'efficacité du traitement en clinique et la détection précoce des récidives, ainsi le patient devient **son propre témoin**.

L'évolution du taux d'un MT sous traitement est variable selon la croissance tumorale, la sensibilité au traitement et la modalité thérapeutique utilisée. Une chirurgie carcinologique entraine la disparition de toutes les cellules tumorales et par conséquence la négativation du MT alors qu'une cure de chimiothérapie ou une fraction de radiothérapie détruit une proportion variable des cellules. La cinétique d'élimination des MT se fait selon une ou la combinaison de plusieurs exponentielles décroissantes. (Fig 2)

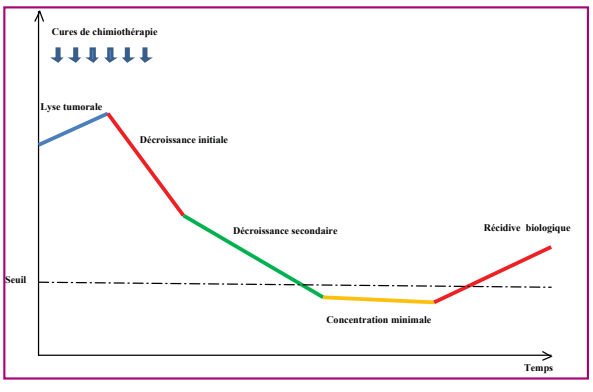


Fig 2: Profil de la cinétique d'un MT sous chimiothérapie

Syndrome de lyse tumorale : Augmentation transitoire du marqueur en phase initiale d'un traitement systémique due au relargage du marqueur lié à la lyse tumorale (effet pointe).

Décroissance initiale : elle est exponentielle et caractérisée par le temps de demi-vie (T ½), lié à la sensibilité tumorale

Seconde composante de décroissance : Ralentissement de la vitesse de décroissance liée à une libération résiduelle du marqueur tumoral.

Concentration minimale : C'est un indicateur de maladie résiduelle (Nadir)

Récidive biologique : Elévation exponentielle du marqueur.

II- Indications

A- Dépistage

Aucun marqueur tumoral n'a une sensibilité ni une spécificité suffisante pour être utilisé comme technique de **dépistage de masse** du cancer chez une population asymptomatique. Par ailleurs un **dépistage ciblé** chez une population à risque peut être discuté en cas de cancer héréditaire (calcitonine dans le cancer médullaire de la thyroïde), ou dans une population à haut risque de cancer (AFP dans l'hépatocarcinome chez les cirrhotique). L'exemple du PSA dans le cancer de la prostate reste un sujet de débat entre les américains qui le recommandent dès l'âge de 50 ans, alors que l'association française des urologues est pour un dépistage individuel car il est associé à une augmentation d'incidence avec possibilité de sur traitement sans amélioration de la survie. Dans le cadre d'un dépistage individuel le patient doit être informé des risques et des possibilités thérapeutiques.

B- Diagnostic

Pour la plupart des cancers, le diagnostic repose sur la confirmation histologique au terme d'une démarche diagnostique (interrogatoire, clinique, imagerie, biologie) sans le recours à de MT qui n'ont ni la spécificité, ni la sensibilité suffisantes pour confirmer de diagnostic. Néanmoins quelques

marqueurs ont un intérêt diagnostic reconnu :

- AFP dans les hépatomes malins et les tumeurs testiculaires à différenciation vitelline
- Catécholamines et neuroblastome.
- Immunoglobuline monoclonale et myélome.

Exceptionnellement l'élévation d'un MT peut suffire à poser le diagnostic dans:

- Le cancer médullaire de la thyroïde en présence d'un nodule thyroïdien:Calcitonine
- Le cancer testiculaire chez l'homme ou le choriocarcinome chez la femme : HCG

C - Stadification et Pronostic

L'intégration des MT dans le bilan d'extension est très utile et peut constituer un facteur pronostique fiable.

- Un taux de PSA supérieur à 100ng/ml est évocateur d'une maladie métastatique
- AFP et carcinome hépatocellulaire, Immunoglobulines et myélome

La concentration initiale des MT peut même orienter le choix thérapeutique dans certains cancers: AFP, HCG et LDH dans les tumeurs germinales non séminomateuses.

D - Suivi

Le dosage des MT est reconnu comme un élément fondamental de surveillance après traitement dont l'objectif principal est la détection précoce d'une récidive avant l'apparition des signes cliniques.

Bien que toutes les recommandations actuelles (ASCO, ANAES) précisent de ne pas utiliser les MT dans la surveillance post thérapeutique par manque de preuve de bénéfice en terme de survie globale et de qualité de vie sauf dans certaines situations particulières (PSA dans le cancer de prostate, HCG dans le cancer du testicule ou en cas de choriocarcinome...), il y a une base scientifique à détecter précocement une récidive qui sera plus facile à traiter vu le développement des modalités thérapeutiques (chirurgie, nouvelles molécules de chimiothérapie, thérapie ciblée, nouvelle technique de radiothérapie). Une récidive biologique est définie généralement par l'élévation exponentielle du marqueur sur 3 dosages consécutifs.

III- Les principaux marqueurs sériques

Les avantages et les limites des principaux marqueurs tumoraux sont décrits dans les paragraphes qui suivent.

CA 125 :

- Nature : Glycoprotéine de plus de 200 kDa, présente sur 80 % des cellules des tumeurs épithéliales de l'ovaire.
- Indication : Tumeurs épithéliales de l'ovaire surtout séreuses.
- Valeur de référence: **< 35ng/ml.**
- La demi-vie est d'environ 2 semaines.
- Se et Sp: très peu spécifique du cancer de l'ovaire. Il peut être augmenté dans d'autres cancers (sein, digestifs, bronchiques) et aussi dans des circonstances bénignes (1er trimestre de grossesse, endométriose et toute cause d'inflammation péritonéale..).
- *Intérêt clinique :*
  - Dépistage: pas d'intérêt
  - Diagnostic: augmenté dans 60 à 80 % des cancers de l'ovaire mais ne peut être considéré comme marqueur de diagnostic s'il est utilisé seul.
  - Pronostic et surveillance: plusieurs études ont montré l'intérêt pronostique du CA 125 et la bonne corrélation entre le taux et le grade, le stade, la masse tumorale. Un taux < 30 ng/mL est associé à une meilleure survie.

ACE (Antigène carcino embryonnaire)

- Nature : Glycoprotéine oncofœtale de 180 kDa de la famille des molécules d'adhésion intracellulaire normalement sécrété par l'intestin, le pancréas et le foie fœtal pendant les deux premiers mois de grossesse
- Indication: cancer colorectal
- Valeur de référence : < 4ng/ml **2 à 8 jours**.

- La demi-vie :
- Se et Sp: élévation non spécifique jusqu'à 12 à15 ng/ml chez le fumeur, en cas de pathologie pulmonaire (pneumopathie inflammatoire) et digestive (rectocolite hémorragique) et dans d'autres adénocarcinomes (sein, poumon, estomac, pancréas)
- Intérêt clinique : il ne convient pas pour le dépistage ni pour le diagnostic précoce du cancer colorectal mais il a un intérêt pronostique dans la maladie métastatique et dans l'évaluation de la réponse au traitement. Son dosage systématique n'influence pas la prise en charge thérapeutique et il est optionnel dans la surveillance des cancers colorectaux opérés (tous les 3 mois durant les 3 premières années) pour détecter une rechute précoce.

CA 19-9 :

- Nature: Glycoprotéine de type mucine, exprimée par les cellules des muqueuses et fait partie des antigènes BG du système Lewis
- Indication : Marqueur principal des cancers du tractus gastro-intestinal et en particulier dans le cancer du pancréas et des voies biliaires
- Valeur de référence: <35 U/l
- La demi-vie: 4 à 8 jours
- Se et Sp: élevé en cas de cancer colorectal, de cancer de l'estomac, de cancer de l'ovaire et dans certaines affections bénignes : hépatite, pancréatite, diabète, mucoviscidose.
- Intérêt clinique: Chez les sujets du groupe sanguin Lewis (environ 10% de la population) le taux de CA 19.9 est nul et donc inexploitable. Il n'a pas d'intérêt dans le dépistage ni le diagnostic mais il permet le suivi thérapeutique des patients traités pour adénocarcinome du pancréas ou cholangiocarcinome.

CA 15-3

- Nature: Protéine de différentiation de l'épithélium mammaire et épitope du produit du gène MUC1 dont le poids moléculaire est élevé > 105 dalton
- Indication: cancer du sein
- Valeur de référence: < 30 U/ml
- La demi-vie: 4 à 8 jours
- Se et Sp: Elévation non spécifique en cas d'ascite, péritonite ou pathologies bénignes du sein, du foie, des voies biliaires et dans d'autres cancers (ovaire, poumon, foie)
- Intérêt clinique : il a une faible sensibilité et une faible spécificité pour l'utiliser dans le dépistage précoce ou le diagnostic. Son intérêt principal est le suivi du traitement du cancer du sein métastatique

HCG (Hormone Chorionique Gonadotrope)

- Nature : hormone polypeptidique de 35 kDa, composée de 2 chaines alpha et la chaine beta la plus importante en cancérologie. Elle est secrétée normalement chez la femme enceinte par les cellules syncitiotrophoblastiques du placenta
- Indication: les tumeurs testiculaires non séminomateuses , les tumeurs germinales de l'ovaire et les tumeurs trophoblastiques du placenta.
- Valeur de référence: < 10m UI/ml
- La demi-vie plasmatique du β HCG est de 36 à 48h
- Se et Sp: élévation physiologique uniquement pendant la grossesse
- Intérêt clinique : élément capital en diagnostic et pour la surveillance avant, en cours et après le traitement des tumeurs germinales et les tumeurs trophoblastiques placentaires. Il a aussi un intérêt pronostique dans les tumeurs germinales non séminomateuses métastatiques.

α-foeto protéine (AFP)

- Nature : L'AFP est une glycoprotéine produite normalement par le foie fœtale, l'épithélium gastro-intestinal et le sac vitellin.
- Indication : l'hépatocarcinome et les tumeurs testiculaires non séminomateuses (tumeur du

sac vitellin) et certains cancers de l'ovaire

- Valeur de référence: < 12 U/l
- La demi-vie: 4 à 7 jours.
- Se et Sp : L'AFP n'est pas spécifique des tumeurs germinales et de l'hépatocarcinome, il peut être élevé en cas de cancer de l'estomac, de cholangiocarcinome, et aussi dans les maladies hépatiques chroniques et durant la grossesse.
- Intérêt clinique: il n'est plus recommandé d'utiliser AFP comme moyen de dépistage du CHC chez les populations à risque vu sa sensibilité faible et son apport à coté de l'échographie semestrielle chez les patients cirrhotiques. Par ailleurs il a un intérêt dans l'élaboration de score pronostique une fois le diagnostic de carcinome hépatocellulaire est confirmé et dans le suivi post thérapeutique.

PSA (Prostate Specific Antigene):

- Nature : est une protéase sérique de 35 kDa présente uniquement dans les tissus de la prostate.
- Indication: adénocarcinome de la prostate
- Valeur de référence : < à 2,5ng/ml chez l'homme jeune et de 4 ng/ml dans la population générale. La valeur normale augmente avec l'âge. l'adaptation des valeurs normales en fonction de l'âge est nécessaire. L'utilisation d'autres paramètres : PSA libre, la densité de PSA (concentration par rapport au volume de la prostate) ou la vélocité du PSA visent à accroître la sensibilité et la spécificité du test.
- La demi-vie est de 3 jours
- Se et Sp: l'élévation est non spécifique dans les prostatites, l'hypertrophie bénigne de la prostate, après une palpation de la prostate, une cystoscopie, une biopsie ou une prostatectomie trans-urétrale.
- Intérêt clinique : le dépistage dans la population générale n'est pas recommandé actuellement. Son dosage systématique chez la population âgé de plus de 50 ans aux USA a augmenté de manière significative le nombre de cancers de la prostate dans sa forme précoce dans l'espoir d'augmenter le nombre de patients que l'on pourrait guérir par un traitement locorégional.
- En diagnostic l'association d'un toucher rectal et le dosage du PSA offre des meilleures chances de détection correcte et permet d'éviter des biopsies prostatiques inutiles
- En cours et après traitement : l'augmentation du PSA lors de deux dosages successifs à quelques semaines d'intervalle signifie que des cellules cancéreuses sont devenues résistantes ou qu'il existe une récidive biologique et chez un patient sous hormonothérapie on parle d'un cancer résistant à la castration.

Calcitonine

- Nature : hormone polypeptedique de moins de 5kDa, sécrétée par les cellules C de la thyroïde
- Indication : très bonne sensibilité diagnostique (90-100%) pour le cancer médullaire de la thyroïde
- Valeur de référence: < 10 pg/mL
- La demi-vie est de **quelques heures**
- Se et Sp: Elle est élevée en cas d'insuffisance rénale, de thyroïdite, d'hypercalcémie ou dans les tumeurs neuroendocriniennes dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique
- Intérêt clinique: Le diagnostic chez la population à risque (CMT familiale), la surveillance des patients porteurs de la mutation proto-oncogène Ret et la détection précoce des récidives. l'augmentation de calcitonine n'implique pas systématiquement un traitement médical surtout si l'élévation est modérée et le patient est asymptomatique.

Thyroglobuline

- Nature: Glycoprotéine.
- Indication: cancers folliculaires et papillaires de la thyroïde
- Valeur de référence: < 25 ng/ml
- La demi-vie: un jour
- Se et Sp: Taux élevé dans les maladies bénignes de la thyroïde.
- Intérêt clinique: Le suivi et la détection des récidives

Enolase neurone spécifique

- Nature : Isoenzyme γeno lase
- Indication : Carcinomes bronchiques à petites cellules
- Valeur de référence < 12.5 ng/ml
- Se et Sp : Elévation non spécifique dans la pathologie pulmonaire bénigne, phéochromocytome, neuroblastome.
- Intérêt clinique : Pas d'intérêt dans le diagnostic mais une bonne corrélation entre le taux et l'extension de la maladie.

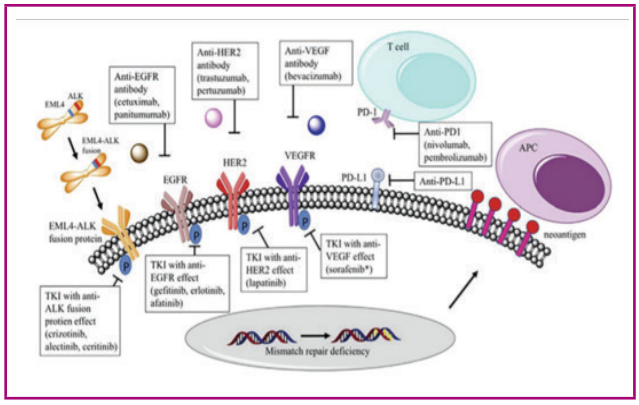
IV- Marqueurs cytologiques et tissulaires :

Les marqueurs cytologiques de différenciation contribuent à une meilleure précision diagnostique des lésions (cytokératines, vimentine, desmine, NSE, PSA, Récepteurs hormonaux..).

L'étude des cellules tumorales circulantes (CTC), initialement décrites par l'australien Thomas Ashworth en 1869, a permis aux cliniciens d'identifier un groupe à haut risque de maladie métastatique et d'indiquer des traitements adjuvants.

Grâce à la biologie moléculaire et une meilleure compréhension du processus de la carcinogenèse et la croissance tumorale, d'autres biomarqueurs tumoraux ont été intégrés dans la prise en charge de certains cancers.

- HER2 (Her2/neu, erbB-2) et cancer du sein : Trastuzumab
- KRAS et cancer colorectal: Ac anti EGFR: Cetuximab, panitumumab
- EGFR et cancer bronchique non à petites cellules: Inhibiteurs de Tyrosine kinase: Erlotinib, Gefitinib



Exemples de biomarqueurs dans les cancers : sein, poumon et colorectal

Le développement d'autres technologies des dernières années : Etudes génomiques, épigénétiques, protéomiques qui s'intéressent au génotype plutôt qu'au phénotype cancéreux classique, a permis d'aborder d'autres domaines en cancérologie que le diagnostic et le pronostique tels que :

- La classification moléculaire et génomique des cancers
- Définir des groupes pronostiques et adapter le traitement au niveau de risque
- Définir des cibles thérapeutiques et proposer des traitements de nouvelle génération plus efficace et moins toxique
- Identifier des facteurs prédictifs de réponse et les mécanismes de résistance aux traitements ainsi que les modifications que subit le processus tumoral et qui peuvent influencer son évolution, son pronostic et aussi son traitement.
- Une meilleure compréhension du rôle de l'immunité dans la lutte contre les cellules cancéreuses et l'intégration de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer.
- Développer une médecine de précision en cancérologie à la base de traitement personnalisé
- L'intégration de la génétique dans la médecine préventive de certain cancer (mutation BRCA 1&2 et cancer du sein et l'ovaire)

Cancer du sein Biomarqueurs tumoraux

Cancer du sein	Biomarqueurs tumoraux
Diagnostic	Marqueurs de prédisposition au cancer : BRCA 1 & 2
Classification moléculaire/groupe pronostique	Etude de la signature génétique (Mammprint et OncotypeDx…)
Pronostic	Her 2neu : mauvais pronostic en l'absence de traitement anti Her2
Prédictif de réponse	Her2neu sur exprimé est facteur prédictif de réponse au anti HER2
Marqueur de réponse	La régression du CA 15_3 : signe précoce de la réponse tumoral
Marqueur de résistance	Mutation ESR1 et résistance aux inhibiteurs d'aromatase

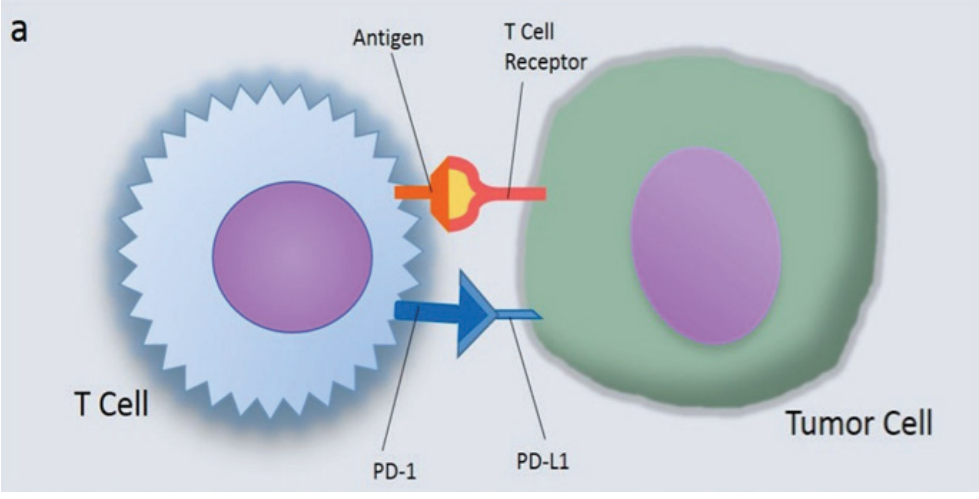
Exemple du développement des biomarqueurs dans le cancer du sein

L'introduction des inhibiteurs des checkpoints a révolutionné la prise en charge des formes avancées de certains cancers bien que les groupes qui en bénéficient restent peu nombreux et leur utilisation nécessite des éléments prédictifs de leur efficacité.

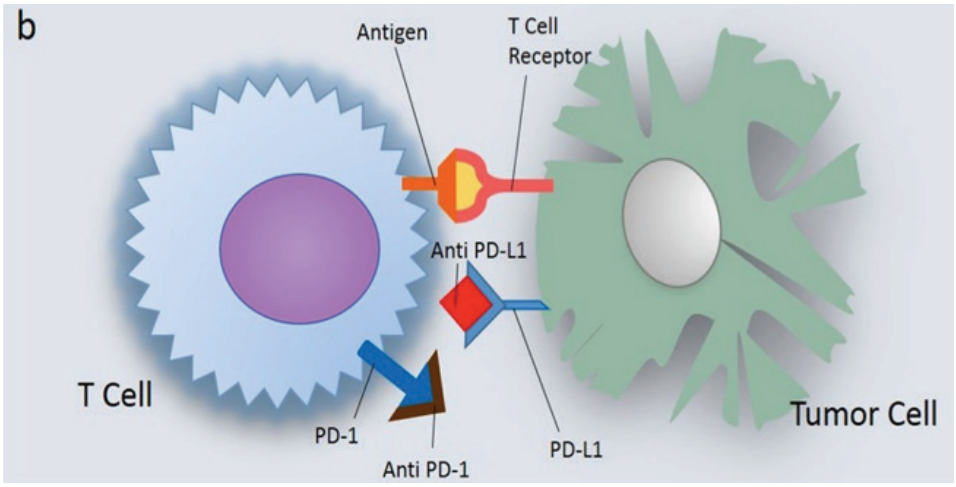
Plusieurs voies sont en cours de développement et/ou de validation (PD-L1, mutational burden, TILs, neutrophil/lymphocyte ratio, LDH, miRNA, and microbiota). Le plus utilisé actuellement et qui a donné des résultats cliniques est le PD-L1.

La Charge mutationnelle tumorale, serait responsable de production de « néoantigènes » qui sont spécifiques aux cellules tumorales. Exprimés à la surface des cellules tumorales suivi de leur reconnaissance immunitaire par les lymphocytes, ces antigènes offrent une potentielle cible plus sensible à l'action de l'immunothérapie (exemple : la charge mutationnelle élevée dans le mélanome spécialement le desmoplastique est un élément prédicteur de bonne réponse et de bon pronostic sous ipilimumab et pembrolizumab).

De même l'infiltration des tissus tumoraux par des lymphocytes T CD8/CD4 et étudiée par immunohistochimie témoignait d'une activation et régulation du système immunitaire et serait un facteur prédictif de réponse à un anti PD1 et aussi pronostic.



A : Inhibition de l'action des lymphocytes T contre les cellules tumorales



B : Réactivation de l'action des LT contre les cellules tumorales grâce à anti PD1 et PDL1

V- Recommandations et bonnes pratiques :

Le dosage des marqueurs biologiques est devenu une prescription clinique courante. La difficulté que posent le dosage et l'interprétation des résultats, les décisions thérapeutiques qui en résultent ainsi que les contraintes économiques sont à la base de quelques recommandations de bonnes pratiques cliniques:

L'utilisation qui est recommandée pour les marqueurs :

- L'évaluation de la réponse thérapeutique (critères RECIST) et la détection précoce d'une récidive
- L'étude de la cinétique d'élimination d'un marqueur est mieux que le dosage statique.
- 2 règles: un marqueur normal ne veut pas dire que le patient est indemne , et un marqueur anormal n'est pas synonyme d'un cancer, d'où l'intérêt d'interpréter le résultat en fonction du contexte clinique et des résultats des autres examens.
- Toujours contrôler un résultat anormal (antériorité).
- Eviter le dosage simultané de plusieurs marqueurs sauf pour les cancers dont le primitif est inconnu ou devant une tumeur hétérogène (tumeur germinale)
- Pour un même malade, faire toujours doser le marqueur dans le même laboratoire et avec la même technique.
- Adapter le rythme de monitorage ou de surveillance au risque de récidive et au délai moyen d'apparition de ces récidives.

Conclusion

L'utilisation fréquente des MT sériques a un impact médicoéconomique important mais aussi une source de confusion et d'angoisse du patient et du praticien.L'interprétation des résultats du dosage doit se faire toujours selon le contexte clinique et les données des examens paracliniques.

Les biomarqueurs tissulaires sont devenus un outil clé en médecine de précision en cancérologie. En plus de leurs intérêts diagnostique et pronostique, Ils nous permettent aussi de sélectionner le bon médicament au bon patient.

À l'heure ou le développement d'une thérapie individuelle reste l'objectif clé du monde médical, sa réalisation nécessite des progrès dans la découverte de biomarqueurs et de longues études pour la validation de leur intégration dans les stratégies thérapeutiques optimisées. De ce fait, Il est important que les organismes de réglementation, les cliniciens et les scientifiques établissent des collaborations pour relever les défis de ce challenge pour le bien de la science et des patients.

Principales Indications des principaux marqueurs tumoraux sériques

			Utilisation cliniqe				
Localisation	Histologie	MT	Diagnostic	Stade	Pronostic	Surveillance	Faux positif
Prostate	adénocarcinome	PSA	--	+	++	+++	Prostatite, manipulation de la prostate
Colorectal	adénocarcinome	ACE	--	--	++	+++	Tabagisme, Pathologies bénignes : digestive, pulmonaire, Insuffisance rénale
Pancréas	adénocarcinome	CA19-9	+	--	+	++	Pancréatite, Cholécyistite, Cirrhose
Sein	adénocarcinome	CA15-3	--	--	+	+++	Hépatites, cirrhoses
Poumon	CNPC CPC	ACE cyphra21-1 NSE	+ +	0 +	+ ++	+++ +++	Idem Pathologie pulmonaire bénigne
Estomac	adénocarcinome	ACE CA19-9 CA72-4	-- -- --	-- -- --	-- -- --	++ +++ +++	Idem Idem Pancréatite, cirrhose, pneumopathie
Thyroïde	Différencié médullaire	Thyroglobuline Thyrocalcitonine	-- ++	-- ++	-- ++	++ +++	Thyroïdites, nodule thyroïdien, basedow Hyperparathyroïdie, insuffisance rénale
Ovaire	Epithélial	CA-125	--	--	++	+++	Hépatopathie, pancréatite, pleurésie, ascite
Col de l'utérus	Carcinome épidermoïde	SCC	--	--	--	++	Dermotoses bénignes néphropathies, cirrhose, pancreatite
Foie	Hépatocarcinome	AFP	++	--	--	+++	Hépatopathies bénignes
Testicule/ Ovaire	Non séminomateux séminome	AFP HCG LDH HCG	++ ++	++ ++	+++ +++	+++ +++	Idem grossesse

Références Bibliographies

1. ASCO SEP 7th edition 2020 SBN: 978-1-951909-00-0
2. Abeloff's clinical oncology, sixth edition, 2020; SBN: 978-0-323-47674-4
3. American society of clinical oncology. Clinical practiceguidelines for the use of tumor markers in breast andcolorectalcancer.Jclinoncol.1996;14/10:2843-2877
4. Manual of clinical oncology 8th edition 2018 ISBN 9781496349576
5. Charles Caldwell Jr, Cory E. Johnson, V. N. Balaji, Govardhan A. Balaji, Richard D. Hammer &Raghuraman KannanIdentification and Validation of a PD-L1 Binding Peptide for Determination of PDL1 Expression in Tumorshttps://doi.org/10.1038/s41598-017-10946-2
6. B. You : Principaux marqueurs circulants utilisables encancérologie. Oncomagazine - trimestrieldécembre2007- vol. 1–n°¾
7. Cahier de formation biologie médicale : les marqueurs-tumorauxsériquesdestumeurssolidesnr32; 2005
8. DBellet:Utilisationraisonnéedesmarqueurstumoraux. Akosencyclopédiepratique demédecine 2-0120
9. J. M. Riedinger ; N. Eche2 : cinétique des marqueurstumoraux au quotidien : Mises en situation. Spectrabiologien°152; mai 2006
10. J.M. Riedinger, A.S. Gauchez : les marqueurs tu morauxcirculantsdanslecancerdusein,observations, recommandations, perspectives, médecine nucléaire -imageriefonctionnelleetmétabolique-2002-vol.26-n°1
11. M.Bernardeaumozer,s.Chaussade:Placedesmarqueurs enCancérologiedigestive
12. N.Eche,M.F.Pichon, V. Quillien, G. Gory-Delabaereg Et al. [standards, options and recommendations fortumormarkersincolorectalCancer]. Bullcancer2001; 88:1177-206
13. P.S.Frenette,M.P.Thirlwell,J.S. Shuster. Thediagnostic-valueofca 27-29,ca15-3, mucin-likecarcinomaantigen, Carcinoembryonic antigen and ca 19-9 in breast and-gastrointestinal malignancies. Tumourbiol 1994 ; 15 : 247-54.
14. Y.Humblet:Intérêtdequelquesmarqueurstumoraux. Louvainmed.121: 328-331,2002.

Dépistage et prévention des cancers

M. Moukhlissi1, A. Ben sghier1, S. Samba1, T. Bouhout2, FZ. Terrab1, M.A. Guerouaz1, S. Berhili1, L. Mezouar1

1- Service d'Onco-Radiothérapie, Centre d'Oncologie HASSAN II, CHU MOHAMMED VI, Université MOHAMMED Premier, OUJDA

2- Service de Chirurgie Oncologique, Centre d'Oncologie HASSAN II, CHU MOH AMMED VI, Université MOHAMMED Premier, OUJDA

Définitions

Le dépistage est une démarche qui consiste à reconnaitre dans une population apparemment saine, en dehors de tout signe d'appel, les individus présentant une affection encore asymptomatique; il permet ainsi de séparer la population saine de la population non saine

Alan S. Morrison définit le dépistage comme «l'examen d'individus asymptomatiques pour déterminer leur probabilité d'avoir la condition qui fait l'objet du dépistage. Les individus dont la probabilité d'être atteints est suffisamment élevée sont ensuite soumis à des investigations diagnostiques complètes. Les individus avec la condition sont alors traités» [1]

Le dépistage vise à modifier l'histoire naturelle de l'affection dépistée (réduire la durée d'évolution et ses conséquences). Concernant le cancer le but du dépistage est de guérir le cancer en détectant la tumeur maligne, ou sa lésion précurseur, à un stade précoce avant l'apparition des symptômes, moment où le traitement du cancer est le plus efficace.

Selon l'OMS (1948),la prévention est l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps» elle est classée en trois catégories :

- Primaire=Elle s'adresse aux sujets sains, pour promouvoir ou maintenir leur santé
- Secondaire= dépistage
- Tertiaire= soins palliatifs

Les différents types de dépistage

1. Le dépistage organisé

C'est un examen proposé à la population générale définie seulement en terme de sexe et d'âge, sans symptôme ni facteur de risque particulier.

Une pathologie se prêtant au dépistage organisé s'il remplit les dix critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'un dépistage organisé [2]:

- La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.
- Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
- Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles.
- La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.
- Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe.
- L'épreuve utilisée est acceptable pour la population.
- L'histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.
- Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.
- Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
- La recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

2. Le dépistage individuel

C'est un dépistage à l'initiative du patient dès lors qu'il y a un symptôme ou un antécédent familial.

3. Ciblé ou sélectif (personnalisé) versus non ciblé

Le dépistage ciblé peut s'appliquer aux patients présentant des facteurs de risque de cancers ; ces patients particuliers sont alors exclus du dépistage organisé et bénéficient d'un dépistage ciblé, comme par exemple :

- L'utilisation de la coloscopie et non du test immunologique pour les patients à haut risque de cancer du côlon.
- Une IRM mammaire et non mammographie chez les femmes avec mutations germinales de BRCA....

Caractères nécessaires à la bonne réalisation d'un dépistage

Le dépistage doit être :

- Discriminant : permet de séparer la population saine de la population malade (valeur informationnelle)
- Adapté : correspond à une affection fréquente et grave
- Utile : doit aboutir à la confirmation du diagnostic, doit déboucher sur une action. Autrement dit, le dépistage doit être justifier par le traitement
- À la portée du corps social: doit être supportable par la collectivité
- Acceptable par la population

Tests de dépistage

Technique spécifique (questionnaire , examen clinique ,examen paraclinique..)utilisé pour aider à identifier des personnes avec une maladie.

Les tests de dépistage sont différents des tests de diagnostic, même s'ils utilisent parfois les mêmes techniques.

En effet Le but d'un test de diagnostic est d'affirmer ou d'infirmer l'existence d'une pathologie; alors que l'objectif d'un test de dépistage est d'identifier une sous-population plus à risque de développer une maladie que la population générale, afin de l'intégrer dans une filière de soins appropriée. En cas de test positif, il est impossible d'affirmer que la personne est malade. Pour cela, un acte diagnostic doit être réalisé. [3]

La performance d'un test de dépistage est basée sur la sensibilité (la proportion d'individus malades avec un test positif),la spécificité(la proportion d'individus non malades avec un test négatif),ainsi que les valeurs prédictifs positives (la proportion d'individus avec un test positif qui ont la maladie) et négatives(la proportion d'individus avec un test négatif qui n'ont pas la maladie).

En termes pratiques, une faible sensibilité du test implique une forte proportion de faux-négatifs (individus malades et testés négativement). Une faible spécificité implique une forte proportion de faux-positifs (individus indemnes et testés positivement).

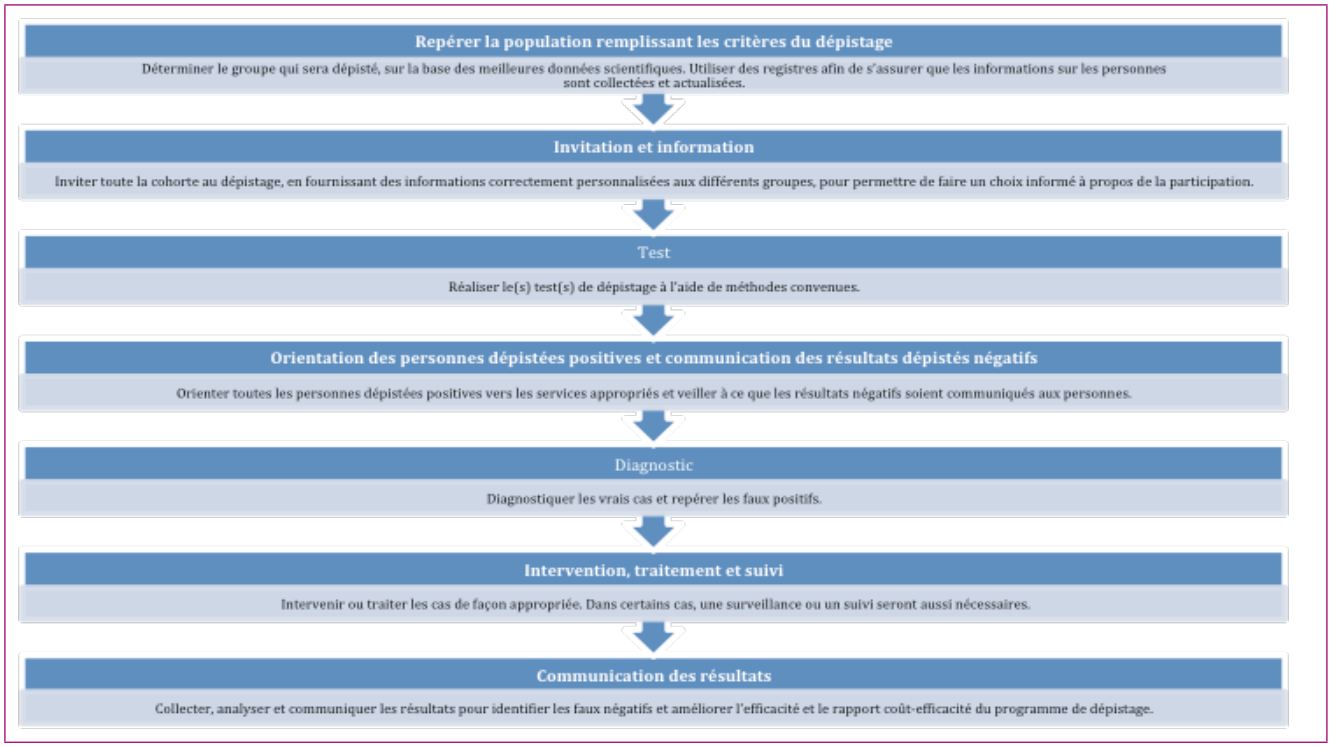
Les performances d'un test de dépistage sont estimées en le comparant à un examen de référence (gold standard). Ce dernier, en général un test diagnostique, peut être lui-même sujet à des erreurs (faux-négatifs et faux-positifs) quand il est comparé à une réalité de qualité supérieure (autopsie, pièces pathologiques). Ainsi, l'estimation de la sensibilité n'est qu'une comparaison entre la sensibilité d'un test de dépistage par rapport à un autre test (typiquement, un test diagnostique).

Principes d'organisation et d'évaluation du dépistage [1,4,5,6,7,8]

a. Programme de dépistage

Un programme de dépistage n'est pas un simple test, mais tout un processus, qui commence par le repérage des personnes remplissant les critères du dépistage, et qui prend fin lorsque les résultats sont communiqués. La figure 1 ci-dessous montre ce processus, simplifié à ses étapes essentielles. Le programme de dépistage ne sera efficace que si toutes les parties du processus sont présentes.

Figure 1 : Efficacité du programme de dépistage



L'efficacité est idéalement déterminée en comparant des individus en deux groupes randomisés, avec et sans dépistage. La façon de mesurer l'efficacité doit être définie initialement et dépend de l'objectif du dépistage (réduction de la mortalité, réduction de la morbidité, réduction des coûts, etc.).

Risque lié au dépistage

S'il est communément admis qu'un traitement ne peut être prescrit sans preuve d'efficacité, il est moins usuel de ne considérer un dépistage que s'il a montré une preuve formelle d'efficacité.

b. Biais des mesures de l'efficacité

Malgré la vaste littérature disponible, l'utilisation de mesures non valides pour juger de l'efficacité d'un programme de dépistage reste fréquente. En 2006, la publication dans le New England Journal of Medicine des résultats d'une étude de cohorte internationale sur l'efficacité du dépistage du cancer du poumon par scanner à faible dose a été suivie par la publication (en plus de trois erratums) de multiples lettres aux éditeurs, commentaires et papiers de revue. Ces réactions dénonçaient les biais inhérents à la mesure d'efficacité utilisée (taux de survie à cinq ans). Trois d'entre eux sont rappelés ci-dessous.

Biais du temps de devancement (Lead time bias)

Si le temps de devancement est une condition nécessaire de l'efficacité d'un dépistage, il ne peut être utilisé comme critère de réussite d'un programme car il n'entraîne pas nécessairement une réduction de la mortalité. De fait, tous les dépistages, même inefficaces en termes de réduction de la mortalité, entraînent un temps de devancement. Comme le montre la figure 1, les personnes diagnostiquées précocement ne vivront pas forcément plus longtemps que celles diagnostiquées tardivement. Dans ce sens, le temps de devancement est une mesure biaisée de la survie. C'est pourquoi, les études comparent la mortalité des groupes avec et sans dépistage pour obtenir une mesure valide de l'efficacité.

Biais de sélection pronostique (Length-time bias)

Ce biais se rapporte au fait que le dépistage détecte préférentiellement les lésions présentant une longue phase préclinique, c'est-à-dire évoluant lentement, moins agressives et avec un meilleur

pronostic. La randomisation, qui équilibre la variabilité des vitesses d'évolution des lésions dans les groupes comparés, permet de diminuer le biais de sélection pronostique.

Biais de surdiagnostic (Overdiagnosis)

Le biais de surdiagnostic est un cas extrême du biais de sélection pronostique. Certaines lésions diagnostiquées dans le cadre d'un dépistage ne se seraient jamais manifestées cliniquement en l'absence de dépistage parce qu'elles n'évoluent que très lentement, voire pas du tout. Un certain nombre d'individus sont donc inutilement traités parce qu'on a diagnostiqué une condition non évolutive.

Exemples de dépistage et prévention primaire

A- Cancer du sein

Selon le RCGC (registre du cancr du grand casablanca), l'incidence du cancer du sein est de 36,4, ce chiffre reste toute fois plus faible à celui observé dans les pays à haut niveau de vie comme la France (101,05) et les Etats Unis où les taux d'incidence sont les plus élevés (124) (9).

Actuellement deux systèmes de dépistage du cancer du sein coexistent :

Le dépistage par mammographie sur prescription individuelle du médecin (généraliste ou gynécologue) dit dépistage spontané (ou DS).

Le dépistage organisé (ou DO) qui consiste à inviter les femmes de 50 à 74 ans à pratiquer une mammographie tous les 2 ans. Chaque examen mammographique est interprété par deux radiologues celui qui réalise l'examen et un deuxième lecteur (qui ne connaît pas la patiente).

Il est également possible de s'aider de l'échographie mammaire afin de mieux préciser une anomalie radiologique ou clinique.

Les expériences et publications des campagnes de dépistage en Europe et aux Etats-Unis semblent montrer que les bénéfices du dépistage sont supérieurs à ses inconvénients.

Seule situation un peu à part, les patientes à haut risque de cancer du sein, comme celles porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1 & 2, celles issues de familles avec nombreux antécédents de cancer du sein qui peuvent bénéficier d'une surveillance plus rapprochée avec mammographie annuelle voire examen par IRM.

Au Maroc le plan cancer prévoit une stratégie de détection précoce aux centres de référence de la santé reproductive (CRSR). Il est prévu 30 centres entre 2010 et 2019

Ce dépistage est basé sur un examen clinique qui se fera par un médecin généraliste ayant reçu une formation complémentaire, en cas d'examen anormal, la patiente bénéficiera d'une mammographie de dépistage. Ce dépistage est destiné aux femmes entre 45 et 69 ans.

La prévention primaire revêt un rôle majeur dans la lutte contre le cancer du sein.Il s'agit de montrer les changements de comportements et d'habitudes de vie qui favorisent la réduction du risque de cancer pouvant aller jusqu' au 30%: faire durer l'allaitement au sein, éviter/réduire sa consommation d'alcool et de tabac, favoriser l'activité physique, lutter contre l'obésité, éviter l'exposition aux traitements hormonaux et aux rayonnements...

Certaines mutations génétiques héréditaires « de haute pénétrance » accroissent fortement le risque de cancer du sein (BRCA1, BRCA2). Les femmes présentant des mutations dans ces gènes peuvent envisager des stratégies de réduction des risques très invasives comme une mastectomie bilatérale.

B- Cancer du col utérin

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme selon RCGC. Il représente 12,8% des cancers de la femme et près de 14,9 nouveaux cas par 100000 habitants. Ce cancer ne représente que 4 à 6% des cancers féminins en Amérique du Nord et Europe (9)

Le cancer du col est précédé pendant 10 à 15 ans de lésions précancéreuses (les dysplasies ou CIN). Ces lésions sont dues à une infection persistante par certains virus : les Papilloma virus dont certains groupes sont dits potentiellement oncogènes ou à haut risque sont plus dangereux que les autres dits à bas risque.

Le dépistage du cancer du col permet donc de dépister soit les lésions précancéreuses (soit par le frottis cytologique , soit plus récemment les Papilloma virus à haut risque (par le frottis virologique ou test HPV).

Il est ainsi possible, ici non pas de dépister mais véritablement de prévenir le cancer invasif du col en diagnostiquant les états précurseurs dont le traitement permet de guérir les lésions sans (en général) retirer l'utérus.

Ce dépistage consiste à pratiquer un frottis qui doit être répété régulièrement après le premier rapport sexuel et au moins tous les 3 ans après deux examens normaux faits à un an d'intervalle.

Sa sensibilité n'est pas parfaite, c'est-à-dire qu'il est possible d'avoir des anomalies présentes sur le col qui ne sont pas détectées par le frottis (faux négatifs), c'est pourquoi il est important de le répéter régulièrement, c'est la répétition régulière qui en fait l'efficacité.

Il est aujourd'hui possible si le frottis est réalisé en milieu liquide (dit en couche mince) d'associer à la lecture au microscope (cytologie) des tests de détection des papillomavirus (test HPV), afin de savoir si le sujet est porteur d'un Papilloma virus dit à haut risque ou pas et dès lors d'améliorer la surveillance chez ce type de patientes.

En France le cancer du col utérin a représenté 3068 cas en 2005 et 1067 décès avec, respectivement, les taux normalisés selon l'âge de 7,1 et 1,9. De 1980 à 2005, le taux de variation annuel de l'incidence était égal à 2. 9%. Le taux de variation annuel de mortalité a atteint moins 4%. Il est bien admis que la pratique généralisée du dépistage cervical est en grande partie responsable de cette régulière réduction de l'incidence de ce cancer.

La vaccination contre le papillomavirus (HPV) ainsi que le traitement des lésions précancéreuses sont un moyen efficace et économique de prévenir le cancer du col de l'utérus

Il existe actuellement 4 vaccins préqualifiés par l'OMS, tous protégeant contre les types de HPV 16 et 18, qui provoquent au moins 70 % des cancers du col de l'utérus. Le vaccin nonavalent protège contre 5 autres types de HPV oncogènes, qui sont responsables de 20 % de cancers supplémentaires du col de l'utérus.

l'OMS recommande de vacciner les filles âgées de 9 à 14 ans, avant tout rapport sexuel afin d'optimiser les résultats de vaccination. Cette année, notre pays a introduit le vaccin contre le papillomavirus dans le programme national d'immunisation destiné aux jeunes filles.

La vaccination contre le HPV ne remplace pas le dépistage du cancer du col de l'utérus, le dépistage reste nécessaires pour identifier et traiter les lésions précancéreuses et le cancer du col de l'utérus.

C- Cancer Colo-rectal

Le cancer colique représente depuis plusieurs décennies un important problème de santé publique dans les pays développés. Selon les données du registre de Casablanca, l'incidence du cancer du colon est plus élevée chez l'homme que chez la femme et a légèrement augmenté durant les trois années (2005-07) aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Le cancer du rectum, comme pour le cancer du colon, se développe à partir de la muqueuse du gros intestin. Sont considérés comme des cancers du rectum toute lésion située à moins de 15 cm de la marge anale ou au-dessous du corps de la 3e vertèbre sacrée. Les caractéristiques épidémiologiques du cancer du rectum sont identiques à celle du cancer du colon. L'incidence du cancer du rectum, est plus faible par rapport à celle du côlon, et est restée stable durant ces trois années.

En France Le risque cumulé de cancer colorectal était à peu près constant chez les femmes après 1930 (2,6%), alors qu'il semblait atteindre un maximum de 4,4% chez les hommes en 1930 et diminue lentement par la suite. L'incidence en diminution observée aux Etats-Unis n'a pas encore été observée en Europe. Une consommation élevée de viandes est un facteur de risque, tandis que les légumes et la consommation de fibres alimentaires sont protecteurs (9).

Le dépistage précoce est pratiqué grâce au test hémocult (qui détecte la présence de sang dans les selles). Si le test est positif (présence de sang dans les selles), le médecin procèdera à une

coloscopie. Le dépistage est recommandé à partir de 45 ans en l'absence d'antécédents familiaux. En cas d'antécédents familiaux, il faut procéder à une coloscopie tous les 5 ans à partir de 35 ans.

La prévention du cancer colorectal passe par la modification des habitudes de vie :

- Arrêter de fumer et limiter la consommation de boissons alcoolisées : l'association alcool + tabac multiple par 8,6 le risque de cancer colorectal.
- Limiter la consommation de viandes rouges (une consommation ≥ 100 g/j augmente de 29 % le risque de cancer colorectal) et de charcuteries.
- Augmenter la consommation de fibres alimentaires : légumes verts, légumes secs et céréales.
- Augmenter l'activité physique (exemple : 30 minutes/j 5 jours/semaine, activité modérée type marche rapide) associée à une réduction du risque de cancer du côlon de 18 % à 29 %.
- Maintenir son poids dans les limites d'un poids normal : Le risque est augmenté de 15 % pour une augmentation de l'IMC > 5 kg/m2.

D- Cancer de la Prostate

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers de l'homme de plus de 50 ans et représente 10,2% de l'ensemble des cancers. L'incidence est en nette augmentation durant les trois années étudiées et elle est estimée à 13,5 nouveaux cas par 100000 habitants par an.

Son incidence selon RCGC reste très faible par rapport aux pays à revenu élevé.

En France, L'incidence globale était en 1990 de 83,3 et elle est passée en 2006 à 261,4 nouveaux cas par 100000 habitants. En France la tendance de l'incidence a montré une forte augmentation, avec un changement du taux annuel à + 8,5% au cours de la récente période 2000-2005. L'augmentation spectaculaire des taux d'incidence est clairement expliquée par l'utilisation de l'antigène spécifique de la prostate (9).

Il peut être détecté par le toucher rectal (qui permet de dépister 15% des cas) associé au dosage de la PSA (analyse de sang). Ce dépistage doit être pratiqué à partir de 50 ans en l'absence d'antécédents familiaux, et dès 45 ans pour les hommes dont au moins 2 parents proches ont été atteints, ou pour ceux d'origine antillaise ou africaine.

E- Cancer de la peau

Le cancer de la peau dans sa forme la plus grave (le mélanome) touche 6000 personnes chaque année. Son taux de guérison est de 90% lorsqu'il est détecté précocement. Il faut examiner régulièrement sa peau, afin de repérer un grain de beauté ou une tache qui change d'aspect, une excroissance nouvelle, une blessure qui ne guérit pas.

La meilleure prévention des cancers cutanés reste l'emploi de moyens de protection contre les rayons UV (chapeau, lunettes de soleil, écran solaire et vêtements appropriés).

F- Cancer du Poumon (9, 10)

Le cancer du poumon est de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme où il représente 20,7% de l'ensemble des cancers de l'homme. L'incidence du cancer du poumon selon le RCGC est plus importante chez l'homme que chez la femme et continue d'augmenter durant ces trois dernières années.

Ces chiffres d'incidence restent faibles par rapport à ceux observés dans les pays développés. En France en 2005, les taux d'incidence normalisés selon l'âge chez les hommes et les femmes étaient 50,5 et 12,6, respectivement. Chez les hommes, le taux d'incidence a diminué de 0,5% et le taux de mortalité a diminué de 1,7% sur la période 2000-2005. En revanche, l'incidence et la mortalité ont augmenté chez les femmes. Le taux d'incidence était de 3,6 en 1980 et 12,6 en 2005, avec un taux de +5, 1% de variation annuelle.

Le dépistage, basé sur la radiographie ou le scanner, concerne les gros fumeurs et les personnes exposées par leur travail à des substances cancérigènes. Malheureusement, la tumeur n'est visible radiologiquement que lorsqu'elle atteint un stade déjà avancé.

Le dépistage au scanner du cancer du poumon permet de réduire de 20% les décès chez les fumeurs

et les ex-fumeurs par rapport au dépistage par radiographie, selon une étude menée aux Etats-Unis dont les résultats ont été publiés dans le New England Journal of Medicine. Cette expérience clinique nationale lancée en 2002 a été menée auprès de 53. 454 hommes et femmes, âgés de 55 à 74 ans, qui étaient à l'époque des fumeurs ou d'anciens fumeurs ayant consommé au moins trente paquets-années. L'objectif était de comparer la différence de taux de mortalité entre les personnes passant plusieurs fois par an un scanner et celles soumises à une radiographie. Les résultats confirment qu'un dépistage au scanner peut entraîner la réduction du nombre de décès provoqués par le cancer du poumon qui tue plus de 150. 000 Américains par an.

La prévention du cancer bronchique repose essentiellement sur la lutte contre le tabac (actif et passif). La « dénormalisation » du tabagisme dans la société, l'interdiction de la publicité, l'interdiction de vente aux mineurs, l'interdiction de fumer dans les lieux publiques, diminuent efficacement le pourcentage de fumeurs actifs/passifs dans la population, et la mortalité par cancer bronchique.

Cette prévention passe aussi par la prévention en milieu de travail pour réduire l'exposition aux agents cancérogènes toxiques en particulier de l'amiante grâce à des mesures professionnelles, à la fois collectives et individuelles.

Conclusion

Le dépistage du cancer a contribué à diminuer la morbidité et la mortalité du cancer. Les efforts visant à améliorer la sélection des candidats au dépistage du cancer, à comprendre le fondement biologique de la cancérogenèse et au développement de nouvelles technologies pour le dépistage du cancer permettront d'améliorer le dépistage du cancer au fil du temps.

Références

[1] Guessous I, Cornuz J, Gaspoz JM, Paccaud F. Dépistage: principes et méthodes. Rev Med Suisse. 2010 Jul 14;6(256):1390-4.

[2] Wilson JMP, Junger G. Principles and practices of screening for disease. Geneva, Switzerland, World Health Organization. Public health papers, number 39.

[3] Bousquet PJ, Daures JP, Demoly P. Principes, caractéristiques et interprétation des tests de diagnostic et de dépistage. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique. 2005 Jun 1;45(4):314-9.

[4]Programmes de dépistage - guide succinct. Accroître l'efficacité et optimiser le rapport entre bénéfices et effets nocifs. [Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm.] Copenha- gue : Organisation mondiale de la Santé ; 2020. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[5] Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American cancer society guideline for the early detection of prostate cancer : Update 2010. CA Cancer J Clin 2010;60: 70-98.

[6] Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical epidemiology : The essentials. 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 252 p

[7]International early lung cancer action program investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006;355:1763-71

[8] Guessous I, Cornuz J, Paccaud F, Lung cancer screening: Current situation and perspectives. Swiss Med Wkly2007;137:304-11.

[9] register des cancers du grand casablancaedition 2012

[10] Berg Christine D,Aberle Denise R,CT screening for lung cancer.the new England journal of medicine,2007;356(7):743-4;author replay746-7

Place de l'anatomie pathologique dans le diagnostic et le traitement des cancers

H. RAIS (1), M. AMRANI (2)
(1) Service d'anatomie pathologique - Unité de biopathologie centre de recherche clinique - Hopital Arrazi - CHU MOHAMMED VI de Marrakech
(2) Service d'anatomie pathologique, Institut Nationale d'Oncologie, Rabat

I. Introduction

L'anatomie pathologique est une discipline médicale au croisement de toutes les autres spécialités médicales et chirurgicales puisqu'elle met à la disposition du clinicien les éléments indispensables pour le diagnostic, le traitement et le pronostic en faisant une analyse macroscopique (à l'œil nu) et microscopique des cytologies, des biopsies et des pièces opératoires envoyées par les cliniciens.

Les données ainsi recueillies sont consignées dans un compte rendu dont la rédaction répond aux recommandations de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) pour la pratique clinique en cancérologie sous forme de « Standards, Options et Recommandations » (SOR).

Ce document, indispensable dans le dossier du patient cancéreux, est destiné au clinicien et doit mettre à sa disposition tous les éléments qui permettent de faire le diagnostic, d'apprécier le pronostic et de prescrire le traitement adéquat en fonction du type de cancer et de sa localisation.

Ce chapitre a pour objectif de mettre à la disposition du lecteur des notions pratiques quant à la place de l'anatomie pathologique en cancérologie.

Objectifs éducatifs :

- Comprendre l'importance de l'anatomie pathologique dans le raisonnement et le diagnostic médical en cancérologie.
- Connaître les conditions pratiques d'utilisation des techniques anatomo- pathologiques.
- Être capable d'acheminer un prélèvement pour examen histo ou cytopathologique dans des conditions qui permettront une interprétation correcte et conditionne les techniques complémentaires (immunohistochimie et biologie moléculaire).
- Être capable de comprendre et d'utiliser un compte-rendu anatomopathologique à des fins diagnostique, pronostique et thérapeutique et de pouvoir l'intégrer dans le contexte clinique global.
- Connaître l'importance de la multidisciplinarité dans l'approche diagnostique et la décision thérapeutique.
- Comprendre le rôle déterminant du pathologiste dans la réalisation des tests prédictifs de thérapies ciblées (médecine personnalisée).

II. Types de prélèvements en anatomie pathologique

Le clinicien adresse au pathologiste, différents types de prélèvements en fonction d'indications précises. Le prélèvement peut être un liquide ou un frottis pour étude cytologique, une biopsie (c'est-à-dire un petit fragment de quelques centimètres) ou une pièce opératoire.

Tout prélèvement doit être :

- Identifié par une étiquette portant le nom et le prénom du patient, le numéro de son dossier médical, le siège du prélèvement.
- Accompagné d'une fiche de renseignements portant, les renseignements cliniques, la numérotation des différents prélèvements et leur orientation.
- Dans certaines pathologies, comme les tumeurs mammaires, osseuses et des parties molles, les clichés radiologiques seront également consultés si nécessaire par le pathologiste.

Le prélèvement sera ensuite enregistré dans un registre et dans un système Diamic en lui attribuant un numéro de référence

L'étape « pré-analytique » est primordiale et constitue le garant de la pertinence et de la fiabilité des résultats anatomopathologiques et conditionne les résultats des examens complémentaires (immunohistochimie et biologie moléculaires à but diagnostique et théranostique) et par conséquent la prise en charge thérapeutiques des malades.

A- Examen extemporané :

L'examen extemporané est une consultation anatomopathologique en per-opératoire qui nécessite un prélèvement frais envoyé sans délai par le chirurgien ou le radiologue après concertation avec le pathologiste en respectant les indications et les contre-indications.

Il est indiqué en routine pour établir un diagnostic de bénignité ou de malignité pouvant modifier l'acte opératoire et évaluer macroscopiquement la qualité des limites d'exérèse.

Cet examen doit donc être rapide (en moyenne 20 mn sauf pour des protocoles particuliers comme le ganglion sentinelle par exemple), fiable et ne pas compromettre la qualité du prélèvement lors du contrôle microscopique après inclusion en paraffine pour confirmer ou rectifier le résultat de l'examen extemporané.

Le prélèvement sera congelé rapidement dans le cryostat (enceinte réfrigérée à -20° C dans laquelle est fixé un microtome) qui permettra aussi de faire des coupes de 3 à 4 microns d'épaisseur. Une coloration rapide à l'Hématéine-éosine permettra de mettre en évidence les noyaux et les cytoplasmes et leur analyse au microscope.

Le pathologiste a l'obligation de communiquer le résultat directement au clinicien. Dans certains cas difficiles (exemple : nodule thyroïdien, lésion borderline de l'ovaire, micro-invasion) le diagnostic sera différé après inclusion en paraffine et le clinicien en sera informé.

Pour s'assurer et éventuellement améliorer la qualité des examens extemporanés, Il est recommandé de procéder régulièrement à l'évaluation de la durée de l'examen et des discordances entre l'examen extemporané et le contrôle après inclusion.

B- Prélèvements cytologiques :

Apposition: L'apposition consiste à poser la tranche de section de la tumeur sur une ou plusieurs lames sans écrasement. Elle est indiquée en complément des coupes en congélation ou après inclusion en paraffine notamment en pathologie thyroïdienne et ganglionnaire.

Liquide: Les liquides d'épanchements ou des formations kystiques doivent arriver au laboratoire de pathologie dès leur prélèvement pour éviter la lyse des cellules. Ils seront centrifugés immédiatement, étalés sur lames et colorer au Papanicolaou.

Frottis: Les frottis sont des étalements sur lames de matériel provenant de cytoponction (exemple : nodule mammaire ou thyroïdien) ou de prélèvement cervico-vaginal pour dépistage du cancer du col de l'utérus.

C- Biopsies

Plusieurs types de biopsies peuvent être réalisés selon des indications précises, il peut s'agir de :

Biopsies au «Trocut », de micro et macrobiopsies (mammaires par exemple) sous échographie, mammographie ou scannographie et de biopsie chirurgicale qui ramène le plus de matériel.

Biopsie exérèse diagnostique et thérapeutique emportant toute la lésion avec une marge d'exérèse (comme dans les résections tumorales cutanées +++).

Leur taille peut donc varier d'un millimètre à quelques centimètres. Ils permettent un premier diagnostic qui sera complété après analyse de la pièce opératoire quand la chirurgie est indiquée.

La fixation rapide est recommandée (pendant 6h au minimum) pour prévenir l'ischémie froide d'autant plus que certains marqueurs prédictifs de réponse au traitement (comme les récepteurs hormonaux et le statut Her2 dans le cancer du sein) seront volontiers évalués sur ces biopsies.

Toute fixation tardive entrainera une nécrose avec pour conséquence une diminution de l'intensité du marquage immunohistochimique et des techniques de biologie moléculaire. Un résultat sous-estimé peut priver une patiente d'un traitement hormonal ou ciblé.

D- Pièces opératoires

Les pièces opératoires doivent arriver entières et orientées au laboratoire de pathologie dans l'heure qui suit l'intervention afin d'éviter l'ischémie des tissus.

Un délai d'acheminement trop long compromettra l'analyse morphologique notamment l'estimation du compte mitotique, élément important dans le grading de certains cancers (exemple: grading de SBR modifié selon Elis et Elston dans le cancer du sein).

Le pathologiste doit:

Evaluer les limites d'exérèses à l'état frais qui subissent une rétraction après la fixation avec pour conséquence une sous- estimation de la distance de la tumeur par rapport aux sections chirurgicales.

Faire le conditionnement des pièces en pratiquant des tranches de section selon des protocoles spécifiques pour chaque organe afin de permettre une fixation homogène de la pièce (fixation de 24H au minimum).

De faire les prélèvements pour congélation, car dans certaines pathologies (lymphomes, tumeurs à petites cellules rondes, sarcomes) il est recommandé de congeler un fragment de tumeur pour des études de biologie moléculaire et la conservation dans une tumorothèque à des fins diagnostiques et de recherche.

Toutefois, quand cet acheminement rapide n'est pas possible, la pièce opératoire doit être fixée au bloc opératoire pour éviter la lyse cellulaire. A cet effet, le laboratoire de pathologie doit mettre à la disposition du chirurgien une procédure écrite de la prise en charge des pièces opératoires, les contenants adéquats qui ne déforment pas les pièces et le fixateur.

III. Moyens de diagnostic

A. Macroscopie

Cette étape « à l'œil nu » est la responsabilité du pathologiste et répond à des protocoles consensuels nécessitant une mise à jour régulière en fonction des recommandations nationales et internationales.

Tout prélèvement liquide devra être quantifié (nombre de ml), les prélèvements tissulaires (biopsie, pièce opératoire) seront mesurés, pesés et éventuellement photographiés.

Pour les lésions infra-cliniques mammaires, la radiographie servira de guide au pathologiste lors des prélèvements.

L'examen macroscopique consiste à décrire aussi le siège des lésions par rapport aux différents repères anatomiques disponibles et notamment par rapport aux limites d'exérèses (utiliser un schéma si nécessaire) et décrire l'aspect (couleur et consistance) des lésions.

Il existe plusieurs types de fixateurs dont le plus recommandé est le formaldéhyde tamponné pour éviter la détérioration de l'ADN, de l'ARN et des sites antigéniques quand des examens plus spécifiques moléculaires ou immunohistochimiques sont nécessaires pour étayer le diagnostic. La durée de fixation est de 6 à 12 heures pour les petits prélèvements biopsiques, à 24-48 heures pour les pièces volumineuses

A cause de l'acide picrique contenu dans le liquide de Bouin, ce dernier est à PROSCRIRE éviter car il peut compromettre les études moléculaires ultérieures.

Les fragments osseux doivent être décalcifiés après la fixation pour éliminer le calcium qui durcit le tissu et empêche sa coupe ultérieure.

L'anatomopathologiste coupe les tissus fixés avec échantillonnage représentatif de toutes les lésions macroscopiques et les place dans des cassettes standards pour l'étape suivante.

B. Inclusion, microtomie et confection des coupes

Inclusion : a pour but de rendre rigides les tissus en les infiltrant d'un support solide, en général, la paraffine. Le "bloc" ainsi formé permet de réaliser des coupes fines. Comme la paraffine est solide à la température ambiante et n'est pas miscible à l'eau contenue dans le tissu, on doit effectuer une série de manipulations techniques avant d'obtenir un bloc tissulaire imprégné de paraffine.

L'ensemble du processus d'inclusion passe par 4 étapes: la déshydratation des pièces dans plusieurs bains d'alcool, la clarification dans des bains de toluène qui est un solvant intermédiaire miscible dans l'alcool et la paraffine, l'imprégnation proprement dite par la paraffine et le coulage sous forme de bloc.

Les 3 premières étapes sont automatisées et sont réalisées dans l'automate d'inclusion. Le coulage s'effectue dans un moule placé sur une plaque froide. Après quelques minutes, le bloc de paraffine est prêt.

Microtomie: consiste à débiter les prélèvements inclus en paraffine en coupes minces de 3 microns à 5 microns d'épaisseur avec un rasoir spécialement adapté monté sur un microtome afin d'obtenir des rubans comportant de matériel à étudier dans un film de paraffine.

Etalement des rubans: les rubans de paraffine obtenus au microtome doivent être étalés sur un milieu liquide légèrement chauffé (plaque chauffante ou bain- marie) à la température 56-60°C pour les déplisser sur les lames.

Déparaffinage : Les préparations sont déparaffinées en inversant en quelque sorte les étapes mentionnées à propos de l'inclusion. Étape assurant la réhydratation de la coupe afin de la colorer.

Coloration : se fait dans un automate pour la coloration de routine à l'hématéine-éosine ce qui permet de colorer les noyaux en bleu et le cytoplasme en rouge et les rend aptes à l'observation optique. D'autres colorations spéciales peuvent être pratiquées en fonction des structures tissulaires à mettre en évidence (par exemple: le Trichrome de Masson pour visualiser les fibres collagènes en vert, la Réticuline, l'Orcéïne pour les fibres élastiques).

Montage : permet de protéger et de préserver les préparations colorées en couvrant l'objet par une lamelle. La lame sera ensuite analysée au microscope par un médecin anatomo-pathologique qui établit un compte rendu.

C. Microscopie :

L'étude microscopique a pour but de préciser :

- Le type histologique de la tumeur selon le dernier OMS.
- Le grading en fonction des types histologiques: grade SBR modifié selon Elis et Elston des carcinomes mammaires (par exemple).
- La taille et l'invasion tumorales en mm.
- Les facteurs histopronostiques en fonction des organes et des types histologiques des Cancers : les emboles vasculaires, l'infiltrat lymphocytaire intra tumoral (TILs), le budding…
- Les limites chirurgicales profondes et latérales (pièce opératoire ou biopsie exérèse).
- Le statut ganglionnaire : nombre des ganglions, nombre des ganglions tumoraux, taille de la plus grande métastase, présence de micrométastase, présence de cellules tumorale, présence d'effraction capsulaire.
- Le stade selon la classification pTNM la plus récente.
- La capacité à répondre à des traitements de plus en plus spécifiques (exemple : le RCB pour les carcinomes mammaires post chimiothérapie)….

Il nécessite de disposer d'échantillons de bonne qualité, représentatifs de la tumeur et n'ayant pas subi d'altérations pendant leur prélèvement ou leur transport (respect de la phase pré-analytique).

L'examen des coupes histologiques colorées à l'HES constitue la base du diagnostic anatomopathologique (typage histologique, grade, stade, limites).

De nombreuses techniques complémentaires, morphologiques ou non, peuvent être utilisées pour confirmer ou préciser le diagnostic.

D'autres colorations permettant la mise en évidence de particularités des cellules tumorales (exemple : mucosécrétion avec le bleu Alcian) ou du stroma (ex : trame réticulinique avec le Gordon-Sweet) sont souvent utiles au diagnostic.

D. Immunohistochimie (IHC):

L'immunohistochimie (IHC) (classique et multiplex) est une méthode qui permet de détecter des protéines ou d'autres antigènes dans des sections de tissu. À cet effet, les sections sont exposées à des anticorps marqués dirigés contre des épitopes de la protéine cible. Il est alors possible de visualiser une cible à l'aide d'un marqueur, par exemple, d'un colorant fluorescent, d'une enzyme, d'un traceur radioactif ou d'or colloïdal. L'immunohistochimie peut être réalisée dans un but théranostique ou diagnostique :

Immunohistochimie diagnostique :

Le diagnostic immunohistochimique est d'un apport déterminant et trouve toute son indication quand l'analyse morphologique avec les colorations de routine ou histochimiques ne suffit pas pour déterminer la nature d'une lésion dont le traitement dépend étroitement du type histologique.

Par exemple devant une tumeur indifférenciée on demande un 1er panel afin de déterminer la nature de la tumeur.

- Anticorps anti-cytokératines comme l'AE1AE3 pour les carcinomes
- Anticorps anti CD45 pour les lymphomes
- Anticorps anti- Vimentine pour les sarcomes
- Anticorps anti-HMB45 et anti Mélan A pour les mélanomes

Selon le résultat, un 2ème panel d'anticorps sera utilisé pour préciser s'il s'agit d'un carcinome épidermoïde (CK5/6) ou d'un adénocarcinome (TTF1 pour le poumon, PSA pour la prostate par exemple), d'un léïomyosarcome (actine – muscle lisse) ou autre sarcome.

Dans le cas d'un lymphome, seront utilisés des anticorps qui permettront de préciser s'il s'agit d'un lymphome B (CD20) ou T (CD3) ou d'une maladie de Hodgkin (CD15, CD30, EMA).

Immunohistochimie théranostique : (Voir applications pratiques)

L'IHC permettra également de préciser le statut hormonal (récepteurs oestrogéniques et progestéroniques) et Her2 d'un carcinome mammaire dont la positivité est à la base du traitement hormonal et ciblé dans le cancer du sein. D'autres facteurs pronostiques pourront également être étudiés pour indiquer une thérapie ciblée : ALK, BRAF...

Préciser le statut PDL1 dans la pathologie néoplasique pulmonaire, mammaire, de la sphère ORL, urothéliale, le mélanome et autres permettant l'indication de l'immunothérapie, sans oublier le statut MMR.

E. Biologie moléculaire

Le médecin pathologiste joue un rôle primordial dans les techniques de biologie moléculaire commençant par la sélection tumorale à l'interprétation des résultats. Il existe différentes méthodes :

Méthodes par extraction des acides nucléiques :

Elles consistent à extraire l'ADN des cellules et à quantifier par une technique de PCR quantitative (Q-PCR) le nombre de copies du gène d'intérêt (par exemple MDM2) par rapport à un gène de référence.

Avantage : technique très précise, permet, d'apprécier la quantité de copies du gène présente initialement dans l'ADN.

Inconvénient : nécessite l'extraction d'ADN, et le mélange des cellules tumorales et des cellules réactionnelles, ce qui peut fausser les mesures.

Méthodes in situ :

Mises en évidence des anomalies moléculaires par des techniques d'hybridation in situ de type FISH, CISH voire SISH. Il suffit de posséder une sonde marquée se fixant dans la région chromosomique du gène d'intérêt, normalement, y avoir deux copies du gène dans le noyau de la cellule; si on en observe plus

de deux ou moins de deux, c'est qu'il y a un nombre anormal de copies du gène.

La différence entre amplification/délétion et aneuploïdie peut être mise en évidence en utilisant une seconde sonde hybridant le centromère du chromosome. Les amplifications sont particulièrement utiles dans le diagnostic des liposarcomes bien différenciés pour lesquels il existe une amplification des gènes MDM2 et CDK4.

Les mutations sont des anomalies de la séquence génomique portant sur une ou plusieurs bases d'un gène.

Pour certains gènes, comme le gène KRAS, les mutations intéressent toujours les mêmes bases « mutation ciblée ». L'étude de la séquence génomique porte sur cette petite portion du gène et il n'est pas nécessaire d'obtenir des ARN ou des ADN de très grande taille. Pour d'autres gènes (KIT, EGF-R, P53…), les mutations peuvent se situer à de multiples endroits dans le gène. Il porte alors sur des portions étendues du gène et nécessite une meilleure intégrité des acides nucléiques.

La fixation au formol dans de bonnes conditions, permet en théorie l'extraction de fragments de 200 à 300 paires de bases, permettant la recherche de mutation à partir de tissus fixés et inclus en paraffine. Néanmoins, la taille des fragments extraits est parfois beaucoup plus petite, surtout en cas de sous ou de sur-fixation.

Pour la recherche des autres mutations, la meilleure préservation tissulaire est incontestablement la congélation qui permet l'obtention d'acides nucléiques de très grande taille et de très bonne qualité.

Méthodes NGS :

Les nouvelles méthodes d'analyse par séquençage à haut débit est le Next- Generation Sequencing (NGS) qui permet une caractérisation moléculaire des tumeurs en détectant et identifiant simultanément des mutations somatiques susceptibles de bénéficier d'indications thérapeutiques spécifiques ou une combinaison de traitements ciblés.

Un groupe d'experts coordonné par l'INCa a défini des panels de gènes dédiés au diagnostic, au pronostic et/ou à la thérapeutique. Ces panels sont mis dans des plateformes de génétique moléculaire des cancers : par exemple les panels «tumeurs solides» comprenant l'ensemble des mutations, délétions et insertions de gènes d'intérêt des tumeurs solides et des panels «lymphomes et SMP».

La technologie utilisée, permettant en quelques jours de générer l'analyse du panel entier, se décompose en 3 étapes techniques principales et une étape conséquente d'analyse et d'interprétation.

Pa conséquent, le séquençage nécessite le recueil de matériel tumoral de bonne qualité, avec préservation de la morphologie et de l'ADN permettant une prise en charge optimale du patient.

F. Applications pratiques immunohistochimiques et moléculaires (exemples pratiques):

Cancer du sein :

- Récepteurs hormonaux à l'œstrogène et à la progestérone :
- Facteurs de bon pronostic pour la réponse à l'hormonothérapie
- Marquage nucléaire: préciser pourcentage de marquage et l'intensité
- Négativité à interpréter par rapport au témoin
- Uniquement dans le contingent infiltrant
- Seuil de positivité différent selon les recommandations nationales: 1% ou 10%
- Statut d'oncogène Her2:
- La surexpression du gène HER2 est un élément de mauvais pronostic mais oriente à associer le trastuzumab au traitement.
- L'évaluation prend en compte: Pourcentage de cellules tumorales marquées + Caractère complet ou incomplet du marquage + Intensité du marquage
- Ki 67
- Marqueur de prolifération tumorale
- Reflet plus fidèle de la prolifération cellulaire que le compte des mitoses et le grade SBR
- Seuil de 14% pour la classification moléculaire.

Algorithme pratique de la classification immuno-phénotypique du cancer du sein et traitements systémiques

Cancer du poumon :

La recherche d'anomalies moléculaires d'intérêt théranostique Thérapie ciblée

Carcinome pulmonaire non à petites cellules en faveur d'un adénocarcinome Carcinome pulmonaire non à petites cellules en faveur d'un carcinome épidermoide

» Recherche de mutation EGFR / BRAF/ KRAS/ HER2

»Recherche du réarrangementALK, ROS1

» Recherche de l'expression PDL1

» Recherche uniquement de l'expression de PDL1

PDL-1

- La réponse immunitaire anti-tumorale est médiée par l'activation des lymphocytes T.
- Il y a une régulation de signaux activateurs et inhibiteurs appelés checkpoints immunologiques.
- Ces checkpoints immunologiques correspondent à des interactions ligand-récepteur localisés à la surface de la cellule tumorale et des lymphocytes T.
- Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI), tels que les anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur Programmed Death-1 (PD1) et son ligand le Programmed Death-ligand 1 (PDL-1), sont utilisés pour bloquer l'inhibition de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques de l'hôte contre la tumeur.
- La recherche du statut IHC du PDL-1 en IHC est systématique pour tous les CBNPC métastatique puisque l'immunothérapie est indiquée en première ligne chez les patients exprimant fortement le PD-L1 (supérieur à 50%).

Voie de l'EGFR

- Le gène EGFR, situé sur le chromosome 7, code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase appartenant à la famille HER.
- La famille HER est composée de 4 protéines (EGFR/HER-1, HER-2/neu ou ERBB2, HER-3, HER-4 ou ERBB4).
- Ces récepteurs sont composés d'un domaine extracellulaire, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire avec une activité tyrosine kinase sauf pour HER-3.
- L'activation de l'EGFR dépend de la fixation de son ligand.
- La fixation du ligand au domaine extracellulaire entraine un changement de conformation du récepteur qui permet son hétéro ou homo-dimérisation.
- Cette dimérisation entraine la phosphorylation du domaine tyrosine kinase qui permet l'activation des différentes voies de signalisation en aval. Les 2 principales voies de signalisation sont: la voie Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) régulant la prolifération, la migration cellulaire et l'apoptose la voie phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt entrainant l'expression de protéines antiapoptotiques et régulant la prolifération tumorale et la progression du cycle cellulaire.

Voie ALK

- Le gène ALK, situé sur le chromosome 2, code aussi pour un récepteur à tyrosine kinase et n'est pas exprimé normalement dans le poumon.
- Il a été mis en évidence pour la première fois dans le lymphome anaplasique à grandes cellules. L'altération moléculaire la plus fréquente est le réarrangement du gène ALK avec un autre gène EML4 (Echinoderm microtubule associatedproteinlike 4) du même chromosome, découvert en 2007.
- Ce réarrangement entraine l'expression d'une protéine chimérique qui présente une activation constitutive de l'ALK et intervient dans différentes voies de signalisation.
- Une dizaine de variants a été décrite avec des fréquences variables.

Voie ROS1

- ROS1 est un récepteur à activité tyrosine kinase de la famille des récepteurs à l'insuline.
- Il provoque l'activation de la voie de signalisation MAPK par phosphorylation de RAS.
- Son activation entraine la croissance et la prolifération cellulaire.

Autres :

- KRAR/MET/HER2/PIK3CA
- D'autres mutations plus rares existent et sont retrouvées grâce au panel NGS. Des molécules en développement ont été présentées à l'ASCO 2019 pour les mutations RET, NTRK1, STK11 (Sérine-Thréonine Kinase 11), NRG1.

Algorithme de la conduite à tenir pratique devant un carcinome bronchique non à petites cellules

Cancer du colon :

- Instabilité microsatellitaire
- Les patients de stade II avec une tumeur MSI ont généralement un meilleur pronostic que le cancer MSS
- Le statut MSI est prédictif d'une mauvaise réponse à une chimiothérapie adjuvante par 5-fluorouracile (5FU).
- Ils peuvent bénéficier de l'immunothérapie anticancéreuse à base d'inhibiteur de PD-1 en utilisant le blocage des points de contrôle immunitaires
- Testing PDL 1 et immunothérapie
- Le rôle de l'expression de PD-L1 dans le carcinome colorectal est toujours moins clair.
- Tumeur PDL1+: mutation BRAF, l'instabilité des microsatellites, une mauvaise différenciation (avec différenciation médullaire) et des lymphocytes intratumoraux fréquents.
- Carcinomes colorectaux sporadiques: PDL1 peu exprimé.
- Patients atteints de carcinome colorectal avec MSI ont un taux de réponse et une survie significativement plus élevés par rapport à leurs homologues avec MSS.

Gènes RAS

- Il en existe quatre isoformes codées par trois gènes différents : KRAS (Kirsten RAS), HRAS (Harvey RAS) et NRAS (Neuroblastoma RAS).
- Les mutations du gène KRAS concernent majoritairement les codons 12 et 13 de l'exon 2. Ces mutations peuvent aussi toucher, mais moins fréquemment, le codon 61.
- Recherche indiquée pour les sujets stade I.
- Le gène RAS code pour la protéine RAS (GTPase)
- Les protéines RAS étant situées en aval de la voie de signalisation de l'EGFR, leurs mutations sont associées à une inefficacité des traitements par anti-EGFR.
- Seuls les patients ayant une tumeur avec des gènes RAS non-mutés peuvent bénéficier d'un traitement par l'anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab).

BRAF

- Le gène BRAF est localisé sur le bras long du chromosome 7 et code pour la protéine B-Raf; une sérine thréonine kinase appartenant à la cascade RAS/MAPK
- Une mutation du gène BRAF est retrouvée dans 5 à 10 % des CCR.
- Cette mutation est plus fréquente dans les tumeurs de localisation proximale que dans les tumeurs de localisation distale et survient plus fréquemment dans les cancers sporadiques MSI que dans les cancers MSS (50-70 et 5-10% respectivement)
- Il confère un très mauvais pronostic aux tumeurs métastatiques avec une survie globale variant de 9 à 14 mois. Pour les stades localisés, l'impact pronostique de la mutation BRAF est plus modéré et dépend, en situation adjuvante du statut MSI.
- Seules les tumeurs BRAF type sauvage (non mutées) répondent aux traitements anti-EGFR

- Autres facteurs moléculaires D'autres facteurs comme:
- Le gène PIK3CA.
- La surexpression d'HER2 • Les Micro-ARN (miR).
- Une perte d'hétérozygotie en 18q.
- Une faible expression de SMAD 4
- Sont susceptibles d'influencer le pronostic mais ne sont pas totalement validés et ne sont donc pas utilisés en pratique courante.

G. Biopsie liquide :

La biopsie liquide se définit par l'analyse d'un échantillon sanguin pour apprécier des biomarqueurs diagnostiques, pronostiques ou « théranostiques » chez les patients atteints de cancer. Elle se base sur l'isolement de l'ADN relargué par la tumeur pour la recherche de mutations ponctuelles, de variations de nombres de copies d'ADN notamment des amplifications ou de réarrangements chromosomiques.

Les biopsies liquides concernent les cellules tumorales circulantes qui sont présentes en faible quantité dans le sang ainsi que l'ADN tumoral circulant.

La réalisation de la biopsie liquide doit obéir à des exigences techniques strictes notamment en ce qui concerne la phase pré-analytique.

L'application principale de la biopsie liquide est la recherche de mutations de résistance d'EGFR dans le cadre de carcinomes bronchiques non à petites cellules.

L'émergence de nouveaux champs d'application concernent la mesure de la charge mutationnelle (tumor mutation burden (TMB)) qui permet entre autre de prédire l'efficacité de l'immunothérapie ainsi que la primo-détection de différents types de cancers (ovaire, sein, colon…).

H. Cytologie en couche mince :

C'est une technique (en partie ou totalement automatisée) qui permet d'obtenir des étalements très peu épais (en couche mince) par comparaison aux étalements conventionnels souvent épais.

Ces étalements sont aussi débarrassés des hématies (dans le cas de frottis hémorragiques) permettant ainsi une meilleure interprétation morphologique des critères cytologiques de diagnostic.

Cette technique peut être appliquée aux liquides gynécologiques et non gynécologiques.

Son principe est de réaliser, après homogénéisation et cytocentrifugation, un étalement représentatif du prélèvement cytologique mis en suspension dans un liquide de conservation.

Une coloration de Papanicolaou permettra une bonne étude des noyaux et leur rapport au cytoplasme et la classification des anomalies observées (Classification de Bethesda par exemple pour les frottis cervicaux de dépistage du cancer du col de l'utérus).

Le reste du prélèvement en suspension peut donc faire l'objet d'autres étalements (en cas de doute diagnostique ou de problème technique) et d'autres examens notamment à la recherche d'agents pathogènes (chlamydia,HPV…).

IV. Second avis anatomopathologique

Trois recommandations ont été identifiées sur ce thème : françaises, anglaises et américaines. Seules les recommandations françaises précisent les pathologies les plus fréquentes dans les consultations de second avis : lymphomes, tumeurs des tissus mous, tumeurs et lésions cutanées et lésion prostatique.

Selon les recommandations française et l'avis du groupe de travail, il est difficile, voire impossible, de déterminer, de façon exhaustive, les pathologies pour lesquelles une consultation de second avis est souhaitable.

Ces conditions sont liées à la diversité et à la complexité des lésions, au mode d'exercice du pathologiste, à la nature de son recrutement habituel et aux possibilités techniques dont il dispose. Les circonstances d'envoi sont multiples :

- Lésions tumorales ou non d'interprétation difficile.

- Tumeur dont la classification nosologique et l'évaluation du grade histologique posent des problèmes de reproductibilité.
- Lésions frontières et précancéreuses (diagnostic différentiel bénin-malin).
- Tumeur rare et en particulier chez l'enfant.
- Echantillons biopsiques de taille réduite (exigus) pour lesquels le diagnostic doit être conforté par un expert.

L'obtention d'un second avis à distance peut être assurée grâce à la télépathologie et le développement de la lame virtuelle (numérisation de lame de verre entière).

Exemples :

- RHYTMIC: tumeurs thymiques
- MESOPATH: mésothéliomes et tumeurs du péritoine
- TENpath: TNE

V. Assurance qualité en anatomie pathologique

La nécessité d'actualiser ses connaissances (formation continue) et la démarche d'assurance qualité s'imposent à tout médecin, au travers des articles 32 et 72 du Code de déontologie et de dispositions réglementaires.

La recherche de la qualité et de la sécurité des résultats est une préoccupation constante de tout pathologiste.

La bonne exécution des actes est une des conditions déterminantes de cette qualité.

Le recours aux bases de données informatisées facilite l'accès à l'information la plus pertinente.

Une démarche institutionnelle d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologiques est structurée au sein de l'Association française d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologiques (AFAQAP).

VI. Compte rendu anatomo-pathologique

Les résultats de l'analyse anatomopathologique sont donnés sous la forme d'un compte-rendu écrit, dans lequel les lésions sont décrites, puis interprétées, avec le cas échéant une description des méthodes complémentaires utilisées, pour aboutir à une conclusion synthétique : diagnostic lésionnel ou hypothèses de diagnostic en fonction des renseignements fournis et des lésions observées.

Chaque fois que cela est nécessaire (en particulier pour des tumeurs) des éléments de pronostic doivent être fournis. L'usage de terminologies et classifications nationales et internationales est recommandé. Le diagnostic morphologique doit toujours être confronté avec la clinique et, le cas échéant, la biologie et l'imagerie.

Le délai de réponse nécessaire, en raison des diverses contraintes techniques, est généralement de l'ordre de 48 heures au minimum. En cas de délai prolongé (examen en attente de techniques complémentaires ou demande d'avis auprès d'un expert), un compte-rendu provisoire peut être adressé, mais une décision thérapeutique ne peut s'appuyer que sur le compte-rendu définitif. Il doit contenir :

- Identification du patient.
- Type de prélèvement.
- Descriptif macroscopique.
- Type histologique selon la dernière classification OMS.
- La taille et l'invasion tumorales en mm.
- Le grading en fonction des tumeurs.
- Les facteurs pronostiques et théranostiques en fonction des organes : emboles vasculaires, engainementpérinerveux, l'infiltrat lymphocytaire intra-tumoral TILs, dysplasie associée.
- Les limites d'exérèse chirurgicale latérales et profondes.
- La classification TNM la plus récente.
- Les classifications post thérapeutiques.

VII. Déontologie et aspects législatifs :

Le compte-rendu anatomo-cytopathologique est daté et signé par le médecin habilité qui a effectué l'examen et est adressé au médecin prescripteur de l'examen, éventuellement aux autres médecins en charge du patient.

Le compte-rendu devient un élément du dossier médical du patient et est couvert par le secret médical.

Les communications de comptes rendus par télécopie ou par réseau informatique ne peuvent être utilisées que dans le cadre d'une procédure garantissant ce secret.

L'avis d'autres médecins anatomopathologistes peut être sollicité dans diverses circonstances : cas de diagnostic difficile, désaccord sur le diagnostic entre le pathologiste et le clinicien, avis d'un autre pathologiste sollicité à la demande du clinicien ou du patient.

Cela nécessite l'envoi de lames, de blocs ou d'images numériques.

Le pathologiste consulté rédige un compte-rendu écrit qui est adressé au pathologiste initial et est transmis au médecin en charge du patient.

Les résidus de pièces opératoires ou de prélèvements nécropsiques sont détruits après l'analyse anatomopathologique mais les blocs d'inclusion, les lames colorées et les comptes rendus sont conservés par le laboratoire dans des archives : il s'agit d'une obligation légale.

Après des années, il est donc toujours possible de réexaminer des lames ou de confectionner de nouvelles lames à partir du bloc d'inclusion tant que le matériel tissulaire n'est pas épuisé par les coupes successives.

VIII. Rôle du pathologiste dans les réunions de concertation pluridisciplinaires :

Des réunions de concertation pluridisciplinaire régulières organisées entre cliniciens et pathologistes permettent de confronter le diagnostic morphologique aux données cliniques, d'imagerie, ou de biologie moléculaire.

Elles peuvent être formalisées au sein de réseaux cliniques ville hôpital, pour la prise en charge de pathologies ciblées, ou en cancérologie.

Dans ce cadre, l'anatomopathologiste participe aux confrontations pluridisciplinaires avec les radiologues, chirurgiens et oncologues.

Seule une mise en commun des données permet d'assurer au patient un diagnostic fiable, une prise en charge de qualité (recherche de facteurs influençant le pronostic) et de proposer une stratégie thérapeutique.

IX. Relation clinicien-pathologiste

Ce qu'attend le clinicien de l'anatomopathologiste ?

Un document écrit consignant les modalités de transmission et de fixation d'un prélèvement (cytologie, biopsie, pièce opératoire), afin d'éviter toute altération préjudiciable au diagnostic.

Une réponse rapide en fonction du type d'examen demandé en veillant à réduire au minimum les délais de réponse qui sont définis en accord avec les cliniciens.

Un compte-rendu compréhensible signé par un médecin habilité et dont le contenu est fiable respectant les protocoles de prélèvements et les normes de qualité technique notamment en immunohistochimie

Les facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement conformément aux consensus internationaux.

La résolution du problème des lésions difficiles comme c'est le cas des tumeurs malignes indifférenciées, des tumeurs lymphoïdes et des tumeurs des tissus mous.

Ce qu'attend l'anatomopathologiste du clinicien ?

L'acheminement des prélèvements à l'état frais et dans les meilleurs délais en fonction du type de prélèvement.

Leur fixation selon les consignes établies conjointement quand l'acheminement à l'état frais est impossible.

L'identification du prélèvement qui doit-être accompagné d'une fiche de demande d'examen bien renseignée par le clinicien pour permettre une prise en charge pertinente et rapide.

X. Conclusion :

L'anatomie pathologique est une spécialité, en pleine mutation actuellement est très impliquée dans la prise en charge des cancers (dépistage, typage histologique...).

Le rôle majeur du pathologiste dans le théranostic va être prépondérant et croissant avec l'émergence de nouvelles biothérapies.

Ce paramètre incontournable va profondément influencer et peser sur la modernisation des plateaux techniques d'anatomie pathologique, et, dépendre des capacités des structures à intégrer de nouvelles techniques de Pathologie Moléculaire (comme le fut l'HIS il a 30 ans) afin de faire face à l'évolution de l'offre de soins où les biothérapies vont prendre une place prépondérante.

Cela va dépendre des capacités médico-économiques de notre système sanitaire, de la recherche translationnelle, et, de contrôles de qualité des structures d'ACP et des plate-formes de Biologie moléculaire.

XI. Bibliographie :

1) Jo Molina T. Les multiples facettes du pathologiste. Rev Francoph Lab. 2021;2021(528):29. doi:10.1016/S1773-035X(20)30390-7

2) Aggarwal C, Thompson JC, Black TA, et al. Clinical Implications of Plasma-Based Genotyping With the Delivery of Personalized Therapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2019;5(2):173-180. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4305

3) Balla A, Hampel KJ, Sharma MK, Cottrell CE, Sidiropoulos N. Comprehensive Validation of Cytology Specimens for Next-Generation Sequencing and Clinical Practice Experience. J Mol Diagn. 2018;20(6):812-821. doi:10.1016/j.jmoldx.2018.06.001

4) Bertheau P. Le pathologiste et les thérapies ciblées en oncologie [The pathologist and targeted therapies in oncology]. Ann Pathol. 2009;29 Spec No 1:S69-S70. doi:10.1016/j.annpat.2009.07.035

5) Hofman V, Ilie M, Gavric-Tanga V, Lespinet V, Mari M, Lassalle S, Butori C, Coelle C, Bordone O, Selva E, Lamy A, Sabourin J, Hofman P. Rôle du laboratoire d'anatomie pathologique dans l'approche pré-analytique des examens de biologie moléculaire réalisés en pathologie tumorale. Ann Pathol. 2010 Avr;30(2):85-93.

6) Macabeo-Ong M, Ginzinger DG, Dekker N, et al. Effect of duration of fixation on quantitative reverse transcription polymerase chain reaction analyses. Mod Pathol. 2002;15(9):979-987. doi:10.1097/01.MP.0000026054.62220.FC

7) Metz B, Kersten GF, Hoogerhout P, et al. Identification of formaldehyde-induced modifications in proteins: reactions with model peptides. J Biol Chem. 2004;279(8):6235-6243. doi:10.1074/jbc.M31075220

8) Kalikaki A, Koutsopoulos A, Trypaki M, et al. Comparison of EGFR and K-RAS gene status between primary tumours and corresponding metastases in NSCLC. Br J Cancer. 2008;99(6):923-929. doi:10.1038/sj.bjc.6604629

9) Monaco SE, Nikiforova MN, Cieply K, Teot LA, Khalbuss WE, Dacic S. A comparison of EGFR and KRAS status in primary lung carcinoma and matched metastases. Hum Pathol. 2010;41(1):94-102. doi:10.1016/j.humpath.2009.06.019

10) Hajji A, Toumi D, Daldoul A, Njima M, Mhabrech HE, Faleh R. Cancer du sein traité par chimiothérapie première: facteurs prédictifs du traitement radical (étude

rétrospective à propos de 72 cas) [Breast cancer treated with primary chemotherapy: predictive factors for radical treatment (retrospective study of 72 cases)]. Pan Afr Med J. 2020;36:174. Published 2020 Jul 10. doi:10.11604/pamj.2020.36.174.24036.

11) halabreysse L, Thomas De Montpreville V, De Muret A, et al. Rythmic-Pathologie : le groupe français de relecture des tumeurs épithéliales thymiques du réseau clinique Rythmic [Rythmic-pathology: the French national pathology network for thymic epithelial tumours]. Ann Pathol. 2014;34(1):87-91. doi:10.1016/j.annpat.2014.01.010

12) Paul Hofman. Le « bio-pathologiste » et la « biologie intégrative » : provocations ou réalités du futur ?. Revue Francophone Des Laboratoires. N°535 : 2021. Doi : 10.1016/S1773-035X(21)00231-8

13) Référentiel régional de biologie moléculaire, Réseau régional de cancérologie Onco-Occitanie , édition 2022

14) Cucherousset J. Rôle du pathologiste dans les thérapies ciblées : gestion du matériel tumoral et collaboration avec les plates-formes de biologie moléculaire. Le nouveau Cancérologue. Vol 4-N°3 - 3ème trim 2011.

15) Charte des plates-formes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. Institut National du Cancer INCA. Mars 2011. https://www.e-cancer.fr › OUTCHARGENMOL11

16) Lantéri, Elisabeth & Hofman, Véronique & Bontoux, Christophe & Goffinet, Samantha & Macocco, Adam & Long, Elodie & Lassalle, Sandra & Ilie, Marius & Hofman, Paul. (2022). Les mutations de KRAS dans les cancers pulmonaires non à petites cellules, opportunités thérapeutiques et nouveaux challenges pour le pathologiste. Revue Francophone des Laboratoires. 2022. 56-61. 10.1016/S1773-035X(21)00378-6.

L'imagerie médicale dans le diagnostic et la surveillance des cancers

B. Boutakioute1, M. Ouali Idrissi1, N. Cherif Idrissi El Ganouni1, M. El Hajjam2
1 : Service de radiologie Arrazi, CHU Mohammed VI, Marrakech
2 : Service de radiologie, hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

L'imagerie en oncologie a un rôle primordial pour guider le thérapeute dans ses choix de traitements. Nous aborderons en plus des examens morphologiques classiques, les nouvelles techniques permettant le dépistage, le diagnostic et le suivi des malades en oncologie.

La méthode de référence dans l'évaluation des traitements est basée sur la mesure de la taille des lésions. L'imagerie fonctionnelle ne s'intéresse pas à la taille de la lésion, mais à une caractéristique physiologique ou moléculaire, dont les modifications apparaissent plus précocement en réponse au traitement.

L'imagerie dynamique de la microcirculation suit la bio-distribution d'un agent de contraste et analyse la vascularisation tumorale. L'imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion permet de distinguer l'eau libre de l'eau restreinte dans les tissus, reflétant ainsi la cellularité tumorale. La spectroscopie par RMN détecte la quantité relative de différents composants chimiques dans les tissus normaux et tumoraux. La tomographie par émission de positons (TEP) au 18FDG fournit une information sur le métabolisme tissulaire. La captation du FDG est proportionnelle à l'activité proliférative et au nombre de cellules viables dans une tumeur.

Les études testant ces techniques sont cependant préliminaires et la communauté médicale doit aborder une réflexion sur leur rôle dans l'évaluation de la réponse au traitement en oncologie en pratique quotidienne. Malgré le progrès et l'apport de ces techniques, aucune ne dispense d'un examen anatomo-pathologique afin de confirmer la nature histologique du cancer. Celle-ci peut être obtenue grâce à des biopsies guidées par l'imagerie, évitant ainsi un abord chirurgical diagnostique.

I- Imagerie morphologique : imagerie diagnostique

1- Radiologie conventionnelle

Cette technique est performante dans la recherche des cancers du poumon et des tumeurs osseuses (Fig 1). La radiographie donne une image bidimensionnelle qui superpose les éléments anatomiques traversés par les rayons X. Cette superposition est susceptible de créer des images pièges pseudotumorales (faux positifs), ce qui explique la nécessité de réaliser deux clichés orthogonaux de face et de profil. La radiographie numérisée offre une image de meilleur contraste, dynamique, archivable et transférable (1).

2- Mammographie bilatérale

Elle est indiquée dans le dépistage et la surveillance du cancer du sein. Elle est réalisée avec deux incidences: face et oblique externe, complétées si nécessaire d'un profil interne, de clichés centrés ou agrandis. La mammographie permet de rechercher des surcroits d'opacité dont l'analyse des contours est indispensable pour orienter vers le caractère bénin ou malin de la lésion. Le nodule malin présente des contours irréguliers, microlobulés, étoilés ou spiculés (Fig. 2). Elle permet également la recherche de zones de désorganisation architecturale et surtout la mise en évidence de microcalcifications dont le type, l'aspect et le nombre oriente vers l'origine de la lésion. La mammographie permet de guider la réalisation de micro ou macro biopsies devant des lésions de petite taille invisibles à l'échographie ou des microcalcifications repérées à l'aide d'un système de stéréotaxie. Par ailleurs, elle aide au repérage préopératoire des lésions profondes non palpables, par la mise en place d'harpon ou fil métallique après ponction à l'aiguille (2).

3- Tomosyntèse mammaire

La tomosynthèse correspond à la réalisation d'une exploration mammographique, à l'aide d'un mammographe numérique plein champ, permettant une acquisition volumique du sein (3D). Elle repose sur la rotation d'un tube à rayons X, autour d'un point proche du détecteur, ce qui permet l'acquisition d'une série d'images mammographiques en 2 dimensions (2D) d'un sein comprimé, sous différents angles; chacune de ces expositions est réalisée à dose réduite et, à partir des différentes projections 2D acquises, le volume du sein (en 3D) est alors reconstruit grâce à un algorithme mathématique complexe. Le volume du sein peut être visualisé, en balayant l'ensemble des images reconstruites en coupe épaisse (1 mm en général) dans des plans parallèles au détecteur. La compression du sein est similaire à celle réalisée sur un mammographe classique. Le temps de compression est en revanche plus long (5 à 6 secondes). Si la compression du sein était moindre, la dose délivrée devrait être à contrario plus élevée (3).

La tomosynthèse du sein apporte un confort de lecture et offre comme avantages une meilleure précision pour la caractérisation des anomalies et une réduction des risques de mauvaise interprétation de la 2D liée à la superposition d'images. De nombreuses études ont été publiées en ce sens dans le cadre du diagnostic (3–6)

Elle permet de dépister les lésions subtiles comme les distorsions architecturales ou les petites masses, de mieux préciser les contours d'une lésion et surtout d'éliminer un certain nombre d'image construite, évitant des clichés complémentaires et augmentant la confiance diagnostique. Ses indications restent à préciser dans le Workflow des patientes vues en mammographie: première mammographie, seins denses, patientes à risque, rehaussement vu en IRM (5,6).

4- Radiographie avec opacification d'organe :

Transit oeso-gastro-duodénal, transit du grêle et lavement baryté: peuvent constituer des alternatives à l'endoscopie en cas de tumeur sténosante. Ils ne sont plus indiqués dans le bilan préopératoire depuis l'avènement du scanner et de l'IRM avec balisage du tube digestif à l'eau ou au produit de contraste hydrosoluble (1).

5- Urographie intraveineuse

Elle est utile dans le diagnostic et le bilan des tumeurs des voies excrétrices à la recherche d'autres localisations. Actuellement elle est remplacée par l'uroscanner avec reconstructions complété si nécessaire par un cliché d'UIV post scanner (1).

6- Echographie

C'est une technique basée sur les ultrasons, non irradiante, non invasive, disponible et sans effets secondaires connus. Elle a l'avantage d'être utilisée chez l'enfant et la femme enceinte. Le faisceau ultrasonore génère des vibrations variables selon la densité du tissu. Cependant, elle ne peut pas traverser l'air et l'os, d'où les difficultés d'explorer l'abdomen en cas de météorisme.

Ses applications en oncologie ont bénéficié des dernières avancées technologiques (1).

Son rôle diagnostique inclut :

- La détection lésionnelle.
- La caractérisation lésionnelle à travers son échostructure: kystique (anéchogène) solide (iso-hypo ou hyperéchogène) ou mixte (Fig 3).
- L'évaluation de l'extension locale.

Les organes superficiels (thyroïde, parathyroïde, sein, testicules et parties molles) sont mieux évalués que les organes profonds (Fig 4). Néanmoins, les tumeurs du foie, voies biliaires, vésicule biliaire, pancréas, reins, prostate, vessie et les cancers gynécologiques peuvent être détectés par l'échographie avec une assez bonne sensibilité. L'échographie fournit peu de détails sur l'extension régionale des organes profonds, à l'exception de l'atteinte ganglionnaire ou vasculaire (ex du tronc porte dans le CHC et l'envahissement de la veine rénale dans les cancers du rein) ainsi que le diagnostic de carcinose péritonéale dans les cancers digestifs (7).

L'échographie joue également un rôle capital dans le suivi en oncologie et dans le guidage des gestes interventionnels diagnostiques et thérapeutiques.

L'échographie endocavitaire est particulièrement utile pour le diagnostic des cancers gynécologiques et de la prostate. L'échoendoscopie a une excellente sensibilité pour les cancers du rectum, de l'œsophage, du pancréas et de la voie biliaire principale (1).

L'écho-Doppler basé sur le flux des érythrocytes, est utile dans l'étude de la vascularisation tumorale (1).

Actuellement, l'échographie de contraste qui consiste à injecter du produit de contraste à base de microbulles permet l'étude de l'angiogenèse tumorale particulièrement dans la pathologie hépatique (8) (Fig 5). D'autres méthodes plus sophistiquées basées sur une approche quantitative pour mesurer l'intensité du signal en fonction du temps après injection en bolus ou en perfusion apparaissent très prometteuses pour évaluer très précocement la réponse tumorale après administration de drogues anti-angiogéniques, bien avant la diminution de la taille tumorale (8).

7- Elastographie : (9,10)

L'élastographie ultrasonore est une modalité récente permettant d'apprécier la dureté des tissus. Plusieurs techniques sont utilisées : des techniques par compressions itératives manuelles (Strain Elastography, SE), et les techniques par ondes de cisaillement (Shear Wave Elastography), permettant une quantification. Les études publiées ont évalué l'élastographie comme un outil complémentaire au mode B (analyse morphologique) dans la détection, mais surtout la caractérisation lésionnelle (un tissu cancéreux est plus dur qu'un tissu bénin ou normal). Les résultats montrent un gain significatif en spécificité dans les organes étudiés comme le sein, la thyroïde, la prostate, les testicules, et ganglions superficiels. (Fig 6)

Les tumeurs malignes semblent plus dures que les lésions bénignes, mais il existe aussi parfois des chevauchements de valeurs entre les lésions bénignes et malignes. L'utilisation complémentaire de l'élastographie devrait ainsi diminuer significativement le nombre de prélèvements inutiles et sélectionner les zones lésionnelles à biopsier (lésions de faible contraste en mode B). Cette technique apparaît prometteuse, mais nécessite plus d'évaluations.

8- Scanner ou tomodensitométrie (TDM)

Il représente la pierre angulaire de l'imagerie diagnostique en cancérologie. C'est une technique qui permet l'analyse de la densité des tissus traversés par les rayons X. Sa résolution est supérieure à celle de la radiographie standard. L'injection de produit de contraste iodé est souvent indispensable et permet d'opacifier les vaisseaux et les lésions tumorales hypervascularisées. Les scanners actuels multidétecteurs ont augmenté les performances diagnostiques en cancérologie, en permettant de détecter des tumeurs de petite taille, de les caractériser et d'en faire le bilan d'extension locorégional et à distance. Ces scanners offrent des acquisitions volumiques d'une région anatomique en coupes fines et permettent, grâce aux logiciels de reconstruction, une approche tri-dimensionnelle voire une virtuoscopie (coloscopie et bronchoscopie virtuelles).

Par ailleurs, l'angioscanner se substitue à l'angiographie diagnostique (Fig 7).

Les limites de la TDM sont les risques liés aux produits de contraste iodés et l'exposition aux rayons X chez la femme enceinte (4,8).

9- Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Il s'agit d'une technique non irradiante utilisant comme support, les caractères magnétiques des noyaux d'hydrogène. Celui-ci est un composant essentiel de l'eau, des liquides organiques et de la graisse. Un champ magnétique puissant est nécessaire, l'aimant utilisé est d'intensité variable de 0,2 à 7 Tesla. L'IRM présente de nombreux avantages par rapport aux autres techniques, notamment la possibilité d'étude multiplanaire, le caractère non irradiant et la haute résolution en contraste. En plus de l'imagerie en séquences classiques T1, T2, saturation de graisse et injection de chélates de gadolinium, l'IRM permet de faire une analyse métabolique (spectroscopie), fonctionnelle (diffusion, perfusion) et moléculaire particulièrement utile dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

L'IRM est contre indiquée chez les patients porteurs de pacemaker, de clips neurovasculaires ferromagnétiques ou en cas de corps étrangers intraoculaires ferromagnétiques. Elle peut

s'avérer difficile chez les patients obèses et les claustrophobes. Chez la femme enceinte, l'examen IRM peut être réalisé mais sans injection. Les chélates de gadolinium sont contre indiqués en cas de grossesse et d'insuffisance rénale sévère (1,11)

L'IRM a vu ses indications s'élargir en cancérologie. C'est la technique de choix dans le diagnostic des tumeurs de l'encéphale, du rachis et de la moelle (Fig 8). Elle permet la caractérisation des tumeurs hépatiques (Fig 9), biliaires, rénales, surrénaliennes, mammaires et des parties molles. Grâce à sa résolution en contraste et son étude multiplanaire, elle est actuellement réalisée dans le bilan d'extension des cancers de la sphère ORL, des cancers gynécologiques, urologiques, du cancer du rectum et des tumeurs osseuses (1,11).

L'IRM corps entier est dorénavant possible sur les machines récentes. La durée d'acquisition totale varie de 15 à 40 minutes. Chez l'adulte, son application concerne actuellement l'IRM de la moelle osseuse du squelette axial : détection des métastases et des localisations secondaires de myélome et lymphome (12). L'IRM corps entier est en plein essor dans le dépistage et le bilan d'extension en cancérologie. (13,14)

Le choix de la modalité d'imagerie à utiliser dépend avant tout de la question posée : s'agit-il d'un examen de dépistage, d'un bilan d'extension initial, d'un bilan de surveillance au cours ou à la fin du traitement? (15)

II. Imagerie fonctionnelle

Avec les nouvelles thérapeutiques ciblées qui modifient l'architecture tumorale bien avant les modifications de taille, les critères morphologiques tendent à devenir désuets. Ceci a conduit au développement de nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle et métabolique qui renseignent sur la physiopathologie des tumeurs en plus de l'information morphologique obtenue. Cette imagerie fonctionnelle compte 4 techniques :

- L'imagerie dynamique de la microcirculation basée sur le fonctionnement du réseau microvasculaire, formé par les capillaires, assure la nutrition des tissus et permet leur fonctionnement. Il représente une surface d'échanges considérable entre le sang et les tissus. Tout état pathologique entraîne des modifications de la microcirculation. Ces modifications peuvent servir en imagerie de biomarqueurs pour le diagnostic des lésions et pour l'optimisation de leurs traitements. Parmi les nombreuses techniques d'imagerie développées pour l'étude de la microcirculation, l'analyse de la cinétique tissulaire d'agents de contraste injectés par voie intraveineuse est la plus utilisée, soit en rehaussement positif en scanner, en IRM pondéré T1 ou en échographie « Dynamic Contrast Enhanced Imaging (DCE-Imaging) », soit en rehaussement négatif en IRM cérébrale pondérée T2* « Dynamic Susceptibility Contrast-MRI (DSC-MRI) ». L'acquisition implique une injection d'agent de contraste pendant la réalisation d'une série dynamique d'images sur une zone d'intérêt. L'analyse de cette cinétique de rehaussement tissulaire peut être réalisée visuellement, pour définir des critères qualitatifs, ou à l'aide de logiciels utilisant une modélisation mathématique, pour extraire des paramètres physiologiques quantitatifs. Les résultats obtenus dépendent des conditions d'acquisition (type d'appareil d'imagerie, mode d'injection, fréquence et durée totale d'acquisition), du type d'agent de contraste, du pré-traitement des données (correction de mouvement, conversion du signal en concentration) et de la méthode d'analyse des données. La multiplicité des choix rend nécessaire la bonne compréhension des phénomènes physiologiques impliqués et la connaissance des limites de chaque stratégie. Les avantages et les limites de ces techniques sont résumés dans le tableau I (14).

- L'IRM pondérée en diffusion permet de distinguer l'eau libre de l'eau restreinte dans les tissus, reflétant ainsi la cellularité tumorale. Son principe repose sur la mesure du coefficient de diffusion apparent (ADC). L'ADC est une constante physique indépendante du champ magnétique, des séquences, de leurs paramètres et de l'imageur. Un ADC moyen est calculé sur chaque tumeur avant et après traitement. L'ADC est inversement proportionnel à la cellularité tumorale (Fig 10, 11 et 12) (12).

- La spectroscopie par résonance magnétique détecte la quantité relative de différents composants chimiques dans les tissus normaux et tumoraux. Les applications ont été très développées en neurologie, mais cette technique commence à démontrer son intérêt dans un nombre varié de cancers tels que les cancers de la prostate, du colon, du sein, du col utérin, du pancréas et de l'œsophage. La spectroscopie du proton (1H) est la plus utilisée, elle permet de quantifier divers métabolites tels que la créatine, la phosphocréatine, ainsi que la choline et certains métabolites lipidiques. La créatine et la phosphocréatine sont des éléments du métabolisme énergétique. Les composés contenant de la choline sont impliqués dans le métabolisme et la synthèse des membranes cellulaires. Ainsi les tumeurs ont souvent un taux élevé de choline. Dans la prostate par exemple, la spectroscopie des protons permet de quantifier les concentrations relatives du citrate, de la créatine et de la choline. Le tissu prostatique normal contient un taux élevé de citrate. En cas de cancer de prostate, le niveau de citrate est effondré car le métabolisme de la tumeur entraine une oxydation du citrate alors que le niveau de choline est augmenté (16).
- L'imagerie moléculaire se définit par la visualisation in vivo d'un processus biologique à un niveau moléculaire et/ou cellulaire. Ainsi, la surexpression de marqueur ou l'augmentation de l'activité enzymatique au sein d'une tumeur peut être spécifiquement imagée in vivo. Ces images se basent respectivement sur des produits de contraste ciblés et sur des produits de contraste activés suite à une interaction enzymatique (Fig. 13). Comme il existe de nouvelles thérapies ciblant un récepteur donné (anticorps anti Her2/neu ou anti-VEGF...), l'imagerie moléculaire devrait permettre d'arriver à une médecine personnalisée, c'est-à-dire le bon traitement pour le bon patient (17).

La tomographie par émission de positons (TEP) au 18FDG est une technique de médecine nucléaire fournissant une information sur le métabolisme tissulaire. Cette technique corps entier a démontré son intérêt dans le diagnostic et le suivi d'un grand nombre de cancers. Son principe repose sur la captation du FDG qui est un analogue du glucose par les cellules métaboliquement actives. Cette captation est alors proportionnelle à l'activité proliférative et au nombre de cellules viables dans une tumeur.

Le rôle de la TEP/TDM FDG est bien établi pour évaluer l'extension de la maladie et pour suivre l'efficacité du traitement par les antityrosines kinases, l'évaluation de la réponse étant possible en TEP dès les premiers jours du traitement. La TEP FDG pour l'évaluation de la réponse thérapeutique est d'autant plus utile que la réponse radiologique est difficile à apprécier, devant se baser non sur un critère de diminution de taille mais sur un critère de diminution de densité et de prise de contraste des lésions (16).

III. Rôle de l'imagerie dans le dépistage

L'imagerie idéale pour le dépistage est celle qui offre un maximum de sensibilité avec un taux acceptable de spécificité. C'est une imagerie qui se doit d'être accessible, peu onéreuse et non invasive, avec des images de qualité permettant une interprétation optimale. C'est l'exemple de la mammographie qui permet le dépistage de masse du cancer du sein. Le dépiscan qui correspond à un scanner à faible dose destiné aux patients à haut risque de cancer du poumon et le coloscanner à l'air ou coloscopie virtuelle pour les populations à risque de cancer colique ne pouvant pas bénéficier d'une colonoscopie conventionnelle (15,18).

IV. Rôle de l'imagerie dans le bilan d'extension

Une fois le diagnostic de cancer confirmé, il faut préciser le type d'imagerie nécessaire pour l'évaluation de l'extension locale, régionale et générale. Le choix de cette imagerie dépend en plus du site et de la nature histologique du cancer primitif, de la précision diagnostique des techniques et de l'expertise du radiologue. La connaissance

de l'histoire naturelle des cancers primitifs permet de préciser les sites anatomiques à risque élevé d'extension tumorale. Par exemple un cancer du sein nécessitera pour le bilan métastatique initial une radiographie thoracique, une échographie abdomino-pelvienne et une scintigraphie osseuse. Le premier bilan réalisé constitue un examen de référence, appelé également baseline, indispensable pour le suivi ultérieur sous traitement (14).

Le bilan d'extension local permet de délimiter la tumeur, d'étudier sa taille, sa forme, ses contours, son aspect et de préciser son extension aux organes et aux vaisseaux de voisinage. Le bilan régional concerne l'atteinte ganglionnaire. Dans ce cas, la connaissance des relais ganglionnaires des différents cancers primitifs est primordiale. Comme exemple, le cancer du canal anal doit faire rechercher une extension ganglionnaire inguinale. L'extension à distance dépend du site anatomique à étudier. Les métastases thoraco-abdominales sont le plus souvent recherchées par scanner, le recours à l'IRM est utile en cas de doute diagnostique sur des métastases hépatiques ou pour la recherche de métastases cérébrales et rachidiennes.

Le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien avec injection et reconstructions multiplanaires, analysé en fenêtres médiastinales, pulmonaires et osseuses, est considéré comme l'examen de référence pour couvrir les principales voies de diffusion hématogènes et lymphatiques des cancers. Cependant, l'IRM a une résolution en contraste supérieure, dans l'analyse de l'architecture tissulaire (14). Ainsi l'IRM corps entier semble intéressante en oncologie dans le bilan d'extension des métastases, la recherche de lésion primitive chez un patient multi-métastatique et dans le bilan initial des myélomes. Cet examen non irradiant semble également séduisant quelle que soit la tumeur chez les femmes enceintes (14).

Le challenge pour tout radiologue est de pouvoir étiqueter une lésion découverte lors du bilan d'extension comme étant métastatique. Ceci parait simple quand la lésion présente des caractères sémiologiques évidents dans un site métastatique habituel de la tumeur primitive. Comme l'exemple de nodules hépatiques hypoéchogènes découverts à l'échographie dans un contexte de cancer colique ou de nodules surrénaliens supra-centimétriques hétérogènes lors d'un scanner pour bilan de cancer bronchique.

La situation est plus difficile quand les signes radiologiques sont moins francs, comme dans le cas de la découverte de nodules pulmonaires millimétriques non spécifiques ou de nodules hépatiques hyperéchogènes prêtant à confusion entre angiomes et métastases. Il est alors nécessaire de consulter les examens antérieurs disponibles; et légitime de recourir à d'autres explorations (TDM, IRM...) voire à une ponction biopsie guidée pour préciser la nature de ces lésions.

V. Rôle de l'imagerie dans la surveillance de la pathologie tumorale

Les patients en oncologie reçoivent parfois plusieurs thérapies successives. L'efficacité du traitement est basée sur la surveillance du patient afin de détecter des signes cliniques ou radiologiques de réponse ou de progression. La méthode de référence d'évaluation des traitements repose sur un critère morphologique qui est la mesure de la taille des lésions cibles (16).

Les critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) ont été définis par les organismes européen, américain et canadien de recherche sur le cancer pour unifier les diverses modifications des critères OMS et fournir des critères standardisés et simplifiés qui permettent une comparaison entre les essais cliniques (19).

RECIST, révisé en 2009, sont devenus les critères les plus largement acceptés pour l'évaluation de la réponse dans les essais cliniques dans la plupart des tumeurs solides, à l'exception des lymphomes malins. Pour le lymphome malin, les critères de réponse de l'International Working Group (dits critères Cheson), introduits en 1999 et révisés en 2007, ont été largement adoptés (20).

La plupart des méthodes définissent un nombre limité de lésions dites « cibles » qui seront mesurées, les autres étant des lésions « non cibles » évaluées qualitativement. Les critères RECIST sont les plus fréquemment utilisés, mais il a été proposé des critères dérivés, basés sur la taille seule ou la taille et la densité.

Les critères mRECIST ne concernent que les carcinomes hépatocellulaires et ne prennent en compte que la portion viable (se rehaussant après injection au temps artériel).

Les critères iRECIST ont été développés pour évaluer certains types de réponses atypiques constatées sous immunothérapie, les pseudoprogressions. (21)

Les critères Cheson sont les plus complexes car ils définissent les lésions cibles différemment selon les organes (ganglions, foie ou rate, autres organes), et font intervenir à la fois la TDM et la TEP, mais aussi l'examen clinique et la biopsie ostéomédullaire.

A- Principe des critères RECIST :

Les critères RECIST ne s'appliquent qu'aux tumeurs solides se basant sur la mesure du plus grand diamètre des lésions tumorales d'un patient. Ils peuvent être utilisés avec la TDM et l'IRM. Certaines lésions superficielles peuvent être évaluées cliniquement ou par l'échographie. Les mesures sur la radiographie standard sont aussi théoriquement possibles. Cependant, ces techniques ne sont pas recommandées. Il est important de conserver la même modalité tout au long du suivi d'un patient.

Le principe est de dresser la liste exhaustive des lésions avant le début du traitement, qu'elles soient primitives ou secondaires. Ces lésions seront ensuite suivies sur les examens ultérieurs afin de déterminer si elles répondent ou non au traitement. Deux types de lésions sont définis sur l'examen initial : les lésions cibles et les lésions non cibles. À noter que le dosage sanguin de marqueurs tumoraux peut être inclus comme lésion non cible (par exemple, le CA125 dans le cancer de l'ovaire) (22).

Les critères RECIST ont fait l'objet d'une actualisation début 2009 (23). La nouvelle version est appelée version 1.1 (l'ancienne devenant 1.0). Les modifications principales ont été de diminuer le nombre de lésions cibles à mesurer et de prendre en compte la spécificité des ganglions en mesurant leur petit axe.

Plusieurs exemples sont donnés pour clarifier l'expression « progression non équivoque » des lésions non cibles. En particulier, la progression d'une seule lésion non cible ne peut pas suffire à faire déclarer une progression. La présence de nouvelles lésions doit être également non équivoque pour déclarer le patient en progression. Cette nouvelle version propose un guide pour l'utilisation de la TEP pour la détermination de la nature métastatique ou non de nouvelles lésions. On notera que l'injection de produit de contraste n'est pas indispensable à l'évaluation selon RECIST si les lésions sont visibles spontanément, ce qui peut être le cas de certaines localisations anatomiques (poumon, ganglions, os…) et en IRM.

- Les critères d'inclusion pour la détermination et le suivi des lésions cibles :

Les lésions cibles sont sélectionnées parmi les lésions mesurables que présente le malade à l'entrée de l'étude. Au maximum 5 lésions cibles sont sélectionnées au total avec un maximum de 2 lésions cibles par organe. La sélection des lésions cibles s'opérera de façon à être représentative de tous les organes envahis, en choisissant les lésions les plus grandes (dans leur plus grande dimension) qui de plus, pourront être suivies tout au long de l'essai avec la méthode utilisée lors de l'examen initial. Les ganglions lymphatiques peuvent être considérés comme lésions cibles si leur plus petit axe (mesuré au scanner) est ≥ 15 mm. C'est la somme des diamètres de ces lésions cibles (plus grand axe pour les lésions, et plus petit axe pour les ganglions) qui sera suivie tout au long du traitement pour évaluer la réponse ou la progression. Toutes les autres lésions sont identifiées comme lésions non-cibles. Elles ne sont pas mesurées mais sont suivies tout au long du traitement (23).

- Les critères de réponse au traitement

Lors des examens de suivi du patient, la réponse au traitement sera définie par l'évolution de chacune de ces catégories de lésions. La réponse globale

sera une combinaison des réponses précédentes : réponse complète, réponse partielle, maladie stable ou maladie progressive. Pour la bonne application de ces critères, il est impératif d'avoir l'ensemble du suivi du patient puisque la réponse objective est définie en comparaison à l'examen prétraitement, alors que la progression est définie en comparaison à la plus petite somme des lésions cibles (nadir) (23).

• Ainsi on distingue (23) : Tableau II

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe. Les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient < 10 mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la « somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe < 10 mm. Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension < 10 mm dans son plus petit axe.

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

Progression (PD) : Augmentation ≥ 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD

• Limites des critères RECIST :

Les critères RECIST ont apporté une standardisation dans la lecture et l'interprétation de l'efficacité des traitements, mais sont mal adaptés pour l'évaluation de certains organes (foie, os) et certains traitements. De plus, les seuils choisis (–30% pour la réponse et +20 % pour la progression) l'ont été arbitrairement, sans faire l'objet d'une validation qui prouverait qu'ils reflètent le devenir du patient (par exemple, la survie globale). Il est même probable que le seuil (de réponse ou de progression) significatif pour prédire des différences de survie chez des patients sous traitement soit différent en fonction du type de traitement et du type de cancer (24). Par exemple, les molécules ciblées telles que les anti-VEGF ou anti-EGFR n'induisent souvent que peu de changement de taille, alors que la survie des patients est nettement prolongée (25).

De même, ces critères sont totalement inadaptés pour évaluer la réponse aux thérapies focales guidées par l'image (radiofréquence, chimioembolisation. . .) qui laissent souvent des cicatrices aussi, voire plus larges que la lésion initiale (26,27). Ainsi, d'autres critères d'évaluation de la réponse au traitement ont été développés, basés sur un seuil de réponse différent (28), des mesures de densité reflétant la nécrose tumorale (29), la mesure uniquement des portions viables (30), ou des critères d'imagerie fonctionnelle (de perfusion, de diffusion) (31,32) et métabolique (critères PERCIST ou nouveaux marqueurs TEP) (33). Par ailleurs, des critères spécifiques de certaines pathologies ou traitements ont été également développés par des groupes de travail, par exemple dans le mésothéliome (34) et l'immunothérapie (immune-related Response Criteria [irRC]) (35).

B- Principes des critères mRECIST et EASL:

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement sur des lésions hépatiques pose des problématiques qui leur sont spécifiques. Premièrement, l'injection, ou non, et le délai d'acquisition après injection (phases artérielle, portale, tardive) modifient sensiblement la visibilité et donc la taille des lésions hépatiques. Ceci est d'autant plus compliqué que la phase à laquelle la lésion est la plus visible peut varier sous l'effet du traitement.

Des lésions peuvent aussi apparaître sous traitement, lié à une visibilité accrue par une dévascularisation des lésions. Ce problème est moins marqué en IRM où les lésions peuvent souvent être mesurées sur des séquences sans injection. Deuxièmement, les lésions hépatiques et surtout

le carcinome hépatocellulaire (CHC) sont souvent traités par des thérapies focales (radiofréquence, chimioembolisation).

Ces thérapies entraînent des modifications morphologiques des lésions et laissent des cicatrices, ne permettant pas d'évaluer leur efficacité selon la taille. Dès 2000, l'European Association for the Study of the Liver (EASL) et l'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) reconnaissaient des critères prenant en compte la modification uniquement de la portion viable (définie comme la portion se rehaussant après injection au temps artériel) pour évaluer l'efficacité des thérapies focales. Les critères les plus utilisés actuellement ont été adaptés des critères RECIST et EASL, intitulés les critères mRECIST (36).

La réponse des lésions cibles est évaluée par le pourcentage de modification de la somme des diamètres des portions viables (portions se rehaussant à la phase artérielle). Pour les lésions à dynamique de rehaussement atypique (sans rehaussement artériel), les critères RECIST classiques doivent être appliqués.

C- Principes des critères iRECIST : (21,37,38)

L'arrivée des immunothérapies dans l'arsenal thérapeutique en oncologie a entraîné l'apparition de nouveaux profils de réponse tumorale. Une augmentation initiale de la taille des lésions ou l'apparition de nouvelles lésions peuvent être observées, suivie dans un second temps d'une diminution de la taille des lésions. Ce profil est appelé la pseudoprogression.

Les principes de choix des lésions cibles et non cibles sur le scanner pré-traitement sont identiques à ceux de RECIST 1.1. Les critères iRECIST ne s'appliquent qu'à partir du moment où une progression selon RECIST 1.1 est observée et la catégorie de réponse du patient devient iUPD (immune Unconfirmed Progressive Disease). Pendant le reste du suivi, toutes les catégories de réponse du patient seront précédées d'un « i ». Un contrôle rapproché (4–8 semaines) sera réalisé, sur lequel tout signe de progression supplémentaire sera considérée comme une confirmation de la progression (iCPD ou immune Confirmed Progressive Disease). En l'absence de confirmation, le traitement sera poursuivi.

Ces critères sont encore en cours d'évaluation, et ont pour objectif le recueil homogène des réponses aux traitements.

D- Principes des critères de Cheson

En 1999, un groupe de travail international constitué de cliniciens, radiologues, anatomopathologistes experts dans l'évaluation et la prise en charge des patients porteurs de lymphomes non hodgkiniens (LNH) a publié des recommandations pour l'évaluation de la réponse aux traitements et les paramètres d'efficacité clinique dans cette maladie (39). Cependant, ces critères présentaient des limites, en particulier une grande variabilité, l'absence de prise en compte de la TEP, de l'immunohistochimie et de la cytométrie de flux, et l'absence de prise en compte de la maladie non ganglionnaire. De nouveaux critères (IWG 2007) ont donc été définis en 2007, s'appliquant aux LNH mais aussi à la maladie de Hodgkin (20). Le bilan initial comprend : l'examen clinique, la biopsie ostéo-médullaire, la TDM cervico- thoraco-abdomino-pelvienne et la TEP pour les lymphomes fréquemment hyper-métaboliques (soit le lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B ou la maladie de Hodgkin). Sur la TDM, les lésions cibles sont mesurées dans deux axes perpendiculaires, définissant ainsi la somme des produits de diamètres (grand axe x petit axe). 6 lésions maximum/patient, réparties dans le maximum de régions anatomiques possibles, privilégiant les plus volumineuses lésions et les localisations médiastinales et rétropéritonéales. Ainsi le grand axe des lésions ganglionnaires doit être > 15 mm ou un petit axe > 10 mm alors que pour les lésions cibles extra-ganglionnaires le grand axe doit être ≥ 10 mm.

Les examens d'évaluation permettent de définir la réponse, qui va être une combinaison complexe des résultats d'imagerie (TDM et TEP), de l'examen clinique et de la biopsie ostéo-médullaire. Aujourd'hui, de nouveaux critères de réponse TEP (critères de Deauville 2009, critères de Menton 2011), basés sur les variations du SUV en TEP FDG, sont en cours d'évaluation pour optimiser l'appréciation de la réponse précoce en cours de traitement et

la réponse en clôture thérapeutique. L'IRM corps entier pourrait également participer à compléter ces critères d'évaluation.

VI. Rôle de l'imagerie médicale computationnelle (radiomique)

L'imagerie médicale computationnelle (ou radiomique) est une discipline récente et extrêmement prometteuse. Elle consiste en l'analyse informatique d'images médicales et les traduit en données quantitatives complexes. Ces données de haute-dimension permettent une caractérisation et une analyse plus en profondeur du phénotype tumoral. L'imagerie médicale computationnelle présente l'avantage d'être non-invasive, de pouvoir évaluer la maladie tumorale dans sa globalité, et de pouvoir être répétée dans le temps pour suivre l'évolution tumorale au cours du temps. Elle a pour objectif final de déterminer des biomarqueurs d'imagerie apportant une aide à la décision médicale et permettant aussi de mieux comprendre la biologie du cancer. (40)

Cette technique a donné d'excellents résultats pour les tumeurs du poumon (41) et semble prometteuses pour les tumeurs hépatiques (42). Le développement de modèles radiomiques pour des applications en oncologie exige avant tout l'utilisation de données robustes et la participation d'une équipe multidisciplinaire, avec des expertises médicales et informatiques.

Conclusion

L'imagerie oncologique est un vaste domaine qui a deux apports; la détection de la réponse à un traitement qui est objectivé par des paramètres tels que le taux de réponse observé, la durée de réponse ou le délai sans progression, et le bénéfice pour le patient qui est objectivé par des paramètres tels que la survie globale, la survie sans progression, l'amélioration des symptômes ou l'amélioration de la qualité de vie. Les techniques étant nombreuses (TDM, IRM, échographie, médecine nucléaire, imagerie moléculaire...), le volume d'informations à évaluer sera énorme alors pour préserver la qualité de nos pratiques, il faut promouvoir et valoriser l'ensemble de nos activités diagnostiques et thérapeutiques de l'imagerie dans le champ du cancer. C'est pourquoi il nous semble essentiel de faire reconnaître et valoriser certaines activités, qu'il s'agisse de la présence en RCP, ou des lectures comparatives, qui sont très chronophages mais essentielles pour préciser le statut du malade et déterminantes pour engager d'éventuelles dépenses de soins parfois élevées.

Ainsi alors que le nombre de cas de cancers est en train de croître, de nombreux domaines sont encore à développer en imagerie oncologique, depuis le dépistage jusqu'au traitement. En effet, c'est sur la base des nouvelles technologies d'imagerie et des stratégies associées que seront développés les nouveaux traitements et que seront améliorées les prises en charge des patients atteints de cancer.

Figures :



Fig 1: radiographie du thorax : Métastases pulmonaires : Multiples nodules parenchymateux « en lâcher de ballon »

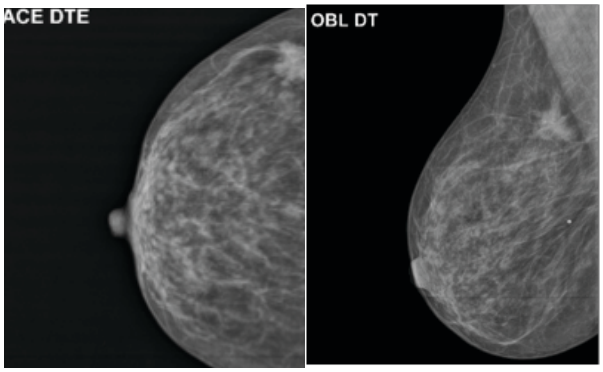


Fig 2 : Mammographie : Cliché de profil et oblique objectivant une opacité de contours spiculés du quadrant supérieur externe : lésion maligne classée ACR5.

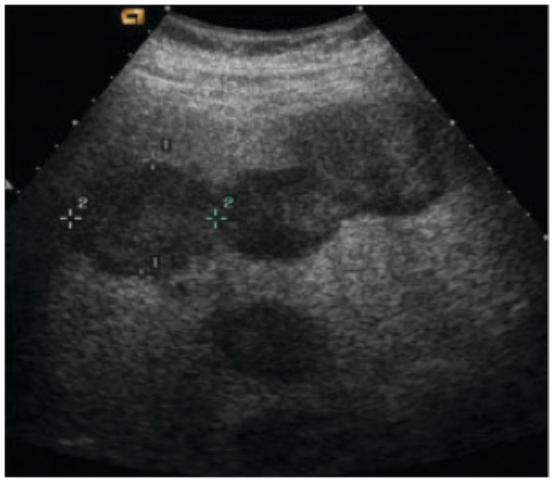


Fig 3 : Echographie hépatique en mode B montrant des lésions hépatiques hypoéchogènes de nature secondaire.

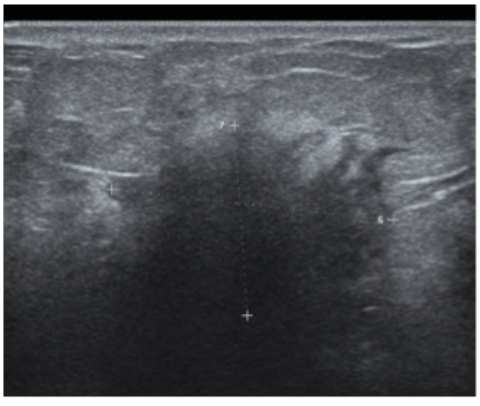


Fig 4 : échographie mammaire objectivant une masse tumorale maligne d'aspect étoilé.

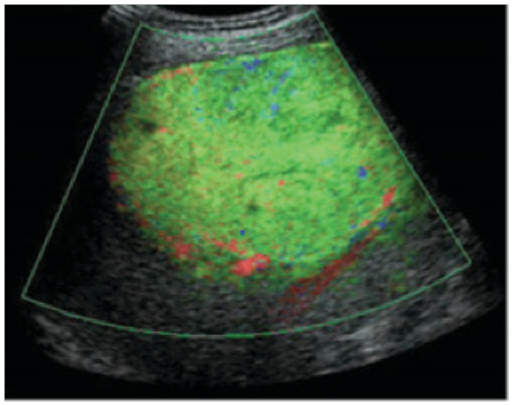


Fig 5 : Lésion hypervascularisée en écho de contraste (mode VRI): métastase de tumeur neuroendocrine du pancréas

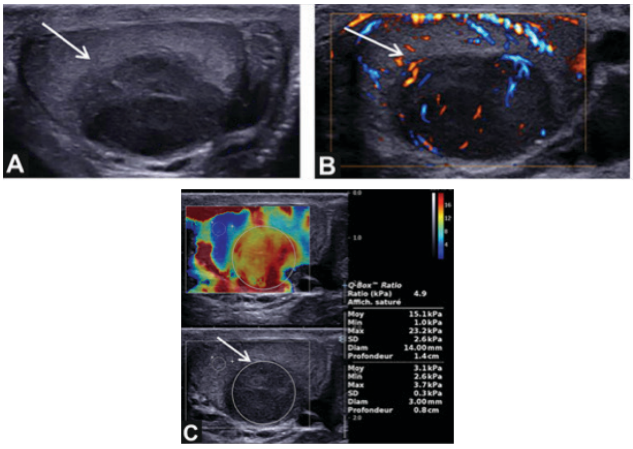


Fig 6 : Tumeur germinale séminomateuse a : mode B, masse hypoéchogène nodulaire mal limitée ; b : mode Doppler couleur : vascularisation intratumorale trans-nodulaire ; c : cartographie d'élastographie montrant et quantifiant la dureté de la tumeur.



Fig 7 : angioscanner hépatique : deux métastases hépatiques droites vascularisées par une artère hépatique droite accessoire

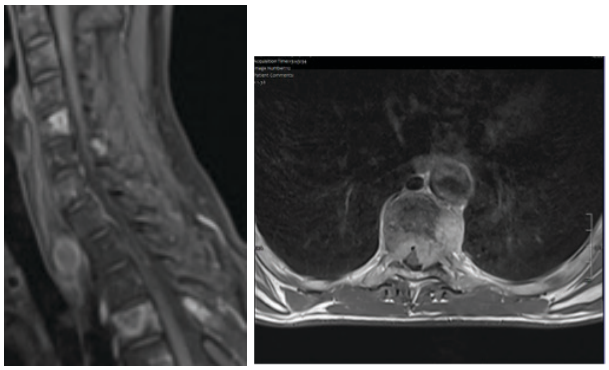


Fig 8 : IRM médullaire : Métastases rachidiennes diffuses d'un néo du sein avec une épidurite

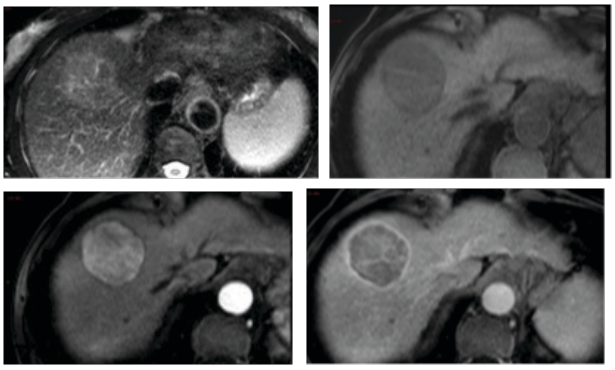


Fig 9 : IRM hépatique : Lésion du lobe droit foie de nature tumorale en hypersignal T2, en hyposignal T1 et dont la cinétique de rehaussement (wash in au temps artériel (b) et wash out au temps portal (d)) évoque un carcinome hépatocellulaire.

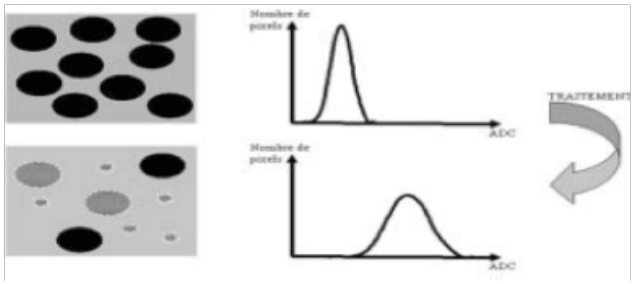


Fig 10 : Effet de traitement cytotoxique en IRM de diffusion. Le coefficient de diffusion reflète le rapport entre eau intra et extracellulaire (11).

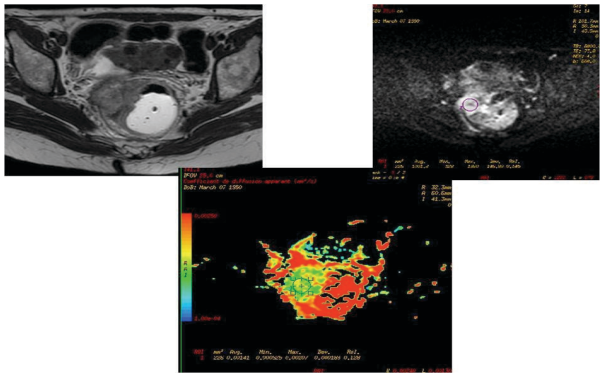


Fig 11: IRM pelvienne en séquences T2 et diffusion : processus tumoral de la paroi latérale droite du rectum en hypersignal sur la séquence de diffusion avec baisse de l'ADC.

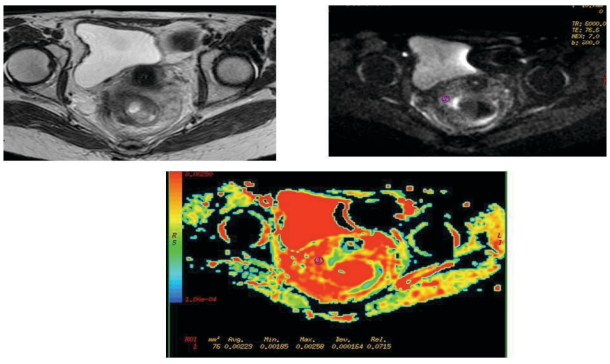


Fig 12: IRM de contrôle après traitement : diminution du processus tumoral qui est en hyposignal diffusion avec augmentation de l'ADC témoignant d'une baisse de la cellularité tumorale

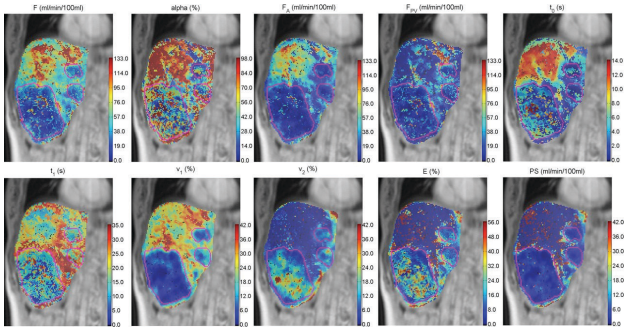


Fig. 13 : Cartographies paramétriques de Perfusion hépatique (F), raction artérielle (alpha), perfusion artérielle (FA), perfusion veineuse portale (FPV), Temps bolus (to), t1, v1, v2

Tableaux :

Tableau I : Méthodes d'imagerie dynamique de la microcirculation tumorale.

	TDM	IRM	Echographie
Paramètres Calculés	Flux sanguin tissulaire Volume sanguin tissulaire Volume interstitiel Perméabilité capillaire Temps de transit moyen	Fux sanguin tissulaire Volume sanguin tissulaire Volume interstitiel Perméabilité capillaire Temps de transit moyen	Flux sanguin tissulaire Volume sanguin tissulaire
Avantages	Disponible Relation linéaire signal-concentration	Non irradiant Injection d'agent ou marquage de spins	Disponible Faible cout Non irradiant
Limites	Exposition aux rayons X	Relation signal-concentration plus complexe et nécessitant une technique d'acquisition rigoureuse Protocoles non standard Cout	Difficulté de quantification (phénomènes de diffusion, réflexion et absorption) Certains organes inaccessibles Opérateur -dépendant.

Tableau II : Définitions et catégories de réponse pour chaque type de lésion selon RECIST 1.1.

Critères	RECIST 1.1
Nombre des lésions cibles à évaluer	Au maximum 5 lésions cibles (2 par organe)
Taille minimale des lésions cibles	TDM : 10 mm (quand l'épaisseur de coupe ≤ 5 mm) ou 2 fois l'épaisseur de coupe
Ganglions cibles	TDM : 10 mm (quand l'épaisseur de coupe ≤ 5 mm) ou 2 fois l'épaisseur de coupe (quand l'épaisseur de coupe est > 5 mm)
Réponse complète des ganglions	Ganglion cible < 10 mm dans leur petit axe
Réponse complète	Disparition de l'ensemble des lésions
Réponse partielle	≤ 30 % de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles, par rapport à l'examen Baseline
Progression tumorale	≥ 20 % de la plus petite somme des diamètres ou de plus de 5 mm de toutes les lésions cibles associés ou apparition de nouvelles lésions et/ou augmentation en taille significative des lésions non cibles
Stabilité tumorale	Se situe entre la réponse partielle et la progression tumorale

Références bibliographiques :

1. Cabarrot E, Lagrange JL, Zucker JM. Abrégés en cancérologie générale. Masson, Paris 2002 : 45-74.
2. Tardivon A, Meunier M, El Khoury C et Thibault F. Radiologie interventionnelle en pathologie mammaire. J Radiol 2003 ; 84 : 381-6.
3. Taourel P, Montluçon J, David P, Domingo V, Hamadouche N, Lastere C, Ortuno M.A, Xatart S, Houles C. Tomosynthèse du sein: gadget ou révolution. Journal de Radiologie, 2009 (10) ; 90 : 1216.
4. Taourel P, Merigeaud S, Aubert E, Millet I, Curros Doyon F, Lacroix J, Prat X, Pujol J. Tomosynthèse : luxe ou nécessité. Journal de Radiologie, 2009 ; 90 (12) : 1813- 1821.
5. J. Mercier, F. Kwiatkowski, C. Abrial, V. Boussion, V. Dieu-de Fraissinette, W. Marraoui, V. Petitcolin-Bidet, S. Lemery. Place de la tomosynthèse dans le bilan d'extension locorégional d'une néoplasie mammaire chez 75 patientes. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, 2015 ; 96 : S60-S68.

6. Perrot N, Frey I. La tomosynthèse en pratique de ville. Journal de Radiologie, 2009 ; 90 (10) : 1413.

7. Humper UM. Cancer Diagnosis: imaging. Ultrasound. In: DeVita VT, Hellman SJ, Rosenberg SA, Cancer : principles and practice of oncology, 6th edition, vol 1. Lippincott, Wilkins Philadelphia 2001 : 708-714.

8. Cosgrove D, Lassau N. Evaluation de l'angiogénèse tumorale à l'aide de l'échographie de contraste. J Radiol 2009; 90 (1) :156- 164.

9. L. Rocher, A. Ksouri, F. Maxwell, B. Bresson, G. Hindawi, C. Balasa, et al. Tumeurs testiculaires : les enjeux diagnostiques de l'imagerie. Bulletin du Cancer 2019; 106: 875–886. doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.03.008.

10. Athanasiou, A., Tardivon, A. Élastographie par ultrasons en imagerie cancérologique. Oncologie 12, 208–212 (2010). https://doi.org/10.1007/s10269-010-1872-4.

11. Doyon D, Cabanis EA, Iba Zizen MT, Roger B, Frija J, Pariente D, Idy Peretti I. Imagerie par résonance magnétique. Paris, Masson : 2004, p : 63-66.

12. Rahmouni A, Lin S, Pigneur F, Jourdan G, Kulski A, Bouanane M, Luciani A. IRM corps entier en cancérologie : cas cliniques illustrant les données actuelles. Journal de Radiologie, 2007 (10) ; 88 :1464.

13. Luciani A, Mulé S, Vignaud A, Rahmouni A. Optimisation de l'IRM de diffusion en imagerie cancérologique corps entier. J Imag Diagn Interv. oct 2017;1:S26-32.

14. De Bazelaire C, De Kerviler E, Rahmouni A. Imagerie corps entier en oncologie ; rêve ou réalité ? Journées françaises de radiologie 2007, FMC N° 89 : 981-94.

15. o RA. Imaging techniques in cancer management. In : DeVita VT, Hellman SJ, Rosenberg SA, Cancer : principles and practice of oncology, 5th edition, vol 1. Lippincott-Raven. Philadelphia 1997 : 633-643.

16. Fournier LS, Cuénod CA, Clément O, Siauve N, Frija G. imagerie de la réponse aux traitements en cancérologie. J Radiol 2007 ; 88 : 829-43.

17. Montet X. IRM moléculaire en cancérologie. Journal de Radiologie 2009 (10) ; 90 : 1321.

18. Hock D, Ouhadi R, Materne R, Mancini I, Nchimi A. Rôle de l'imagerie médicale dans le dépistage du cancer colorectal. Journées françaises de radiologie 2010, Paris, p :305-309.

19. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS,Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response totreatment in solid tumors. European Organization for Researchand Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the Uni-ted States, National Cancer Institute of Canada. J Natl CancerInst 2000;92 (3):205-16.

20. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L,Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lym-phoma. J Clin Oncol 2007; 25(5):579- 86.

21. Fournier LS, Bellucci A, Caramella C. iRECIST pour les nuls. J Imag Diagn Interv. févr 2021;4(1):18-21.

22. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E,Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response andprogression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). Int J Gynecol Cancer 2011; 21(2): 419-23.

23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, SargentD, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solidtumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer2009;45(2):228-47.

24. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, et al. Personalized Tumor Response Assessment in the Era of Molecular Medicine: Cancer-Specific and Therapy-Specific Response Criteria to Complement Pitfalls of RECIST. Ajr Am J Roentgenol. avr 2012;198(4):737-45.

25. Hebbar M, Pruvot F-R, Romano O, Triboulet J-P, de Gramont A. Integration of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer. Cancer Treat Rev. déc 2009;35(8):668-75.

26. Rasmussen F, Madsen HHT. Imaging follow-up of RF ablation of lung tumours. Cancer Imaging. 3 oct 2011;11(1A): S123-8.

27. Delumeau S, Lebigot J, Ridereau-Zins C, Bouvier A, Boursier J, Aubé C. [Imaging features and evaluation of liver lesions after non-surgical therapy]. J Radiol. août 2011;92(7-8):632-58.

28. Thiam R, Fournier LS, Trinquart L, Medioni J, Chatellier G, Balvay D, et al. Optimizing the size variation threshold for the CT evaluation of response in metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. Ann Oncol. 1 mai 2010;21(5):936-41.

29. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 mai 2007;25(13):1753-9.

30. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. JNCI J Natl Cancer Inst. 21 mai 2008;100(10):698-711.

31. Dzik-Jurasz A, Domenig C, George M, Wolber J, Padhani A, Brown G, et al. Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. The Lancet. 27 juill 2002;360(9329):307-8.

32. Fournier LS, Oudard S, Thiam R, Trinquart L, Banu E, Medioni J, et al. Metastatic Renal Carcinoma: Evaluation of Antiangiogenic Therapy with Dynamic Contrast-enhanced CT. Radiology. août 2010;256(2):511-8.

33. Nordsmark M, Bentzen SM, Rudat V, Brizel D, Lartigau E, Stadler P, et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. Radiother Oncol. 1 oct 2005;77(1):18-24.

34. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol. 1 févr 2004;15(2):257-60.

35. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 juill 2013;19(14):3936-43.

36. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, ZhuAX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocel-lular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2008;100 (10):698-711.

37. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol. mars 2017;18(3):e143-52.

38. Persigehl T, Lennartz S, Schwartz LH. iRECIST: how to do it. Cancer Imaging. déc 2020;20(1):2.

39. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, ConnorsJM, et al. Report of an international workshop to standardizeresponse criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI SponsoredInternational Working Group. J Clin Oncol 1999;17(4):1244.

40. R. Sun , E. Deutsch . Imagerie médicale computationnelle (radiomique) : principes et potentiel en onco-pneumologie. Revue des maladies respiratoires. Octobre 2020.

41. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology. févr 2016;278(2):563-77.

42. Kuo MD, Gollub J, Sirlin CB, Ooi C, Chen X. Radiogenomic Analysis to Identify Imaging Phenotypes Associated with Drug Response Gene Expression Programs in Hepatocellular Carcinoma. J Vasc Interv Radiol. juill 2007;18(7):821-30.

Place de la radiologie interventionnelle en oncologie

B. Boutakioute1, M. Ouali Idrissi1, N. Cherif Idrissi El Ganouni1, M. El Hajjam2

1 : Service de radiologie Arrazi, CHU Mohammed VI, Marrakech

2 : Service de radiologie, hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

I. Introduction

La Radiologie Interventionnelle oncologique (RIO) est une spécialité peu invasive, qui depuis plusieurs années est devenue incontournable dans la prise en charge des patients en cancérologie, et a consolidé sa place en tant que l'un des quatre piliers de soins avec l'oncologie médicale, la radiothérapie, et la chirurgie.

Le principe de la RI est d'accéder à une « cible » située à l'intérieur de l'organisme et d'y effectuer, soit un acte diagnostique, soit un acte thérapeutique. Le guidage de ces procédures confère une précision jusqu'ici inégalée, grâce au progrès techniques des moyens d'imagerie (échographie, Fluoroscopie, TDM, IRM, angio3D, ConeBeam CT) qui apportent une véritable aide au radiologue pour planifier, guider le geste, traiter la lésion et enfin contrôler le succès de la procédure.

Selon la lourdeur de l'acte interventionnel, l'anesthésie, la complexité du geste, le type de guidage et l'aménagement de la structure, la fédération de radiologie interventionnelle a distingué trois classes de gestes : les actes simples réalisables par tout radiologue polyvalent (biopsies), les actes intermédiaires réalisables au sein d'une structure de radiologie interventionnelle intégrée au plateau d'imagerie (drainages, angioplasties cave supérieur) et des actes complexes réalisables dans une structure spécialisée (ablation tumorale, embolisations) (1).

L'ensemble des techniques utilisées dans le domaine de la cancérologie sont aujourd'hui validées et font partie de l'arsenal diagnostique et thérapeutique, où elles sont systématiquement proposées au cours des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire.

Dans ce chapitre nous ferons une revue des différentes interventions de radiologie interventionnelle en oncologie en insistant sur leurs indications et les objectifs attendus pour les différentes procédures.

II. Voies d'abord en radiologie interventionnelle

Dans le contexte de la cancérologie, ces techniques peu invasives permettent d'accéder à une cible tumorale en profondeur, schématiquement selon trois modalités : en choisissant un chemin court et sans risque au travers d'un organe par voie percutanée (ex : pour le foie ou les vertèbres), soit en utilisant les voies naturelles (système urinaire, tube digestif, voies génitales…), ou par le réseau vasculaire (artères ou veines).

A. La voie percutanée directe

Bien que de multiples techniques de ponction aient été réalisées auparavant (sous le contrôle de la vue, ou guidées par les Rayons x), c'est depuis le développement de l'échographie et l'apparition du scanner corps entier que l'utilisation de cette voie d'abord est devenue particulièrement importante.

Le principe est de visualiser la cible et de guider une aiguille (à visée diagnostique et/ou thérapeutique) vers cette cible en évitant les structures «sensibles». La combinaison de plusieurs méthodes de guidage est possible et le guidage par IRM est en voie de développement.

Outre les biopsies et prélèvements guidés qui permettent un diagnostic plus précis et évitent une biopsie chirurgicale, sont apparus rapidement

d'autres techniques de traitement, grâce aux possibilités d'accès aux différentes structures, qu'elles soient canalaires ou non :

- Accès aux voies biliaires pour cathétérisme percutanée, drainage et traitement des rétrécissements par voie percutanée (drains biliaires, endoprothèses).
- Accès aux voies urinaires supérieures pour cathétérisme percutané, drainage et traitement des rétrécissements urétéraux par voie percutanée (sondeJJ).
- Accès direct et précis à certaines structures pour action thérapeutique :

• Techniques de drainage de collections et de dérivations du tube digestif.

• Techniques de destruction tumorale percutanée: alcoolisation dans les années 2000 et actuellement, thermo-ablation (radiofréquence, cryoablation, éléctroporation, microondes…)

• Techniques d'infiltration radioguidée des structures nerveuses. (Neurolyses)

• Techniques de consolidation du squelette par cimentoplastie.

• Macro-biopsie exérèse tumorale en sénologie.

B. Les orifices naturels

Ils sont plus rarement utilisés mais permettent toutefois d'accéder aux voies digestives supérieures (œsophage, estomac, duodénum) ainsi qu'au côlon, pour éventuellement traiter des désordres intestinaux par voie endocanalaire. Il est également possible d'accéder aux voies urinaires, génitales, lacrymales…

Les principales interventions effectuées par cette voie sont les suivantes :

• Traitement des rétrécissements du tube digestif par dilatation et/ou mise en place d'endoprothèse.

• Traitement des invaginations intestinales, principalement chez l'enfant.

• Dilatation urétrale et accès urétéral par voie basse.

• Cathétérisme tubaire rétrograde et recanalisation pour traitement de l'infertilité féminine.

Ces techniques, de développement relativement récent, ont largement bénéficié de l'utilisation des dispositifs médicaux stériles (DMS) et des dispositifs médicaux implantables (DMI) proposés dans d'autres domaines de la RI.

C. Le cathétérisme vasculaire

Selon la technique de Seldinger décrite en 1952(2), et par un abord vasculaire périphérique (artère ou veine) et percutané, il est possible d'introduire un cathéter dans le système vasculaire et de « naviguer» dans l'ensemble de ce système en utilisant des moyens de cathétérisme adaptés. Ainsi, à partir des artères ou des veines fémorales, brachiales, ou encore cervicales, il est possible d'accéder à l'ensemble des territoires vasculaires de l'organisme.

Utilisée à l'origine pour l'angiographie (opacification des vaisseaux à des fins diagnostiques), l'idée est rapidement venue d'utiliser ce cathéter pour «vectoriser» un agent thérapeutique. Les embolisations se sont rapidement développées pour proposer des alternatives thérapeutiques à d'autres méthodes, dans de nombreux domaines parmi lesquels on peut citer :

• Le traitement des anomalies purement vasculaires : anévrysmes, fistules et/ou malformations artério-veineuses.

• Le traitement des hémorragies par embolisation d'hémostase (Polytraumatisés, hémorragie de la délivrance, hémoptysie, hémopéritoine, hémorragie digestive, urinaire ou ORL…).

• Le traitement par embolisation de certaines pathologies tumorales (éventuellement en association avec des injections médicamenteuses : chimioembolisation, radioembolisation).

III. Les applications en oncologie

Le champ d'application de la radiologie interventionnelle cancérologique est de plus en plus vaste.

Il comprend :

» Des actes diagnostiques : Ponctions biopsies percutanées

» Des actes thérapeutiques :

- A visée curative de la tumeur : destruction localisée des tumeurs par radiofréquence ou autres procédés de destruction utilisables par voie percutanée (Cryoablation, laser, micro-ondes, les ultrasons focalisés à haute intensité, éléctroporation,...);
- A visée curative de complications de la tumeur ou de ses traitements (ex : drainage d'abcès, embolisation d'hémostase, ...) ;
- A visée adjudante :
  - Préparant ou rendant possible un traitement curatif d'un autre ordre (ex : embolisation portale rendant possible l'exérèse chirurgicale d'une tumeur du foie);
  - Ou complétant un traitement curatif (ex: traitement intra-artériel après chirurgie d'exérèse) ;
- A visée palliative ou symptomatique :
  - Le traitement endovasculaire (ex : chimioembolisation, radioembolisation)
  - Le traitement de rétrécissements de canaux ou conduits rétrécis ou occlus par la tumeur (exemple : mise en place de prothèses, gastrostomie, dilatations de rétrécissements...)
  - Le traitement de la douleur (ex : vertébroplastie, neurolyse splanchnique ou cœliaque) ;
  - Abords veineux et de nutrition (PAC, PICC, Mid line).

IV. Procédures à visée diagnostique : Ponctions biopsies percutanées

Les biopsies percutanées guidées en imagerie chez les patients suivis en oncologie permettent de faire le diagnostic des lésions tumorales malignes avec une grande précision. Les performances des biopsies percutanées sont améliorées par un bon conditionnement des prélèvements. Les risques de la biopsie percutanée sont limités et les complications sont généralement bénignes. Ces risques peuvent être limités par l'utilisation d'astuces telle que les introducteurs à bout mousse, les hydro dissections et un bon positionnement des patients. La discussion entre oncologue, chirurgien et radiologue en RCP permet de bien définir les indications pour améliorer les stratégies thérapeutiques(3).

Les ponctions percutanées à l'aiguille (cytoponction et biopsie) sont des techniques performantes et sûres, employées pour le diagnostic des cancers et des infections, comme en atteste le nombre important de publications sur ce sujet (4–16). Ce sont des alternatives moins invasives que la biopsie chirurgicale limitant la morbidité et la mortalité, et devant être considérées comme la première étape pour le diagnostic avant la chirurgie. Les performances des ponctions percutanées à l'aiguille (PPA), en termes d'efficacité et de sûreté, dépendent du choix des indications, de la technique et de la surveillance des patients. Les PPA regroupent la cytoponction et la microbiopsie. La cytoponction est réalisée avec une aiguille fine (22G ou plus petite) et creuse et permet d'extraire par aspiration des cellules pour une analyse cytologique. La microbiopsie est pratiquée à l'aide d'une aiguille moins fine (20G ou supérieur) dotée d'un mécanisme pouvant sectionner une carotte de tissu qui permet une analyse histologique (3).

On distingue les procédures superficielles des ponctions profondes en raison du plus fort risque de complications de ces dernières (saignements incompressibles, ponction accidentelles) (3) :

- Procédures superficielles : ponctions thyroïdiennes, des aires ganglionnaires cervicales, sus-claviculaires, axillaires, lésions sous-cutanées et musculaires des membres.

- Procédures profondes : ponctions thoraciques (pulmonaires et médiastinales), abdominales (reins, adénopathies), pelviennes (adénopathies).

A. Indications

Le succès des PPA est étroitement lié au choix des indications. L'analyse de la littérature montre que 95% des indications de PPA dans les centres experts entrent dans l'une des 4 catégories suivantes(17):

- Le diagnostic différentiel entre la nature bénigne ou maligne d'une lésion.
- L'obtention de matériel pour analyse microbiologique en cas de suspicion d'infection.
- Le bilan d'extension d'un patient pris en charge pour une tumeur maligne en cas de suspicion d'extension métastatique.
- L'évaluation de la nature et de l'extension de lésions parenchymateuses diffuses (cirrhose hépatique, rejet de transplant rénal, glomérulopathie).

Les indications sortant de ce cadre ne devraient pas dépasser 5 % de l'activité totale de ponctions percutanées en imagerie. Néanmoins, ce taux devrait augmenter en raison de l'émergence de nouvelles indications comme la recherche des sites d'action potentiels pour les nouveaux traitements ciblés (Herceptine ou Mabtera par exemple). Cette recherche s'applique aux tumeurs primitives et aux métastases qui peuvent présenter des mutations par rapport à la lésion primitive. L'amélioration de la survie des patients amène à les suivre pour plusieurs cancers. Les prélèvements des métastases chez ces patients sont indispensables pour savoir quel est le cancer incriminé et adapter le traitement.(3)

B. Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication absolue aux ponctions percutanées. En revanche, certaines contre-indications relatives doivent être connues afin de les corriger, lorsque c'est possible, avant la procédure :

- Certaines coagulopathies qui ne peuvent pas être corrigées.
- Insuffisances cardiaques ou pulmonaires sévères et instabilité hémodynamique.
- Absence de trajet de ponction sûre.
- Patient ne pouvant pas coopérer ou être positionné correctement pour la procédure.
- Grossesse, lorsque la modalité de guidage utilise des rayons X.
- Masse suspecte de sarcome: Désormais, les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) permettent aux chirurgiens et aux radiologues de s'entendre sur le trajet de la biopsie, afin qu'il soit réséqué en même temps que la tumeur. La connaissance du type histologique de sarcome permet au chirurgien d'adapter au mieux son geste chirurgical. Néanmoins, les biopsies percutanées des sarcomes sont plus performantes dans les localisations osseuses que dans les parties molles (18).

C. Techniques

La zone ponctionnée doit être désinfectée et protégée par un champ troué stérile. Pour les cytoponctions, aucune anesthésie n'est nécessaire. Pour les biopsies, le trajet de ponction est anesthésié à l'aide d'une injection de Xylocaïne® (20mLmaximum).Les cytoponctions sont réalisées à l'aide d'une aiguille fine(22 Gou24 G). Pour les biopsies, il est recommandé de réaliser au moins deux prélèvements. Aussi, l'utilisation d'un système coaxial avec introducteur permet de réduire le risque d'éventuelles ponctions accidentelles, de douleurs ou de dissémination lors des multiples passages du pistolet à biopsie (Figure1a). L'interposition entre le point de ponction cutané et la cible, de vaisseaux sanguins, d'uretères, de tube digestifs ou d'un organe plein peut gêner le radiologue pendant la mise en place de l'introducteur. Un bon positionnement du patient permet bien souvent de simplifier les biopsies en faisant basculer ces structures à distance du trajet de ponction.

Une injection de sérum physiologique par l'introducteur peut élargir le passage ou écarter une structure dangereuse sur le trajet de ponction. Il est également recommandé d'utiliser un introducteur à bout mousse, lorsque certaines structures

dangereuses persistent malgré tout sur le trajet de ponction (Figure 1b). L'introducteur à bout mousse progresse vers la cible en glissant sur ces structures sans les blesser (19).

Le type de pistolet dépend de l'environnement de la cible. Les pistolets automatiques sont utiles lorsque la cible est très dure (Hodgkin) ou mobile dans un environnement graisseux (masse mammaire ou rénale).Les pistolets semi-automatiques sont recommandés pour toutes les autres biopsies. Ils permettent de contrôler la progression de la fenêtre de prélèvement dans la cible et d'éviter une structure dangereuse au-delà de la lésion en contrôlant le débattement du stylet (Figure 2).

Le calibre du pistolet doit être adapté au diamètre de la cible et au risque de saignement du parenchyme traversé:

- Foie et poumon : 18G, rein:16G, graisse 14G
- Diamètre<10mm: 18G, de10à20 mm:16G, >20mm :14G.

Il est indispensable d'adapter le conditionnement des prélèvements aux hypothèses diagnostiques :

- Sérum physiologique : infection bactérienne, fungique et virale. . . ;
- Fixation dans l'alcool formolé acétique (AFA) ou le formol (analyse morphologique et immuno-histochimique partielle) : cancers, lymphome, tumeurs bénignes, fibrose hépatique, néphropathie, infections (infections fungiques, tuberculose). . . ;
- Congélation dans l'azote liquide (analyse immunohistochimique, biologie moléculaire, tumorothèque) : thérapie ciblée des cancers du sein, des lymphomes, des mélanomes, évaluation des glomérulopathies. . . ;
- Les étalements sur lame permettent un diagnostic rapide (2 heures) d'hémopathies malignes agressives comme les lymphomes de Burkitt (20)

D. Complications

Les principales complications regroupent les saignements, les infections, les perforations et les ponctions accidentelles d'organes pleins (17). Les saignements abondants sont rares et leurs fréquences dépendent du calibre de l'aiguille de ponction, du mécanisme de section, de la vascularisation de la lésion et de l'organe cible(21,22). L'infection est également rare. La ponction accidentelle d'une structure dangereuse (pneumothorax, saignement, perforation digestive) nécessitant un traitement spécifique ne devrait pas survenir dans plus de 2% des PPA. Les hématuries, les hémorragies alvéolaires, les hémoptysies post-PPA ne requièrent généralement aucun traitement spécifique(17).

V. Ablations percutanées en oncologie

Les destructions ou « ablations » tumorales percutanées regroupent un ensemble de techniques ayant pour objectif de détruire les tissus tumoraux en déposant ou en délivrant in situ et sous contrôle de l'imagerie, un agent thérapeutique ou une source énergétique. On distingue les méthodes chimiques telles que l'alcoolisation, des méthodes physiques comme la radiofréquence (RF), les micro-ondes (MW), la cryoablation, les ultrasons focalisés (HIFU) ou l'électroporation irréversible. Parmi les méthodes physiques, seule cette dernière n'est pas une méthode thermique. Quant aux ultrasons focalisés, il s'agit de la seule technique ne nécessitant pas de geste de ponction, l'énergie étant délivrée in situ par un transducteur ultrasonore externe.(23)

A. Techniques d'ablation

1. Méthodes chimiques

Ce sont les méthodes nécessitant le matériel le plus simple : seringues, aiguilles creuses de 22 à 20 G de 10 à 20 cm de longueur. Le calcul du volume à injecter se fait à partir du calcul d'une sphère et ce volume est de quelques millilitres d'éthanol à 90 % pour l'alcoolisation de tumeurs de moins de 2 cm. L'alcool absolu dénature les protéines cellulaires et provoque également une ischémie par thrombose de la microcirculation tumorale.(23)

2. Méthodes physiques par hyperthermie

Elles nécessitent d'une part un générateur RF de 300-500 kHz pour la radiofréquence (Figure3a), MW

de 915 MHz ou de 2,4 GHz pour les micro-ondes, d'autre part des applicateurs, électrodes pour la RF, antennes pour les MW. Ces applicateurs, à usage unique, permettent après introduction de délivrer in situ l'énergie produite par les générateurs. Selon les dispositifs, leur diamètre varie de 18 à 14 G. Pour la radiofréquence les systèmes disponibles peuvent se subdiviser en deux grandes catégories selon le design des électrodes proposées : les aiguilles droites et les aiguilles déployables (Figure3b). Certains de ces dispositifs hyperthermiants permettent d'alimenter plusieurs applicateurs indépendants simultanément. Les ablations hépatiques par RF multipolaire sont quasi systématiquement avec plusieurs applicateurs. La majorité des systèmes nécessitent un refroidissement des applicateurs afin d'augmenter le volume de destruction en évitant la carbonisation tissulaire au contact des applicateurs survenant au-delà de 100°C ou pour prévenir la fonte de l'applicateur. Entre 45 et 60 °C l'ADN cellulaire est endommagé, et à partir de 60 °C toutes les protéines sont coagulées ; la mort cellulaire est alors immédiate. A volume de nécrose équivalent, le temps de traitement en utilisant les MW est plus court.(23)

3. Cryoablation

Il s'agit d'une technique consistant à détruire des tissus cancéreux par l'application locale d'un refroidissement important tout en respectant les tissus environnants. Une sonde de cryoablation est introduite au centre de la tumeur par voie percutanée avec un repérage radiologique (scanner, IRM ou échographique) ou par voie chirurgicale. Le principe de ces systèmes est basé sur le phénomène de Thompson-Joule : la décompression brutale d'un gaz entraîne une chute de température. Ainsi, la décompression d'argon de 245 Bars à la pression atmosphérique produit une température de — 110 °C à l'extrémité de la cryosonde (— 185 °C à l'intérieur de la cryosonde). Parallèlement, cette décompression crée un espacement entre les molécules, ce qui accroît l'énergie cinétique et donc induit de la chaleur.

Sur le plan biologique, la congélation des tissus s'accompagne de deux effets principaux :

- le premier, cellulaire, est immédiat, consistant en la formation de cristaux de glace intracellulaire produit une rupture des membranes induisant la mort cellulaire.
- le deuxième effet, vasculaire, est retardé. La glace provoque une obstruction des microvaisseaux (moins de 3 mm de diamètre). Il s'ensuit un processus d'ischémie et de mort cellulaire.

Au total, un cycle complet comprenant trois phases (congélation-décongélation-recongélation) et une extension de la boule de glace de quelques millimètres au-delà des limites de la tumeur garantissent un traitement carcinologique complet.

Parallèlement, le passage de l'azote liquide à l'argon a permis de miniaturiser les cryosondes. Leur diamètre de 17 gauge, équivalent à celui des aiguilles de biopsie, rend leur utilisation parfaitement compatible avec une approche percutanée (24). De plus, leur longueur restreinte permet l'utilisation dans des tunnels de scanner et d'IRM. Plusieurs types de sondes de cryoablation sont disponibles, produisant des formes et des tailles de glaçon variables (de 2 à 4,5 cm dans le grand axe de la sonde). Jusqu'à 25 sondes peuvent être activées simultanément. Ainsi, leur action synergique permet de traiter de larges tumeurs en une seule application. La meilleure maitrise des cycles de congélation-décongélation, la miniaturisation des cryosondes et le contrôle tridimensionnel précis de la glace par scanner et par IRM rendent possible le traitement de tumeurs profondes par approche percutanée avec un haut degré de précision.

4. Electroporation irréversible

Il s'agit de la seule méthode physique non thermique. Elle nécessite un générateur RF multicanaux haut voltage (3000V), des électrodes (de 2 à 6 applicateurs de 20 G) et un boitier électronique de synchronisation cardiaque. Des trains de pulses RF de 1500 à 3000 V et de 50A sont délivrés entre chaque paires d'électrodes pendant quelques ms. Les champs électromagnétiques induits, bien que de très haute intensité, ne provoquent pas d'échauffements tissulaires létaux car de trop courte durée. En revanche, les inversions brutales de polarité de

très haute magnitude induisent des mobilisations ioniques transmembranaires à haut débit qui provoquent des lésions irréversibles des membranes, ou poration, faisant rentrer les cellules dans un cycle d'apoptose. Le caractère non thermique de l'électroporation en fait une technique très attractive pour les lésions à haut risque de lésion thermique des voies biliaires centrales.(23)

5. Ablation transcutanée par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)

Il s'agit d'une méthode physique par hyperthermie mais strictement non invasive. L'onde acoustique est émise par un transducteur cutané. Les US sont focalisés électroniquement sur la cible et provoquent un échauffement tissulaire relativement ponctuel. Pour traiter un volume de quelques millilitres il est donc nécessaire de réaliser un balayage de l'ensemble de la cible. Il s'agit d'une méthode très attractive mais qui reste actuellement complexe à mettre en œuvre pour des lésions mobiles masquées par l'auvent costal telles que les tumeurs hépatiques.(23)

B. Guidage et monitoring des ablations

La technique la plus utilisée pour le guidage des ablations percutanées de tumeurs hépatiques est l'échographie. Pour le guidage, l'utilisation de produit de contraste échographique n'a réellement d'intérêt que pour les métastases qui demeurent visibles pendant plusieurs minutes après injection sous forme de défect de prise de contraste. Elle permet également de vérifier au décours du traitement l'absence de contingent tissulaire tumoral vascularisé résiduel. L'échographie offre en outre l'avantage d'apprécier en temps réel l'avancée du traitement quelle que soit la technique utilisée à l'exception de l'électroporation. L'apparition de zones hyperéchogènes qui persistent plusieurs minutes après l'ablation sont une indication, bien que surestimée, de l'étendue définitive de la nécrose. En cas de couverture manifestement insuffisante de la zone tumorale, il est alors possible sur table de décider de la poursuite du traitement. Une injection de produit de contraste ultrasonore peut confirmer la persistance d'un reliquat tumoral et conduire à poursuivre la procédure par repositionnement des applicateurs jusqu'à l'obtention du résultat désiré. Certaines équipes réalisent les ablations sous contrôle scannographique ou plus rarement sous contrôle IRM, en s'aidant au besoin des systèmes de fusion US/TDM, US/IRM. L'imagerie en coupe est utile quand les lésions ne sont pas visibles en échographie ou pour les localisations pouvant être techniquement compliquées comme celles du dôme ou du segment 1.(23)

C. Indications en fonction de la cible thérapeutique

1. Ablations percutanées hépatiques

a. En cas de carcinome hépatocellulaire

Alcoolisation

Compte tenu d'une efficacité inférieure aux thermo-ablations (25), l'alcoolisation est à réserver à de petites tumeurs de moins de 2 cm situées dans des localisations qui contre indique l'utilisation de la thermo-ablation comme la proximité avec les voies biliaires centrales ou le tube digestif. L'électroporation pourra peut-être dans l'avenir remplacer l'alcoolisation dans cette indication.

Radiofréquence

Elle permet une épargne du parenchyme sain et est habituellement bien tolérée. La survie est identique à la chirurgie pour les lésions de moins de 3 cm (26). Pour les CHC de moins de 5 cm, la radiofréquence multi polaire utilisée en technique « no-touch » montre de meilleurs résultats que la radiofréquence monopolaire(27). L'utilisation de la radiofréquence multipolaire permet des ablations de CHC de plus de 5 cm avec plus de 80 % de réponses tumorales complètes (28).

Micro-ondes

Cette technologie permet d'obtenir des volumes d'ablation et des températures supérieurs à la RF monopolaire, dans un temps plus court, tout en étant moins limité par la proximité des veines de plus de 4 mm de diamètre. Ces dernières peuvent effectivement refroidir une partie de la lésion à leur contact par le « heat-sink effect » et diminuer l'efficacité de la technique par hyperthermie ; les micro-ondes sont moins sensibles à ce phénomène

que la radiofréquence du fait de températures de traitement plus élevées.

Une méta-analyse récente ne met pas en évidence de différence d'efficacité entre micro-ondes et radiofréquence (29). Une seconde met en évidence une supériorité des micro-ondes pour le sous-groupe des tumeurs de grande taille en terme de risque de récidive locale (30). L'EASL 2018 considère que les deux techniques sont équivalentes en l'absence de haut niveau de preuve (31).

Traitement combiné

La combinaison de la chimio embolisation intra artérielle hépatique et de la radiofréquence est supérieure à la radiofréquence seule chez les patients avec des tumeurs de 3 à 5 cm (32)(Figure 4 à 7). Plusieurs études rétrospectives très récentes ont également confirmé la faisabilité et l'efficacité pour le traitement de CHC de grande taille de l'association de la chimio embolisation aux micro-ondes (33–35). Une supériorité d'un traitement combiné comparativement à la chimio embolisation seule est également reportée chez les patients BCLC B (36). Des études sont en cours sur l'intérêt d'une association thermo-ablation et thérapie ciblée par atezolizumab (Tecentriq®) + bevacizumab (Avastin@) à une phase initiale de la maladie.

b. En cas de métastases hépatiques d'origine colorectale

Bien que plusieurs travaux récents aient montré une survie équivalente en cas d'ablation comparativement à la chirurgie (37,38), compte tenu du niveau de preuve insuffisant, le consensus actuel est de considérer que l'ablation ne constitue pas une alternative à la chirurgie en première intention. L'ablation percutanée est réservée aux patients qui sont non opérables en raison de leur état général altéré, de la présence de localisations hépatiques anatomiquement défavorables à la chirurgie, ou d'un foie restant insuffisant pour permettre une résection. Selon un essai prospectif randomisé, l'attitude agressive associant à la chimiothérapie résections et radiofréquences comparativement à la chimiothérapie systémique seule, permet une augmentation de survie (39).

Microondes et Radiofréquence peuvent être utilisées sans différence d'efficacité pour traiter les métastases colorectales selon la seule série comparative disponible (40). Une étude en cours prospective randomisée contrôlé multicentrique étudiant résection versus ablation (essai COLLISION) de métastases hépatiques d'origine colorectale devrait permettre de comparer les deux techniques, en évitant les habituels biais de sélection qui attribuent à l'ablation les patients inopérables (41).

L'électroporation est particulièrement prometteuse pour le traitement des tumeurs hépatiques hilaires centrales, contre-indiquées aux thermo-ablations en raison des risques de sténose biliaire. Les résultats cliniques publiés sont peu nombreux et concernent un faible nombre de patients, avec peu de recul. Néanmoins, ils sont encourageants car les particularités faisant de la méthode une option thérapeutique relativement sûre en cas de tumeurs hépatiques juxta-hilaires inextirpables semblent se confirmer (42).

D. Contre-indications :

Les principales contre-indications de la RFA associent: port de pace-maker, port de prothèses orthopédiques métalliques implantées, métastases situées à moins de 1 cm de la voie biliaire principale ou des canaux hépatiques droits et gauches, port d'une anastomose bilio-digestive. (43) Les contres indications des Micro-ondes sont comparable à ceux de la RF avec une contre-indication absolue en cas de port de neurostimulateurs ou d'électrodes implantées dans le tissu neurologique. Les contre-indications spécifiques à l'électroporation sont: tout antécédent de cardiopathie, d'épilepsie ; contre-indication à la curarisation.

E. Complications

Il est évident que le profil de tolérance d'une technique d'ablation à l'autre n'est pas identique. Ainsi il semble que les méthodes chimiques engendrent moins de complications que les méthodes physiques thermiques. D'autres, comme l'électroporation irréversible ou les HIFU, du fait de leurs spécificités (non hyperthermiante pour la première et absence de ponction pour la seconde), permettent de diminuer considérablement le risque

de certaines complications comme les saignements et l'essaimage pour les HIFU, ou les dommages thermiques collatéraux pour l'électroporation. La mortalité et la morbidité des procédures ne sont connues à grande échelle que pour les méthodes qui ont été les plus utilisées. Pour la RF, les complications majeures sont observées dans moins de10 % des cas et sont hémorragiques, infectieuses, ou consistent en une plaie ou perforation d'une structure anatomique adjacente La mortalité de la RF reste néanmoins inférieure à 1 %.(44) L'essaimage sur les trajets de ponction est un risque de complication commun à l'ensemble des techniques d'ablation (en dehors des HIFU). Bien réel, ce risque ne doit néanmoins pas être surestimé. Dans les grandes séries de radiofréquence et d'alcoolisation, son incidence est rapportée entre 0,25 et 0,5 %.

2. Tumeurs pulmonaires

L'ablation par radiofréquence s'est développée pour le traitement des tumeurs primitives ou métastatiques du poumon (Figure 8). Historiquement, cette technique était réservée au traitement curatif des métastases de moins de 2-3 cm, sur une maladie lentement évolutive ou stabilisée par chimiothérapie ou pour traiter des récidives locales après radiothérapie (45). Récemment, les indications ont été élargies pour le traitement curatif, de première intention, des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules au stade précoce, chez les patients non opérables. Des études multicentriques, randomisées ont montré une efficacité identique à la radiothérapie stéréotaxique(46–48)pour les stades 1A.

Le risque de récidive locale dépend essentiellement de la taille de la lésion initiale, avec un risque accru pour les tumeurs de plus de 2 cm(47). En cas de récidive locale, un nouveau geste de radiofréquence ou un complément par radiothérapie stéréotaxique (47) peuvent être réalisés.

Les contre-indications de la radiofréquence sont dominées essentiellement par les troubles de l'hémostase.

L'altération de la fonction respiratoire est une contre-indication relative bien que la présence de bulle d'emphysème augmente le risque de fistule broncho-pleurale et peut entrainer une défaillance respiratoire. Il n'existe pas d'altération significative du VEMS (47,49) après un traitement par radiofréquence, compte tenu d'une épargne parenchymateuse importante.

Idéalement, l'intervention est réalisée sous anesthésie générale ce d'autant plus que la lésion est sous-pleurale entraînant des douleurs pariétales per-opératoires ou difficile d'accès. Les complications de la radiofréquence sont fréquentes et varient entre 10–30 % en fonctions des études (50,51) et sont d'autant plus fréquentes que la zone d'ablation est large, qu'il existe un poumon emphysémateux, des antécédents de radiothérapie ou de chimiothérapie (50–52). Elles apparaissent dans les jours suivant l'intervention et sont responsables d'une augmentation du nombre d'hospitalisation non prévues dans les 30 jours suivant le geste (3,7 %) (48).

Les complications sont dominées par le pneumothorax avec nécessité de drainage notamment si fistule broncho pleurale sous-jacente, épanchement pleural aseptique, complications infectieuses (pneumopathie, abcès pulmonaire), complications nerveuses (paralysie diaphragmatique, récurrentielle, lésions du plexus brachial ou des nerfs intercostaux). Afin de préserver les structures nobles, un pneumothorax ou un pneumomédiastin artificiel peut être créé, en cours de procédure, une fois l'aiguille de radiofréquence déployée, afin d'utiliser l'air comme isolant thermique (53)

L'évaluation de la zone d'ablation est faite précocement par l'apparition d'une couronne en verre dépoli péri-lésionnelle qui est un facteur de succès technique (Figure 8'). La surveillance est faite par un scanner injecté et/ou un TEP scanner (54,55) à la recherche d'un rehaussement/ hypermétabolisme focal en zone d'ablation (56). Ainsi une lésion nodulaire, hypermétabolique au TEP scanner, au-delà de 6 mois du traitement, est considérée comme une récidive locale (sensibilité de 100 % et une spécificité de 98,5 %) (57).

Les micro-ondes et la cryothérapie, sont 2 autres techniques thermo-ablatives, les résultats étant comparables sur l'efficacité globale et la survie (58,59). Théoriquement, les micro-ondes, du fait de leur hyperthermie plus intense et plus rapide,

devraient pouvoir offrir une efficacité plus importante que la radiofréquence sur les tumeurs de plus de 3 cm. Cependant, les premiers résultats tendent à montrer un taux de récidive significativement plus élevé pour les tumeurs de plus de 3 cm (p = 0,01 (60), évalué à 1 an à 31 % (tumeurs de plus de 3 cm) versus 17 % (tumeurs de moins de 3 cm) (61). Cependant, l'ablation par micro-onde semble engendrer moins de douleurs post opératoire que le traitement par radiofréquence (62).

3. Tumeurs rénales :

La radiofréquence et la cryoablation représentent les techniques ablatives les plus fréquemment utilisées dans le traitement des tumeurs rénales ou de certaines petites métastases. Les techniques d'ultrasons à haute intensité focalisés (HIFU), de thermothérapie micro-onde et d'ablation laser sont encore en phase d'évaluation.

L'ablation par RF est de plus en plus appliquée aux tumeurs rénales. L'incidence de ces tumeurs augmente dans tous les pays et 60 à 70% sont de découverte fortuite (63). Aujourd'hui la RF permet de réduire les risques associés à la morbidité de la néphrectomie partielle pour certaines indications. Celles-ci se limitent essentiellement aux petites tumeurs de taille inférieure à 35mm chez des patients avec des contres indications connues aux néphrectomies partielle sous complètes en raison de comorbidités associées et chez des patients âgés(63). Il ne s'agit pas de technique alternative à la néphrectomie partielle mais vient compléter la palette thérapeutique pour les patients. A moyen terme, les résultats des tumeurs rénales par RF sont excellents avec très peu de complications mais il faut encore attendre pour connaitre les taux de survie à 5anset 10ans.

La cryoablation rénale percutanée est une alternative particulièrement prometteuse pour les patients ne pouvant pas relever d'une chirurgie par néphrectomie partielle. En l'absence d'histologie permettant d'affirmer le caractère complet du traitement, les traitements ablatifs in situ ne peuvent être validés que par un suivi régulier et des critères radiologiques d'évaluation très stricts. La cryoablation offre de nombreux avantages par rapport à la radiofréquence : la visualisation optimale de la glace, tant par scanner que par IRM, permet un contrôle très précis de la couverture tumorale ainsi qu'une surveillance des structures vulnérables adjacentes ; la meilleure protection du système collecteur par la cryoablation constitue un avantage majeur lors du traitement des tumeurs centrales ; enfin, les larges tumeurs peuvent être efficacement traitées en une seule application puisque plusieurs cryosondes peuvent être activées simultanément. Ces éléments font de la cryoablation la technique de choix pour le traitement in situ des tumeurs rénales. Malgré ces avantages, les larges tumeurs et les tumeurs centrales restent associées à un plus fort risque de complication et de traitement incomplet. Le désavantage majeur de la cryoablation reste le prix, significativement plus élevé que celui de la radiofréquence, car l'emploi de multiples cryosondes est généralement nécessaire. Au total, la radiofréquence peut être proposée comme traitement efficace pour des tumeurs rénales plus petites et à distance d'organes vulnérable, mais la cryoablation devrait être privilégiée pour les cas plus complexes.(64)

4. Tumeurs osseuses :

L'ablation percutanée par radiofréquence ou cryothérapie des tumeurs osseuses est le plus souvent réalisée à visée palliative. De nombreuses études ont démontré que l'ablation percutanée d'une métastase osseuse douloureuse permettait une diminution significative et durable des symptômes. Elle constitue donc une alternative à la radiothérapie et aux traitements morphiniques au long cours. L'ablation percutanée peut être également réalisée à visée curative. Dans cette indication, son efficacité n'a cependant été que très peu évaluée (en dehors de la radiofréquence des ostéomes ostéoïdes ou le taux de succès est proche de 100 %). Qu'elle soit réalisée à visée palliative ou curative, l'ablation percutanée doit idéalement être suivie d'une injection de ciment lorsque la métastase traitée est lytique et localisée sur un os soumis à des contraintes mécaniques. Le but de cette cimentoplastie consolidatrice est de contrebalancer le risque fracturaire supplémentaire engendré par la destruction osseuse de l'ablation percutanée. (65)

VI. Traitement endovasculaire :

A. Application de l'embolisation d'hémostase enoncologie :

Les complications hémorragiques dans un contexte néoplasique ont des étiologies multiples et souvent intriquées. Le risque immédiat est lié à l'abondance de l'hémorragie ou au retentissement de celle-ci sur la fonction d'un organe. Lorsque l'hémorragie est liée à une rupture tumorale, elle expose également au risque de dissémination secondaire. En complément des mesures de réanimation non spécifiques, la radiologie interventionnelle par embolisation constitue souvent le traitement à visée hémostatique de première intention.

1. Hémoptysie

L'hémoptysie est une complication rare mais extrêmement grave des cancers broncho-pulmonaires avec une mortalité estimée entre 50 % et 80 % en l'absence de traitement adéquat (66–68). Le traitement endovasculaire par embolisation des artères systémiques est considéré comme le traitement de première intention pour contrôler le saignement. Ce traitement permet un contrôle de l'hémoptysie immédiat et à long terme dans 80 à 85 % des cas (69,70). Cependant, dans moins de 10 % des cas (71,72), l'origine du saignement provient d'une érosion des artères pulmonaires, par un processus infiltrant nécrotique pouvant être d'origine tumorale.

L'angioscanner thoracique, en urgence, joue un rôle primordial puisqu'il permet en outre de faire diagnostic étiologique mais aussi d'orienter vers l'origine du saignement (artérielle bronchique ou pulmonaire), et de guider le traitement vasculaire en établissant une cartographie précise anatomique artérielle. L'origine artérielle bronchique du saignement est suspectée lorsqu'il existe une hypertrophie vasculaire systémique (HVS) à destinée bronchique.

Le traitement endovasculaire est réalisé sur un plateau technique spécialisé, en salle d'angiographie par un opérateur entrainé. L'apparition de salle d'angiographie hybride multimodale avec technique de fusion d'image et technique de Cone-Beam Computed Tomography permet une planification préopératoire, une meilleure précision du traitement et un contrôle post embolisation immédiat. L'embolisation peut être réalisée sous anesthésie locale avec monitoring cardio-pulmonaire ou sous anesthésie générale en fonction de l'état clinique du patient.

L'embolisation artérielle bronchique consiste à injecter des particules non résorbables de plus de 500 microns au sein des artères à destinée bronchiques, après s'être assurer de l'absence de collatérales à risque (artère spinale antérieure, rameau coronarien, artères systémiques non bronchiques).(Figure 9) L'embolisation peut être complétée par l'injection de matériel résorbable type Gelitaspon®. L'utilisation de coïls pour une occlusion proximale est à proscrire. Les nouveaux agents liquides, comme le copolymère d'éthylène vinyle alcool (onyx®), peuvent être utilisés en cas d'hémoptysie massive et ou récidivante (73).

L'embolisation artérielle pulmonaire consiste à une vasoocclusion définitive d'une branche artérielle pulmonaire, à l'aide de matériel non résorbable (coils, plugs, stents couverts).

Les complications de l'embolisation artérielle bronchique sont rares (1 % à 2 %) (74) mais potentiellement grave : accident vasculaire cérébral ischémique, ischémie médullaire, nécrose œsophagienne, bronchique ou myocardique, et l'ischémie à distance. Elles sont dues principalement à la migration de particules non résorbables dans la vascularisation systémique soit par shunt vasculaire soit par reflux sur matériel (74–76). Les complications de l'embolisation artérielle pulmonaire sont rares : migration de matériels, syndrome post embolisation et la surinfection de nécrose (71,73).

2. Rupture de carcinome hépatocellulaire

a. Généralités

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) constitue la troisième cause de décès par cancer dans le monde(77,78). Son incidence mondiale croît en raison de la diffusion des infections par les virus des hépatites B et C (79,80). Ce cancer fréquent représente un problème de santé publique, notamment en Asie de l'Est et en Afrique subsaharienne, avec des taux d'incidence atteignant respectivement

36,9et79,4/100000 hommes en 2002, contre seulement 1,8/100 000 hommes en Hollande (81). Si le CHC peut être responsable indirectement de complications hémorragiques par décompensation d'une cirrhose sous-jacente, il peut l'être directement par rupture tumorale.

Cette complication est relativement rare: les taux d'incidence rapportés vont de 3,5 % aux Royaume-Uni à 12,4 % en Thaïlande (82,83). Elle est cependant grave, la médiane de survie ne dépassant pas 1moi ssi aucun traitement étiologique n'est mis en place (84). La présentation clinique associe volontiers une douleur brutale épigastrique ou de l'hypochondre droit, un état de choc hémorragique et une distension abdominale. Rarement, la rupture peut se faire dans les voies biliaires et entraîner un tableau brutal de douleur épigastrique ou de l'hypochondre droit, associée à un ictère cholestatique, un méléna et une hématémèse(85). Le mécanisme le plus communément admis de cette complication fait intervenir l'envahissement tumoral des veines hépatiques, entraînant une gêne au drainage veineux du CHC, à l'origine d'une importante élévation de la pression intratumorale et d'une hémorragie initialement intratumorale qui rompt le CHC (86).

Les facteurs de risque de rupture sont: l'hypertension artérielle, une cirrhose sous-jacente, une tumeur de grande taille (plus de 5 cm), une protrusion tumorale à la surface hépatique, une thrombose vasculaire ou encore une extension tumorale extrahépatique (84–87). Dans ce contexte, la chirurgie de résection n'est que rarement envisageable en raison des contre-indications fréquemment associées: hypertension portale, encéphalopathie hépatique, ascite, faible fonction hépatique de réserve, faible volume prévisionnel de foie restant. Ainsi, dans l'étude de Jinetal.,seuls6patientssur54(11,1%) étaient éligibles à ce traitement (88). Les alternatives chirurgicales sont la ligature artérielle hépatique, la suture ou le packing.

b. Embolisation

L'embolisation est susceptible d'être aussi efficace et moins délétère que la chirurgie chez ces patients fragiles, car elle est moins agressive et permet un traitement davantage sélectif. La technique consiste, après réalisation d'un abord artériel périphérique, à cathétériser l'artère nourricière de la tumeur hémorragique de manière aussi sélective que possible. Les agents d'embolisation utilisés peuvent être des particules résorbables de gélatine.

En l'absence d'instabilité hémodynamique et si le médicament est rapidement disponible, il est également envisageable de réaliser une chimio-embolisation conventionnelle. Si l'embolisation peut s'appliquer à une population plus large que la chirurgie, elle présente également des contre-indications. Dans l'étude de Jin et al., elle a pu être employée chez 52% des patients récusés pour une chirurgie de résection (88). Il est en effet capital d'évaluer la fonction hépatique de réserve, car la complication la plus grave de l'artério-embolisation est l'insuffisance hépatocellulaire. Ainsi, la biologie hépatique et les scores de Child-Pugh ou MELD sont indispensables dans l'évaluation pré-thérapeutique. La présence d'une thrombose porte occlusive représente une contre-indication à l'embolisation artérielle. En cas de dilatation des voies biliaires dans le segment cible, le risque d'ischémie et d'angiocholite est à mettre en balance avec la gravité de l'hémorragie. Ainsi, à la différence des lésions non hémorragiques, la prise en charge de ces patients n'est pas consensuelle et il apparaît difficile de leur appliquer strictement les recommandations du Barcelona Clinic Liver Cancer(89), puisqu'il s'agit ici d'une complication mettant en jeu le pronostic vital du patient à très court terme. Le syndrome post-embolisation, associant douleurs, fébricule, nausées et vomissements, pour une durée de quelques heures à quelques jours, est quasi constant. Le traitement par embolisation est efficace, permettant de contrôler l'hémorragie dans 94% des cas et de prolonger la survie de manière non négligeable(87).

3. Rupture de métastases intra- et extra-hépatiques

Les tumeurs hépatiques secondaires peuvent rarement être mises en cause, comparativement aux tumeurs hépatiques primitives. Si des cas de métastases hémorragiques de nombreux primitifs ont été décrits, les carcinomes pulmonaires, rénaux et les mélanomes sont les néoplasies les plus

pourvoyeuses de saignements (90). Cette condition est beaucoup plus rare, mais sa prise en charge diffère de celle des CHC en raison de l'absence de pathologie du foie non tumoral. En revanche, en cas d'hémopéritoine, ces patients partagent un pronostic sombre, le pourcentage de survie à 6 mois étant quasiment nul(91).

Étant donné la rareté des métastases hépatiques hémorragiques, un tableau clinique peu spécifique associant en des proportions variables un état de choc, une douleur abdominale brutale, intense et un abdomen chirurgical oriente alors vers des diagnostics différentiels, comme une perforation d'ulcère gastroduodénal (92). L'imagerie en coupe permet parfois de redresser le diagnostic en mettant en évidence une lésion hépatique hémorragique, un hématome sous-capsulaire spontané, un hémopéritoine ou la tumeur primitive. Comme pour le CHC, le diagnostic peut rarement être renforcé par la présence d'une extravasation active de produit de contraste. Parfois, une collection hétérogène, contiguë à la lésion, de densité supérieure à 50—60unités Hounsfield, témoigne d'un caillot sentinelle et donc d'un saignement récent(90,93,94).

Les métastases de localisations extrahépatiques peuvent également se rompre et entraîner une hémorragie intrapéritonéale, rétropéritonéale, dans le tube digestif ou encore dans les voies urinaires. Les types histologiques mis en cause sont les mêmes que pour la topographie intrahépatique. Elles ne présentent pas de spécificité et le traitement d'une hémorragie non contrôlée repose également en première intention sur l'embolisation par voie endovasculaire. Le diagnostic est grandement facilité lors qu'une imagerie antérieure montre qu'une métastase préexistait.

4. Hématurie et cancer de la vessie :

Les causes de ces hématuries sont multiples et souvent intriquées : saignement tumoral primitif, cystite radique ou chimique, infection sévère ou coexistence d'autres cancers pelviens (95). Les conséquences de l'hématurie peuvent être la survenue d'un globe vésical, d'une insuffisance rénale obstructive, voire d'un état de choc hémorragique.

De multiples traitements peuvent être employés pour traiter ces hématuries : administration orale d'acide aminocaproïque, irrigations intra-vésicales d'alum, instillations de prostaglandines, radiothérapie fractionnée, diversion vésicale, résection palliative. Malgré la diversité de ces méthodes, les essais contrôlés permettant de fonder les attitudes thérapeutiques sur des bases solides font défaut. La radiologie interventionnelle propose deux techniques : l'embolisation par particules non résorbables et la chimiothérapie intraartérielle par mitoxantrone.

Au cours d'une étude non randomisée, Textor et al. a comparé ces deux techniques (96). Si les taux de contrôle de l'hémorragie (80 et 93,3 %) et de récidive du saignement (21,4 et 30,8 %) étaient similaires entre les deux groupes, les complications sévères sont survenues exclusivement dans le bras « embolisation » et les douleurs post-thérapeutiques étaient plus fréquentes dans ce même groupe (90,9% contre 19,4 % dans le bras « chimiothérapie»). En revanche, le délai de contrôle hémorragique était inférieur à 24 heures dans le groupe « embolisation », alors qu'il allait de 4 à 15 jours dans le groupe « chimiothérapie » (96). Il semble donc que l'embolisation soit une technique adaptée aux hématuries aiguës menaçant le pronostic vital, tandis que les hématuries chroniques pourraient être traitées par chimiothérapie intra-artérielle. Aucune étude ne rapporte la technique combinée de la chimio-embolisation intra-artérielle.

5. Causes néoplasiques rares:(97)

Cancer du col de l'utérus :

Si les métrorragies sont fréquemment révélatrices d'une néoplasie cervicale, il est exceptionnel que celle-ci menace l'état hémodynamique de la patiente.

Hypertension portale segmentaire :

Une néoplasie pancréatique évolué est souvent responsable d'une hypertension portale segmentaire par envahissement de la veine splénique ou de la veine mésentérique supérieure. Les varices gastriques ou duodénales induites présentent un risque rare, mais réel, d'hémorragie digestive.

Syndrome de Budd-Chiari :

Exceptionnellement, une atteinte tumorale extensive peut compromettre le drainage veineux hépatique et causer une authentique hypertension portale intrahépatique post-sinusoïdale.

B. Application des traitements intra artériels en pathologie tumorale hépatique :

Les traitements intra-artériels (chimiothérapie, radioembolisation, chimioembolisation), sont aujourd'hui des moyens de «rattrapage» après échec de chimiothérapie systémique. Ces techniques sont en évaluation dans des lignes plus précoces de traitement. La chimioembolisation hépatique pour traitement du carcinome hépatocellulaire ou métastase de tumeur colorectales ou également pour traitement des métastases neuroendocrines, reste jusqu'à aujourd'hui la technique la plus utilisée.

1. La chimioembolisation (CHE)

La CHE est le traitement recommandé chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire B (98). En dépit d'un avantage pharmacocinétique certain, la CHE avec microsphères chargées n'a pas démontré sa supériorité en termes de survie par rapport à la CHE lipiodolée. Un respect strict des contre-indications de la procédure (Child-Pugh> B8, flux portal réduit, très grosse tumeur, toute contre-indication technique, insuffisance rénale), ainsi qu'une application rigoureuse des règles d'administration de l'émulsion lipiodolée ou des microsphères chargées (évaluation de la vascularisation hépatique, recherche de vascularisation accessoire, modalités d'injection) sont le meilleur garant pour limiter la toxicité et maximiser l'efficacité de la CHE.

La réponse tumorale doit être évaluée à 4 semaines par scanner ou IRM selon les critères RECIST modifiés(99).

a. Principe

La CHE est une technique de radiologie interventionnelle locorégionale qui associe l'injection enintra-artériel d'un agent anti-cancéreux à l'aide d'un vecteur (lipiodol ou microsphères d'embolisation chargées) complétée par une occlusion artérielle par des agents d'embolisation résorbables (ex:gélatine) ou non résorbables (ex: particules calibrées) lorsque le lipiodol est utilisé comme vecteur (Figure10). Dans ce dernier cas, on parle de CHE conventionnelle ou lipiodolée. Lorsque les microsphères chargeables sont utilisées, elles assurent à la fois une fonction de vecteur et d'agent d'embolisation ; on parle alors de CHE avec microsphères chargées. La technique était souvent limitée par le passé à une embolisation artérielle seule ou à une chimiothérapie intra-artériel avec ou sans lipiodol ; celles-ci ne sont plus recommandées comme traitement du CHC (100). Par rapport à une administration intraveineuse classiquement utilisée pour les chimiothérapies, l'avantage théorique de la CHE est double: augmenter la concentration locale et le temps de rémanence de l'agent anticancéreux dans le tissu tumoral pour augmenter ses effets thérapeutiques, et limiter la diffusion de l'agent anticancéreux en dehors du foie, et ainsi sa toxicité systémique. De plus, l'embolisation des artères nourricières du CHC contribue à l'efficacité de la procédure en induisant une nécrose tumorale liée à l'ischémie (98).

b. Complications

La mortalité liée à la CHE 1mois après la procédure était de 4% dans l'essai Precision V (2/93 dans le bras microsphères chargées, 6/108 dans le bras lipiodol) (101). Les causes les plus fréquentes de décès lié à la CHE sont une insuffisance hépatocellulaire aiguë (>60%descas), une hémorragie par hypertension portale, une rupture de la tumeur, un abcès hépatique ou un sepsis. Cependant, lorsque les critères de sélection des patients sont respectés et que le geste technique est rigoureux, la CHE est considérée comme une procédure avec un rapport bénéfice risque favorable.

Le syndrome post embolisation caractérisé par la présence transitoire de douleurs abdominales, nausées et fièvre survient chez plus de 25% des patients (101). Ce syndrome, fréquemment associé à une augmentation des transaminases persiste rarement au-delà de 72h. Les effets indésirables de la CHE sont principalement dus à l'ischémie du parenchyme hépatique non tumoral induite par la procédure; l'ischémie cause ou aggrave une insuffisance hépatique chez le patient cirrhotique:

élévation de la bilirubinémie, encéphalopathie, ascite, baisse du taux de prothrombine et rupture de varice. La fréquence réelle des décompensations hépatiques liées à la CHE est difficile à évaluer en raison de l'hétérogénéité des définitions employées dans les études. Elle se situe entre 22 et 67 % des cas (102). Les autres complications, plus rares mais potentiellement fatales de la CHE, sont l'ulcère duodénal perforé, la perforation du grêle ou du côlon, les complications vésiculaires liées à l'injection dans l'artère cystique (cholécystite, ischémie vésiculaire), l'ischémie des voies biliaires (bilomes, sténoses, dilatations), les embolisations extrahépatiques (pulmonaires, pancréatiques, digestives, spléniques) et l'insuffisance rénale(102). La toxicité hématologique et cardiaque de la CHE est généralement modérée en raison des doses faibles d'agent anticancéreux comparativement à celles utilisées par voie intraveineuse.

2. La radioembolisation

La radioembolisation est une forme de radiothérapie interne sélective consistant en l'administration de microparticules imprégnées d'Yttrium-90 au sein des artères hépatiques. Elle repose sur le fait que les néoplasies hépatiques primitives et secondaires sont vascularisées principalement par un flux artériel à l'inverse des hépatocytes sains dont l'apport sanguin est majoritairement issu du réseau portal. Cela permet de délivrer des doses importantes en épargnant relativement le parenchyme sain adjacent. Les principales complications sont liées à la diffusion des sphères radioactives dans le tractus gastro-intestinal par les branches issues du pédicule hépatique. La connaissance de ce réseau artériel hépatique, ses variations et les considérations techniques qu'il engendre sont nécessaire à la préparation du traitement (103).

3. Chimiothérapie intra-artérielle

Le principe de l'administration de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) est d'augmenter la concentration locale d'une chimiothérapie cytotoxique en limitant la toxicité systémique. La perfusion a lieu dans une artère hépatique en aval des branches artérielles à destinée digestive. Le cathéter intra-artériel est relié à une chambre implantée en sous-cutanée pour permettre des séances répétées de chimiothérapie (Figure 11). La mise en place percutanée est maintenant une technique fiable et reproductible pour des équipes de radiologues interventionnels entraînés. La voie chirurgicale est actuellement réservée lorsqu'une chimiothérapie intra-artérielle est décidée dans les suites d'un geste chirurgicale hépatique(104).

4. Embolisation portale

L'insuffisance hépatocellulaire est une complication grave des hépatectomies larges, en particulier lorsqu'il existe une hépatopathie sous-jacente. L'interruption préalable de la vascularisation portale des territoires que l'on souhaite réséquer, permet d'induire leur atrophie et, par une hypertrophie compensatrice, d'augmenter le volume du parenchyme qui persister au terme de cette exérèse. Cette obstruction peut être provoquée par une ligature chirurgicale ou par l'injection percutanée sous contrôle échographique de colles, de substances sclérosantes, de coils ou de plugs(Figure12). Une embolisation portale est habituellement indiquée lorsque le volume résiduel prévisible représente moins de 25 à 40 % du volume hépatique total.

L'embolisation percutanée a une faisabilité proche de 100% et son risque est comparable à celui d'une biopsie percutanée. Elle est cliniquement très bien tolérée et les conséquences biologiques sont minimes chez les patients n'ayant pas d'insuffisance hépatocellulaire. L'hypertrophie est maximale au cours des 15 premiers jours puis se ralentit mais persiste pendant environ six semaines. Son intensité est proportionnelle au volume de parenchyme embolisé; elle est diminuée lorsqu'il existe un diabète, un ictère ou une hépatopathie chronique active sous-jacente. L'hépatectomie est réalisée deux à six semaines après l'embolisation(105).

C. Traitement endovasculaire du syndrome cave supérieur

Le syndrome cave supérieur est une complication peu fréquente des tumeurs thoraciques (environ 5%) (106). Actuellement, 60 à 90 % des syndromes caves supérieurs sont d'origine néoplasique et sont dus majoritairement à des cancers broncho-pul-

monaires, suivi par les hémopathies malignes puis les tumeurs thymiques (107). Si l'état clinique du patient le permet, une biopsie est nécessaire avant l'instauration de tout traitement. Celui-ci doit être multidisciplinaire, intégrant radiothérapie, chimiothérapie et traitement endovasculaire, et dépendra essentiellement de la sévérité des symptômes, du type et du stade tumoral, mais également de l'état général du patient (108). Le syndrome cave supérieur est une complication peu fréquente des tumeurs thoraciques (environ 5 %) (106). Actuellement, 60 à 90 % des syndromes caves supérieurs sont d'origine néoplasique et sont dus majoritairement à des cancers broncho-pulmonaires, suivi par les hémopathies malignes puis les tumeurs thymiques. Si l'état clinique du patient le permet, une biopsie est nécessaire avant l'instauration de tout traitement. Celui-ci doit être multidisciplinaire, intégrant radiothérapie, chimiothérapie et traitement endovasculaire, et dépendra essentiellement de la sévérité des symptômes, du type et du stade tumoral, mais également de l'état général du patient (108).

Le traitement endovasculaire est un traitement sûr et efficace, de première ligne chez les patients symptomatiques (106,109,110). Le traitement est réalisé en salle d'angiographie sous anesthésie locale avec monitoring cardio-pulmonaire. Le principe du traitement consiste à mettre en place une endoprothèse (stent) afin de couvrir l'ensemble de la sténose, pour rétablir un diamètre satisfaisant de la veine cave et des troncs innominés et ainsi faire disparaître la collatéralité veineuse thoracique (Figure 13). La voie d'abord, le choix du matériel dépend essentiellement de l'anatomie du patient et de l'importance de la sténose ainsi que de son extension aux troncs veineux innominés et sous claviers. Le succès technique est obtenu dans 99 % des cas, avec un succès immédiat dans 91 % des cas (111–113) quel que soit le type de stent. Il existe 2 types de stents : des stents couverts et non couverts. L'avantage des stents couverts est une meilleur perméabilité primaire et secondaire (respectivement p = 0,012, p = 0,38) (112), mais avec un risque de couvrir les troncs veineux sous claviers et innominés provoquant une thrombose aiguë des veines encore perméables du membre supérieur, ou cervicaux. On propose les stents couverts essentiellement pour les tumeurs extensives intra vasculaires, et en cas de risque de rupture (antécédents de chirurgie ou de radiothérapie locale).

Le taux de récidive est d'environ 10 % à 1 mois et 30 % à 12 mois (113), lié principalement à une prolifération tumorale ou une thrombose intra stent favorisée par un mauvais positionnement de prothèse (couverture insuffisante de la lésion) ou un mauvais déploiement (109). Il faut rappeler, que dans un contexte néoplasique, la revascularisation d'un côté est en général suffisante pour lever les symptômes.

Les taux de complications varient entre 3 % et 8 % et sont dominées par l'épistaxis, l'hémoptysie, l'œdème pulmonaire, les thromboses aiguës et les migrations de stent. La rupture de la veine cave supérieure est exceptionnelle et gravissime entrainant une hémorragie massive ou une tamponnade péricardique (113). L'anticoagulation est débutée en cours de l'intervention avec un bolus intraveineux d'héparine. La durée de l'anticoagulation par antivitamines K varie en fonction du risque hémorragique et des auteurs, de 1 à 9 mois avec relais par antiagrégants plaquettaires (109)

VII. Repérage des lésions en sénologie

Le repérage préopératoire des lésions non palpables a pour but de guider le chirurgien jusqu'à une lésion qui doit être enlevée. Différentes techniques et matériaux de repérage peuvent être utilisés selon le type de la lésion, la localisation dans le sein et la voie d'abord chirurgicale. Si l'intervention suit le repérage, les anomalies superficielles peuvent être localisées par un repère cutané (bille métallique, aiguille intramusculaire). Les anomalies plus profondes peuvent être repérées par l'injection de colorants après ponction à l'aiguille ou par mise en place d'un harpon ou fil métallique. Si l'intervention est différée par rapport au repérage, la mise en place d'un harpon est la technique la plus utilisée, soit sous guidage mammographique, soit sous guidage échographique (114).(Figure 14)

VIII. Drainages sous guidage radiologique en oncologie

Le drainage biliaire correspond à la mise en place dans les voies biliaires, par abord percutanée trans-hépatique et sous guidage radiologique, d'un drain ou d'une prothèse assurant un drainage continu de la bile (Figure 15). Il est indiqué dans le traitement d'une angiocholite aigüe, pour une décompression de l'arbre biliaire obstrué ou traitement d'une fistule biliaire. L'indication du drainage et le choix de la méthode de drainage la plus appropriée (drainage externe, drainage interne par tube, pose d'une prothèse métallique) reposent sur des arguments étiologiques et cliniques (nature, évolutivité naturelle et degré d'évolution de la tumeur, infection biliaire patente ou non), morphologiques (niveau de l'obstacle biliaire), biologiques (insuffisance rénale associée ou non, troubles électrolytiques…)(115).

La néphrostomie percutanée désigne la mise en place, guidée par imagerie, d'un cathéter dans le système collecteur rénal. Elle permet de désobstruer le rein et éventuellement, de préparer l'intervention de l'urologue. Les patients sont hospitalisés notamment en raison des risques de complications, les plus courantes étant les hémorragies et les infections. Cet acte tend à se substituer à la néphrostomie chirurgicale. La méthode radiologique obtient des résultats équivalents par une technique moins invasive tout en mobilisant moins de personnes, essentiellement en cas d'urgence (116).

IX. Traitement des douleurs en oncologie

Dans le cadre du traitement de la douleur en oncologie, de nombreuses techniques de radiologie interventionnelle permettent de soulager les douleurs soit par action indirecte ou analgésie régionale par neurolyse, soit par action directe sur la tumeur parcimentoplastie; alcoolisation tumorale ; thermoablation tumorale ; cavitation (décompression).(117)

La sélection des indications thérapeutiques doit s'effectuer dans le cadre de comités multidisciplinaires. Le suivi rigoureux des patients évalue l'efficacité et les complications éventuelles, à la fois dans un but d'adaptation thérapeutique individuelle et d'évaluation collective de la technique par rapport aux traitements de référence.

A. Action indirecte : analgésie régional par neurolyse :

1. Blocage du ganglion stellaire

Les indications des blocages définitifs du ganglion stellaire sont rares et sont réalisées après un « bloc test » à la xylocaïne. Les indications de cette neurolyse sont représentées essentiellement par les douleurs neurogènes (à type de brûlure) des membres supérieurs et de la région cervicale postérieure, secondaires à des pathologies tumorales avancées, et échappant aux traitements conventionnels. Les tumeurs cervicothoraciques envahissant les structures sympathiques ou le plexus brachial relèvent typiquement de cette technique (tumeur de l'apex pulmonaire, syndrome de Pancoast-Tobias).

Le meilleur repère pour localiser le ganglion stellaire reste l'origine de l'artère vertébrale. Le guidage scopique comporte des risques de ponction accidentelle des structures vasculaires, neurologiques, voire du dôme pleural. De ce fait, le guidage scanographique offre une plus grande sécurité.

Les contre-indications sont représentées par les troubles majeurs de la conduction intracardiaque (bloc de deuxième degré) ainsi que les sujets sous traitement anticholinergique.

2. Neurolyse percutanée du plexus cœliaque et des nerfs splanchniques

La neurolyse cœliaque et splanchnique est proposée dans le traitement des douleurs abdominales et épigastriques liées à des processus infiltrants ou inflammatoires chroniques au contact du plexus solaire (118,119). Ces pathologies sont principalement néoplasiques. Il s'agit en général de tumeurs non résécables ou de récidives tumorales. L'origine de la néoformation est souvent pancréatique, hépatovésiculaire, gastroduodénale ou mésentérique. L'extension rétropéritonéale de ces tumeurs vient directement envahir les chaînes

sympathiques au contact de l'artère mésentérique supérieure ou du tronc cœliaque (120,121).

Il s'agit d'effectuer une dénervation du plexus cœliaque, soit en ponctionnant directement le plexus cœliaque, soit en effectuant en amont une dénervation splanchnique. Chaque technique présente des avantages et des inconvénients. La TDM constitue la technique d'imagerie idéale pour le guidage de ces neurolyses avec deux techniques d'approche différentes: l'approche percutanée antérieure et l'approche percutanée postérolatérale. (120,121). (Figure 16)

Les contre-indications sont très rares. La neurolyse cœliaque ou splanchnique doit être pratiquée avec prudence chez les patients hypotendus et est contre-indiquée chez les sujets en hypovolémie, car elle majore le risque d'hypotension. Les complications dues aux neurolyses cœliaque et splanchnique sont rares, particulièrement lorsque le guidage scanographique est utilisé.

B. Action directe sur la tumeur dans le cadre du traitement de la douleur

De nombreuses techniques de radiologie interventionnelle permettent la destruction percutanée des tumeurs : alcoolisation , ablation par laser, ablation par radiofréquence, ablation par micro-ondes, ablation par ultrasons focalisés, cryoablation et cavitation tumorale (120,122–124).

L'une des causes les plus fréquentes de douleur reste la localisation osseuse des tumeurs. Si la majorité des cancers peuvent métastaser à l'os, certaines tumeurs sont plus ostéophiles : sein, prostate, thyroïde, poumon et rein. Les métastases osseuses sont le plus souvent multiples et diffuses, principalement au niveau des vertèbres dorso-lombaires (70 %), du pelvis, des fémurs (col) mais tout le squelette peut être atteint.

Les métastases osseuses représentent une cause fréquente de douleurs et d'altération de la qualité de vie. L'origine des douleurs est reliée à différents mécanismes : mise en tension du périoste par la tumeur, sécrétion tumorale de médiateurs de la douleur, ostéolyse et fractures, envahissement des structures nerveuses. Les indications thérapeutiques sont classiquement divisées en palliatives quand l'objectif du traitement n'est pas l'éradication tumorale mais le soulagement des symptômes; et en curatives quand la destruction tumorale complète est recherchée (117). Actuellement la cimentoplastie et l'ablation thermique sont actuellement utilisées avec succès pour le traitement des métastases osseuses.(Figure 17).

X. Abords veineux et de nutrition en oncologie :

A- Voies veineuses centrales de longue durée

Les voies veineuses centrales de longue durée ont une indication large validée en oncologie, pour l'administration de chimiothérapie ou autre traitement et pour les prélèvements sanguins. Ces dispositifs améliorent la qualité de vie et de prise en charge des patients. Il existe 3 principaux dispositifs médicaux qui sont la chambre implantable, le PICC-line et MID Line, qui sont posés dans des conditions d'asepsie stricte et sous guidage de l'imagerie dans une salle de radiologie interventionnelle par un opérateur et avec un entourage paramédical qui nécessitent d'être expérimentés.

1- Port à cath (PAC) :

Apparue dans les années 1980, l'utilisation de PAC a connu un essor très rapide, devenant un outil indispensable de prise en charge de nombreux patients en améliorant la qualité de vie (125,126). Ces dispositifs sont conçus pour un abord direct à une veine de gros calibre, constituant un accès efficace et pratique pour l'administration de traitements itératifs et de longue durée. Ils sont utilisables de manière continue ou intermittente et permettent de préserver le capital veineux périphérique. Ainsi, les principales indications retenues des PAC sont l'administration d'une chimiothérapie, d'une nutrition parentérale, d'un traitement anti-infectieux parentéral, ou de transfusions répétées dans certaines maladies hématologiques(127). L'utilisation des PAC peut s'accompagner de complications diverses dont les complications infectieuses qui sont les plus fréquentes et à l'origine de la plupart des retraits (128,129).(Figure 18 a)

2- Les PICC/ MID Line :

Le PICC (PeripherallyInserted Central Catheter) est un dispositif veineux utilisé depuis les années 1970 en Amérique du Nord et a été importé il y a 15 ans en France où il a connu une expansion rapide. (130)

Facile et sûr à mettre en place avec moins de risque que la plupart des autres accès veineux centraux comme par exemple l'absence de risque de lésion vasculaire majeure ou de pneumothorax, il peut être proposé à la plupart des patients en raison des très rares contre-indications à sa pose. (131–133) Conformément aux recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière parues en 2013 il est souhaitable de proposer un PICC en première intention à l'ensemble des patients nécessitant un abord veineux pour une durée prévisible de traitement comprise entre 7 jours et trois mois, ainsi qu'en cas de contre-indication ou de refus à la mise en place d'une chambre implantable. Les PICC-lines sont fréquemment utilisés en pédiatrie en particulier dans les services d'oncologie, de réanimation ou d'hospitalisation conventionnelle.

L'intervention est réalisée par des radiologues interventionnels, en salle de radiologie interventionnelle. Après anesthésie locale avec 1 à 2 cc de solution anesthésiante (lidocaine 1%), une microponction échoguidée est réalisée à l'aide d'une aiguille 22 Gauges. Une veine est cathétérisée (généralement la veine basilique) à l'aide d'un guide 0.016 jusqu'à la veine cave supérieure sous guidage radiographique. Le PICC-line est inséré à l'aide d'un système d'introduction « peelaway ». Celui-ci est positionné à la jonction veine cave supérieur - oreillette droite sous guidage fluoroscopique(Figure 18 b et c). Un système de fixation à la peau est utilisé puis le cathéter est rincé au sérum non hépariné. Enfin le point d'insertion est recouvert d'un pansement plastifié, transparent et étanche. Les PICC-lines utilisés sont de calibre 3F à 5F.

Le Midline est un système d'abord veineux permettant un accès veineux stable, non central, pour une durée inférieure à un mois. Ce dispositif est moins coûteux et présente un taux de complication inférieur à celui du PICC-line dans une population adulte, particulièrement concernant le risque de thrombose de la veine cave supérieure ou d'extrasystoles ventriculaire. En revanche les complications septiques sont identiques et cette voie d'abord ne permet pas l'injection de certains médicaments qui nécessitent une voie centrale (134).

Différentes études ont montré que le PICC-line est pourvoyeur de complications telles que les thromboses vasculaires et les infections (135,136), ainsi les indications doivent être sélectionnées avec précaution.

Une utilisation de plus de 90 jours du PICC-Line est pourvoyeuse de complications (136); il est recommandé de changer le PICC-Line sur guide au bout de trois mois si le dispositif est encore nécessaire et en l'absence de complication.

B- Gastrostomie et jéjunostomie percutanée :

La gastrostomie est la méthode d'assistance nutritionnelle prolongée la plus efficace et la mieux tolérée. La jejunostomie est plus rarement utilisée. Les techniques de mise en place sous contrôle radiologique, sans abord chirurgical, ont permis d'en élargir les indications. Il s'agit dans tous les cas d'une procédure simple et rapide pouvant se faire sous simple sédation avec un taux de succès supérieur à 95 % pour la gastrostomie quelle que soit la technique. Les principales indications sont les troubles de la déglutition d'origine neurologique et la dysphagie par obstacle mécanique ORL ou œsophagien si la durée prévisible de la nutrition entérale est au moins supérieure à trois semaines.

La mortalité directement liée au geste est inférieure à 5 %, mais les nombreuses comorbidités rendent compte d'une mortalité à 30 jours très variable, souvent élevée. Les soins locaux et l'entretien de la sonde permettent d'éviter la plupart des complications tardives dominées par les fuites péristomiales, les infections locales ou l'enfouissement de la sonde dans la paroi abdominale. L'utilisation d'acquisition volumique (par scanner ou Cone-Beam) en complément de la fluoroscopie est de plus en plus répandue et permet de diminuer les contre-indications liées à la voie d'abord et de diminuer le risque de complications majeures chez des patients généralement fragiles. (137) (Figure 19)

IV Conclusion

La radiologie interventionnelle oncologique offre un large éventail technique et peut intervenir à différentes phases de la prise en charge des patients, du diagnostic, au traitement et au suivi.

Les progrès techniques sont considérables notamment dans le domaine du guidage par l'image avec l'apparition de l'angiographie 3D et le Cone Beam Computed Tomography en salle d'angiographie, apportant une véritable aide au radiologue pour planifier, guider le geste, traiter la lésion et enfin contrôler le succès de la procédure.

Tout geste de radiologie interventionnelle doit être discuté en amont au cours de réunion de concertation pluridisciplinaire et nécessite une collaboration étroite entre chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, anatomopathologistes et radiologues interventionnels afin de proposer la prise en charge la plus adaptée au patient.

Figures :

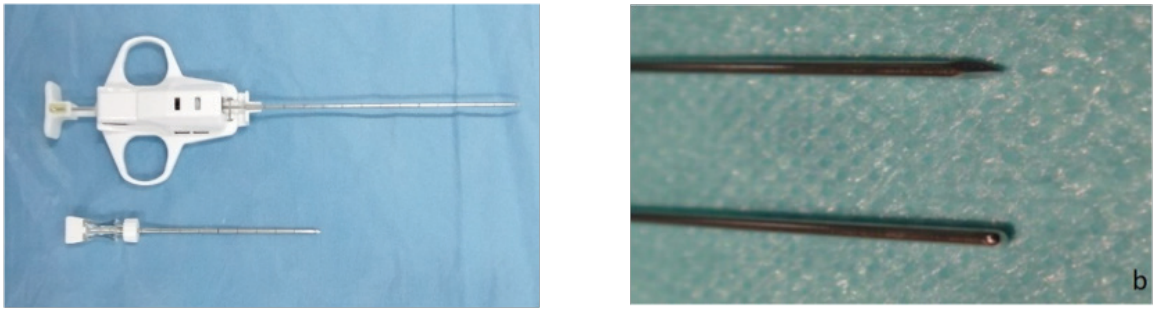


Figure 1: (a) Pistolet de biopsie semi-automatique avec son guide coaxial.(b) Coaxial à bout mousse

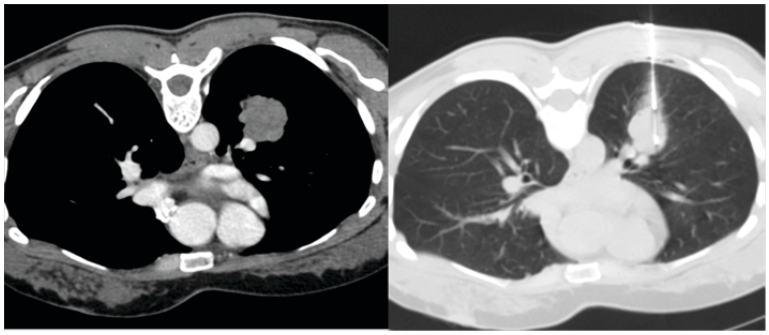


Figure 2 : Biopsie d'une masse tumorale du Fowler droit en procubitus (a) avec contrôle du déploiement du pistolet semi-automatique qui parait au niveau de la portion charnue de la masse (b).



Figure3:(a) Générateur de radiofréquence monopolaire,(b) Aiguille de radiofréquence monopolaire dit en «parapluie».

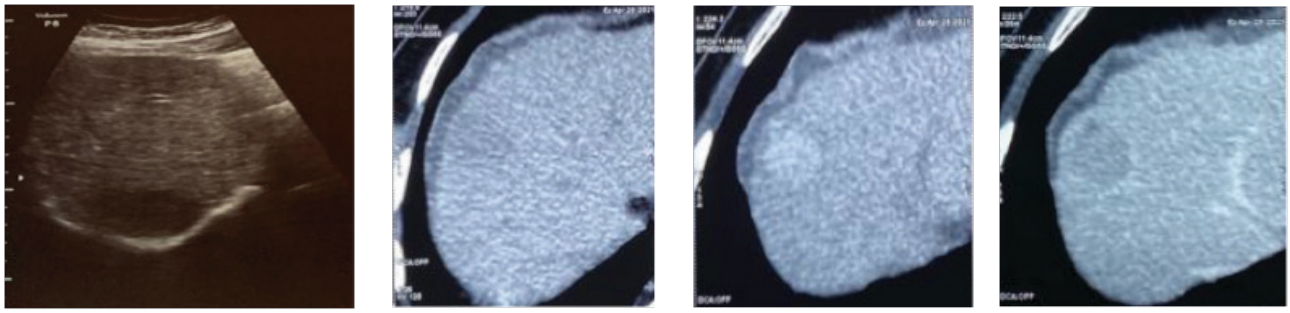


Figure 4 : Patient de 73ans, cirrhose hépatique avec syndrome d'HTP. Découverte lors d'une l'échographie de surveillance (a) d'un nodule unique de 3 cm du segment VIII de siège sous capsulaire. (b ,c ,d) Angioscanner hépatique sans injection de PDC et au aux temps artériel et portal, objectivant l'aspect typique de la cinétique vasculaire d'un carcinome hépatocellulaire avec un Wash-in au temps artériel et Wash-out au temps portal.

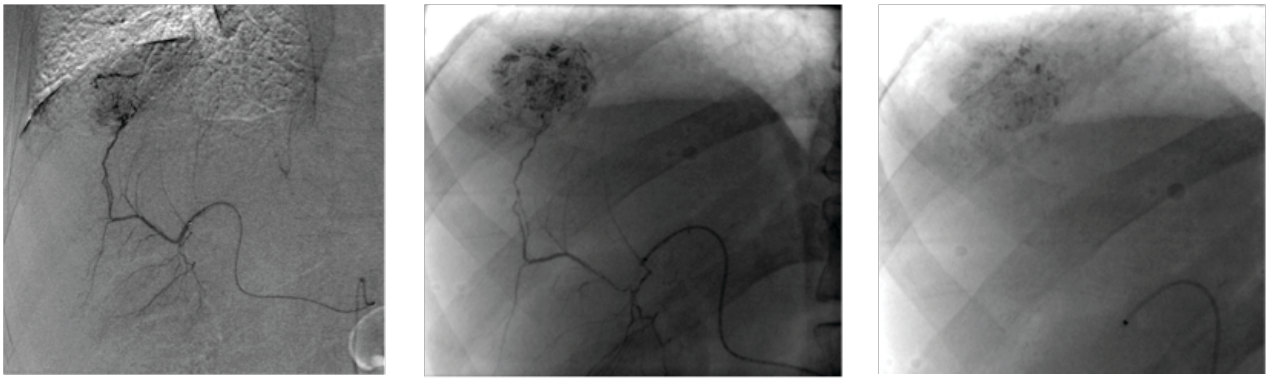


Figure 5 : 1 er temps du traitement combiné par chimioembolisation lipiodolée (CHE) : (a) Cathétérisme supra sélectif d'une branche de l'artère hépatique alimentant le nodule et individualisation d'un blush tumoral en projection du segment VIII. (b) Injection d'une émulsion doxrubicine-lipiodol complétée par une embolisation par des particules d'embolisation non résorbables 500-700µm jusqu'au ralentissement et stagnation du flux. (c) le contrôle objective une bonne fixation Lipiodolée sur le nodule, témoignant de la réussite de la CHE.

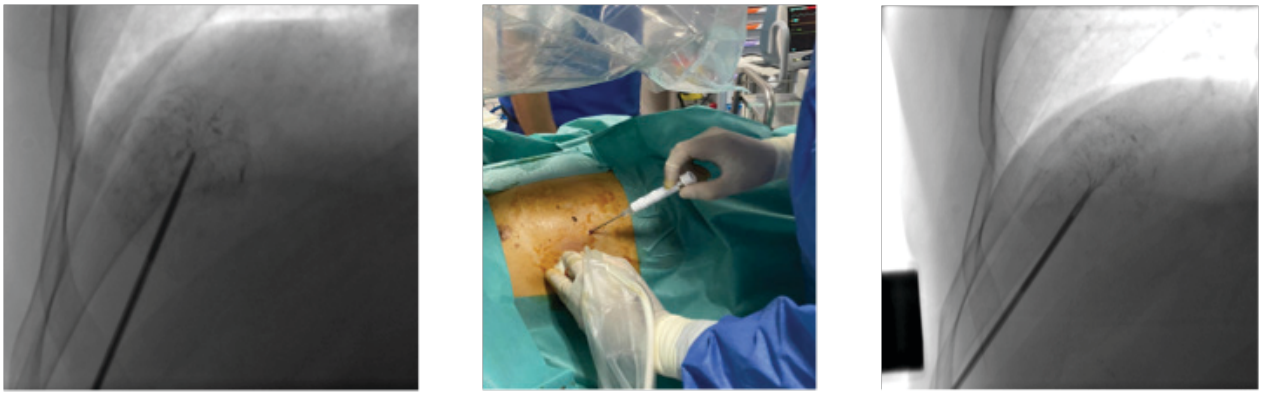


Figure 6: 2ème temps : ablation par radiofréquence du nodule du segment VIII sous contrôle échographique et scopique: Insertion puis déploiement d'une aiguille de radiofréquence de type Leveen 3,5cm, au sein d'une lésion du dôme hépatique, et réalisation de deux cycles d'ablation de 15 et 4minutes. (a,b,c)

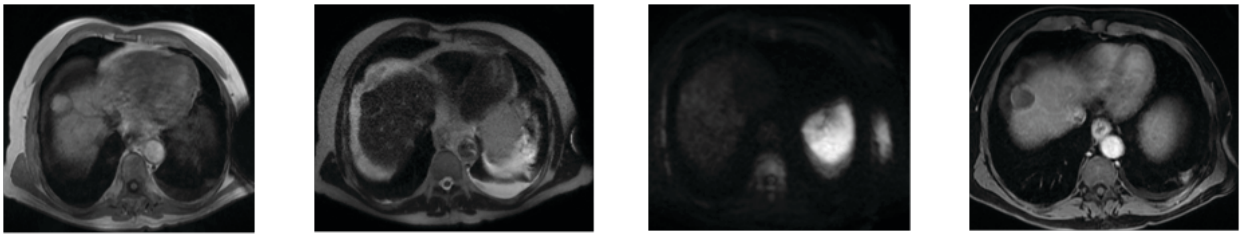


Figure 7: IRM hépatique de contrôle à 6 semaines du traitement objective un bon résultat sans signe de récidive tumorale : la lésion du dôme du foie totalement dévascularisée, en hyper T1 (a) , hypo T2 (b), séquence de diffusion négative sans restriction (c), sans rehaussement vasculaire après injection de Gadolinium (temps artériel) (d).

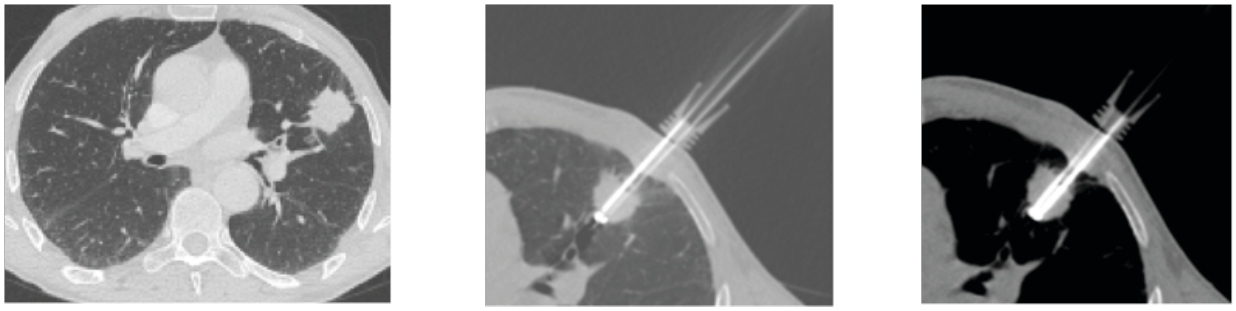


Figure 8: Insertion d'une aiguille de radiofréquence de type Cluster au sein d'une métastase pulmonaire d'un adénocarcinome gastrique, sous forme d'un nodule du segment apico-dorsal gauche de 30mm de diamètre (a). On voit que l'aiguille de radiofréquence est bien centrée sur la lésion couvrant un maximum de volume (b,c).

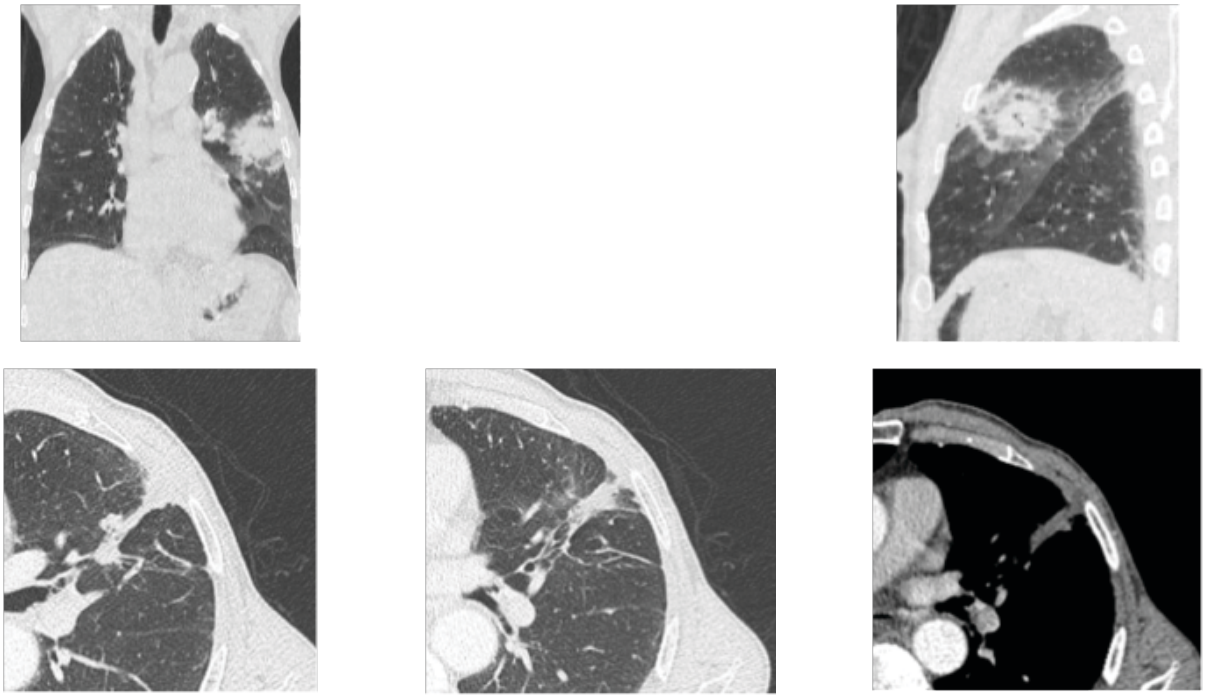


Figure 8': le contrôle post-thérapeutique à J1 post traitement (a,b) mettant en évidence l'aspect caractéristique de la zone d'ablation sous forme de couronne en « verre dépoli » périphérique péri nodulaire (signe de l'atoll). Contrôle à 8 mois de la radiofréquence : condensation rétractile linéaire non rehaussée par le contraste présentant une attache pleurale (c,d,e) avec bronchectasie par traction, en faveur d'une réponse thérapeutique complète.

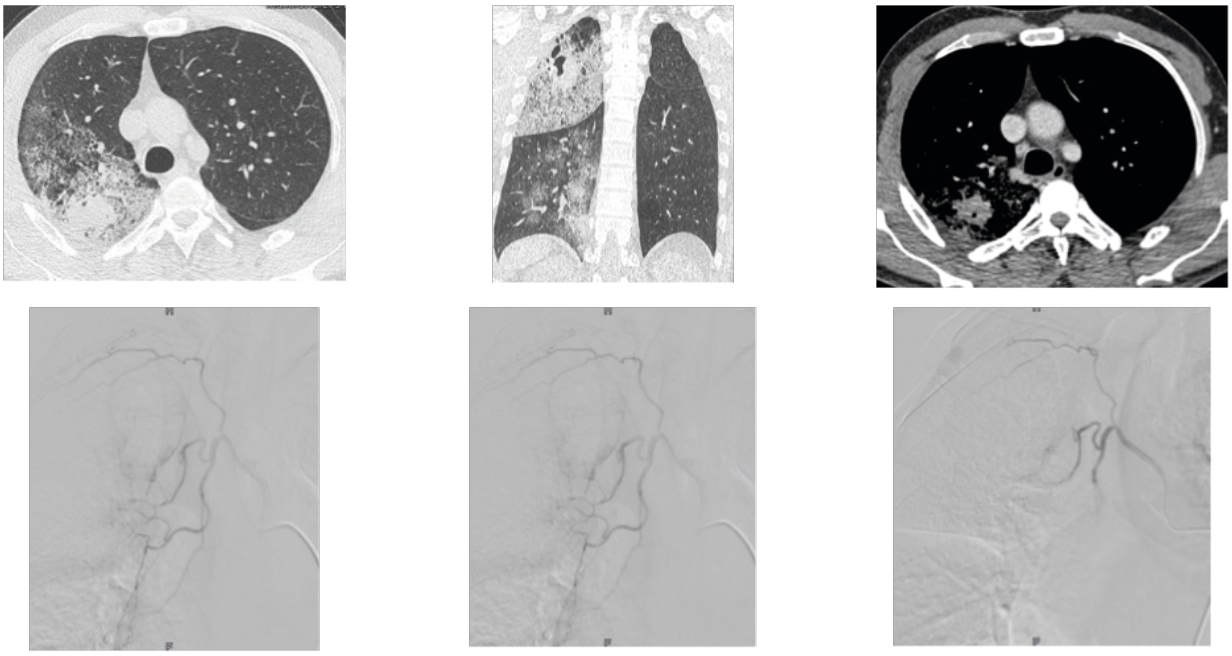
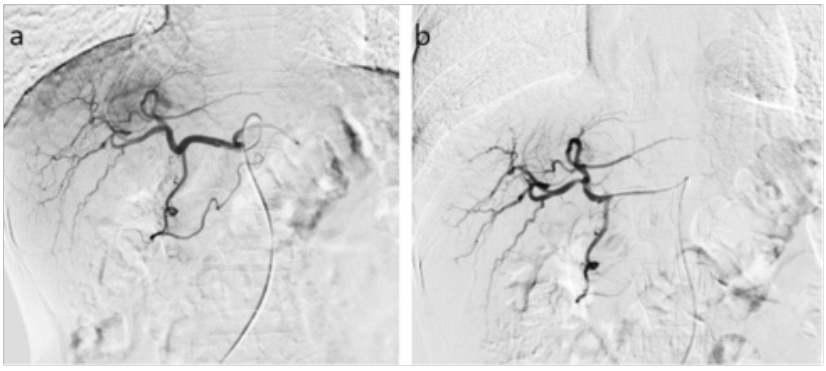
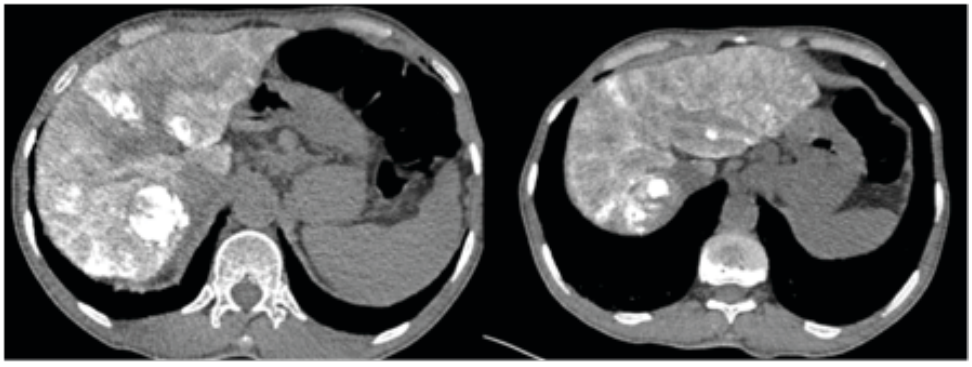


Figure 9 : Patient de 56 ans, tabagique, qui se présente pour des hémoptysies de moyenne abondance (a et b) Coupe axiales en fenêtres parenchymateuse et médiastinale, et reconstruction MPR frontale en fenêtres parenchymateuse (c) une lésion excavée du segment dorsal du lobe supérieur droit, de 50x25x30mm, à paroi épaissie et irrégulière et à centre nécrosé. (d) Le cathétérismesélectifdel'artèrebronchiquedroiteavecinjectioniodéobjective un tronc inter-costo-bronchique droit avec un blush hémorragique, (e) Cathétérisme supra-sélectif par micro cathéter de la bronchique droite, (f) contrôle post embolisation par particules non résorbables de 500-700 µm objectivant l'occlusion distale de l'artère bronchique avec disparition du Blush.





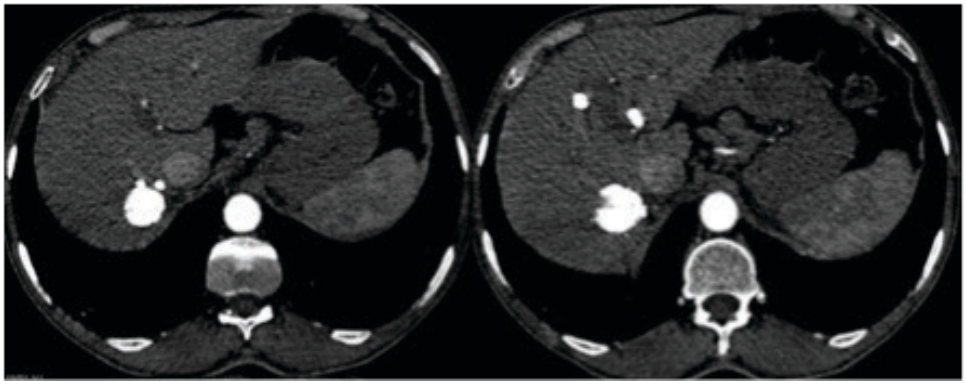


Figure 10 : Patient âgé de 66 ans présentait un CHC multifocal sur foie de cirrhose post hépatite virale C.

Artériographie par cathétérisme de l'artère hépatique propre avec positionnement du cathéter en aval de l'origine de l'artère gastroduodénale (a).

Injection de 50mg de Doxorubicine + 10ml de lipiodol ultrafluide suivi d'une injection de 2 cc de microsphères (600+-75 µm) (b)

Contrôle scannographique à J1 satisfaisant avec bonne fixation de l'émulsion au niveau des nodules hépatiques, témoignant de la réussite de la CHE. (c,d)

Contrôle scannographique à 2mois post chimioembolisation montrant la persistance d'une fixation lipiodolée intense au sein des nodules hépatiques avec réduction de leur volume, en rapport avec une bonne réponse thérapeutique. (e,f)

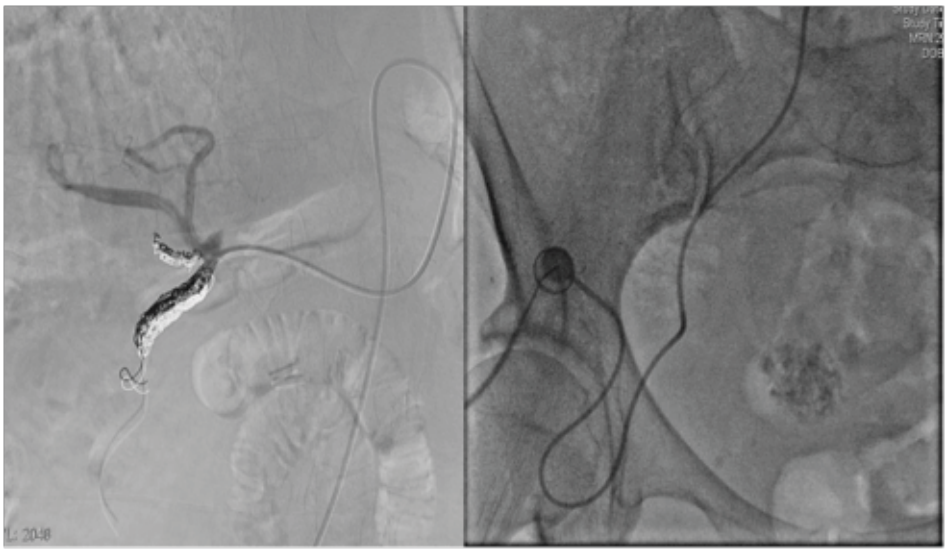


Figure 11 : Cathéter intrahépatique mis après obstruction par coils de l'artère gastroduodénale et de l'artère gastrique gauche (a) avec mise en place du bout troué en regard de l'artère hépatique et mise en place de la chambre en sous cutané au niveau du pli de l'aine (b).

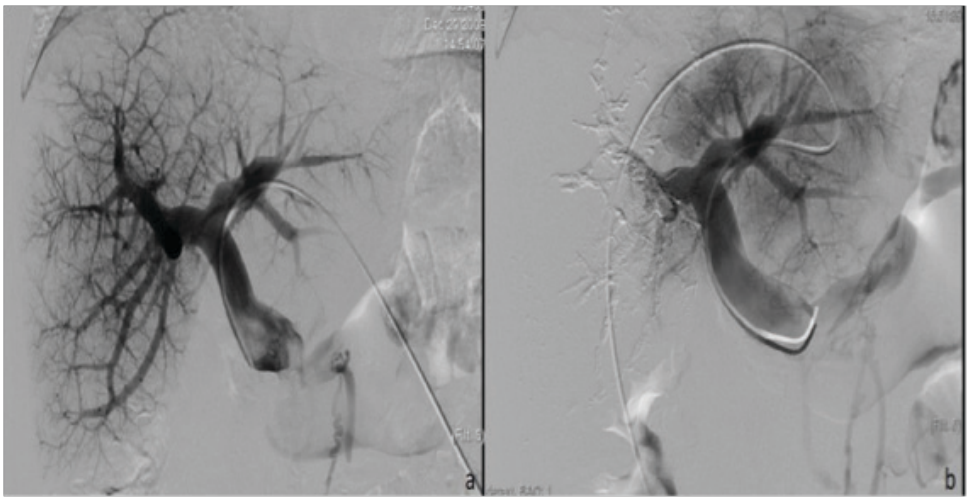


Figure 12 : (a) angiographie portale après cathétérisme de la branche portale gauche et injection iodée au niveau du tronc porte objectivant une distribution portale modale. (b) contrôle après embolisation par la colle des branches portales droites objectivant l'absence de flux au niveau de ces dernières.

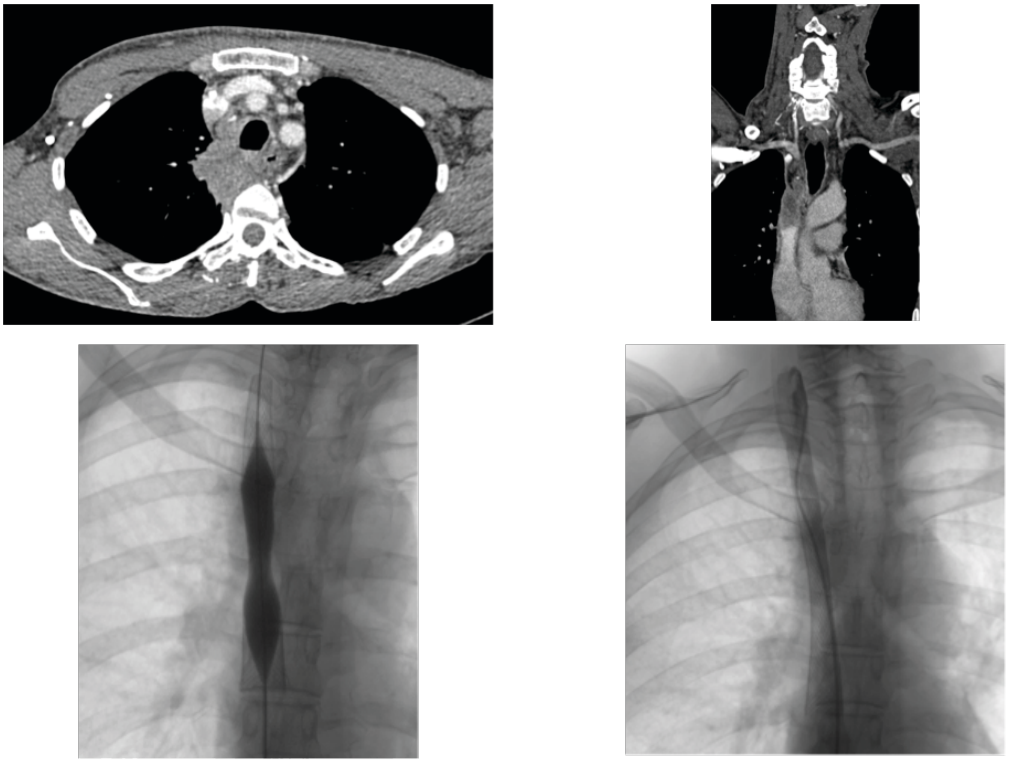


Figure 13 : Patient de 51 ans, ADK pulmonaire avec signes de syndrome cave supérieur : Scanner thoracique en coupe axiale (a)et reconstruction coronale (b) en fenêtres médiastinales, objectivant un processus ganglio-tumoral lobaire supérieure droit mesurant 30x35 mm, responsable d'un envahissement de la veine cave supérieure qui est thrombosée avec développement d'une circulation veineuse collatérale. Angioplastie par ballonnet (c) et mise en place d'une prothèse auto-expansible non couverte type Wallstent. (d)

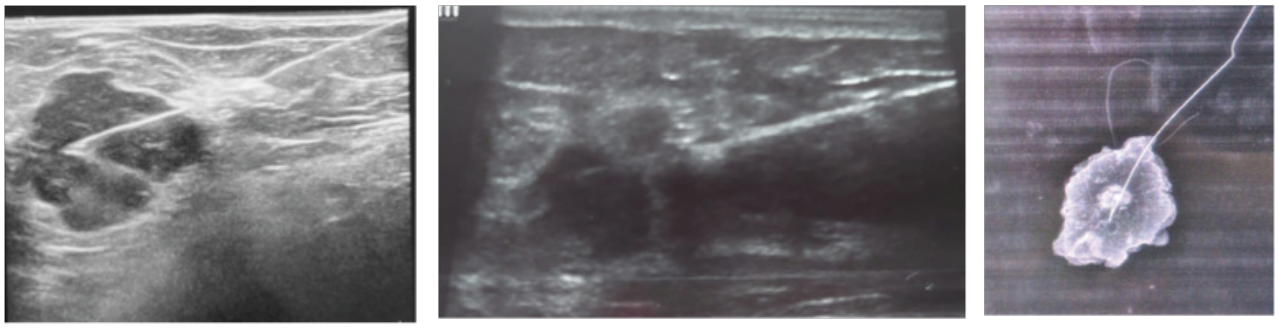


Figure 14 : (a) Microbiopsie d'un nodule mammaire suspect (b) mise en place d'un harpon au sein d'un nodule mammaire suspect sous guidage échographique. (c) radiographie de la pièce de tumorectomie avec un bifocal de proximité et harpon sur la lésion principale

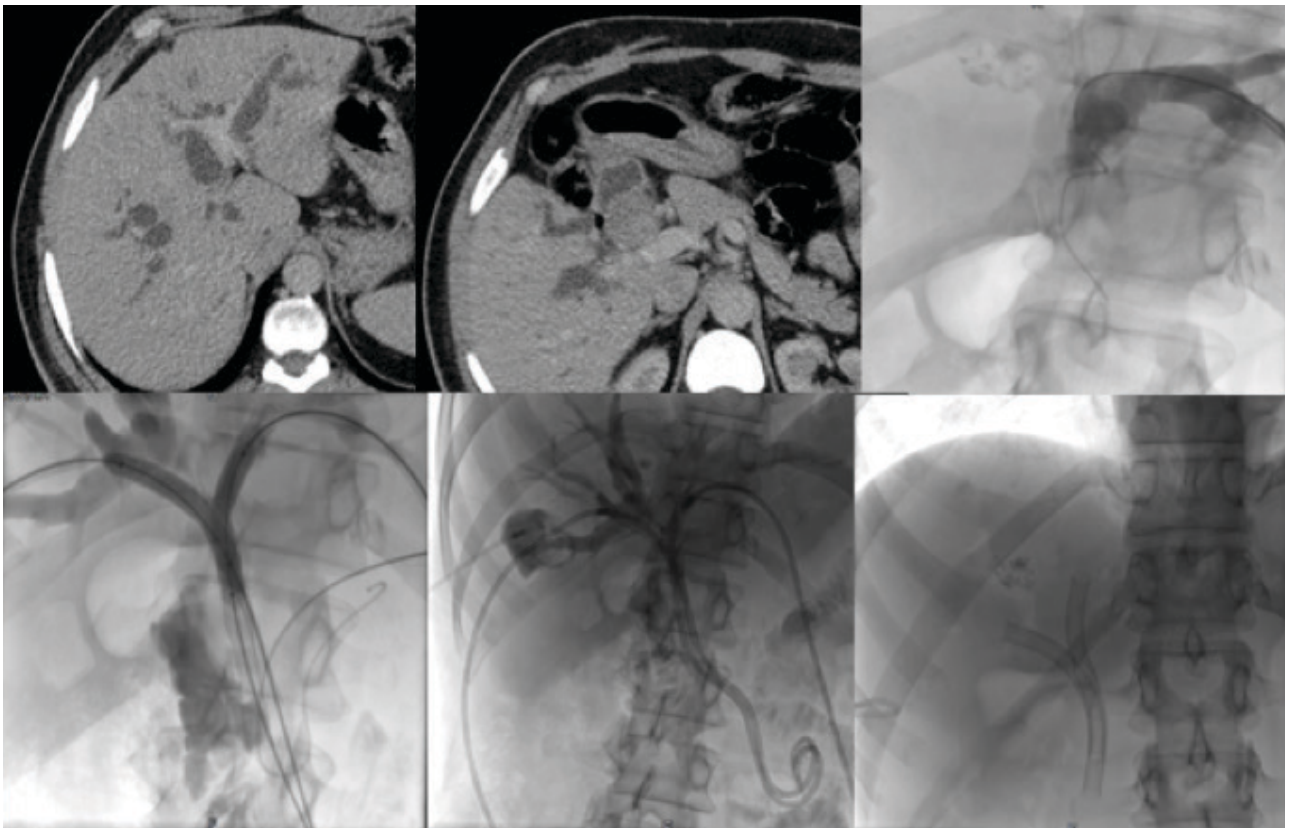


Figure 15:

(a et b) TDM en coupes axiales : Dilatation des voies biliaires intra hépatiques en amont d'un processus tumoral (ADK) du hile hépatique.

(c) Sténose tumorale marquée du canal hépatique commun, et franchissement réussi à l'aide d'un guide hydrophile

(d) Mise en place de deux ballonnets après cathétérisme et franchissement bilatéral de l'obstacle hilaire, puis dilatation de la sténose.

(e) Mise en place de deux prothèses biliaires avec deux drains assurant un drainage interne-externe laissé en place pendant 48 à 72h.

(f) Aspect des prothèses biliaires en Y après retrait des draines internes et externes.

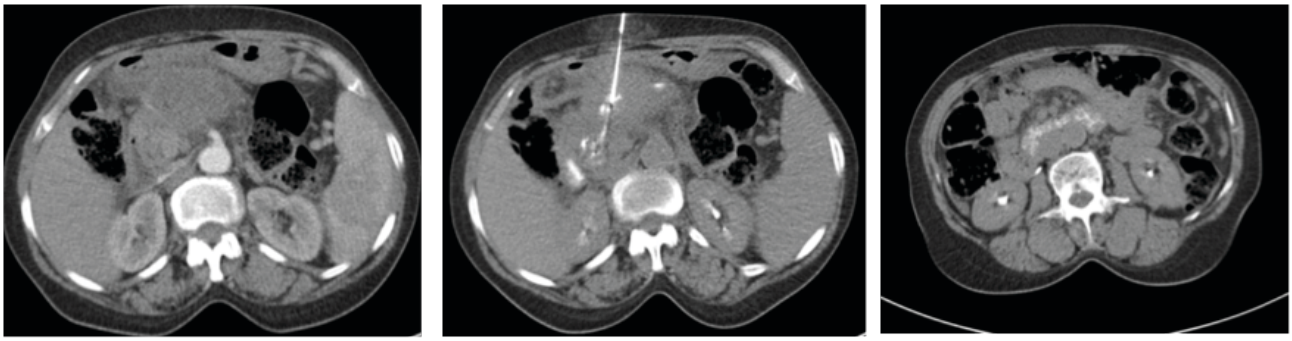


Figure 16: Alcoolisation d'un processus tumoral corporéo-isthmique, du pancréas localement avancé.

(a)TDM en coupe axiale au temps artériel montrant un processus tumoral corporéo-isthmique avec engainement vasculaire du tronc cœliaque ainsi que ses branches de division, de la veine mésentérique supérieure et du tronc spléno-mésaraique. Ponction par voie antérieure trans-gastrique par une aiguille Chiba 20 G, progression jusqu'au niveau de la tumeur et Injection de 10 cc d'alcool absolu (éthanol 96%), avec une bonne diffusion du produit (b,c).

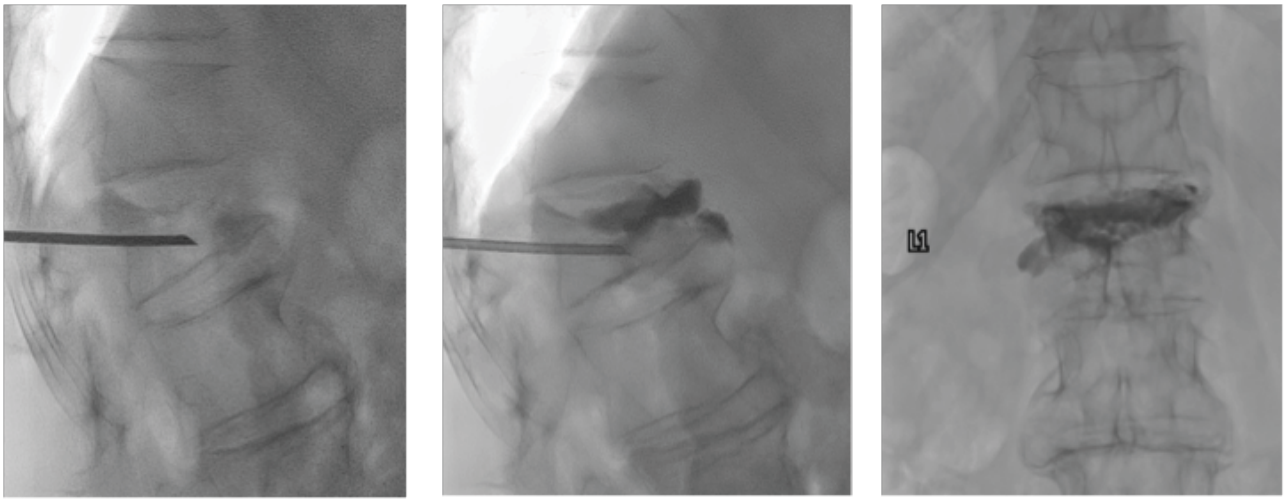


Figure 17: Procédure de cimentoplastie vertébrale, réalisé sous contrôle scopique :

(a) Incidence sagittale de la charnière dorso-lombaire avant injection de ciment objectivant un important tassement du plateau vertébral supérieur de L1 d'origine tumorale, avec matériel en place. Incidences sagittale (b) et coronale (c) après injection de ciment acrylique, montrant une bonne diffusion du ciment au sein du corps vertébral tassé.

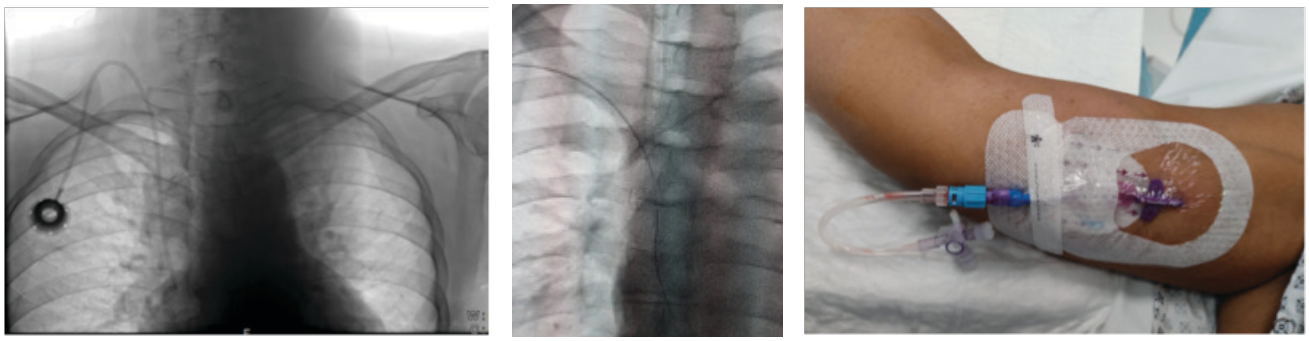


Figure 18 : Dispositifs veineux implantables type PAC (a) et PICC Line (b,c)

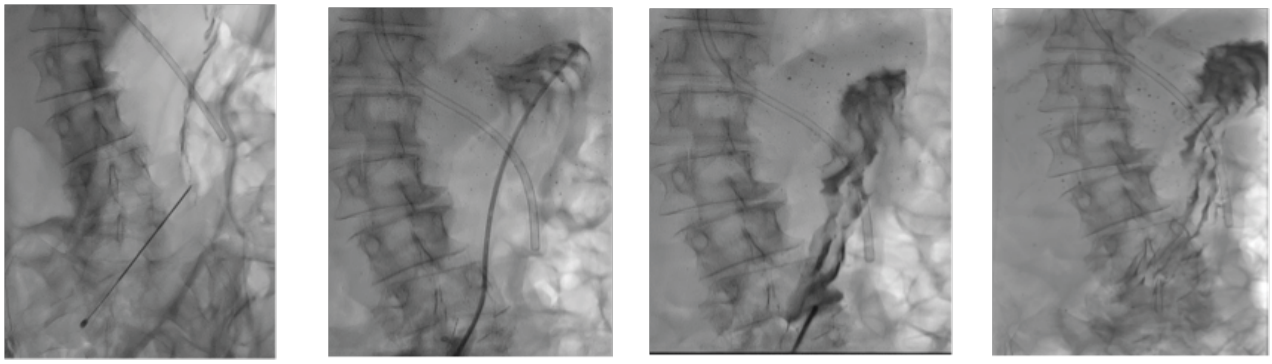


Figure 19: Etapes de mise en place d'une sonde de gastrostomie de décharge par voie percutanée.

Ponction sous scopie après vérification de la distension gastrique. (a)

Dilatation du trajet après mise en place d'un guide de niveau de l'antre jusqu'à diamètre de 20 F. (b)

Mise en place d'une sonde de gastrostomie à ballonnet 20 F et opacification afin de visualiser la sonde au niveau de l'antre. (c)

Sonde de gastrostomie en place (d)

Références :

1. Boudghene F. Radiologie interventionnelle en oncologie : état des lieux. J Radiol. sept 2011;92(9):753-6.
2. Seldinger SI. Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique. Acta Radiol. mai 1953;39(5):368-76.
3. De Bazelaire C, Coffin A, Cohen S, Scemama A, De Kerviler E. Biopsies en oncologie. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle 2014 ; 95, 7–8 : 638-648.
4. Lachar WA, Shahab I, Saad AJ. Accuracy and cost- effectivenessof core needle biopsy in the evaluation of suspected lymphoma:a study of 101 cases. Arch Pathol Lab Med 2007;131:1033-9.
5. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, Higgins EG, Wolf JS, WoodDP. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinicalmanagement. AJR Am J Roentgenol 2007;188:563-70.
6. Agarwal PP, Seely JM, Matzinger FR, MacRae RM, Peterson RA,Maziak DE, et al. Pleural mesothelioma: sensitivity and inci-dence of needle track seeding after image-guided biopsy versussurgical biopsy. Radiology 2006;241:589-94.
7. Aviram G, Greif J, Man A, Schwarz Y, Marmor S, Graif M, et al.Diagnosis of intrathoracic lesions: are sequential fine-needleaspiration (FNA) and core needle biopsy (CNB) combined betterthan either investigation alone? Clin Radiol 2007;62:221-6.
8. Agid R, Sklair-Levy M, Bloom AI, Lieberman S, Polliack A,Ben-Yehuda D, et al. CT-guided biopsy with cutting-edgeneedle for the diagnosis of malignant lymphoma: experienceof 267 biopsies. Clin Radiol 2003;58:143-7.
9. Gong Y, Sneige N, Guo M, Hicks ME, Moran CA. Transthora-cicfine-needleaspirationvs.concurrent core needle biopsy indiagnosis of intrathoracic lesions: a retrospective comparisonof diagnostic accuracy. Am J Clin Pathol 2006;125:438-44.
10. Heck SL, Blom P, Berstad A. Accuracy and complications in com-puted tomography fluoroscopy- guided needle biopsies of lungmasses. Eur Radiol 2006;16:1387-92.
11. Hunter S, Samir A, Eisner B, Gervais D, Maher M, Hahn P, et al.Diagnosis of renal lymphoma by percutaneous image guidedbiopsy: experience with 11 cases. J Urol 2006;176:1952-6.
12. Jaff A, Molinie V, Mellot F, Guth A, Lebret T, Scherrer A Evaluation of imaging-guided fine-needle percutaneous biopsy ofrenal masses. Eur Radiol 2005;15:1721-6.
13. PaulsenSD, NghiemHV, Korobkin M,Caoili EM,Higgins EJ. Chan-ging role of imaging-guided percutaneous biopsy of adrenalmasses: evaluation of 50 adrenal biopsies. AJR Am J Roentgenol2004;182:1033-7.
14. Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, Fielding JR, vanSonnenberg E,Silverman SG. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivityand negative predictive value stratified by clinical setting andsize of masses. AJR Am J Roentgenol 2003;180:1281-7.
15. VanSonnenberg E, Goodacre BW, Wittich GR, Logrono R, Ken-nedy PT, Zwischenberger JB. Image-guided 25-gauge needlebiopsy for thoracic lesions: diagnostic feasibility and safety. Radiology 2003;227:414-8.
16. Vieillard MH, Boutry N, Chastanet P, Duquesnoy B, Cotten A,Cortet B. Contribution of percutaneous biopsy to the definitediagnosis in patients with suspected bone tumor. Rev Rhum 2005; 72:53-60.
17. Gupta S, Wallace MJ, Cardella JF, Kundu S, Miller DL, RoseSC. Quality improvement guidelines for percutaneous needlebiopsy. J Vasc Interven Radiol JVIR 2010; 21:969-75.
18. Pohlig F, Kirchhoff C, Lenze U, Schauwecker J, Burgkart R, RechlH, et al. Percutaneous core needle biopsy versus open biopsyin diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospectivestudy. Eur J Med Res 2012; 17:29.
19. De Bazelaire C, Farges C, Mathieu O, Zagdanski AM, Bourrier P,Frija J, et al. Blunt-tip coaxial introducer: a revisited tool fordifficult CT-guided biopsy in the chest and abdomen. AJR Am JRoentgenol 2009;193:W144-8.

20. de Bazelaire C, Sabatier F, Pluvinage A, de Kerviler É. Biopsies percutanées sous scanner. J Radiol. 1 sept 2011;92(9):842-59.

21. Geraghty PR, Kee ST, McFarlane G, Razavi MK, Sze DY, DakeMD. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of pul-monary nodules: needle size and pneumothorax rate. Radiology2003; 229:475—81.

22. De Bazelaire C, Coffin A, Cohen-Zarade S, de Margerie-Mellon C, Scemama A, Sabatier F, et al. CT-guidedbiopsies in lung infections in patients with haema-tological malignancies. Diagn Interv Imaging 2013, http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2012.12.008 [pii: S2211-5684(12)00403-2, Epub ahead of print].

23. GuibalA, SeillerI, KhemissaF, AufrancV, RehimMA, Fryder I, et al. Recommandations opérationnelles en radiologie interventionnelle : destruction tumorale percutanée des tumeurs hépatiques. J Imag Diagn Interv. sept 2021;4(4):231-7.

24. Ames CD, Vanlangendonck R, Venkatesh R, Gonzales FC, Quayle S, YanY, et al. Enhanced renal parenchymal cryoablation with novel 17-gauge cryoprobes. Urology. juill 2004;64(1):173-5.

25. Lin ZZ, Shau WY, Hsu C, Shao YY, Yeh YC, Kuo RNC, et al. Radiofrequency Ablation Is Superior to Ethanol Injection in Early-Stage Hepatocellular Carcinoma Irrespective of Tumor Size. Takehara T, éditeur. PLoS ONE. 11 nov 2013;8(11):e80276.

26. Cammà C, Di Marco V, Orlando A, Sandonato L, Casaril A, Parisi P, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio-frequency thermal ablation (RFTA): a prospective study. J Hepatol. 1 avr 2005;42(4):535-40.

27. Hocquelet A, Aubé C, Rode A, Cartier V, Sutter O, Manichon AF, et al. Comparison of no-touch multi-bipolar vs. monopolar radiofrequency ablation for small HCC. J Hepatol. 1 janv 2017;66(1):67-74.

28. Seror O, N'Kontchou G, Ibraheem M, Ajavon Y, Barrucand C, Ganne N, et al. Large (≥5.0-cm) HCCs: Multipolar RF Ablation with Three Internally Cooled Bipolar Electrodes—Initial Experience in 26 Patients. Radiology. juill 2008;248(1):288-96.

29. Tan W, Deng Q, Lin S, Wang Y, Xu G. Comparison of microwave ablation and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Int J Hyperthermia. 1 janv 2019;36(1):263-71.

30. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Int J Hyperthermia. 2 avr 2016;32(3):339-44.

31. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 1 août 2018;69(2):406-60.

32. Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim SH, Yoon HK, Sung KB, et al. Medium-Sized (3.1–5.0 cm) Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization Plus Radiofrequency Ablation Versus Radiofrequency Ablation Alone. Ann Surg Oncol. juin 2011;18(6):1624-9.

33. Hu H, Chen GF, Yuan W, Wang JH, Zhai B. Microwave ablation with chemoembolization for large hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Int J Hyperthermia. 17 nov 2018;34(8):1351-8.

34. Smolock AR, Cristescu MM, Hinshaw A, Woo KM, Wells SA, Ziemlewicz TJ, et al. Combination transarterial chemoembolization and microwave ablation improves local tumor control for 3- to 5-cm hepatocellular carcinoma when compared with transarterial chemoembolization alone. Abdom Radiol. 1 sept 2018;43(9):2497-504.

35. Chen QF, Jia ZY, Yang ZQ, Fan WL, Shi HB. Transarterial Chemoembolization Monotherapy Versus Combined Transarterial Chemoembolization–Microwave Ablation Therapy for Hepatocellular Carcinoma Tumors ≤5 cm: A Propensity Analysis at a Single Center. Cardiovasc Intervent Radiol. 1 nov 2017;40(11):1748-55.

36. Zhang R, Shen L, Zhao L, Guan Z, Chen Q, Li W. Combined transarterial chemoembolization and microwave ablation versus transarterial chemoembolization in BCLC stage B

hepatocellular carcinoma. Diagn Interv Radiol. juill 2018;24(4):219-24.

37. Hof J, Wertenbroek MWJLAE, Peeters PMJG, Widder J, Sieders E, de Jong KP. Outcomes after resection and/or radiofrequency ablation for recurrence after treatment of colorectal liver metastases. Br J Surg. 1 juill 2016;103(8):1055-62.

38. Karanicolas PJ, Jarnagin WR, Gonen M, Tuorto S, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Long-term Outcomes Following Tumor Ablation for Treatment of Bilateral Colorectal Liver Metastases. JAMA Surg. 1 juill 2013;148(7):597-601.

39. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial | JNCI: Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic [Internet]. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: https://academic.oup.com/jnci/article/109/9/djx015/3074370?login=true

40. van Tilborg AAJM, Scheffer HJ, de Jong MC, Vroomen LGPH, Nielsen K, van Kuijk C, et al. MWA Versus RFA for Perivascular and Peribiliary CRLM: A Retrospective Patient- and Lesion-Based Analysis of Two Historical Cohorts. Cardiovasc Intervent Radiol. 1 oct 2016;39(10):1438-46.

41. Puijk RS, Ruarus AH, Vroomen LGPH, van Tilborg AAJM, Scheffer HJ, Nielsen K, et al. Colorectal liver metastases: surgery versus thermal ablation (COLLISION) - a phase III single-blind prospective randomized controlled trial. BMC Cancer. 15 août 2018;18(1):821.

42. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemop- tysis: etio-logy, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital.Chest 1997;112:440-4.

43. Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, Wolf KJ, Albrecht T. Multipolarradiofrequency ablation of hepatic tumors: initial experience. Radiology 2005;237(3):1056-62.

44. Rhim H, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. Radiographics 2003;23:123–34.

45. Cheng M, Fay M, Steinke K. Percutaneous CT-guided thermal ablation as salvage therapy for recurrent non-small cell lung cancer after external beam radiotherapy: A retrospective study. Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group. mai 2016;32(3):316-23.

46. Lam A, Yoshida EJ, Bui K, Fernando D, Nelson K, Abi-Jaoudeh N. A National Cancer Database Analysis of Radiofrequency Ablation versus Stereotactic Body Radiotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. J Vasc Interv Radiol JVIR. sept 2018;29(9):1211-1217.e1.

47. Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, Ng T, Tan AD, Sharma A, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. Cancer. 1 oct 2015;121(19):3491-8.

48. Uhlig J, Ludwig JM, Goldberg SB, Chiang A, Blasberg JD, Kim HS. Survival Rates after Thermal Ablation versus Stereotactic Radiation Therapy for Stage 1 Non-Small Cell Lung Cancer: A National Cancer Database Study. Radiology. déc 2018;289(3):862-70.

49. de Baère T, Palussière J, Aupérin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. Radiology. août 2006;240(2):587-96.

50. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, Kodama H, Yamada T, Uraki J, et al. Complications After 1000 Lung Radiofrequency Ablation Sessions in 420 Patients: A Single Center's Experiences. Am J Roentgenol 2011;197:W576-80.

51. Okuma T, Matsuoka T, Yamamoto A, Oyama Y, Toyoshima M, Nakamura K, et al. Frequency and Risk Factors of Various Complications After Computed Tomography – Guided Radiofrequency Ablation of Lung Tumors. Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31:122-30.

52. Nomura M, Yamakado K, Nomoto Y, Nakatsuka A, Ii N, Takaki H, et al. Complications after lung

radiofrequency ablation: risk factors for lung inflammation. Br J Radiol 2008;81:244-9.

53. Hiraki T, Gobara H, Shibamoto K, Mimura H, Soda Y, Uka M, et al. Technique for Creation of Artificial Pneumothorax for Pain Relief during Radiofrequency Ablation of Peripheral Lung Tumors: Report of Seven Cases. J Vasc Interv Radiol 2011;22:503-6.

54. Hess A, Palussière J, Goyers JF, Guth A, Aupérin A, de Baère T. Pulmonary radiofrequency ablation in patients with a single lung: feasibility, efficacy, and tolerance. Radiology. févr 2011;258(2):635-42.

55. Deandreis D, Leboulleux S, Dromain C, Auperin A, Coulot J, Lumbroso J, et al. Role of FDG PET/CT and chest CT in the follow-up of lung lesions treated with radiofrequency ablation. Radiology. janv 2011;258(1):270-6.

56. Purandare NC, Rangarajan V, Shah SA, Sharma AR, Kulkarni SS, Kulkarni AV, et al. Therapeutic response to radiofrequency ablation of neoplastic lesions: FDG PET/CT findings. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. févr 2011;31(1):201-13.

57. Wang Y, Lanuti M, Bernheim A, Shepard JAO, Sharma A. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of tumor recurrence following radiofrequency ablation in retrospective cohort of stage I lung cancer. Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group. 2018;35(1):1-8.

58. Moore W, Talati R, Bhattacharji P, Bilfinger T. Five-year survival after cryoablation of stage I non-small cell lung cancer in medically inoperable patients. J Vasc Interv Radiol JVIR. mars 2015;26(3):312-9.

59. Yang X, Ye X, Zheng A, Huang G, Ni X, Wang J, et al. Percutaneous microwave ablation of stage I medically inoperable non-small cell lung cancer: clinical evaluation of 47 cases. J Surg Oncol. nov 2014;110(6):758-63.

60. Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, Dipetrillo TA, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Microwave ablation of lung malignancies: effectiveness, CT findings, and safety in 50 patients. Radiology. juin 2008;247(3):871-9.

61. Healey TT, March BT, Baird G, Dupuy DE. Microwave Ablation for Lung Neoplasms: A Retrospective Analysis of Long-Term Results. J Vasc Interv Radiol JVIR. févr 2017;28(2):206-11.

62. Macchi M, Belfiore MP, Floridi C, Serra N, Belfiore G, Carmignani L, et al. Radiofrequency versus microwave ablation for treatment of the lung tumours: LUMIRA (lung microwave radiofrequency) randomized trial. Med Oncol Northwood Lond Engl. mai 2017;34(5):96.

63. Chodez M, Fiard G, Arnoux V, Descotes J.-L, Long J.-A. Les traitements ablatifs dans le cancer du rein localisé : revue de la littérature en 2014. Progrès en Urologie2015 ; 25, 9:499-509.

64. Buy X, Lang H, Garnon J, Gangi A. Thermoablation percutanée des cancers rénaux : radiofréquence ou cryoablation ? J Radiol. sept 2011;92(9):774-88.

65. Deschamps F, Farouil G, de Baere T. Ablation percutanée des lésions tumorales de l'os. J Radiol Diagn Interv. juill 2014;95(7-8):649-53.

66. Fartoukh M, Khalil A, Louis L, Carette M-F, Bazelly B, Cadranel J, et al. An integrated approach to diagnosis and management of severe haemoptysis in patients admitted to the intensive care unit: a case series from a referral centre. Respir Res 2007;8:11.

67. Patel U, Pattison CW, Raphael M. Management of massive haemoptysis. Br J Hosp Med 1994;52:76-8.

68. Corey R, Hla KM. Major and massive hemoptysis: reassessment of conservative management. Am J Med Sci 1987;294:301-9.

69. Liu H, Zhang D, Zhang F, Yin J. Immediate and long-term outcomes of endovascular treatment for massive hemoptysis. Int Angiol J Int Union Angiol 2016;35:469-76.

70. Chun J-Y, Belli A-M. Immediate and long-term outcomes of bronchial and non-bronchial systemic artery embolisation for the management of haemoptysis. Eur Radiol 2010;20:558-65.

71. Khalil A, Parrot A, Nedelcu C, Fartoukh M, Marsault C, Carette M-F. Severe hemoptysis of pulmonary

arterial origin: signs and role of multidetector row CT angiography. Chest 2008;133:212-9.

72. Khalil A, Fartoukh M, Tassart M, Parrot A, Marsault C, Carette M-F. Role of MDCT in Identification of the Bleeding Site and the Vessels Causing Hemoptysis. Am J Roentgenol 2007;188:W117-25.
73. Khalil A, Parrot A, Fartoukh M, Djibre M, Tassart M, Carette M-F. Pulmonary artery occlusion with ethylene vinyl alcohol copolymer in patients with hemoptysis: initial experience in 12 cases. AJR Am J Roentgenol 2012;198:207-12.
74. Khalil A, Fedida B, Parrot A, Haddad S, Fartoukh M, Carette M-F. Hémoptysie grave : du diagnostic à l'embolisation. J Radiol Diagn Interv 2015;96:333-46.
75. Ichrouch F, Hoa D, Senac JP, Gahide G, Tarayre J, VernhetKovacsik H. RI14 Complications de l'embolisation bronchique (EB). Enquete nationale 2003. J Radiol 2005;86:1558.
76. Hoffman M, Gerding JP, Zuckerman JB. Stroke and myocardial infarction following bronchial artery embolization in a cystic fibrosis patient. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc 2017;16:161-2.
77. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. LancetOncol 2001;2:533v43.
78. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cléries R. Primary li-ver can-cer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology2004;127:S5-16.
79. Xavier Bosch F. Global epidemiology of hepatocellular carci-noma. In: Okuda K, Tabor E, editors. Liver cancer. New York:Churchill Livingstone; 1997. p. 13-28.
80. Health, Welfare Statistics Association. Health and welfare sta-tistics. J Health Welfare Stat 2000;47:421.
81. Lambert R. Épidémiologie du carcinome hépatocellulaire dansle monde. Canero Dig 2009;1(2):86-90.
82. Chearanai O, Plengvanit U, Asavanich C, Damrongsak D, Sindh-vananda K, Boonyapisit S. Spontaneous rupture of primaryhepatoma: report of 63 cases with particular reference to thepathogenesis and rationale treatment by hepatic artery liga-tion. Cancer 1983;51:1532-6.
83. Clarkston W, Inciardi M, Kirkpatrick S, McEwen G, Ediger S,Schubert T. Acute hemoperitoneum from rupture of a hepato-cellular carcinoma. J Clin Gastroenterol 1988;10:221-5.
84. Zhu Q, Li Jing, Yan JJ, Huang L, Wu MC, Yan YQ. Predictors andclinical outcomes for spontaneous rupture of hepatocellularcarcinoma. World J Gastroenterol 2012;18:7302-7.
85. Lee KE, Kim CW, Kim MJ, Park JJ, Cho GM, Jang JW. Mas-sive bleeding hemobilia occurred in patient with hepatocellularcarcinoma. Korean J Gastroenterol 2013;61:46-9.
86. Zhu LX, Wang GS, Fan ST. Spontaneous rupture of hepatocellu-lar carcinoma. Br J Surg 1996;83:602-7.
87. Kirikoshi H, Saito S, Yoneda M, Fujita K, Mawatari H, UchiyamaT, et al. Outcomes and factors influencing survival in cirrhoticcases with spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma:a multicenter study. BMC Gastroenterology 2009;9:29.
88. Jin YJ, Lee JW, Park SW, Lee JI, Lee DH, Kim YS, et al.Survival outcome of patients with spontaneously rupturedhepatocellular carcinoma treated surgically or by transarterialembolization. World J Gastroente- rol 2013;19:4537-44.
89. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma:an update. Hepatology 2011;53:1020-2.
90. Casillas VJ, Amendola MA, Gascue A, Pinnar N, Levi JU, PerezJM. Imaging of nontraumatic hemorrhagic hepatic lesions.Radiographics 2000;20:367-78.
91. UrdanetaLF, NielsenJV. Massive hemoperitoneum secondaryto spontaneous rupture of hepatic metas- tases: report of twocases and review of the literature. J Surg Oncol 1986;31:104v7.
92. Van Caneghem A, Gelb AM. Rupture and hemorrhage frommetastatic carcinoma of liver. NY State J Med 1970;70:303v5.

93. Shin SS, Jeong YY, Chung TW, Yoon W, Kang HK, Kang TW. Thesentinel clot sign: a useful CT finding for the evaluation of theintraperitoneal bladder rupture fol- lowing blunt trauma. Korean J Radiol 2007;8:492-7.

94. Orwig D, Federle MP. Localized clotted blood as evi- dence of vis-ceral trauma on CT: the sentinel clot sign. AJR Am J Roentgenol1989;153:747-9.

95. Abt D, Bywater M, Engeler DS, Schmid HP. Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer. Int J Urol 2013;20:651—60.

96. Sieber PR. Bladder necrosis secondary to pelvic artery embolization: case report and literature review. J Urol 1994;151:422.

97. Revel-Mouroz P, Mokrane FZ, Collot S, Chabbert V, Rousseau H, Meyrignac O, et al. Embolisation d'hémostasie en oncologie. J Radiol Diagn Interv. août 2015;96(3-4):366-79.

98. M. Boulin, E. Delhom, M.-A. Pierredon-Foulongne, J.-P. Cercueil, B. Guiu. Chimioembolisation des carci- nomes hépatocellulaires : une vieille méthode au goût du jour. Journal de Radiologie Diagnostique et Inter- ventionnelle 2015, 96, 2 : 162-171.

99. L.S. Fournier, S. Ammari, R. Thiam, C.-A. Cuénod. Cri- tères de la réponse tumorale en imagerie : RECIST, mRECIST, Cheson. Journal de Radiologie Diagnos- tique et Interventionnelle 2014, 95, 7–8 : 678-692.

100. EASL-EORTC clinical practice guidelines. Management of hepa-tocellular carcinoma. J Hepatol 2012;56:908-43.

101. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Wat- kinsonA, et al. Prospective randomized studyofdoxo-rubicin-eluting-beadembolization in the treatment of hepatocellularcarcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Inter-vent Radiol 2010;33:41-52.

102. Sun Z, Li G, Ai X, Luo B, Wen Y, Zhao Z, et al. Hepatic and biliarydamage after transarterial chemoemboli- zation for malignanthepatic tumors: incidence, dia- gnosis, treatment, outcome andmechanism. Crit Rev Oncol Hematol 2011;79:164-74.

103. G. Vesselle, I. Petit, S. Boucebci, T. Rocher, S. Velasco, J.-P. Tasu. Radioembolisation hépatique à l'Yt- trium-90 : guide pratique et revue de littérature. Jour- nal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle 2015, 96, 2 : 119-134.

104. T. De Baere, P. Mariani. Surgical or percutaneous he- patic artery cannulation for chemotherapy. Journal of Visceral Surgery 2014, 151 : S17-S20.

105. C. Lim, O. Farges. Embolisation portale avant hépa- tectomie majeure pour métastases hépatiques d'ori- gine colorectale : rationnel, indications, techniques, complications et résultats. Journal de Chirurgie Viscé- rale 2012, 149, 2 : 94-106.

106. Angiographie-interventionnelle-arterielle-pulmonaire-et-cavesuperieure-6-000-F-21.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2019]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/profile/Michel_Nonent/publication/284345144_Angiographie_interventionnelle_arterielle_pulmonaire_et_cave_superieure_6-000-F-21 / links / 56fa6c5e08ae81582bf4dbe8/Angiographie-interventionnelle-arterielle-pulmonaire-et-cave-superieure-6-000-F-21.pdf.

107. Smadhi H, Zribi H, Maazaoui S, Louhaichi S, Benabdelghaffar H, Greb D, et al. Le syndrome cave supérieur : diagnostic étiologique. Rev Mal Respir 2018;35:A221.

108. Bellefqih S, Khalil J, Mezouri I, Afif M, Elmajjaoui S, Kebdani T, et al. Syndrome cave supérieur d'origine maligne. Rev Pneumol Clin 2014;70:343-52.

109. Lanciego C, Pangua C, Chacón JI, Velasco J, Boy RC, Viana A, et al. Endovascular Stenting as the First Step in the Overall Management of Malignant Superior Vena Cava Syndrome. Am J Roentgenol 2009;193:549-58.

110. Berna P, Bagan P, Renard C, Auquier M, Remond A, Riquet M. Obstruction cave supérieure par cancer bronchopulmonaire : traitement endovasculaire par stent. Rev Pneumol Clin 2008;64:129-32.

111. Watkinson AF, Yeow TN, Fraser C. Endovascular stenting to treat obstruction of the superior vena cava. BMJ 2008;336:1434-7.

112. Gwon DI, Ko G-Y, Kim JH, Shin JH, Yoon H-K, Sung K-B. Malignant superior vena cava syndrome: a comparative cohort study of treatment with covered stents versus uncovered stents. Radiology 2013;266:979-87.

113. Dinkel H-P, Mettke B, Schmid F, Baumgartner I, Triller J, Do D-D. Endovascular Treatment of Malignant Superior Vena Cava Syndrome: Is Bilateral Wallstent Placement Superior to Unilateral Placement? J Endovasc Ther 2003;10:788-97.

114. Plantade R, Boisserie-Lacroix M, Asad-Syed M, groupe de relecteurs de la SOFMIS. Guide des bons usages en sénologie interventionnelle. Imagerie de la Femme 2013, 23, 3: 138-142.

115. Valette P.J. Place de la radiologie interventionnelle en pathologie tumorale biliaire. Journal de Radiologie 2009, 90, 10 : 1225.

116. Botet JF, DeVita VT, Hellman SJ, Rosenberg SA, Inter- ventional radiology In Cancer: principles and practice of oncology, 5th edition, vol 1. Lippincott-Raven, Phi- ladelphia 1997: 682-696.

117. Gangi A, Buy X, Garnon J, Tsoumakidou G, Moser T, Bierry G, et al. Traitement de la douleur en oncologie. J Radiol. sept 2011;92(9):801-13.

118. Bridenbaugh LD, Moore DC, Campbell DD. Management of upper abdominal cancer pain: treatment with celiac plexus block with alcohol. JAMA 1964;190:877—80.

119. Delcour CP, Struyven JL. Interventional radiology in oncology. Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24(5):815—9.

120. Gangi A, Dietemann JL, Schultz A, Mortazavi R, Jeung MY, Roy C. Interventional radiologic procedures with CT guidance in cancer pain management. Radiographics 1996;16(6):1289—304 [discussion 304—6].

121. Gauthier-Lafaye PMA, Gaertner E. Anesthésie locorégionale et traitement de la douleur. Paris: Elsevier Masson; 2009.

122. Munk PL, Murphy KJ, Gangi A, Liu DM. Fire and ice: percutaneous ablative therapies and cement injection in management of metastatic disease of the spine. Semin Musculoskelet Radiol 2011;15(2):125—34.

123. Gangi A, Basile A, Buy X, Alizadeh H, Sauer B, Bierry G. Radiofrequency and laser ablation of spinal lesions. Semin Ultrasound CT MR 2005;26(2):89—97.

124. Buy X, Basile A, Bierry G, Cupelli J, Gangi A. Saline infused bipolar radiofrequency ablation of high-risk spinal and paraspinal neoplasms. AJR Am J Roentgenol 2006;186(5 Suppl.):S322—6.

125. Kurul S, Saip P, Aydin T. Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury. Lancet Oncol 2002;3:684-92.

126. Niederhuber JE, Ensminger W, Gyves JW, Liepman M, Doan K, Cozzi E. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. Surgery 1982;92:706-12.

127. Agence Nationale d'Évaluation en Santé(ANAES):Évaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé; évaluation de la qualité de l'utilisation et de la surveillance des chambres à cathéters implantables. 2000.

128. Samaras P, Dold S, Braun J, Kestenholz P, Breitenstein S, Imhof A, et al. Infectious port complications are more frequent in younger patients with hematologic malignancies than in solid tumor patients. Oncology 2008;74:237-44.

129. Narducci F, Jean-Laurent M, Boulanger L, El Bédoui S, Mallet Y, Houpeau JL, et al. Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications: a oneyear prospective study in a cancer centre. Eur J Surg Oncol 2011;37:913-8.

130. Rotzinger R, Gebauer B, Schnapauff D, Streitparth F, Wieners G, Grieser C, et al. Placement of central venous port catheters and peripherally inserted central catheters in the routine clinical setting of a radiology department: analysis of

costs and intervention duration learning curve. Acta radiol. 2017;58: 1468–1475.

131. Alexandrou E. The One Million Global Catheters PIVC worldwide prevalence study. Br J Nurs. 2014;23: S16–7.

132. Panagiotounakou P, Antonogeorgos G, Gounari E, Papadakis S, Labadaridis J, Gounaris AK. Peripherally inserted central venous catheters: frequency of complications in premature newborn depends on the insertion site. J Perinatol. 2014;34: 461–463.

133. Smitherman AB, Alexander T, Connelly M, Snavely AC, Weston BW, Liles EA, et al. The incidence of catheter-associated venous thrombosis in noncritically ill children. Hosp Pediatr. 2015;5: 59– 66.

134. Adams DZ, Little A, Vinsant C, Khandelwal S. The Midline Catheter: A Clinical Review. J Emerg Med. 2016;51: 252–258.

135. Muller C, Jacquier A, Varoquaux A, Cohen F, Louis G, Gaubert JY, et al. Utilisation de l'urokinase dans le traitement des occlusions de PICC-lines [Internet]. Journal de Radiologie. 2010. pp. 287–291. doi:10.1016/s0221-0363(10)70040-8.

136. Vidal V, Muller C, Jacquier A, Giorgi R, Le Corroller T, Gaubert JY, et al. Évaluation prospective des complications des PICCs [Internet]. Journal de Radiologie. 2008. pp. 495–498. doi:10.1016/s0221-0363(08)71453-7.

137. Nutrition entérale non chirurgicale : gastrostomie et jéjunostomie, technique et résultats. J Chir Viscérale. 1 juin 2013;150(3):S19-27.

Place de la médecine nucléaire dans le diagnostic et le traitement des cancers

A. Matrane, M. A. Bsiss, N. N. Kouassi-Aboukoua
Service de Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Cadi Ayyad, Marrakech

Introduction

La médecine nucléaire est une spécialité médicale clinique utilisant des isotopes radioactifs en source non scellée, à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Les utilisations diagnostiques se décomposent en explorations in vivo, fondées sur l'administration de radionucléides en quantité infime au patient, et en exploration exclusivement in vitro.

In vivo le radio traceur, qui a un statut de médicament d'où le terme de médicament radio pharmaceutique (MRP) possède des propriétés pharmacocinétiques propres, ce qui lui permet d'explorer une lésion, une fonction, un métabolisme ou un système. Il est choisi en fonction de son affinité pour un organe ou une cible soit en tenant compte de l'isotope, soit du traceur. S'il est fonction de l'isotope, dans ce cas, il est injecté directement et va se concentrer naturellement dans la cible ; c'est le cas par exemple de l'iode pour la thyroïde. En revanche s'il est fait en fonction du traceur ou vecteur (molécule, hormone, anticorps, récepteur…), ce dernier est marqué avec un isotope.

En matière de diagnostic in vitro, il s'agit d'une technique d'analyse de biologie médicale qui permet de doser certains composés contenus dans les fluides biologiques préalablement prélevés sur le patient (hormones, médicaments, marqueurs tumoraux, etc). Cette technique met en œuvre des méthodes de dosage fondées sur les réactions immunologiques (réactions antigènes-anticorps marqués à l'iode 125), d'où le nom de radio-immunologie ou RIA (RadioImmunology Assay) [1].

Lorsqu'il est utilisé comme moyen de traitement, l'isotope radioactif est injecté soit directement dans la partie du corps à irradier (par exemple la synoviorthèse isotopique), soit par voie sanguine ou administré par voie orale.

L'isotope est ensuite capté par le tissu cible, s'y concentre et concentre par la même occasion l'irradiation à son niveau, limitant ainsi la toxicité aux tissus sains avoisinants et à distance. C'est la radiothérapie métabolique ou radiothérapie interne vectorisée (RIV) ou radiothérapie moléculaire [2].

Différents appareillages (Gamma caméra pour les scintigraphies, Tomographie par émission de positons ou TEP), dédiés selon le type de rayonnement émis (Gamma (γ) et ou Béta+ (β+)), permettent ensuite de localiser très précisément l'irradiation émise, de la mesurer et de la visualiser. Afin de faciliter la fusion des images fonctionnelles et morphologiques, des appareils hybrides ont été développés. Le couplage à la tomodensitométrie ; la TEMP-TDM (gamma caméra) et la TEP-TDM ou à l'imagerie par résonnance magnétique TEP-IRM. Cet équipement permet d'obtenir des images anatomiques du fonctionnement des organes explorés, une quantification des processus physiologiques, ainsi qu'une reconstruction tridimensionnelle.

En cancérologie, la médecine nucléaire a pris une place considérable dans la prise en charge des patients, grâce à l'introduction de l'imagerie hybride avec des appareillages de plus en plus performants, et au développement dynamique de MRP qui ciblent les modifications observées au niveau cellulaire et moléculaire (imagerie moléculaire). La sensibilité et sa spécificité de détection sont importants pour assurer un diagnostic précoce afin de développer des traitements plus efficaces. Elle permet de planifier le traitement en sélectionnant les patients les plus appropriés pour une thérapie ciblée, de faire le bilan d'extension de la maladie (staging), de fournir des preuves précoces de la réponse au traitement, d'assurer le suivi en détectant de façon précoce les récidives et l'étude des complications dues au cancer ou aux traitements. Elle intervient également

comme moyen de traitement (RIV) avec les avancées prometteuses [3, 4].

I- Les utilisations diagnostiques de la médecine nucléaire en cancérologie

1-La Scintigraphie

L'exploration scintigraphique est basée sur le principe d'imagerie par émission de photons gamma (γ). Elle consiste à visualiser une structure anatomique ou fonctionnelle en localisant la répartition spatiale et temporelle d'un traceur radioactif (MRP) au moyen d'un détecteur externe appelé caméra à scintillation ou Gamma Caméra.

A- La scintigraphie du corps entier à l'iode 131

Le cancer thyroïdien différencié est rare, il représente 1% des cancers. La chirurgie est le principal traitement, elle diminue le risque de rechute locale et facilite l'ablation post opératoire par l'iode 131 et un suivi approprié. La radiothérapie métabolique à l'iode 131 est utilisée comme traitement complémentaire au geste chirurgical (thyroïdectomie totale), en cas d'exérèse incomplète, de métastases à distance ou de facteurs de mauvais pronostic.

La scintigraphie sur dose traceuse d'iode 131 (75-185 MBq ou 2-5 mCi) est peu sensible et susceptible de diminuer l'efficacité de l'irathérapie par effet de sidération des cellules thyroïdiennes (« stunning »). Elle tend à être abandonnée en raison de sa faible sensibilité dans le suivi des cancers thyroïdiens différenciés à faible risque. Ses indications actuelles sont limitées aux patients à haut risque : en cas d'élévation de la thyroglobuline à des dosages successifs, ou présentant des anticorps anti thyroglobuline (Figure 1).

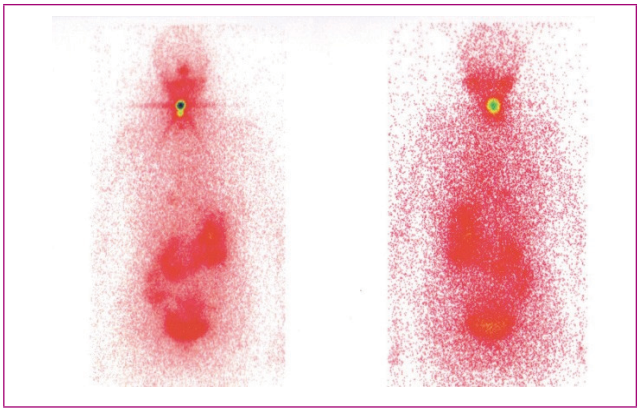


Figure 1 : Femme 42 ans, carcinome papillaire thyroïdien. La scintigraphie à l'iode 131 (131I) diagnostique sur dose traceuse (3 mCi) montre de gros résidus thyroïdiens avec absence de fixation ectopique sur le reste du corps.

La scintigraphie du corps entier sur dose thérapeutique (3,7 GBq ou 100 mCi d'iode 131) est systématiquement réalisée 3 à 7 jours après le traitement. Cet examen est beaucoup plus sensible que la scintigraphie du corps entier diagnostique, il renseigne sur les reliquats thyroïdiens laissés en place lors de la thyroïdectomie chirurgicale et surtout sur la présence éventuelle de métastases fixant l'iode au niveau des ganglions régionaux ou de sites extra-cervicaux et permet de compléter le bilan d'extension. L'utilisation d'une Gamma Caméra hybride TEMP-TDM ou SPECT-CT facilite la localisation des foyers fixants en cas de localisation extra-thyroïdienne [5,6].

Pour interpréter de façon fiable le résultat d'une scintigraphie, il faut que le taux de TSH soit au moins ≥ 30 mU/l et qu'il n'y ait pas de surcharge iodée (iodurie /24 heures ou sur échantillon sanguin). Le traitement, ainsi que la scintigraphie à l'iode 131, sont contre-indiqués en cas de grossesse ou d'allaitement.

Cet examen est indispensable pour évaluer la quantité et la localisation des cellules thyroïdiennes restantes. Le résultat de la scintigraphie permet aussi d'adapter le traitement hormonal.

B- La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse ne cible pas la tumeur, mais elle utilise des traceurs « indirects » qui reflètent de façon sensible la réaction de l'os à la maladie et permet de visualiser l'ensemble du squelette en

un seul examen. Les maladies touchant l'os sont très variables et peuvent être d'origine tumorale, traumatique, inflammatoire ou infectieuse. La scintigraphie permet de mettre en évidence une de ces causes, parfois avant même que ne surviennent les premiers symptômes ou les anomalies morphologiques (infra radiologique). C'est un examen complémentaire morpho-fonctionnel non invasif, d'indication fréquente en pathologie ostéo-articulaire.

Les traceurs utilisés sont des dérivés phosphorés marqués au technétium 99m. Les plus utilisés actuellement sont le méthylène diphosphonate (MDP) ou le médronate, l'acide hydroxyméthylène diphosphonate (HMDP) ou l'oxydronate et l'acide 3,3-diphosphono-1,2-propane dicaroxylique (DPD). Ces molécules se fixent sur les cristaux d'hydroxyapatite de l'os en formation et la fixation est plus intense dans les zones où l'activité ostéoblastique est augmentée.

La scintigraphie aux bisphosphonates peut être complétée, pour les recherches d'infection, par d'autres traceurs comme le gallium 67 ou les polynucléaires marqués au 99mTc.

En pathologie maligne, le squelette constitue le troisième site de dissémination métastatique après le poumon et le foie. Les tumeurs malignes qui donnent volontiers des métastases osseuses chez l'adulte sont le sein, la prostate, le poumon, la thyroïde, le rein et le myélome. Chez l'enfant, ce sont les neuroblastomes, les sarcomes ostéogéniques et les sarcomes d'Ewing.

La scintigraphie osseuse reste l'examen de première intention dans la recherche d'une atteinte osseuse secondaire, qu'elle soit indiquée à titre systématique dans un bilan d'extension initial ou à la demande devant des signes d'appel. L'intérêt évident de l'examen en matière de détection des localisations secondaires est double résultant du caractère exhaustif de la scintigraphie osseuse et de sa précocité à détecter l'anomalie. Elle fait donc partie du bilan pré thérapeutique et de la surveillance des cancers susceptibles de donner des métastases osseuses. Les cancers de la prostate et du sein en représentent les indications les plus fréquentes (Figure 2). L'examen a un intérêt également dans le diagnostic précoce des tumeurs osseuses primitives ou des lésions osseuses secondaires sans lésion primitive connue [7,8].

L'isotope est éliminé par l'organisme en quelques heures et ne provoque pas d'effets secondaires connus. En revanche, l'examen est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement.

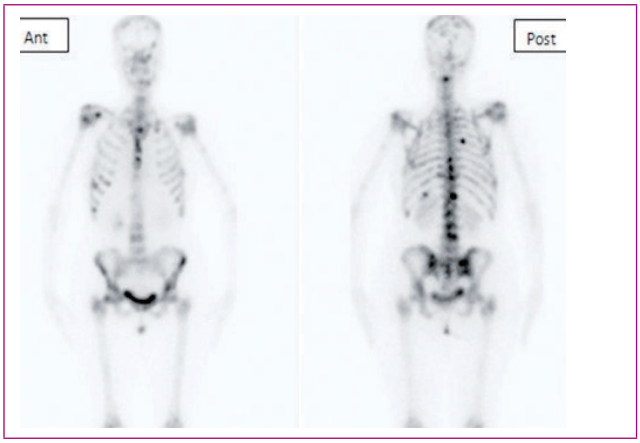


Figure 2 : Carcinome canalaire infiltrant du sein gauche. Bilan d'extension montrant des métastases multiples de tailles et de topographies différentes.

C- Scintigraphique surrénalienne

L'investigation isotopique des surrénales intervient le plus souvent en deuxième intention après la réalisation d'une imagerie conventionnelle. Deux grands types de scintigraphie peuvent être réalisés : l'exploration de la corticosurrénale à l'aide du 131I-6β-iodomethyl-19-norcholesterol (communément appelé « norchol » ou « iodocholestérol ») et l'exploration de la médullo- surrénale et du tissu chromaffine à l'aide de la métaiodobenzyl guanidine (MIBG).

1- La scintigraphie cortico-surrénalienne

La scintigraphie cortico-surrénalienne au 131I-6β-iodométhyl-19-norcholesterol permet de mettre en évidence une glande surrénale hyperfonctionnelle responsable d'une sécrétion accrue de cortisol ou d'aldostérone.

Le 131I-6β-iodométhyl-19-norcholestérol est un analogue du cholestérol radiomarqué qui est administré par voie intraveineuse à la dose de 37 MBq soit 1mCi. Compte tenu de la désiodation partielle

du traceur, il est nécessaire de bloquer la captation thyroïdienne de l'iode par l'administration d'iode stable sous forme de goutte de Lugol fort (à débuter 2 jours avant et poursuivi 7 jours après l'administration du MRP) ou d'iodure de potassium (une gélule par jour en débutant la veille de l'administration du radio traceur et en le poursuivant 3 jours après).

En cas d'incidentalome surrénalien, l'examen permet d'apprécier le caractère sécrétant ou non sécrétant et le caractère bénin ou malin de la tumeur. L'examen est particulièrement utile en cas de sécrétion de glucocorticoïde modérément excessive, situation qui peut être difficile à caractériser à l'aide des examens biologiques usuels (adénome cortisolique infra clinique).

En cas de syndrome de Cushing ACTH-dépendant, la scintigraphie à la noriodocholestérol n'a pas d'indication. En revanche, en cas de syndrome de Cushing ACTH-indépendant, la scintigraphie peut être utile pour apprécier le caractère bénin ou malin d'une masse surrénalienne. En effet, les lésions bénignes (adénomes), fixent intensément la noriodocholestérol et au contraire, les tumeurs malignes (corticosurrénalome ou métastase) ne fixent pas ou trop peu (de l'ordre du bruit de fond) et ne sont pas visibles. En cas de tumeurs bilatérales ou en l'absence de tumeur évidente au scanner, elle permet de préciser si une ou les deux glandes surrénales sont impliquées dans le syndrome de Cushing.

En cas d'hyperaldostéronisme primaire, la scintigraphie au noriodocholestérol sous

freinage, peut aider à la différentiation entre adénome de Conn et hyperplasie surrénalienne bilatérale [,9,10,11].

La scintigraphie de la corticosurrénale au noriodocholestérol est abandonnée à l'heure actuelle au profit de la TEP au 18F-FDG.

2- La scintigraphie médullosurrénalienne à la MIBG

La scintigraphie médullosurrénalienne à la MIBG est indiquée dans la caractérisation et le bilan d'extension de phéochromocytome (bénin ou malin), et dans la recherche de phéochromocytome extrasurrénaliens ou paragangliomes [10,12]. Figure 3. La métaiodoguanéthidine est marquée idéalement par l'iode 123, à défaut par l'iode 131 qui est mieux adaptée en situation thérapeutique.

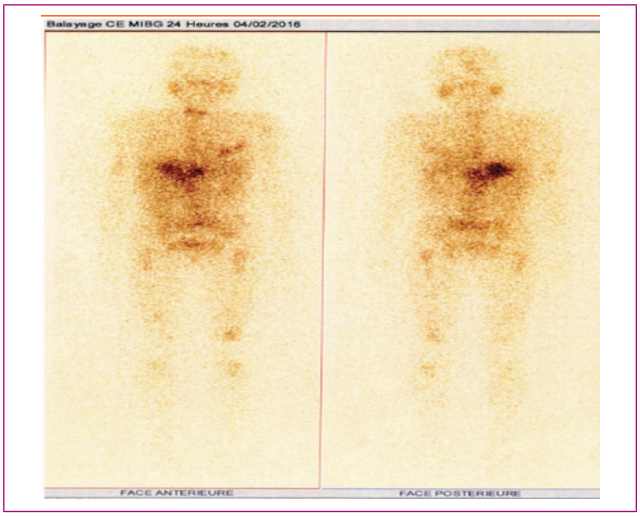


Figure 3 : Scintigraphie médullossurrénalienne à la MIBG 131I Neuroblastome surrénalien droit chez un garçon de 10 ans avec extension ganglionnaire rétro-péritonéale, pleurale gauche et Ostéomédullaire diffuse.

Elle est captée par les cellules chromaffines.

Compte tenu de la désiodation partielle du radiopharmaceutique, il est également nécessaire de bloquer la captation thyroïdienne de l'iode.

L'examen est formellement contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement.

D- Scintigraphique des récepteurs de la somatostatine

Les récepteurs de la somatostatine sont repartis de façon ubiquitaire à la surface de toutes les cellules de l'organisme. Ils sont plus abondants sur les cellules des TNE et vont être surexprimés de façon variable.

Elle utilise des analogues radiomarqués de la somatostatine : l'111In diéthylène-triamino-penta-acétique (DTPA) octréotide (octréoscanR), qui a une forte affinité pour le sous-type SSTR2 et plus récemment l'EDDA/HYNC-TOC (TektrotydeR) marqué au technétium qui a l'avantage d'une meilleure disponibilité, d'un moindre coût et délivre moins d'irradiation pour le patient. L'utilisation de la TEMP-TDM améliore la sensibilité et la spécificité de l'examen.

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est préconisée pour le bilan d'extension, la détection des récidives et pour sélectionner la sous population de patients devant bénéficier d'une radiothérapie métabolique. L'imagerie fonctionnelle peut cependant être confrontée à un véritable défi pour la détection des tumeurs primitives de très petites taille, même au stase de métastases et dans les localisations intestinales multiples.

Les principales indications sont les tumeurs carcinoïdes, les gastrinomes, les glucanomes, les tumeurs endocrines du pancréas et les insulinomes.

Le degré de différenciation de la tumeur est corrélé avec la surexpression de RRS. Une perte de différenciation dans les tumeurs très agressive s'accompagne d'une perte d'expression des RSS et d'une augmentation du métabolisme glucidique, justifiant la TEP au 18F-fluorodéxoxyglucose (FDG). (Figure 4).

Dans une approche théranostique, l'imagerie moléculaire par la TEP est préférée par apport à la TEMP-TDM, en raison de sa sensibilité et de sa meilleure qualité d'image [12,13, 14,15].

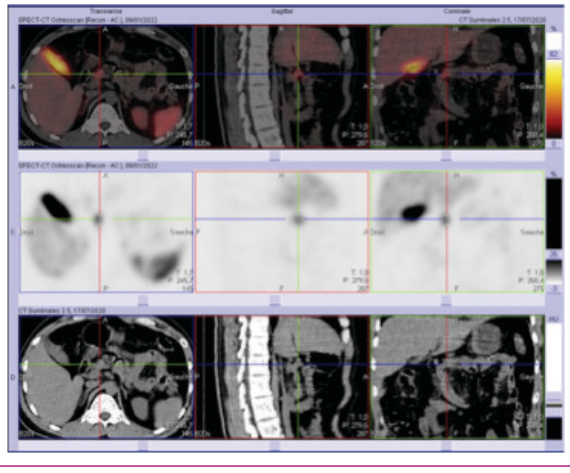


Figure 4 : Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine : Insulinome de la jonction tête- col chez un patient âgé de 37 ans.

E- Détection du ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle (GS) consiste à rechercher le ou les premiers relais ganglionnaires de l'aire de drainage lymphatique d'une tumeur. Elle a un but diagnostique afin d'établir le statut histologique du GS et d'en déduire celui des autres ganglions de l'aire de drainage.

La technique consiste à identifier, prélever et analyser le premier ganglion qui draine la lymphe venant de la lésion tumorale afin de déterminer s'il est nécessaire de retirer tous les ganglions de la zone avoisinant la tumeur. Ce premier ganglion, la « sentinelle », est placé en avant-poste et est chargé de bloquer l'arrivée d'un intrus ou d'un ennemi. Si ce ganglion sentinelle est libre de toute cellule cancéreuse, il n'est pas nécessaire de réaliser l'ablation des autres ganglions.

Cette technique initialement indiquée dans le repérage du ganglion sentinelle du mélanome et du cancer du sein aux stades infra cliniques (To) ou de petite taille (T1,T2) sans envahissement ganglionnaire (No) ou de généralisation métastatique (Mo) (Figure 5), connait de nouvelles indications pour le cancer du sein.

Avant l'intervention (entre 3 et 24 heures selon l'acquisition), on injecte un produit radioactif à faible dose sur le pourtour de la lésion primaire. Le produit radioactif va migrer vers le premier ganglion. En détectant la radioactivité à travers la peau, par une caméra, on va obtenir une image (lymphoscintigraphie) qui montrera où se trouve le ganglion à enlever. Orienté par l'image scintigraphique et le marquage à la peau du ou des ganglions sentinelles, le chirurgien utilise une sonde de détection (compteur Geiger) et la radioactivité émise par le ganglion permet de le localiser précisément. Il fait une petite incision en regard, et toujours aidé par la sonde il repère le ganglion (bleuté), en raison de l'injection concomitante de bleu patenté (méthode colorimétrique de détection du GS), qu'il enlève. Cette technique a l'avantage de pouvoir éviter les inconvénients liés au curage axillaire.

Sur le plan anatomique, dans le cas du mélanome, l'injection est réalisée en intradermique, en plusieurs points (quatre points cardinaux) en périphérie de la cicatrice d'exérèse. Dans le cancer du sein, les choix du site d'injection sont : péritumorale, sous-aréolaire, sous-cutanée et intratumorale. L'injection intra tumorale est déconseillée en raison de la possibilité

de séquestration du traceur et du risque d'essaimage de la tumeur. A cela s'ajoute l'absence de données concernant la physiologie du drainage [16,17].

À côté de ces deux indications principales, la technique de ganglion sentinelle a connu de nouvelles applications dans certains cancers « superficiels » tels que les cancers ORL (plancher buccal, langue, amygdales…), les cancers vulvaire, pénien ou anal, et également certains cancers « d'organes profonds » tels que le col utérin, le tube digestif, la prostate et la vessie [18].

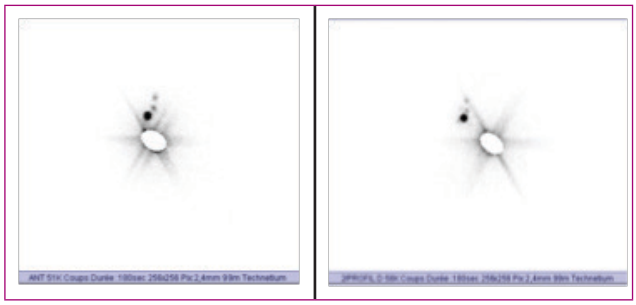


Figure 5 : Carcinome canalaire du quadrant supéro-externe du sein droitT1No. Présence de trois GS axillaires droits.

En cancérologie, d'autres examens scintigraphiques à visé diagnostic existent, mais ils sont moins couramment réalisés au sein d'un service de médecine nucléaire (scintigraphie au Gallium 67, scintigraphie médullaire, mammographie isotopique, etc.).

F- La tomographie par émission de positon (TEP)

La TEP repose sur l'administration au patient d'un MRP émetteur de positon qui va s'annihiler avec un électron du milieu pour donner naissance à deux photons de 511 keV chacun, émis simultanément à 180° l'un de l'autre, ce qui permet une détection en coïncidence, grâce à un système de détecteurs répartis autour du corps.

La tomographie par émission de positrons (TEP) a pour cible la cellule. On peut avoir recours à l'imagerie par TEP pour évaluer la fonction biologique des cellules et des organes, qu'elles soient normales ou anormales. La TEP fournit une image précise de l'activité cellulaire à l'intérieur du tissu observé. Elle permet d'obtenir in vivo chez l'homme, la cartographie tridimensionnelle au sein des organes, d'un paramètre physiologique comme le métabolisme du glucose, le débit sanguin, ou la densité de récepteurs d'un système de transmission neuronale. Cette cartographie 3D obtenue à partir de la mesure de la distribution volumique et temporelle d'un radiopharmaceutique spécifique, grâce aux émissions produites par les positons issus de la désintégration d'un produit radioactif injecté au malade (carbone 11, fluor 18, azote 13, oxygène 15 …).

A la différence des autres techniques, la TEP associe au sein d'un seul examen des informations fonctionnelles, métaboliques, moléculaires et des informations anatomiques grâce au couplage à la TDM.

En cancérologie, le traceur le plus utilisé est un analogue du glucose : le fluorodésoxyglucose (FDG), qui cible la cellule tumorale en raison du métabolisme glucidique particulièrement accrue dans ces cellules. Il est marqué par le Fluor-18 (18F), le radio-isotope idéal en raison de sa demi vie d'environ 110 minutes qui permet d'une part, sa liaison chimique avec des molécules biologiques (sucres, acides aminés ou protéines) et d'autre part, son transport depuis son lieu de production (cyclotron) jusqu'au service de médecine nucléaire. Les radiopharmaceutiques sont livrés prêts à l'emploi. Le 18F- FDG n'est cependant pas adapté pour le bilan de certains cancers d'évolution indolentes comme le cancer bien différencié de la thyroïde, l'adénocarcinome de la prostate, les tumeurs neuroendocrines de bas grade et se prêtre être volontiers un marqueur d'agressivité et de pronostic péjoratif, signant la dédifférenciation dans ces tumeurs.

L'AMM était initialement accordée au 18F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG) que dans certains cancers et pour certaines de ces indications: caractérisation d'une masse tumorale, stadification primaire à la recherche de métastases ganglionnaires, viscérales ou osseuses (Figure 6), contrôle d'un traitement ou d'un geste chirurgical, recherche de récidive systématique ou motivée, bilan d'opérabilité devant une récidive prouvée, définir le volume cible tumoral pour les centrages de radiothérapie, recherche du cancer primitif devant des métastases isolées [8]. Les indications se sont élargies à tous les cancers hypermétaboliques de l'adulte (poumon,

seins, ORL, lymphomes, œsophage, estomac, pancréas, colon, utérus, ovaires, testicules) et de l'enfant pour les sarcomes osseux, et ceci à toutes les étapes du parcours de soin avec des recommandations officielles et des guides de bonnes pratiques. (Tableau I).

De nombreux autres traceurs, couplés au fluor 18 ou au gallium 68 sont maintenant d'utilisation plus courante dans les centres de médecine nucléaire développés. Il s'agit de :

- la 18F FCH (fluorocholine marquée au fluor 18) en oncologie prostatique, hépatique et parathyroïdienne,
- la Fluciclovine (18F-FACBC) (acide carboxylique anti-1-amino-3-18F- fluorocyclobutane-1) qui a une valeur prédictive positive pour la récidive locale, ganglionnaire ou osseuse plus élevée que celle de la choline (11 C), la 18F-FET (Fluoroéthyl-L-tyrosine) dans les gliomes,
- la 18F FNa (fluorure de sodium marqué au fluor 18) dont le niveau de la captation osseuse est deux fois plus élevé que celui des bisphosphonates technétiés,
- la 18F FDOPA (« dopamine » marquée au fluor 18) dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées dérivées de l'intestin primitif moyen (jéjunum distal, iléon, appendice, jonction iléocæcale et côlon droit), les tumeurs du système adrénergique (phéochromocytomes et paragangliomes, en particulier les cas sporadiques et les localisations des abdominaux et dans les bilans de NEM et Von Hippel Lindau), les insulinomes néonataux, les cancers médullaires de la thyroïde, ainsi que le diagnostic des tumeurs cérébrales primitives avec une supériorité par rapport à l'octréoscan (Octréotide marqué à l'indium 111)
- Fluoroestradiol (18F-FES) récidive de cancer du sein exprimant initialement les récepteurs estrogéniques RE +, métastatiques, en rechute précoce après un traitement par hormonothérapie, lorsque la biopsie est jugée impossible et qu'il existe une ligne d'hormonothérapie envisageable.

Certains MRP bien qu'ayant obtenu une AMM ne sont utilisés à l'heure actuelle que dans des cas d'essais cliniques : Florbétaben (18F), florbétapir (18F) et flutemétamol (18F). Le 18F-PSMA ne dispose que d'une autorisation transitoire d'utilisation (ATU).

L'examen est contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Le diabète sucré est une contre-indication relative à l'examen, car l'hyperglycémie réduit considérablement sa la fixation du MRP dans les lésions malignes et diminue la sensibilité de la technique (faux négatif).

Les MRP couplés au gallium sont les analogues de la somatostatine et les ligangs du PSMA.

De nombreux autres traceurs et isotopes (rubidium 82, le zirconium 89) sont à divers stades de développement pour une éventuelle utilisation en clinique dans un avenir proche. Ils permettront d'évaluer de nombreux paramètres biologiques liés aux processus tumoraux, y compris la prolifération tumorale, l'angiogenèse, l'hypoxie, l'apoptose et différents récepteurs (HER2, GRP) [3,19, 20,21,22].

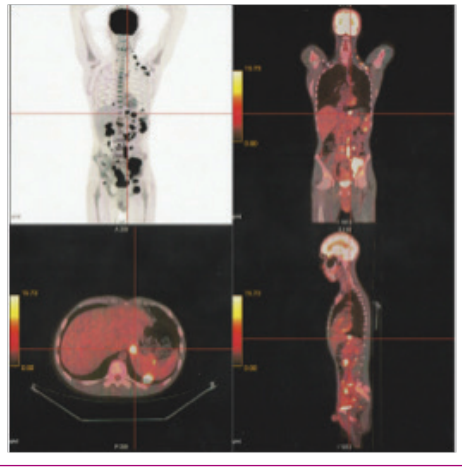


Figure 6 : TEP au 18F-FDG. Lymphome de Hodgkin scléronodulaire: Bilan initial. Multiples localisations ganglionnaires (cervicales, axillaires, médiastinales, abdomino-pelvienne, inguinales) et viscérale splénique.

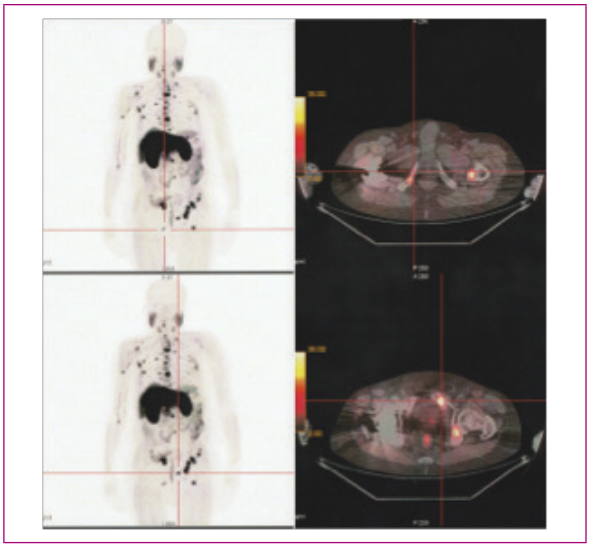


Figure 7 : TEP au 18F-Choline. Cancer de la prostate : Bilan d'extension d'une récidive biologique : Multiples localisations métastatiques ganglionnaires et osseuses.

II- Les utilisations thérapeutiques de la médecine nucléaire en cancérologie

La radiothérapie métabolique ou radiothérapie interne vectorisée (RIV) est une modalité thérapeutique qui consiste à irradier des cibles tumorales de petite taille disséminées dans l'organisme au moyen de médicaments radioactifs (MRP) injectés par voie intraveineuse, marqués par des radionucléides émetteurs de rayonnements particulaires, et dont les propriétés biologiques conduisent à un ciblage sélectif des cellules tumorales. Ces radiopharmaceutiques vont se fixer sur le tissu cible pour y délivrer une irradiation Béta- (β-) ou Alpha (α) dans un but thérapeutique ; curatif ou palliatif.

La majorité des thérapies en médecine nucléaire est réalisée dans une approche théranostique (théragnostique). Elle allie deux entités : diagnostic et thérapie, et consiste à utiliser la même cible donc le même MRP marqué avec des isotopes différents pour le diagnostic (γ et β+) et pour la thérapie (α et β-). Son utilisation en pathologie thyroïdienne illustre bien tout le potentiel de cette approche. Le traitement à l'iode 131, en est l'application historique.

A- L'iode 131 dans le traitement des cancers différenciés de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde est rare (<1% des cancers), mais c'est le cancer endocrinien le plus fréquent, représentant environ 5% des nodules thyroïdiens. Les femmes sont plus fréquemment atteintes que les hommes (sex-ratio 3/1). Il est exceptionnel chez l'enfant, fréquent chez l'adulte jeune après 30 ans et significativement plus agressif chez les sujets âgés.

Les cancers thyroïdiens différenciés se développent à partir des cellules thyroïdiennes vésiculaires et se caractérisent par une sensibilité à la TSH, une captation de l'iode et une sécrétion de la thyroglobuline. Ils se répartissent en deux entités anatomopathologiques différentes : le cancer papillaire (80 à 85%), il est lymphophile (25 à 30%) et d'évolution généralement favorable, et le cancer vésiculaire ou folliculaire (8 à 10%), il est hématophile, les métastases ganglionnaires sont peu fréquentes et les métastases à distance siègent souvent au niveau des poumons et des os [23].

La totalisation isotopique correspond à la destruction des reliquats thyroïdiens restant après une thyroïdectomie totale (Figure 8). Elle est réalisée grâce à une dose d'iode 131, dite dose ablative, administrée selon certaines conditions afin de favoriser la captation par le tissu thyroïdien et moyennant des mesures spécifiques de radioprotection. Elle n'est pas systématique, elle est indiquée après thyroïdectomie totale ou quasi-totale, chaque fois que l'âge du patient, l'extension de la tumeur appréciée par la classification TNM, le taux de la thyroglobuline, le type histologique et/ou la multifocalité font craindre une maladie résiduelle post opératoire, une extension à distance ou un risque d'évolution ultérieure [24].

Ce traitement ne doit être administré que dans les centres convenablement équipés pour cela, disposant de chambres radio-protégées, de matériel de détection et de radioprotection appropriés. L'activité d'iode 131 administrée est comprise entre 1100 MBq (30 mCi) (activité faible) et 3700 MBq (100 mCi) voire plus (150 mCi), notamment en cas de localisations secondaires associées. Les contre-indications absolues de la radiothérapie métabolique à l'iode 131 sont la grossesse et l'allaitement [25].

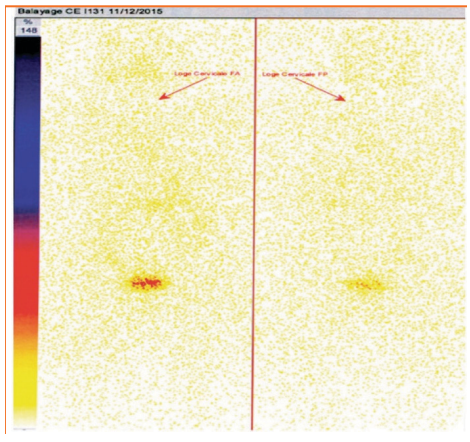


Figure 8 : Femme de 35 ans, carcinome papillaire à différenciation vésiculaire. Thyroïdectomie totale et totalisation isotopique à l'iode 131 (100 mCi). La scintigraphie à l'iode 131 réalisée 9 mois après l'irathérapie montre une carte blanche isotopique.

B- Radiothérapie Métabolique des métastases osseuses douloureuses

Les métastases osseuses correspondent à la localisation et au développement, dans le tissu osseux, de lésions tumorales à partir de cellules ayant migré par voie hématogène ou lymphatique, à partir d'une tumeur primitive. De nombreuses tumeurs primitives évoluent secondairement vers l'os, les plus ostéophiles sont les tumeurs du sein, de la prostate, de la thyroïde, du poumon et du rein. Au cours de l'évolution de la maladie, l'envahissement osseux peut être responsable de douleurs, d'hypercalcémie aigue ou chronique, de fractures et tassements vertébraux, de compressions radiculaires et/ou médullaires et d'envahissement médullaire. La douleur osseuse reste le signe révélateur le plus fréquent (2/3 des cas). Elle peut être causée par des microfractures, l'étirement du périoste par l'expansion tumorale, la compression du nerf et un tassement de l'os, la libération de médiateurs chimiques algésiques, l'infiltration ou la compression des racines nerveuses et un spasme musculaire réflexe.

Les antalgiques morphiniques peuvent soulager le patient mais parfois au prix d'une escalade de dose, également source d'effets secondaires invalidants (somnolence, nausées, constipation, ulcération gastrique, etc.). La radiothérapie externe locale ou la chirurgie sont utilisées en cas de maladie métastatique localisée, et la radiothérapie hémi corporelle peut convenir pour ceux dont la maladie s'étend à une seule région de l'organisme. Chez les patients présentant des lésions osseuses généralisées douloureuses, la Radiothérapie Métabolique (RTM) offre une stratégie analgésique prometteuse. Elle consiste à irradier de manière sélective des cibles tumorales de petite taille et disséminées dans l'organisme au moyen de médicaments radioactifs, injectés par voie intraveineuse et marqués par des radionucléides émetteurs de rayonnement β-. Le tissu cible est ici représenté par la réaction osseuse péri métastatique.

La dose de radioactivité délivrée reste insuffisante pour obtenir la stérilisation du foyer tumoral mais procure, en revanche, un effet antalgique. Toutes les localisations sont traitées d'emblée, par une injection intraveineuse unique [26].

Les indications de la RTM antalgique sont les métastases osseuses ostéoblastiques, multiples, douloureuses et fixantes à la scintigraphie osseuse.

Plusieurs radiopharmaceutiques ont fait l'objet d'essais cliniques, notamment le Phosphore 32 (P32), le Rhénium 186 (186Re) complexé à l'étidronate (HEDP ou Hydroxy-Ethylène-Di-Phosphonate) et l'étain 117m (117mSn) chélaté par le DTPA (Acide Diethylène Triamine Penta-acétique). Actuellement trois radiopharmaceutiques sont disponibles en pratique clinique et autorisées (AMM) : le chlorure de strontium 89 (Metastron®), le samarium-153-éthylène diamine tétra-méthylène diphosphonate ou (Quadramet®) et

le Dichlorure de radium 223 (Xofigo®) (Tableau II). L'AMM du Métastron est limité au traitement antalgique des métastases osseuses d'origine prostatique en échappement hormonal. Celle du Quadramet s'étend aux métastases osseuses détectables par la scintigraphie osseuse quelle que soit l'origine du cancer primitif [27]. Figure 9

Le Dichlorure de radium 223 (Xofigo®) quant à lui est indiqué dans le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. En plus de soulager la douleur, le Xofigo a un impact positif sur la survie globale et retarde l'apparition des évènements osseux [28,29].

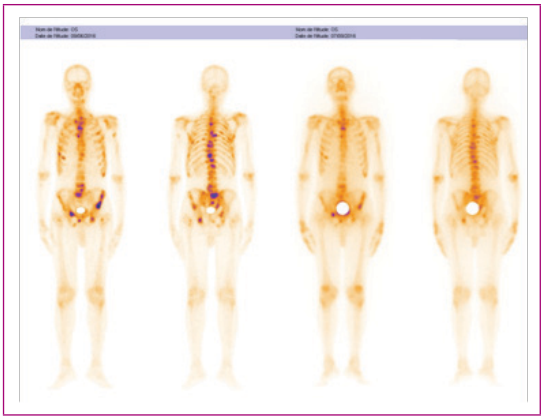


Figure 9 : Patient traité par Quadramet® (Sm153, image à gauche) pour un cancer de la prostate. Le contrôle sur scintigraphie osseuse à 3 mois montre une nette diminution en intensité et étendue des lésions (Tc99m, image à droite).

Tableau II : Caractéristiques physiques du strontium 89, samarium-153 et radium 223

Radio-isotope	Sr89 (A.M.M)	Sa153 (A.M.M)	Ra223 (A.M.M)
Emission	Béta-	Béta- , Gamma (103 keV)	Alpha, Gamma, X
Energie maximum	1,46 MeV	640 Kev 710 Kev 810 Kev	5,8 MeV
Parcours maximum	7 mm	3 mm	~50µm
Parcours moyen (tissu)	3 mm	0,83 mm	
Période physique	50,5 jours	1,93 jours	11 ,4 jours
Présentation, vecteur	Chlorure	E.D.T.M.P (Ethylène Diamine Tétra Méthylène Phosphonic Acid)	Dichlorure

Ces produits ont des objectifs uniquement palliatifs : apaiser les douleurs des métastases osseuses, retarder l'apparition de nouvelles métastases douloureuses, éviter certaines complications comme l'hypercalcémie ou les fractures, éviter d'autres traitements à visée antalgique (opiacés, radiothérapie hémi-corporelle) complexes, coûteux, plus ou moins efficaces, non dénués d'effets secondaires. L'utilisation de la RTM se fera après avoir éliminé un envahissement médullaire avancé, une thrombopénie inférieure à 100 000 plaquettes/mm3 et une leucopénie inférieure à 2 000 globules blancs/mm3. De même, toute suspicion de coagulopathie de consommation doit être écartée avant le traitement [30].

C- La radioimmunothérapie

Les lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) sont des tumeurs malignes du système lymphoïde. Ils touchent tous les âges de l'enfance mais sont exceptionnels avant 2 ans. Les LMNH représentent 10% des cancers de l'enfant et touchent préférentiellement les garçons. Il en existe trois types chez l'enfant, qui diffèrent par leur origine immunologique, leur présentation clinique et leur traitement : les lymphomes de Burkitt ou lymphome B, les lymphomes lymphoblastiques ou lymphomes T et les lymphomes anaplastiques à grandes cellules ou lymphome Ki1.

C'est un groupe hétérogène d'affections malignes qui surviennent habituellement au sein des tissus lymphoïdes tels que les ganglions lymphatiques, la rate et la moelle osseuse.

Les localisations extra ganglionnaires les plus fréquentes sont le tube digestif, la cavité buccale, la peau, le système nerveux central et les testicules. Le traitement des LMNH repose sur la chimiothérapie dont la nature et la durée dépendent du type de lymphome et de son extension.

La radio-immunothérapie (RIT) est une forme de radiothérapie interne utilisant comme agent de vectorisation un anticorps monoclonal, reconnaissant un antigène exprimé par les cellules tumorales, couplé à un radionucléide. Les antigènes CD20 sont présents à la surface des lymphocytes B normales et cancéreuses. Deux molécules ont été développées dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens: l'anticorps monoclonal murin anti- CD20 marqué à l'yttrium-90 (Zevalin) et l'anticorps monoclonal murin anti-CD20 marqué à l'iode 131 (Bexxar) [31].

L'anticorps monoclonal contribue à l'effet tumoricide en stimulant les mécanismes effecteurs du système immunitaire et en induisant une mort apoptotique. Lorsque les anticorps monoclonaux sont radiomarqués, l'effet anti tumoral augmente car les mécanismes de toxicité radiobiologique se conjuguent aux mécanismes immunologiques et les cellules non directement ciblées par les anticorps monoclonaux peuvent être détruites par le mécanisme dit du « feu croisé ». La tumeur devient ainsi radioactive et en fonction de la nature de l'atome radioactif utilisé et de la quantité de radioactivité injectée, elle émet un rayonnement qui a la propriété d'irradier les cellules tumorales voisines dans un rayon de quelques millimètres à partir de la source d'émission. C'est un traitement sélectif qui permet d'irradier et de détruire les cellules tumorales sans atteindre les tissus sains de voisinage, contrairement à la chimiothérapie et à la radiothérapie externe.

L'efficacité est proportionnelle à la quantité d'anticorps radioactifs injectée. La RIT est indiquée dans le traitement des lymphomes folliculaires CD20 positifs en rechute ou réfractaires aux traitements par radiothérapie et chimiothérapie [32].

Les activités injectées sont calculées après une estimation dosimétrique effectuée avec une première injection de faible activité, afin de délivrer une dose corps entier entre 45 et 75 cGy. Une injection d'anticorps non marqués est préalablement effectuée pour améliorer la biodistribution.

Le choix du radionucléide dans la radioimmunothérapie dépend du type de radiation émise, de la longueur de son trajet dans les tissus, de son élimination et de sa demi-vie (Tableau III).

Tableau III : Comparaison de l'I 131- Tositumomab et de l'Y 90-Ibritumomab.

Propriétés	Tositumomab (bexxar)	Ibritumomab (zevalin)
Nature	Anticorps monoclonal antiCD20 murin	Anticorps monoclonal antiCD20 murin
Pré dose	Anticorps monoclonal antiCD20 murin	Anticorps monoclonal anti CD20 chimérique
Dosage basé sur	La Dosimétrie	Le poids et la numération des plaquettes
Radionucléide	I131	Y90
La clearance	Rapide	Lente
La demi-vie	8 jours	2,7 jours
L'émission	Beta et gamma	Beta

D- Tumeurs neuroendocrines

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont un groupe de tumeurs hétérogène définies par un phénotype commun caractérisé par l'expression de marqueurs généraux (neurone spécifique énolase, chromogranine, synaptophysine) et de produits de sécrétions hormonales. Du point de vue embryologique, on différencie les tumeurs dérivées du neuroectoderme (phéochromocytome et neuroblastome, cancer médullaire de la thyroïde) et les tumeurs dérivées de l'endoderme (tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques).

Les TNE peuvent être non sécrétantes ou sécrétantes. Les sécrétions hormonales, caractéristiques de ces tumeurs ont parfois donné leur nom à ces maladies : insulinome, gastrinome, vipome, glucagonome, somatostatinome, syndrome carcinoïde.

Dans les formes évoluées, les moyens thérapeutiques sont limités. La radiothérapie interne vectorisée, agissant à la fois sur la tumeur primitive et ses métastases, constitue une meilleure alternative thérapeutique.

1- La méta-iodobenzylguanidine (MIBG)

La MIBG est un dérivé de la guanéthidine. Il s'agit d'une molécule structurellement proche de la noradrénaline qui, une fois injectée, s'accumule sélectivement dans les organes sécrétant des catécholamines (médullosurrénales, para ganglions sympathiques, fibres nerveuses du système sympathique) et dans les tumeurs qui dérivent de ces organes (phéochromocytomes, neuroblastomes, paragangliomes sympathiques, carcinomes médullaires thyroïdiens, tumeurs carcinoïdes).

La MIBG marquée à l'iode 131 est utilisée comme agent de thérapie radio métabolique dans les tumeurs dérivées du neuroectoderme, en cas d'échec des modalités de traitement conventionnelles [33].

A cause de son efficacité limitée, l'administration d'une haute activité de MIBG- 131I (1 à 5 GBq) dans un but thérapeutique est à l'heure actuelle réservée à des enfants porteurs de neuroblastome à un stade avancé, réfractaire à toute thérapie conventionnelle et dans un but exclusivement palliatif. Le traitement nécessite une hospitalisation d'une semaine en chambre radio protégée, ainsi qu'une protection thyroïdienne par du Lugol ou de l'iodure de potassium [34].

2- Les analogues de la somatostatine

Les tumeurs neuroendocrines surexpriment un grand nombre de récepteurs membranaires pour les peptides, comme la somatostatine, la gastrine ou le CRP. Des analogues radiomarqués de ces peptides pourraient permettre d'irradier sélectivement ces tumeurs.

La plupart des tumeurs endocrines expriment des récepteurs pour la somatostatine et en particulier le sous-type 2, notamment les tumeurs endocrines dérivées de l'endoderme digestifs ou gastro- entéro-pancréatiques (TED). Cette propriété est utilisée pour leur diagnostic et leur traitement. Actuellement, les seuls peptides utilisés pour la radiothérapie métabolique des tumeurs endocrines sont les analogues de la somatostatine.

L'octréotide est un analogue retard de la somatostatine qui a une forte affinité pour le sous type 2 des récepteurs. Il représente le principal traitement symptomatique des tumeurs sécrétantes. L'octréotide radio marqué à l'indium 111 (octréoscan) à fortes doses (jusqu'à 100 GBq d'activité cumulée) est utilisé dans un but thérapeutique chez des patients porteurs de tumeurs endocrines évoluées en échec des traitements conventionnels.

En effet, l'indium 111 émet principalement des rayonnements gamma, utilisés pour la détection, mais aussi des électrons de conversion interne et des électrons Auger, dont le rayon d'action cytotoxique est de l'ordre de 10 mm [35].

La méthode de choix pour la radiothérapie interne des tumeurs neuroendocrines repose sur l'emploi d'émetteurs béta moins de hautes énergies, dotées de plus larges rayons d'action cytotoxique, couplés à une molécule vectrice se fixant avec une forte affinité et de manière prolongée sur les récepteurs pour la somatostatine (Tableau IV).

Tableau IV : Caractéristiques physiques de l'yttrium 90 et le lutétium 177.

Radionuclides	Yttrium 90	Lutétium 177
Émission	Béta - pur	Béta -/ gamma
Demi-vie (j)	2,7	6,7
Énergie b (MeV)	2,3	0,5
Parcours maximum (mm)	11	2
Rayon d'action (mm)	1	0,1
Diamètre tumoral optimal (cm)	3,4	2

Actuellement, les produits utilisés dans le traitement des tumeurs neuroendocrines métastatiques en échec des traitements conventionnels, sont le DOTA-tyr3-octréotide marqué à l'yttrium 90 ou le DOTA-tyr3-octréotate marqué au lutétium 177.

L'octréotate a une affinité pour les récepteurs de type SST2 dix fois supérieure à celle de l'octréotide, permettant une irradiation tumorale à la fois plus sélective et plus intense.

En plus, le lutétium 177 présente une émission gamma associée, ce qui permet d'évaluer in vivo la distribution du peptide radiomarqué [36].

E- Le Lipiocis® et les microsphères chargées d'yttrium 90

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers primitifs du foie. Il survient presque toujours sur une maladie hépatique préexistante, exceptionnellement sur un foie sain : cirrhose dans plus de 90% des cas et plus rarement hépatopathie chronique non cirrhotique, le plus souvent virale (hépatite B ou C chronique) mais aussi alcoolique.

Le Lipiodol (Esters éthyliques des acides gras) marqué à l'iode 131 (Lipiocis®) peut être administré localement après une artériographie sélective ou hypersélective pour le traitement palliatif du CHC avec thrombose de la veine porte, non résécable et non transplantable.

Le principe du traitement des hépatocarcinomes par voie intra-artérielle hépatique est fondé sur l'existence d'une hypervascularisation artérielle du carcinome hépatocellulaire.

Injecté par voie intra-artérielle hépatique, le Lipiocis® suit le flux artériel préférentiellement vers la formation tumorale dont il embolise les microvaisseaux, et le reste se répartit dans le volume hépatique non tumoral. Ainsi, le Lipiocis® se trouve à une concentration plus élevée dans la tumeur que dans le foie non tumoral.

Les propriétés cytotoxiques dues au rayonnement β- émis par le radionucléide iode-131, entraînent par irradiation une régression tumorale et une réduction du thrombus néoplasique, potentialisées par l'ischémie locale due aux propriétés physico-chimiques du Lipiocis®.

Néanmoins, l'énergie du rayonnement béta émis est relativement faible (énergie moyenne de 192 KeV et donc le parcours dans la matière assez courte, expliquant une efficacité limitée sur les tumeurs de grande taille [37].

L'injection de LIPIOCIS se déroule de la façon suivante :

- étude initiale du retour portal par une injection intra-artérielle splénique ou mésentérique supérieure de produit de contraste radiologique iodé hydrosoluble.
- artériographie hépatique avec, en fin d'artériographie, une injection intra-artérielle hépatique de 2 ml de LIPIOCIS correspondant à une activité de 2220 MBq.
- l'injection se fait lentement et directement dans le cathéter (cathétérisme non sélectif mis en place par abord fémoral) au moyen d'une seringue en verre protégée.

Plusieurs traitements espacés en général de 8 à 12 semaines peuvent être nécessaires pour obtenir une efficacité thérapeutique optimale.

Les microsphères sont des microbilles inertes d'une trentaine de microns de verre ou de résine (TheraSphere et SIR-Spheres) sur lesquelles l'yttrium 90 est adsorbé. Elles sont injectées par voie intra artérielle en amont de lésions tumorales hépatiques uniques ou multiples. L'administration intra hépatique de microsphères renfermant l'élément radioactif l'yttrium 90 est un traitement palliatif émergent du cancer hépatique primitif inopérable. L'yttrium 90 est un émetteur béta moins qui possède une énergie moyenne de 0,9367 MeV, soit une pénétration tissulaire moyenne de 2,5 mm et maximale de 10 mm. Sa demi-vie est de 64,1 heures.

Après injection, les microsphères peuvent se répandre dans tout le foie ou se limiter à certaines zones, où elles se logent dans les artérioles hépatiques pour bloquer l'apport de sang à la tumeur par embolisation des vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur. Transportées directement par la circulation sanguine dans les tumeurs du foie où elles s'implantent, elles y émettent leurs rayonnements qui détruisent uniquement la tumeur en épargnant majoritairement le tissu sain du foie, permettent ainsi une irradiation ciblée des tumeurs. De cette façon, les cellules cancéreuses sont irradiées

avec une dose beaucoup plus forte pendant une période plus longue [38].

Le mode d'action est uniquement celui du rayonnement béta moins de l'yttrium 90 (de même que celui du Lipiocis® était celui des rayonnements béta de l'iode 131). Par son action sur les tumeurs cancéreuses du foie, ce traitement permet de ralentir l'évolution de la maladie, voire même parfois de réduire la taille des lésions au point de rendre l'exérèse chirurgicale ou la transplantation possible.

Conclusion

La médecine nucléaire joue un rôle incontournable dans les domaines du diagnostic, du bilan et du traitement de la maladie cancéreuse.

Les perspectives sont liées au développement de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques (les émetteurs beta ou alpha) et à l'utilisation de la thérapie génique pour élargir les applications cliniques de la radiothérapie interne vectorisée, ce qui pourrait révolutionner la pathologie cancéreuse.

Références

1- G. Picaper, Y. Baudin, G. Baudin, P. Blouin. La radio-immunologie : un outil moderne du diagnostic. Immuno- analyse & Biologie Spécialisée 1997, 12(1) : 49-53.

2- J. P. Vuillez. Radiothérapie métabolique : état et perspectives. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2005, 29(4) : 247-256.

3- E. Blanc-Autran, F. Rémy, P. Jallerat. Radiopharmaceutiques à visée diagnostique: tomographie à émission de positons. Encyclopédie Médico-chirurgicale - Radiologie et imagerie médicale - principes et technique – radioprotection. 2021 Elsevier Masson SAS. 35-300-B-10.

4- F. Courbon, M. Bauriaud, C. Fontan, E. Gabiache, S. Brillouet. Oncologie nucléaire théranostique. Médecine nucléaire (2015), http://dx.doi.org/10.1016/ j.mednuc.2015.03.191.

5- M. Guyot. Modalités de la totalisation isotopique par l'Iode 131. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2003, 27(3) : 143-147.

6- La stratégie d'utilisation de la scintigraphie corporelle à l'iode : intérêt de l'iode 123. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2003, 27(4) : 187-194.

7- B. Moyen, J. Chouteau. Scintigraphie osseuse de l'appareil locomoteur. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique – 2003, 27(11) : 596-599.

8- F. Paycha, B. Richard. Exploration scintigraphique du squelette. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 30-480- A-10.

9- T. Vander Borght. Les tumeurs surrénaliennes: le bilan scintigraphique. Louvain Médical 123 : 64-70.

10- L. Brunaud, L. Bresler, J. L. Descotes, F. Joffre, J. Hubert. Imagerie des incidentalomes surrénaliens. Progrès en Urologie 2003, 13 : 921-930.

11- A. – C. Paepagaey. Imagerie de l'incidentalome surrénalien. Encyclopédie Médico-Chirurgicale – Endocrinologie – Nutrition. 2020 Elsevier Masson SAS. 10-014-D-10.

12- E. Blanc-Autran, F. Rémy. Radiopharmaceutiques à visée diagnostique pour la réalisation d'examens scintigraphiques. Encyclopédie Médico-chirurgicale - Radiologie et imagerie médicale - principes et technique – radioprotection. 2021 Elsevier Masson SAS. 35-300-A-10.

13- R.J. Hicks. Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy. Cancer Imaging (2010) 10, S83-S91 DOI : 10.1102/1470-7330.2010.9007.

14- D. LH Chan, N. Pavlakis, G. P. Schembri et Al. Dual Somatostatin Receptor/FDG PET/CT Imaging in Metastatic Neuroendocrine Tumours : Proposal for a Novel Grading Scheme with Prognostic Significance. Theranostics 2017, 7(5) : 1149-1158. doi : 10.7150/thno.18068.

15- A. Yordanova, H. - J. Biersack, H. Ahmadzadehfar. Advances in Molecular Imaging and Radionuclide

Therapy of Neuroendocrine Tumors. J. Clin. Med. 2020, 9, 3679 ; doi :10.3390/jcm9113679.

16- J. C. Bourre et al. Intérêt de l'injection péritumorale de nanocolloïdes technétiés pour la détection du ganglion sentinelle mammaire. Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique 2008, 32 : 300 – 307.

17- Guide de procédure. Médecine Nucléaire 37 (2013) 258–268. Publié par Elsevier Masson SAS. http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2013.04.004.

18- I. Brenot-Rossi. La pratique de la technique du ganglion sentinelle dans diverses indications: sein, col utérin, prostate, vulve et verge. Méthodologie pratique.

19- O. de Dreuille, P. Maszelin, H. Foehrenbach, G. Bonardel, J. F Gaillard. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). Encyclopédie Médico- Chirurgicale 35-310-A-10.

20- R. Boellaard et al. FDG PET and PET/CT : EANM procedure guidelines for tumour PET imaging : version 1. 0 Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010, 37 : 181-200.

21- C. Ansquer, F. Kraeber-Bodéré. Techniques de médecine nucléaire pour l'imagerie et le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. Encyclopédie Médico-chirurgicale - Radiologie et imagerie médicale - abdominale – digestive. 2021 Elsevier Masson SAS. 33-00-A-20.

22- J. P. Vuillez, C. Gallazzini-Crepin, J. C. Bourre, A. Calizzano, M. D. Desruet, D. Fagret. L'avenir de l'oncologie passe-t-il par la médecine nucléaire ? Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2008, 32 : 249-253.

23- N. R. Caron, O. H. Clark. Well differentiated thyroid cancer. Scandinavian Journal of Surgery 2004, 93 : 261-271.

24- M. C. Ambrosetti, C. Colato A. Dardano, F. Monzani, M. Ferdeghini. Raioiodine ablation: when and how. The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2009, 53 : 473 - 481.

25- A. K. Ying, W. Huh, S. Bottomley, D. B. Evans, S. G. Waguespacka. Thyroid Cancer in Young Adults. Seminars in Oncology 2009, 36(3) : 258 - 274.

26- I. G. Finlay, M. D. Mason, M. Shelley. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer : a systematic review. The Lancet Oncology 2005, 6 : 392-400.

27- M. Bączyk, P. Milecki, P. Martenka, J. Sowiński. Efficacy of samarium 153 and strontium 89 treatment for bone metastases in prostate cancer patients : monotherapy vs. treatment combined with external beam radiotherapy. Preliminary report. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy 2007, 12(4) : 211-216.

28- F. Giammarile, C. Bournauda, J. Dubreuila, A. Skanjeti. Le traitement des métastases osseuses parradiopharmaceutiques à tropisme osseux. Revue du rhumatisme monographies 84 2017 : 161- 165. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1016/j.monrhu.2016.05.006.

29- O. Aupée, A.C. Cuquel, É. Gontier, D. Métivier, M. Basely, C. Hélissey, S. Le Moulec. Traitement par dichlorure de radium-223 : aspects pratiques. Correspondances en Onco-Urologie - Vol. VI - no 1 - janvier-février-mars 2015.

30- F. M. Paes, A. N. Serafini. Systemic Metabolic Radiopharmaceutical Therapy in the Treatment of Metastatic Bone Pain. Seminars in Nuclear Medicine 2010, 40 : 89-104.

31- C. Bodet-Milin, A. Oudoux, F. Kraeber-Bodéré. La radio-immunothérapie. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2009, 33 : 148-151.

32- C. Bodet-Milin, P. Y Salaun, A. Oudoux, F. Kraeber-Bodéré. La radio-immunothérapie en clinique. Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique 2008, 32 : 254-257.

33- J. P. Vuillez. Traitements à visée palliative ou curative : la radiothérapie vectorisée des tumeurs endocrines. Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique 2007, 31 : 506-513.

34- F. Giammarile, P. Chauvot. Le traitement du neuroblastome par radiothérapie métabolique. Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique 2001, 25(4) : 221-225.

35- T. Cuny, A. Saveanu, D. Taïeb, A. Barlier. Ciblage des récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE- GEP) : quels radiotraceurs pour quelles tumeurs ? Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2010, 34 : 310-317.

36- L. Bodei, F. Giammarile. Traitement des tumeurs neuro-endocrines par les peptides radiomarqués. Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique 2009, 33 : 142-147.

37- C. Ansquer, C. Bodet-Milin, C. Rousseau, C. Masliah, B. Buecher, F. Kraeber-Bodéré. Principes, indications et résultats de la radiothérapie vectorisée en pathologie tumorale digestive. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2007, 14(3) : 211-216.

38- L. Lenoir, Y. Rolland, S. Laffont, V. Ardisson, E. Boucher, J. L. Raoul, E. Garin. Radioembolisation des tumeurs hépatiques par microsphères marquées à l'yttrium 90. Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique 2011, 35: 224-231.

Tableau 1 : Indications selon les recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons en cancérologie de la Société française de médecine nucléaire (SFMN) (actualisation d'après l'article de P-Y Salaün et al. de 2019).

Cancers	Recommandées	Proposées	Non recommandées
Voies aérodigestives supérieurs (VADS)	FDG : Bilan initial stade III, IV (T3-4, N1-3). Suspicion de récidive. Bilan d'extension d'une récidive avérée	FDG : Bilan initial tous les stades (recherche d'une localisation synchrone). Évaluation de la maladie résiduelle. Surveillance pour récidive occulte	FDG : Évaluation thérapeutique intermédiaire Planification radiothérapie (RT)
Adénopathie(s) cervicale(s) métastatique(s) sans primitif connu	FDG : Recherche de tumeur primitive avant biopsie pharyngée		FDG: Carcinome de primitif inconnu extra-cervical (hormis les adénocarcinomes avec atteinte osseuse)
Indifférencié du nasopharynx	FDG : Bilan initial Suspicion de récidive	FDG : Maladie résiduelle	
		FDG : Maladie résiduelle	
Glandes salivaires		FDG : Bilan d'extension	FDG: Caractérisation de la tumeur
Tumeur maligne nasosinusienne		FDG : Forme épidermoïde du sinus maxillaire (forme localement avancée à fort risque métastatique)	FDG : Caractérisation et bilan d'extension

Bronchopulmonaire	FDG : Caractérisation d'un nodule > 8 mm Bilan d'extension des carcinomes bronchiques non à petites cellules en l'absence de localisation à distance avérée Suspicion de récidive	FDG : Bilan initial si oligométastatiques Bilan d'extension des carcinomes pulmonaires à petites cellules Pour le volume tumoral avant RT Évaluation de la réponse thérapeutique Diagnostic différentiel entre récidive, maladie résiduelle et fibrose post-radique	FDG : Évaluation pronostique (paramètres quantitatifs de la fixation dans le but de modifier les traitements ultérieurs)
Pleural		FDG Caractérisation des lésions	
Médiastinal		FDG Caractérisation des tumeurs thymiques	
Colorectal	FDG : Bilan préthérapeutique si anomalie suspecte de métastase Éliminer d'autres sites si métastases résécables connues Suspicion de récidive, augmentation isolée de l'ACE chez patient traité par chirurgie Bilan préopératoire des récidives locales et métastatiques	FDG : Détection des récidives après traitement local des métastases hépatiques Fin du traitement par RT/CT du cancer du rectum Définition des volumes d'irradiation et de surimpression avant RT du rectum	
Canal anal	FDG : Bilan d'extension pour T_2-T_4No et si N+	FDG : Évaluation post-RT/CT Définir les volumes d'irradiation	
Œsophage	FDG : Bilan préthérapeutique avant RT/CT ou avant chirurgie	FDG : Réponse RT/CT ou CT néoadjuvante Planification de la RT Suspicion de récidive	
Pancréas		FDG: Bilan initial si résécable Suspicion de récidive	FDG: Diagnostic différentiel pancréatite chronique et adénocarcinome pancréatique Recherche de néoplasie au sein des tumeurs intracanalaires papillaires ou mucineuses du pancréas
Incidentalome surrénalien		FDG : Découverte d'incidentalome	

Vessie		FDG : Bilan de l'extension extra-vésical des tumeurs infiltrant le muscle avant cystectomie Évaluation post-CT (induction ou palliative). Suspicion de récidive	FDG : Bilan d'extension des tumeurs n'infiltrant pas le muscle
Prostate		FCholine : Orientation des biopsies si suspicion de cancer de la prostate malgré biopsies itératives négatives. Bilan d'extension initial chez patients à haut risque (métastatique) de d'Amico si traitement curatif envisagé Améliorer la planification avant RT Diagnostic de récidive (en particulier si PSA ≥ 2 ng/ml ou ≤ 2 ng/ml ET temps de Doublement ≤ 6 mois) FACBC : alternative à la FCholine Ligands PSMA (hors AMM): récidive biologique lorsque bilan imagerie non contributive	FCholine: Diagnostic initial de cancer intraprostatique Évaluation des traitements systémiques des patients résistants à la castration
Sein	FDG : Complément d'investigation si foyer hypermétabolique intramammaire Bilan d'extension des tumeurs mammaires cliniquement de stade ≥ IIB de préférence avant chirurgie Suspicion de récidive et bilan d'extension d'une récidive avérée	FDG : Bilan d'extension des tumeurs mammaires cliniquement de stade IIA (T1N1 ou T2No), de préférence avant chirurgie Réévaluation précoce du traitement néo-adjuvant (en particulier si cancer triple négatif ou HER2 +) Évaluation des traitements systémiques des stades métastatiques (en particulier au niveau des métastases osseuses)	FDG : Diagnostic de malignité Rechercher la multifocalité d'une néoplasie mammaire connue Préciser le score T du TNM Remplacer la technique du ganglion sentinelle (GS) Bilan d'extension des tumeurs cliniquement de stade I (T1No) Pronostic (paramètre quantitatifs de fixation du FDG) dans le but d'orienter les traitements Surveillance systémique Modification traitement après évaluation thérapeutique néoadjuvante précoce Recherche de maladie résiduelle intra-mammaire en fin de traitement néoadjuvant

Ovaire	FDG : Suspicion de récidive (en particulier si élévation de la concentration sérique du CA125)	FDG : Bilan d'extension locorégional ou à distance ≥ Stade FIGO III Bilan d'extension de la récidive	
Endomètre		FDG : Bilan d'extension en cas de risque élevé d'atteinte métastatique ≥ stade FIGO II (invasion stromale col) Suspicion de récidive	
Col utérin	FDG : Bilan d'extension des cancers du col utérin ≥ stade FIGO IB2 (tumeur clinique > 4 cm / localisé).	FDG : Bilan de récidive (planification thérapeutique)	FDG : Évaluation de la maladie résiduelle en fin de traitement
Mélanome	FDG : Bilan d'extension des stades IIIb-c (risque métastatique élevé) ou localisation ganglionnaire macroscopique (stades IIIb-c). Bilan préthérapeutique des stades IV. Bilan d'extension des récidives ganglionnaires ou à distance Bilan préopératoire des stades IIIb-c résécables et des stades IV en cas de localisation métastatique présumée isolée	FDG : Surveillance si point clinique d'appel ou haut risque de métastases (stades IIIB-C) Évaluation des traitements systémique Bilan d'extension des localisations primitives oculaires ou muqueuses à haut risque métastatique	FDG : Bilan d'extension des stades IIIA micrométastatique subclinique (non ulcéré avec GS positif) Surveillance systématique des stades I à IIIA symptomatiques Évaluation pronostique
Sarcome osseux	FDG : Bilan d'extension	FDG : Suspicion de récidive	FDG : Pronostic (planification des traitements ultérieurs) Prédire la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante

Lymphomes	FDG : Bilan initial des lymphomes folliculaires (LF), des lymphomes de Hodgkin (LH) et des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) et autres lymphomes avides de FDG Bilan d'extension ostéomédullaire des LH et des LBDGC (BOM non systématique) Suspicion d'une transformation agressive d'une lymphopathie indolente (guider la biopsie) Évaluation intermédiaire des LH et LBDGC Planification thérapeutique dans certaines formes de LH Évaluation de fin de traitement des LH, LBDGC, LF et autres lymphomes avides de FDG Bilan initial et de fin de traitement des lymphomes à cellules du manteau	FDG : Bilan initial et de fin de traitement des lymphomes à cellules de phénotype T (non cutanés) Rechercher une atteinte viscérale ou une transformation agressive d'un lymphome à cellules de phénotype T cutané	FDG : Adapter la stratégie thérapeutique des LBDGC (escalade, désescalade) Surveillance post-thérapeutique systématique, Évaluation thérapeutique intermédiaire des lymphomes à cellules du manteau, lymphomes à cellules de phénotype T Bilan de fin de traitement des Lymphomes à cellules de phénotype T cutanés
Myélome	FDG : Bilan initial des myélomes symptomatiques et plasmocytomes Évaluation thérapeutique (en particulier si autogreffe envisagée)	FDG : Suspicion d'évolutivité d'un myélome asymptomatique Évaluation pronostique Suspicion de récidive	
Tissus mous (sarcomes)	Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). FDG : bilan d'extension si une détection précoce, la réponse thérapeutique (thérapies ciblées) est envisagée (ESMO2018) Autres (rhabdomyosarcome, etc.). FDG : bilan d'extension initial (en optionnel) et préopératoire (aide à l'évaluation du grade tumoral), Stades avancé : bilan préthérapeutique (résection des métastases pulmonaires envisagée), (ESMO 2018, NCCN 2021)		
Système nerveux central	FDG (tumeur de haut grade) et acide aminé ou analogue (tumeur de haut ou bas grade) : « cibler les biopsies et le supplément de dose en radiothérapie, dépister les récidives et distinguer des radionécroses » (SFR 2013) DOPA : détection des récidives ou de la maladie résiduelle (SFMN 2010) Lymphome cérébral primitif : éventuellement pour le bilan d'extension (NCCN 2015)		

Système nerveux périphérique	Paragangliome (et tumeur glomique) : FDG : bilan si mutation du gène SDHB et/ou métastatique (NCCN 2015) DOPA : diagnostic et localisation des tumeurs glomiques chez patients porteurs d'une mutation du gène SDHD, diagnostic, bilan d'extension, détection des récidives ou de la maladie résiduelle des paragangliomes (EAMN17) (SFMN 2010) SSR : bilan d'extension (NCCN 2021)
Surrénale	Phéochromocytome : FDG : bilan d'extension initial (en particulier mutation SDHB) ou suspicion de récidive (ESMO 2012) FDOPA : diagnostic, bilan d'extension, détection des récidives ou de la maladie résiduelle si négatif en scintigraphie à la MIBG-(123I) (SFMN 2010) SSR : bilan d'extension (NCCN 2021) Corticosurrénalome : FDG : suspicion de corticosurrénalome ; en option pour le suivi (SFE 2014, NCCN 2021)
Système nerveux et endocriniens	Tumeur neuroendocrine (TNE). Analogues somatostatines (EANM 2017, NCCN 2021) : TNE bien différenciée du foregut. diagnostic détection des récidives ou de la maladie résiduelle pronostic, sélection des patients pour la radiothérapie interne vectorisée et surveillance de la réponse au traitement TNE rectum (T2-T4) FDOPA (EANM 2017) : TNE bien différenciée du midgut : bilan d'extension, des récidives ou de la maladie résiduelle autres tumeurs endocrines si imagerie négative des récepteurs à la stomatostatine : détection récidive ou maladie résiduelle insulinome (cas d'hyperinsulisme chez les enfants) : diagnostic et localisation FDG (EANM 2017) : TNE du hindgut, peu différenciée ou bien différenciée agressive (Ki67 > 10 %), carcinome neuroendocrinien : localisation pronostic : phéocromocytome et paragangliome avec mutations SDH B ou D
Autres indications des autres sociétés savantes (hors recommandations de bonne pratique clinique de la SFMN 2018)	
Foie et voies biliaires	Carcinome hépatocellulaire. FDG : peut être utile dans le bilan préthérapeutique (transplantation ou autre), en cas de lésions hépatiques si contexte néoplasiques ou cirrhose (NCCN 2017) F-Choline : bilan initial du CHC bien différencié Cholangiocarcinome. FDG : si doute diagnostique avec métastase(s) hépatique(s) d'un adénocarcinome non biliaire ou si résection envisagée (TNCD 2014)
Pénis	FDG : bilan initial si ganglions inguinaux/pelviens positifs ou métastases (stratification régionale et à distance), éventuellement dans la surveillance (détection précoce des métastases régionales et à distance) (ESMO 2013)
Rein	FDG : éventuellement dans les récidives (particulièrement si formes peu différenciées) (SFR2013), non indiqué pour le diagnostic ou le bilan d'extension (ESMO2019)

Testicule	Séminome FDG : évaluation (et planification) thérapeutique 6 semaines après la fin de la CT des masses résiduelles > 3 cm (à discuter pour celle < 3 cm) (ESMO 2013, NCCN21)
Thyroïde	Papillaire et folliculaire (SFMN/SFE/SFP/SFBC/AFCE/SFORL 2017, NCCN21). FDG bilan d'extension des profils histologiques agressifs (principalement peu différenciés et cellules hautes) et/ou des maladies locorégionales avancées et/ou métastatiques (valeur pronostique) maladie résiduelle ou récidive (si thyroglobuline élevée ou en augmentation ET absence de foyer visible après irathérapie, ou d'emblée si forte probabilité pré-test de positivité) maladie stable : en option pour la surveillance des cancers réfractaires à l'iode 131, stades avancés ou disséminés. Anaplasique. FDG : bilan d'extension =/- surveillance des stades IVc (dans 3 à 6 mois après la fin du traitement) (NCCN 2021) Médullaire. FDOPA : préopératoire si TCT > 500 ng ou symptômes cliniques (ESMO 2019) détection des récidives ou de la maladie résiduelle (élévation de la calcitonine sérique) (SFMN 2010) (EAMN 2017). FDG : maladie agressive (tumeur dédifférenciée, temps de doublement rapide,...) : utilité du FDG (ESMO 2019) SSR : bilan d'extension (TCT > 400 ng, ACE ou volume tumoral élevés), suivi (NCCN21)

Psycho-oncologie : entre mythe et rationalité

A. Kahlain
Professeur en Oncologie Radiothérapie, Casablanca

Le cancer est un phénomène de société dans lequel l'être atteint représente la pièce maîtresse d'une histoire dont les protagonistes sont le malade, l'entourage et l'équipe soignante. Une histoire conditionnée par le comportement du malade, comportement issu de différentes natures qui influent sur l'équipe médicale, principalement. Idéalement, l'histoire jamais rencontrée en pratique courante mettrait en place :

- Un patient se sachant "mortel " et relevant le défi
- Une famille aimante, qui ne rejette pas le malade.
- Une équipe soignante habituée au cancer, assumant avec responsabilité un combat comportant l'éventualité d'un échec.

En réalité, le jeu se révèle plus ardu car il existe un quatrième personnage : le milieu culturel qui diabolise le cancer et l'investit de façon entièrement négative. Les «non atteints» de cancer évitent d'en parler et, en dépit des progrès constants, indéniables et sûrs, restent persuadés qu'un diagnostic de cancer est un arrêt de mort.

Un arrêt de mort en raison de la perception de l'affection cancéreuse. La maladie se trouve être entre le mythe voire les mythes et la rationalité. Le mythe peut-être défini comme une représentation de faits déformés et/ou amplifiés par les us et coutumes. La rationalité, quant à elle, obéit à une doctrine où la connaissance émane de la raison. Elle se trouve donc diamétralement opposée au mythe. Le terme de cancer dont la seule évocation paralysait et paralyse encore une frange de la population évolue entre mythe et rationalité en fonction de l'environnement où évolue la personne atteinte.

I- Mythe et rationalité

«Cette affection que j'ai», «cette maladie, mard», que d'expressions pour qualifier une maladie innommable. La représentation populaire du cancer est celle de la maladie qui ronge de façon inéluctable le malade voué à une mort certaine. Les résultats thérapeutiques acquis et l'information adéquate qualifiant le cancer de maladie sévère mais « commune » font qu'une certaine rationalité commence à s'intégrer dans le comportement des patients et de leur entourage. Cette rationalité évolue cependant par différents cheminements.

La pseudo-rationalité dont un des premiers réflexes est de soulever la notion d'hérédité. Le malade voulant à tout prix une explication à l'origine de sa maladie. Pour le médecin, il est difficile de minimiser la notion d'hérédité alors qu'il existe des

« familles à cancer ». Le malade n'est pas en état d'apprendre que la notion d'hérédité est en cours d'études pour expliquer les cas héréditaires qui restent inférieurs à 10% des cancers.

Est-ce une fatalité ? Est ce une punition divine ? L'acceptation divine par le patient, pour le moment dans notre société, permet aux médecins de contourner des situations fort embarrassantes. Bien entendu les notions «ça pourrait être un cancer» ou

«ça pourrait se cancériser» permettent de s'en sortir plus ou moins aisément, tout en sachant et tout en affirmant qu'il s'agit d'une maladie non contagieuse. Ailleurs, la foi dans une perspective religieuse rassure le patient qui accepte la volonté divine en reniant la maladie avec une scotomisation totale de la situation vécue.

La rationalité se traduit par l'acceptation de la maladie, conduite courageuse aussi bien au niveau du patient que de l'entourage. Tel patient, indépendamment de son niveau socio-économique,

accepte la maladie et les contraintes thérapeutiques avec une foi parfois inébranlable vis-à-vis de la médecine. Il est à signaler que parfois la confiance en la médecine s'accompagne d'un doute quant à la conduite pour ne pas dire la responsabilité des médecins. Que de fois le patient confie : « C'est la faute aux médecins que j'ai consulté avant, ils n'ont pas pris au sérieux ce que je leur rapportais ».

Bien souvent, mythe et rationalité interfèrent plus ou moins directement sur le comportement du malade, du médecin et de l'entourage. Cette ambivalence se trouve majorée par la masse d'informations médicales par les médias audio-visuels et journalistiques qui véhiculent et banalisent des notions difficiles à appréhender et pleines de subjectivités.

II- Comportement du malade

Lors du diagnostic, un complot de silence tend à s'instaurer. La famille insiste auprès du médecin pour qu'il ne révèle pas le vrai diagnostic, persuadée de le faire dans l'intérêt du malade tout en « avançant » sa supposée fragilité psychologique. Le jeu peut être, dès lors, faussé, les relations médecin-malade s'avérant conditionnées par l'entourage. La réaction du malade à ce complot est variable. Parfois, il se retrouve réellement trompé, situation néfaste car on risque de le voir refuser des gestes thérapeutiques qui pourraient le sauver. Il arrive aussi qu'il devine et nie le diagnostic, ne posant aucune question, évitant de se mettre en situation d'entendre la vérité : il veut garder un doute mais, en même temps, il reste angoissé. Un certain nombre de comportements et de sentiments peuvent alors se rencontrer.

Le patient veut éviter l'effet-choc, l'effet destructeur de la prise de conscience de l'irréversibilité des choses et de la proximité plus concrète de la mort. La colère et l'agressivité se déclencheront pour se projeter sur la famille, les amis, les médecins et les infirmières. Attitude souvent inacceptable, et résultant d'une profonde révolte contre l'injustice du sort, c'est une manifestation active d'angoisse. Par ailleurs, peut s'installer une tristesse, le malade vit une situation de crise, de perte d'un certain nombre de repères dans son existence, avec un sentiment de séparation ; il se sent coupé de lui et des autres.

L'entourage et l'équipe soignante sont, parfois, agacés par des attitudes obsessionnelles qui renvoient à la «non-confiance» du malade et qui le mettent mal à l'aise, allant jusqu'à provoquer des attitudes «de marchandage», essentiellement avec l'équipe soignante qui doit "promettre" que ...

Enfin, le malade peut demander "la vérité " dans le seul souci de s'entendre dire qu'il n'a pas de cancer. Il arrive aussi, qu'il supporte "la vérité" pour repenser sa situation matérielle et spirituelle. Cette acceptation se comprend de plusieurs façons : la plus noble étant celle de l'acceptation de la mort et de la vie en même temps, le malade se fondant soit sur des convictions religieuses, soit sur des données philosophiques. La réalité n'est-elle pas, en fait, à la fois vie et mort ? La vie ne se présente-t-elle pas comme l'art de naître et de disparaître ? A la veille de sa mort STEVE JOBS, cofondateur de Apple, a bien déclaré dans une interview que « la mort est la meilleure invention de la vie ».

Cette réflexion venant de la part d'un scientifique, est d'une très grande richesse, elle met en exergue la dualité sciences médicales (exactes ou expérimentales) et création humaine (divine ou biologique). Cette notion ne doit pas verser vers ou dans le fatalisme, en particulier dans le monde arabo – musulman. Que de malades arrivent à dépasser des situations conflictuelles lors d'un premier traitement, mais s'effondrent un jour à l'annonce de l'apparition d'une métastase. L'invocation fataliste résonne alors: c'est la volonté divine, c'était écrit (Mektoub !).

III- Comportement du médecin

Le médecin se retrouve, de même, dans une situation ambiguë et ce, d'autant plus qu'il «peut entrer dans le jeu» parce que lui aussi, est en situation d'avoir peur du cancer. Cette peur résulte des échecs antérieurement subis et de la connaissance d'une maladie qui se présente souvent comme déroutante.

La question essentielle à laquelle se trouve constamment soumis le médecin, quel que soit le nombre d'années d'expérience qu'il possède est

celle de dire la « vérité » au malade. S'il donne le diagnostic, il pense faire un geste utile et positif en dédramatisant la maladie, et en expliquant le programme thérapeutique (astreintes matérielles et corporelles). Le thérapeute cherche, alors, à remettre le malade dans un monde de rationalité et de solidarité, au lieu de le confiner dans une ambiance de silence et de mensonge. Cette attitude louable peut nuire aux patients que l'on dit fragiles, d'autant plus qu'ils sont, eux aussi, soumis à l'environnement. Dans les cas heureux, où un dialogue franc est établi entre le médecin et le malade, il existe une confiance mutuelle (appréciée par les deux partenaires) qui est le garant de l'établissement d'un programme thérapeutique, alors parfaitement respecté. Cette situation constitue, pour le médecin, une expérience irremplaçable qui lui permet d'aborder avec sérénité les différents cas qui lui sont soumis. Dans le cas où la " vérité" est occultée, il n'existe pas de rapport clair et confiant, et le malade ne comprend pas alors l'importance des moyens mis en œuvre, l'acharnement du médecin et les réactions incompréhensibles de son entourage. Que dire du dilemme imposé au thérapeute quand le malade consulte avec la notion de ne pas avoir de cancer, notion transmise par le premier médecin consulté.

Une fois le diagnostic établi, le médecin se trouve confronté à la décision de la méthode thérapeutique à entreprendre, méthode qui est fonction des possibilités techniques et matérielles en particulier, et des orientations des différentes écoles et protocoles. Il découlera de cette décision la notion de pronostic qui est la plus demandée, voire la plus exigée par la famille. Le malade va –t-il guérir ?

Les différentes contraintes peuvent faire vaciller le traitement entre une décision dite "radicale" ne prenant pas en considération l'intégrité corporelle et psychique du malade et une décision "douce", moins ambitieuse que la première, mais le plus souvent plus humaine. Bien entendu, le pronostic qui en résultera, dépendra du traitement choisi.

Le médecin se trouve malheureusement, dans beaucoup de situations, appelé à opter pour un traitement dit «palliatif» en vue d'améliorer la qualité de la survie de son patient. Les relations médecin-malade deviennent intimes, s'opérant sur une interdépendance qui, au fur et à mesure de l'aggravation de la maladie, se révèlera insupportable pour le praticien. L'investissement consenti de part et d'autre s'avère intolérable et l'on ne peut que citer

SENEQUE : "Le médecin reçoit bien le prix de sa peine, mais le prix de son cœur lui reste dû".

On a bien souvent tendance à se pencher sur le malade cancéreux, on s'intéresse à son vécu, ses représentations, ses angoisses, son comportement, ses relations avec l'entourage familial, social et médical, en somme à son profil psychologique et social. Mais, on se demande rarement ce qui se passe du côté du soignant, si ce n'est qu'on observe son comportement dans sa relation avec le soigné, et surtout qu'on exprime ce que celle-ci devrait être.

Quelle est sa représentation ? sa perception de la situation ? le soignant est autant impliqué et concerné par le problème du cancer que son malade. En conséquence, son vécu est déterminant pour le type de relations qu'il établit avec son patient et, par-là, pour la qualité de la prise en charge thérapeutique et psychologique.

En effet, qui de nous n'a pas connu un patient refusant de poursuivre son traitement et se laissant mourir, après aggravation de son état, parce qu'à tel moment, il s'était senti abandonné ou « rejeté » par ses soignants. C'est dire, en fait, toute l'importance de ce qui se passe entre le soignant et le soigné, toute la valeur de tous les échanges et de toutes les interactions qu'ils opèrent, tous deux, consciemment mais aussi, et surtout, inconsciemment.

L'expérience donne à réfléchir à propos du soignant, de son vécu, de ses agissements, de ses représentations face à cette maladie à laquelle il est confronté en permanence. Plusieurs questions méritent d'être posées . La première s'intéresse à ce qu'évoque le diagnostic d'un cancer dans l'esprit du soignant : inquiétude, peine et compassion sont les principales attitudes, attitudes toujours très chargées émotionnellement et montrant à quel point le soignant se voit, dès le début, profondément impliqué au niveau de l'affect. La deuxième question pose le problème de la communication du diagnostic au malade. Les avis sont très partagés entre le «oui» et le «non» catégoriques. L'attitude plus nuancée,

pour la majorité, prend en compte la personnalité du malade, son instruction, son milieu social ….

D'une façon globale, la communication du diagnostic reste soumise à des préalables, voire à des conditions.

"Révéler le diagnostic de cancer à un malade, c'est un peu renoncer à notre aura, à notre autorité médicale, c'est lui avouer notre impuissance, c'est un peu nous l'avouer à nous-mêmes". Le cancer est un mythe et le dire au malade nous culpabilise d'une certaine manière ; c'est pour cette raison que certains soignants préfèrent se taire. Cette attitude se veut d'ailleurs très rationalisée : "Je ne peux pas le dire au malade, il risque de très mal réagir", dirons-nous. Mais, en réalité, qu'en savons-nous ? Nous ne faisons que protéger nos propres craintes et sentiments, et puis nous finissons par nous cantonner dans un demi- silence.

Quand il s'agit de nous, par contre, nous voulons "savoir", nous ne sommes plus en position d'accusé, nous sommes la victime . Nous avons tous les droits, y compris et surtout celui de régresser, de nous laisser aller, de nous faire prendre en charge. Là non plus, nous n'échappons pas à la rationalisation et nous dirons : " Oui, je veux savoir, afin de prendre mes dispositions, ou de préparer l'avenir , ….

IV- L'entourage

Il s'agit là d'un domaine particulièrement mouvant dans lequel les idées évoluent d'une façon cyclothymique, en fonction des expériences acquises et du vécu. Le bouleversement que la mort apporte dans la vie fait émerger une remise en question qui conditionne le comportement de l'entourage. La maladie va instaurer de nouvelles relations car elle change l'attitude du malade. Dans un couple où le conjoint - qui était l'élément fort de la famille - devient dépendant, l'autre va se trouver désorienté par ce nouveau mode de relations ; et ceci d'autant plus tragiquement quand s'imposera un traitement portant atteinte à l'intégrité corporelle. La réaction du couple est fonction de son niveau intellectuel mais surtout affectif, de son niveau d'acception de la maladie, de son niveau d' éducation et du traitement proposé.

Sur ces données, vont se greffer, pour interférer, les attitudes du personnel médical et para-médical. Le personnel para – médical, en côtoyant des malades graves, fait face à ses propres angoisses, ses propres frustrations, ses propres difficultés et ses propres interrogations. Le rôle du personnel para – médical se révèle, débordant de responsabilités.

Encore faut-il réfléchir aux moyens qui lui sont donnés, moyens matériels et moraux.

Les problèmes issus des aspects psychologiques liés au cancer se présentent comme particulièrement intéressants à connaître et à étudier, puisqu'ils agissent d'une façon essentiellement négative ; dans notre société, de multiples enquêtes prospectives doivent être menées et ce, avec toutes les compétences concernées.

V- De l'hospitalisation

Le cancer a toujours présenté un caractère mythique. Comme la peste autrefois, il est entouré d'un tabou et de croyances plus ou moins erronées, on n'ose pas prononcer son nom, il reste» innommable». Il ne peut que signifier incurabilité, il est douleur et résistance aux médications, il implique isolement et abandon ; on peut le croire contagieux et on le considère comme une maladie honteuse.

Les réactions du patient sont diverses et dépendent de sa personnalité : de la vision lucide de la réalité jusqu'à la scotomisation totale, en passant par un grand nombre de positions intermédiaires. Ceci d'un malade à un autre et, pour un même malade, d'un moment à un autre. Ces réactions s'avèrent exacerbées lors de l'hospitalisation qui représente souvent, pour le malade, une épreuve morale traumatisante.

L'hospitalisation est ressentie par le malade de différentes manières selon la durée de son séjour, la gravité de sa maladie et sa capacité d'adaptation. Il se sent atteint dans la possibilité de maîtriser ce qui lui arrive. Angoissé, diminué, séparé brutalement de son entourage, de son univers, soumis et condamné à l'ennui, voire à l'angoisse : telles sont, bien souvent, les sensations du malade face à un monde de "vivants" allant et venant, voyant et voulant. Relégué

dans un univers de petits, de passifs où il se perd dans ses pensées.

Dès son admission à l' hôpital, le malade est entouré de gens qui représentent, pour lui, un effroi manifeste mais qui reste souvent caché. Son hospitalisation passe par un rituel : Admission, Administration...jusqu'au contact avec le surveillant ou l'infirmier qui lui indique sa place. Dès lors, le malade devient un numéro de lit parmi d'autres et puis, aussi il se retrouve, symboliquement, réduit à une maladie ...c'est à dire que tel numéro c'est un sein, cet autre, c'est un rectum, celui- ci, c'est un col ... Tout de suite, s'établit un contact avec les autres malades qui deviennent des compagnons d'infortune. Selon la durée du séjour, se créeront des liens symboliques au sein de l'unité. L'unité se révèle une cellule familiale à l'intérieur de laquelle toutes les figures masculines sont assimilées à des images paternelles mais autoritaires, alors que les figures féminines sont, elles, assimilées à des images maternelles sécurisantes.

Les patients, déjà en position de régression à cause de leur maladie et de leur hospitalisation, se mettent inconsciemment dans des positions infantiles et il se crée entre eux des liens de solidarité et, surtout, de complicité vis à vis d'un ennemi commun , la maladie, et vis-à-vis des soignants tout à la fois craints et aimés. La communication malade- malade s'établit, autorisant des interactions et des échanges multiples. Les liens existant entre les malades sont très bénéfiques car ils leur permettent d'atténuer leurs angoisses, de s'accompagner les uns les autres et, par dessous tout, de ne pas se sentir seuls.

Toutefois très souvent, les patients échangent des informations concernant leur maladie qui ne sont pas forcément justes et qui peuvent aller jusqu'à semer la panique chez certains. Le cancéreux évolue vers la résignation et la passivité, sa crainte principale résidant dans le fait de se sentir abandonné, état plus difficile à supporter que la mort. Le malade, entouré par sa famille, voit son angoisse diminuer.

Les soignants se voient également touchés par leur rencontre avec un malade, parce que confrontés à l'image de leur propre mort . Révélant la vérité, ils craignent que le malade se révolte et devienne agressif. Face à sa propre angoisse, le soignant risque de réagir avec des comportements inadéquats, soit en évitant le malade, soit en espaçant les visites, ne répondant plus aux exigences, voire même aux simples demandes des malades.

Le comportement se doit d'être guidé par le fait de se consacrer à "soigner des personnes" et non à "faire des choses". L'intérêt se tourne vers le malade et ne s'arrête pas au " cas", sans visage. Une telle conception rend le travail plus significatif, plus riche en dimensions humaines. Une telle conception demande un travail de groupe. Les tâches étant complémentaires, tous les intéressés forment un groupe d'alliés, unis dans un contrat commun, tournés vers un objectif défini et conscients des possibilités d'action des collègues. Le respect des apports spécifiques de chacun permet de coordonner les actions au moyen d'excellents canaux de communications et de dialogue.

L'hôpital le plus humain s'avérerait celui dans lequel le malade se verrait entouré par des soignants épanouis dans leur travail, disponibles pour comprendre ses soucis et répondre à ses besoins; la relation malade-soignant y serait créée par l'élaboration et la réalisation concertée d'un véritable "programme".

Humaniser l'hôpital revient à faire progresser la «qualité d'être» comme la «qualité du vécu» de ceux qui y travaillent et qui y séjournent. La «qualité d'être» consiste en une disposition à l'écoute, au respect et à la valorisation d'autrui et aussi en un comportement inspiré par ces valeurs.

Peut-on humaniser un milieu de plus en plus technologique, dans lequel le médecin devient un prestataire de service ? L'humanisation des hôpitaux reste problématique et d'autres voies sont à rechercher. Les expériences de l'hospitalisation de jour sont, à cet égard, éloquentes. Le malade bénéficie de gestes techniques durant une certaine fraction de la journée et puis il retrouve sa famille pour vivre pleinement au sein de son entourage.

Cette nouvelle voie d'approche, certes encouragée par les pouvoirs publics en raison de sa rentabilité économique, exige toutefois une symbiose d'action au sein du couple médecin-entourage. Une proximité

d'action médicale qui consacre plus de temps à un malade (contrairement à ce qui se passe lors de la visite à l'hôpital) et ce, en accord avec des proches disponibles et offrant un accueil adéquat à domicile. Tout un programme !

VI- Tradipraticiens…

On ne peut terminer le chapitre sur la psychologie du cancer sans soulever le problème des

«tradipraticiens».

En 1996 au centre d'oncologie Ibn Rochd, une étude prospective a été menée à propos de la place qu'occupent les tradipraticiens au sein de la population atteinte de cancer ; le but étant de cerner l'impact de cette pratique. Sur 200 personnes questionnées, 122 ont reconnu avoir recours à des thérapies dites traditionnelles. La population intéressée comptait 65% d'analphabètes, 25% d'un niveau d'instruction primaire et 10% d'un niveau secondaire et supérieur. Différents paramètres ont été étudiés : épidémiologie des maladies, traitements institués, niveaux socio-économiques… En ce qui concerne les thérapies traditionnelles, ont été précisés les dates, le type de «traitement», les motivations, le retentissement sur les traitements médicaux (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie), le degré de satisfaction…

Les résultats enregistrés ont montré que la thérapie traditionnelle avait été pratiquée dans 45% des cas avant, 32% pendant et 23% après le traitement médical. L'orientation avait été faite dans 59% des cas par l'entourage et 38% par le malade lui – même, et seulement dans 3% des cas par d'autres malades. Les motivations avancées permettent de noter que dans 35% des cas, les raisons ont été pécuniaires, les bilans et les traitements présentant un coût élevé. Dans 56. 5% des cas, à l'attitude fataliste s'ajoutaient les difficultés d'éloignement et d'accès aux hôpitaux.

Seuls 8. 5% des cas prétendaient faire confiance aux tradipraticiens. Le degré de satisfaction s'est révélé bon dans 11% des cas et nul dans 65%.

Les conclusions tirées de cette prospection sont les suivantes :

- Une large partie de la population a recours aux tradipraticiens (122 sur 200)
- Les difficultés d'accès aux soins sont le facteur le plus évoqué.
- La hantise du cancer, l'incurabilité et les désagréments physiques des traitements n'ont pas, souvent, été évoqués comme motifs.

Toutefois, lors de cette étude, un certain nombre de difficultés ont été rencontrées. Les patients ont montré une certaine tendance à minimiser la fréquentation des tradipraticiens, à manifester de la méfiance vis-à-vis du corps médical avec, parfois, de la réticence à accepter de participer à l'enquête, de peur de révéler aux médecins le fond de leurs pensées.

Peut- être que d'autres enquêtes devraient être menées, mais plutôt par le corps para-médical, moins «scientifique» et plus «proche» des malades.

L'objectif des enquêtes sera de déterminer les raisons profondes du recours à la médecine traditionnelle, recours très probablement expliqué par les problèmes pécuniaires, par la (mé) confiance en la médecine dite moderne et ce au vu des anciens malades traités mais non « guéris », par l'incitation et la publicité des charlatans « capables » de guérir le cancer.

La meilleure perception de la maladie cancéreuse ne peut être favorisée que par des informations audiovisuelles responsables. Que des fausses «informations» sont véhiculées par des professionnels de la médecine traditionnelle dont les vertues sont vantées médiatiquement et sans oublier les conseils hygieno – diététiques se rapportant aux cancers par certains vétérinaires !

VII- Conclusion et perspectives

L'influence des facteurs psycho-sociaux sur l'incidence et/ou la progression du cancer a été présente, étudiée, affirmée par certains, niée par d'autres.

Au cours des dernières décennies, la relation cancer-psychisme a fait l'objet de nombreuses recherches se rapportant aux influences psycho-

biologiques, aux conséquences de la détection précoce, de la relation stress-cancer, de l'adaptation de la personnalité à la maladie, du soutien social...

Les aspects psychologiques ont longtemps été dominés de façons mythiques par l'environnement proche ou lointain du patient, le cancer induisant des influences négatives. La relation médecin/malade est plus que jamais la garantie d'une protection du malade contre des influences pouvant compromettre des traitements efficaces et bénéfiques. Désormais cette relation sera une affaire de confiance qui s'adresse à une conscience doublée d'une compétence.

La problématique psycho-oncologique à l'avenir est de s'interroger aujourd'hui sur les conséquences psychologique et sociale, immédiate et différée, des traitements administrés et surtout des expériences vécues.

Les maladies cancéreuses sont devenues des maladies chroniques associés à un avenir incertain, alors qu'hier, elles étaient bien souvent fatales. Le traitement du cancer a progressé ces dernières décennies, la guérison est aujourd'hui de l'ordre du possible. Les traitements de plus en plus efficaces restent cependant inconfortables induisant des effets secondaires, ils doivent de plus en plus s'intégrer dans une rationalité et ce aux dépends et loin de toute représentation mythique.

Références

1- Laxenaire. M, Chardot. C, Bentz. L
Quelques aspects psychologiques du malade cancereux
La presse médicale 1971, 79, n° 54

2- Ravazi. D.
Aspects psychologiques associés au diagnostic et au traitement des affections cancéreuses.
Acta psychiatrica Belgica, 88, 1988 3- Ravazi. D, Delvaux. N Psycho – oncologie Masson, 1994

4- Revidi. P. Réactions psychologiques aux affections somatiques graves.
E. Med. Chir. Paris, Psychiatrie, 1994 5- Tubiana. M.
Le cancer Hier, aujourd'hui, demain Editions Odile Jacob, 1998

Cancers : Des approches psychologiques aux différents aspects psychopathologiques

M.A EL IDRISSI1, A. Tahri2, N. Bouras2, A. Ammor2

1 Professeur en psychiatrie, Pédopsychiatre, Marrakech
2 Clinique spécialisée Menara, Marrakech

En pratique clinique quotidienne, nous sommes régulièrement sollicités par les patients qui présentent un cancer.

Parfois, dans notre contexte, nous constatons que les circuits de soins qu'ils avaient empreintés manquent de clarté voire de cohérence.

Sensibles aux enjeux de ces rencontres, nous nous sommes inscrits dans une approche collégiale et pluridisciplinaire afin d'ajuster à chaque fois nos modalités d'action. De ce fait, la présence d'un psycho-oncologue au sein d'une équipe soignante en oncologie nous semble indispensable.

Nous estimons que le cadre thérapeutique et l'espace d'écoute ainsi proposés sont une exigence éthique et déontologique pour donner à ces patients, non pas une place à part mais une place à part entière.

Rencontre avec Oum Hani et sa résonnance…..

« Ma vie est finie, Je vais mourir… »

Tels sont les mots d'une dame qui est venue nous consulter …..

Ce cri « d'anéantissement » révèle et résume à lui seul un vécu de souffrance et d'errance, un sentiment mitigé où se mêlent à la fois le désespoir, la culpabilité, la révolte et la résignation.

Ce cri comme modalité de rencontre, nous l'avons accepté et loin de fermer la relation, il va l'ouvrir. En effet, en l'invitant à s'asseoir, elle va nous conter son histoire.

La maladie cancéreuse a fait effraction dans sa vie et s'est abattue sur elle, comme la foudre, produisant un traumatisme qui n'a jamais pu se dire, se mettre en mots….

Son histoire est somme toute comme celles de tant d'autres patients présentant un cancer, marquée parfois par un long « parcours du combattant », un véritable chemin de croix.

Notre travail va consister à en éclairer quelques sentiers, quelques aspects centrés sur les réactions psychopathologiques qui peuvent parfois gêner voire entraver la mise en place d'une prise en charge appropriée.

Impact de la maladie sur les patients : une véritable rencontre traumatique…

Les patients vont exprimer leur souffrance et vont réagir chacun à partir de leur propre histoire.

Qu'il s'agisse d'une découverte fortuite ou à l'issue d'une longue démarche diagnostique, l'impact de la maladie va produire une série de réactions qui ne sont pas linéaires dans le temps et dont les principales peuvent se résumer comme suit :

Tout d'abord un effet de sidération, véritable incapacité de penser, qui aura pour conséquence de lutter contre les pensées traumatiques (l'handicap..) et celles interdites (fantasme de mort ou d'abandon). La maladie viendra donner corps à quelque chose d'irreprésentable, de l'ordre de l'horreur. Aucune représentation ne permet de donner forme à cet évènement catastrophique ou plutôt les représentations qui viennent à l'esprit sont tellement intolérables qu'elles sont aussitôt chassées, refoulées, laissant place à un vide innommable.

Passé ce premier temps d'immobilisation de la pensée, d'autres réactions vont apparaitre au centre desquelles on peut repérer un déni actif ou passif de la maladie. Cette grande désillusion réalisera alors une véritable blessure narcissique.

C'est une atteinte aux mythes qui fondent la structuration de la personnalité des patients (invulnérabilité, immortalité). L'éclatement de ces mythes est souvent vécu dans un état d'effondrement induisant des sentiments où on retrouve pêle-mêle la colère, la tristesse, la culpabilité, l'agressivité, le désespoir voire même la révolte, avec une recherche de responsable ou désignation d'un bouc émissaire.

La maladie cristallisera alors pour les patients l'acharnement du destin et la malédiction vécus dans la honte et la culpabilité. Cette culpabilité, par ailleurs inévitable, peut se révéler toxique. Cependant, elle s'avère indispensable pour permettre aux patients d'atténuer l'impact traumatique de la maladie et de s'approprier l'expérience en tant que sujet et non victime de celle-ci. Elle va mettre en selle la fonction subjective par le début d'une acceptation et de mise en route d'un processus d'action face à la maladie.

Impact de la maladie sur la famille :

Le cancer est une pathologie qui implique profondément le cadre tout entier de la vie du malade. Cette situation met à l'épreuve non seulement la résistance psychologique du patient mais aussi celle de son entourage. En effet, les membres de la famille sont les personnes qui participent le plus à ce drame. Dans notre contexte, l'occurrence du cancer est vécue comme une véritable catastrophe avec des manifestations anxieuses intenses aggravant l'angoisse du patient et entravant même l'acceptation de la maladie voire la mise en place des traitements proposés par les soignants. Ces réactions peuvent produire des ambivalences dans l'interaction avec le patient. Il peut se trouver alors tantôt l'objet d'une hyper protection ou tantôt celui d'un rejet, voire se sentir refusé ou abandonné. Ainsi, les patients atteints de cancer peuvent vivre des expériences isolées de culpabilisation et de refus. Cela est fréquemment dû à la tentative échouée de leurs proches à lutter contre leur propre sentiment de culpabilité et leur incapacité à communiquer d'une manière appropriée et aidante envers le malade.

Le rôle du médecin traitant qui est en relation avec les familles des patients cancéreux est particulièrement délicat et dépasse le rapport médecin-patient déjà complexe en soi. C'est dire l'importance de la relation médecin-patient-famille.

Face à cet évènement, il est donc indispensable de tenir compte des réactions de l'entourage. Celles-ci dépendent, dans une large mesure, de l'organisation familiale précédente et de la personnalité des individus qui la compose. En effet, l'adaptation émotionnelle des patients est d'autant plus forte que la relation avec la famille est solidaire et harmonieuse. Ses membres doivent bénéficier d'un soutien et d'un accompagnement psychologique régulier.

Impact de la maladie sur les soignants :

Médecins, nous sommes parfois confrontés dans notre exercice à des situations qui ébranlent nos repères théoriques et remettent en question le sens et la finalité même de notre pratique.

Thérapeutes, notre mission principale est de soulager les souffrances qu'elles soient physiques ou psychologiques mais tout en ménageant les particularités et les singularités de nos patients. Or s'il y a une situation qui traduit avec le plus d'acuité cette singularité, c'est bien celle de la maladie cancéreuse. Son occurrence va bouleverser les schémas habituels de nos démarches et va susciter en nous, tantôt un engouement et un engagement non réglés, tantôt un sentiment d'échec, d'impuissance et d'une attitude de démission escapiste.

En effet, soignants, nous ne sommes pas exempts des effets délétères de la rencontre avec une maladie à pronostic péjoratif. Celle-ci peut perturber notre capacité de penser et donc notre spontanéité. Nous nous retrouvons alors souvent pris dans des mouvements paradoxaux oscillant entre une tendance à la surprotection (avec l'illusion d'une toute puissance réparatrice) et une tendance de rejet où notre regard sera orienté exclusivement sur les symptômes du corps excluant même l'aspect relationnel. L'écueil de ces deux attitudes résultant d'un mauvais positionnement (soit trop près soit trop loin) va cristalliser le soin autour de la maladie plutôt que de participer à l'émergence du sujet dans sa globalité.

Il est donc essentiel d'être attentif à ce qui se joue en nous dans la relation médicale et de se départir de

cet état psychique pour pouvoir penser la maladie et le soin à mettre en place.

De L'annonce à la prise en charge

« Ma vie est finie, je vais mourir .... Et pourtant je veux vraiment vivre ! »

En acceptant la position que nous a assignée cette patiente de médecin « dépositaire et témoin d'une souffrance innommable », nous avons pu lui permettre, en lui indiquant un siège, de prendre place. Place à partir de laquelle elle a pu aborder non sans peine son expérience dans une relation intersubjective authentique.

Cette relation médicale, riche et complexe, est le lieu où viennent s'exprimer des motivations conscientes et inconscientes aussi bien des soignés que des soignants. Il est indispensable d'en avoir bien conscience et de ne pas méconnaitre le poids que peuvent avoir, sur les patients, les mots et les attitudes.

Ainsi, nous nous sommes peu à peu inscrits dans une relation médecin – malade et écartés de la première demande pour nous engager dans celle qui fait le fondement de notre mission : le soin. La pierre angulaire de ce soin est d'abord l'annonce qui ne peut s'inscrire que dans le cadre d'une véritable rencontre.

En effet, la consultation d'annonce est primordiale. Au préalable, elle doit être préparée avec un temps suffisant pour expliquer au patient et à sa famille la maladie, son pronostic ainsi que les différentes étapes du traitement et ses effets indésirables.

Cette consultation est capitale. Elle conditionnera les réactions et les attitudes du patient face à la maladie. Elle est le socle qui lui permettra son acceptation et son adhésion aux soins proposés. L'information qui y est véhiculée se doit d'être claire, compréhensible et accessible, adaptée aux réactions de chacun. Elle se doit d'être authentique évitant le pessimisme et le leurre. Délivrée, le cas échéant, de manière progressive et empathique, le soignant devra vérifier à chaque fois la façon dont elle a été comprise.

Références

1. Delahousse. J.
   Du sens de la maladie aux symptômes du médecin.
   Psychologie médicale. 19. 7, 1987

2. Guex. P.
   La famille face à la souffrance du cancereux.
   Psychologie médicale. 22. 3, 1990

3. Higgins. R.-W.
   La mort et la question éthique.
   Psychologie médicale. 22. 3, 1990

4. Revidi. P.
   Réactions psychologiques aux affections somatiques graves.
   E. Med. Chir. Paris, Psychiatrie, 1994

5. Cottraux. J.
   La force avec soi.
   Pour une psychologie positive.
   Odile Jacob, 2007, octobre 2010.

Les essais cliniques en oncologie

H. Mrabti, H.Abahssain, S.Lannaz, M.Mokrim, FZ.Zakkouri, I.Elghissassi, S.Lkhoyaali, S.Naciri, S.Najem, S.Ouguellit, S. Boutayeb, K. Slimani, Y. Sbitti, I. El Ghissassi, Y. Bensouda, H. Errihani
Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat

Introduction

La recherche clinique consiste en des études organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales.

Les essais cliniques sont : la manière de valider chez l'homme les progrès de la recherche par des études visant à améliorer la prévention, le dépistage, le diagnostic ou le traitement. Ils sont réalisés suivant une méthodologie rigoureuse, validée internationalement, préservant la sécurité des sujets de la recherche, de façon à fournir des résultats indiscutables et qui seront intégrés dans la pratique médicale

Le développement d'un nouveau traitement nécessite, avant son autorisation de mise sur le marché (AMM), son évaluation dans des essais cliniques thérapeutiques prospectifs: Phase I/o, II et III.

Leur objectif est de fournir des données suffisamment fiables concernant la dose, la toxicité (phase o/I), l'efficacité (phase II) afin de justifier leur utilisation en pratique clinique. L'étape ultime des essais thérapeutiques consiste en la comparaison du nouveau traitement au traitement standard (phase III), laquelle aboutir à une AMM. Les essais de phase IV sont des essais post-AMM, essentiellement des essais de pharmacovigilance.

Il s'agit d'un processus long et coûteux, avec un faible taux de succès (une seule molécule aura l'AMM sur 1000 découvertes), d'où la nécessité d'une méthodologie rigoureuse.

Bien évidemment avant de monter un essai clinique, une revue de la littérature disponible doit être effectuée afin de connaître l'état de l'art concernant la molécule à investiguer.

Des nouveaux designs d'essais cliniques ont vu le jour ces dernières années pour pallier au processus long et coûteux des essais cliniques classiques mais aussi pour s'adapter à l'émergence de la médecine de précision qui consiste à traiter par des thérapies ciblées en se basant sur des biomarqueurs moléculaires.

I- Éléments précliniques essentiels

Avant de tester les molécules dans des essais cliniques chez l'homme, l'étape préclinique est essentielle, elle se pratique au laboratoire sur des modèles animaux ou sur des cellules in vitro.

Elle permet de fournir des informations concernant :

- La toxicologie du produit découvert : notamment avec des études faites sur les animaux, à la recherche de la dose létale, mais également des effets toxiques sur la cible hématopoïétique, le foie, le cœur, le rein, le système nerveux central (SNC)...
- La pharmacologie du produit testé, qui va servir de screening à la recherche de substances actives du point de vue pharmacologique en utilisant des séries de tests in vitro
- La production de la substance en quantité suffisante
- La formulation : il est essentiel que les modalités d'administration chez l'homme aient été bien évaluées chez l'animal.
- Le risque de toxicité locorégionale motivant une voie centrale

Néanmoins, l'étape préclinique demeure insuffisante, notamment à cause des discordances

pharmacocinétiques et toxicologiques entre les espèces.

II- Essais de phase I

A- Introduction

Il s'agit du premier passage chez l'homme d'un composé qui a été étudié pendant des années dans les laboratoires de recherche.

L'objectif principal est celui d'identifier les doses d'utilisation dans des conditions de sécurité satisfaisante pour les développements ultérieurs en phase II et III.

Elles doivent être conduites avec beaucoup de rigueur et de manière à optimiser au maximum les chances de réussite de la molécule ultérieurement (une molécule peut s'arrêter en phase I).

B- Objectifs de la phase I

L'objectif primaire est de recommander la dose d'utilisation de la molécule, en mesurant deux paramètres essentiels : la dose maximale tolérée (DMT) et la toxicité dose –limitante (DLT).

Les objectifs secondaires sont multiples :

- Décrire les toxicités (aigues +++)
- Déterminer la pharmacologie clinique de la molécule chez l'homme (pharmacocinétique : PK et pharmacodynamique : PD)
- Préciser un effet sur une cible bien définie, pour les thérapeutiques ciblées
- Avoir des informations préliminaires sur l'activité anti-tumorale

C- Patients éligibles

Les patients inclus dans des essais de phase I présentent les caractéristiques suivantes :

- Un cancer évolutif et pour lequel il n'existe aucune alternative thérapeutique standard
- Population hétérogène : localisations tumorales différentes
- La cible toxique potentielle aux traitements proposés (hématologique, fonction rénale, hépatique, cardiaque) ne doit pas avoir été altérée ni par la maladie ni par les traitements antérieurs.
- Pas d'obligation à une cible mesurable.
- Un Index de Karnovsky ≥70%
- Une espérance de survie estimée ≥ 12 semaines
- Pas d'autres cancers évolutifs (sauf carcinome in situ du col ou baso-cellulaire de la peau)
- Pas de grossesse, contraception orale efficace (pour les femmes en période d'activité génitale)
- Consentement libre et éclairé

D- Construction de l'étude

Il existe un équilibre à trouver entre une toxicité acceptable et l'ambition d'avoir une dose recommandée efficace.

La sélection de la dose départ, les schémas d'escalade de doses ainsi que le nombre de patients à inclure obéissent à des règles précises et prédéfinies, qui sont retrouvées dans la majorité des essais cliniques de phase I.

1- Recherche des objectifs de la phase I

La toxicité dose-limitante (DLT) correspond à la toxicité considérée comme inacceptable (selon les critères du National Cancer Institute (NCI) common terminology criterion for adverse events (CTCAE) : hématologique grade 4 (x 5-7jours), non-hématologique grade 3 réversible (foie, rein, SNC) ou non-hématologique grade 2 irréversible (poumon, rein, SNC).

La Dose maximale tolérée (DMT) correspond à la dose pour laquelle survient une DLT, dans une proportion prédéfinie de patients : 2/3 ou 2/6. Le niveau de dose en dessous de la DMT correspond à la dose recommandée pour l'essai de Phase II.

2- Sélection de la dose de départ

La sélection de la dose de départ se fait sur la base toxicologique préclinique (rat/souris ou chiens). Classiquement pour un cytotoxique il s'agit du 1/10ème de la dose qui entraîne une toxicité létale chez 10% des souris (LD10) ++ ou 1/6ème de la dose si le chien est le spécimen le plus sensible

3- Schémas d'escalade de dose

Les schémas d'escalade de dose disponibles sont empiriques ou basés sur des études statistiques.

La méthode la plus classique est la technique de Fibonacci qui est fixe (100%, 66%, 50%, 40%), la plus utilisée est la technique qui consiste à augmenter de 100% les doses jusqu'à une toxicité minimum qui ralentit secondairement l'escalade, la technique du

« Continual Reassessment Method » qui permet des escalades à partir d'un seul malade en réunissant les informations pharmacologiques et toxicologiques.

4- Nombre de malades par niveau de dose (voir Tableau I)

Une même dose sera administrée à 3 malades.

Ensuite il sera décidé :

- D'élargir la cohorte à 6 patients si un patient présente une DLT
- Passer au 2ème niveau de dose si aucun patient ne présente de DLT
- Passer à un niveau de dose inférieur et élargir la cohorte /ou élargir au même niveau de dose si deux patients présentent une DLT

Tableau I : règles d'escalade de dose

Toxicité dose-limitante	Décision d'escalade
DLT 0/3	passer à un 2ème niveau de dose chez 3 autres patients Si 0/6 →dose recommandée
DLT 1/3	Expansion du niveau de dose à 6 patients. • Si pas d'autre cas de DLT, passer au 2ème niveau de dose Si ≥1 DLT (≥2/6 patients) → dose recommandée
DLT 2/3	passer à un niveau de dose inf et élargir cohorte /ou élargir au même niveau de dose (DLT: 2/6)

E- Paramètres de suivi et d'évaluation des essais de phase I

Le suivi des patients en essai de phase I doit être très rapproché, le plus souvent hebdomadaire, afin de guetter les toxicités ainsi que la progression de la maladie (critère d'arrêt de l'essai de phase I).

Le suivi doit être biologique : paramètres hématologiques, biochimiques, paramètres permettant d'évaluer une toxicologie annoncée. Une éventuelle évaluation pharmacocinétique du médicament (par prélèvements sanguins) sera également réalisée.

L'évaluation de l'évolutivité de la maladie doit être à la fois clinique, biologique et radiologique.

III- Essais de phase 0

Le modèle des essais cliniques thérapeutiques en oncologie phase I/II/III remonte aux années 1960s. Néanmoins le faible taux de succès ainsi que le coût majeur de développement de nouveaux agents à cible moléculaire (thérapeutiques ciblées) ont exigé la réévaluation du paradigme standard du développement des agents anticancéreux.

Constatant l'absence de modèles précliniques prédictifs, l'allongement des délais et les coûts élevés gênant la découverte des drogues anticancéreuses, la Food and Drug Administration américaine a élaboré l'«Exploratory Invertigational New Drug (IND) Guidance » pour ouvrir de nouvelles voies

réglementaires permettant d'améliorer le processus de développement de médicaments. C'est ainsi que l'entité phase 0 a vu le jour.

A- Définition

Il s'agit d'essais cliniques exploratoires, pouvant s'apparenter à une phase I précoce.

L'essai de phase 0 consiste en une première administration, à un nombre limité de patients, d'une nouvelle drogue, à dose réduite et pendant une courte période.

L'objectif est la sélection précoce des drogues les plus prometteuses, avec un coût moindre.

Ilreposesurdesétudesdepharmacocinétique(PK), pharmacodynamie (PD) et imagerie fonctionnelle, sans but diagnostique ni thérapeutique

Contrairement à l'essai de phase I, il n'y a pas de recherche ni de la DMT ni de la DLT.

Le pré-requis essentiel repose sur la disponibilité de tests pharmacocinétiques et surtout pharmacodynamiques validés, ainsi que des procédures standardisées de manipulation des tissus pour donner des résultats cohérents.

B- Drogues éligibles Il s'agit de:

- Nouvelles molécules, essentiellement des thérapies ciblées, ayant une action cytostatique prépondérante et une administration per os, continue
- Avec un index thérapeutique large (DLT sera difficile à atteindre), soit un rapport bénéfice / risque élevé
- Ayant des toxicités plutôt chroniques

C- Exemples d'essais de phase 0 :

L'essai de phase 0 peut répondre aux objectifs suivants :

- Evaluer la biodisponibilité chez l'homme (études PD et/ou PK) d'un ou de deux analogues
- Evaluer la distribution et les caractéristiques de liaison chez l'homme (techniques d'imagerie sensibles...)
- Confirmer le mécanisme d'action retrouvé en pré clinique chez l'homme
- Identifier un biomarqueur

D- Construction de l'étude

L'objectif primaire est de rechercher la dose qui va permettre une modulation de la cible.

L'escalade de dose se fait selon l'atteinte du taux plasmatique souhaité ou modulation de la cible

La dose de départ correspond soit à une microdose (exemple : entraînant une saturation récepteur..), ou une dose guidée par la pharmacologie.

IV- Essais de phase II

A- Introduction

Il s'agit de la deuxième étape d'évaluation d'une nouvelle drogue en essai clinique, après avoir déterminé la dose recommandée en phase I.

L'objectif principal est d'estimer l'activité anti-tumorale d'un nouveau traitement dans une population bien définie (un seul type de localisation), afin de déterminer quels traitements peuvent justifier ou non d'une activité antitumorale suffisante pour passer en phase III (IIB)

C'est le minimum requis pour le dossier d'enregistrement d'une nouvelle drogue, notamment pour les procédures d'approbation accélérée (en attente d'un essai de confirmation de phase III)

Des plans expérimentaux performants sont nécessaires pour ne pas éliminer trop tôt une molécule efficace ou au contraire faire passer en phase III, une molécule inefficace.

Les essais translationnels devraient être encouragés, à l'ère des thérapeutiques ciblées.

B- Construction d'un essai de phase II

Un essai de phase II bien élaboré devrait inclure les items suivants : le rationnel de l'étude, la caractérisation de la population à étudier, la caractérisation du critère principal de jugement, le schéma thérapeutique détaillé, le plan statistique.

1- Sélection des patients

a- Patients éligibles

Il faut sélectionner des patients chez qui une réponse est attendue (Performance status non altéré, fonctionnement correct des organes vitaux et éventuellement un bon taux de réponse aux thérapeutiques antérieures). La population de l'étude doit être homogène (concernant la localisation, et de plus en plus la cible). L'échantillon doit être de taille suffisante pour avoir des intervalles de confiance permettant des conclusions fiables (rôle du biostatisticien)

Bien évidemment tous les patients doivent signer un consentement éclairé.

b- Critères de sélection des patients (critères d'inclusion et exclusion)

Les critères de sélection des patients doivent être précis concernant le type de maladie, le stade, la ligne de traitement, l'âge, le sexe, les co-morbidités, le Performance status la fonction des organes, les critères en rapport avec la toxicité spécifique du protocole testé, le statut et la mesurabilité de la maladie

Quelque soit la phase d'essai clinique, sont mentionnés l'absence de causes altérant la compréhension de l'essai, l'absence d'autre cancer évolutif (sauf carcinome in situ du col ou baso-cellulaire de la peau).

2- Critères de jugement des objectifs de l'essai

Le critère de jugement principal retrouvé habituellement dans les essais de phase II est représenté par le taux de réponse objective (avec planification du point critique qui va permettre de poursuivre ou non le développement de la molécule en phase III).

La réponse objective est définie en oncologie par les critères RECIST (response evaluation criteria in solid tumours: version 1. 1).

Les critères de jugement secondaires peuvent être multiples: la description des toxicités, le temps médian jusqu'à progression, le temps médian jusqu'à échec du traitement , la survie globale, la durée de réponse, et bien d'autres paramètres cliniques ou translationnels.

3- Schéma thérapeutique

Le schéma thérapeutique doit être détaillé, précisant la nature du protocole administré, les doses et schéma d'administration, les étapes d'administration des drogues, les pré-médications, les ajustements des doses ou du schéma planifié en fonction des toxicités survenues, la durée du traitement, les moyens de monitoring avant, durant et pendant le traitement.

C- Méthodologie Statistique

L'essai de phase II a un rôle majeur dans le développement d'un nouveau traitement, d'où la nécessité d'un design statistique performant et planifié à l'avance, avant toute démarche pour entamer l'essai.

Le plan statistique est le rôle du biostatisticien, qui va non seulement participer à son élaboration mais également à l'interprétation des résultats.

Les items principaux fixés à l'avance sont l'hypothèse statistique (c'est-à-dire le taux d'activité au dessus ou en dessous duquel la molécule sera considérée d'efficacité suffisante ou insuffisante), la puissance de l'étude, les risques α de faux positifs et β de faux négatifs, ainsi que l'intervalle de confiance. Tous ces éléments permettront le calcul de l'échantillon nécessaire pour confirmer ou retenir l'hypothèse émise.

La majorité des essais de phase II sont des essais à un seul bras, non contrôlés. Deux types de designs peuvent être distingués : le plan à une étape qui consiste à inclure tous les patients en une étape et ne faire l'analyse des résultats qu'au terme de l'inclusion (Fleming design). Le plan multi-étapes , consiste à inclure les patients en plusieurs étapes (2 à 5 étapes), permettant une analyse des résultats en plusieurs étapes, avec possibilité d'arrêter précocement l'étude en cas d'efficacité ou d'inefficacité.

Certains essais de phase II sont randomisés en deux bras de traitement mais l'objectif, contrairement aux essais de phase III, n'est pas la comparaison statistique de 2 thérapeutiques mais la réduction de

certaines sources de variabilité et la limitation des effets de biais de sélection.

D- Conclusion

Les essais de phase II servent de screening pour la phase III. Ils représentent une étape critique dans le développement d'une nouvelle drogue. Néanmoins il ne faut pas surestimer leur relevance car ils s'accompagnent de nombreux biais : la réponse étant un critère qualitatif, d'évaluation souvent difficile.

V- Essais de phase III

A- Introduction

Les essais de phases III sont des études comparatives entre deux groupes (un traitement investigationnnel versus un traitement de référence), par randomisation, c'est-à-dire tirage au sort permettant une répartition aléatoire entre les deux bras de traitement.

Ils ont un impact majeur sur les référentiels, les obtentions d'AMM et par conséquent la pratique clinique.

Ils ont un rôle de confirmation des résultats relatifs à l'efficacité et à la sécurité d'emploi.

La difficulté de leur réalisation réside dans la nécessité d'inclure un nombre important de malades pour conclure avec un faible risque d'erreur. Par conséquents il s'agit d'essais onéreux et longs.

Il s'agit de l'étape ultime du développement d'une thérapeutique, supposant la réalisation préalable d'essais précliniques, de phase I et II, avec des résultats en faveur d'une supériorité et/ou efficacité potentielle du traitement testé.

B- Méthodologie de l'essai de phase III

Un essai de phase III bien conduit, par analogie à l'essai de phase II, devrait inclure les items suivants: le rationnel de l'étude, la caractérisation de la population à étudier, la caractérisation du critère principal de jugement, le schéma thérapeutique détaillé, le plan statistique.

Les critères de sélection (inclusion et exclusion) des patients ainsi que le schéma thérapeutique répondent aux mêmes normes que ceux des essais de phase II, précités.

Néanmoins la sélection des patients dans les essais de phase III doit minimiser le risque de biais entre les deux groupes : les caractéristiques des deux bras de l'étude doivent être les plus proches possibles. La comparabilité est habituellement garantie par le tirage au sort, qui doit être effectué le plus proche possible du début du traitement.

C- Critères de jugement des objectifs de l'essai

Les critères de jugement de l'essai de phase III sont des critères obtenus à plus long terme que l'essai de phase II.

Lecritèredejugementprincipalest habituellement la survie globale

Les critères de jugement secondaires peuvent être multiples : Survie sans récidive, survie sans progression, qualité de vie, réponse objective, toxicité ....

D- Plan expérimental

Les essais de phase III sont des essais randomisés en deux bras, contrôlés. Ils peuvent être réalisés en double aveugle (le médecin et le patient ignorent le traitement) ou en simple aveugle (seul le patient ignore le traitement reçu)

Selon le type de comparaison souhaité, il s'agit d'études de supériorité ou de non-infériorité. Ces dernières doivent au moins rechercher une supériorité sur un critère secondaire (tolérance, qualité de vie, coût. efficacité...).

La comparaison peut se faire de manière parallèle: les patients sont inclus durant la même période dans les 2 groupes et suivis dans les mêmes conditions. Les deux groupes peuvent être comparés selon un plan factoriel, qui teste simultanément l'effet de plusieurs traitements et de leur association. Dans les essais en Cross-over, le patient reçoit le traitement à étudier puis le traitement de référence ou vice-versa.

Le rôle du biostatisticien est crucial, il doit fixer en collaboration étroite avec le clinicien tous les éléments précités, en plus de la puissance de l'étude, les risques α et β, l'intervalle de confiance ainsi

que l'hypothèse statistique, en vue du calcul de l'échantillon de l'étude.

Les paramètres de stratification (âge, sexe…), garantissant une comparabilité des deux groupes doivent être également prédéfinis.

Les analyses intermédiaires et en sous-groupes doivent être prévues dès le départ.

E- Conclusion

Les essais de phase III doivent répondre à des règles strictes car leur impact se fait directement sur la prise en charge pratique des patients.

VI- Essais de phase IV

Les essais de phase IV sont réalisés en post-AMM. Ce sont des études de populations plus proches de la pratique médicale que dans les études pivotales

Leur objectif est d'évaluer les pratiques cliniques.

Il peut s'agir d'essais de pharmacovigilance évaluant la tolérance d'un traitement ayant déjà obtenu l'AMM, d'études pharmaco-économiques, de qualité de vie, ou d'essais comparant des attitudes diverses….

Leur rôle n'est pas de remettre en cause l'AMM déjà obtenue.

Ils peuvent être interventionnels ou observationnels. Dans les essais de phase IV interventionnels, la méthodologie est similaire à celle des essais de phase III, sauf qu'ils ne comportent pas de procédure supplémentaire diagnostique, thérapeutique ou de surveillance. Il n'existe pas de randomisation mais l'affectation pour une attitude particulière par cluster est permise.

VII- Les nouveaux Designs d'essais cliniques

On les appelle aussi les « Masterprotocols » incluant: les essais « Basket », les essais « Umbrella » et les essais « Platform ». Leur objectif global est d'évaluer un ou plusieurs traitements chez plusieurs types de malades et/ou de pathologies. Il s'agit d'un même protocole d'essai clinique permettant de répondre à plusieurs hypothèses. Ces « Masterprotocols » se sont imposés du fait du démembrement moléculaire des pathologies cancéreuses et du développement de la médecine personnalisée.

Ils peuvent être exploratoires : composés de plusieurs sous-études avec un seul bras de traitement ou confirmatoires : composés de plusieurs sous-études randomisées.

Les avantages de ces études sont : un délai rapide d'évaluation des thérapeutiques innovantes, mais avec tout de même certains inconvénients tels que l'existence de multiples bras de traitement, la présence inconstante des cibles, et le fait qu'elles vont impacter un faible nombre de patients.

A- Essais « Umbrella »

Les études « parapluie » ou « Umbrella » ont pour objectif d'étudier de multiples cibles dans le contexte d'une seule maladie. Il s'agit d'un type d'études plus proches des essais cliniques classiques puisqu'ils concernent une seule pathologie. Ils permettent d'explorer la médecine de précision dans un cancer donné. L'essai parapluie évalue divers sous-groupes (souvent définis par des biomarqueurs) au sein d'une maladie définie de manière conventionnelle. Les patients atteints de la maladie sont dépistés pour la présence d'un biomarqueur ou d'une autre caractéristique, puis affectés à une strate sur la base des résultats. Plusieurs médicaments sont étudiés dans les différentes strates, et la conception peut être randomisée ou utiliser des contrôles externes en fonction de la maladie.

B- Essais « Basket »

Les essais « Basket » ou « panier » ont pour but d'évaluer une seule thérapie ciblée dans de multiples maladies ou sous-groupes de maladies. Ils permettent d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'une seule molécule. Un essai panier implique plusieurs maladies ou avec des caractéristiques histologiques différences. Une fois que les participants ont été dépistés pour la présence d'une cible, ils sont inscrits à l'essai. Un Masteprotocol pour un essai panier pourrait contenir plusieurs strates qui testent diverses paires biomarqueurs-médicaments.

L'exemple le plus connu est celui de l'évaluation du Larotrectinib ou entrectinib dans plusieurs types de cancers, quel que soit leur localisation, mais présentant tous une fusion de NTRK, ayant conduit à l'obtention d'une autorisation sur le marché de ces molécules quel que soit le type de cancer mais présentant cette anomalie moléculaire. Cette approche est nommée « agnostique de tumeur ». Un autre exemple est celui de la mise en évidence de l'efficacité de l'immunothérapie anti-Checkpoint dans plusieurs cancers présentant une instabilité des microsatellites ou MSI-High.

C- Essais « Platform »

Les études « Plateforme » ont pour objectif d'étudier plusieurs thérapies ciblées dans le cadre d'une seule maladie, de manière continue, avec des thérapies autorisées à entrer et sortir de la plateforme sur la base d'un algorithme décisionnel.

Références

1- Jie Zhang 1, Hong Zhang 1, Chunhua Yu, Junying Li, Yu Jiang. The attitudes of oncology physicians and nurses toward phase I, II, and III cancer clinical trials. Contemporary Clinical Trials 32 (2011) 649–653

2- G. Griffiths. Clinical trials in oncology. Medicine 2007, 36:1 41-44

3- Girling D, Parmar M, Stenning S, Stephens R, Stewart L. Clinical trials in cancer: principles and practice. Oxford: Oxford University Press, 2003.

4- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4. 0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute

5- E. A. Eisenhauera, P. Therasseb, J. Bogaertsc, L. H. Schwartzd, D. Sargente, R. Fordf, J. Danceyg, S. Arbuckh, S. Gwytheri, M. Mooneyg, L. Rubinsteing, L. Shankarg, L. Doddg, R. Kaplanj, D. Lacombec, J. Verweijk. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1. 1). European journal of cancer 45 (2009): 228–247

6- Shivaani Kummara, James H. Doroshowa,b, Joseph

E. Tomaszewskib, A. Hilary Calvertc, Marinus Lobbezood, Giuseppe Giacconee,*, on behalf of the Task Force on Methodology for the Development of Innovative Cancer Therapies (MDICT) Phase 0 clinical trials: Recommendations from the task force on methodology for the development of innovative cancer therapies. European journal of cancer 45 (2 0 0 9) 7 4 1 –7 4 6

7- ICH S6. Pre-clinical Safety Evaluation of Biotechnology- Derived Products, and ICH M3 (R1) Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals.

8- NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events. Available at: http://ctep. cancer. gov (accessed 11 October 2007).

9- Eisenhauer AE, Twelves C, Buyse M. Phase I cancer clinical trials: A practical approach. Oxford: Oxford University Press, 2006.

10- O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. Continual reassessment methods: a practical design for phase I cancer trials. Biometrics 1990; 46: 333–48.

11- S imon R, Freidlin B, Rubinstein R, et al. Accelerated titration design for phase I clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1138–47.

12- Graham MA, Workman P. The impact of pharmacokinetically guided dose escalation strategies in phase I clinical trials: critical evaluation and recommendations for future studies. Ann Oncol 1992; 3: 339–47.

13- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumor. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205–16.

14- Fleming TR. One sample two-stage multiple testing procedure for phase II clinical trials. Biometrics 1982; 38: 143–51.

15- Simon R. Optimal two-stage design for phase II clinical trials. Control Clin Trials 1989; 10: 1–10.

16- Bryant J, Day R. Incorporating toxicity considerations into the design of two-stage phase II clinical trials. Biometrics 1995; 51: 1372–83.

17- Gehan EA. The determination of the number of patients required in a preliminary and a follow-up trial of a new chemotherapeutic agent. J Chronic Dis 1961; 13: 346–53.

18- Sabrina Allegro a, Gregory R. Pond a,*, Se´bastien J. Hotte. The unclear zone in phase II clinical trials. European journal of cancer 46 (2010) 2408–2413

19- Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. N Engl J Med. 2017 Jul 6;377(1):62-70. doi: 10.1056/NEJMra1510062. PMID: 28679092.

20- Ravi R, Kesari HV. Novel Study Designs in Precision Medicine - Basket, Umbrella and Platform Trials. Curr Rev Clin Exp Pharmacol. 2022;17(2):114-121. doi: 10.2174/1574884716666210316114157. PMID: 34455953.

21- Paz-Ares L, Barlesi F, Siena S, Ahn MJ, Drilon A, Conley A, Rolfo C, Wolf J, Seto T, Doebele R, Kapre A, Chen D, McCallum S, Osborne S, Demetri G. Patient-reported outcomes from STARTRK-2: a global phase II basket study of entrectinib for ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer and NTRK fusion-positive solid tumours. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100113. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100113. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33930659; PMCID: PMC8100628.

22- Jørgensen JT. Site-agnostic biomarker-guided oncology drug development. Expert Rev Mol Diagn. 2020 Jun;20(6):583-592. doi: 10.1080/14737159.2020.1702521. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31813299.

23- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.

Principes et indications de la chirurgie oncologique

A. Jalil
Cabinet de chirurgie oncologique : 18 Rue de Tunis Hassan , Rabat

Introduction

Le chirurgien oncologue doit avoir des connaissances très approfondies des techniques chirurgicales mais aussi des effets des autres modalités thérapeutiques et de la biologie des cancers. Pendant longtemps la chirurgie a été le seul traitement des tumeurs solides. Actuellement, la chirurgie est un traitement essentiel pour le contrôle locorégional de la maladie. Elle rentre toujours dans une approche multi disciplinaire avec souvent un traitement multimodal. La décision doit être prise en Réunion de concertation Pluridisciplinaire (RCP) avec élaboration d'un programme personnalisé des soins. Il faut souligner l'importance du caractère complet de l'exérèse chirurgicale (RO) qui est actuellement un important facteur pronostique .En effet , les traitements adjuvants ne peuvent pas pallier à une mauvaise résection .

I- Evolution de la chirurgie des cancers

A la différence de la chirurgie ancienne souvent mutilante et délabrante, la chirurgie actuelle allie une meilleure qualité de l'exérèse à une conservation de la fonction (sphincters; préservation nerveuse) et de l'organe (sein; rein). La chirurgie élective (ganglion sentinelle) s'est largement développée dans le cancer du sein au même titre que la chirurgie oncoplastique qui permet d'anticiper le résultat esthétique. Le développement de l'oncogénétique a permis une grande évolution de la chirurgie prophylactique.

II- Bilan pré-thérapeutique

Doit être guidé par le chirurgien et doit comprendre :

- L'examen anatomopathologique de la tumeur avec preuve de sa malignité et de son caractère infiltrant ou in situ. Dans certaines situations un complément d'examen par analyse extemporanée peut être demandé.
- L'examen clinique complet de la tumeur, des aires ganglionnaires et des organes de voisinage pour apprécier l'extension locorégionale. Parfois cet examen est réalisé sous anesthésie générale
- L'examen morphologique : L'imagerie doit être adaptée et sera demandée selon sa pertinence et la possibilité de changer la décision thérapeutique. Elle appréhendera l'extension locorégionale et donc la possibilité d'une exérèse complète de la tumeur (résécabilité). L'imagerie doit être de qualité car elle permet dans certaines situations d'orienter le traitement néoadjuvant et dicte la tactique chirurgicale et même parfois les plans de dissection chirurgicale tel est le cas de l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) de haute résolution dans les cancers du rectum.
- L'imagerie fonctionnelle le Pet-scan; l'IRM de diffusion et l'ultrasonographie avec produit de contraste ont une place de plus en plus importante dans les décisions thérapeutiques et chirurgicales pré et per opératoires.

Le bilan général permet d'apprécier le degré d'amaigrissement ; de dénutrition et des tares associées. Parfois une prise en charge préopératoire est nécessaire. (Renutrition, kinésithérapie.. .). A l'issue de ce bilan, la maladie est classée selon la classification TNM et le programme personnalisé de soins est discuté en RCP. Il est essentiel de discuter et d'expliquer le traitement chirurgical au malade et d'avoir son consentement.

III- Principes de la chirurgie oncologique

A- La chirurgie à visée diagnostique

Est une situation rare car l'imagerie permet de guider la plupart des biopsies surtout en sénologie.

La biopsie chirurgicale en cas de tumeur osseuse ou de sarcome des parties molles doit anticiper le geste curateur ; être représentative et doit éviter la dissémination. La cicatrice de l'incision de biopsie doit être facile à reséquer lors du geste curatif. Une mauvaise biopsie est une catastrophe et risque d'entrainer une dissémination de la tumeur et de changer la décision chirurgicale.

En cas de tumeur de l'ovaire, il faut éviter la biopsie per cutanée car il y'a un risque de perforation tumorale et de dissémination intra péritonéale qui transforme les stades I et II en stade III. Il faut pratiquer une laparotomie et veiller à l'exérèse complète de la tumeur tout en évitant sa rupture.

Le diagnostic des lésions infra cliniques du sein a augmenté du fait des campagnes de dépistage. Les procédés de micro ou macrobiopsies ont permis de diminuer l'indication de la chirurgie à visée diagnostique. Néanmoins, cette dernière reste de mise en cas d'échec des biopsies ; de discordance radio-histologique ; de désorganisation architecturale et dans les cas de sous estimations des biopsies. Il faut noter que les carcinomes intracanalaires du sein se présentent dans 80 à85% des cas sous forme de micro calcifications. L'exérèse chirurgicale des lésions infracliniques se fait après repérage radiologique (harpon), par Le vert d'indocyanine qu'on Injecte sous contrôle échographique au centre de la lésion (1),ou par repérage isotopique(ROLL) qui permet de rechercher le ganglion sentinelle (SNOLL) (2) .le caractère complet de l'exérèse chirurgicale doit être vérifié en per opératoire par radiographie de la pièce d'exérèse .(fig 1et2)

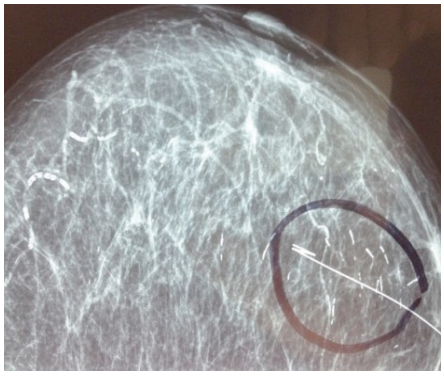


Fig 1 : reperage par harpon

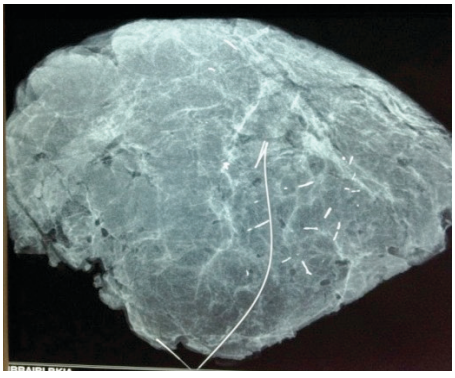


Fig 2 : radiographie per opératoire pour vérifier la qualité de l'exérèse

B- La chirurgie curatrice

1- Ablation de la tumeur primitive

Avant tout acte d'exérèse, il faut une exploration chirurgicale complète de la tumeur des aires ganglionnaires et des sites métastatiques. La chirurgie curative permet l'exérèse complète sans résidu macroscopique ou microscopique de la tumeur et de ses relais ganglionnaires. Il est de principe de faire des ligatures vasculaires premières, de ne pas rompre la tumeur, d'avoir des marges saines et d'orienter la pièce opératoire.

L'exérèse doit être élargie aux organes de voisinage (fig 3) quand ils sont envahis et quand il ya un doute sur la possibilité de leur envahissement. Il faut éviter de disséquer dans les zones d'adhérences car dans 50% des cas elles sont néoplasiques. La résection doit être macroscopiquement saine et au moindre doute, il faut demander un examen extemporané au niveau de la tranche de section.

Les marges de résection circonférentielles et longitudinales doivent être saines car leur envahissement est un important facteur de risque de

récidive. En cas de cancer de l'œsophage ; la marge longitudinale supérieure per opératoire doit être d'au moins 8 cm, la marge inferieure de 5 cm et la marge circonférentielle latérale de 1 mm (3). En cas de cancer du rectum, une marge distale de 1cm et circonférentielle supérieure à 1 mm sont suffisantes.

En cas de cancer du sein, il n'ya pas de définition consensuelle d'une distance de marge en mm définissant une marge saine apportant une réduction significative du risque de récidive locale (4,5). Une marge non atteinte est suffisante et il n'est pas recommandé (niveau de preuve 2; grade B) de poser l'indication d'une ré-excision systématique sur la seule notion de marge en mm. La ré-excision doit être discutée en RCP en tenant compte de l'ensemble des facteurs de récidive locale dont la marge en mm n'est qu'un élément. En cas de marge atteinte, il est recommandé de faire une reprise chirurgicale.

Dans le cancer de l'ovaire le dogme de résidu centimétrique est dépassé et le standard actuel est une résection Ro(fig4). Cette dernière permet une survie médiane de 106 mois alors qu'en cas de résidu tumoral entre 6 et 10 mm, la survie chute à 48 mois.

En général, l'exérèse carcinologique doit être exsangue, complète et doit éviter les manipulations intempestives de la tumeur. Sinon, on expose le malade au risque d'essaimage per opératoire des cellules cancéreuses et Leur implantation dans les zones cruentées du péritoine. En effet il y'a une corrélation entre le risque de récidive locale et l'importance du saignement per-opératoire.



Fig 3 : pièce d'exentération postérieure avec colpectomie postérieure pour adénocarcinome du bas rectum envahissant la cloison recto vaginale

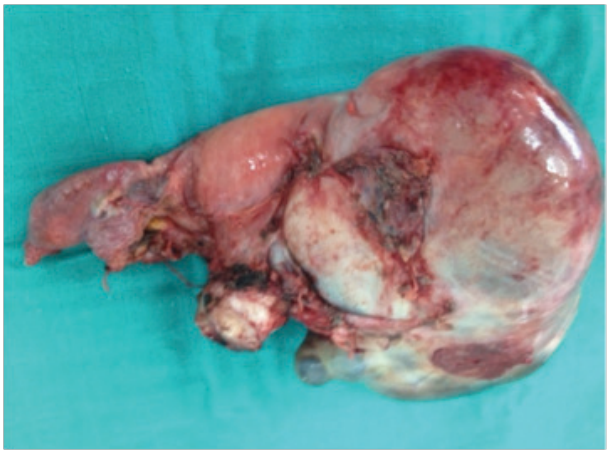


Fig 4 : Exérèse mono bloc d'une tumeur de l'ovaire avec extension utérine

2- Le curage ganglionnaire

Permet l'ablation des ganglions situés dans l'aire du drainage lymphatique de la tumeur. L'incidence de l'envahissement ganglionnaire est fonction du nombre de ganglions analysés et de l'expertise du chirurgien. L'envahissement ganglionnaire est respectivement de 18%; 29%; 45% et 66% quand le nombre de ganglions prélevés est de 0 à 5; 6 à 15; 16 à 25 et supérieur à 45 (German gastric study group Hermaneck). Ceci souligne l'importance d'un curage ganglionnaire complet. En plus de son rôle pronostique; le curage ganglionnaire permet d'orienter le traitement adjuvant. Son rôle dans le staging n'a jamais été détrôné ni par l'imagerie ni par le PET Scan. En cas d'envahissement ganglionnaire, le curage participe au traitement en retirant les sanctuaires des cellules tumorales parfois difficiles à stériliser et qui sont responsables de récidives.

Dans le cancer de l'ovaire, le curage ganglionnaire fait actuellement partie intégrante du traitement chirurgical. Il faut pratiquer une lymphadénectomie iliaque bilatérale et lombo-aortique allant des anneaux cruraux jusqu'à la veine rénale gauche (fig 5) .

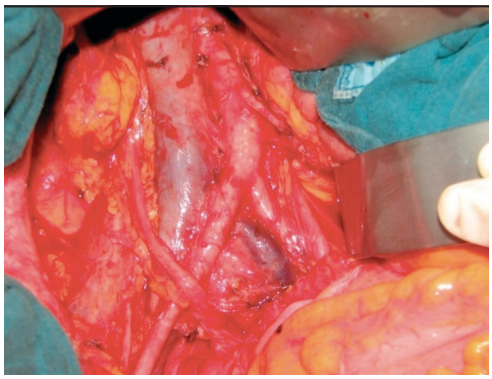


Fig 5 : curage iliaque et lombo-aortique avec debulking

• La technique du ganglion sentinelle

Le principe de la recherche du GS est basé sur l'identification, le prélèvement et l'analyse du premier relais ganglionnaire qui draine la tumeur. En effet; si le GS n'est pas envahi, il est inutile de faire le curage, ce qui est le cas dans 60 à 90% des tumeurs mammaires inferieures à 25 mm. En plus de ce caractère sélectif du curage axillaire, la recherche du GS permet une ultra stadification du statut ganglionnaire en identifiant les micro- métastases et les cellules circulantes PN0 (i +) et une diminution très importante de la morbidité par rapport au curage axillaire (6). La technique du ganglion sentinelle est actuellement validée pour le staging axillaire des cancers du sein diagnostiqués précocement. L'identification du GS peut être isotopique par le technétium99 (fig6), colorimétrique (bleu patenté) (fig 7) ou par Le vert d'indocyanine.



Fig 6 :repérage GS par la sonde gamma



Fig 7 : Identification colorimétrique et prélèvement du GS

Les recommandations internationales (ASCO, NCCN) et le consensus d'experts de St Gallen ne préconisent pas la réalisation d'un curage axillaire complémentaire en cas d'envahissement macro ou micrométastatique des ganglions sentinelles si l'ensemble des critères d'inclusions de l'ACOSOG Z0011 sont réunis : cancer infiltrant du sein T1-2 N0; traitement conservateur ; un à deux ganglions sentinelles envahis ; pas de rupture capsulaire , une irradiation de la glande mammaire en totalité et l'adjonction d' un traitement systémique .En dehors de ces critères , un curage axillaire reste indiqué, notamment lorsque trois ou plusieurs ganglions sentinelles sont métastatiques, ou en cas de rupture capsulaire.Mais,les pratiques actuelles sont très hétérogènes (7).

les essais, NSABP B27, Ganea 2, ont validé La technique du GS après chimiothérapie neoadjuavante(CNA). Actuellement plusieurs études analysent le devenir après CNA, des ganglions initialement envahis qui sont repérés (clip ,particules radioactives...) (8).

3-Classification selon le résidu tumoral

La résection chirurgicale est classée à la fin de l'intervention en 3 catégories :

• R0 : pas de tumeur macroscopique ou microscopique résiduelle. Les marges de résection sont saines.

- R1 : tumeur microscopique résiduelle (marges envahies)
- R2 : tumeur macroscopique résiduelle.

Il faut souligner l'importance d'avoir une résection R0 car elle est corrélée à un faible taux de récidives et car ni la radiothérapie ni la chimiothérapie ne peuvent « rattraper » une mauvaise chirurgie.

4- La chirurgie des métastases

Doit être programmée en RCP et répond aux mêmes principes de l'exérèse de la tumeur initiale. Cette chirurgie peut parfois précéder la chirurgie de la tumeur initiale. La chirurgie des métastases hépatiques des cancers colorectaux permet une survie de 33% à 5 ans.

C- La chirurgie palliative

Permet d'améliorer le confort du patient sans enlever complètement la tumeur. La résection palliative quand elle est possible est meilleure par rapport aux gestes palliatifs simples (dérivation digestive ; biliaire..). Cette chirurgie reste parfois le seul recours au patient quand il s'agit de récidive. Il faut toujours s'efforcer à avoir des limites saines sinon il faut clipper les pourtours du reliquat tumoral pour un éventuel boost de radiothérapie en post opératoire.

D- La chirurgie d'intervalle

Ce concept a surtout été développé dans les stades avancés des cancers de l'ovaire. La chirurgie d'exérèse complète de la tumeur, quand elle n'est pas possible d'emblée, est programmée après la chimiothérapie. Cette procédure permet de diminuer la morbidité et les gestes chirurgicaux de l'étage sus mésocolique (9).

IV- Orientations actuelles de la chirurgie oncologique

A- La chirurgie préventive

- Le cancer du sein :

La présence d'une mutation type BRCA1 ou 2 est prédictive d'un risque de 80% de cancer du sein et de 50% de cancer de l'ovaire. Ces patientes mutées peuvent bénéficier soit d'une surveillance étroite (mammo, echo, IRM mammaire annuelle) soit d'une mastectomie bilatérale avec conservation de l'étui cutané et reconstruction mammaire immédiate.. La chirurgie prophylactique réduit le risque de cancer du sein de 90 à 100%. Elle doit être associée à une annexectomie bilatérale qui diminue le risque de cancer du sein de moitié et celui de l'ovaire de 95%. La satisfaction des patientes est de 70%.

- La polypose adenomateuse familiale (PAF) :

En cas de PAF confirmée, La prévention efficace du cancer colo rectal passe par une colo-proctectomie totale avec anastomose iléo-anale.



Fig 8: RMI par LGD



Fig9 : chirurgie conservatrice avec oncoplastie



Fig 10 :perte de substance perineale après exerese d'une recidive D'un cancer de la vulve

La reconstruction peut être prothétique ou autologue par lambeau myocutané du grand dorsal (fig 8), du grand droit de l'abdomen ou lambeaux glutéaux supérieur ou inférieur. L'évolution actuelle se fait vers les lambeaux perforants qui permettent une épargne musculo-aponévrotique et limitent au maximum les séquelles fonctionnelles au niveau du site de prélèvement. Le plus utilisé sont le DIEP (Deep inferior epigastrique perforator) et le LDPM (lambeau du grand dorsal à prélèvement minimal) Pour apprécier en per opératoire la perfusion des lambeaux, on utilise actuellement Le vert d'indocyanine .

Le lipo-modelage permet de rattraper certaines insuffisances de la reconstruction mammaire.

La chirurgie reconstructive intervient également dans le comblement des pertes de substances périnéales après radiothérapie des cancers localement avancés du canal anal. Plusieurs techniques ont été décrites tel que le lambeau du grand droit de l'abdomen (VRAM) ou le lambeau du muscle gracilis.(fig 10 et11)., et dans la prise en charge du lymphœdème secondaires des membres. Le vert d'indocyanine pourrait être enfin utilisé pour guider l'excision des tumeurs non palpables du sein



fig 11 : recouvrement par le muscle gracilis

B- Les traitements combinés CHIP

Ce concept associe la chirurgie qui resèque la maladie macroscopique à la chimiothérapie qui traite la maladie microscopique. La combinaison de ces deux modalités thérapeutiques permet d'améliorer les résultats thérapeutiques. L'exemple le plus éloquent est celui de la prise en charge de la carcinose péritonéale d'origine colorectale; par l'association : exérèse chirurgicale complète et chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique. La survie à 5 ans dans ces cas est de 48% (10).

C- La chirurgie guidée par l'imagerie fonctionnelle

La Pet scan, l'IRM de diffusion, l'ultrasonographie avec produit de contraste sont actuellement de plus en plus utilisés et permettent de détecter des tumeurs ou des récidives de petite taille et de guider le geste chirurgical par des sondes dédiées.

D- La chirurgie de rattrapage

S'applique aux récidives de tumeurs, sans extension métastatique à distance, survenant chez des patientes sélectionnées ayant dépassé les possibilités d'autres modalités thérapeutiques. La reprise de la radiothérapie n'est généralement pas envisageable et la chimiothérapie est peu efficace dans ces territoires irradiés. La chirurgie de rattrapage est souvent indiquée en cas de récidive centro-pelvienne des cancers du col utérin. Cette chirurgie lourde et agressive doit être envisagée s'il n'existe pas d'extension hors du pelvis et si la résection est à priori curatrice. Un bilan radiologique complet est indispensable (IRM abdomino pelvienne..), il sera complété éventuellement par un Pet scan ou une laparoscopie d'évaluation pour dépister une éventuelle extension abdominale (6). L'acte chirurgical est souvent une exentération pelvienne et nécessite parfois le recours à des techniques de reconstruction et de comblement de la cavité pelvienne (lambeau du grand droit ; treillis synthétique...). Le caractère parfois mutilant de cette chirurgie (dérivations urinaires et digestives) exige un consentement éclairé. La chirurgie de rattrapage doit être réservée à des patientes motivées pour lesquelles, elle constitue l'unique et dernière chance de survies prolongées. La mortalité de cette chirurgie

est actuellement de 5% et la morbidité de 25%. Aprés exentération R0; la survie globale à 3 ans est de 40% (11). Les cancers avancés du pelvis avec extension aux parois latérales du pelvis peuvent bénéficier des techniques de dissection extra vasculaire pour l'obtention de marges saines (12).

• La chirurgie des complications et des séquelles de la radio chimiothérapie

Le chirurgien cancérologue peut aussi être amené à prendre en charge les complications des autres thérapeutiques anticancéreuses. Si le développement des sites implantables et des cathéters centraux ont largement contribué à la réduction des accidents (nécrose cutanée) d'extravasation de certains antimitotiques, les complications iatrogènes essentielles résultent des effets délétères de la radiothérapie (fistules, sténoses) tout particulièrement au niveau de structures digestives éminemment radiosensibles telles que l'intestin grêle. le chirurgien doit certes assurer la prise en charge curative de ces complications (occlusions, péritonites) mais, l'essentiel de ses efforts doit porter, en collaboration avec le radiothérapeute, sur la prévention chirurgicale (épiplooplastie, prothèse mammaire intra pelvienne, exclusion du grêle par treillis résorbables) de ces complications redoutables que constituent les radiolésions du grêle.

• Qualité de vie et chirurgie carcinologique

La chirurgie ancienne était souvent corrélée à des séquelles considérées à tord comme témoin de la radicalité de l'acte chirurgical. Actuellement, la qualité de vie post opératoire constitue un important objectif pour le chirurgien. C'est ainsi que se sont développées plusieurs procédures chirurgicales qui permettent de diminuer les séquelles post opératoires et la préservation du schéma corporel. Les cancers pelviens bénéficient actuellement de l'approche mini-invasive de la préservation de l'innervation pelvienne ; de la conservation sphinctérienne et de la confection des reservoirs. La chirurgie des cancers du sein s'est orientée vers la conservation du sein; la technique du ganglion sentinelle qui diminue de moitié la morbidité du curage classique et vers la chirurgie oncoplastique et de reconstruction mammaire ...

• Qualité de la chirurgie carcinologique

Une métanalyse (13) englobant 37 études (1991-2006), l'étude prospective du German Study Group on C-R Cancers (Hermanek) ont montré l'impact important du type de chirurgien (Oncologue ou non) sur le résultat et la qualité de la chirurgie. Le chirurgien est considéré comme un important facteur pronostique.

Conclusion

La chirurgie oncologique a une place primordiale dans le traitement des cancers. Elle fait souvent partie d'un traitement multimodal dont la séquence doit être discutée en RCP. La qualité de la chirurgie est actuellement un important facteur pronostique au même titre que le chirurgien.

Référence

1- Struk S, et al. Utilisation du vert d'indocyanine en chirurgie sénologique et reconstruction mammaire. Ann Chir Plast Esthet (2017)

2- G. Akerman et al. / Gyne´cologie Obste´trique & Fertilite´ 37 (2009) 45–49

3- SlimK ;blay J et al Digestive oncology :surgical practices. J chir 2009 ; 146(suppl 2);511-80

4- Syngletary ,meta analyse 15000 patientes Am J Surgery 2002

5- Adoption of SSO-ASTRO margin guidelines for ductal carcinoma in situ : what impact on use of additional surgery ? Anita Mamtani et al. Ann Surg Oncol. 2020.

6- Houssamy (21 etudes) Eur J Cancer 2010 Schulze T and all long terme morbidity for patients with early breast cancer after SLNB compared to axillary LN disssection ; J. Surg. omcol 2006. 93 :109-19

7- Costaz H, et al. Stratégies en cas de positivité du ganglion sentinelle dans les cancers du sein. Bull Cancer (2019)

8- Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer ME Straver, British Journal of Surgery, Volume 97, Issue 8, August 2010, Pages 1226–1231

9- I. Vergote Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer N Engl J Med 2010;363:943-53

10- Elias et coll. Gastroenterol Clin Biol 2006

11- Goldberg GL, Sukumvanich P, , Fields AL. Total pelvic exenteration: Gynecol Oncol 2006;101:261-8.

12- P. Pereira; L. Ghouti; V. Gaichet dissection extra vasculaire latero pelvienne pour cancers avancés du pelvis. Journal de Chirurgie Viscerale vol 149 ; oct (2012) n 5

13- A. Bernier; C Uwan ;P Morice ;chirurgie de rattrapage des recidives pelviennes de cancer du col uterin en zone irradiée. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2010, 9 (3): 15-17

Principes et indications de la radiothérapie

K.Hadadi1,A. Maghous1, T.Kebdani2,H.Sifat1,A.Bazine1, M.ElMarjany1,K.Andaloussi1,I.Lalya1 H.Mansouri1, N.Benjaafar2, B.K.El Gueddari3

1- Service de radiothérapie, Hopital militaire Mohammed V, Rabat
2-Service de radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
3-Service de radiothérapie, Hôpital Cheikh Zaied, Rabat

Introduction

La radiothérapie est une discipline médicale qui, comme son nom l'indique, intervient à l'échelle thérapeutique par l'utilisation de rayonnements ionisants. La cancérologie est le principal champ d'action de cette spécialité, en effet la terminologie utilisée actuellement pour désigner cette branche comprend « Radio-oncologie » et « Radiothérapie oncologique ».

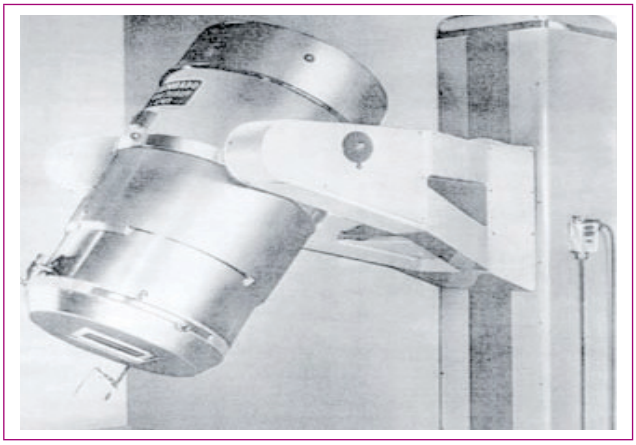
C'est une arme majeure pour le traitement du cancer, à côté de l'oncologie médicale et de la chirurgie, qui agit au niveau locorégional pour éradiquer les cellules et tissus cancéreux. Les deux tiers des malades cancéreux ont besoin à un moment donné de l'évolution de leur maladie d'un traitement par les rayonnements ionisants, soit à visée curative ou palliative.

I- Historique

L'utilisation des rayonnements ionisants pour traiter le cancer remonte au début du 20ème siècle et fait suite à la découverte des rayons X par R oentgen en 1895 et celle des rayons gamma par Becquerel en 1896 et Curie en 1898 (Radium).

En 1896, une première publication française dans la revue « Lyon médicale » rapportait le cas d'un patient dont la survie aurait été prolongée grâce à une irradiation. De nombreuses publications suivirent notamment celles qui ont démontré la radiosensibilité des lymphomes et des séminomes.

Les années trente ont été marqué par la création des premières «sources de radium» et par les travaux de l'institut Curie sur le fractionnement. En 1951, on assiste à la réalisation de la première «bombe de Cobalt» et 1952 au premier accélérateur d'électron le Bêtatron.



BombedeCobalt

Avec l'invention de la tomodensitométrie, en 1971 par Godfrey Hounsfield, la planification des traitements de radiothérapie en trois-dimensions (3D) et la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) devint des techniques courantes. Depuis, le développement de nouveaux concepts de radio-physique, de l'ingénierie mécanique et plus récemment l'ingénierie électronique a fait de la radiothérapie une discipline extrêmement optimisée, précise et répondant à des standards internationaux.

II- Objectifs et Moyens

La destruction des cellules et tissus cancéreux est le but primaire de la radiothérapie. Ceci pourrait entrer dans le cadre d'un traitement curatif ou palliatif. La radiothérapie permet de délivrer à la tumeur et à ses extensions visibles ou présumées (volume cible) une dose précise et homogène de radiation ionisantes, suffisante et nécessaire pour obtenir le contrôle local, en tenant compte des contraintes fixées par les tissus sains (organes à risque,effets tardifs).

$$\text{Dose} = \frac{\text{Quantité d'énergie}}{\text{Masse tissulaire}} = \text{Gy} = \frac{1\ \text{joule}}{\text{Kg}}$$

La dose étant définie par la quantité d'énergie absorbée par unité de masse, exprimée en joule/kilogramme ou en Gray (Gy).

Il existe différents moyens qui permettent de délivrer cette dose :

- Radiothérapie externe transcutanée ou télé-radiothérapie: Elle désigne l'ensemble des techniques où la source d'irradiation est placée à l'extérieur du malade et généralement à une certaine distance de lui (80 ou 100cm).
- Curiethérapie: qui consiste à irradier par l'intermédiaire d'une source radioactive scellée, c'est-à-dire sans possibilité de contamination de l'organisme par la source radioactive, placée à l'intérieur de l'organisme.
- Radiothérapie métabolique : Elle se fait avec des sources radioactives non scellées et qui pose, de ce fait, des problèmes particuliers de radioprotection. Elle est réalisée dans le cadre de la médecine nucléaire et concernent les cancers de la thyroïde et l'hyperthyroïdie (avecl'iode131) et certaines métastases osseuses (avec le strontium 89).

III- Bases radio-biologiques

A- Types de rayonnements utilisés en radiothérapie

Les rayonnements ayant un intérêt en radiothérapie sont ceux capables d'entraîner des ionisations dans le milieu, d'où le nom de rayonnements ionisants. Les agents de l'ionisation étant des particules chargées en mouvement rapide dans le milieu, qui peuvent provenir directement de la source et sont dits alors rayonnement directement ionisant ou être mis en mouvement dans le milieu par des rayonnements indirectement ionisants.

1- Rayonnements électromagnétiques: les photons

C'est le type de rayonnement le plus utilisé en radiothérapie. Il s'agit des grains d'énergie qui n'ont ni masse, ni charge. Dans la matière, la dose qu'ils distribuent décroît de façon «pseudo-exponentielle» à partir de la source et sont indirectement ionisants. **Ils ont la même nature, une propriété identique mais une origine différente**. On en distingue deux types:

- **Les rayons X** : Ils sont caractérisés par une énergie variant de 4 à 25 MV (Méga Volt). Les rayons X sont produits par freinage d'un faisceau d'électrons (par exemple dans du tungstène) dans les accélérateurs linéaires.
- **Les rayonnements gamma** : issus des désintégrations nucléaires de certains isotopes (Césium, Iridium, Cobalt...).

2- Rayonnements particulaires

Ils sont beaucoup moins utilisés en clinique que les rayonnements électromagnétiques. Les particules chargées (électrons, protons) sont rapidement arrêtés dans les tissus humains, leur pénétration est proportionnelle à leur charge. Les particules non chargés (neutrons) pénètrent profondément comme les photons.

a- Les électrons

Ce sont les particules les plus utilisés en clinique. Ils agissent par répulsion électrostatique sur les électrons de la matière.

Leur parcours est fini et dépend de leur énergie initiale. Ils sont émis directement à partir d'un accélérateur de particules et leur énergie est choisie en fonction de la profondeur de la tumeur à traiter, ce qui permet d'épargner les tissus profonds.

Leur principale indication est le complément d'irradiation préalable aux photons (aires ganglionnaires cervicales dans les carcinomes ORL, chaîne mammaire interne...).

L'électron est la particule produite dans la quasi-totalité des accélérateurs à usage médical, et sert pour la production des photons. Elle peut être utilisée directement pour le traitement des tumeurs superficielles à semi-profondes.

Les électrons sont aussi produits dans la matière par l'interaction des photons et de celle-ci et participent ainsi à leur action biologique.

b-Hadrons: Protons, neutrons et ions légers

Ce sont des particules utilisées en radiothérapie que dans un nombre limité de centres. Elles sont caractérisées soit par un effet biologique plus important (pour une même dose déposée, l'effet biologique est plus important que pour les photons) c'est le cas des neutrons, soit par des avantages balistiques (capacité de contrôler précisément le parcours des particules), c'est le cas des protons et des ions. La proton thérapie est en plein essor et est entrain de se vulgariser.

B-Radiobiologie des rayonnements ionisants

1- Mécanismes d'action

L'effet biologique des rayonnements ionisants passe par une cascade de réactions déclenchées par le passage du rayonnement.

a- Phase physique

C'est l'événement (ionisations ou excitations) qui est déclenché par l'interaction des rayonnements incidents avec les atomes des molécules cellulaires du milieu.

b- Phase chimique

Dans la seconde qui suit les réarrangements moléculaires survenus lors de la phase physique surviennent des réactions chimiques, dont le principal est la radiolyse de l'eau. Celle-ci produit des radicaux libres très réactifs qui attaquent les molécules nobles, parmi les quelles celles de l'ADN (**cible principale**) dont les lésions vont être responsables des effets biologiques.

c- Phase cellulaire

Dans les heures suivantes se développent les principales lésions responsables de l'effet létal des radiations ionisantes. Cet effet dépend des capacités de réparation de l'ADN, qui peut être complète et laisser une cellule viable; les possibilités de réparations sont plus importantes dans les cellules normales que dans les cellules tumorales.

La mort cellulaire (**objectif principal**) survient à cause de lésions directes de l'ADN ou bien par apoptose (mort différée).

d- Phase tissulaire

Les populations des tumeurs sont toutes en cycles, alors que les populations des tissus sains comportent des cellules en cycle et des cellules hors cycle, en équilibre. Les tissus sains et les tissus cancéreux réagiront donc différemment à l'effet cytotoxique des radiations. La radiothérapie cherche à exploiter cet effet différentiel.

2- Facteurs influençant l'effet biologique des rayonnements ionisants

a- Facteur temps

L'irradiation se définit par trois paramètres:

- Dose totale en Gray(Gy)
- Fractionnement: Nombre de fractions ou dose par fraction
- Etalement: Durée totale du traitement en jours.

Le fractionnement favorise trois phénomènes physiologiques : réparation des lésions sublétales de l'ADN (dont la capacité diffère d'un tissus à l'autre et définit la radiosensibilité intrinsèque), redistribution dans le cycle cellulaire et la réoxygénation des cellules hypoxiques. L'étalement favorise la repopulation cellulaire.

La bonne maitrise de ces paramètres permet d'obtenir l'effet différentiel souhaité en radiothérapie entre les tissus sains et les tissus tumoraux.

Une radiothérapie classique délivre la dose totale par fraction de 1,8 à 2 Gy, une fraction par jour, 5 jours par semaine.

b- Effet oxygène

C'est le rôle de l'oxygène dans l'augmentation de la radiosensibilité. L'oxygène est une molécule très électrophile, capable de fixer les lésions radio-induites.

C'est l'un des facteurs influençant la réponse tumorale à une irradiation fractionnée.

L'OER (Oxygen Enhancement Ratio) est le rapport des doses nécessaires à l'obtention d'un effet

biologique donné selon que les cellules sont irradiées en hypoxie ou en normoxie.

c- Cycle cellulaire

La radiosensibilité est maximale pendant la mitose (M) et en phase (G2) ; elle est minimale en phase S. La multiplication cellulaire entre les séances d'irradiation favorise le recrutement de cellules en cycle, et donc leur passage aux phases radiosensibles (G2) et (M).

d- Radiosensibilité intrinsèque

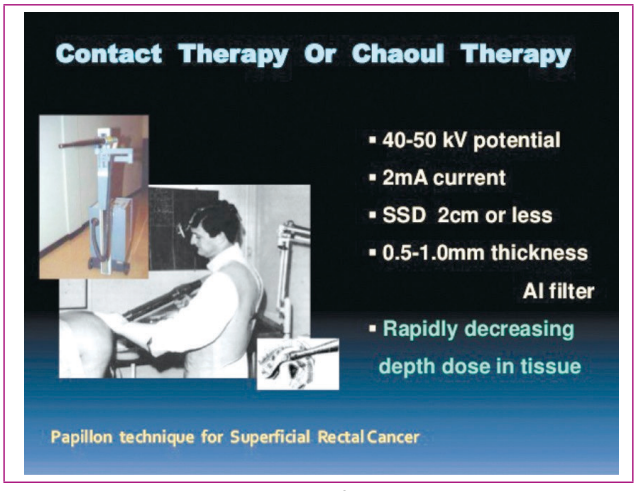
Il existe des tissus à faible capacité de restauration, donc relativement radiosensibles et des tissus à forte capacité de restauration, donc relativement radio résistants.

Le taux de survie (S), ou la proportion de cellules survivantes après une irradiation, diminue quand la dose augmente. La relation dose-effet est représentée par la courbe de survie: S= e(-**aD-bD2**)

La courbe a deux composantes, une composante linéaire et une composante quadratique

e-bD2: C'est le modèle linéaire quadratique. La composante linéaire est due aux lésions d'emblée létales. La composante quadratique est due aux lésions sublétales.

Le rapport α/β qui est une dose en Gy et reflète l'importance respective de ces deux mécanismes de mort cellulaire, donc la capacité de restauration cellulaire.



Contactthérapie

On distingue donc :

- Des tissus à faible capacité de réparation, donc relativement radiosensibles avec un rapport α/β élevé (entre 10 et 15 Gy): la plupart des tumeurs et les tissus sains à renouvellement rapide.
- Des tissus à forte capacité de réparation, donc relativement radio-résistants, avec un rapport α/β bas (entre 1 et 3) : les tissus sains à réponse tardive et les tumeurs peu sensibles à l'irradiation (mélanome malin, glioblastome).

IV- Mise en œuvre du traitement

A- Radiothérapie externe transcutanée

1-Appareils du traitement

La radiothérapie externe comprend un certain nombre de moyens thérapeutiques allant de la radiothérapie de contact utilisant les photons X de faible énergie aux nouvelles techniques d'irradiation telles que la tomothérapie et le CYBERKNIFE, en passant par la radiothérapie conventionnelle de haute énergie, cobaltothérapie et accélérateur linéaire.

a- Tubes à Rayons X

Ils sont utilisés en radiothérapie de contact qui fait appel à des photons X d'une énergie de moins de 100 KV. La Source est presque au contact de la zone à irradier DSP:4 cm avec des cônes de différents diamètres, en général <30 mm qui servent à collimater le faisceau de rayons X.

Les rayons sont très peu pénétrants, avec atténuation rapide en surface jusqu'à 0,5cm de profondeur.

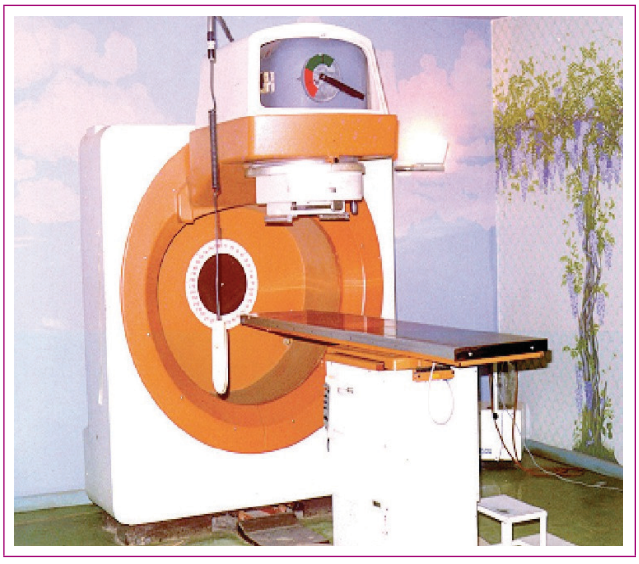
Les indications actuelles de la radiothérapie de contact concernent les carcinomes cutanés superficiels spino ou baso-cellulaires d'un diamètre de moins de 2cm et les adénocarcinomes du bas et moyen rectum superficiels de moins de 3cm.

b- Appareils de cobaltothérapie

La cobaltothérapie a été largement utilisée dans le domaine de radiothérapie avant l'avènement des accélérateurs linéaires.

Les appareils de Cobalt contiennent une source de Cobalt 60 sous forme d'un container en inox dans lequel sont placés des éléments de Cobalt radioactif sous forme de billes ou de plaquettes. Un poussoir automatique permet de placer la source en position d'irradiation.

L'émission de rayonnement est composée de deux photons gamma de 1,17 et 1,33 MeV, l'énergie moyenne étant de 1,25 MeV. Cette énergie est adaptée pour le traitement de tumeurs semi-profondes.



Appareil de Cobaltothérapie

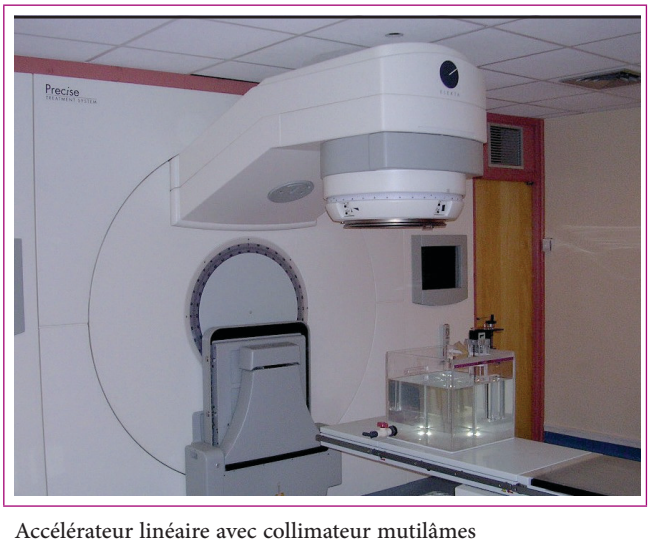
c- Accélérateurs linéaires

Ce sont des appareils dans lesquels sont accélérés des électrons qui sont utilisés soit directement, soit en produisant un rayonnement X après avoir frappé une cible de tungstène.

Ils sont constitués d'une source de rayonnement placée dans la tête de l'appareil, d'un collimateur placé à la sortie de la tête, d'un bras mobile qui tient la tête et d'une table de traitement sur laquelle est placé le malade.

Le système de collimation de l'appareil permet d'obtenir, par l'interposition de barres de métal, des faisceaux carrés ou rectangulaires. Un système de collimation additionnelle est utilisé dans la grande majorité des cas pour obtenir des faisceaux de formes adaptées au plan de traitement. Ce système est peut être représenté, soit par un porte-caches où sont placés et immobilisés des caches personnalisés, soit par un collimateur mutilâmes. Les multiples lames du collimateur sont motorisées et permettent d'obtenir la forme souhaitée pour le faisceau.

Le bras et la table peuvent se mobiliser de telle sorte qu'un nombre extrêmement varié de portes d'entrée sont utilisables. Les positions du bras, de la table, les dimensions du collimateur sont automatisables, permettant de gagner en temps et en précision lors des séances successives.



Accélérateur linéaire avec collimateur mutilâmes

d- Arcthérapie, tomothérapie, cyberknife

d1-Arcthérapie

L'Arcthérapie volumique avec modulation d'intensité (VMAT) est l'une des dernières techniques innovantes de radiothérapie développée sur des accélérateurs classiques. Elle permet de réaliser une irradiation circulaire avec une adaptation continue et **à vitesse variable** de la position des lames du collimateur multilame **pendant l'irradiation** en fonction de l'angle de l'incidence du faisceau par rapport à la cible et aux organes à risque.

Un arc est défini par deux positions extrêmes entre lesquelles le faisceau est présent tout au long de la séquence, la position des lames pouvant être modifiée tous les cinq degrés.



Accélérateur linéaire type «Rapidarc»

Cette technique innovante, associée aux procédés d'irradiation guidés par l'imagerie (IGRT) assure un traitement de haute précision et de brève durée.

Différents constructeurs proposent actuellement ce type de solution: RapidArc (Varian) et VMAT (Volumetric Modulated ArcTherapy: Elekta) qui permettent une délivrance rapide du traitement associée à une imagerie embarquée de contrôle.

d2-Tomothérapie

Le principe de la tomothérapie, proposé pour la 1ére fois en 1993, consiste à embarquer sur un même statif de scanner un petit accélérateur de moyenne énergie (6MV) qui tourne autour du patient pendant que la table se déplace longitudinalement et un système d'imagerie TDM.

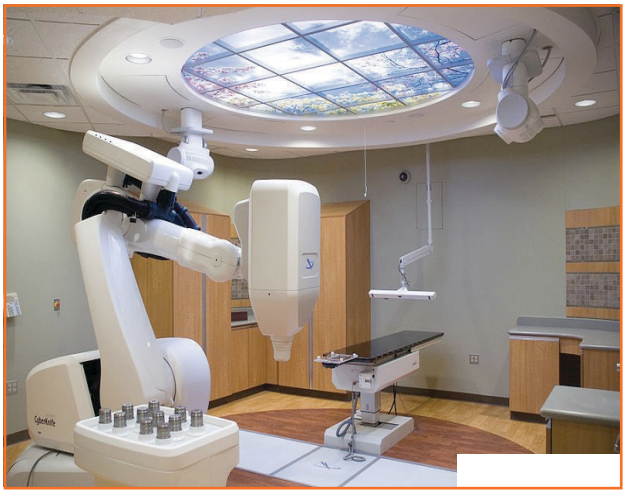
La tomothérapie permet, en un seul appareil, de réaliser une RCMI en mode hélicoïdale et, dans le même temps, d'effectuer une acquisition TDM du patient afin de s'assurer avant chaque irradiation de la bonne position du volume cible

L'appareil se présente comme un scanner:

- Le patient est allongé sur une table mobile qui passe dans une ouverture en forme d'anneau («gantry») animé d'un mouvement circulaire continu. L'anneau contient un accélérateur linéaire de particules qui émet un éventail de faisceaux de rayons très minces en forme de pinceau (6 MV) pendant la rotation.
- Comme la table et l'anneau bougent en même temps, on obtient une progression hélicoïdale (on dit parfois spiralée) autour du patient.

d3-Cyberknife

Le CyberKnife (CyberKnife Robotic Radiosurgery System) est un appareil de radiothérapie stéréotaxique robotisée, commercialisé par la société Accuray. Il s'agit d'un accélérateur de particules miniaturisé, monté sur un bras robotique pouvant se déplacer dans toutes les directions de l'espace, associé à un système d'imagerie embarqué.



Cyberknife

Au total, cela permet de contrôler en temps réel la position du patient durant le traitement et de suivre les mouvements des organes et de la tumeur liés à la respiration du patient en temps réel (tracking) pour adapter l'irradiation. Cela signifie qu'il est capable d'administrer une radiothérapie avec une très grande précision permettant de faire des traitements à visée curative qui n'étaient simplement pas possibles auparavant. Au-delà de cet aspect, la grande précision de la radiothérapie stéréotaxique permet d'augmenter les doses, et donc de limiter le nombre de séances, tout en limitant la dose reçue par les organes sains entourant la tumeur.

Le CyberKnife a ouvert la voie à 3 avancées majeures en radiothérapie:

- Traiter des patients fragiles avec des cancers curables chez lesquels la chirurgie était contre-indiquée. Le principal exemple correspond aux

cancers du poumon de stade précoce chez les patients trop fragiles pour être opérés.

- Traiter à visée curative des patients atteints de métastases lorsque celles-ci sont peu nombreuses dits «oligométastatiques» (de 1 à 5 le plus souvent) dans des contextes bien spécifiques. La radiothérapie stéréotaxique leur permet de bénéficier de taux de contrôle local très intéressants et donc d'envisager un traitement curatif, même lorsqu'ils sont métastatiques.
- Dans certains cas, ré-irradier avec des doses importantes des tumeurs situées dans des zones déjà traitées par radiothérapie. Auparavant, il était difficile techniquement de refaire de la radiothérapie. Avec la radiothérapie stéréotaxique, on peut envisager, dans certains cas précis, de ré-irradier certaines tumeurs de petit volume.

d4. Accélérateur à IRM

- Elekta Unity, le seul système de radiothérapie assisté par résonance magnétique (MRT) qui intègre un IRM de qualité comparable aux standards existants dans le monde du diagnostic (1,5 Tesla) à un accélérateur linéaire de pointe et une suite logicielle dite intelligente. Elekta Unity devrait délivrer des doses de manière précise tout en acquérant en simultané une image IRM de haute qualité, ce qui permettra aux cliniciens de visualiser les tumeurs à tout moment et d'adapter le traitement en conséquence. Elekta Unity pourrait transformer de manière critique le traitement du cancer:
- Une imagerie en temps réel, acquise durant chaque fraction, permet une adaptation du traitement selon la taille, la forme et la localisation des tumeurs et des tissus sains adjacents.
- Une imagerie quotidienne peut réduire les incertitudes sur la localisation de la tumeur, permettant une irradiation sur une zone plus petite et épargnant les tissus sains des rayonnements. Cela à le potentiel d'améliorer l'efficacité et de réduire la toxicité.
- Une différentiation améliorée entre les types de tissus peut aussi permettre de traiter les tissus mous par radiothérapie, ce qui jusqu'à maintenant n'était pas le cas, du fait de la difficulté à différencier les tumeurs des organes et tissus sains adjacents.
- L'imagerie fonctionnelle par IRM, qui donne des informations sur l'activité cellulaire d'une tumeur, peut potentiellement détecter si une tumeur, ou partie, réagit à la thérapie dès les stades les plus précoces du traitement. La réponse ou une absence de celle-ci permet aux cliniciens de modifier les plans de traitement au besoin.



IRM ACCÉLÉRATEUR « UNITY »

d5. Accélérateurs de protons

- En général, les protons pour les applications de radiothérapie sont accélérés à l'aide de cyclotrons ou de synchrotrons ; chaque type a des avantages et des inconvénients.
- Les cyclotrons produisent un flux continu de protons. En théorie, ils sont plus compacts et ont une intensité de faisceau plus élevée. Les protons sont accélérés au maximum de l'énergie du cyclotron (par exemple, 230 MeV), et les énergies inférieures requises sont obtenues en insérant électro-mécaniquement des dégradeurs d'énergie sur le trajet des protons.
- Les synchrotrons, quant à eux, accélèrent des lots de protons à l'énergie souhaitée. Une fois qu'un lot a atteint l'énergie requise, il est extrait et transmis via la « beam line » à la salle de traitement. L'extraction peut se produire sur une période de temps variable de 0,5 à 4,5 secondes ou plus, selon l'application. Généralement,

les avantages des synchrotrons comprennent une plus grande flexibilité énergétique, une plus petite propagation d'énergie et une consommation d'énergie plus faible.

- Quel que soit le mécanisme d'accélération, le faisceau mono énergétique étroit extrait est guidé magnétiquement à travers le tube de faisceau jusqu'à la salle de traitement sur un portique rotatif.
- L'intérêt des protons est essentiellement balistique. Le proton est une particule lourde chargée, qui va déposer son énergie le long de sa trajectoire pour s'arrêter brusquement en un point, en délivrant un maximum d'énergie.
- Au-delà de ce point, la dose est pratiquement nulle. D'autre part, le proton à tendance à aller tout droit (faible diffusion latérale), la dose déposée dans les tissus situés autour de la tumeur est donc faible. Il est possible d'atteindre la dose optimale dans la tumeur sans dépasser la dose maximale admissible dans les tissus sains, sensibles et adjacents, ce qui a pour conséquence de diminuer le risque d'effets secondaires tardifs qui apparaissent de quelques semaines à plusieurs années après l'irradiation.



Photothérapie isocentrique « ProBeam 360° »

2- Conduite d'une irradiation externe

a- Prescription médicale en radiothérapie

L'indication d'un traitement par radiothérapie Etant retenue, bien entendu après un bilan d'extension (locale, locorégionale et à distance) et pré thérapeutique complets, le radiothérapeute définit ce qu'on appelle la prescription médicale. Celle-ci doit prendre en considération plusieurs paramètres:

- Définition de volumes cibles à traiter:
  - » GTV (Gross target volume) ou Volume cible macroscopique: Correspondant à la tumeur Ou à ses extensions accessibles à l'examen clinique et à l'endoscopie ou visibles sur l**es moyens actuels d'imagerie**.
  - » CTV (Clinical target volume) ou Volume cible anatomo-clinique: Correspond en plus du GTV à la maladie cancéreuse infra-clinique.

Ce concept nécessite une bonne connaissance de l'histoire naturelle du cancer.

  - » PTV (Planning target volume) ou volume cible prévisionnel: c'est un volume qui tient compte des mouvements des organes, des erreurs de positionnement du malade **et les incertitudes liées aux équipements**.
- Définition des organes à risque.
- Définition des paramètres de l'irradiation: Dose totale, fractionnement et étalement.

b- Simulation et technique d'irradiation

Le but de la simulation est de préparer toutes les données nécessaires à la réalisation du traitement du patient. On distingue trois principaux types de simulation: la simulation standard ou conventionnelle, la simulation sous appareil de traitement et la simulation virtuelle.

Schématiquement, la technique d'irradiation passe p ar plusieurs étapes :

- Choix de la position du patient et du moyen de contention adéquat pour assurer **un confort et une meilleure** reproductibilité du traitement.
- Définition anatomique des volumes cibles: Soit en se basant sur des repères anatomiques externes et osseux comme c'est le cas de la radiothérapie conventionnelle ou bien par la réalisation d'un scanner en position de traitement qui permet de contourer tous les volumes cibles nécessaires pour le plan de traitement (volume tumoral, organes à risque).

- Définition de la balistique du traitement qui permet :

» La détermination du nombre et des dimensions des champs d'irradiation.

» Le choix du type du rayonnement, de son énergie et de la pondération.

» L'optimisation par les modificateurs de faisceaux (caches de protection, filtres en coin, bolus…) qui sont un ensemble de dispositifs visant à homogénéiser la dose à délivrer aux volumes cibles tout en réduisant la dose au niveau des organes à risque.

c- Mise en place sous l'appareil du traitement

C'est une étape qui vise à appliquer les différents paramètres de l'irradiation, validés en dosimétrie par le physicien et le radiothérapeute, au niveau de l'appareil de traitement pour que le traitement soit optimal.

Elle nécessite des moyens de vérification qui peut se faire soit par des Gammagraphies (cobaltothérapie) soit par des imageries portales et / ou KV (Accélérateurs linéaires).

d- Surveillance en cours d'irradiation

Cette surveillance est à la fois technique (fonctionnement de l'appareil, contrôle de doses délivrées, du positionnement du malade/faisceau) et clinique (consultations hebdomadaires pour évaluer l'efficacité du traitement et surtout sa tolérance).

3- Principaux effets secondaires et complications de la radiothérapie

La radiothérapie doit être la plus efficace possible sur les tumeurs et la moins toxique possible sur les tissus sains. Néanmoins, certains effets toxiques sont inévitables, et peuvent être soit aigus ou tardifs.

a- Effets secondaires aigus

Les réactions générales (asthénie, anorexie) assez communes à toutes les irradiations, sont d'autant plus marquées que le volume irradié est important. Les réactions cutanées et muqueuses dépendent de la zone irradiée. Elles vont de la simple gêne à la vraie menace du pronostic vital.

- Réactions cutanées à type d'épilation, d'érythème, d'épidermite sèche ou exsudative
- Réactions muqueuse:

» Irradiation des voies aérodigestives supérieures:

- Mucite
- Dysphonie par atteinte de la muqueuse laryngée
- Dysphagie par atteinte de la muqueuse œsophagienne

» Irradiation pulmonaire:

- Alvéolite inflammatoire survenant un mois après l'irradiation

» Irradiation de l'abdomen et du pelvis:

- Iléite radique: douleurs, diarrhée, état fébrile voire même sub-occlusion
- Cystite radique avec pollakiurie

b- Effets secondaires tardifs ou complications

Ils sont peu prévisibles, mais surtout se dévoilent à un stade où la majorité d'entre eux n'est pas réparable. Le traitement efficace est d'ordre préventif.

- Dans les voies aérodigestives supérieures c'est plus fréquemment une Xérostomie et /ou une Sclérose cutanée et musculaire cervicale mais rarement une Ostéo-radionécrose du maxillaire inférieur.
- Pneumopathie radique tardive
- Ischémie coronarienne, péricardite
- Rectite radique
- Radionécrose cérébrale
- Cancers secondaires

B- Curiethérapie

1- Principe

Le principe de la curiethérapie est de délivrer une dose très élevée au contact d'une source radioactive, la diminution de la dose se faisant très rapidement selon la loi de l'inverse du carré de la distance (1/d2), l'objectif est donc de délivrer localement une dose élevée dans un volume adapté à la tumeur.

2- Types de curiethérapie

Les sources sont soit mise dans un organe (sein, plancher de bouche, base de langue...), il s'agit de la curiethérapie interstitielle, soit placée dans une cavité grâce à un moule ou un guide (vagin, utérus, œsophage), il s'agit alors de plésiocuriethérapie ou curiethérapie endocavitaire.

3- Débit de dose

La curiethérapie habituelle, dite classique, utilise des sources radioactives permettant d'avoir, au niveau du volume traité, des débits horaires de 0,4 à 2 Gy/h : c'est la curiethérapie à bas débit de dose. Mais il existe également une curiethérapie à haut débit de dose, caractérisée par un débit supérieur à 12 Gy/h. Avec celle-ci, une dose importante est donnée en quelques minutes. L'intérêt de cette curiethérapie est de pouvoir traiter des régions qui ne sont accessibles que pendant un temps qui est court, en particulier les bronches et l'œsophage.

4- Sources utilisées

Les deux isotopes les plus fréquemment utilisés sont l'iridium 192 (Ir192) et le césium 137(Cs137) avec plus récemment le cobalt 60(Co 60).

5- Mise en œuvre

Pour les cancers de l'utérus, le matériel vecteur est placé dans un moule vaginal ou à l'aide d'un applicateur appelé colpostat.

Pour la curiethérapie interstitielle, la mise en place est faite à l'aide d'aiguilles creuses. L'emploi du matériel vecteur permet de mettre en place les fils radioactifs dans un deuxième temps. La mise en place se fait sous anesthésie générale ou locale.

Une dosimétrie prévisionnelle est calculée avant de brancher les vecteurs au projecteur de sources (chargement différé).

Le déroulement du traitement se fait en plaçant le malade dans une chambre individuelle spéciale. La surveillance en cours de curiethérapie est faite en milieu spécialisé : on vérifie la non-mobilisation des sources radioactives et l'absence de complications (hémorragie ,infection, phlébite).

V- Indications de la radiothérapie

Les deux tiers des malades porteurs de cancer bénéficient d'une à plusieurs irradiations au cours de l'évolution de leur maladie : pour100 cancers guéris, 50,5% le sont par la chirurgie seule, 27,5% par la radiothérapie seule, 13,8% par la chirurgie et la radiothérapie, 2,8% par la chimiothérapie, et 5,5% par la chimiothérapie et la chirurgie et/ou la radiothérapie.

La radiothérapie peut être indiquée soit à visée curative ou palliative.

A- Radiothérapie curative

Le but est de détruire toutes les cellules cancéreuses au niveau de la tumeur et de ses extensions visibles ou présumées afin d'obtenir une guérison de la maladie.

1- Radiothérapie exclusive

Elle s'adresse aux tumeurs très radiosensibles ou radiocurables, dont les localisations permettant de délivrer des doses suffisantes sans nuire aux tissus sains avoisinants et qui ne se prêtent pas à la chirurgie soit à cause de l'extension locale ou si la radiothérapie permet un traitement avec une meilleure qualité de vie pour une efficacité égale (traitement conservateur) ou une efficacité meilleure (lymphomes malins).

C'est le cas des cancers de la prostate, cavum, canal anal, col utérin...

2- Radiothérapie associée à la chirurgie

a- Postopératoire

La radiothérapie postopératoire est réalisée dans un but préventif, pour réduire le risque de rechute locorégionale en rapport avec la maladie résiduelle infra clinique. Ce risque est important dès qu'il y a un envahissement ganglionnaire histologique et surtout si l'envahissement est multiple et /ou avec rupture capsulaire, mais également si la résection est de qualité histologiquement limite, incertaine, voire insuffisante.

b- Préopératoire

La radiothérapie peut être préopératoire dans le but de rendre opérables des tumeurs initialement inopérables (épithéliomas bronchiques), pour per-

mettre une chirurgie conservatrice en réduisant la taille de la tumeur (cancers du sein T2-T3) ou pour réduire le risque de récidive locale (cancer du rectum).

2- Radiothérapie et chimiothérapie

Dans certains cas, la chimiothérapie est associée à la radiothérapie. Si elle est réalisée avant, elle révèle les formes radiosensibles lorsque les tumeurs diminuent de plus de 50% ou disparaissent, ce qui permet, dans certains cas (larynx, hypopharynx), d'éviter une chirurgie mutilante.

La chimiothérapie en même temps que la radiothérapie est à éviter à cause du risque de potentialisation des effets toxiques (particulièrement avec les anthracyclines) ou alors il faut interrompre au moins 8 jours la radiothérapie le temps de faire la chimiothérapie.

Dans certains cas, des produits de chimiothérapie peuvent être utilisés à titre de radio sensibilisants pendant l'irradiation. Il s'agit principalement des dérivés du platine (cisplatine) et du 5 fluorouracil.

a- Radiothérapie à visée palliative

C'est l'irradiation de tumeurs primitives ou de localisations secondaires de tumeurs primitives, qui sont en dehors de toutes ressources thérapeutiques curatives, dans le but d'améliorer le confort et la qualité de vie du malade en soulageant des symptômes tels que la douleur, la compression (compression médullaire, syndrome cave supérieur…) ou l'hémorragie. On parle alors de :

- Radiothérapie antalgique
- Radiothérapie décompressive
- Radiothérapie hémostatique

Elle constitue environ le tiers de l'activité d'un service de radiothérapie. L'irradiation se fait souvent de façon accélérée en délivrant de fortes doses par fractions (Traitement hypo fractionné).

b-Radiothérapie à visée hormonale

Le but de la radiothérapie hormonale est d'irradier les ovaires dans le but d'obtenir une castration bénéfique dans certains cas de cancers du sein hormono-dépendants.

Références

1- F. Scotte, P. Colonna, J-M. Andrieu. Cancérologie, collection Réussir l'ECN.. 2008 : 61-71.

2- Perez CA, Brady LW. Princip les andpracticeof radiation oncology. Philadelphia : JB Lippincot, 1992: 1-1544.

3- Mazeron J J, Locoche T, Maugis A. Techniques d'irradiation des cancers. Paris : Vigot, 2005 : 1-331.

4- Lebourgeois JP, Chavaudra J, EschwegeF. Radiothérapie oncologique. Paris : Hermann, 1992: 1-596.

5- Michel-Langlet P, Raoul Y, Martin D. Oncologie radiothérapique. Paris : Masson, 1996:1-297

Principes et indications de la curiethérapie

H. Bakkali, S. Loughmari, M. Afif, M. Hoummadi N. Benjaafar.
Service de Radiothérapie, Institut National d'Oncologie, Rabat

La curiethérapie est une technique d'irradiation qui consiste à mettre en place, de façon temporelle ou permanente, des sources radioactives naturelles ou artificielles au contact direct de la zone à traiter.

Ces sources radioactives émettent des rayonnements qui sont atténués très vite au fur et à mesure en fonction de la distance, cela permet de délivrer une dose conforme au volume tumoral et de minimiser la dose reçue par les tissus sains voisins. L'introduction de ces sources se fait grâce à leurs dimensions très fines dans des cathéters implantés à l'intérieur de certains tissus (peau, sein, langue, etc...) ou au moyen des applicateurs dans les cavités naturelles du corps.

La curiethérapie joue un rôle majeur dans le traitement des cancers dans le but de donner une très forte dose au contact de la zone tumorale. Cependant, elle est limitée au traitement des tumeurs de petite taille, bien localisées et accessibles.

I- Définitions

La curiethérapie peut être définie selon plusieurs critères :

A- Selon la technique

Les éléments radioactifs sont placés directement à l'intérieur de l'organisme, soit au contact de la tumeur, soit dans la tumeur elle-même.

- Dans le premier cas, les sources radioactives sont insérées dans un applicateur qui a été introduit dans une cavité anatomique et placé contre la tumeur, on parle de curiethérapie endocavitaire ; c'est la technique la plus utilisée pour les cancers du col de l'utérus ; ou endoluminale comme pour les cancers bronchiques et oesophagiens.
- Dans le second cas, les sources radioactives sont introduites par de fins cathéters qui sont implantés de façon très précise dans la tumeur, on parle de curiethérapie interstitielle ; c'est le cas des cancers de la prostate.

B - Selon le débit de dose

L'effet d'une irradiation continue délivrant une dose D dépend de la durée T de l'irradiation. Le débit de dose est spécifié en un point et à une certaine distance de la source (D/T). Corrélativement les doses nécessaires pour obtenir un effet donné -doses isoeffet - diffèrent selon le débit de dose utilisé. Le rapport 38 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) distingue:

- Bas débit de dose : entre 0.4 et 2Gy/h
- Moyen débit de dose : entre 2 et 12Gy/h
- Haut débit de dose : >12Gy/h

C - Selon le mode de chargement

- La mise en place des sources radioactives peut se faire par application directe en salle d'application, suivie d'un contrôle radiologique pour vérifier la qualité de l'implantation des sources puis d'une dosimétrie (prostate, œil).
- La mise en place des sources est différée après implantation en salle d'application de vecteur non radioactif, contrôle radiologique de son positionnement, dosimétrie puis mise en place du radioélément dans le vecteur manuellement à l'aide de pince (chargement manuel) ou par raccordement d'un projecteur de sources à l'applicateur (chargement automatique) ; c'est le cas de la curiethérapie dans les cancers gynécologiques.

D - Selon le retrait ou non des sources radioactives

- La curiethérapie par implants temporaires quand les sources sont laissées en place durant quelques heures ou quelques jours, puis retirées (applications sur l'œil).
- La curiethérapie par implants permanents quand les sources sont laissées définitivement en place (applications sur la prostate).

E - Selon la modalité thérapeutique

1- Curiethérapie à bas débit de dose (BDD)

Technique qui permet d'assurer un traitement continu avec des sources radioactives laissées en place de façon continue pendant plusieurs jours, ce qui explique les contraintes logistiques rencontrées: hospitalisation de plusieurs jours en chambre protégée, impossibilité de traiter plus d'un patient à la fois quand le traitement est assuré par un même projecteur de sources ; en outre des risques d'exposition liés à la préparation, à la mise en place et à la dépose des éléments radioactifs quand le chargement est manuel.

2- Curiethérapie à haut débit de dose (HDD)

Le traitement dans ce cas dure quelques minutes et est répété entre 2 et 10 fois, à raison d'une à plusieurs fois par semaine. Ce type de traitement ne nécessite généralement pas d'hospitalisation, sauf si la mise en place du matériel vecteur non radioactif nécessite une anesthésie générale. Les sources utilisées dans ce cas sont de plus forte activité, miniatures, peuvent être déplacées par pas de 2.5 à 10mm avec des temps d'arrêt définis au moment de la phase de calcul des distributions de dose ; elles sont de ce faite capables de délivrer en quelques minutes les doses habituellement données en 5 à 7 jours avec le bas débit.

3- Curiethérapie à débit de dose pulsé (PDR)

La curiethérapie pulsée est une technique qui consiste à utiliser une source radioactive de petite taille qui se déplace pas à pas, chaque pulse dure 5 à 45 minutes et un pulse est délivré toutes les heures, 24 h sur 24.

C'est un mode de traitement qui utilise la technologie de la curiethérapie à HDD avec un projecteur piloté par un ordinateur et permettant des schémas d'irradiation de quelques minutes par heure, répétée chaque heure afin de s'approcher radiobiologiquement du BDD. En revanche, l'hospitalisation reste nécessaire pendant toute la durée du traitement.

II- Historique

La curiethérapie vient du nom de Marie Curie, elle est aussi appelée « brachytherapy », l'étymologie de ce terme vient du nom grec ''brachy'' signifiant court.

L'évolution de la curiethérapie passe par différentes étapes :

- La période de Radium : après la démonstration par Henri Becquerel en 1896, des propriétés radioactives de l'Uranium à la suite de l'exposition accidentelle d'une plaque photographique ; Marie Sklodowska et son mari Pierre Curie découvrent le Radium, extrait de « pechblende ». les premières applications de Radiumthérapie se multiplient à travers le monde et les bases de la curiethérapie se mettent progressivement en place.
- La période de la radioactivité artificielle : En 1934, Irene Curie et son mari Frederic Joliot découvrent la radioactivité artificielle étape préliminaire à la mise au point successive de sources radioactives artificielles scellées durant les années 1950 à 1960 (Cobalt, Or, Iridium 192, Césium...). La naissance de ces nouvelles sources et l'apparition de systèmes à chargement différé pour des traitements de bas débit, ont réduit le risque d'exposition inutile aux radiations aussi bien pour l'opérateur que pour les patients.
- La découverte de la curie HDD : Lors des années 1980, la curiethérapie à haut débit de dose prend son envol en premier dans les pays anglosaxons avec la naissance de projecteurs de sources. Par la suite, le développement de la dosimétrie informatisée et des moyens d'imagerie ainsi que de meilleures connaissances radio-biologiques ont permis ensemble une augmentation de la

radioprotection, de la qualité et de la sûreté des traitements par curiethérapie.

III- Bases physiques

A- Sources radioactives

1- Caractéristiques physiques

Les éléments radioactifs utilisés sont généralement des émetteurs de photons gamma rapidement arrêtés dans la matière, ils sont le plus souvent doublement encapsulés et la capsule sert à plusieurs fins:

- contenir de la radioactivité,
- fournir des sources rigides et
- absorber les rayons α et β produits par la décomposition de la source.

Le choix de la source adéquate se fait par rapport à certaines caractéristiques physiques ou dosimétriques dont principalement :

- l'énergie des photons et leur pénétration dans les tissus mais aussi à travers la capsule,
- la demi-vie,
- l'activité spécifique et
- la distribution de dose autour de la source.

L'étalonnage d'une source scellée, avant utilisation, se fait dans un laboratoire d'étalonnage et porte sur l'activité, le débit de kerma de référence dans l'air ou le débit de dose absorbée dans un milieu donné; à une distance donnée; pour une date de référence donnée.

a- Activité

L'activité d'une source radioactive est définie par le nombre de désintégrations par unité de temps.

L'ancienne unité le Curie (Ci) a été définie par l'activité de 1 gramme de Radium226 qui comporte 37 milliards de désintégrations par seconde.

L'unité actuelle est le Becquerel (Bq) qui correspond à 1 désintégration par seconde.

b- Spécification

Le Kerma (Kinetic Energy Released in Material) est l'énergie transférée par unité de masse K = dETR / dm exprimé en Gy.

Le débit de Kerma dETR est la somme des énergies initiales de toutes les particules chargées (électrons) mises en mouvement par les photons incidents dans un élément de volume de masse dm.

Le débit de Kerma de référence dans l'air représente la quantité d'énergie transférée par unité de masse de matière et par unité de temps mesurée à 1 m, exprimée en microGy/h/m2.

Les sources utilisées en curiethérapie sont généralement spécifiées par le débit de Kerma normal dans l'air rapporté à l'unité de longueur activée exprimée en cm.

2- Types de sources

Les sources utilisées en curiethérapie sont généralement scellées, elles ont une structure ou un conditionnement qui empêche, en utilisation normale, toute dispersion de matière radioactive dans le milieu ambiant.

Différentes géométries peuvent être décrites :

- source linéaire (tube)
- aiguille (needle)
- fil (wire)
- ensemble de grains (seed ribbon)
- train de source
- stepping source

Trois différentes longueurs sont définies : longueur physique (PL), longueur active (AL) et une longueur active équivalente (EL). Une source peut être délivrée avec différentes longueurs possibles (figure2).

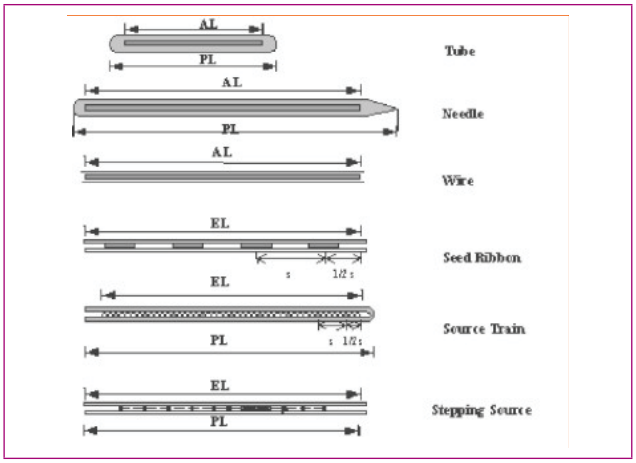


Figure 2 : Formes géométriques des sources radioactives en curiethérapie

Le Radium 226 :

Utilisé jusque dans les années 1980. Il a été abandonné pour des raisons de radioprotection en raison de sa période importante (1600 ans) et de son descendant gazeux le Radon222.

L'Iridium 192 :

C'est le radioélément de base utilisé en curiethérapie interstitielle et endocavitaire. Pour des traitements de BDD, il se présente sous forme de fils souples et sécables de 140mm de longueur ou plus, constitués d'un amalgame de platine et d'iridium et entourés d'une gaine en platine dont le diamètre varie entre 0,3 et 0,6 mm, soit sous forme d'épingle simple ou double dont le diamètre extérieur est de 0,5 millimètres ; les branches de l'épingle ont une longueur comprise entre 30 et 50 millimètres pour un écartement de 12 millimètres.

La source d'iridium conçue pour des traitements HDD est miniaturisée d'une taille de l'ordre de 5mm pour une longueur active de 3,5mm et un diamètre de 0.6mm, elle est couverte d'un alliage de 1mm de platine lui donnant une haute activité.

L'Iode 125 :

Utilisé pour le traitement des prostates, il est conçu sous forme de grains de 4,5 millimètres de long sur 0,8 millimètres de diamètre et se composent d'une capsule en titane qui contient l'iode 125 radioactif. Ces grains sont implantés directement à l'intérieur de la masse tumorale en implants permanents, l'iode va progressivement perdre sa radioactivité (environ 6 à 12 mois) et les grains vont ainsi devenir inertes.

Le Césium 137 :

Utilisé pour des applications endocavitaires à bas débit de dose. Il se trouve dans les produits de fission de l'Uranium. Après purification, il est conditionné en grains de 5mm regroupés dans une capsule en acier inoxydable de 2 cm. Plusieurs capsules constituent des trains de sources à l'intérieur d'une gaine.

Le Cobalt 60 :

Utilisé pour des applications endocavitaires ou interstitielles en HDD, possède la période radioactive la plus longue 5,26ans.

Les sources scellées de 60Co se présentent généralement sous la forme de capsules métalliques cylindriques à simple ou double enveloppe contenant la matière radioactive.

D'autres éléments sont beaucoup moins utilisés comme le palladium 103, le Ruthénium 106 ou encore le strontium 90. Ces derniers sont utilisés pour des applications sur l'œil. Les applicateurs sont plans ou hémisphériques. La substance radioactive est recouverte d'une couche d'argent de 0,1 mm.

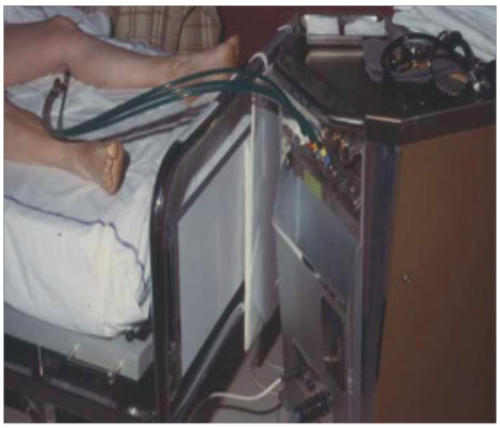
Tableau1 : Sources radioactives fréquemment utilisées en Curiethérapie

Radioéléments	Type	Demi-vie	Énergie moyenne	Activité
Césium 137 (137Cs)	Rayons γ	30,17 ans	0,662 MeV	Entre 20 et 70 mCi
Cobalt 60 (60Co)	Rayons γ	5,26 ans	1,253 MeV	2 Ci
Iridium 192 (192Ir)	Rayons γ	74,0 jours	0,355 MeV	BDD : entre 2 et 10 mCi par cm HDD : 10 Ci PDR : 500 mCi
Iode 125 (125I)	Rayons X	59,6 jours	27,4 keV	0,5 mCi par grain

3- Stockage

En curiethérapie bas débit, le local de stockage des sources en attente de chargement ou de reprise est une zone contrôlée. Il comporte au minimum une paillasse protégée qui englobe des coffres de stockage, des instruments de manipulation et des activimètres.

Pour des traitements de haut débit, l'ensemble des projecteurs de source actuellement commercialisés sont menus d'une enceinte de stockage en tungstène contenant la source radioactive (192Ir ou 60Co), d'un mécanisme permettant le mouvement pas à pas de la source et d'un système de commande du projecteur. Le contrôle des positions et des temps d'arrêt de la source se fait par une console à distance. Un système de sécurité assure, en cas d'urgence, le retour de la source dans l'enceinte de stockage.



(a)



(b)

Figure 3 : Projecteur de sources à bas débit de dose (a), à haut débit de dose (b)

B- Radioprotection

1- Dose équivalente - dose absorbée

Pour quantifier les effets des rayonnements ionisants dans les tissus vivants, il faut déterminer une grandeur qui tient compte de la qualité du rayonnement : c'est la dose équivalente, elle est exprimée en sievert (Sv) et est reliée à la dose absorbée par la relation :

Dose équivalente = Dose absorbée x WR (WR est le facteur de pondération radiologique défini pour chaque type de rayonnement)

La connaissance de la dose absorbée par un tissu biologique permet, à partir de l'irradiation partielle d'un tissu, de calculer la dose équivalente reçue par tout l'organisme.

En curiethérapie, trois paramètres conditionnent le risque d'exposition aux radiations émises par les sources: la pénétration dans la matière, le temps d'exposition et la distance à la source.

a- La pénétration dans la matière

Il n'y a pas de notion de parcours maximal avec les rayonnements gamma (contrairement aux particules chargées) ; donc, derrière un écran, il subsiste toujours une fraction de la composante initiale.

Les écrans doivent être constitués de matériaux denses, à numéro atomique élevé, comme le fer, le plomb ou l'uranium.

Deux facteurs sont définis : un facteur de transmission et un autre inverse dit d'atténuation. Les épaisseurs caractéristiques apportent un facteur d'atténuation de deux (soit un facteur de transmission = 1/2) ou de dix (facteur de transmission = 1/10) ; elles sont encore appelées «épaisseur moitié» (X 1/2) et «épaisseur dixième» (X 1/10). Ces éléments doivent être pris en compte pendant les constructions des locaux désignés aux traitements par des sources radioactives de curiethérapie ou à leur stockage.

Tableau 2 : Valeurs d'épaisseurs moitié et dixième en mm

	X1/2		X1/10	
Radionucléide	Béton	Plomb	Béton	Plomb
Cobalt 60	84	11,5	280	38
Césium 137	66	6	220	20
Iridium 192	54	3,5	180	11

b- Le temps d'exposition

L'exposition est directement proportionnelle au temps passé dans la zone irradiante ; exemple : 1mSv correspond à l'exposition de 12 minutes à 10 cm d'une source de 10 mCi d'iridium192, ainsi le travail de préparation des fils radioactifs effectué à l'aide de longues pinces doit être réalisé avec efficacité.

c- La distance

L'exposition est inversement proportionnelle au carré de la distance.

Exemple : à côté d'un patient porteur de 10 mCi d'Iridium 192, l'irradiation est de 5mSv/h à 10 cm et passe à 0.125 mSv/h à 2 m.

2- Mesures de prévention

a- En curiethérapie bas débit (figure 4)

En raison du risque d'exposition aux rayonnements des personnels cliniques lors de la délivrance manuelle du traitement, certaines mesures s'imposent :

» Limiter l'activité des sources utilisées au minimum compatible avec les besoins de l'expérience et, surtout, éliminer systématiquement les sources devenues inutiles.

» Diminuer le temps d'exposition : la définition d'un mode opératoire et l'étude du poste de travail avant chaque expérience permettent de travailler efficacement.

» S'éloigner de la source : se mettre derrière un écran spécial ou un paravent plombé mobile, utiliser des instruments de manipulation des sources essentiellement des pinces longues; un détecteur portatif doit être présent en permanence dans la salle de préparation et de stockage des sources.

» V érifier périodiquement l'étanchéité de l'enveloppe de la source pour prévenir tout risque de contamination externe.

» S ans oublier que les malades pendant le traitement doivent être isolés dans des chambres protégées regroupées dans une zone dite contrôlée, les visites doivent être réglementées.

b- En curiethérapie pulsée

L'activité des sources nécessite une protection supplémentaire des chambres ainsi que des aménagements spécifiques comme une sécurité des portes et des boutons d'arrêt d'urgence.

c- En curiethérapie Haut débit

Les systèmes de chargement différé à distance assurent une protection optimale contre l'exposition aux rayonnements des professionnels de santé puisque la source de rayonnement y reste confinée. Une fois que les applicateurs sont positionnés correctement dans le patient, ils sont reliés au projecteur de source par une série de tubes de liaison. Le personnel devra quitter la salle de traitement, les sources restent en place pour une période définie selon le plan de traitement avant de retourner au projecteur de sources par les mêmes tubes de liaison.

La salle de traitement est conditionnée comme en radiothérapie externe : un sas à l'entrée et un système de sécurité au niveau de la porte. Une alarme permettra de détecter la présence de la source à l'extérieur du projecteur quand la porte est ouverte et un dispositif de récupération de la source doit être présent dans la salle en cas de blocage de la source à l'extérieur du projecteur.

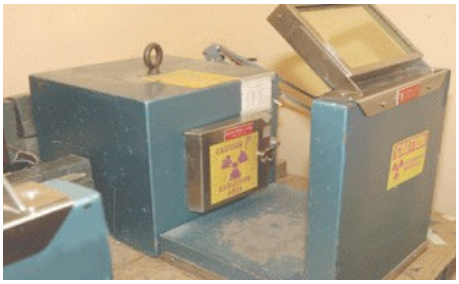
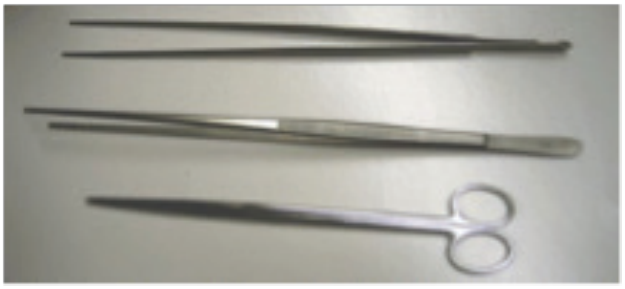




Figure 4 : mesures de prévention en curiethérapie (écran, longues pinces, paravent plombé mobile et conteneur d'urgence).

IV- Planification du traitement

A - Calcul de dose

L'expression de dose en curiethérapie se heurte à de nombreuses difficultés car le gradient de dose autour des sources radioactives est très élevé (10%

par mm), ainsi en un point donné et à une certaine distance de la source, la dose délivrée dépend de certains éléments propres au radionucléide (nature, forme, dimensions, activité, période, nature et épaisseur de la gaine métallique), de la durée de l'application et de la nature du milieu dans lequel on définit la source et le point considéré.

Le principe de calcul de dose utilisé depuis longtemps est celui de la superposition qui consiste à calculer la dose dans un milieu homogène constitué d'eau et en considérant que la distribution de dose n'est pas affectée par la présence des autres sources ; la dose en un point est alors obtenue en additionnant la contribution de toutes les sources. La distribution des doses autour d'une ou de plusieurs sources, s'obtient en calculant la dose en un grand nombre de points et en traçant les surfaces joignant les points auxquels sont délivrées des doses égales. Ces surfaces sont dites surfaces isodoses.

Les méthodes de calcul peuvent être manuelles ou informatisées et doivent tenir compte des sources, leurs dimensions, filtration, diffusion et de l'atténuation du rayonnement dans le tissu.

B - Systèmes dosimétriques

L'expression « système dosimétrique » regroupe trois grandes notions : les règles d'implantation des sources radioactives, le calcul de la dose délivrée au patient ainsi que les recommandations pour la définition de la dose de prescription. Ces systèmes sont généralement basés sur la géométrie de l'implant plutôt que sur l'anatomie du patient. Ils peuvent être regroupés en deux catégories : la curiethérapie endocavitaire et la curiethérapie interstitielle.

1- En curiethérapie endocavitaire :

Différents systèmes de spécification de dose ont été décrits : le système de Manchester, le système de Fletcher, le système des appareils moulés avec des modifications locales des équipes.

Le point « A » de Manchester a été développé en premier pour le bas débit, il a gardé sa place même pour les curiethérapies haut débit et pulsée ; la spécification de dose est faite sur des points qui se trouvent à 2 cm latéralement par rapport au canal central de l'utérus et 2 cm au-dessus de l'extrémité basse du canal cervical. Les points « B » sont situés à 5cm latéralement par rapport à la source utérine (figure 5).

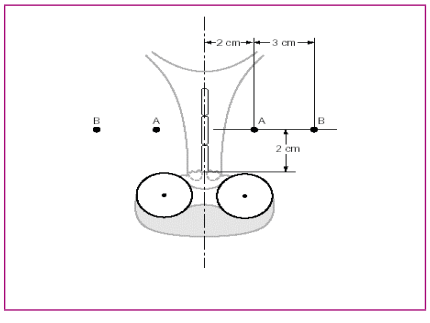


Figure 5 : système de Manchester en curiethérapie endocavitaire (définition des points A et B)

Des recommandations concernant la spécification des doses et des volumes ont été décrites dans le rapport 38 de L'International Commission on

Radiation Units and Measurements (ICRU), il faut définir :

- les points de référence de calcul de dose relatifs aux volumes d'intérêt et les points qui correspondent aux organes à risque comme les points vésicaux et rectaux définis par l'ICRU.
- le volume de référence (incluant hauteur, largeur et épaisseur), qui représente le volume entourant une isodose de référence choisie et spécifiée. Ce volume doit être rapporté dans un but de comparaison entre centres utilisant différentes techniques (exemple : 60Gy pour le col en curiethérapie exclusive ou après radiothérapie externe).
- le volume traité qui désigne le volume de la poire (en antéropostérieur) ou banane (en profil). Il reçoit la dose choisie avec des limites acceptables en terme de complications (figure 6).

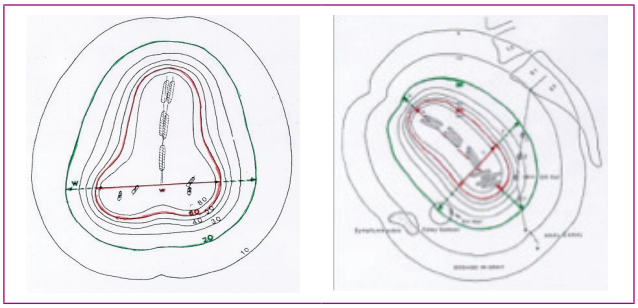


Figure 6 : recommandations de l'ICRU en curiethérapie endocavitaire : description d'un volume de référence entouré par une isodose de référence 60Gy.

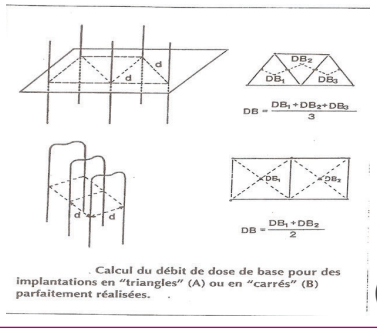
2- En curiethérapie interstitielle :

Le système de Paris a été mis au point afin de délivrer une dose la plus homogène possible avec des fils d'iridium192. A l'origine le système de Paris a été développé pour le bas débit de dose, il fut par la suite employé pour les curiethérapies interstitielles de haut débit de dose et de débit de dose pulsé. Il comprend un ensemble de règles concernant l'activité des sources, la géométrie et la méthode de l'implantation dans le volume à traiter :

- Les lignes radioactives doivent être parallèles et disposées de manière à ce que leurs centres se trouvent dans un même plan appelé plan central.
- Le débit de Kerma de référence doit être uniforme le long de chaque source et identique pour toutes les sources.
- Les sources radioactives doivent être équidistantes, les dispositifs peuvent être soit coplanaires, soit en triangles équilatéraux ou bien en forme de carrés.

Cet arrangement géométrique des sources radioactives nous permet une variation relativement faible de la dose dans le plan central. La dose est donc spécifiée, dans ce plan là, à partir du débit de dose de base qui représente la moyenne arithmétique des débits de dose élémentaires. Le point de calcul du débit de dose élémentaire se fait au point se trouvant à équidistance des sources adjacentes. L'implant est considéré comme satisfaisant si les débits de dose élémentaires ne diffèrent pas de plus de 10 % du débit de dose de base.

Le volume traité est entouré par l'isodose de référence égale à 85 % du débit de dose de base. Le volume hyperdose est délimité par l'isodose représentant 170 % du débit de dose de base.



Calcul du débit de dose de base pour des implantations en "triangles" (A) ou en "carrés" (B) parfaitement réalisées.

(a

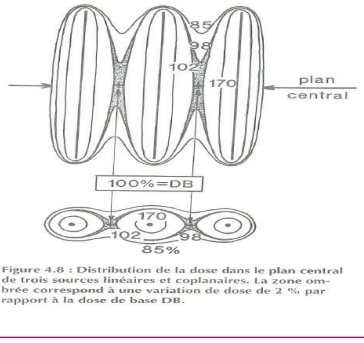


Figure 4.8 : Distribution de la dose dans le plan central de trois sources linéaires et coplanaires. La zone ombrée correspond à une variation de dose de 2 % par rapport à la dose de base DB.

(b

Figure 7 : Système de Paris, calcul du débit de dose dans une implantation en triangles ou en carrés (a), distribution de la dose dans le plan central de trois sources linéaires et coplanaires (b).

C- Techniques d'imagerie

Les différentes techniques d'imagerie sont une aide essentielle pour chacune des étapes du traitement, le choix du type d'imagerie dépend de la localisation et de la technique de curiethérapie utilisée (endoluminale, interstitielle ou endocavitaire).

Lors d'une planification 2D, les radiographies orthogonales sont classiquement utilisées pour la localisation des sources et le calcul de la distribution de dose autour des applicateurs. Les doses délivrées aux tissus sains tels que la vessie et le rectum en curiethérapie gynécologique, ont été traditionnellement calculées à partir des films de contrôle de l'implantation en utilisant des produits de contraste dans la vessie et des marqueurs radio-opaques dans le rectum. L'incapacité des films orthogonaux à délimiter les contours des organes diminue la fiabilité de la détermination des points de référence pour les tissus sains et compromet la compréhension des distributions de dose dans les tissus mous non opacifiés.

L'utilisation de l'imagerie tridimensionnelle a permis de faire le lien entre la géométrie de l'implant et la dose aux volumes cibles et aux organes à risque. La première étape lors de la planification du traitement est la délimitation des différents volumes tumoraux et des organes à risques. L'imagerie moderne telle que l'échographie tridimensionnelle, la scanographie ou l'IRM, permet d'obtenir une visualisation en 3 dimensions des différentes structures d'intérêt par rapport à la position de l'applicateur. L'IRM est une technique d'imagerie particulièrement appropriée à la curiethérapie gynécologique.

Des applicateurs spécifiques sont utilisés selon le site d'implantation et doivent être « compatibles » avec la technique d'imagerie utilisée. Les applicateurs standards en métal sont à l'origine d'artefacts sur les images scanographiques qui peuvent rendre difficile la détermination du volume tumoral et des organes sains. Des applicateurs en matériau compatible doivent être utilisés pour éviter ces artefacts.

D - Techniques d'optimisation

L'évolution des techniques relatives aux projecteurs de source et aux systèmes informatisés de planification a ouvert la voie aux algorithmes d'optimisation pour un meilleur ajustement des doses aux points spécifiés ou aux volumes d'intérêt. Un tel ajustement est généralement obtenu en optimisant la configuration des sources (positions et/ou activité).

Deux classes d'algorithmes sont disponibles, celles fondées sur la géométrie de l'implantation et celles fondées sur l'anatomie de la région irradiée.

• L'optimisation géométrique :

Elle tient compte de la géométrie de l'implantation dans la mesure où seules les positions des sources sont utilisées comme points de référence. Elle permet d'obtenir le temps d'arrêt d'une source en fonction des temps d'arrêt des autres sources.

• L'optimisation volumique :

Elle est appliquée pour des configurations d'implantation avec plusieurs plans. Dans ce cas, seules les positions d'arrêt des cathéters autres que celui auquel on s'intéresse sont prises en compte dans le calcul. Les temps d'arrêt permettent de délivrer une dose uniforme associée à un volume cible délinéé.

• L'optimisation graphique :

Manuellement, les isodoses sont ajustées coupe par coupe à la souris. L'algorithme recalcule alors les temps d'arrêt par rapport à l'isodose.

• L'optimisation inverse :

C'est une méthode plus récente fondée sur l'anatomie du patient, elle est développée grâce aux progrès réalisés en imagerie. Pour ces modèles, on considère que les techniques d'imagerie permettent d'identifier avec précision le volume cible et les organes à risque et que des critères cliniques ont été spécifiés pour chacun d'entre eux. La planification inverse consiste alors à trouver les positions des cathéters et les temps d'arrêt de manière à satisfaire au mieux l'ensemble de ces critères.

En routine, l'optimisation géométrique peut être mise en pratique aisément et conduit à une distribution de dose plus homogène sans région de surdosage inacceptable. En revanche, elle présente des résultats moins satisfaisants que ceux obtenus

par les nouvelles techniques prenant en compte l'anatomie du patient.

V - Applications cliniques

A - Cancers gynécologiques

1- Curiethérapie utéro-vaginale

a- Indications

L'indication majeure de la curiethérapie endocavitaire utéro-vaginale est représentée par les cancers du col de l'utérus. C'est un standard thérapeutique en association avec la radio-chimiothérapie dans les cancers du col localement avancés, réalisée en un ou deux temps dès la fin ou parfois lors des dernières semaines de radiothérapie externe. Dans des stades précoces du cancer, l'application peut avoir lieu avant la chirurgie.

b- Techniques

Les techniques de curiethérapie varient en fonction des centres et des équipes. La curiethérapie est utilisée soit à bas débit de dose avec un débit moyen de 0.5 Gy/h, à haut débit de dose ou à débit pulsé.

Applicateurs :

Différents applicateurs sont décrits, le choix de l'applicateur dépend de l'anatomie, des données de l'examen clinique et doit permettre une couverture optimale de la tumeur.

- L'applicateur choisi doit être bien solidaire entre ses différentes composantes, bien collé au col et au corps utérins, et bien placé au niveau des culs de sac vaginaux. Une sédation peut être nécessaire afin de permettre une évaluation précise de la taille et de l'extension tumorales, ces données cliniques seront reportées sur un schéma daté et doivent aider à une bonne décision sur le choix de l'applicateur et le mode de traitement.

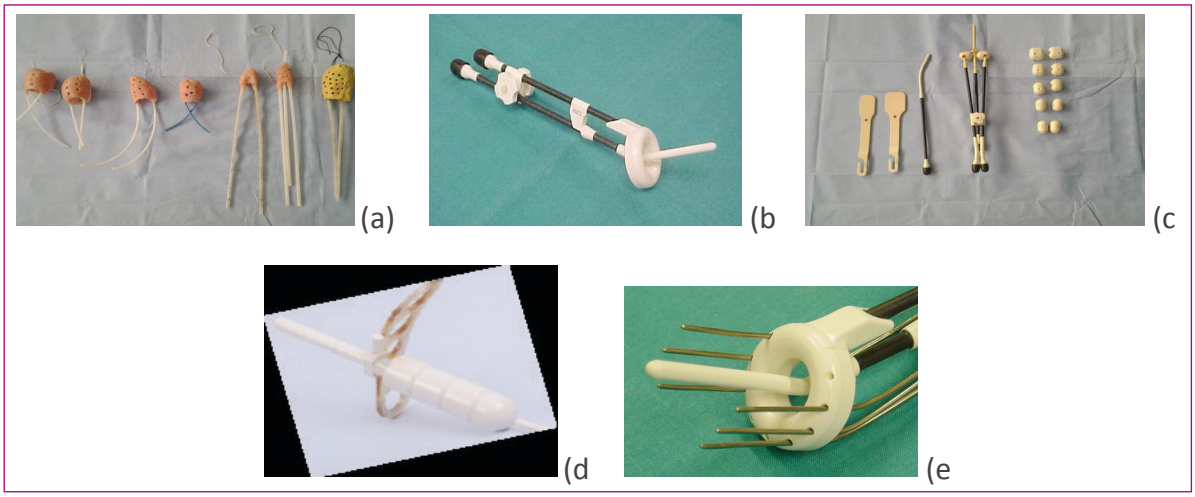


Figure 8 : applicateurs endocavitaires pour applications cervico-utérines : (a) applicateur moulé vaginal, (b) applicateur en anneau, (c) applicateur avec sonde utérine et ovoïdes, (d) applicateur cylindrique avec sonde intra-utérine, (e) applicateur cervico-utérin avec aiguilles interstitielles.

- L'applicateur personnalisé de Chassagne et Pierquin est un applicateur vaginal moulé qui est confectionné après une prise première, sans anesthésie, d'une empreinte cervico-va- ginale qui est adaptée à l'anatomie, au volume vaginal et aux extensions tumorales.

- Les applicateurs standardisés sont des dispositifs comportant une sonde utérine et un appareil vaginal qui peut être sous la forme soit d'un anneau ou de deux ovoïdes placées à la tête de deux sondes vaginales soit sous la forme d'un cylindre. La sonde utérine peut avoir différentes

courbures selon l'angulation cervico-utérine, l'appareil vaginal peut avoir différentes tailles selon la capacité du vagin. Avec l'avènement des nouvelles techniques d'imagerie, certains applicateurs sont compo- sés de matériau spécial qui leur permet d'être compatibles au mode d'imagerie choisie.

- Dans le but d'une meilleure couverture tumorale et une meilleure optimisation de la dose locale, de nouveaux applicateurs permettent des insertions interstitielles d'aiguilles en transvaginal, supplémentaires à l'application intra cavitaire.

Planification de traitement :

- Curiethérapie bidimensionnelle

La dosimétrie est réalisée sur des clichés orthogonaux ou d'angulation différente. Le volume de référence inclut l'exocol, l'endocol, la zone paramétriale immédiatement adjacente, le 1/3 supérieur du vagin voire plus si atteinte vaginale et tout ou une partie de la cavité utérine.

Selon le rapport 38 de l'ICRU, il faut définir des points de référence qui sont représentés par les chaînes ganglionnaires iliaques externes, primitives, lomboaortiques (trapèze de FLETCHER), les points des parois pelviennes droite et gauche, le point ICRU rectal et le point ICRU vésical. Le volume de l'isodose de référence, incluant la hauteur la largeur et l'épaisseur, doit être rapporté ; il correspond au volume du complément de l'irradiation externe par curiethérapie pour une dose totale de 60 Gy.

En bas débit de dose, la dose à prescrire varie selon l'indication :

- curiethérapie pré-opératoire : 60 Gy
- curiethérapie seule : 60 – 70 Gy
- curiethérapie complémentaire à la radiothérapie (40 à 50Gy) : 20 à 35Gy
- Curiethérapie tridimensionnelle

La dosimétrie 2D a été remplacée dans les années 90 par la dosimétrie 3D réalisée sur des coupes transversales scanographiques ou sur des coupes IRM. Différentes orientations sont nécessaires (au minimum coronale, sagittale et transversale).

Après acquisition des images et transfert sur le système de planification du traitement (TPS), arrive l'étape de la délinéation des volumes d'intérêt représentés par le volume tumoral macroscopique (GTV) qui est la maladie résiduelle au moment de la curiethérapie, le volume cible anatomo-clinique à haut risque (HR CTV) qui est une zone avec un risque majeur de récidive à cause de la maladie macroscopique (GTV + col dans sa totalité) et le volume cible anatomo-clinique à risque intermédiaire (IR CTV) qui est la zone avec un risque majeur de récidive dans l'aire qui correspond à la maladie microscopique potentiellement résiduelle en regard de l'extension tumorale initiale de la maladie (HR CTV + 5 à 15 mm).

La curiethérapie adaptative guidée par l'imagerie est un nouveau concept qui nécessite une imagerie par résonnance magnétique pelvienne le jour de la curiethérapie avec un applicateur en place, cette procédure permet une délinéation précise du CTV HR et du CTV IR.

La délinéation des organes à risque doit se limiter à la paroi de l'organe choisi comme le rectum, la vessie et le sigmoïde.

Après reconstruction de l'applicateur et des cathéters, il faut déterminer les longueurs radioactives des sources utérines et vaginales. La prescription de la dose se fait au point A et la dosimétrie résultante va servir de base aux modalités d'optimisation.

En haut débit de dose, la dose prescrite après radiothérapie externe diffère selon les stades : 4 factions de 7Gy, 5 factions de 6Gy, 5 de 5.5Gy ou 6 de 5Gy. Pour la validation de la dosimétrie, on considère généralement la dose reçue par 90 % du volume d'intérêt (D90) et les doses aux organes à risque qui sont évaluées au niveau de la zone la plus exposée, c'est généralement la dose aux 2 cm3.

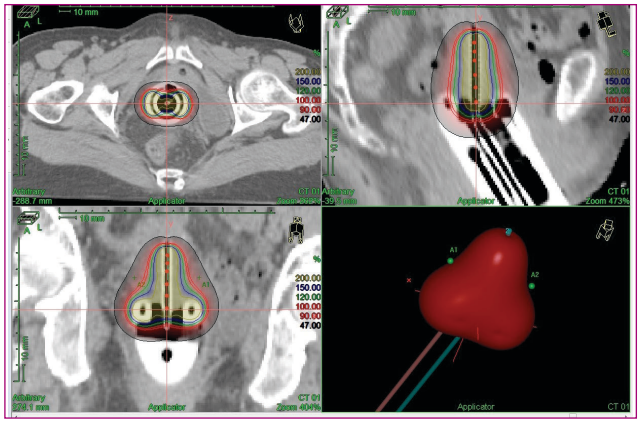


Figure 9 : Dosimétrie 3D pour une curiethérapie utérovaginale d'un cancer du col utérin avec un applicateur composé d'une sonde utérine et d'un anneau.

2- Curiethérapie hybride utéro-vaginale et interstitielle

La couverture des résidus tumoraux de grand volume et / ou de forme irrégulière s'avère difficile en cas d'application intra cavitaire seule; la distribution de la dose est limitée par les doses appliquées aux OAR. Une solution technique est la mise en œuvre d'une curiethérapie interstitielle complétant la curiethérapie intra cavitaire à l'aide d'un système d'application hybride.

Historiquement, diverses techniques de placement d'aiguilles interstitielles ont été introduites allant de la technique « free hand » aux techniques avec applicateur trans périnéale. Cependant, les principales limites de ces méthodes sont : la difficulté à obtenir un positionnement précis de l'implant et le bon parallélisme des aiguilles, avec un risque considérable de complications graves, d'où l'intérêt des applicateurs hybrides. Chaque applicateur est constitué d'une sonde utérine et d'un colpostat vaginal qui sert de gabarit pour fixer les aiguilles interstitielles.



Applicateurs hybrides : Vienna



Utrecht



Venezia

Principales indications sont :

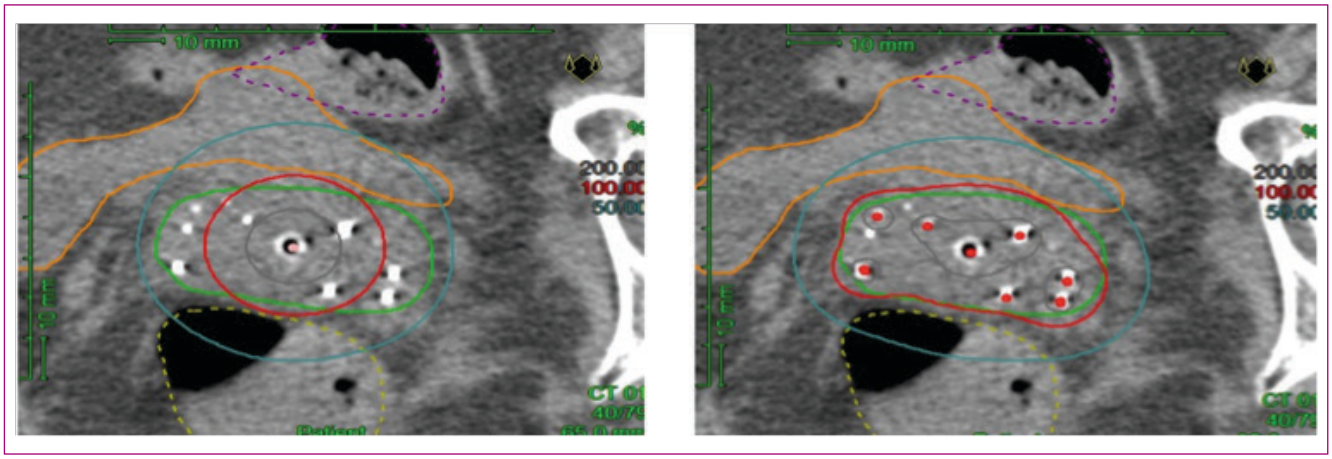
- Résidus tumoraux de plus de 4 cm (30 cc)
- Extensions tumorales paramétriales
- Extension au tiers inférieur du vagin
- Contraintes dosimétriques non respectées par une application intra cavitaire seule

Technique :

- L'applicateur doit s'adapter à l'anatomie de la patiente et doit permettre un positionnement optimal des sources radioactives dans le volume tumoral
- Le nombre et la position des aiguilles interstitielle ainsi que la profondeur d'insertion dépendent de l'analyse de la topographie du CTV HR (col, résidu tumoral, zones grises) sur l'IRM applicateur en place
- L'application doit être faite en bloc opératoire sous contrôle échographique et une asepsie rigoureuse
- La délinéation des volumes cibles est faite sur un scanner dosimétrique ou idéalement sur l'IRM applicateur en place en suivant les recommandations du GYN GEC ESTRO (CTV HR, CTV IR, OAR)

- Spécification sur l'isodose 100% au point A et optimisation manuelle et graphique pour avoir une bonne couverture du volume tumoral
- La contribution des aiguilles ne doit pas dépasser 10 à 20% de la dose de la portion intra cavitaire pour éviter les points chauds à proximité des OAR
- La validation du DVH selon les recommandations du GYN GEC ESTRO pour les doses aux volumes cibles et OAR

La majeure complication est la perforation de la vessie et des organes digestifs d'où l'intérêt d'un guidage échographique lors de la procédure



Distribution de dose au CTV HR en curie intra cavitaire seule et en curiethérapie hybride

2 - Curiethérapie du fond vaginal

a- Indications

L'indication principale de cette technique est le cancer de l'endomètre opéré. Sans traitement adjuvant, le taux de récidives sur la tranche vaginale de l'hystérectomie et le tiers supérieur du vagin reste proche de 5%, souvent inaccessibles à un traitement curatif.

Dans les stades I, la curiethérapie seule est optionnelle en cas de bas risque, elle est indiquée en cas de risque intermédiaire et reste associée à la radiothérapie externe dans les cancers de haut risque.

Dans les stades II et III, la curiethérapie de la voute vaginale est complémentaire à l'irradiation pelvienne.

b- Techniques

L'applicateur est un dispositif adapté endovaginal sous la forme d'un cylindre muni d'un canal central ou de multiples canaux vaginaux si une curiethérapie interstitielle vaginale est envisagée, soit sous la forme de deux sondes vaginales munies de deux ovoïdes de différente taille. La surface de l'applicateur doit être mise au contact de la muqueuse vaginale afin d'assurer une distribution optimale de la dose.

L'objectif est d'irradier la tranche de section et la muqueuse vaginale sur 5 mm de profondeur en couvrant une hauteur de 3 à 5 cm proximaux du vagin, le faible volume traité permet une épargne quasi complète des organes à risque (vessie et rectum).

La dose est prescrite à 5mm de la surface vaginale:

- En curiethérapie exclusive, la dose est de 3 séances de 7Gy hebdomadaires.
- Après radiothérapie externe (45-50Gy), la dose prophylactique est de 2 séances de 6Gy ; en cas de marges positives ou marginales, la dose est 80Gy en dose biologique soit 3 ou 4 séances de 6 à 7Gy.

Le taux de récidive centropelvienne est réduit à moins de 1 %.


(a)


(b)

Figure 10 : (a) applicateur cylindrique pour curiethérapie du fond vaginal,
(b) applicateur vaginal avec canaux périphériques

B - Cancers mammaires

1- Indications

Le cancer du sein représente un important domaine d'application de la curiethérapie interstitielle.

La curiethérapie est indiquée essentiellement comme complément d'irradiation du sein (boost) après traitement chirurgical conservateur ou en per-opératoire, ce qui améliore significativement le taux de contrôle local avec des taux de complications comparables aux autres techniques du boost utilisant les électrons ou les photons. En cas de contre-indication à la chirurgie, elle est réalisée en complément à l'irradiation externe.

Un traitement par curiethérapie seule peut être indiqué dans le cadre d'une irradiation partielle et accélérée du sein surtout chez la femme âgée à faible risque de récidive soit en technique interstitielle ou en technique à ballonnet (Mammosite).

En cas de récidive locale intra-mammaire, la curiethérapie est indiquée chez les patientes qui refusent la mastectomie.

2- Techniques

Le traitement par curiethérapie peut se faire soit en bas débit de dose, en débit pulsé ou en haut débit de dose ; Cette dernière technique s'est largement développée dans cette indication avec aussi le remplacement de la dosimétrie 2D par une dosimétrie en 3D.

La technique d'application est indépendante du débit de dose utilisé. La curiethérapie interstitielle peut se faire sous anesthésie locale rarement générale. Les lignes radioactives doivent couvrir le lit tumoral qui est bien défini en tenant compte de l'examen clinique, de l'imagerie initiale (mammographie, échographie, parfois IRM), du compte rendu opératoire, de l'anatomopathologie et de la position des clips chirurgicaux. En cas de curiethérapie per opératoire les vecteurs sont implantés dans un volume cible plus précis en présence du chirurgien. Les vecteurs utilisés sont le plus souvent des vecteurs en tubes plastique (figure 11) ou parfois des aiguilles rigides non radioactives avec la possibilité d'utilisation de plaques perforées pour la mise en place des vecteurs surtout en cas de grands seins. Dans le cadre d'une meilleure conformation du volume et un meilleur positionnement des cathéters, des modèles plus rigides de fixation sont actuellement disponibles.

L'application est réalisée selon le système dosimétrique de Paris avec des lignes parallèles et équidistantes, un écartement des lignes et des plans de 10 à 15 mm et des applications montées en triangles ou en carrés (figure 12). Les sources d'irradiation doivent être placées à une distance minimale de 5 à 7mm de la surface cutanée pour y minimiser la dose reçue.

L'étude dosimétrique doit être effectuée sur l'implantation réelle soit en rapportant les longueurs des cathéters et distances des écartements soit

à partir des clichés orthogonaux ou des coupes tomographiques. Plusieurs étapes de calcul doivent préciser à partir de la décomposition de la figure obtenue: le plan central, l'intersection des sources, les débits de dose de base élémentaires, le débit de dose de base qui permet de déduire la valeur du débit de dose de référence.

Les nouvelles techniques d'imagerie permettent la planification en 3D après acquisition des données anatomiques à partir d'un scanner dosimétrique suivi d'un contourage du volume cible et des organes à risque. Des contraintes dosimétriques sont à respecter: le volume qui reçoit 100% de la dose prescrite (V100%) doit être supérieur à 95% du volume cible, le V150 % de moins de 40 % et un V200 % de moins de 20%. La dose maximale acceptable pour le volume cutané doit rester inférieure à 70 % de la dose prescrite afin d'éviter les complications cutanées telle que la fibrose et les télangiectasies. Le contrôle de la planification doit être fait à la fois dans le plan coronal et dans le plan sagittal.

Le chargement des cathéters par les sources radioactives se fait secondairement manuellement en cas de BDD ou par l'intermédiaire d'un projecteur de source en cas de HDD.

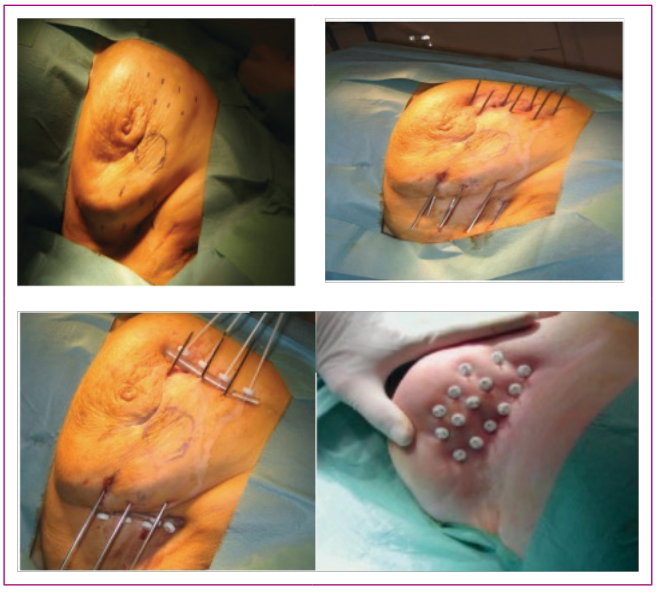


Figure 11 : Implantation des trocarts et cathéters de curiethérapie interstitielle.

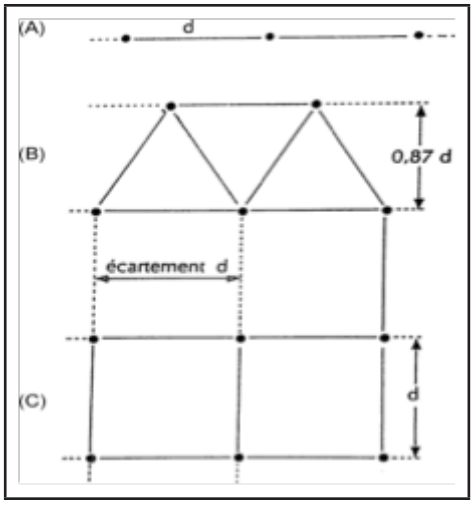


Figure 12 : Principes d'application selon le système de Paris : implantation en carré ou en triangle

La dose dans les traitements bas débit ou à débit pulsé est de 15 Gy après 50Gy (ou dose équivalente) de radiothérapie externe, elle peut s'élever à 20-25 Gy si la résection est incomplète. En cas de HDD, les schémas de fractionnement différent selon les indications : deux ou trois fractions de 4 ou 5 Gy ou une séance de 7 à 10 Gy en cas de boost après radiothérapie externe et huit à dix fractions de 4 ou 3,4 Gy en casd'irradiation partielle et accélérée du sein ou de second traitement conservateur.

Une fois la dose prescrite administrée, on procède au retrait des cathéters par simple traction de chaque cathéter en condition de stricte asepsie. Elle ne nécessite aucune anesthésie. La surveillance spécifique consiste en une consultation à 1 mois puis à 3 mois, pour s'assurer de l'absence de complications aiguës (notamment infectieuses ou cutanées).

C- Cancers cutanés et cancers de la lèvre

1- Indications

Les carcinomes cutanés de type basocellulaire ou épidermoïde sont des lésions fréquentes pour lesquelles le pronostic est essentiellement lié au contrôle local. La chirurgie reste le traitement de référence si elle permet une exérèse complète sans préjudice esthétique ou fonctionnel. La curiethérapie interstitielle peut constituer une option thérapeutique curative intéressante dans les autres situations avec ou sans chirurgie et radiothérapie

associés. Elle permet l'obtention d'un taux élevé de contrôle local, avec très peu d'effets secondaires tardifs. Son indication doit être discutée dès la prise en charge initiale, en fonction de l'âge et de l'état général du patient, des caractéristiques de la lésion et du risque de retentissement esthétique ou fonctionnel. Elle est particulièrement bien adaptée au traitement des lésions périorificielles de la face surtout pour l'aile du nez, la paupière inférieure, la pyramide nasale, le vestibule narinaire, le périnée et aussi la lèvre avec de meilleurs résultats esthétiques.

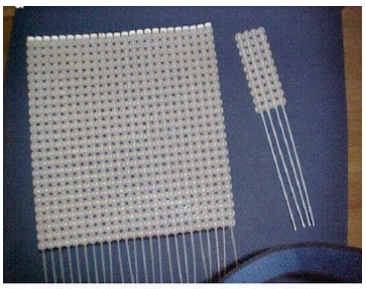
2- Techniques

La curiethérapie faite avant le plus souvent en bas débit, actuellement est effectuée en haut débit de dose ou à débit pulsé. Un examen clinique visible et palpable est nécessaire en précisant les dimensions, les limites de la lésion, les rapports avec les organes de voisinage et leurs reports sur un schéma. L'implantation des vecteurs est réalisée de façon interstitielle sous anesthésie locale rarement générale selon les règles du système de Paris afin de choisir le nombre de vecteurs et le plan en fonction du volume. On peut utiliser les aiguilles hypodermiques, les tubes plastiques ou les aiguilles vectrices (volumes épais). Les applicateurs standardisés ou les moules personnalisés sont mieux adaptés aux surfaces courbes ou irrégulières.

En cas de dosimétrie 2D comme pour toute curiethérapie, les applications sont faites selon une dosimétrie prévisionnelle suivie d'un contrôle radiologique sur des clichés orthogonaux. La prescription de la dose se fait sur l'isodose de référence 85% de débit de dose de base.

Un scanner dosimétrique en cas de planification 3D permet de définir un volume cible macroscopique (GTV) et un volume cible microscopique CTV (GTV+5 mm) avec la possibilité d'optimisation.

La dose délivrée est de 60 à 65 Gy en cas de curiethérapie BDD exclusive, 50Gy en post opératoire et de 48 à 57Gy en protocoles fractionnés en cas de curiethérapie HDD avec 3 à 4 Gy voire 6 à 7Gy par fraction sur des lésions macroscopiques.


(a)


(b

Figure 13 : curiethérapie cutanée : applicateur standard (a), tubes plastiques (b)

D- Cancers de la prostate

1- Indications

La curiethérapie prostatique s'est progressivement implantée dans l'arsenal thérapeutique, comme une alternative à la chirurgie et à la radiothérapie externe. L'indication préférentielle de la curiethérapie de prostate à l'iode 125 est le carcinome prostatique du groupe à faible risque avec un volume prostatique de moins de 50 à 60cc. Elle peut être proposée chez certains patients du groupe intermédiaire ayant un taux de PSA inférieur ou égale à 15 ng/ml ou un score de Gleason 7 (3 + 4) sous couvert d'une IRM ne mettant pas en évidence un franchissement capsulaire.

2- Techniques

La technique consiste à placer des sources radioactives directement dans le tissu prostatique. Des doses élevées peuvent ainsi être délivrées, tout en évitant une irradiation excessive de la vessie et du rectum.

La curiethérapie utilise le plus souvent des implants permanents sous la forme de grains d'iode 125. Cette



Figure 14 : application des grains d'iode en curiethérapie prostatique avec dosimétrie sur échographie.

E- Cancers broncho-pulmonaires

1- Indications

Le traitement des cancers broncho-pulmonaires est essentiellement représenté par la chirurgie associée ou non à la chimiothérapie et la radiothérapie. La curiethérapie endo-bronchique occupe une place limitée dans la prise en charge, notamment à cause des difficultés techniques, elle consiste en la mise en place de sources radioactives dans la lumière technique nécessite une collaboration étroite entre l'urologue et le curiethérapeute. L'implantation se fait sous rachianesthésie ou anesthésie générale, sous contrôle échographique transrectal. Elle consiste à mettre les grains dans la prostate par voie périnéale à l'aide d'aiguilles, la position des aiguilles et de chaque grain est déterminée par une dosimétrie le plus souvent sur support échographique avant ou pendant l'implantation. L'appréciation qualitative et quantitative du résultat final nécessite la réalisation d'une dosimétrie dite post-implantation à partir d'images scanographiques après définition du volume cible et des organes à risque.

L'étude dosimétrique doit délivrer une dose homogène, à l'ensemble du volume tumoral prévisionnel, dite dose de prescription (DP) avec une D90 (dose reçue par 90% du volume prostatique) supérieure à 145 Gy et une D10 de l'urètre (dose reçue par 10% de l'urètre) inférieure à 150 % de la dose de prescription et une D30 inférieure à 130% de la dose, afin d'éviter les principaux effets secondaires urinaires et sexuels.

bronchique, elle est utilisée principalement dans les situations palliatives (dyspnée, hémoptysie), où elle permet une amélioration symptomatique dans 60 à 88% des cas et une réponse endoscopique dans 30 à 100% des cas. En situation curative, la curiethérapie peut être indiquée comme traitement de rattrapage des récidives locales après irradiation pour des petites lésions peu infiltrantes, ou en complément d'irradiation après chimioradiothérapie pour des patients inopérables.

2- Techniques

L'application se passe après anesthésie soigneuse du carrefour oropharyngé. La technique consiste en la mise en place, par voie transnasale, et sous contrôle direct de la vue à l'aide d'un fibroscope souple, d'un cathéter fin de moins de 4mm de diamètre externe, en regard de la tumeur. Ce cathéter servira de vecteur pour la source radioactive.

Une dosimétrie en 2D est faite sur des clichés de contrôle avec précision de la longueur à traiter, des points d'arrêt de la source, et la distance par rapport au cathéter. En cas de dosimétrie 3D, une acquisition de coupes scanographiques va permettre de tracer un volume cible relatif à la tumeur ainsi que les organes à risque. La dose est prescrite habituellement à 1cm de la muqueuse bronchique. La dosimétrie est alors réalisée, permettant une optimisation et une conformation au volume cible tout en respectant les contraintes aux organes sains selon des recommandations internationales.

Le traitement se fait selon le mode HDD, les schémas de traitement utilisés sont très hétérogènes, celui le plus recommandé indique 3 à 6 fractions de 5Gy.

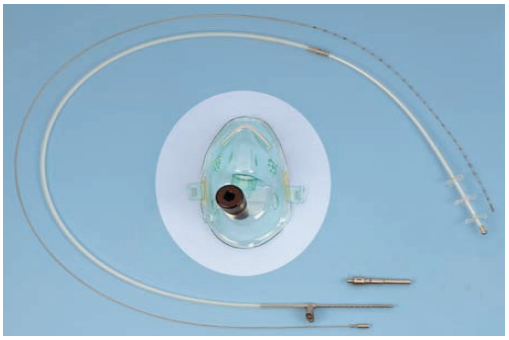


Figure 15 : type de cathéter conçu pour une application de bronches

F - Cancers de l'œsophage

1- Indications

La curiethérapie n'a pas fait sa preuve dans la prise en charge curative des cancers de l'œsophage après radiothérapie externe, elle est à discuter dans certains cas de récidive endoluminale en territoire irradié ou devant des stades I non opérables. En revanche, son efficacité et sa bonne tolérance en technique haut débit de dose font d'elle une meilleure indication pour traiter la dysphagie dans des situations palliatives comparativement aux autres techniques de laser ou de prothèses endo-oesophagiennes, elle permet une amélioration de la dysphagie dans 50 à 80% des cas.

2- Techniques

La technique est réalisée actuellement en haut débit de dose, beaucoup mieux tolérée. L'applicateur utilisé est un tube de diamètre variable et gradué, permettant de repérer son extrémité par rapport aux arcades dentaires.

L'application se fait sous anesthésie locale, l'applicateur est introduit par voie oropharyngée et est descendu plusieurs centimètres en dessous du pole inférieur de la tumeur, puis fixé à la bouche par un masque spécial ou un cordon.

La dosimétrie est réalisée sur des clichés orthogonaux ou sur images scanographiques. Le volume cible est défini en ajoutant 2cm autour du volume tumoral. La dose est prescrite à 0.5 ou à 1cm de la surface de l'applicateur, toujours rapportée à 1cm de la source pour permettre des comparaisons entre les séries, les protocoles de fractionnement varient selon les équipes, 10 à 15Gy en une seule fraction ou deux ou trois fractions de 5 à 7Gy en situation palliative.

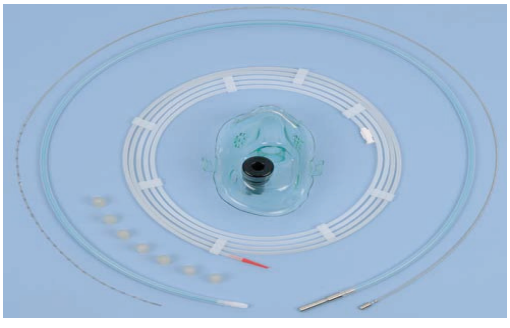


Figure 16 : type d'applicateur pour curiethérapie oesophagienne

G- Cancers de la sphère ORL

1- Indications

La curiethérapie trouve son indication principalement dans les tumeurs localisées de la cavité buccale, de l'oropharynx et du nasopharynx.

Elle peut être utilisée seule ou en association avec la chirurgie ou la radiothérapie externe. Trois groupes d'indication se présentent :

- **La curiethérapie seule ou associée à une radiothérapie externe pour les tumeurs primitives :**

Elle concerne principalement les petites tumeurs accessibles (T1, T2, certains T3 de moins de 5 cm, No), notamment au niveau de la cavité buccale (plancher buccal, face interne des joues, langue mobile), et l'oropharynx (base de langue, amygdale, voile du palais). Cette curiethérapie peut être indiquée dans les cancers du nasopharynx après irradiation externe, en cas de persistance de petit résidu superficiel.

- **La curiethérapie postopératoire :**

Elle concerne principalement les situations à risque de récidive (marge chirurgicale positive, limite marginale), notamment pour les tumeurs de la langue et des lèvres. Dans ce cas la curiethérapie pourra être utilisée de façon exclusive, ou associée à la radiothérapie externe.

- **La curiethérapie dans les situations de récidive, sur un territoire irradié, notamment en cas de chirurgie d'exérèse impossible ou incomplète.**

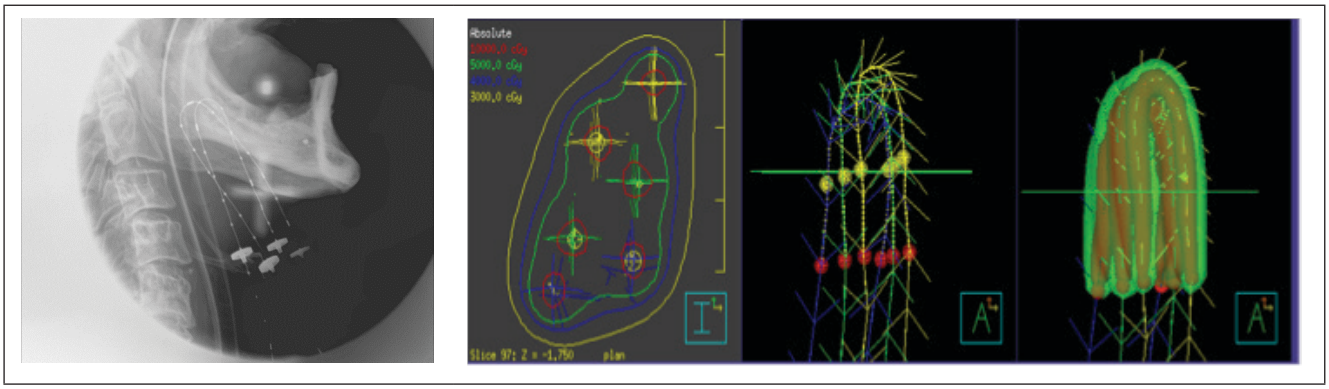


Figure 17 : application interstitielle en curie HDD d'une base de langue

2- Techniques

La curiethérapie à chargement différé de bas débit de dose est la plus utilisée dans la prise en charge des cancers ORL, cette technique est actuellement concurrencée par la curiethérapie de haut débit de dose et la curiethérapie de débit pulsé, grâce notamment aux progrès techniques.

La curiethérapie interstitielle, consiste à implanter sous anesthésie locale voire générale, des tubes plastiques au sein du tissu en respectant les règles d'implantation du système de Paris avec la possibilité dans certaines situations de faire des boucles reliant deux tubes plastiques surtout en cas de curiethérapie BDD à l'iridium 192.

Le volume cible clinique est constitué par la tumeur visible et palpable lors du bilan initial, avec une marge de sécurité de 5mm, tenant compte des extensions infra cliniques péri tumorales. Le volume tumoral macroscopique correspond à la tumeur repérée cliniquement et par tous les moyens d'imagerie. Le nombre, la longueur, l'écartement et la disposition des lignes radioactives sont déterminés en fonction du volume cible, des organes à risque et des contraintes anatomiques.

En cas de Curiethérapie à bas débit ou débit pulsé, la dose est de 65-70 Gy en cas d'irradiation exclusive, et de 55-60 Gy en postopératoire, la dose après une radiothérapie externe (50Gy) est de 25à 30 Gy.

En cas de Curiethérapie à haut débit exclusive la dose est de 45-55 Gy, 4.5-5.5Gy / fraction, deux fractions par jour. Après radiothérapie externe 40 à 50Gy, la dose est de 18-21Gy, 3Gy/fraction, deux fractions par jour.

Les Soins buccodentaires et la prévention de l'ostéoradionécrose de la mandibule sont indispensables pour toute curiethérapie qui doit commencer 15 jours après toute extraction. L'interposition, entre les fils radioactifs et la mandibule, d'un écran plombé de 2 mm d'épaisseur est obligatoire pour minimiser le risque d'ostéonécrose.

VI. Effets secondaires de la curiethérapie

La curiethérapie, malgré qu'elle soit une technique de conformation très précise, n'est pas dénuée d'effets secondaires qui sont souvent locales et varient en fonction de la localisation tumorale ; ils dépendent surtout des éléments suivants :

- La localisation de la tumeur
- Le volume traité
- la dose totale, surtout si associée à une radiothérapie externe
- La dose reçue par les organes voisins à la tumeur
- Le type de curiethérapie (BDD ou HDD), et le type d'implant (permanent ou transitoire)

Deux groupes d'effets secondaires sont distingués en en fonction du délai d'apparition :

- Immédiats : survenant dans les quelques jours à quelques semaines qui suivent l'application, et jusqu'à 3 mois après irradiation.
- Tardifs : survenant au delà de 3 mois après irradiation

1. Effets secondaires immédiats

Les effets secondaires immédiats varient en fonction du site d'irradiation, ils sont le plus souvent transitoires, et disparaissent chez plus de 75 % des patients, dans les quelques jours qui suivent la fin d'irradiation.

Il peut s'agir de :

- troubles de la miction (impériosité) après curiethérapie utéro-vaginale ou de prostate
- inflammations de la vessie (cystite) ou une hématurie
- ecchymoses et saignements au niveau de la zone d'insertion des aiguilles (sein, lèvres, joues...)
- radiodermites pour les cancers ORL et du sein
- mucites radiques localisées souvent transitoires en cas de curiethérapie de la sphère ORL

2. Effets secondaires tardifs

Les effets secondaires tardifs surviennent à distance de la réalisation de la curiethérapie. Il peut s'agir de :

- Synéchie vaginale et atrophie du vagin après curiethérapie utéro-vaginale ou surtout vaginale
- persistance d'un syndrome irritatif urinaire après curiethérapie de la prostate
- inflammation de l'urètre ou rétrécissement lié à la technique d'implantation et probablement aux doses délivrées au niveau de l'urètre en cas de curie de la prostate
- inflammation du rectum (rectite radique) après curiethérapie utéro-vaginale et de la prostate
- Fibrose cutanée pour les cancers du sein, et de la peau
- Nécrose osseuse : très rare cancers, principalement en cas de cancer de la cavité buccale.

Conclusion

Actuellement, les avancées récentes dans les techniques d'imagerie en trois dimensions, dans les systèmes informatiques de planification dans les traitements et dans les équipements de prestation a fait que la curiethérapie est devenue aujourd'hui un traitement sûr et efficace pour de nombreux types de cancer aujourd'hui.

References

1. A.Gerbaulet, R. Potter, J.J. Mazeron, H. Meertens, E.V. Limbergen. The GEC ESTRO handbook of brachythe- rapy. 2002.
2. V. Marchesi. M. Gautierb, N. Villani a, J. Feuilladeb, C. Dejeanb. Radioéléments, appareillages et contrôle de qualité en curiethérapie. Cancer/Radiothérapie 17, 2013, 85-88.
3. Les cahiers de prévention. Guide de radioprotection; 1ère édition : septembre 2007. Centre National de la Recherche Scientifique.
4. M.Ferré, H. Mailleuxa, N. Pierrat, C. Dejean. Calcul de la distribution de dose en curiethérapie. Cancer/Radiothérapie 17 (2), 2013, 89-92.
5. E. Briot. Optimisation en curiethérapie. Cancer/Radiothérapie 7, 2003, 147-152.
6. N. Akila. Viswanathan, Bruce Thomadsen. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. General principles. Brachytherapy, 11, 2012, 33-46.
7. M. Delannes, E. Rio, X. Mirabel, T. Brund, A. Ducassoua, I. David. Curiethérapie des carcinomes cutanés et de la lèvre. Cancer/Radiothérapie 17, 2013, 136-139.
8. N. Derhema, H. Sabilaa, F. Mornex. Curiethérapie endobronchique : état des connaissances en 2013. Cancer/Radiothérapie 17, 2013, 162-165.
9. S. Wong, C. Hennequin, L. Quero. Curiethérapie du cancer de l'œsophage. Cancer/Radiothérapie 17, 2013, 159–161.
10. M. Lapeyre, B. Coche-Dequéant, J.-F. Moreirac, J. Le Bourhisc, D. Peiffert. Curiethérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures. Cancer/Radiothérapie 17, 2013, 130-135.

Les techniques avancées de radiothérapie : principes, technologie et applications cliniques

I. LALYA (1), L. MESBAH (2)

(1) : Hôpital Militaire d'instruction Mohammed-V, Rabat
(2) : Centre hospitalier régional de Rabat

Introduction

La radiothérapie, traitement locorégional des tumeurs surtout malignes (95%) par les radiations ionisantes. Traitement plus que centenaire qui occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique en oncologie.

En effet, 70% des patients atteints d'un cancer bénéficieront d'une radiothérapie dans le décours de leur maladie.

La radiothérapie est aussi, un art d'équilibre cherchant toujours à réussir un pari quasi constamment difficile, celui de stériliser la tumeur tout en minimisant voire supprimant les complications surtout tardives.

Grâce au développement de techniques avancées d'irradiation (qu'on appelait autrefois nouvelles techniques), rendu possible par les progrès de l'imagerie et de l'informatique, la radiothérapie connaît aujourd'hui un formidable essor. Ces techniques avancées ont pour but commun d'améliorer la distribution de la dose délivrée afin de conformer celle-ci au mieux autour du volume tumoral, tout en épargnant les tissus sains voisins (radiothérapie dite de haute conformation). Elles peuvent être utilisées soit pour réaliser une escalade de dose et obtenir un meilleur contrôle tumoral, soit pour réduire la dose aux organes critiques et réduire l'incidence des effets secondaires délétères.

Ce sont ces modalités avancées d'irradiation externe que nous nous proposons de décrire dans cet échafaudage.

Les avancées en curiethérapie et en radiothérapie métabolique ne seront pas traitées dans cette question.

II-Rappels historique et technique :

L'histoire de la radiothérapie commença en 1895 date à laquelle W.C RONTGEN découvrit les Rayons X, puis par la découverte de la radioactivité naturelle par Becquerel, et le radium par Pierre et Marie Curie. Dès le début du 20ème siècle les rayonnements ionisants étaient déjà devenus une arme dirigée contre le cancer, grâce à de nombreuses observations de remissions prolongées de tumeurs malignes après Röntgenthérapie. Le premier patient à avoir bénéficié de cette nouvelle modalité thérapeutique, à qui nous rendons d'ailleurs hommage, était un patient de 52 ans traité par le dispositif d'irradiation de Victor Despeignes (médecin hygiéniste Lyonnais et pasteurien convaincu) pour néoplasme de toute la région épigastrique, du 4 au 23 Juillet 1896 (2 séances d'une demi-heure par jour tous les jours), ce qui avait permis une diminution significative du volume du néoplasme 8 jours après la fin de l'irradiation.

Durant la première moitié du XXe siècle, la radiothérapie était à faible énergie (150 à 300 kV), ce qui rendait son utilisation pour des tumeurs profondes impossible, du fait d'une absorption rapide par les tissus superficiels et surtout un effet écran osseux : les rayons qui brulent.

Ce n'est qu'aux années 1950-1960, que la radiothérapie a pu faire sa première grande révolution, en utilisant les prodigieux rayonnements de haute énergie (1 à plus de 25 MV : le cobalt 60 et les accélérateurs linéaires), avec un rendement en profondeur meilleur que celui des basses énergies et une dose maximum (D max) sur l'axe située à une profondeur allant de 5 mm à 35 mm, la dose d'irradiation n'était plus ainsi limitée par la tolérance des tissus superficiels, mais par celle des tissus sains voisins de la tumeur cible. Les machines de cobaltothérapie ainsi que les accélérateurs linaires

étaient déjà isocentriques à l'époque, et permettaient de faire tourner la source autour du patient, tout en gardant la focalisation du rayonnement sur la tumeur cible, ce qui permettait de multiplier les angles d'incidence et d'améliorer cette tolérance.

La définition des faisceaux d'irradiation était bidimensionnelle, en se basant sur des repères anatomiques externes le plus souvent osseux sur des clichés de radiographies standards, on parlait de radiothérapie conventionnelle 2D (RC-2D).

La RC-2D, qui rendit de longs et loyaux services pendant des années, souffrait de nombreuses insuffisances, notamment le manque de précision de ciblage étant donné le manque d'information anatomique interne d'une part, et d'autre part la non prise en considération des variations anatomiques spécifiques à chaque patient. L'étude dosimétrique était rudimentaire, se basant sur des modèles et calculs manuels fort éloignés de la réalité. Les radiothérapeutes étaient contraints à élargir les bordures des champs d'irradiation, ce qui faisait pencher l'index thérapeutique du côté des toxicités parfois même au détriment du contrôle local.

Les années 1970-1990, étaient des années charnières dans l'histoire de la radiothérapie, marquées essentiellement par l'invention du scanner permettant de fournir une information anatomique tridimensionnelle, par les progrès de l'informatique qui révolutionnèrent la dosimétrie qui passa de l'étape de l'étude d'une seule coupe représentative de tout le volume à une étude volumétrique complète fournissant une information dosimétrique précise au niveau de chaque pixel en se basant sur les unités de densité tissulaire. La sophistication de la technologie des accélérateurs linéaires s'est faite aussi à grands pas, mais le pas le plus géant fut l'invention des collimateurs mutilames (MLC) qui remplacèrent définitivement les caches focalisés personnalisés. La radiothérapie conformationnelle 3D (RC-3D) est ainsi née de l'invention des collimateurs mutilâmes, de l'imagerie médicale tridimensionnelle, et des progrès de l'informatique et devint depuis 1990 le standard thérapeutique.

Faut-il rappeler que La RC-3D est une irradiation transcutanée, dans laquelle le volume traité est adapté au volume cible reconstruit en 3D à partir d'une imagerie multimodale (l'ANAES en mai 2003). Son objectif est une meilleure répartition de la dose au volume cible en épargnant au maximum les tissus sains avoisinants. Objectif qu'elle peine à atteindre dans de nombreuses situations :

- Configurations lésionnelles souvent balistiquement complexes éloignées des formes géométriques simples : concaves
- Tumeurs volumineuses
- Volumes proches d'organes critiques

D'où l'intérêt des techniques avancées d'irradiation qu'on va traiter une à une dans ce chapitre, sans la prétention de fournir tous les détails qui nécessiteraient un ouvrage totalement dédié.

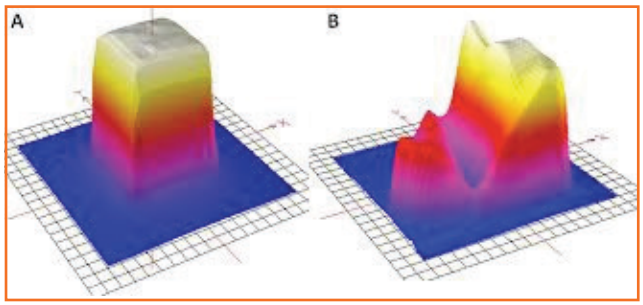
III- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT)

A – Définition et principe :

‹‹ Conformal Radiotherapy›› est la dénomination américaine traduite par Radiothérapie Conformationnelle, c'est-à-dire irradier suivant la forme de la tumeur ou plus généralement du volume cible. Comme mentionné plus haut dans l'historique, c'est grâce aux progrès de l'informatique et l'invention du collimateur mutilame que la RC-3D a fait son apparition à la fin des années 1990. Les scanners permettent des reconstructions en 3D du corps et de tous les organes. La fonction Beam Eye View (BEV) du TPS (vue du patient virtuel depuis la source), permet de réaliser de façon virtuelle des plans de traitement en 3D qui conforment la taille des champs à la forme du PTV en ajoutant des marges automatiques en fonction de la pénombre propre à chaque énergie de photons. La vue depuis la source (BEV) permet non seulement de suivre la forme du PTV mais aussi de visualiser les volumes adjacents notamment ceux des OARs et donc de les protéger dans la limite du possible. Ceci permet de délivrer une distribution de dose ayant un haut degré de conformité avec la forme de la tumeur. Malgré ce progrès thérapeutique apporté par la RC-3D, il va sans dire que cette technique est insuffisante voire

défaillante dans le cas où la tumeur présente des formes concaves avec en plus des organes critiques dans ces concavités. D'où le développement de la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI, IMRT) que nous allons présenter dans ce chapitre.

L'IMRT est une radiothérapie tridimensionnelle dans laquelle on module la « fluence » des faisceaux en cours de séance. La « fluence » est définie comme la quantité de photons par unité de surface (Fig.1). Il s'agit de la forme la plus aboutie de la RC-3D, et elle est particulièrement bien adaptée pour créer des distributions de dose de formes concaves qui sont ajustées au plus près du volume cible et qui évitent en grande partie les tissus sains. Elle permet ainsi d'augmenter la dose au volume cible, de diminuer la dose au tissus sains avoisinants la tumeur et d'obtenir une meilleure conformation de la dose délivrée.



La figure 1 :montre un exemple de graphiques de fluences.

A : intensité uniforme d'un champ non-modulé et
B : intensité hétérogène d'un champ modulé.

Cette modulation de l'intensité ou plutôt de la fluence a été rendue possible grâce au développement des collimateurs mutilames.

B- Modes de production des faisceaux modulés :

1. Les compensateurs physiques :

Historiquement, il s'agit de la première méthode utilisée. Correspond à un bloc placé à la sortie du faisceau (de la même manière qu'un bloc conventionnel) dont l'épaisseur varie en fonction de l'intensité désirée. Technique laborieuse et chronophage, mais associée à un faible nombre d'unités moniteurs comparée aux autres techniques.

2. Modulation d'intensité par modification automatique du champ par MLC

Aujourd'hui, tous les traitements en IMRT sont réalisés à l'aide des MLC pilotés informatiquement. Au cours de la séance, les lames du MLC occupent successivement des positions différentes de manière à n'exposer chaque partie du champ que pendant le temps nécessaire pour obtenir la dose voulue au point considéré. La société NOMOS était la pionnière de la première utilisation d'un collimateur mutilame pour la modulation du faisceau.

Il convient de distinguer deux grands types d'irradiation par modulation d'intensité utilisant le MLC , selon d'une part la caractère fixe ou rotatif du bras , et d'autre part l'intervention ou non des autres paramètres de modulation (vitesse de rotation du bars, vitesse de déplacement des lames du MLC, le débit variable ou constant, la rotation ou non du collimateur..) :

- IMRT par faisceaux stationnaires
- IMRT rotatoire

a. IMRT par faisceaux stationnaires :

Pour les techniques d'IMRT par faisceaux stationnaires, le bras de l'accélérateur reste fixe pendant l'irradiation. En générale de cinq à onze faisceaux sont utilisés. Ces faisceaux provenant des angles différents convergent vers un même point. À chaque emplacement fixe, le volume cible est irradié par des faisceaux élémentaires de formes spécifiques appelés segments et définis par le collimateur. La modulation d'intensité est réalisée par la superposition de ces segments. Chaque segment possède sa propre pondération en dose, c'est-à-dire un certain nombre d'unités moniteurs (UM). Selon le mouvement des lames pendant l'irradiation, deux modes de délivrance des segments existent : le mode statique nommé Step and Shoot (S&S) et le mode dynamique nommé Sliding Window (SW).

- Mode Step and shoot

Irradiation du faisceau modulé par une succession de petits champs irradiés à faible dose entrecoupés par des déplacements de lames. Le faisceau modulé: correspond à la superposition de multiples champs élémentaires appelés segments. Ainsi l'irradiation se

fait de manière séquentielle. Entre deux irradiations successives, une nouvelle forme de champ est définie par le déplacement des lames du collimateur. Le champ d'irradiation est décomposé en plusieurs segments dont le nombre est en fonction des contraintes de modulation du faisceau. Selon la localisation tumorale à traiter et les contraintes imposées, le nombre de segments varie entre 2 et 20. Dans la Figure 2, une matrice de fluence résultant d'un champ d'irradiation hétérogène (à droite), décomposé en 5 segments de formes diverses. Ce mode de délivrance n'est pas limité par la vitesse des lames, mais il subsiste un temps mort entre les segments qui diminue l'efficience d'exécution du traitement. La résolution spatiale de la modulation est alors limitée par la quantité de segments par incidence et par le nombre d'unités moniteurs minimal par segment. Il importe d'avoir un algorithme de segmentation qui limite la quantité de segments ainsi que le nombre d'unités moniteurs total.

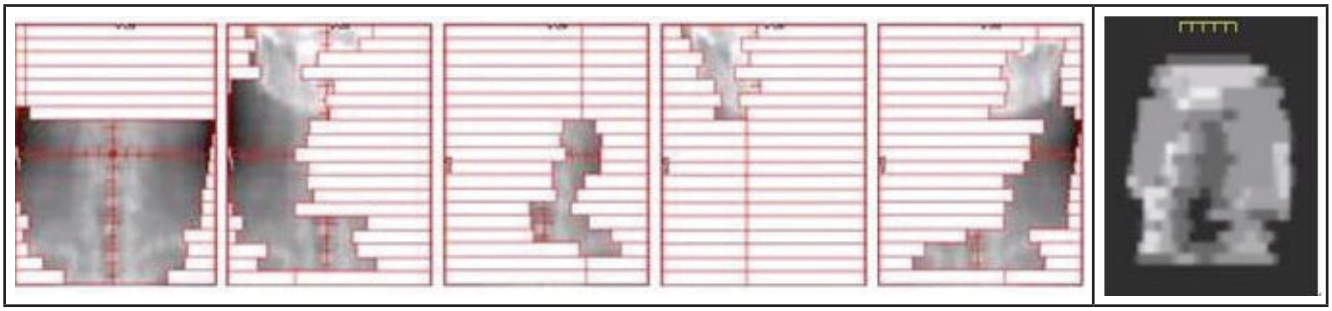


Figure 2 : Exemple de faisceau possédant 5 segments en technique d'IMRT type Step and shoot (Bey, 2010)

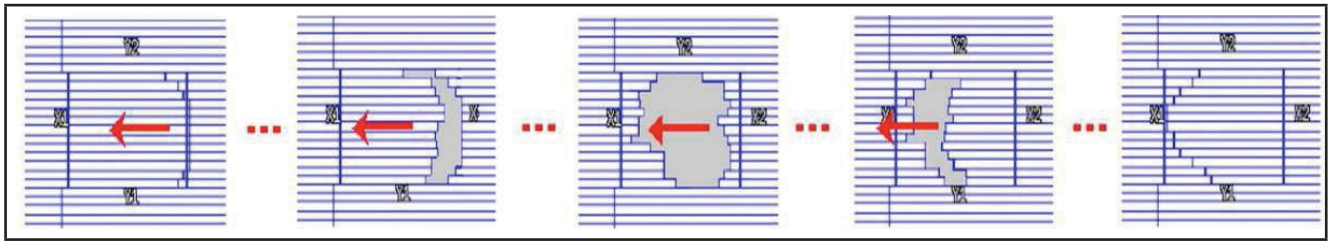


Figure 3 : Exemple de faisceau modulé délivré en mode Sliding window (Lafond, 2013)

• Mode Sliding window (SW): fenêtre glissante

En IMRT type SW développée par Convery et al. en 1992, les lames se déplacent en continu au cours de l'irradiation, illustré par Figure 3. Dans ce cas, le faisceau modulé en intensité résulte du balayage du champ par une fente glissante de forme variable définie par le MLC. C'est la variation de vitesse de déplacement des lames qui va créer les différences de fluence pour générer le faisceau modulé. La résolution spatiale de la modulation est limitée par la vitesse de déplacement des lames.

Pour l'IMRT par faisceaux stationnaires, le nombre de faisceaux utilisés varie en fonction des contraintes spécifiques liées à chaque traitement. Dans le cas du traitement de la prostate par IMRT, cinq faisceaux modulés quasiment équirépartis permettent une bonne conformation de la dose au volume cible et une bonne préservation des organes à risque. L'augmentation du nombre de faisceaux n'apporte pas d'amélioration majeure. Cependant, dans le cas du traitement des tumeurs ORL, pour obtenir une bonne homogénéité de la dose au volume cible et une bonne protection des organes à risque (OARs), le nombre de faisceaux nécessaire s'élèvera de sept à neuf. Le nombre de faisceaux est limité dans ce type d'IMRT stationnaire à cause de la contrainte du temps de traitement en clinique. Cela signifie qu'il faut choisir un certain nombre d'angles optimaux à partir de l'ensemble des angles possibles.

b. L'IMRT par faisceaux mobiles en rotation (arc thérapie)

- IMAT/VMAT

Le terme VMAT ou Volumetric Modulated Arctherapy a été utilisé par Karl Otto en 2008 pour désigner une nouvelle technique d'irradiation circulaire, qui représente une évolution de l'arc thérapie avec modulation d'intensité, appelée Intensity Modulated Arc Therapy (IMAT) introduite par Cédric Yu en 1995, et dont les deux paramètres de modulation étaient une rotation continue du bras, associée à un mouvement continu des lames du collimateur. La technique VMAT utilise des paramètres supplémentaires de modulation, dont le déplacement à vitesse variable des lames, le déplacement en rotation de la source à vitesse variable, et une variation du débit de dose.

Le principe de la technique VMAT consiste,en :

- Une délivrance de la dose en continu sur un arc entier de 360° (ou moins lorsqu'il s'agit d'un arc partiel ou d'un arc complet avec secteurs d'évitement)
- Un arc étant devisé en points de contrôle (CP), dont l'espacement varie en fonction du constructeur
- Chaque point de contrôle correspond à un faisceau d'IMRT statique (SW), et ainsi au lieu d'avoir 5 ou 7 faisceaux d'IMRT stationnaires, on se retrouve avec 179 points de contrôle dans le cas d'un arc complet avec un espacement de deux degrés entre les CP. Ajouté à cela, la rotation à vitesse variable, le déplacement dynamique des lames à vitesse variable et le débit de dose variable.

Le principe de VMAT explique non seulement le haut potentiel de modulation et donc de conformation de la dose par rapport à l'IMRT stationnaire, mais aussi la supériorité en critères d'efficience, c'est-à-dire le temps de traitement et le nombre d'UM qui sont nettement réduits par rapport à l'IMRT classique.

Cette technique est connue commercialement sous les appellations VMAT (Elekta, Stockholm, Suède), RapidArc (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) ou Smart Arc (Philips Healthcare, Andover, MA).

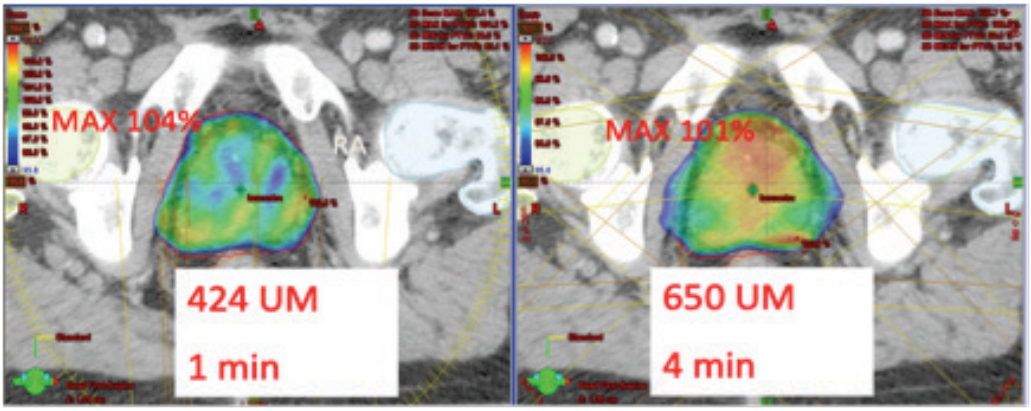


Figure 4: Distribution de la dose dans un plan axial obtenue en SW (à droite) et en VMAT (à gauche) pour un patient traité pour un cancer de la prostate. Pour une même conformité de la dose, le temps de traitement et le nombre d'UM sont réduits avec VMAT

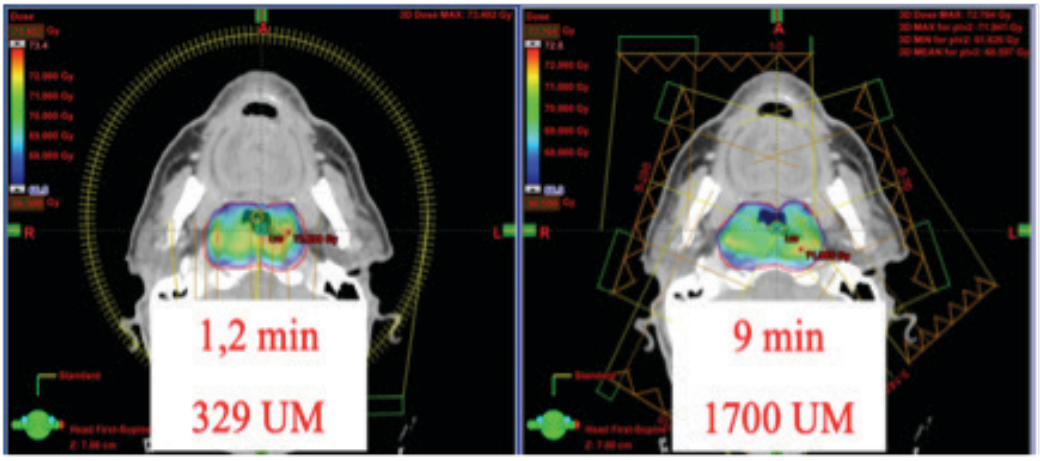


Figure 5: Distribution de la dose dans un plan axial obtenue en SW (à droite) et en VMAT (à gauche) pour un patient type traité pour un cancer du cavum. Pour une même conformité de la dose, le temps de traitement et le nombre d'UM réduits avec VMAT

• Tomothérapie

Le système de tomothérapie hélicoïdale a été conçu et développé par le groupe de recherche dirigé par R. Mackieet de l'Université de Wisconsin, États-Unis. Il s'agit en effet d'un accélérateur linéaire compact (énergie nominale de 6 MV) et d'une série de détecteurs pour la scanographie de haute énergie (MVCT) montés en opposition sur un bras en anneau qui tourne autour du patient. La capacité du bras à tourner de façon continue couplée à la translation longitudinale simultanée de la table permet de faire des traitements en hélice de façon comparable à l'acquisition des images par un scanographe hélicoïdal diagnostique habituel. Le faisceau produit par l'accélérateur est collimaté en faisceau étroit par un système de mâchoires. L'intensité du faisceau est ensuite modulée par un collimateur multilame binaire composé de 64 lames intercalées. Cette modulation est réalisée en faisant varier la fraction du temps d'ouverture de chacune des lames. La modulation varie avec l'angle du bras, un schéma de modulation étant défini pour une course correspondant à une rotation du bras de 7°, ce qui donne exactement 51 projections par révolution. Le bras tournant à vitesse constante avec une période de rotation allant de 15 à 60 secondes, chacune des projections dure au moins 200 millisecondes. Le degré de modulation d'une projection est caractérisé par le facteur de modulation, lui-même défini par le rapport du maximum sur la moyenne des temps d'ouverture non nuls des lames

par projection. Les mâchoires indépendantes, intégrées dans le collimateur primaire forment un faisceau étroit. La variation des dimensions de champ se fait entre 1, 2,5 et 5,0 cm. Un collimateur multilame binaire est incorporé dans la tête de traitement. Ce type de mouvement requiert dès lors des temps de transition très courts, cela étant assuré par un système de pistons à air comprimé rendant possible ce mouvement soit ouvert, soit fermé de chaque lame, en 20 millisecondes.

La table de l'unité de tomothérapie est similaire à celle des scanographes spiralés. Son mouvement est automatique dans les directions verticale et longitudinale ; ce dernier mouvement permet le déplacement (mouvement de translation à vitesse constante, 0,5 mm/ s) du patient à travers l'anneau en même temps que le bras tourne autour du patient. La zone à traiter peut atteindre une longueur de 160 cm pour pouvoir être traitée en une seule hélice. La combinaison d'un mouvement de translation de la table et de rotation du bras engendre le concept de pitch, paramètre pouvant être ajusté lors de l'optimisation en phase de planification de traitement. Il est défini comme le rapport de la distance parcourue par la table sur la largeur du faisceau choisi. Ainsi, un pitch choisi lors de la planification de traitement de 0,333, une largeur de champ sélectionnée de 1 cm, demanderont dès lors trois rotations du bras pour balayer la totalité de cette largeur de champ.

La tomothérapie est une forme très avancée de l'IMRT : elle permet une excellente conformité de la dose ainsi que des gradients de dose très élevés pour protéger les OARs. Dans un essai randomisé phase III, les plans de traitement de cancers ORL générés par la tomothérapie étaient significativement meilleurs que ceux de VMAT en matière de conformité, homogénéité et de respect des contraintes aux OARs.

La machine de tomothérapie de dernière génération dite RADIXACT est nettement mieux équipée, de part un débit de dose supérieur (1000 UM/min) permettant des temps de traitement réduits de 15%, un système d'imagerie MVCT plus rapide permettant un gain en temps de 40%, encore mieux un système KVCT hélicoïdal (ClearRT) permettant non seulement un meilleur repositionnement mais aussi de faire de la radiothérapie adaptative. RADIXACT est aussi associée au système SYNCHRONY permettant un suivi des mouvements respiratoires.



Figure 6 : Hi-ART II. La rotation du bras combinée au déplacement continu de la table permet de délivrer un traitement en hélice

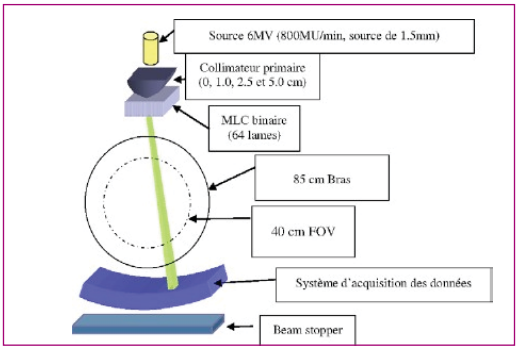


Figure .7 : schéma de la tête de l'appareil de tomothérapie



Figure.8: Un collimateur mutilame de la tomothérapie

C- Processus de l'IMRT

1. La planification inverse

En IMRT, les étapes préliminaires de définition du plan de traitement que sont l'acquisition des données, la détermination des structures d'intérêt et la mise en place de la balistique, sont identiques aux traitements conformationnels standard. La planification inverse, permettant de définir la modulation de fluence optimale, est la première étape qui distingue l'IMRT de la RC-3D. La planification inverse consiste à déterminer, à partir des objectifs cliniques définis par le radiothérapeute (dose à atteindre pour la tumeur et dose à ne pas dépasser pour les organes à risques), la forme des faisceaux modulés. Ce processus d'optimisation est dit inverse par opposition à la planification directe utilisée en radiothérapie conventionnelle ou conformationnelle, où les objectifs cliniques constituent la finalité et non le point de départ du plan de traitement.

Si en planification directe quelques essais peuvent suffirent pour trouver la distribution de dose optimale en modifiant les paramètres d'entrée de la balistique de traitement (énergie, nombre et orientations des faisceaux, pondérations, filtres en coin...), dans le cas de la planification inverse, une recherche manuelle de la solution optimale serait irréalisable à cause de la complexité de l'espace des solutions constitué des pondérations de milliers de bixels (entre 5000 et 20 000). Le développement de programmes de planification inverse permettant de résoudre le problème inverse est alors indispensable. Ces programmes comprennent généralement un algorithme d'optimisation associé à un algorithme de calcul de la dose. A partir des objectifs cliniques, le logiciel de planification inverse calcule la modulation de chacun des faisceaux (c'est-à-dire les pondérations des bixels) à appliquer pour obtenir la distribution de dose souhaitée. Pour cela, ces algorithmes traduisent mathématiquement le problème à l'aide d'une fonction objectif exprimant généralement la différence entre la distribution de dose souhaitée et la distribution de dose calculée. Leur but est donc de minimiser cette « fonction objectif » afin de déterminer les profils d'intensité modulés optimums. Comme le souligne L. Boyer : « La modulation d'intensité n'est pas une simple progression des traitements actuels mais un changement radical de notre pratique ».

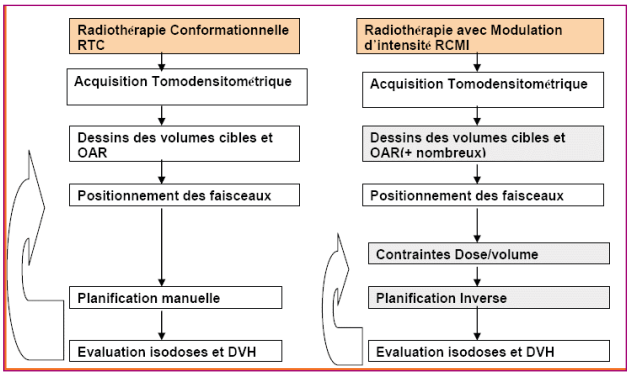


Figure 9 : Différence entre un processus de RC-3D et un processus d'IMRT.

Idéalement, le système de planification inverse devrait réaliser l'optimisation sur l'ensemble des paramètres de traitement. Or à notre connaissance, seule l'optimisation des intensités des bixels est réalisée. Il n'y a pas à ce jour, d'optimisation sur l'énergie, le nombre et l'orientation des faisceaux à cause du temps de calcul qui est trop important. Ces

paramètres sont donc toujours utilisateur-dépendant et doivent être déterminés manuellement.

Pour une utilisation clinique de la modulation d'intensité, il est fondamental de savoir comment poser le problème et comment régler les paramètres d'optimisation pour que le plan de traitement soit conforme à ce que l'on souhaite. Les logiciels de planification inverse sont constitués de deux éléments :

- La fonction objectif qui regroupe les objectifs cliniques à atteindre lors de la Planification
- L'algorithme d'optimisation qui va minimiser l'écart entre la dose calculée et la dose prescrite. Au fur et à mesure des itérations, la fonction objectif tend vers une valeur minimale, idéalement = 0
- La fonction objectif ou fonction du cout :

Pour calculer la distribution de dose qui doit correspondre à celle prescrite, il est nécessaire de traduire les objectifs dosimétriques (ou cliniques) par une expression mathématique appelée « fonction objectif ». Sa représentation la plus fréquente est celle d'une expression quadratique traduisant la différence entre la distribution de dose courante et celle prescrite. Le premier terme de cette expression traduit la distribution dans les volume cibles et le second la distribution de dose dans les OAR.

- Les algorithmes d'optimisation :

Les algorithmes d'optimisation peuvent se diviser en deux groupes principaux : ceux qui se basent sur des méthodes d'inversion (méthodes mathématiques) et ceux qui se basent sur des méthodes itératives (déterministes ou stochastiques). Les méthodes d'optimisation utilisées sont généralement de type itératif. Chacune de ces méthodes est issue d'une association « modélisation / calcul de dose / méthode de détermination des profils », corrélée avec un ensemble de compromis réalisés au cours de toutes les étapes, afin de simplifier le système à résoudre et/ou de réduire les temps de calcul.

- Paramètres utilisateur dépendants lors d'une planification inverse :

La résolution des éléments de calcul :

La modulation d'intensité du faisceau ajoute à la conformation géométrique une variation de l'intensité de la dose délivrée par chaque faisceau élémentaire, composant le faisceau de rayons X. La réalisation pratique de la modulation d'intensité consiste à découper le champ d'irradiation en petits éléments de volume appelés bixels. Les dimensions de chaque bixel déterminent la résolution spatiale de la modulation d'intensité. Ce découpage des faisceaux aura une incidence sur le résultat obtenu. La taille des voxels de calcul doit être adaptée en fonction de la résolution des fluences modulées optimisées. En effet, si la taille des éléments de la fluence est plus petite que la taille des voxels, la valeur de dose calculée dans ce voxel sera une moyenne de la dose délivrée par plusieurs bixels. Cela aura pour conséquence de lisser artificiellement les profils de dose et ainsi créer des différences entre la dose calculée et la dose délivrée. A l'inverse, diminuer trop la taille de la grille de calcul peut augmenter sensiblement le temps de calcul et, pour certains types de système de calcul, peut diminuer la zone de calcul jusqu'à omettre le calcul d'une partie des volumes d'intérêts. Ainsi, la résolution de calcul sur le logiciel permet de fixer la distance entre 2 points de calcul. Elle varie généralement de 1,25 à 10mm.

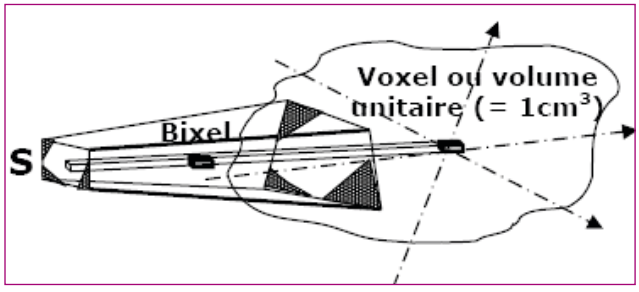


Figure 10 : Schématisation graphique du Bixel et Voxel

- Le facteur de priorité

Les objectifs dosimétriques que l'on souhaite atteindre se traduisent par des contraintes d'optimisation sur les volumes cibles. Elles sont regroupées selon deux catégories :

- Celles qui ne peuvent pas être « violées » (contraintes dures) et qui concernent souvent des organes critiques en série avec des contraintes type dose max à ne pas dépasser en un point (Moelle, tronc cérébral, nerfs optiques, chiasma, intestins…)

• Celles qui peuvent l'être (contraintes souples ou molles), et qui sont souvent l'apanage des organes en parallèles , obéissant souvent à des contraintes type dose/pourcentage de volume (Foie, poumons, reins…)

Les contraintes dures traduisent le fait que l'algorithme ne peut pas fournir de faisceaux d'intensité négative. Et c'est en partie parce que les contraintes d'optimisation des logiciels utilisés sont souvent souples que la distribution de dose calculée peut s'éloigner de la distribution de dose prescrite. En effet, même si les contraintes d'optimisation ne sont pas satisfaites, l'algorithme d'optimisation ne s'interrompt pas mais fournit une réponse qui n'est naturellement pas satisfaisante. C'est pourquoi, la façon de formuler les contraintes est essentielle et c'est ce qui explique aussi la difficulté à maîtriser ce mode de raisonnement radicalement différent.

Ces contraintes s'expriment sous la forme de doses minimales et maximales acceptables pour le volume cible et les OARs. A chaque contrainte est associé un facteur de priorité correspondant à un coefficient de pondération. Ce facteur peut varier de 0 à 1000.

• Le lissage des profils d'intensité modulée

Le facteur de lissage joue sur la fluence et permet de réduire le bruit statistique, dû à la randomisation du processus de simulation. L'intérêt de ce lissage réside dans la difficulté à réaliser des profils irréguliers. En effet, ces derniers sont difficiles à produire du fait des limitations mécaniques, ils peuvent significativement prolonger le temps nécessaire à l'irradiation et sont très sensibles aux incertitudes de traitement. Ainsi, afin de réduire la présence de fluctuations dans les profils modulés, le lissage des profils permet d'éliminer les hautes fréquences spatiales présentes dans le spectre des profils. Son utilisation permet aussi une convergence plus rapide vers la solution finale.

• Le nombre de faisceaux

Le nombre de faisceaux est également étudié, afin de déterminer le nombre minimal acceptable. Les plans de traitement sont réalisés avec 5, 9 ou 15 faisceaux coplanaires équirépartis.

L'étude de l'optimisation du nombre et de l'orientation des faisceaux demeure un sujet d'intérêt, faisant l'objet de nombreuses publications. Le choix de la balistique de traitement et l'optimisation du nombre de faisceaux variaient en fonction des localisations.

Stein et al. ont mené une étude particulièrement intéressante qui révèle que l'optimisation de l'orientation des faisceaux est particulièrement avantageuse pour un faible nombre de faisceaux (≤5) et que le gain diminue rapidement quand le nombre de faisceaux augmente. Contrairement aux résultats attendus, ils ont démontré que dans une configuration où un OAR est entouré par un volume cible, les faisceaux irradiant directement cet organe tendent à être préférables car ils permettent un meilleur contrôle de la distribution de dose.

Dans le cas des irradiations par VMAT, qui sont les plus fréquemment utilisées de nos jours, le nombre d'arcs augmente avec la complexité clinique. Ainsi par exemple, si un seul arc suffirait pour le traitement de la prostate seule, que pour couvrir la prostate et les aires ganglionnaires pelviennes l'utilisation de deux arcs (sens horaire, sens anti-horaire) devient nécessaire. Dans le cas des irradiations ORL surtout du cavum, l'utilisation des arcs multiples est quasi systématique. Dans le cas d'un volumes latéralisé (Ex : tumeur cérébrale, loge parotidienne.), l'utilisation d'arcs partiels ou d'arcs avec secteurs d'évitement est préférable pour éviter une irradiation inutile des tissus sains du côté opposé de la tumeur.

2. La qualité d'un plan de traitement en IMRT

a. Les outils classiques d'évaluation d'un plan de traitement

Afin de vérifier que le plan de traitement proposé par le TPS satisfait au mieux les contraintes médicales préétablies, des évaluations qualitatives et quantitatives de la distribution de dose sont nécessaires.

D'un point de vue qualitatif, l'évaluation des courbes isodoses est couramment utilisée. Elles permettent de visualiser la conformation de la dose au volume cible et de localiser des régions de surdosage ou sous-dosage.

D'un point de vue quantitatif, l'évaluation de l'histogramme dose volume (HDV) est envisagée. Un HDV comprend généralement l'ensemble des structures (volumes cibles et organes à risque). Il permet la capture les informations volumétriques qui sont difficiles à percevoir à partir des courbes d'isodoses.

Les critères d'évaluation sont ceux de l'ICRU83 :

- Pour la couverture du volume cible on utilise : D98% (Near minimum) ; D95%, D50%.
- Pour évaluer l'homogénéité on utilise D2% (Near maximum) ; Dmax.
- Pour la dose reçue par les organes à risque : en fonction de la nature de l'architecture de l'organe :
- Organe en série : Dmax ; D2% ; D1%.
- Organe en parallèle : pourcentage de volume de l'organe recevant une dose statistiquement et cliniquement significative.

b. Les indices dosimétriques

De nombreux indices sont proposés dans la littérature pour compléter ces évaluations. Les indices les plus importants utilisés en pratique, sont :

- L'indice d'homogénéité

L'ICRU 83 a recommandé un indice appelé « Homogeneity Index » (HI) pour déterminer l'homogénéité globale de la dose absorbée par le PTV.

Il est défini comme indiqué ci-dessous :

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

Un HI très proche de o implique que la dose déposée dans le PTV est quasi homogène. L'objectif d'optimisation est de faire décroitre l'indice HI vers la valeur idéale de o

- L'indice de conformation pour le volume cible (PTV)

Le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a élaboré un index appelé « Conformation Index » (CI) pour déterminer la couverture du PTV par l'isodose de référence (ICRU 50, 1993) et a recommandé 95% comme isodose de référence :

Il est défini comme indiqué ci-dessous :

$$CI = \frac{V_{95\%}^{PTV}}{V^{PTV}}$$

La valeur idéale de CI est de 1. L'objectif d'optimisation est de faire croitre l'indice CI vers la valeur idéale de 1.

D. Les applications cliniques

Les études qui montrent les avantages dosimétriques et la faisabilité de l'IMRT dans les différentes localisations sont innombrables, nous allons détailler dans ce chapitre, les résultats cliniques dans les principales localisations, notamment les cancers ORL et les cancers localisés de la prostate.

1. Cancer ORL

La radiothérapie est un traitement extrêmement efficace pour les tumeurs de la tête et du cou, à la fois en tant que modalité primaire et comme traitement adjuvant après chirurgie. Cependant, ce traitement induit des effets secondaires aigus parfois très sévères, et une morbidité tardive significative altérant la qualité de vie (QOL) des patients. Les toxicités radio-induites tardives comprennent xérostomie grade 3 (60-90 % d'incidence), dysphagie (15-30 %), ostéoradionécrose des mâchoires (5-15%) , la perte auditive neurosensorielle (40-60%) , la fibrose de la peau et la nécrose du cartilage laryngé. L'IMRT dans cette localisation permet une excellente couverture des volumes cibles et une meilleure épargne des tissus sains, notamment parotidiens.

Dans le Cancer nasopharyngé : Trois essaies contrôlés randomisés de phase III de préservation de la glande parotide utilisant IMRT pour les patients atteints de cancer du nasopharynx ont été rapportés dans la littérature. Kam et al. ont randomisé 60 patients entre IMRT et RT classique 2D. L'objectif primaire de l'étude qui était la xérostomie évaluée par l'observateur, a été significativement réduit dans le groupe IMRT, de même le flux salivaire parotidien et

total ont été significativement améliorés. Pow et al. ont randomisé 51 patients pour recevoir soit IMRT ou RT classique. 83% des patients dans le groupe IMRT avait récupéré le flux salivaire parotidien vs 9,5% dans le groupe classique à 1 an. La qualité de vie globale était significativement meilleure dans le groupe de IMRT vs le groupe conventionnel. Peng et al. ont randomisé 616 patientes atteintes d'un carcinome nasopharyngé entre IMRT et RT classique. Ils ont pu démontrer un bénéfice significatif en contrôle local et en survie globale à 5ans associé à une réduction significative du taux de xérostomie grade 2-4. Ces résultats de l'amélioration de la qualité de vie ont été confirmés dans un large nombre d'études non randomisées comparant IMRT avec RT classique ou RT-3D.

Dans les cancers de l'oropharynx, larynx et hypopharynx : les études démontrent un excellent contrôle locorégional et des taux de survie globale très satisfaisants. La réduction de la xérostomie tardive est incontestable. Le bénéfice sur la xérostomie tardive a été également retrouvé dans les études de radiothérapie post opératoire.

Une méta-analyse incluant uniquement les essais de phase III comparant L'IMRT à la RTH 2D- 3D dans les cancers ORL a été publiée. Les auteurs ont conclu que l'IMRT réduit significativement la xérostomie grade 2-4 et améliore significativement la survie globale à 5 ans. Le bénéfice sur le contrôle local à 5 ans était non significatif (Tab.1)

Study	RT	Xerostomia grade 2–4 (%)				Local control (%)			Overall survival (%)		
		6 months – 1 year	2 years	3 years	5 years	2 years	3 years	5 years	2 years	3 years	5 years
Pow et al. [16]	2D-RT	Compared directly salivary flow and quality of life. Did not show the xerostomia scores				–	–	–	–	–	–
	IMRT										
Kam et al. [17]	2D-RT	82.1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	IMRT	39.3									
Nutting et al. [18]	2D-RT	74	83	–	–	80	–	–	76	–	–
	IMRT	15	23			78			78		
Gupta et al. [20]	3D-RT	76	60.2	62.7	–	–	88.2	–	–	70.6	–
	IMRT	28.8	22.7	0			80.5			68	
Peng et al. [21]	2D-RT	57.4	–	–	29.7	–	–	83.8	–	–	67.1
	IMRT	28.1			9.5			90.5*			79.6*

Statistically significant difference.

Tableau 1 : Résumé des études phase III de l'IMRT vs RT 2D ou RT 3D dans les cancers ORL.

2. Cancer de la prostate

De multiples études randomisées ont permis de montrer que des doses de radiothérapie de 74–80Gy permettaient un meilleur taux de contrôle tumoral que des doses de 65–70Gy, se traduisant par un gain en survie sans rechute biochimique aux alentours de 10%, tout en générant une toxicité modérée. Alors que la plupart des patients étaient traités par RC-3D, c'est pendant la phase de recrutement de ces études, que l'IMRT a commencé à se développer. Les premières études rétrospectives ont montré qu'à 3 ans l'incidence d'apparition d'une toxicité gastro-intestinale de grade 2 ou plus était réduite de près de 10% après IMRT par rapport à la même dose délivrée par RC-3D. Seules des données rétrospectives comparant RC-3D et IMRT ont été publiées, ainsi que des données prospectives concernant les patients traités par l'une ou l'autre des techniques extraites de chacune des études randomisées montrant les bénéfices d'une majoration de la dose (Tab. 2). Toutes ces données permettent de conclure que l'IMRT permet de réduire la toxicité liée à l'irradiation des tissus sains en comparaison avec la RC-3D. De plus, l'IMRT permet de maintenir des qualités de vie à moyen et très long terme comparables à celle antérieure à la radiothérapie. C'est pour ces raisons et malgré l'absence d'essais randomisés de comparaison directe entre RC-3D et IMRT, que celle-ci est devenue le standard thérapeutique dans le traitement des cancers de la prostate localisé.

Étude	Nombre de patients	Technique de radiothérapie, doses	Résultats
Zelefsky et al., 2000 [21]	171	RCMI : 81 Gy en 45 fractions	Pas de différence significative de toxicité génito-urinaire aiguë ni tardive entre les deux techniques
	61		Moins de toxicité gastro-intestinale aiguë de grade 1–2 et de toxicité tardive à type de saignement de grade 2
		Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle : 72 Gy en 40 fractions	À 2 ans : 2 % contre 10 % ($p < 0,001$)
Kupelian et al., 2002 [73]	52	RCMI : 70 Gy en 28 fractions	Toxicité rectale à type de saignement à 18 et 24 mois : 6 et 8 % respectivement
	76	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle : 78 Gy en 39 fractions	
Lips et al., 2007 [22]	92	RCMI : 76 Gy en 35 fractions	À 1 mois, meilleure qualité de vie dans le groupe RCMI
	78	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle : 70 Gy en 35 fractions	Détérioration transitoire : douleur, dysfonctionnement, symptômes urinaires dans les deux groupes Dysfonction sexuelle durable dans les deux groupes
Vora et al., 2007 [74]	145	RCMI : 75,6 Gy	Contrôle biochimique à 5 ans ASTRO : 74,1 % contre 60,4 % ($p < 0,0001$)
	271	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle : 68,4 Gy	ASTRO et PHOENIX : 74,4 % contre 84,6 % ($p = 0,0326$)
Yoshimura et al., 2007 [23]	61	RCMI : 71,6 Gy	Selon MOS 36 et UCLA PCI, profil similaire à 1 an au niveau de la qualité de vie générale et spécifique
	84	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle : 70,7–72,6 Gy	
Zelefsky et al., 2008 [75]	1571	RCMI : 81 Gy en 45 fractions Radiotherapie conformationnelle tridimensionnelle : 66–81 Gy/1,8 Gy par fraction	À 10 ans, incidence de toxicité génito-urinaire : 20 % contre 12 % ($p = 0,01$) Toxicité tardive à 10 ans : 35 % contre 12 % ($p < 0,001$) Toxicité aiguë gastro-intestinale de grade 2 ou plus : 5 % contre 13 % ($p < 0,001$) Toxicité tardive à 10 ans : 42 (après toxicité aiguë) contre 9 % (sans toxicité aiguë), $p < 0,0001$
Al-Mamgani et al., 2009 [76]	41	RCMI : 78 Gy en 39 fractions	Toxicité aiguë gastro-intestinale de grade 2 ou plus : A 4,5 ans :20 % A 6 ans : 61 % $p = 0,001$ Toxicité aiguë gastro-intestinale de grade 3 ou plus : 0 % contre 13 % ($p = 0,001$)
	37	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle : 78 Gy en 39 fractions	A 5 ans, survie sans récidive biochimique (Phoenix) : 70 % contre 61 % NS ($p = 0,3$) Toxicité aiguë génito-urinaire de grade 2 ou plus : 53 % contre 69 %, NS ($p = 0,3$) A 5 ans, survie sans récidive biochimique : 90 % contre 72 %, NS ($p = 0,07$)

RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events ; ASTRO : American Society for Therapeutic Radiology and Oncology ; MOS : Medical Outcomes Study ; UCLA PCI : Prostate Cancer Index de l'Université de Californie – Los Angeles ; NS : non significatif.
[a] Qualité de vie selon le Radiation Therapy Oncology Group et l'European Society for Radiotherapy and Oncology

Tableau 2 : Résumé des études d'IMRT vs RC-3D dans le cancer de la prostate : toxicité et qualité de vie.

3. Les cancers gynécologiques

Les premières études rétrospectives par Mundt et al. ont montré une importante diminution de la toxicité aiguë génito-urinaire de grade 2 (91% vs 60 %), et la toxicité gastro-intestinale chronique (20% vs 3%) avec l'utilisation de l'IMRT plutôt que la technique en boîte de 4 champs. Quoique les données disponibles sont des résultats préliminaires de nombreuses petites études rétrospectives avec un suivi court et comprenant un mélange de radiothérapie définitive et post-opératoire, des doses et des volumes cibles hétérogènes, il semble que l'IMRT réduit aussi bien les toxicités aigües que chroniques, gastrointestinales et génito urinaires, en particulier en post-opératoire, avec des taux de contrôle local comparables à ceux de la RC-3D. Elle permet également l'escalade de dose au niveau des adénopathies lombo-aortiques et au niveau de la tumeur primitive quand le complément par curiethérapie est non faisable.

Dans le cancer du sein, des études rétrospectives et prospective phase I et II ont objectivé une réduction de la toxicité aigüe sans pouvoir démontrer un bénéfice sur le résultat esthétique.

De même, plusieurs études ont publié l'avantage de l'IMRT dans la réduction des effets secondaires aigus et l'amélioration de la qualité de vie dans différentes situations cliniques à savoir : le cancer de l'œsophage, le cancer du pancréas, le cancer de la vessie…

E. Les inconvénients de l'IMRT

Bien que l'avantage de l'IMRT soit évident dans plusieurs localisations, certains inconvénients de cette technique méritent d'être rapportés :

- Risques inhérents aux mouvements du patient et aux mouvements des organes : de petits mouvements sur quelques millimètres, peuvent avoir des conséquences dosimétriques importantes et par conséquence réduire les chances de guérison (si le volume cible n'est pas bien couvert) ou augmenter la toxicité (mauvaise protection des OARs)
- Coût en temps de préparation (contourage) et de calcul (3/4h de contours, 3/4h de calcul, 1/2h de contrôle par patient), coût du contrôle de qualité
- Le nombre d'unités moniteur est multiplié par un facteur de 2 à 3, de même que la transmission au travers des lames est non négligeable. Ceci entraine une augmentation de l'irradiation corporelle totale à faible dose et peut théoriquement augmenter le risque de cancers secondaires en particulier chez l'enfant.

F. Assurance qualité en IMRT

La mise en œuvre de ces techniques complexes, nécessite des contrôles de qualité rigoureux, suivant des procédures strictes de façon à contrôler la sécurité et la précision des traitements appliqués aux patients [ESTRO 2008]. Le Contrôle de Qualité spécifique à l'IMRT concerne tout d'abord les équipements, notamment le système de planification inverse et l'accélérateur linéaire d'électrons. Les protocoles sont les mêmes que pour une RC-3D mais les contraintes sont plus strictes et la fréquence des contrôles augmentée.

La chaîne de vérification inclut le système de planification des traitements (TPS) [IAEA 2004], [ESTRO 2004], le séquenceur, le réseau de transfert des paramètres, le contrôleur du MLC, l'accélérateur linéaire d'électrons.

Dans son application clinique l'IMRT nécessite également des contrôles de qualité lors des différentes étapes de sa réalisation.

La vérification du plan du traitement doit être réalisée avant toute nouvelle mise en traitement. Son objectif est de vérifier la capacité de la chaîne de traitement dans son ensemble à délivrer la dose planifiée pour le patient. En comparant la matrice virtuelle à la matrice réelle récupérée après irradiation d'un instrument de mesure (Un fantôme, ou l'imageur portal en silicium amorphe). La comparaison des matrices fait appel à des logiciels spécifiques externes ou intégrés dans le TPS. La comparaison se base sur les écarts en dose, distance et amplitude. On utilise le formalisme du Gamma Index pour exprimer les résultats.

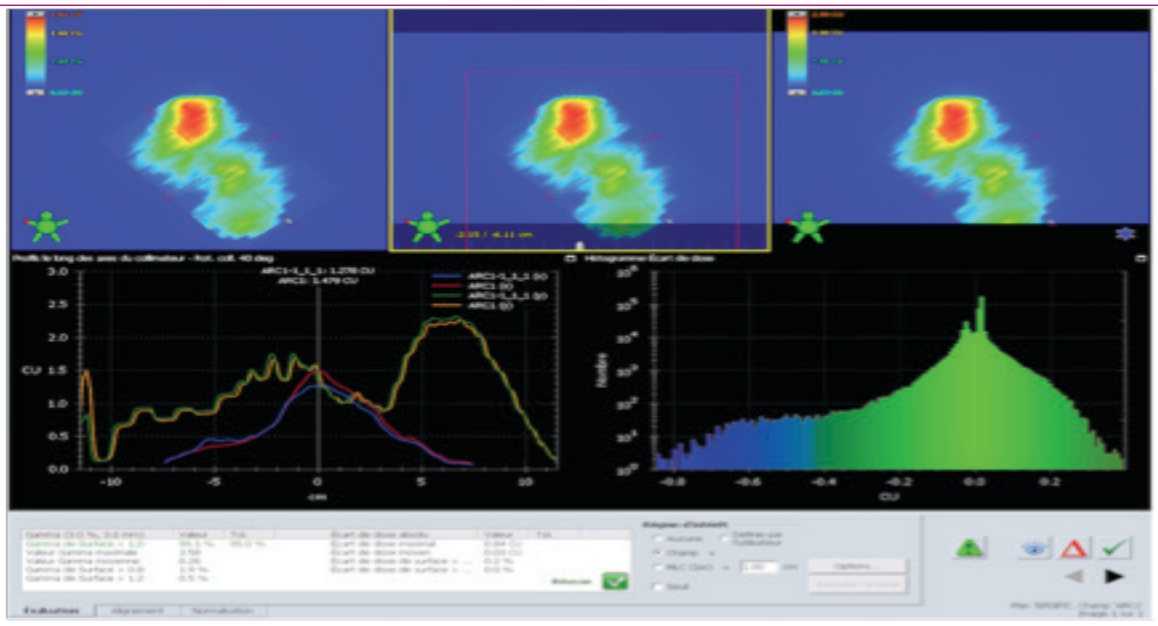


Figure .11: Comparaison d'une matrice virtuelle à une matrice réelle utilisant le Gamma index (99,1% de superposition dans ce cas)

III- Radiothérapie guidée par l'imagerie (IGRT)

Bien que la radiothérapie conformationnelle et la radiothérapie par modulation d'intensité permettent d'obtenir des distributions de dose très conformationnelles lors de la planification, l'efficacité clinique de ces techniques peut être très limitée par les variations anatomiques en cours de traitement. En effet, lors d'un traitement par radiothérapie classique, la distribution de dose est entièrement déterminée à partir d'une unique tomodensitométrie (TDM) du patient, lors de la phase de planification, tandis que la position du volume cible n'est pas toujours vérifiée durant le traitement qui est étalé sur plusieurs semaines. Par exemple, plusieurs études ont montré que la prostate peut se déplacer jusqu'à 2 cm à l'intérieur du pelvis et ce notamment à cause de l'état de réplétion rectale par les gaz, exposant le volume cible prostatique à un risque de sous-dosage et donc le patient à un risque accru de récidive. De la même manière, la vessie et le rectum peuvent présenter des déformations très importantes (en termes de modifications de volume et de forme), exposant ces organes à risque à un surdosage, et donc à un risque accru de toxicité. Le besoin de repositionner la tumeur au début de chaque séance de traitement a abouti dans les dernières années au développement de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT). L'objectif de l'IGRT est d'imager le patient et la tumeur en début (inter fraction) et /ou au cours de la séance d'irradiation (intra fraction), de façon à compenser les variations anatomiques intra et/ou inter-fraction(s) pour améliorer la précision du traitement. L'IGRT devrait ainsi permettre de transformer en bénéfice clinique réel les avancées technologiques récentes en matière de ciblage grâce aux imageries 3D morphologiques et fonctionnelles.

L'IGRT permet une visualisation directe ou indirecte de la tumeur lors du traitement. Dans le cas où la position de la tumeur ne correspond pas à sa position théorique issue de la planification, la table de traitement est déplacée pour compenser le mouvement de la cible. L'IGRT peut être implémentée à travers différents dispositifs, avec imagerie à rayon X volumétrique ou planaire, avec Échographie ou encore IRM embarquée. Le système IGRT idéal n'existe pas encore. Théoriquement, le meilleur système doit être intégré à l'unité du traitement pour l'acquisition rapide des images, l'interprétation de ces images et l'action corrective à réaliser et tout ceci en temps « réel ». Il doit également entrainer une faible dose d'irradiation supplémentaire délivrée. Nous allons détailler dans ce chapitre les différents systèmes d'IGRT disponibles, puis nous allons voir l'application clinique de cette technique.

A. Les différents systèmes d'IGRT disponibles

Les systèmes d'IGRT peuvent être scindés en système irradiant et non irradiant.

1. Systèmes irradiants

Ceux-ci comprennent des systèmes statiques ainsi que ceux permettant un suivi en temps réel de la cible, en utilisant soit des rayons de basse énergie dits en kilovoltage (KV), ou de haute énergie dits mégavoltage (MV), ou des méthodes hybride.

a. Imagerie portale (EPID) et imagerie embarquée de basse énergie KV/KV

Electronic Portal Imaging Devices (EPID), développé en remplacement du film dosimétrique pour vérifier le champ de traitement, Ils sont offerts comme équipement standard par tous les vendeurs d'accélérateur linéaire. C'est un moyen à la fois de vérification du champ et d'assurance qualité (AQ). L'acquisition des images est en 2D, avec une précision géométrique de 2 mm. Les repères osseux sur les images planaires sont utilisés comme substituts pour définir les variations de position par rapport à la DRR (Digitally Reconstructed Radiographs).

Les différents systèmes utilisent des rayons X soit KV ou MV pour l'imagerie. Le contraste d'image est supérieur avec des images KV alors qu'il y a moins de distorsion des implants métalliques (dentaires, prothèses de la hanche) dans les images MV. Les systèmes EPID sont incapables de détecter ou quantifier les rotations. La dose moyenne par image est de 1-3 mGy pour les systèmes de KV, tandis qu'elle est de 30-70mGy pour les systèmes MV.

b. Radiothérapie guidée par l'image fondée sur l'imagerie volumique

b-1. Radiothérapie guidée par un scanographe X implanté dans la salle de traitement= Scanner sur rail

Ce système utilise un accélérateur et un scanographe X installés dans la même salle. Une même table est utilisée pour l'examen diagnostique scanographique et le traitement (après une rotation de 180°). Ce système pourrait permettre des corrections plus précises des mouvements inter fractionnels. Plusieurs industriels impliqués dans la radiothérapie fournissent cette solution. Cette technique suppose une relation stable entre l'isocentre de l'accélérateur et celui du scanographe. Son inconvénient majeur est le temps prolongé de l'imagerie et du traitement.

b-2. Radiothérapie guidée par la tomothérapie hélicoïdale

La tomothérapie hélicoïdale est un appareil dédié à IMRT qui combine les fonctions d'un accélérateur linéaire et d'un scanographe hélicoïdal. Il s'agit en effet d'un accélérateur linéaire compact de 6 MV et d'une série de détecteurs scanographiques (MV) montés en opposition sur un bras en anneau qui tourne autour du patient. La capacité du bras à tourner de façon continue couplée à la translation longitudinale simultanée de la table permet de faire des traitements en hélice de façon comparable à l'acquisition des images par un scanographe hélicoïdal diagnostique habituel.

L'appareil de tomothérapie peut générer des images scanographiques en utilisant le même faisceau d'irradiation de haute énergie (MV) utilisé pour le traitement (MVCT).

Parce que l'appareil utilise le faisceau de traitement comme source de rayons X pour l'acquisition des images, il n'est pas nécessaire d'utiliser des systèmes télémétriques additionnels pour superposer l'espace d'imagerie sur l'espace de traitement.

b-3. Radiothérapie guidée par la tomographie conique (CBCT)

La radiothérapie guidée par la tomographie conique (CBCT) utilise la technologie des détecteurs bidimensionnels intégrée dans les accélérateurs linéaires. Elle est actuellement disponible et proposée par les principaux constructeurs d'accélérateurs.

Les images volumiques peuvent être utilisées pour vérifier et corriger le positionnement du patient en se recalant sur la scanographie de planification.

L'expérience clinique indique que les données de la radiothérapie guidée par la tomographie conique permettent d'identifier des erreurs de positionnement, des déformations anatomiques et des changements physiologiques. Pendant le processus de positionnement du patient, les images de tomographie conique tridimensionnelle sont superposées avec les données de la scanographie de planification à l'aide de logiciels de recalage manuel ou automatique qui calculent les déplacements dans les directions x, y, z .

Des études réalisées sur patients ont montré que l'imagerie volumique est supérieure à la procédure bidimensionnelle classique de haute (MV) ou basse (kV) énergie. La technique de la radiothérapie guidée par la tomographie conique peut facilement détecter des erreurs de rotation qui ne peuvent pas être détectées par des superpositions (2D/2D).

Une autre application importante de l'imagerie volumique embarquée est la vérification de la dose délivrée. Un autre actuellement en plein essor , est la radiothérapie adaptative.

- Radiothérapie guidée par la tomographie conique de basse énergie (kV CBCT).

Ce système est constitué d'une source de basse énergie (kV) et d'un détecteur bidimensionnel monté sur le bras de l'accélérateur linéaire, avec l'axe du système d'imagerie de basse énergie (kV) perpendiculaire ou parallèle à celui du faisceau thérapeutique. La qualité des images est supérieure à celle des MV CBCT. La dose liée à l'imagerie est comparable à celle de la scanographie classique.

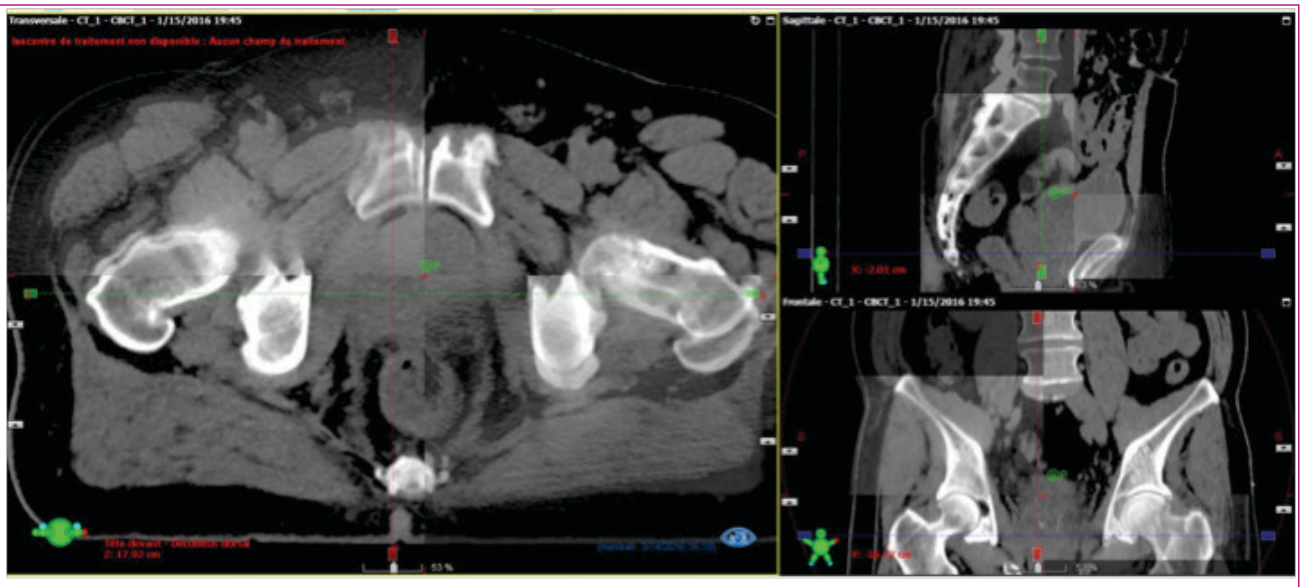


Figure 12 : interface de recalage des images en coupes axiales ; coronales et sagittales entre TDM de planification et KV-CBCT dans un cas de cancer de la prostate.

• Radiothérapie guidée par la tomographie conique de haute énergie (MV CBCT).

Le système Méga Voltage Cone-Beam CT (MV CBCT) combine un système d'imagerie portale doté d'un détecteur optimisé pour les énergies du faisceau de traitement et un faisceau à très faible débit de dose synchronisé avec le détecteur. Le système génère à faible dose, des images tomographiques du patient en position de traitement, permettant la vérification du positionnement et la détection des éventuels changements de forme des structures internes.

Parmi les spécificités du système MV CBCT, la plus attrayante est l'absence d'équipement additionnel, ce qui laisse un espace opérationnel plus important autour du patient et limite les problèmes techniques supplémentaires. Aussi, cette modalité permet d'obtenir des images de bonne qualité en cas de prothèse de métallique.

La dose requise pour l'acquisition d'une image de tomographie conique de haute énergie dépend de l'application clinique. Elle est typiquement de 2 à 5 cGy par fraction pour les alignements quotidiens, et de 5 à 10 cGy pour l'étude de l'évolution des tumeurs ou pour fin de planification.

c. Les systèmes permettant le suivi en temps réel de la cible (tracking)

c-1. Système ExacTrac (BrainLab)

Verellen et al. ont utilisé un système NOVALIS BODY / ExacTrac 5.0 composé d'imagerie planaire de basse énergie (kV) stéréoscopique et d'un appareil de tracking infrarouge, reliés à une table robotisée à six degrés de liberté. L'ensemble est combiné avec une irradiation en synchronisation respiratoire ce qui permet de réduire les incertitudes inter et intra fractionnelles pendant une radiothérapie conformationnelle.

Les mouvements du patient et de la table de traitement sont contrôlés à l'aide du système de tracking infrarouge en détectant des marqueurs réflectifs placés sur la peau du patient. Le système d'imagerie kV permet la localisation de la cible à l'aide de marqueurs internes implantés. La combinaison des informations internes et externes offre deux options d'utilisation.

Une première approche consiste en une fusion automatique des images kV représentant la position actuelle du patient avec les DRRs représentant la position de référence, par superposition des marqueurs internes radio-opaques.

Cette procédure améliore le positionnement du patient en comparaison avec les techniques de

positionnement conventionnelles qui ne tiennent pas compte des déplacements des organes. Elle permet ainsi la réduction des marges de traitement. Les écarts translationnels et rotationnels déduits de la fusion sont envoyés vers le système robotisé pour repositionner correctement la table de traitement.

Une seconde approche est fondée sur le suivi de la cible pour pallier les mouvements respiratoires. Cette technique exige une imagerie en temps réel de la position actuelle de la cible (techniquement difficile) ou un suivi en temps réel des repères externes dont les déplacements peuvent être corrélés avec les mouvements internes. En considérant qu'une corrélation appropriée peut être établie, cette dernière approche permet aussi une irradiation de type gating, mais elle permet aussi de gérer une IMRT à l'aide de la synchronisation des mouvements des lames du collimateur multilame.

c-2. Le système robotisé CyberKnife TM de Accuray Inc.

Représente une autre technique intéressante pour la radiothérapie guidée par l'image. Le Cyberknife est un système de radiochirurgie sans cadre stéréotaxique. Il est composé d'un accélérateur linéaire compact de rayons X à 6 MV, monté sur un bras mobile robotisé et d'un ensemble d'imagerie en temps réel connecté sur une console de fusion d'images. Un système d'imagerie de rayons-X acquiert des images digitales de haute résolution à l'aide de deux détecteurs plats de silicium amorphe orthogonaux entre eux. Ces images sont superposées aux images DRRs et les écarts translationnels et rotationnels sont calculés. Le bras robotisé compense ces écarts et re-cible le faisceau d'irradiation à la bonne position en maintenant ainsi la précision spatiale. La position du volume à traiter est définie par rapport à l'anatomie du patient (structures osseuses) ou aux marqueurs implantés et non par rapport à un cadre conventionnel.

Le processus complet de l'acquisition des images, de leur traitement, de la fusion et de re-ciblage est automatique et assez rapide pour qu'il soit répété fréquemment pendant l'irradiation.

En plus de la composante standard du Cyberknife, le système de localisation vertébrale XsightTM permet le traitement des tumeurs vertébrales sans marqueurs implantés.

Un autre système nommé SynchronyTM permet le traitement des lésions thoraciques, abdominales et pelviennes avec un suivi respiratoire et une irradiation continue (traking). Les détecteurs photo-émetteurs placés sur la peau du patient permettent d'estimer la forme du cycle respiratoire. Les marqueurs internes implantés à proximité du volume cible sont repérés et suivis par le système d'imagerie indépendant. Ces informations sont corrélées et permettent de générer un modèle prédictif, qui est continuellement mis à jour pendant l'irradiation du patient. Ainsi, en combinant les informations relatives à la position des marqueurs internes avec le trajet respiratoire de la paroi thoracique on obtient une irradiation de haute précision.

2. IGRT utilisant des systèmes non irradiants

a. Système échographique

Le B-mode acquisition and targeting transabdominal system (BAT) permet de localiser la prostate par rapport à l'isocentre de l'appareil de traitement à partir de deux images échographiques: l'une dans un plan sagittal et l'autre dans un plan transverse. Les contours des différents organes provenant de la TDM de planification dans les deux plans d'intérêt sont ensuite visualisés sur l'image échographique. Ces contours peuvent être ensuite déplacés manuellement pour obtenir une correspondance (ou superposition) anatomique des organes selon les deux modalités d'imagerie. Le logiciel BAT propose ensuite un déplacement de table et le patient peut être traité. Cette procédure s'effectue en trois à sept minutes. Ce repérage échographique présente les avantages d'être non invasif et non irradiant, rapide et relativement simple d'utilisation par les manipulateurs.

b. Système de détection électromagnétique

Le Calypso® 4D Localization system utilise des marqueurs radio émetteurs de 8 mm de long, appelés Beacon®, implantés dans le volume cible, associés à un détecteur plan positionné au-dessus du patient. La position du détecteur est repérée par rapport à l'isocentre de la machine de traitement grâce à des caméras infrarouges fixées dans la salle de traitement.

Lors du positionnement du patient, la position des marqueurs est comparée à la position définie lors de la planification et les écarts de positionnement dans les trois directions de l'espace sont affichés. Au cours du traitement, le détecteur plan reste en place. La position des marqueurs est donc relevée en continu et tout écart constaté supérieur à un seuil fixé par l'utilisateur est signalé.

c. Système d'imagerie surfacique :

Un système d'imagerie surfacique tridimensionnelle pour le repositionnement du patient a été développé récemment. Le système AlignRT®, commercialisé par la société Vision RT Ltd, utilise une technique de photogrammétrie pour créer un modèle tridimensionnel de la surface du patient. Cette image surfacique du patient est acquise à l'aide de deux unités (ou pods) suspendues au plafond de la salle de traitement, comprenant entre autres chacune deux caméras CCD. L'image tridimensionnelle globale de la surface du patient est obtenue en recalant deux images acquises de part et d'autre de la ligne médiane, chaque pod fournissant une image. Par ailleurs, un logiciel permet de calculer les déplacements nécessaires à appliquer pour recaler l'image surfacique acquise avant chaque séance de traitement avec l'image de référence du patient à repositionner. Une interface pour le repositionnement automatique en fonction des déplacements mesurés existe avec certaines tables de traitement. Il est également possible de surveiller en temps réel pendant le traitement le positionnement du patient grâce à un code de couleurs.

d. La radiothérapie guidée par résonance magnétique (IRM) en temps réel

La radiothérapie guidée par l'IRM est une nouvelle alternative aux appareils avec imagerie guidée par rayons X. Avec une précision accrue, l'absence de radiation ionisante supplémentaire pour la composante imagerie, une visualisation améliorée des tissus mous et un suivi de la cible en temps réel, les appareils de traitement par radiothérapie couplés à l'IRM ont le potentiel de permettre de mieux délimiter la tumeur, et donc de traiter des cas de cancer où la précision serait requise tout en permettant de réduire les marges nécessaires au pourtour de la tumeur. Une telle modalité pourrait permettre d'administrer une dose moindre aux organes sains à proximité. Sans repère ou procédure intrusifs et sans devoir exposer le patient à des rayonnements ionisants supplémentaires, La radiothérapie guidée par résonance magnétique (IRM) en temps réel se révèle très attractive. Plusieurs machines sont déjà installées dans le monde.

La combinaison de l'IRM et d'un appareil de radiothérapie est une technologie qui a fait son apparition sur le marché depuis quelques années. La compagnie ViewRay a commercialisé un dispositif composé d'un appareil d'IRM ouvert de 0,3 Tesla (T) formé de deux aimants séparés et de trois sources mobiles de cobalt 60 avec des collimateurs multilames permettant un champ maximal de 27 cm × 27 cm [ViewRay, 2013; Mutic, 2012] qui sont utilisées pour émettre la radiation dans l'ouverture entre les deux aimants. L'appareil peut être employé pour des traitements RC-3D ; IMRT ou de radiothérapie stéréotaxique.

Varian et Eleckta ont également développé leur prototype.

B. Les incertitudes géométriques et optimisation des marges

La radiothérapie conformationnelle repose sur l'optimisation du plan de traitement à partir d'une délinéation des volumes cibles et des organes à risque, classiquement à partir d'un unique examen qui est la TDM de planification.

Cependant des variations anatomiques surviennent d'une séance de traitement à l'autre, la configuration géométrique des organes à chaque séance d'irradiation pouvant alors différer de celle sur la TDM de planification. Plusieurs études montrent que ces incertitudes portant sur la forme et la position des organes à chaque séance d'irradiation ont un impact clinique significatif, se traduisant par une diminution du taux de contrôle local et une augmentation de celui des toxicités [de Crevoisier et al., 2005, Heemsbergen et al., 2010]. Pour compenser les incertitudes sur la position du volume cible clinique pendant l'irradiation, des marges sont ajoutées autour de ce volume à la planification. Elles

permettent de définir le volume cible prévisionnel à partir du volume cible anatomo- clinique (marges CTV-PTV). De par la recherche d'un compromis entre maximisation du contrôle local et minimisation de la toxicité, ces marges doivent être suffisamment élevées pour que le PTV couvre les déplacements de la cible, mais pas trop élevées pour limiter l'irradiation des organes sains.

Le choix de ces marges est historiquement empirique et il n'y a pas de consensus sur leurs valeurs, d'autant plus que celles-ci sont potentiellement très différentes en fonction des modes de repositionnement utilisés. En effet, le guidage par l'image permet de réduire les incertitudes géométriques, ce qui devrait théoriquement entraîner une réduction des marges CTV-PTV. Même si plusieurs travaux ont cherché à établir des modèles de marges objectifs,prenant en compte les différentes incertitudes géométriques et les différents modes de repositionnement, et si des essais cliniques sont en cours ou prévus, la question de la réduction des marges et de son amplitude reste aujourd'hui non complètement résolue.

Dans ce chapitre, nous décrivons d'abord les différentes incertitudes géométriques rencontrées en radiothérapie, puis les méthodes permettant de les limiter ou de les compenser.

Les incertitudes géométriques sur la cible sont classiquement décomposées en :

- Variabilité de délinéation de la cible
- Déplacements de la cible
- Modifications de volume de la cible
- Modifications de forme de la cible
- Imprécisions de repositionnement du patient

Ces variations peuvent survenir soit entre les séances de traitement (elles sont alors qualifiées d'"inter-fraction") soit durant une séance de traitement (intra-fraction).

Par ailleurs, ces incertitudes géométriques sont associées à deux types d'erreurs : systématiques et aléatoires. Les erreurs systématiques surviennent tout au long du traitement. C'est le cas des erreurs de délinéation du volume cible à la planification. L'impact de cette dernière erreur sur la dose délivrée peut être simulé par un déplacement de la distribution de la dose. Les erreurs aléatoires sont principalement composées de l'erreur de positionnement (setup error) du patient et des variations anatomiques survenant entre deux séances d'irradiation ou durant une séance. L'impact des erreurs aléatoires peut être simulé par floutage de la distribution de dose (par convolution de la distribution de dose avec des lois de distribution de la position de l'organe).

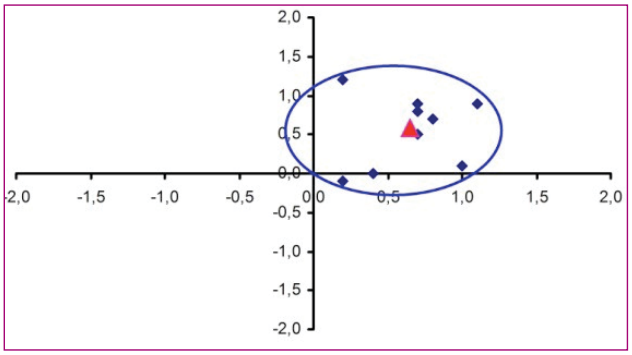


Figure 13 : Représentation graphique des erreurs systématiques et aléatoires qui se produisent pour un patient dans le cas de 9 fractions de traitement. Le losange bleu illustré les erreurs aléatoires quotidiennes et les triangles rouges indiquent l'erreur systématique.

De manière à rationaliser le mode d'obtention des marges et surtout à pouvoir les adapter aux différents modes de repositionnement considérés en clinique, différentes méthodes de calcul des marges ont été proposées à partir de différentes combinaisons des erreurs systématiques et aléatoires [Duttenhaver et al., 1983, Antolak et Rosen, 1999, ICRU, 1999, van Herk et al., 2000, Stroom et Heijmen, 2002]. Parmi ces méthodes, celle de Van Herk est la plus utilisée. En effet, les erreurs sont décomposées en erreurs systématiques et aléatoires, à l'échelle du patient (intra-patient) et de la population (inter-patients). L'erreur systématique correspond à la différence de position entre le volume cible sur la TDM de planification et la position moyenne de ce volume cible au cours du traitement. Les erreurs aléatoires sont quant à elle définies comme survenant d'une séance d'irradiation à l'autre. L'erreur aléatoire pour un patient est donc définie comme l'écart-type des déplacements observés entre la planification et les fractions de traitement.

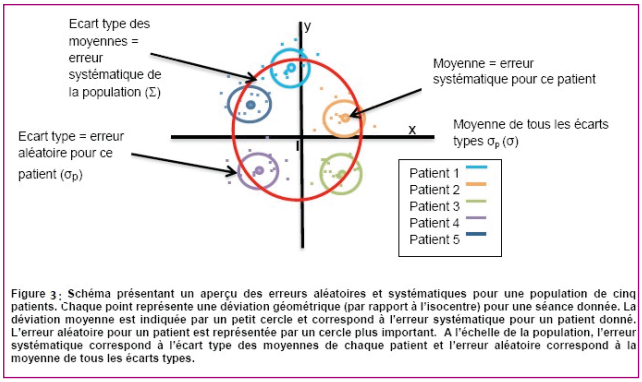


Figure 3 : Schéma présentant un aperçu des erreurs aléatoires et systématiques pour une population de cinq patients. Chaque point représente une déviation géométrique (par rapport à l'isocentre) pour une séance donnée. La déviation moyenne est indiquée par un petit cercle et correspond à l'erreur systématique pour un patient donné. L'erreur aléatoire pour un patient est représentée par un cercle plus important. A l'échelle de la population, l'erreur systématique correspond à l'écart type des moyennes de chaque patient et l'erreur aléatoire correspond à la moyenne de tous les écarts types.

Cette méthode repose sur la quantification de l'impact des incertitudes géométriques en termes de dose délivrée au CTV. Elle considère que les distributions des erreurs aléatoires sont gaussiennes et connues. L'impact des erreurs aléatoires est donc pris en compte par convolution de la distribution de dose (établie à partir du CTV sur la TDM de planification) avec ces lois gaussiennes. Par ailleurs, la distribution de l'erreur systématique est également considérée gaussienne et connue.

Les erreurs systématiques ont un plus grand impact sur la couverture de dose au CTV. Ainsi, il faut leur accorder une plus grande pondération. Van Herk propose une recette qui correspond à :

Marge = αΣ + βσ

Pour que le CTV de 90% des patients soit couvert par l'isodose 95%, l'équation devient :

Marge = 2.5Σ+ 1.64(σ 0 – σp)

σp représente la pénombre du faisceau représentée par une distribution gaussienne,et σ0 correspondant aux écarts types des erreurs d'exécution en plus de la largeur de pénombre.

Pour un σp de 3.2 mm, l'équation se réduit à :

Marge = 2.5Σ + 0.7σ.

Cette formulation est valide pour un faisceau de fluence uniforme et une conformité parfaite des isodoses en 3D. D'autres dérivations arrivent à des paramètres de 2 et 0.7 pour couvrir 99% du CTV avec l'isodose 95%.

En 2000, McKenzie utilise l'équation de van Herk, et change le facteur 1.64 (qui assume que 100% de la dose à la marge est affectée par une pénombre σp) par un facteur qui dépend de la configuration des faisceaux, affectant la marge dans une direction donnée. L'équation devient : Marge = 2.5Σ + β(σ – σp), avec une valeur de β variant entre 1.64 pour un seul faisceau et 0.52 pour six faisceaux non-parallèles et opposés. Cette valeur tend vers une valeur limite minimale et est valide seulement dans le plan transverse. Dans la direction supéro-inférieure, β reste 1.64. Même si cette étude se penche sur le cas de faisceau à fluence uniforme, le principe reste le même pour l'IMRT. Dans cette équation, σ correspond à la somme quadratique des erreurs aléatoires et de la pénombre (σ = q σ 2 p + σ 2 aléatoire).

En 2002, Van Herk obtient l'équation Marge = 2.5Σ + 0.7 (σ 0) – 3mm afin de donner à 90% des patients au moins 98% de la EUD au volume cible, correspondant ainsi à une perte de probabilité de contrôle tumoral sur la population de 1%. Cette équation provient de simulations et tient en compte la géométrie des faisceaux.

En utilisant ces formules, chaque centre peut créer ses propres marges adaptées à ces moyens de contentions et à ces protocoles de repositionnement.

C. Les stratégies de correction

Il existe 3 types de stratégies de correction :

- Les corrections offlines : les réactions obtenues de l'image sont retardées à la session suivante.
- Les corrections onlines : les réactions sont appliquées immédiatement suite à l'imagerie .
- Les corrections intra fraction : les corrections sont apportées au cours de la fraction.
- Stratégie offline

Le rationnel des stratégies offline est que les marges exigées sont en majorité induites par les erreurs systématiques et beaucoup moins par des erreurs aléatoires.

Les protocoles offlines visent à corriger l'erreur moyenne d'un patient sans corriger les variations journalières. Des procédures statistiques pour réaliser des corrections offlines ont été largement étudiées avec l'imagerie portale électronique. Des protocoles de niveau non-action (No action level (NAL)) ont été publiés. Typiquement, le protocole NAL requière des

mesures de déplacement au cours des trois fractions de traitement initial pour réduire de moitié l'erreur systématique. Il permet une réduction des marges avec une charge de travail limitée. Des modifications du protocole NAL initial ayant pour but d'augmenter la précision ont été également publiées.

• Stratégie online

Une stratégie online, d'autre part, utilise l'acquisition d'images et les réactions obtenues pour appliquer la correction avant le traitement de la journée. Il vise à réduire les erreurs à la fois aléatoires et systématiques. Le site de traitement et l'ampleur attendue de l'erreur peut déterminer la fréquence de l'imagerie online. Les localisations où les mouvements quotidiens sont importants (abdomen, pelvis et thorax) ou les localisations où même un décalage léger peut modifier la répartition de la dose dans les structures critiques adjacentes (tumeurs paravertébrales, les tumeurs intracrâniennes à proximité de structures optiques) sont mieux gérées avec l'imagerie quotidienne. En outre, des traitements tels que VMAT et SBRT, des erreurs mineures sont capables d'engendrer des modifications importantes dans la distribution de dose. Des vérifications onlines tous les jours sont essentielles.

Un désavantage de cette procédure est que l'analyse et les corrections doivent être rapides, simples, sans ambiguïté et que la pression de temps pourrait affecter la précision de la procédure. En outre, en raison des incertitudes restantes, le gain des procédures online ne doit pas être surestimé et ne doit pas conduire à une minimisation des marges.

D. Applications et bénéfice clinique de l'IGRT

1. Cancer de la prostate

Du fait des variations de réplétion rectale, la prostate peut présenter une mobilité intra-pelvienne importante, principalement dans les axes antéropostérieurs et cranio-caudal, jusqu'à 2 cm d'une séance à l'autre. Les vésicules séminales présentent à la fois des déplacements, mais surtout des déformations exposant à un risque de « sous-dosage

» en cas de volume cible prévisionnel insuffisant. De même, en l'absence de guidage par l'image, il a été démontré une corrélation entre distension rectale et augmentation du risque de récidive locale et biochimique. Il est si possible recommandé de traiter vessie pleine pour limiter le volume de vessie et d'intestin grêle irradié, et pour assurer une bonne reproductibilité. Les recommandations diététiques pour obtenir un rectum plutôt vide lors de la séance ont une efficacité limitée. L'utilisation d'un ballonnet intra-rectal pour limiter la mobilité prostatique est très peu répandue. En radiothérapie prostatique, Il est recommandé de faire un guidage par imagerie quotidienne, particulièrement en cas de haute dose dans la prostate (78 Gy ou plus) et en cas d'hypofractionnement. Parmi les modalités de radiothérapie guidée par l'image prostatique, certaines sont standards et d'autres non encore validées dans une pratique de routine. Les deux modalités standards d'IGRT prostatique les plus fréquentes sont le CBCT et l'utilisation de repères fiduciels intra-prostatiques visualisés par imagerie. Le traitement réalisé avec un Cyberknife® permet une radiothérapie prenant en compte le déplacement pendant les fractions de la prostate par détection de celle-ci environ toutes les 10 secondes.

Plusieurs études ont rapporté les résultats de radiothérapie prostatique conjuguant l'IMRT et IGRT, dans un cadre de fractionnement standard ou hypo fractionné, avec de bons résultats en termes d'effets secondaires et carcinologiques, mais ces études étaient le plus souvent monocentriques et avaient un recul limité. Trois études rétrospectives et une étude ayant intégré les résultats de deux études prospectives ont eu pour objectif d'évaluer le bénéfice de l'IGRT.Ces études montrent que l'IGRT diminue la toxicité aiguë et tardive, digestive et urinaire, sans impact démontré sur la diminution de la probabilité de récidive biochimique, probablement du fait d'un recul insuffisant.

2. IGRT des cancers ORL

La radiothérapie standard des cancers ORL est l'IMRT, qui par sa haute conformation de dose et le gradient de dose important qu'elle génère sur quelques millimètres, permet une meilleure épargne

des tissus sains et une diminution significative de la toxicité. Dans ce contexte, une très faible variation de la position de la cible peut cependant entraîner un sous-dosage du volume cible et/ou un surdosage des organes critiques en particulier la moelle. Classiquement, pour les cancers ORL, on utilise un masque plastique thermoformé avec cinq points d'attache pour immobiliser le patient. Même si un tel système est utilisé, des déplacements importants peuvent quand même s'observer. En moyenne dans la littérature, les erreurs systématiques et aléatoires varient de 1,6 à 4,6 mm et 1,1 à 2,5 mm respectivement. Le protocole d'IGRT standard consiste en un recalage osseux, avec les deux approches possibles offline et online. D'un point de vue dosimétrique, la réalisation de repositionnement sur les structures osseuses permet d'éviter un surdosage au niveau des parotides, du canal médullaire, de la cochlée et des structures impliquées dans la déglutition. La démonstration du bénéfice clinique de ce recalage est plus difficile, mais celui-ci semble conduire à un gain en termes de qualité de vie (xérostomie et troubles de la déglutition). En ce qui concerne la fréquence des contrôles, la réalisation d'une imagerie quotidienne apparaît supérieure à une approche hebdomadaire, même dans le cas de marges de 5 mm. Den et al, ont même suggéré qu'une tomographie conique quotidienne pourrait permettre de diminuer les marges à 3 mm dans certaines localisations et certaines directions. En pratique, le NHS préconise depuis 2012 une imagerie bidimensionnelle orthogonale quotidienne avec recalage osseux à la place de l'imagerie hebdomadaire conseillée auparavant. Les derniers essais du GORTEC intègrent également de plus en plus une imagerie au minimum bihebdomadaire, voire quotidienne. La réalisation d'une imagerie lors des trois à cinq premières séances de traitement avec mesures correctives suivie d'une imagerie hebdomadaire apparaît donc comme le minimum requis lors d'une IMRT ORL. En cas de nécessité d'assurer le maximum de précision du traitement, une imagerie quotidienne avec repositionnement est clairement indispensable. Au vu de la variabilité de mouvements des différentes sous-régions, la définition d'un sous-volume anatomique pour le repositionnement peut s'avérer nécessaire. Dans ce cas, la région la plus souvent utilisée est le rachis cervical entre C1-C3, afin d'assurer le repositionnement de la moelle, organe le plus critique. Le choix de ce sous-volume restant naturellement dépendant de la localisation traitée. L'utilisation d'un CBCT ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire en termes de précision du repositionnement par rapport à une imagerie bidimensionnelle. Cependant cette imagerie apporte des informations concernant les modifications anatomiques des structures telle qu'une fente tumorale, un amaigrissement du malade ou encore une réduction du volume des parotides.

3. Radiothérapie guidée par l'image des cancers du col utérin

Il peut exister d'importantes variations anatomiques intra-pelviennes, d'une séance à l'autre, durant les cinq semaines d'irradiation externe du cancer du col utérin. Le corps utérin peut en effet présenter des mouvements de bascule dans un axe antéropostérieur (jusqu'à 5 cm pour le fond utérin), en rapport principalement avec les variations de volume vésical et la fonte tumorale progressive. La tumeur dans certains cas peut au contraire fixer l'utérus. Le vagin peut aussi présenter un mouvement modéré dans ce même axe, en fonction des variations de réplétion rectale. De ce fait, des recommandations sont classiquement données aux patientes lors de la TDM de planification et durant le traitement, d'efficacité néanmoins inconstante, pour limiter ces variations et augmenter la reproductibilité du traitement. Le PTV est classiquement défini par une marge de 1 à1,5 cm, la plus importante étant la marge supérieure. Certaines équipes proposent de générer un volume cible interne à partir de deux TDM de planification réalisées vessie vide, puis vessie pleine pour déterminer une amplitude moyenne. La modalité de l'IGRT par l'image de référence est celle appliquant un recalage osseux à partir d'une imagerie bidimensionnelle de basse énergie ou portale. Ce recalage permet de corriger l'erreur de positionnement de la patiente sous machine, assurant au moins une irradiation des aires ganglionnaires pelviennes satisfaisantes. Le CBCT permet aussi de vérifier la bonne projection de l'utérus dans le PTV.

IV. La radiothérapie adaptative

Depuis la dernière décennie, la radiothérapie guidée par l'image permet de visualiser les variations anatomiques survenant en cours de traitement, telles que des déplacements et des variations de volumes et de formes du volume cible et des organes à risque. Ces modifications anatomiques, en cas de techniques de radiothérapie sophistiquées (exemple IMRT) peuvent entraîner de grandes disparités entre la dose planifiée et la dose réellement délivrée au patient. Si un simple déplacement de la cible tumorale peut se corriger par déplacement de table, les variations de volumes impliquent une « adaptation » de la radiothérapie par l'utilisation de plusieurs plans de traitement pour maintenir la qualité du traitement ; on parle alors de radiothérapie adaptative. Celle-ci peut également se définir comme une boucle de rétroaction corrective afin d'assurer l'adéquation entre la dose planifiée et la dose délivrée. La complexité de cette technique nouvelle pose cependant des interrogations en termes de faisabilité, en particulier dans une pratique de routine.

Il est possible aujourd'hui de prendre connaissance et de quantifier les variations anatomiques au cours du traitement grâce aux systèmes d'imagerie modernes de plus en plus accessibles en routine clinique. La connaissance du "déplacement" des parotides amène à se poser la question de l'évolution de l'irradiation des parotides au cours du traitement.

Barker et al. [2004] ont étudié 14 cas de cancer ORL en réalisant des images CT du patient 3 fois par semaine. Ils ont trouvé une réduction moyenne du volume du GTV de 0,2 cm3 par jour de traitement ; une diminution moyenne du volume des parotides de 0, 19cm3 par jour et une translation moyenne des parotides dans le sens interne de la direction droite-gauche de 3,1mm en fin de traitement.

Plusieurs groupes de travaux ont étudié les variations anatomiques et leurs conséquences dosimétriques au cours du traitement en particulier dans les cancers ORL. En effet, Hansen et al. [2004]; Kuo et al. [2006]; Wang et al. [2009] ; ont étudié les changements anatomiques et ont déterminé leurs effets dosimétriques pour respectivement 13, 10 et 15 patients ORL, en refaisant l'acquisition d'une image CT au cours du traitement par IMRT. Ils ont appliqué la fluence des faisceaux initialement planifiés sur l'image CT répétée, sans recalculer les fluences par ré-optimisation. Ces plans de traitements ont été par la suite, nommés plans hybrides. Ils ont comparé ces plans hybrides avec des plans de traitement réoptimisés (fluence recalculée) sur les scanners répétés. Ils ont trouvé que la replanification a permis de diminuer la dose moyenne aux parotides de 3Gy environ. Dans le même cadre, Bernstein et al. [2009] ont montré une diminution moyenne de 2Gy sur 20 patients. Tout ceci a conduit à l'apparition de la radiothérapie adaptative.

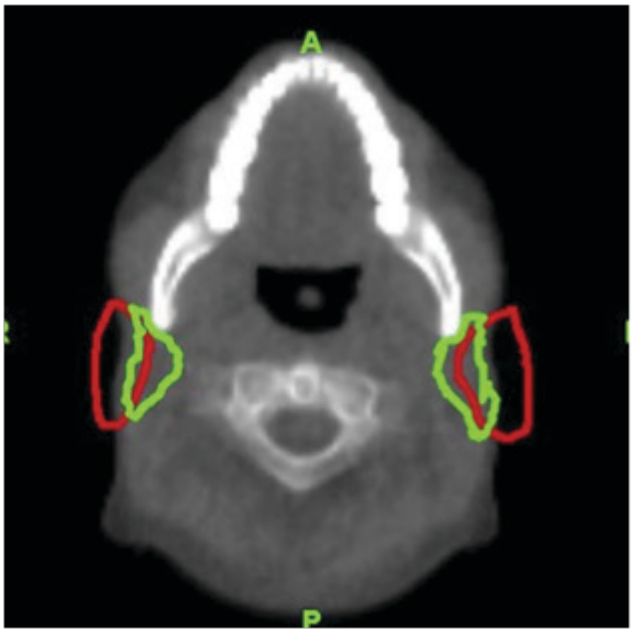


Figure 14 : Coupe anatomique axiale d'une image répétée au cours du traitement avec la délinéation des glandes parotides. En rouge les contours initiaux de simulation fusionnés sur cette image et en vert les contours redessinés sur cette image.

A. Différentes stratégies de la radiothérapie adaptative

La radiothérapie adaptative vise à individualiser le traitement vis à vis des changements de position, de forme et/ou de taille de la tumeur ainsi que des variations anatomiques du patient afin que le traitement délivré soit le plus fidèle possible à celui planifié. Diverses équipes de recherche ont proposé différentes stratégies.

1. Adaptation de la définition des volumes

Elle consiste en l'utilisation des images volumiques acquises dans la salle de traitement dans le but d'affiner la définition des volumes cibles et OARs. Ainsi ces volumes ne sont plus déterminés sur la seule acquisition TDM prétraitement mais sur plusieurs imageries acquises à des moments différents. Les nouveaux volumes cibles peuvent être créés soit, grâce à une opération d'union des volumes, tenant compte de leurs positions extrêmes au cours du temps, soit grâce à une évaluation de la position moyenne au cours du temps. Cette individualisation des volumes permet d'envisager une réduction des marges appliquées pour la création du PTV.

Dans une étude sur le traitement de cancers de la prostate, Nijkamp et al. ont implémenté une adaptation des volumes de la prostate et du rectum spécifiquement à chaque patient. Les six premières séances étaient délivrées avec des marges CTV-PTV de 10 mm et une acquisition d'imagerie kV-CBCT était réalisée pour la détermination des volumes moyens de la prostate et du rectum. Un nouveau plan de traitement était ensuite généré, offline, en appliquant une marge de 7 mm au CTV moyen. Cette méthode contribuait à une bonne couverture dosimétrique du CTV ainsi qu'à la réduction des toxicités tardives à la paroi rectale avec une diminution de la dose moyenne de 4,8 Gy.

Hawkins et al. ont proposé une étude similaire sur des patients traités pour un cancer de l'œsophage où le volume du PTV était adapté en procédant à l'union des volumes délinéés sur les imageries kV-CBCT des quatre premières séances. Une marge réduite était utilisée pour l'élaboration d'un plan de traitement adapté, administré pour les séances suivantes. Le nouveau PTV présentait un volume nettement plus faible de par rapport au volume d'origine. L'évaluation dosimétrique, sur les CBCT hebdomadaires, du plan de traitement adapté a conduit à une bonne couverture du PTV ainsi qu'à une diminution significative des doses moyennes au cœur, de même que le volume pulmonaire recevant 20 Gy.

L'équipe d'Harsolia et al. a travaillé sur 8 patients présentant un cancer du poumon. Le plan de traitement de référence était calculé avec un PTV délinéé sur une image TDM acquise en respiration libre. Un CBCT couplé au cycle respiratoire (4D) a été ensuite utilisé afin de délinéer d'une part, un PTV issu de l'union des PTV de toutes les acquisitions et d'autre part, un PTV adaptatif, prenant en compte la position moyenne du volume PTV. L'avantage de la stratégie adaptative a été démontré, puisqu'elle a permis une bonne couverture du volume cible tout en réduisant les marges à appliquer pour la prise en compte des mouvements aléatoires de la tumeur et des incertitudes de positionnement. Le volume du PTV était ainsi diminué de 15%, 39% et 44% avec respectivement les planifications utilisant l'union de PTV, adaptatives offline et online (correction quotidienne). La dose moyenne au poumon était réduite de 16%, 26% et 31% pour chacune de ces techniques.

2. Adaptation directe de la forme des champs d'irradiation

Cette stratégie permet d'adapter directement la forme des champs d'irradiation à la position, la taille et la forme du volume cible et/ou des OARs, évaluées sur l'imagerie volumique réalisée dans la salle de traitement.

Sur ce sujet, Mohan et al. ont suggéré une méthode de correction online qui modifie chacune des intensités de faisceaux grâce à un algorithme de recalage déformable. Leur méthode s'appuie sur la mesure de la déformation locale des contours des volumes entre l'imagerie quotidienne kV-CBCT et l'imagerie TDM prétraitement afin de calculer la modification des intensités des faisceaux. Les nouvelles intensités des faisceaux sont ensuite converties en segments IMRT adaptés à la nouvelle anatomie du patient. Leurs résultats ont montré que pour deux patients, l'un traité pour une tumeur de la prostate et l'autre pour une tumeur ORL, cette méthode d'adaptation des intensités de faisceaux était équivalente à une ré-optimisation complète de la distribution de dose considérant l'anatomie du jour.

Une méthode de radiothérapie adaptative développée par Ahunbay et al. a été testée et a permis de modifier les plans de traitement IMRT

online de 5 patients traités pour cancer de la prostate (prostate plus chaines ganglionnaires lymphatiques pelviennes) afin de compenser des mouvements inter-fraction indépendants de ces deux volumes cibles. L'ouverture du collimateur multilame était adaptée au positionnement quotidien des volumes cibles, de même que l'ajustement du poids des segments du traitement IMRT. Sans compensation du mouvement de la prostate, un centimètre de déplacement de la prostate a conduit à une diminution de la dose moyenne reçue par 95% (D95%) du volume de 14%. Si l'isocentre était simplement déplacé, la prostate recevait une dose correcte mais les volumes ganglionnaires subissaient un sous-dosage de 14% ± 6%. L'utilisation de la stratégie adaptative a réduit le changement moyen de la D95% à moins de 5% pour les deux volumes tumoraux.

3. Définition d'une bibliothèque de plans de traitement

Préalablement à l'irradiation, une bibliothèque de plans de traitement est déterminée en fonction du remplissage d'un organe (vessie, rectum...) corrélé au mouvement du volume cible. Lors d'un traitement quotidien, le volume de l'organe est déterminé sur l'imagerie volumique et le plan de traitement le plus adapté est appliqué pour la séance.

Cette stratégie a été développée par l'équipe de Bondar et al. qui a présenté une étude portant sur le traitement du cancer de l'utérus dont les mouvements des organes sont corrélés aux changements volumiques de la vessie. Ils ont comparé deux stratégies de définition des volumes cibles spécifiques pour chacune des patientes, à partir de plusieurs acquisitions kV-CBCT prétraitement. La première dite non-adaptative où un ITV permettait de tenir compte d'un changement de volume vésical de vide à rempli, et la seconde dite adaptative consistant en une bibliothèque de plans basée sur des volumes vésicaux intermédiaires. La stratégie de radiothérapie adaptative qui offrait le choix du plan de traitement en fonction du volume vésical du jour, permettait de réduire le volume de PTV à irradier tout en favorisant la préservation des OARs.

4. Adaptation du plan de traitement en fonction d'une variation anatomique progressive : replanification

Beaucoup d'équipes s'accordent sur le bénéfice dosimétrique de la replanification pour certains patients dont l'anatomie varie au cours du temps. Ce concept participe ainsi pleinement à la sécurisation des traitements de radiothérapie. Cependant il regroupe diverses étapes représentant une charge de travail supplémentaire considérable pour les équipes médicales ce qui ralentit son déploiement en clinique et le relègue au domaine de la recherche seule. De plus, tous les patients ne sont pas concernés par une modification de leur traitement et il s'avère compliqué d'anticiper les besoins car l'importance des conséquences dosimétriques est fortement dépendante de la géométrie de la distribution de dose initiale ainsi que du cas clinique du patient.

Les besoins se situent donc essentiellement dans la détection des patients exigeant une adaptation de leur traitement ainsi que dans la définition de critères de décision objectifs et quantifiables permettant une prise de décision rapide.

La radiothérapie adaptative dans ce contexte met en œuvre des acquisitions d'imagerie volumique répétées pour un même patient dont la position et/ou l'anatomie varie au cours du temps. Pour une surveillance globale du traitement délivré, des cumuls des doses provenant de ces diverses imageries sont requises ainsi que la délinéation des structures sur chacune des imageries afin de générer des histogrammes dose-volume nécessaires à l'évaluation dosimétrique quantitative. Son implémentation en routine clinique passe par une automatisation de la chaîne de traitement, afin d'assurer une mise en œuvre la plus rapide et fluide possible et de limiter l'augmentation de la charge de travail. Dans ce contexte de planifications répétées,

L'utilisation d'outils de segmentation automatique pour le countourage est indispensable. Les recalages rigides d'images, habituellement utilisés en clinique, semblent limités pour le suivi des déformations locales du patient au cours du temps. Les recalages déformables d'images présentent, quant à eux, un intérêt manifeste puisqu'ils considèrent les déformations locales du patient

survenant au cours du temps. Une simulation du workflow au cours de la radiothérapie adaptative est présentée dans la figure 15.

La définition du niveau d'action pour réaliser une radiothérapie adaptative est un vrai challenge. Si le bénéfice dosimétrique d'une radiothérapie adaptative a été démontré par quelques équipes, en particulier en cas d'irradiation de la sphère ORL et en cas d'irradiation de la prostate, le moment optimal ainsi que le nombre optimal de replanification(s) est une des problématiques majeures de l'implémentation clinique de la radiothérapie adaptative.

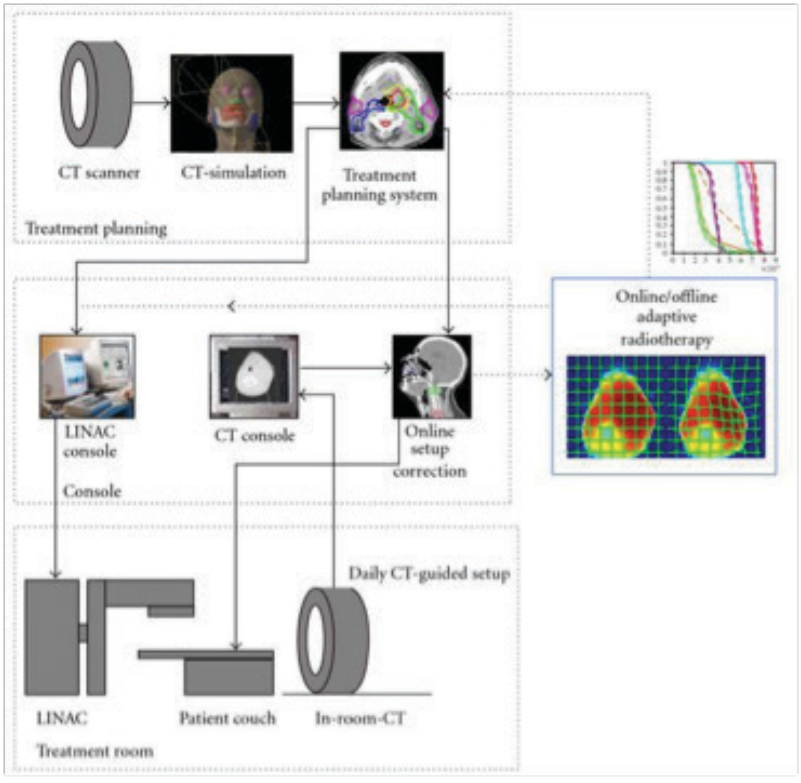


Figure 15 : représentation graphique du processus de radiothérapie adaptative.

V - La radiothérapie en condition stéréotaxique et radiochirurgie : SBRT/SRS

La radiothérapie stéréotaxique est une technique qui permet de délivrer de fortes doses de radiothérapie avec une haute précision, lors d'un traitement en une seule fraction (radiochirurgie/ SRS) ou en un petit nombre de fractions (1à5), utilisant de multiples mini faisceaux coplanaires ou non coplanaires.

RTOG a défini la radiothérapie stéréotaxique extra crânienne (SBRT) comme :

"SBRT is a technique that allows delivery of very high doses of radiation, usually in several large fractions (hypo fractionated), by multiple co-planar and non-coplanar beams and guided by a set of coordinates ("stereotactic"). SBRT requires a precise definition of the target, assessment and/ or management of target motion, identification of a relatively tight planning target volume (PTV), conformal RT planning, and daily high-quality set-up verification prior to each treatment."

A. Introduction et historique de l'évolution de la technique

L'irradiation des tumeurs en conditions stéréotaxiques correspond à une irradiation utilisant un grand nombre de mini faisceaux convergeant au centre de la tumeur avec une très grande précision. Le terme radiochirurgie (SRS) s'utilise lorsque la dose

totale est délivrée en une seule séance et s'adresse surtout à des localisations intracrâniennes.

La radiothérapie stéréotaxique correspond à l'irradiation de localisations intracrâniennes ou extra crâniennes avec des doses par séance beaucoup plus élevées et délivrées en un nombre de séances beaucoup plus faible que ce qui est pratiqué en radiothérapie classique (traitement standard : 2 Gy par séance, cinq séances par semaine, 30 à 35 séances).

Dans les années 1960, le neurochirurgien suédois Leksell a mis au point le premier système de localisation stéréotaxique (repérer un point dans l'espace par un système de cordonnées relatif à un cadre) pour le traitement par radiothérapie des troubles fonctionnels neurologique, puis plus tard, pour le traitement des tumeurs cérébrales bénignes et des métastases. L'appareil appelé Gamma Knife®, utilise des sources de cobalt 60 miniatures dont le mini faisceau était dirigé à travers un collimateur circulaire vers un isocentre. L'utilisation d'un cadre de stéréotaxie solidement fixé à la boîte crânienne garantit la précision et donc la sécurité de l'irradiation, ce qui n'était pas compatible avec les traitements fractionnés. Dans les années 1980, divers systèmes ont été mis au point pour réaliser le même type de traitement avec des accélérateurs linéaires. Il s'agissait le plus souvent d'une arc thérapie avec un mini-faisceau dont le diamètre était limité par un collimateur circulaire fixé à la tête de l'appareil.

Dans les années 1990, les progrès de l'informatique et de l'imagerie ont permis de perfectionner la technique. C'est ainsi que BrainLab® a mis sur le marché son collimateur micro-multilames qui a permis des traitements mono-isocentriques par des faisceaux fixes ou des arcs dynamiques. Ce dispositif monté sur un accélérateur muni d'un système d'imagerie embarquée, comme sur l'accélérateur Novalis®, permettait d'une part des traitements sans cadre, donc possiblement fractionnés, d'autre part, de viser des cibles en dehors de l'encéphale.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques extra crânienne prenait ainsi son essor. Enfin, toujours dans les années 1990, était mis au point, notamment avec le concours du neurochirurgien californien Adler, le Cyberknife®, qui grâce à un mini-accélérateur monté sur un robot industriel et une imagerie embarquée sophistiquée, permettait des irradiations en conditions stéréotaxiques crâniennes ou extra crâniennes sans cadre, fractionnées ou non.

Les radiothérapies en conditions stéréotaxiques sont aujourd'hui réalisées aussi bien sur des machines dédiées à ce type de traitement que sur des machines de traitement conventionnelles auxquelles sont ajoutés des éléments de délimitation du faisceau (cônes circulaires ou plus fréquemment collimateur multilames de haute définition) et de repositionnement permettant de garantir la délivrance des faisceaux d'irradiation avec une précision d'ordre millimétrique.

B. Appareillage et technologies de repositionnement en radiothérapie stéréotaxique.

1. Machines suréquipées : les accélérateurs

Afin de répondre aux exigences en matière de performance mécanique et dosimétrique nécessaires à la RT en condition stéréotaxique, des modifications ont été implantées sur les accélérateurs classiques :

- L'intégration d'un collimateur adapté à la radiochirurgie directement dans la tête d'irradiation. Cette configuration évite de nombreuses manipulations d'installation et de désinstallation. Ainsi, les problèmes d'alignement mécanique et dosimétrique sont ceux d'une machine classique. La structure de la machine n'est pas modifiée que le traitement réalisé soit une radiothérapie stéréotaxique ou un traitement standard. L'appareil permet également de réduire l'encombrement de la salle de traitement. Cependant, un inconvénient de ce système est le nécessaire compromis entre la largeur des lames et la taille maximale du champ. Le collimateur m3 (BrainLab) installé sur les machines Novalis avec une épaisseur des lames au centre de 3 mm, mais une taille de champ maximale de seulement 10 × 10 cm. Cette taille maximale ne permet pas de traiter l'ensemble des localisations de radiothérapie externe. Aujourd'hui, selon les constructeurs, la taille maximale du champ et la largeur des lames varient, mais sont généralement compatibles

avec les traitements stéréotaxiques. Le TrueBeam STX et le TrueBeam EDGE (Varian Medical Systems) sont équipés d'un MLC HD120 avec une épaisseur des lames au centre de 2,5 mm et quant à la Versa HDTM (Elekta AB, Stockholm,Suède), elle dispose d'un MLC Agility de 160 lames avec une épaisseur des lames centrales de 5 mm.

- La motorisation perfectionnée du déplacement des lames ; de la rotation de la tête et de déplacement de la table permet d'atteindre une précision de l'ordre de 1 mm
- Des faisceaux sans cônes égalisateurs à haut débit de dose : FFF (1400UM/min pour le 6MV à 2400 UM/min pour le 18 MV) permettant de réduire le temps de traitement (limitant ainsi l'incertitude de mouvement du patient intra-séance) et de diminuer le rayonnement diffusé (engendrant ainsi une baisse de la dose en dehors des champs).
- Outils de repositionnement performants : La radiothérapie stéréotaxique est bien sûr une technique guidée par l'image, ainsi un repositionnement performant et réalisé à chaque séance est indispensable pour conserver des marges étroites. Le replacement par l'image doit se faire avant chaque séance et si possible pendant la séance pour réduire l'incertitude liée au mouvement pendant la fraction. La position du patient lors de la TDM de planification et la capacité de la reproduire lors des séances de traitement sont des éléments déterminants. L'utilisation d'accessoires permettant l'immobilisation est recommandée, puisque la recherche de la plus grande précision peut amener à utiliser des systèmes contraignants. Le repositionnement doit être guidé par l'image avec les systèmes d'imagerie tridimensionnelle ou bidimensionnelle en conditions stéréotaxiques, permettant le calcul des trois translations et trois rotations indiquant les différences avec la TDM de planification selon les repères choisis.

» La gestion du mouvement des organes

En l'absence de repères anatomiques clairs bien corrélés à la position de la cible, l'utilisation de marqueurs implantés (fiduciels) peut être nécessaire, l'évaluation par repères osseux n'étant souvent pas suffisante pour atteindre la précision requise pour les radiothérapies stéréotaxiques. Il faut alors considérer la stabilité de ces marqueurs et la corrélation avec la cible

» La gestion des cibles bougeant avec la respiration :

Une stratégie particulière doit être mise en place pour les cibles en mouvement avec la respiration. Il est nécessaire de déterminer si le patient bénéficierait d'une technique d'asservissement respiratoire. Sans asservissement il faut évaluer les positions successives de la cible pour pouvoir définir un volume cible interne ou déterminer la position moyenne. Il est nécessaire d'évaluer les incertitudes résiduelles liées à ces méthodes, notamment dues aux changements de la façon de respirer pendant la séance et à la corrélation entre l'image de positionnement et la place réelle de la cible.

2. Appareils dédiés

a. Le Cyberknife : CK

Le Cyberknife® est un système non invasif de radiochirurgie et de radiothérapie stéréotaxique fractionnée. Le bras robotisé est porteur d'une section accélératrice et pendant le traitement, un système orthogonal de rayons X, permet de suivre la cible en temps réel. Lors du traitement, le bras va passer automatiquement par certains points de position dans l'espace (nœuds) selon un trajet préétabli et systématiquement suivi.

Le bras robotisé (KUKA Roboter) porte l'accélérateur miniaturisé en gardant une précision de positionnement asservi de 0,2 mm. Il oriente les faisceaux d'irradiation suivant six axes de liberté (trois translations et trois rotations). La distance source–axe varie de 650 à 1000 mm et selon les installations, on peut obtenir jusqu'à 1320 positions différentes de traitement.

L'accélérateur linéaire produit des rayons X de 6 MV, avec un débit de dose de 600 unités moniteur/min, mais sur le dernier prototype du Cybeknife M7, le débit est monté à 1000 UM/min.Le CK est équipé de 12 collimateurs circulaires dont le diamètre s'échelonne de 0,5à 6 cm. Jusqu'à trois collimateurs peuvent être

utilisés au cours d'un même traitement pour améliorer la conformité et l'homogénéité de l'irradiation. Le CK M7 s'est équipé de deux systèmes supplémentaires de collimation : l'iris et un MLC (Incise)

La table robotisée « Robocouch™ » possède six axes de liberté (trois translations et trois rotations).

Le système de repositionnement est constitué de deux tubes à rayons X fixés au plafond de la salle de traitement, de chaque côté de la table robotisée. Ils sont associés à deux détecteurs de rayons X (en silicium amorphe) incorporés dans le sol de la salle de traitement. Deux clichés radiographiques orthogonaux numérisés sont générés avant chaque nouveau tir de faisceau. Le repositionnement est effectué par fusion d'image entre ces clichés et les DRR (Digitally Reconstructed Radiograph). Le recalage est effectué à partir des contrastes de l'image (recalage iconique) et/ou des marqueurs fiduciels. Les coordonnées calculées lors du recalage d'image sont envoyées au robot pour correction avant chaque tir de faisceau.

Le système de localisation optique permet l'asservissement à la respiration et/ou aux mouvements physiologiques d'où un tracking en temps réel du volume cible pendant le tir d'un faisceau. Trois marqueurs externes (diodes électroluminescentes) sont placés sur le thorax. Le signal émis par les diodes électroluminescentes est capté par les caméras et digitalisé afin de corréler le déplacement du volume cible avec les déplacements des diodes électroluminescentes.

La précision finale de traitement (scanographie, planification du traitement, guidage par imagerie, robot et accélérateur linéaire) est inférieure à 0,95 mm pour les lésions peu mobiles et à 1,5 mm pour les cibles mobiles (module Synchrony™)

Le système est fourni avec un logiciel dédié permettant le recalage de trois imageries différentes pour la définition des volumes cibles et la dosimétrie inverse pour le calcul des plans de traitement. Le logiciel de planification inverse utilise un algorithme à deux étapes qui simule et optimise l'orientation et la pondération respective des faisceaux afin d'obtenir la distribution de dose souhaitée. L'accélérateur suit une trajectoire de traitement décomposée en plusieurs étapes (110 généralement) ou « noeuds ». À chaque nœud, l'accélérateur peut s'orienter selon 12 angles différents, soit 1320 positions différentes.



Figure 16 : Architecture du CyberKnife® de quatrième génération : table de traitement, robot et sa section accélératrice, tubes à rayons X et détecteurs. : 1-bras robotisé, 2-accélérateur, 3-collimateur, 4-imagerie par rayons X, 5-laser, 6-caméras infrarouges (Synchrony™), 7-table « Robocouch.™

b. Accélérateur monté sur anneau :

Vero® Technologies Vero®, mis au point conjointement par les sociétés BrainLAB et MHI (Mitsubishi Heavy Industry, Tokyo, Japon), est un accélérateur linéaire compact qui délivre des faisceaux de photons de 6 MV, à un débit maximal de 5 Gy/min, monté sur un bras en anneau (O-Ring). Le bras peut tourner autour d'un axe horizontal de ±185° et également tourner autour d'un axe vertical de ±60°, permettant des traitements non-coplanaires sans rotation de la table de traitement. Le faisceau est délimité par un collimateur multilames composé de 30 paires de lames de 5 mm de largeur à l'isocentre permettant de réaliser des champs de 15 × 15 cm2 au maximum. L'innovation majeure de ce système, et donc son intérêt, est que le collimateur multilames est monté sur un système de deux cardans orthogonaux ou Gimbals fixés sur l'anneau permettant d'orienter le champ d'irradiation selon deux directions (pan et tilt) autour de la position centrale afin de réaliser un suivi en temps réel d'une cible en mouvement.

Le système Vero® est équipé d'un système d'imagerie portale de haute énergie situé en sortie de faisceau pour le contrôle de la forme du champ. Il dispose également d'un système de deux couples de tubes à rayons X et détecteurs plans orientés à 45°de l'axe du faisceau et montés. sur le bras en anneau. Ce système d'imagerie de basse énergie permet de réaliser une imagerie spectroscopique, une tomographique en faisceau large (CBCT) par l'utilisation couplée des deux sources avec une acquisition sur 200° en 16 secondes et une imagerie fluoroscopique. Le suivi en temps réel des mouvements de la cible est obtenu au moyen du système infrarouge de l'ExacTrac® et de l'imagerie fluoroscopique.

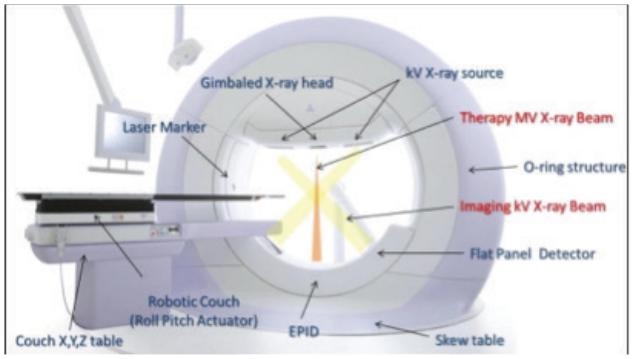


Figure 17 : Le système d'imagerie embarquée du VERO

3. Applications cliniques de SBRT

» SBRT dans le carcinome non à petites cellules du poumon (NSCLC) de stade précoce.

Les premières expériences avec SBRT pour NSCLC de stade précoce viennent de la suède et du Japon avec d'excellents résultats aussi bien en contrôle local qu'en survie. L'étude japonaise publiée par Onishi a intéressé 245 patients, dont 158 (65%) étaient inopérables. Avec un suivi moyen de 24 mois, le taux de réponse était de 85 % et la survie globale à 3 et 5 ans était de 56% et 47 %, respectivement. Cette étude avait montré que les patients traités avec SBRT avec une dose équivalente biologique (BED) > 100Gy avaient des taux de survie globale meilleurs, et avait conclu que pour parvenir à un bon contrôle de la maladie, des schémas avec des BED>100 sont nécessaires.

L'étude Indiana est l'une des premières études prospectives de SBRT pour un stade précoce de NSCLC. C'est une étude de faisabilité qui avait inclus 47 patients avec un NSCLC stade I médicalement inopérable. Cette étude avait montré que la dose maximale tolérée par les tissus sains n'a pas été atteinte pour les tumeurs de moins de 5 cm en administrant des doses de 20- 22 Gy × 3 (60-66 Gy) .En se basant sur cette étude, Timmerman a effectué une étude de phase II chez 70 patients en utilisant un schéma avec 3 fractions de 20 Gy pour les lésions T1 et 3 fractions de 22 Gy pour les lésions T2. Après un suivi médian de 17,5 mois, le taux de contrôle local à 2 ans était de 95 % et le taux de survie globale était de 55%. Les patients avec des tumeurs centrales avaient un taux de complications significativement supérieur à ceux qui avaient des tumeurs périphériques.

Plusieurs études et expériences multicentriques confirmant l'apport de la SBRT dans NSCLC au stade précoce non opérable ont été publiées, faisant de la SBRT un standard de traitement pour ces patients.

Ces excellents résultats chez les patients inopérables apportent le défi de montrer si la SBRT peut aussi être une alternative au traitement chirurgical chez les patients opérables, bien que cette question soit encore à résoudre, les données récentes d'un essai prospectif de phase II (RTOG0618) de SBRT sont très encourageantes. Malheureusement, les études de phase III ont des difficultés au recrutement.

Table 1 – Selected published series of stereotactic body radiotherapy for early stage NSCLC. Retrospective and phase I–II studies.

Author	Patients	Study	Doses	Local control	Toxicity
Onishi 2004[21]	245	Multicentric retrospective	18–75 Gy/1–22 fx	5 years 84%	7.6% grade ≥ 3
Baumann 2006[20]	138	Multicentric retrospective	30–48 Gy/3 fx	33 months 88%	10% grade ≥ 3
McGarry 2005[22]	47	Phase I	60–66 Gy/3 fx	15 months 79%	15% grade ≥ 3
Timmerman 2006[23,24]	70	Phase II	60–66 Gy/3 fx	2 years 95%	20% grade ≥ 3
Zimmerman 2005[18]	68	Retrospective	24–40 Gy/3–5 fx	3 years 88%	9% grade ≥ 3
Nyman 2006[19]	57	Phase II	15 Gy/3 fx	3 years 92%	26% grade ≥ 3
Lagerwaard 2008[26]	206	Multicentric retrospective	60 Gy (3 × 20 Gy/5 × 12 Gy/8 × 7.5 Gy)	3 years 93%	6% grade ≥ 3

Tableau 3 : études rétrospectives et études de phase I/II de SBRT dans le CNPC au stade précoce

» SBRT dans les tumeurs hépatiques

• Carcinome hépatocellulaire

Les tumeurs primitives hépatiques représentent une incidence et une mortalité élevées, avec environ 700000 décès par an dans le monde.

Le pronostic reste souvent péjoratif, avec une médiane de survie de 6 à 20 mois. La résection chirurgicale reste le pilier du traitement à visée curative, mais elle n'est possible que chez une faible proportion de patients, en raison d'un envahissement local important, d'infiltration vasculaire ou d'une insuffisance hépatique sous-jacent.

D'où l'intérêt des traitements locaux notamment: la radiofréquence, la Cryo-ablation, la chimio-embolisation et la SBRT. Depuis la publication de l'étude de Tse et al, la radiothérapie stéréotaxique a émergé comme une alternative prometteuse à la chirurgie. De nombreux centres ont depuis publié leurs résultats. Le Tableau 4 résume les données de plusieurs études récentes de SBRT du CHC, rapportant des taux de contrôle local à 1an de 64 à 100%, des taux de survie globale à 1an de 48 à 100% et une durée médiane de survie globale entre 11,6 et 32 mois. Dans une étude prospective de phase I/II portant sur 102 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire localement évolué, traité par irradiation stéréotaxique, avec une dose moyenne de 36 Gy(24–54Gy) en six fractions, Bujold et al ont rapporté des taux de contrôle local à 1 an et de survie globale à 1 an respectivement de 87 et 55%,et une durée médiane de survie de 17 mois. Dans l'ensemble, les taux de toxicité étaient acceptables.

Table 2 – Selected published series of stereotactic body radiotherapy for primary liver tumors. Retrospective and phase I–II studies.

Author	Patients	Study	Doses	Local control	Toxicity
Blomgren 1998[16]	11	Retrospective	30 Gy 2–5 fx	1 year 95%	10% grade ≥ 3HCC Child B
Mendez Romero 2006[41]	8	Prospective	25–37.5 Gy/3–5 fx	1 year 75%	18% grade ≥ 3HCC Child B
Choi 2006[42]	20	Prospective	50 Gy/5 fx	1 year 80%	No grade ≥ 3
Tse 2008[43]	31	Prospective	36 Gy/6 fx	1 year 65%	16% grade ≥ 3HCC Child B
Cardenes 2008[44,45]	17	Prospective	36–48 Gy/3fx Child A40 Gy/3 fx Child B	1 year 96%	18% grade ≥ 3HCC Child B
Dewas 2012[48]	42	Retrospective	40–45 Gy/3 fx	2 years 90–5%	10% grade ≥ 3
Andolino 2011[46]	60	Retrospective	42 Gy/3 fx (Child A) 40 Gy/5 fx (Child B)	2 years 90%	No grade ≥ 3

Tableau 4 : études rétrospectives et études de phase I/II de SBRT dans le CHC

• Cholangiocarcinome

Le cholangiocarcinome est tumeur maligne dont le pronostic reste sombre, avec une durée médiane de survie de 5 mois en l'absence de traitement. Le traitement de référence reste la résection chirurgicale, mais celle-ci n'est réalisable que dans la moitié des cas. Après résection, le cholangiocarcinome récidive dans 45% des cas, soit localement au niveau du foie (75%) soit dans les poumons (25%), justifiant le développement de traitements locaux alternatifs à la chirurgie. Des séries de radiothérapie stéréotaxique dans ce contexte ont été publiées. Des taux de contrôle local entre 50 et 85% et des durées médianes de survie globale entre 10,6 et 33,5 mois ont été rapportés.

• Métastases hépatiques

Les métastases hépatiques surviennent fréquemment dans l'histoire de nombreuses tumeurs solides. Au cours des deux dernières décennies, la notion de maladie oligo-métastatique a émergé comme une situation intermédiaire entre une maladie locorégionale et un stade métastatique disséminé, permettant dans certains cas un traitement à visée « curative ». Lorsqu'un traitement ablatif local est envisagé, différentes options sont disponibles : la résection chirurgicale, la SBRT, la radiofréquence, la cryothérapie, les ultrasons focalisés de haute intensité, etc. La plus grande série de SBRT a regroupé 65 patients avec métastases hépatiques d'origine colorectale suivis dans trois centres. 58% des patients n'avaient qu'une seule lésion, 22% avaient deux, 18% avaient trois, et 2% avaient quatre lésions. Les patients ont été traités en six fractions, à une dose totale médiane de 41,7Gy (22–60Gy), soit BED évaluée à 75Gy (40,5 à 180). Le taux de contrôle local des lésions était significativement lié à la dose totale et à la dose par fraction, et à la BED (supé-

rieure ou égale à 75 Gy versus inférieure à 75Gy), les taux de contrôle local à 12 et 24 mois étaient respectivement de 86 et 71% versus 42 et 31%.

En intégrant la dose équivalente biologique et le modèle linéaire quadratique dans le modèle TCP, Chang et al.ont déterminé une dose optimale de 46 à 52Gy, en trois fractions, afin d'obtenir un taux de contrôle local à 1an supérieur à 90%.

Différentes études de phase I/II publiées permettant des taux de contrôle local à 2 ans variant entre 50 et 100%. Il existe une corrélation entre des doses plus élevées et un meilleur contrôle local. Le contrôle local dépend également du volume et du diamètre de la lésion avant traitement.

• Les métastases rachidiennes

Plusieurs études phase I/II ont évalué l'efficacité et la sécurité de la SBRT dans le traitement des métastases rachidiennes. Wang et al. ont conduit une étude phase I/II dans laquelle 149 patients avec des métastases rachidiennes (166 lésions) ont reçu 27 à 30 Gy en 3 fractions. Le contrôle local à 1 an et à 2 ans était 80.5% et 72.5% respectivement. Une amélioration significative de la douleur est rapportée à 4 semaines et à 6 mois. Aucune toxicité grade 4 ou 5 n'a été rapportée. Des toxicités de grade 3 (nausée, vomissement, diarrhée, fatigue, dysphagie) ont été rapportées chez moins de 2% des patients.

• Le cancer de la prostate

Les tumeurs de la prostate sont caractérisées par un rapport α/β très bas (environ 1.4 Gy) inférieur à celui des organes à risque autour (vessie et rectum). Pour ceci, de larges doses par fraction (hypofractionnement) peuvent augmenter l'efficacité antitumorale. Des résultats préliminaires d'hypofractionnement extrême (5 fractions de 6-7 Gy) ont montré des taux de control biochimique à 5 ans supérieur à 90%.

La SBRT semble être efficace dans d'autres indications curatives ou palliatives, en particulier, les re-irradiations des tumeurs ORL et les re-irradiations pelviennes, le cancer du pancréas non opérable, les sarcomes.

Si aujourd'hui le champ d'action de la SBRT regroupe des situations cliniques diverses avec des résultats encourageants. Il est important d'harmoniser les pratiques et de réaliser une évaluation exhaustive à la fois de l'efficacité mais également de la tolérance de cette nouvelle approche, dont les effets sont différents de la radiothérapie conventionnelle.

VI - Hadronthérapie

L'hadronthérapie est une technique de radiothérapie destinée à détruire des cellules en les irradiant avec un faisceau de particules : les hadrons, qui incluent les neutrons, les protons, les ions (carbone, néon, hélium...). L'intérêt des recherches sur l'hadronthérapie résulte des propriétés associées à ces faisceaux de particules, à savoir : La précision balistique et l'effet radiobiologique avec un rayonnement à transfert d'énergie linéique élevé.

C'est en 1946 que Wilson, physicien à l'université de Harvard, a fait état de la possibilité d'utiliser un faisceau de protons pour augmenter la sélectivité de la dose à la tumeur. À ce jour, deux branches de l'hadronthérapie se développent parallèlement selon le type de particule incidente : les protons et les autres ions en particulier l'ion carbone. La technique d'irradiation en hadronthérapie la plus répandue et la plus ancienne est celle utilisant les protons comme particules incidentes, on parle alors de protonthérapie. L'efficacité biologique des protons reste assez proche de celle des photons jusqu'au dernier millimètre de parcours. Pour les ions plus lourds, l'efficacité biologique relative augmente fortement sur les 2 derniers centimètres du parcours dans le patient (jusqu'à 5 pour les ions carbones). Les propriétés balistiques et biologiques des ions font de l'hadronthérapie un moyen de traitement supérieur aux techniques d'irradiation classiques puisqu'elles permettent d'obtenir une meilleure conformation de la dose autour de la tumeur tout en minimisant la dose déposée dans les organes à risques et les tissus sains environnants.

L'hadronthérapie nécessite des équipements lourds, spécifiques, issus de la recherche en physique des particules incluant source et accélérateur de particules (synchrotron ou cyclotron), dispositif de pilotage du faisceau de traitement et dispositifs

de préparation, de conduite et de contrôle du traitement. Ces équipements entraînent des investissements matériels et financiers très lourds et la nécessité d'une coopération multidisciplinaire pour leur utilisation. A ce jour, les principaux groupes industriels ayant développé des technologies pour l'hadronthérapie par protons et/ou par ions carbone, sont : SIEMENS MEDICAL, MITSUBISHI ELECTRIC, HITACHI, IBA GROUP, ACCEL INSTRUMENTS GMBH.

Son évolution est déjà visible par le nombre croissant de centres dédiés au traitement par protons ou ions carbone et par l'émergence de nouvelles techniques d'irradiation tel que le «spot scanning». De nombreux travaux portent actuellement sur la réduction de la taille et du coût des installations nécessaires ainsi que sur l'amélioration des degrés de liberté proposés.

A. Caractéristiques physiques des hadrons

La motivation principale du recours à des particules chargées pour une irradiation réside dans leur profil spécifique de dépôt de dose en profondeur. Les particules chargées interagissent avec le noyau et les électrons ; cette dernière interaction est de loin la plus importante. Au fur et à mesure du ralentissement de la particule, le dépôt d'énergie par unité de longueur (TEL, transfert linéique d'énergie) augmente et ce jusqu'à l'arrêt de la particule. La perte d'énergie par unité de longueur des ions dans un milieu est donc régie par le pouvoir d'arrêt [Sigmund 2004]. Ce mode de perte d'énergie conduit à un profil de dose relativement constant et faible à l'entrée dans le milieu puis augmente fortement en fin de trajectoire sur les derniers millimètres : c'est le pic de Bragg . Le parcours par les ions dans la matière est directement lié à l'énergie incidente. Pour les rayons X, à l'opposé, le maximum du dépôt est localisé proche de l'entrée dans le milieu dans les tissus sains (équilibre électronique) et est suivi par une décroissance exponentielle de la dose. Lors d'une irradiation par rayon X, il est donc crucial de multiplier le nombre de directions incidentes afin de diluer la dose déposée dans les tissus sains. Le profil spécifique de dose en profondeur des ions autorise également l'augmentation de la dose dans la zone sans pour autant atteindre une dose critique dans les tissus sains, permettant ainsi d'augmenter le contrôle tumoral ou de traiter des tumeurs radiorésistantes.

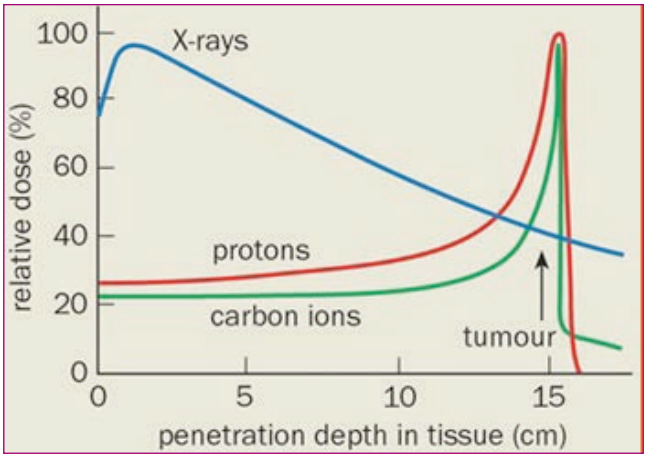


Figure 17: comparaison de dépôt de dose entre les différentes particules utilisées en radiothérapie.

Si l'avantage balistique des ions sur les rayons X est évident, il existe également des différences notables entre un faisceau de protons et d'ions carbones.

• Les ions carbone étant plus lourd, le projectile comme la cible se fragmente et les phénomènes de fragmentation nucléaire qui ont lieu suite aux collisions avec les noyaux du milieu créent des particules secondaires plus lourdes et en plus grand nombre. Ces phénomènes sont à l'origine d'un faible dépôt de dose dépassant le pic de Bragg, dit la queue de fragmentation.

• Le maximum du pouvoir d'arrêt des ions carbone est beaucoup plus important que celui des protons. Cette différence influe directement sur la forme du pic de Bragg qui est plus piqué conférant ainsi un meilleur contrôle axial du faisceau.

• La diffusion latérale du faisceau sera d'autant plus faible que la masse et l'énergie de la particule sont grandes, procurant une meilleure stabilité de trajectoire aux ions lourds.

Les différentes mesures radiobiologiques, ainsi que les études micro-dosimétriques, montrent un léger accroissement de l'efficacité biologique relative (EBR, rapport de l'effet biologique d'un rayonnement sur celui des photons gamma du 60Co). La EBR dépend entre autres du transfert d'énergie linéique de la particule, lié au pouvoir d'arrêt et proportionnel

au carré de la charge de la particule. Elle atteint donc des valeurs très hautes pour les ions lourds. Il a été montré que, dans le cas des protons, l'EBR pouvait être estimé à un facteur 1.1 sur l'ensemble du profil de dose (il augmente sur le dernier millimètre du parcours). Dans le cas des ions carbone, il est nécessaire de prendre en compte l'efficacité propre à la dose physique délivrée.

B. La technologie des hadrons

C'est la création du cyclotron qui a permis l'apparition de ces nouvelles techniques de soins. Ainsi, la protonthérapie utilise un faisceau de protons généré par le cyclotron. Le cyclotron est un accélérateur qui communique des énergies très élevées à des particules chargées. Deux « fenêtres » énergétiques existent en protonthérapie : une énergie de 65 MeV environ (parcours 3,5 cm dans l'eau), nécessaire pour le traitement des tumeurs oculaires et une énergie supérieure à 200 MeV (idéalement 235 MeV, soit un parcours dans l'eau de 32 cm) requise pour le traitement de tumeurs profondes. Les ions carbone quant à eux sont produits par des synchrotrons (Un synchrotron est un cyclotron qui produit aussi un rayonnement électromagnétique).

Dans une installation d'hadronthérapie, on trouve ordinairement un cyclotron dédié et très spécialisé (machine semblable à l'accélérateur de particules), un système de transport de faisceaux, un système de distribution de faisceaux, support pour la réalisation du traitement et un système pour positionner le patient et effectuer l'imagerie.

Le cout et l'encombrement des accélérateurs, l'expérience multiutilisateur des installations de recherche en physique, les besoins en focalisation et détection du faisceau, ainsi qu'en radioprotection sont à l'origine de l'existence de plusieurs lignes de faisceau pour une seule machine. Le faisceau est transporté après l'extraction vers différentes salles. Les protons sont transportés jusqu'au patient : soit par des lignes horizontales fixes (le patient est alors déplacé par rapport au faisceau par les systèmes de positionnement), encore utilisées actuellement. Les indications se limitent alors aux tumeurs pour lesquelles la contention du patient est parfaite et reproductible avec l'imagerie (tumeurs cérébrales, cervicales hautes, prostatiques, etc.) ; soit à l'aide d'un bras isocentrique (analogue à celui des accélérateurs classiques d'électrons), qui permet ainsi d'irradier le patient en position couchée dans toutes les incidences. La variation de positionnement des organes due à leur masse en passant de la position couchée (imagerie dosimétrique) à la position assise (traitement) n'existe plus.

Le pic de Bragg doit subir un certain nombre de modifications pour son utilisation clinique. La profondeur maximale d'un volume cible détermine le parcours nécessaire, et en conséquence l'énergie du faisceau. Ce parcours peut être obtenu soit en utilisant un compensateur, soit par un changement de l'énergie produite par l'accélérateur. La largeur du pic de Bragg original est en principe trop étroite pour les applications cliniques. Une solution consiste à cumuler pendant l'irradiation un certain nombre de pics placés à différentes profondeurs avec un modulateur de façon à assurer une couverture homogène du volume cible L'irradiation est dite passive. L'autre façon, dite active (spot scanning), utilise directement le faisceau pour irradier le volume cible, préalablement segmenté en coupe isoénergétique. L'énergie du faisceau est fixée à l'aide d'un dégradeur pour couvrir chaque coupe successivement. Le faisceau lui-même est guidé par une série d'aimants de courbures rapides. Il a été démontré que cette technique est supérieure à l'irradiation passive sur le plan dosimétrique.

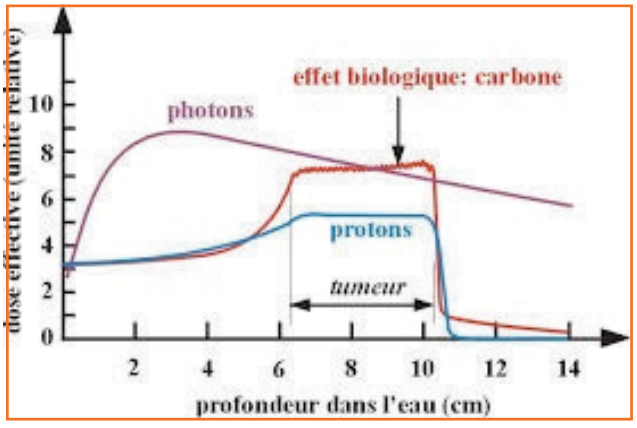


Figure 18: Pic de Bragg étalé

Parmi les avancées technologiques de ces dernières années, il convient de citer la protonthérapie avec modulation d'intensité (intensity modulated protontherapy), cette technique fait appel à une dosimétrie inverse à l'instar de l'IMRT photonique grâce à une liaison entre le logiciel du spot-scanning et le logiciel de dosimétrie.

C. Applications cliniques de l'hadronthérapie

Les hadrons ont des caractéristiques physiques qui les différencient des photons gamma ou X utilisés en radiothérapie classique. Ils offrent une meilleure protection des organes à risques grâce à la balistique particulière permettant ainsi d'augmenter la dose délivrée à la tumeur et donc d'en améliorer potentiellement sa probabilité de contrôle local tout en diminuant la toxicité.

Les tumeurs relevant à priori de l'hadronthérapie sont les tumeurs radio résistantes ; à faible potentiel métastatique ; profondes et inopérables. Dans ces conditions l'hadronthérapie offre un gain thérapeutique significatif par rapport à la radiothérapie conventionnelle. Quoiqu'il n'y a aucune étude de phase III publiée prouvant une amélioration de la prise en charge thérapeutique par rapport aux photons. Cela représente une problématique classique en radiothérapie car, d'une part, l'évolution technologique est plus rapide que la réalisation des essais (de plus en plus complexes, longs et coûteux) et, d'autre part, les différences dosimétriques observées peuvent ne pas rendre éthique la réalisation de tels essais (comme pour les indications actuelles de protonthérapie). Cette problématique peut en partie être résolue par des études dosimétriques pour prédire le contrôle tumoral en fonction de la dose délivrée, et/ou les gains potentiels en termes de réduction de la toxicité.

Certaines indications sont maintenant solidement validées, c'est le cas des mélanomes oculaires, des chordomes ou des chondrosarcomes de la base du crâne et certaines tumeurs pédiatriques. Deux revues systématiques ont mis le point sur la question. Pour d'autres localisations, l'apport des hadrons est en cours d'évaluation : méningiomes, tumeurs du cavum localement évoluées, certaines tumeurs des voies aérodigestives supérieures, le cancer de la prostate, le cancer du col utérin, le carcinome hépatocellulaire, le NSCLC de stade précoce ...

Références

1. A Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. Semin Radiat Oncol. 2008 Jan;18(1):48-57.
2. Co J, Mejia MB, Dizon JM. Evidence on effectiveness of intensity-modulated radiotherapy versus 2-dimensional radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: Meta-analysis and a systematic review of the literature. Head Neck. 2014 Dec 24.
3. Khadige M, Peiffert D, Supiot S . What is the level of evidence of new techniques in prostate cancer radiotherapy? Cancer Radiother. 2014 Oct;18(5-6):501- 8.
4. Marta GN & al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta- analysis.. Radiother Oncol. 2014 Jan;110(1):9-15.
5. Ming chao YANG .Optimisation des plans de traitement en radiothérapie grâce aux dernières techniques de calcul de dose rapide. THÈSE DE DOCTORAT 2014. Université de París-sud.
6. M. Tomsej. Le système de tomothérapie hélicoïdale pour la radiothérapie modulée en intensité et guidée par l'image : développements récents et applications cliniques.Cancer/Radiothérapie 10 (2006) 288–295.

7. Staffurth j & al. A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010 Oct;22(8):643-57.

8. Vergeer MR & al. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow- up program..Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 May 1;74(1):1-8.

9. Amanda Waldon & al. Analysis of Online and Offline Head and Neck Image-guided Radiation Therapy. Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences xx (2014) 1-6.

10. Crevoisier R, et al. Bonnes pratiques de radiothérapie guidée par l'image. Cancer Radiother (2015), http:// dx.doi.org/10.1016/j. canrad. 2015.06.013.

11. D. Lefkopoulosa & al. Présent etavenirdelaradiothérapie guidée par l'image (IGRT) et ses applications possibles dans le traitement des cancers bronchiques. Cancer/ Radiothérapie 11 (2007) 23–31.

12. Marcel van Herk. Different Styles of Image-Guided Radiotherapy. Semin Radiat Oncol. 17:258-267 © 2007.

13. S. Månsson. Patient positioning correction strategies in radiotherapy: A portal imaging study. Master of Science Thesis. Lund university.2004.

14. Sandrine Huger. Adaptation interactive d'un traitement de radiothérapie par imagerie volumique : Développement et validation d'outils pour sa mise en œuvre en routine clinique. Ingénierie biomédicale. Université de Lorraine, 2013. Français.

15. Shikha Goyal and Tejinder Kataria. Image Guidance in Radiation Therapy: Techniques and Applications. Hindawi Publishing Corporation Radiology Research and Practice Volume 2014, Article ID 705604, 10 pages

16. Carmen Rubio & al. Extracranial stereotactic body radiotherapy. Review of main SBRT features and indications in primary tumors. reports of practical oncology and radiotherapy 1 8 (2 0 1 3) 387–396.

17. Laura Kollar & Ramesh Rengan.Stereotactic Body Radiotherapy. Semin Oncol 41:776-789.

18. Y. Bondiau & al. Radiothérapie stéréotaxique robotisée par CyberKnife® : Aspects techniques et indications. Cancer/Radiothérapie 11 (2007) 338–344.

19. V. Marchesi & al. Appareillage et technologies de repositionnement en radiothérapies stéréotaxiques extracrâniennes..Cancer Radiother (2014), http://dx.doi. org/10.1016/j. canrad.2014.03.012.

20. Bouyon-Monteau et al. La protonthérapie avenir de la radiothérapie ? Première partie: aspects cliniques. Cancer/Radiothérapie 14 (2010) 727–738.

21. Dirk De Ruysscher & al. Charged particles in radiotherapy: A 5-year update of a systematic review. Radiotherapy and Oncology 103 (2012) 5–7.

22. Saverio Braccini. scientific and technological development of hadrontherapy. . arxiv.org/ pdf/1001.0860

Principes et indications de la chimiothérapie

I. El Ghissassi, Y. Bensouda, Y. Sbitti, K. Slimani, H. Mrabti, S. Boutayeb, H. Errihani
Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat

Introduction

Le terme de chimiothérapie a été formulé par Paul Ehrlich au début du siècle pour désigner les agents anti-infectieux. Le nom chimiothérapie dérive du grec khêméia qui se traduit par chimie et de thérapéia qui veut dire traitement. La chimiothérapie anticancéreuse est l'ensemble de substances susceptibles de tuer des cellules cancéreuses actives.

L'histoire de la chimiothérapie anticancéreuse débute en 1943, lors de la constatation pendant la deuxième guerre mondiale d'une toxicité hématologique chez des marins exposés par accident à du gaz moutarde (explosion du port de Bari). C'est à partir de là, que Alfred Gilman, a pu développer et publier les premiers résultats observés avec la caryolisine chez les patients atteints d'une Maladie de Hodgkin ou un syndrome lymphoprolifératif.

Le Méthotrexate est le deuxième antifolate développé après l'aminopterine avec laquelle Farber, en 1948, avait observé des réponses transitoires dans la leucémie aigue de l'enfant. Le 5 fluoro-uracile, le premier analogue des pyrimidines, a été découvert en 1957 et représente la première avancée majeure dans la recherche de drogues anti-cancéreuses actives.

Les années soixante-dix étaient riches par la découverte de nombreuses molécules, largement utilisées en oncologie, comme les alcaloïdes de pervenche, lesanthracyclinesetle cisplatine. D'autres molécules, comme les taxanes, la gemcitabine et les inhibiteurs des topo-isomérases sont de découverte plus récente.

Les bases théoriques de la chimiothérapie reposent essentiellement sur l'étude du cycle cellulaire et de sa régulation, sur l'étude de la cinétique de prolifération tumorale et sur l'étude des mécanismes d'action et de résistance aux cytotoxiques.

I- La croissance tumorale

Les notions de cinétique tumorale sont d'importants outils aidant à la compréhension de l'action de la chimiothérapie.

Le cycle cellulaire est la suite de transformations que subit une cellule entre l'instant où elle est formée et le moment où elle se reproduit. Ce cycle est une succession de phase : S (synthèse d'ADN), et M (mitose), ces deux phases sont entrecoupées par G1 entre (M et S) et G2 (entre S et M). La somme des phases constitue le temps du cycle Tc. Le Tc des cellules tumorales ne diffère pas beaucoup de celui des cellules saines. En général une cellule tumorale se divise moins vite qu'une cellule normale.

La population cellulaire des tumeurs malignes comprend trois catégories :

- Le compartiment de cellules en division active, c'est à dire se divisant en des intervalles réguliers. Le pourcentage de leur augmentation constitue le coefficient de prolifération.
- Le compartiment de cellules quiescentes c'est à dire ne se divisant pas, mais susceptibles de le faire.
- Le compartiment de cellules définitivement incapables de se diviser.
- Le pourcentage des cellules qui disparaissent de la tumeur (apoptose, nécrose à distance des capillaires, disparition des clones par différenciation) constitue le coefficient de perte cellulaire.

Le temps de dédoublement est le temps mis par la tumeur à doubler de volume et/ou de masse en l'absence de traitement. Ce dernier dépend en particulier, des coefficients de prolifération et de perte cellulaire et de la durée du cycle ou temps de la division cellulaire.

A- Modèle de Skipper et Schabel

Skipper, dans les années 60, a été le premier à établir les principes de la chimiothérapie à partir de modèles de leucémie murine dite L1210. Ce modèle, exponentiel par du postulat que le temps nécessaire au doublement du volume de la tumeur est constant. De ce fait il existe une relation linéaire entre le log du volume tumoral et le temps. Une dose fixe d'un cytotoxique va tuer une proportion fixe de cellules indépendamment de la taille tumorale initiale (théorie du log-kill). La probabilité de curabilité est d'autant plus importante que le volume tumoral est faible. Au delà d'un certain volume, la curabilité n'est plus possible.

Ce modèle présente, cependant, quelques limites. Le cycle cellulaire doit être constant et reproductible et toutes les cellules doivent être en cycle. Si ces conditions sont réunies dans les cancers hématologiques comme les leucémies, il n'en est pas de même pour la plupart des tumeurs solides.

B- La modélisation gompertzienne

Dans les tumeurs solides humaines, la croissance se fait selon le modèle dit de Gompertz. Le volume tumoral résulte d'une population en expansion et d'une population en régression témoin de population quiescente et de mort cellulaire.

Les cellules non proliférantes deviennent ainsi temporairement résistantes à la chimiothérapie. Les cellules non proliférantes sont moins sensibles notamment en raison d'un allongement du temps permettant la réparation des dommages survenus sur l'ADN. La courbe gompertzienne représente une sigmoïde comportant plusieurs temps :

Le premier temps est lent en raison du faible nombre de cellules en division et du manque de facteurs de croissance paracrines

Le deuxième temps est la phase de croissance la plus rapide, exponentielle permettant l'acquisition du volume tumoral maximal.

Le troisième temps est un plateau lié à l'hypoxie des cellules distantes des capillaires et à la nécrose tumorale.

C- La théorie de Goldie-Coldman

Ce modèle mathématique publié en 1979 repose sur le fait qu'au moment du diagnostic, la plupart des tumeurs présentent des clones résistants et on parle alors d'hétérogénéité tumorale.

Pour un gramme de tumeur, soit 109 cellules, le taux de mutation par gène est probablement de 10-5 : 104 clones sont potentiellement résistants à une drogue donnée dans cette tumeur.

La résistance à deux drogues survient alors dans moins de une cellule sur 105x105 soit 1010 cellules.

Il en découle qu'il faut associer plusieurs drogues de chimiothérapie dans un protocole pour un maximum d'efficacité.

II- Principe d'association des cytotoxiques

Les principales règles d'association reposent sur plusieurs principes :

- Les molécules de chimiothérapie utilisées dans une association doivent posséder chacune une activité sur une tumeur donnée.
- Les molécules associées doivent avoir de préférence des mécanismes d'action différents et une additivité prévisible de leurs effets permettant de créer des lésions sur plusieurs cibles cellulaires. Ceci, en outre, aura comme avantage de réduire le risque d'acquisition de phénomènes de résistance. C'est l'exemple de la combinaison du 5 fluoro-uracile et cisplatine.
- Il faut chercher à éviter les compétitions métaboliques entre les molécules associées. Par exemple, l'association de deux médicaments alkylants.
- Il faut éviter d'administrer deux drogues ayant des mécanismes de résistance croisés.
- Les molécules associées ne doivent pas posséder une toxicité additive incontrôlable et ne doivent pas entrainer des effets secondaires cumulatifs intolérables

III- Mécanismes d'action des cytotoxiques

Les médicaments anticancéreux agissent sur différentes cibles. Certains interagissent directement avec l'ADN, perturbant sa réplication et/ou la synthèse protéique ; d'autres agissent indirectement sur les acides nucléiques, en perturbant leur métabolisme ; d'autres enfin agissent sur le fuseau qui se forme au moment de la division cellulaire (table I).

A- Médicaments ayant une interaction directe avec l'ADN

La classe des alkylants. Ces molécules greffent une chaîne hydrocarbonée sur un radical accepteur comme les acides nucléiques. Le plus souvent une seule molécule se fixe sur deux sites proches, créant un pont entre deux chaînes d'ADN ou à l'intérieur de la même chaîne. La conséquence de ces réactions sur la vie cellulaire est un blocage de tous les processus normaux de fonctionnement des acides nucléiques : transcription, réplication, action des différentes enzymes impliquées (polymérases de l'ADN et de l'ARN) qui ne peuvent plus progresser sur le double ou simple brin. C'est l'accumulation des lésions induites sur l'ADN par les agents alkylants qui est responsable de la mort cellulaire.

La topo-isomérase est une enzyme nucléaire responsable de la relaxation de l'ADN super-enroulé pour permettre le passage des polymérases chargées de la réplication et de la transcription. Elle coupe transitoirement un seul ou deux brins de l'ADN pour permettre cette détorsion. Les anti-topoisomérases I et II empêchent la reconstitution des brins de l'ADN après le clivage, inhibant sa synthèse correcte. Cette classe regroupe également les drogues que l'on désignait sous le vocable d'agents intercalants, comme les anthracyclines, ainsi que les épipodophyllotoxines.

Une troisième classe provoque directement des ruptures dans les brins d'ADN à la manière des radiations ionisantes (on les qualifie de «radiomimétiques»). C'est l'exemple de la bléomycine.

B- Médicaments ayant une interaction indirecte sur les acides nucléiques

Les anti-métabolites sont des analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse de novo des acides nucléiques, ils peuvent se substituer à eux (purines, pyrimidines), soit inhiber des enzymes indispensables à leur synthèse.

C- Agents du fuseau

Celui-ci est fait de microtubules sur lesquels se déplacent les chromosomes. Cette famille d'agents altère ou stabilise la structure de fuseau et bloque donc la division cellulaire. Les agents du fuseau regroupent les alcaloïdes de la pervenche (vincristine, etc.), les taxanes (paclitaxel et docetaxel) et les épothilones (Ixabépilon).

Tableau I : Les principales familles de chimiothérapie

Agents alkylants	Antimetabolites	Inhibiteurs topoisomérases	Agents du fuseau
Les moutardes azotées Melphalan, chlorambucil, estramutine Les oxazaphosphorines Cyclophosphamide, ifosfamide Les triazènes et hydrazines Procarbazine, dacarbazine, témozolomide Les éthylène imines Aziridines, thiotèpa et la mitomycine C Les nitrosourées BCNU, CCNU, fotémustine, streptozotocine Les alkyles alcanes sulfonates Busulfan Les organoplatines Cisplatine, carboplatine, oxaliplatine Les nouvelles familles Trabectédine	Les analogues pyrimidiques 5-FU, tégafur, capécitabine, cytarabine, azacitidine, gemcitabine Les analogues des purines Mercaptopurine, fludarabine, azathioprine, cladribine, pentostatine, nélarabine, clofarabine Les analogues de l'acide folique Méthotrexate, pémétrexed, pralatrexate, ralitrexed, trimétrexate, piritrexine	Les inhibiteurs des topo-isomérases I Irinotecan, topotécan Les inhibiteurs des topo-isomérases II Les anthracyclines, Les anthracènediones épidophyllotoxines : étoposide Les autres produits comme l'amsacrine, la bléomycine	Les vinca-alcaloïdes Vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindésine, vinflumine Les dolastatines Romidepsine Les taxanes Paclitaxel, nab-paclitaxel, docétaxel, carbitaxel Les épothilones Ixabépilon

IV- Dose intensité

La notion de dose et de mode d'administration de dose est très importante en chimiothérapie. On parle de la dose/intensité qui est la quantité d'agent administré/unité de temps. Elle est généralement exprimée par mg/m2/semaine.

La théorie de Hryniuk a permis de retrouver une relation linéaire entre la dose intensité et la réponse au traitement

En pratique, on peut augmenter cette dose-intensité :

- En augmentant la dose d'un médicament et on parle d'effet dose. C'est l'exemple de la chimiothérapie haute dose avec autogreffe utilisée dans les maladies hématologiques
- En diminuant l'intervalle entre deux cycles de chimiothérapie et on parle de l'effet temps. C'est l'exemple du protocole CHOP14 utilisée dans les lymphomes malin non hodgkiniens. Cette approche nécessite généralement l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques

V- Les agents phase et cycle dependants

Les drogues de chimiothérapie peuvent être classées en fonction de leur cinétique d'action. Ainsi, on distingue :

- Les drogues phase-dépendantes qui agissent uniquement sur une ou deux phases déterminées du cycle cellulaire. C'est l'exemple du 5 fluoro-uracile qui agit exclusivement sur les phases S et G1 et des taxanes actifs surtout en phase M. La cytotoxicité pour ces drogues est dépendante surtout de la durée d'exposition puisque plus cette dernière est longue, plus de cellules seront recrutées dans les phases concernées.
- Les drogues cycle- dépendantes qui agissent indifféremment de la phase à conditions que la cellule soit dans le cycle. C'est le cas des dérivés

alkylants. La cytotoxicité pour ces drogues dépend plus de la dose de la chimiothérapie que la durée d'exposition.

- Les drogues cycle-indépendants qui agissent indépendamment du cycle cellulaire et ont un effet même en phase Go

VI- Mécanisme de résistance

Plusieurs types de résistance à la chimiothérapie ont été observés dans la pratique clinique :

- La résistance intrinsèque : survient d'emblée lors de l'administration des premières séances de chimiothérapie, sans phase de sensibilité initiale. C'est le cas du mélanome qui est souvent d'emblée résistant à la chimiothérapie.
- La chimio-résistance acquise : après une phase initiale de chimio-sensibilité, apparaît secondairement un échappement de la maladie correspondant à l'acquisition d'une résistance secondaire. C'est le cas de nombreuses tumeurs solides comme les cancers du sein et de l'ovaire.

On distingue deux principaux types de résistance

- La résistance pharmacocinétique :

» La tumeur est difficile d'accès soit en raison d'une localisation anatomique particulière (cerveau et barrière hémato-encéphalique) soit d'une faible vascularisation (centre de la tumeur)

» La variabilité individuelle concernant certains facteurs peut être à l'origine d'une résistance.

C'est le cas de certains facteurs génétiques comme l'UGT1A1 qui intervient dans le métabolisme de l'irinotécan et qui est sous- exprimé chez certains sujets.

» La cinétique tumorale intervient également dans la résistance. Ainsi, les cellules tumorales, en se mettant en phase Go, peuvent échapper à l'action cytotoxique de plusieurs drogues de chimiothérapie.

- La résistance pharmacodynamique :

» Une diminution des entrées d'une drogue donnée peut être à l'origine d'une résistance. C'est le cas du methotrexate nécessitant un transporteur folaté pour pénétrer à l'intérieur de la cellule. Le déficit en ce transporteur protège la cellule tumorale de cette drogue.

» La surexpression de certaines protéines membranaires, comme la gp170, qui sont des pompes entraînant un flux du cytotoxique du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire. La concentration intracellulaire du médicament est donc diminuée, réduisant ainsi son efficacité. Le gène MDR codant pour la gp170, est amplifié dans la cellule cancéreuse ayant acquis une résistance, aboutissant à la surexpression de cette protéine membranaire.

» Modification au niveau d'une protéine cible ou une enzyme cible de la drogue, nécessaire pour son métabolisme. La modification peut être qualitative (mutation) et donc la cible n'est plus reconnue par le médicament ou quantitative (la cible est surproduite) et la quantité de médicament est insuffisante pour entraîner une cytotoxicité significative.

» Les phénomènes de réparation de l'ADN peuvent être dérégulés aboutissant ainsi à la réduction de la cytotoxicité par réparation accélérée des lésions créées sur l'ADN. C'est l'exemple de l'amplification du gène de réparation ERCC1 et la résistance au cisplatine.

» Augmentation de l'inactivation intracellulaire d'une drogue. C'est le cas de la bléomycine hydrolase, enzyme qui inactive la bléomycine.

» Développement de voies accessoires qui court-circuitent l'étape inhibée par une drogue donnée.

VII- Indications de la chimiothérapie

La chimiothérapie peut être administrée dans différents buts

A- La chimiothérapie curative

Son but est d'obtenir une rémission complète durable et donc la guérison du malade. Elle doit se baser sur le meilleur protocole possible avec les

doses maximales. Les effets secondaires doivent être pris en charge rapidement et efficacement. C'est l'exemple des maladies hématologiques.

1- La chimiothérapie adjuvante

Elle est administrée après le traitement local (chirurgie ou radiothérapie), dans le but de traiter la maladie infra clinique. L'administration dans telle situation est idéale théoriquement : faible masse tumorale (théorie de Gompertz) et faible taux de cellules chimio-résistantes (théorie de Goldie et Coldman)

2- La chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie est administrée avant le traitement local ou locorégional qu'il soit chirurgical et/ou radiothérapique. Le but de ce traitement est de réduire le volume tumoral afin de favoriser un traitement conservateur, prévenir le développement des métastases en traitant précocement les éventuelles micrométastases et éventuellement évaluer in-vivo l'efficacité de la chimiothérapie.

B- La chimiothérapie palliative

Dans les pathologies disséminées, la chimiothérapie à visée curative ne concerne qu'une minorité des tumeurs malignes (tumeur germinale, lymphomes, leucémies aigues..). Dans la plupart des cas, la chimiothérapie est palliative et est administrée devant une maladie métastatique. Son but est d'obtenir une rémission partielle ou complète, afin de prolonger la survie du patient et de réduire les symptômes liés à la maladie.

C- La chimiothérapie dans le cadre d'essais cliniques

Plus ou moins expérimentales, et doivent donc justifier l'utilisation des règles d'éthique.

Conclusion

La compréhension des bases théoriques de la chimiothérapie a permis le développement de cette classe thérapeutique en découvrant de nouvelles molécules ou en améliorant la performance d'autres. Malgré l'acharnement actuel sur la recherche de nouveaux agents dits ciblés basés sur l'apport des outils de la biologie moléculaire, la chimiothérapie garde toujours sa place dans le traitement des patients cancéreux, seule ou en association avec les autres armes thérapeutiques.

Références

1- Goodman L. et al. Nitrogen mustard therapy. The use of Methyl-bis amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. J. Am. Med. Assoc.,132:126-132, 1946.

2- Li M. et al. Effect of Methotrexate upon choriocarcinoma. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 93:361-366,1956.

3- Heidelberg C. et al. Fluoronated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds. Nature (Lond), 179:663- 666, 1957.

4- Skipper H. E. et al. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. Cancer. Chemother. Rep, 35:1, 1964.

5- Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep 1979; 63 : 1727-33.

6- Goldie JH, Coldman AJ. Quantitative model for multiple levels of drug resistance in clinical tumors. Cancer Treat Rep 1983; 67 : 923-3

7- Laird A. K. Dynamique de croissance de tumeur. Br J de Cancer 18: 490-502.

8- Acier, G. G. Cinétique de croissance des tumeurs. Oxford : Pression de Clarendon.

9- 26ème cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. Institut gustave-Roussy 2010.

10- Levin L, Hryniuk W. Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. J Clin Oncol 1987; 5 : 756-67.

11- Cancers : évaluation, traitement et surveillance. JM Andrieu & P Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997.

Principes et indications de l'hormonothérapie

K. Slimani1, Y. Sbitti1, I. El Ghissassi2, Y. Bensouda2, S. Boutayeb2, H. Mrabti2, H. Errihani2 , M.Ichou1

1 Service d'oncologie médicale, hôpital militaire d'instruction MedV, Rabat 2 Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat

I- Généralités

L'hormonothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique utilisé pour lutter contre le cancer. Considérée comme thérapie ciblée, elle concerne essentiellement les tumeurs hormonosensibles. Parmi ces tumeurs, les plus représentatives sont le cancer du sein et le cancer de la prostate, et dans une moindre mesure, le cancer de l'endomètre, le cancer de la thyroïde et certains cancers neuroendocriniens surrénaliens, du pancréas endocrine et parathyroïdiens.

Il existe de nombreux arguments pour une hormono-dépendance de certains cancers.

L'historique de la découverte de l'hormonothérapie remonte à 1896 par Sir George Thomas Beatson

[1] qui a réalisé une castration chez une jeune femme porteuse de cancer du sein avancé et la patiente survit 48 mois. Cette publication a été à l'origine de l'hormonothérapie.

En 1941 Charles Breton Higgins montre une amélioration des douleurs osseuses d'un cancer métastatique de la prostate par castration, ceci lui a valu le Prix Nobel de Médecine.

La situation se clarifie en 1976 avec la découverte des récepteurs hormonaux qui vont permettre de remplacer les critères cliniques d 'hormonodépendance.

La sensibilité des tumeurs aux traitements hormonaux peut être très importante avec parfois des réponses tumorales complètes mais elle est toujours transitoire pour les maladies avancées.

Les tumeurs sont généralement hétérogènes et comportent en proportion variable des contingents tumoraux hormono-sensibles et des contingents résistants expliquant ainsi le phénomène de l'échappement.

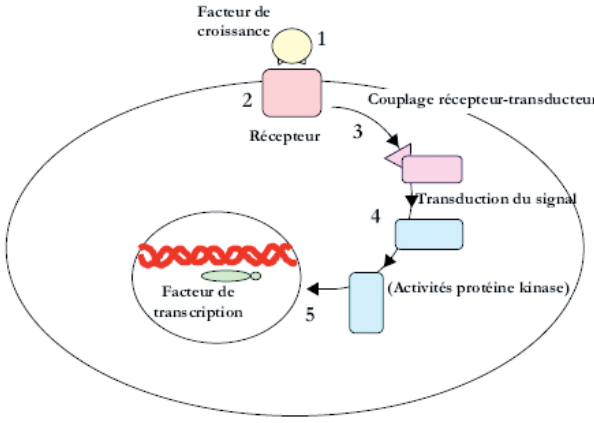


Figure 1 : Étapes de la transduction des signaux de prolifération, du facteur de croissance au facteur de transcription

II- Les récepteurs hormonaux

Les critères de sélection des malades pour reconnaître l'hormonosensibilité ont été longtemps cliniques :

- Longueur de l'intervalle libre entre la tumeur initiale et la rechute >2ans
- Evolutivité lente
- Caractère bien différencié
- Cibles plus électives : os, parties molles.

La découverte des récepteurs hormonaux a constitué un progrès majeur [2], car on a découvert qu'ils interviennent dans la transmission du signal de prolifération cellulaire (fig1).Les facteurs de croissance de ces récepteurs sont des hormones stéroïdiennes qui sont synthétisées par les gonades (testicules ou ovaires), mais aussi la corticosurrénale. Cette sécrétion est régulée par des hormones polypeptidiques d'origine hypophysaire, elles mêmes sous la dépendance des facteurs secrétés par l'hypothalamus. (Fig 2 et 3).

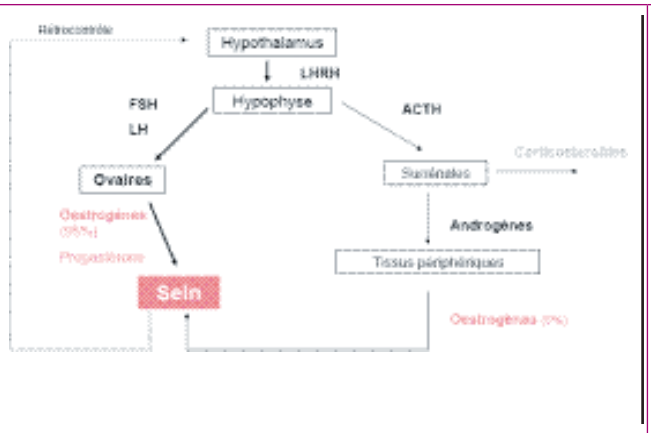


Fig 2 : régulation de la secretion des hormones sexuelles chez l'homme

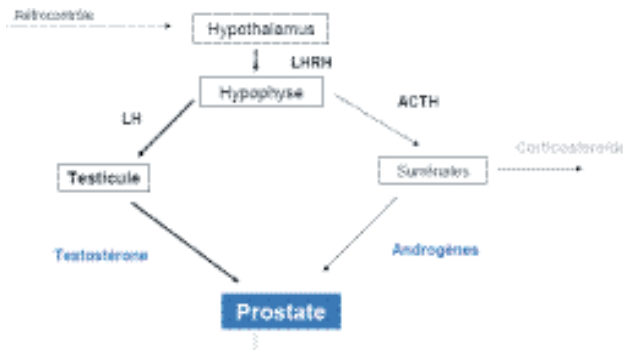


Fig 3 : régulation de la secretion des hormones sexuelles chez la femme

Plusieurs mécanismes moléculaires peuvent expliquer le rôle des oestrogènes dans la biologie du cancer du sein. Ces molécules et certains de leurs métabolites comme les oestrogènes-catéchols peuvent donner des effets génotoxiques directs qui se manifestent par des aneuploïdies, des aberrations chromosomiques et des amplifications des gènes [3].

Ces hormones stéroïdiennes agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques qui sont de nature protéique et situés dans le noyau cellulaire. Ces récepteurs liés à l'hormone interagissent sur la synthèse protéique par le biais de la transcription de l'ADN.

Ces protéines nucléaires ont plusieurs domaines d'action différents

- reconnaissance spécifique de l'hormone
- liaison avec l'ADN et influence sur les synthèses protéiques

Techniques de détection:

- Immunohistochimie (IHC) permettant une évaluation semi-quantitative de leur degré d'expression,
- Technique isotopique
- Leur présence et leur niveau d'expression sont un paramètre important de prédiction de la réponse à un traitement hormonal.
- La présence de RH+ constitue un facteur pronostique majeur évident (validé dans Kc du sein : RH+ ont une meilleure SSR et SG que RH-)

III- Techniques d'hormonothérapie

L'hormonothérapie a pour objectif un effet cytostatique : supprimer l'action des hormones afin d'empêcher la division cellulaire et la croissance tumorale.

Pas de destruction directe des cellules cancéreuses.

Elle fait appel à 2 types de techniques :

- Techniques additives :

Effets antiprolifératifs, effets de différenciation ou d'induction d'apoptose au niveau des tissus cibles tumoraux.

Exemples :

» Progestatifs et cancer de l'endomètre

» Somatostatine et tumeurs neuro-endocrines du tube digestif

» Corticoïdes et hémopathies malignes.

- Techniques suppressives :

Visant à supprimer ou à neutraliser l'influence d'hormones jouant le rôle de facteurs de croissance pour le tissu tumoral cible.

Exemples :

» Suppression de l'influence des androgènes dans le cancer de la prostate

» Suppression de l'influence des estrogènes dans le cancer du sein

» Suppression de l'influence de la TSH dans le cancer de la thyroïde

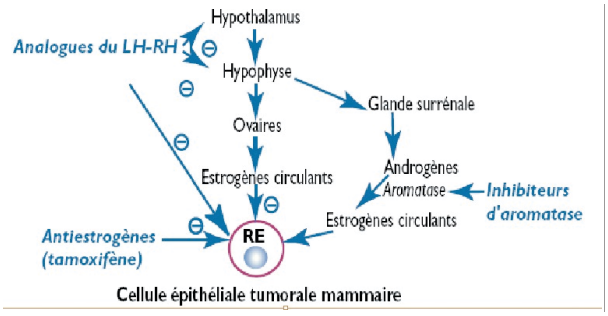


Fig 4 : Les médicaments utilisés dans le traitement hormonal du cancer du sein

A- Hormonothérapie suppressive

1- Cancer du sein

a- Blocage gonadique :

Ne sont indiquées que chez les femmes non ménopausées.

- Castration physique (suppression directe d'hormone) : Par Radiothérapie (10-20gy à 24h d'intervalle) ou par chirurgie (ovariectomie bilatérale chez la femme non ménopausée dans cancer du sein métastatique : a montré son intérêt par biais de ménopause brutale
- Castration médicale par inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire :
- Agonistes de LH-RH

Décapeptides de synthèse, analogues agonistes de la LHRH naturelle (50 à 100 fois plus actifs et à demi-vie plus longue).

L'administration continue à fortes doses (# sécrétion pulsatile naturelle à faibles doses), entraîne après une phase transitoire d'hypersécrétion, un blocage de la sécrétion hypophysaire de LH et de FSH, par désensibilisation des récepteurs hypophysaires arrêt de la sécrétion ovarienne (=castration médicale), réversible à l'arrêt du traitement.

3 molécules :

*Leuproréline (Enantone): 3.75mg/m ou 11.25mg/3m SC ou IM.

*Triptoréline (décapeptyl) : 3mg/m ou 11.25 mg/3m, IM.

* Gosereline (Zoladex) : 3.6mg/m ou 10.8 mg/3m en SC

- Blocage de l'axe hypophyso-gonadique par rétro -contrôle négatif :

Les progestatifs : Font partie de l'arsenal thérapeutique, rarement utilisés depuis l'avènement des anti-aromatases

Il en existe 2 formes :

- L'acétate de Médroxyprogestérone (MPA)
- ou Farlutal* (500-1000 mg/jour) et l'acétate de Megestrol (MA) ou Mégace* (160 mg/jour).

b- Blocage périphérique :

Les anti-aromatases (IA) n'interagissent pas directement avec les récepteurs des oestrogènes, mais indirectement en inhibant la synthèse des oestrogènes par bloquage de l'aromatase. Une augmentation de l'activité de l'aromatase pouvant promouvoir la croissance de cellules malignes a été observée au niveau des tissus adipeux adjacents au tissu tumoral mammaire.

Les IA inhibent de la même façon la synthèse des oestrogènes au niveau du tissu mammaire tumoral et sain. Leur efficacité sur la suppression de la synthèse périphérique des oestrogènes chez les femmes ménopausées a été aussi démontrée. [4]

Les IA sont divisés en deux catégories en fonction de leur structure et leur mécanisme d'action (fig 5).

	1ère génération Non sélectifs	2e génération Moyenne sélectivité	3e génération Grande sélectivité
Non stéroïdiens	Aminoglutéthimide (Orimétène®)	Roglétimide Fadrozole (Non approuvé en France)	Anastrozole (Arimidex®) Létrozole (Femara®) Vorozole
Stéroïdiens	Testolactone (Teslac®)	Formestane (Lentaron®) Arrêt de commercialisation en 2002	Exémestane (Aromasine®)

Figure 5 : Classification des inhibiteurs de l'aromatase

- L'aminogluthétimide : Anti-aromatase de première génération, activité antiaromatasique relativement faible, interférait avec la synthèse de divers stéroïdes surrénaliens et associée à la prise d'hydrocortisone. Son usage a été abandonné.
- Le formestane : Anti-aromatase stéroïdienne de deuxième génération à activité spécifique et 100 fois plus puissante que celle de l'aminogluthétimide. Rares indications chez les patientes peu compliantes ou réticentes à la prise régulière de comprimés.
- Les anti-aromatases de troisième génération : Très spécifiques, activité 1000 à 10 000 fois sup à celle de l'aminogluthétimide, et permet de diminuer l'oestradiolémie à des taux effondrés chez les femmes ménopausées.

» Exemestane, (25 mg), anti-aromatase stéroïdienne, inactivateurs irréversibles de l'aromatase.

» Anastrozole, (1 mg), anti-aromatase non stéroïdienne, se lie de façon réversible à la fonction flavoprotéine du complexe enzymatique.

» Letrozole, (2,5 mg), anti-aromatase non stéroïdienne

Toutes ces anti-aromatases ne parviennent pas à inhiber la synthèse d'estrogènes d'origine ovarienne, en raison notamment d'une importante hyperstimulation compensatrice de FSH qui augmente la synthèse d'aromatase par les cellules de la granulosa et leur utilisation doit donc être strictement limitée aux femmes ménopausées, ou castrées physiquement ou par analogues LH-RH.

- Efficacité : démontré dans cancer du sein en situation métastatique[5], néoadj[6] et adjuvante[7] chez la femme ménopausée RH+

c- Techniques d'hormonothérapie compétitive : anti-estrogènes

- Tamoxifène: principale substance utilisée. La découverte du tamox dans les années 1960, a révolutionnée le traitement hormonal du cancer du sein[8]

Il se lie aux récepteurs cytosoliques des estrogènes dans les cellules tumorales, empêchant le 17 béta-estradiol de s'y fixer.

C'est un agoniste-antogoniste : cet effet est propre et résulte des différents co-activateurs et co-répresseurs et autres protéines co-régulatrices qui y sont exprimés ainsi que des autres voies de signalisation (MAP kinase, p38, Akt) activées dans ces cellules.

+ Effets antagonistes : tissu mammaire normal et tumoral

+ Effets agonistes : l'os et endomètre

Métabolisé par CYP2D6 en endoxifène = responsable de l'activité biologique, avec variabilité génétique : métaboliseurs lents et rapides, compétition de métabolisme avec certains antidépresseurs.

Les anti-estrogènes inhibent le rétrocontrôle des estrogènes sur les récepteurs hypothalamo-hypophysaires et des taux sériques de gonadotrophines kystes ovariens et hyperestrogénémie chez la femme non ménopausée.

Au niveau de l'utérus stimulation des cellules endométriales hyperplasie de la muqueuse utérine, polypes voire cancers endométriaux[9]

- Raloxifène : Agoniste-Antagoniste mais sans stimulation des cellules endométriales.
- Fulvestrant : Anti-estrogène antagoniste pur, Régulateurs négatifs sélectifs du Rc des oestrogènes. SERD(selectif eostrogene receptor degradation)

Après liaison avec le Rc, celui-ci est définitivement altéré

Efficacité : les taux de RO en 2ème ligne après échec du tamoxifène comparables à ceux des AI. Approbation de la FDA en 2002 pour le ttt des cancers du sein chez les femmes ménopausées échappant au tamoxifène.[10]

Dose : 500mg J1 J14 j28 puis 500mg/28j en IM

- Anti-androgènes : Nouvelles techniques qui permettent de cibler les Récepteurs(Rc) aux androgènes. Les critères de recherche de ces

Récepteurs sont encore non définis. On dispose des données d'efficacité des antiandrogènes, surtout quand les RE et les Rc aux androgènes sont co-exprimés.[11]

2- Cancer de la prostate

a- Blocage gonadique :

- Suppression directe de la production testiculaire: Castration chirurgicale par orchidectomie ou pulpectomie.
- Castration médicale par agonistes de la LHRH:

Problème : phénomène du Flare up (hyper-production transitoire de testostérone liée à l'hyperstimulation par LH, risque d'aggravation des doleurs, des sx urinaires, compression médullaire) [anti-androgène 15 jours avant 15 jours après (casodex*50mg/j) [12].

- Castration médicale par antagonistes vrais de la LH-RH

Nouvelle approche thérapeutique : Abarelix et citrorelix : Effet rapide, pas de phénomène de flare up, réversible Inhibe par ailleurs sécrétion de FSH .

- Blocage de l'axe hypophyso-gonadique par rétro-contrôle négatif :

» Estrogènes : Bloquent la sécrétion hypophysaire de LH et donc la synthèse de la testostérone par les cellules de Leydig du testicule.

Les estrogènes de synthèse (diéthylstilbestrol= Distilbène, ou fosfestrol), abandonnés actuellement en raison de leurs effets secon- daires cardio-vasculaires.

» Progestatifs : Acétate de cyprotérone (Androcur), possède des propriétés anti-gonadotropiques par rétrocontrôle hypophysaire ainsi qu'un effet antiandrogénique périphérique par inhibition compétitive de la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles tumo rales.

b- Blocage périphérique :

Ces techniques n'ont d'intérêt chez l'homme qu'après castration par technique physique ou médicale.

- Gluco-corticoïdes : Effet de rétro-contrôle négatif sur la sécrétion de DHEA et d'androstène-dione, et diminution de la testostéronémie.

Leur efficacité anti-tumorale peut s'expliquer par :

- La diminution en aval du taux de testostérone intra-tumorale
- Exceptionnellement la diminution des taux de précurseurs
- Leur effet anti-prolifératif par l'intermédiaire des récepteurs pour les gluco-corticoïdes exprimés par les cellules tumorales.

- Kétoconazole : Antifongique qui à fortes doses inhibe la synthèse de précurseurs stéroïdes surrénaliens, ainsi que de testostérone au niveau des testicules. Rarement utilisé, effets secondaires (neurologiques et hépatiques) si utilisation prolongée à fortes doses.
- L'acétate d'abiratérone : inhibiteur oral de la biosynthèse des androgènes, qui agit en inhibant sélectivement le complexe enzymatique CYP17, nécessaire pour que le testicule, la surrénale et le tissu tumoral puissent produire des androgènes.[13] 4 cp de 250mg (1000mg) en une seule prise avec du prédnisone 10mg/j avec castration médicale continue. Loin de la nourriture (2 heure aprés ou 1 heure avant).

Elle est indiquée dans le cancer de la prostate hormonosensible [14,15] et hormonorésistant[16,17]

c-Techniques d'hormonothérapie compétitive

Par administration de substances de synthèse, de structure stéroïdienne ou non, interférant par compétition avec la liaison de l'hormone à son récepteur.

- Anti-androgènes : Se lient aux récepteurs androgéniques de la cellule tumorale et y empêchentla fixation deladihydrotestostérone.

Ils sont de deux types :

» Stéroïdiens : acétate de cyprotérone : Progestatif à effet double agissant :

- Par action sur le Rc des androgènes
- également en freinant l'axe hypophyso-gonadique et en diminuant la sécrétion de gonadotrophines et donc d'androgènes/ testicule.

» Non stéroïdiens de première génération: flutamide, bicalutamide et nilutamide [18].

Inhibent la translocation du Rc protéique du cytoplasme vers le noyau après fixation de l'hormone.

N'entrainent pas de diminution de taux de testostérone, l'atteinte est variable sur la puissance sexuelle.

» non stéroïdiens de deuxième génération :

- Enzalutamide [19-22] prolonge de façon significative la survie médiane de 4,8 mois, risque SRE (tps jusqu'aux évènements osseux), douleur, Qualité de vie et bonne tolérance. Que ce soit après échec du docetaxel [18] ou chimio naïfs
- apalutamide [23]
- darolutamide [24]

Leur affinité pour le récepteur aux androgènes est 5 à 8 fois supérieure à celle du bicalutamide [25]

3- Cancer de la thyroïde

On utilise la L-thyroxine pour bloquer par rétrocontrôle la sécrétion hypophysaire de TSH qui est un facteur de croissance pour les cancers thyroïdiens bien différenciés [26].

B- Hormonothérapie additive

- Progestatifs à forte dose : Utilisés dans le traitement des cancers avancés de l'endomètre (effet anti-prolifératif) [27].
- Corticoïdes :Ont un effet cytotoxique (inducteur d'apoptose) sur des lymphocytes pathologiques au cours de certaines lymphopathies malignes.
- Analogues de la somatostatine : Ce sont des tétra-décapeptides dérivés de la somatostatine. Inhibent la sécrétion endocrine et parfois la croissance de tumeurs neuro-endocrines du tube digestif [28].

IV- Effets secondaires

Ils sont variables, mais nettement moins prononcés que ceux de la chimiothérapie.

Castration physique ou médicale (les 2 sexes) : baisse de la libido, bouffées de chaleur, ostéoporose, et impuissance chez l'homme.

Oestrogènes synthétiques (Distilbène) : complications métaboliques (hyperlipidémie), cardio-vasculaires (athéromatose, hypertension artérielle) et thromboemboliques, gynécomastie ainsi qu'une impuissance

Progestatifs à forte dose : prise de poids, cholestase et effets cardio-vx (aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs, HTA, accidents thrombo-emboliques).

Tamoxifène :

*Toutes les patientes : risque de thrombose veineuse (attention aux +AVK, surveiller l'INR); rarement thrombocytopénie, ou cataractes.

*Femmes non ménopausées : aménorrhée ou dysménorrhée, baisse de la libido et bouffées de chaleur; sécrétion de gonadotrophines hyperestrogénémie, kystes ovariens, et croissance de fibromes ovariens.

*Femmes ménopausées ou castrées : effets bénéfiques (amélioration de la trophicité vulvo-vaginale et sécheresse vaginale, ostéoporose consécutive à la ménopause ou à la castration, du taux de cholestérol total et de LDL, du risque d'IDM) et effets délétères (hyperplasies endométriales, polypes et parfois cancers de l'endomètre (risque relatif =4) (suivi gynéco régulier par échographie endovaginale et biopsie endométriale/ 6-12 mois).

Raloxifène : effets secondaires délétères et bénéfiques (=tamoxifène), hormis le risque endométrial.

Fulvestrant : antiestrogène pur : réactions au site d'injection, bouffées de chaleur et répercussions délétères sur métabolisme lipidique et osseux

Anti-aromatases : hypo-estrogénémie sévère répercussions sur le métabolisme lipidique (hypercholestérolémie) et osseux (ostéoporose, troubles articulaires). Elles peuvent également entraîner une asthénie généralement transitoire, des nausées, céphalées et des bouffées de chaleur.

Attention au Mdts métabolisés par CYP3A (kétoconazole)

Anti-androgènes entraînent une gynécomastie; utilisés seuls, ils peuvent respecter la libido et ne pas entraîner d'impuissance chez l'homme. Hyperglycémie pour les stéroïdiens (glycémie+++)

Abiratérone : Hypokaliémie, l'HTA, rétention hydrique, cytolyse hépatique

Enzalutamide, apalutamide : fatigue intellectuelle, tr cognitifs ainsi que des chutes et fractures.

V- Mécanismes de résistance à l'hormonothérapie

L'hormonothérapie n'est efficace que pdt une certaine période, les tm initialement hormonosensibles échappent à l'action des antihormones et la reprise évolutive et fréquente.

La recherche des mécanismes de résistance ont mis en évidence deux grandes voies :

- la modification mutationnelle de la cible, par mutation ou réarrangement du gène conduisant à un Rc insensible à l'action des inhibiteurs ou constitutivement actif
- les réponses adaptatives modifient les voies de signalisation

Les théories actuelles plaident en faveur de l'émergence de clones résistants progressivement sélectionnés par l'hormonothérapie.

Les différents mécanismes d'hormonorésistance décrits sont :

1. Augmentation de la synthèse intra-tumorale d'hormone (augmentation de l'expression de la 5 alpha réductase dans cancers de la prostate, de l'aromatase dans les cancers du sein)
2. Acquisition d'une sensibilité accrue à de faibles doses d'hormones permettant aux cellules de proliférer en situation de castration (sur-expression des récepteurs).
3. Développement de voies de stimulation de la prolifération cellulaire alternatives insensibles à l'action des anti-hormones
4. Activation soutenue de la prolifération et de la survie des cellules par des facteurs de croissance
5. Sur-expression de gènes anti-apoptotiques (bcl-2) ou l'inactivation de gènes pro-apoptotiques tels que p53 ou BAX.
6. Modification du métabolisme intra-cellulaire des anti-hormones entrainant la production de métabolites moins actifs.
7. Expression de récepteurs mutants : extrêmement sensibles à des petites doses d'estrogènes (ou d'androgènes).

VI- Réponse au traitement :

- Les cancers hormono-dépendants répondent au traitement hormonal par RP ou RC, à défaut une stabilisation.
- Le délai pour obtenir une réponse est plus long que celui nécessaire avec une chimiothérapie.
- Par contre la durée médiane de réponse chez patients répondeurs est en général plus longue, cette réponse sera transitoire (durée méd : 12-24 mois, extrêmes : qqs sem à plusieurs années)
- Un cancer ayant répondu à un premier traitement hormonal peut après échappement répondre à une hormonottt de 2ème ligne.
- Le taux de réponse est généralement faible chez les malades qui n'ont pas répondu à une hormonothérapie de 1ère ligne.
- Les paramètres permettant de prévoir une réponse à un traitement hormonal sont :

*** Présence de RH :**

+ RE + réponse= 60 %, RE et RP+ probabilité de réponse 85%

+ La probabilité de réponse très corrélée au taux de RH.

+ A l'inverse, la probabilité de réponse des patientes RH - < 10 % et probablement nulle, abstraction faite des faux - dus à des artéfacts techniques.

* Différenciation cellulaire : les cancers bien différenciés ont plus de chance de répondre

* Intervalle libre entre traitement initial rechute : un intervalle long, une cinétique de croissance lente sont en faveur d'une hormono-sensibilité potentielle.

VII- Indications d'hormonothérapie

L'hormonothérapie est indiquée dans deux types de situations : soit dans la maladie avancée, soit en situation adjuvante en cas de maladie localisée.

A- Indication de l'hormonothérapie en phase avancée de la maladie

1- Cancer du sein

L'HT est recommandée en traitement initial d'une maladie métastatique RH+ a l'exception des patients avec crise viscérale ou hormono-resistance

L'HT doit tenir compte :

- du type de traitement adjuvant
- de l'intervalle libre

Une HT de 2ème ligne peut être prescrite si la rechute est diagnostiquée :

- après 2 ans d'HT adjuvante.
- dans l'année suivant la fin de l'HT adjuvante.

» La même HT peut être réintroduite si l'intervalle libre est > 12 mois.

» L'association d'une CT avec l'HT n'est pas recommandée.

» L'HT doit être poursuivie jusqu'à la démonstration d'une progression de la maladie :

- par la symptomatologie
- par l'examen clinique
- par l'imagerie
- La seule augmentation des marqueurs tumoraux ne suffit pas à affirmer la progression

a. Femme non ménopausée :

Le traitement de référence de la patiente non ménopausée est l'association d'une suppression ovarienne + HT

b. Femme ménopausée :

» Le traitement de référence de la patiente ménopausée est un IA (IA, TAM, fulv : 3 options au même niveau).

» Face à une maladie hormono-sensible, l'HT doit être poursuivie, à l'exception des progressions tumorales rapides avec altération viscérale.

» Il n'existe pas de séquence spécifique recommandée des HT

» L'association d'un IA et du fulvestrant est une option pour une patiente non préalablement traitée par HT adjuvante

Association d'une HT avec une thérapie ciblée : est devenue l'hormonottt de ref des patientes RH+ :

+ Première ligne de traitement : patiente non préttt par hte ou > 12 mois de la fin du ttt adj) AI ou fulv + anti CDK 4/6 inh (Palbociclib / Abemaciclib/ Ribociclib)

+ Deuxième ligne de traitement

=>Si progression sous AI

Fulvestrant + anti CDK 4/6 inh (n'ayant pas reçu anti CDK 4/6 en 1ereL)

Exemestane + everolimus

Fulvestrant + inhib pik3ca

=>Si prog après 1ereL par CDK4/6

Exemestane + everolimus

Fulvestrant + inhib pik3ca

NB : fulvestrant et tam peuvent aussi être associées à Everolimus

2- Cancer de la prostate

• Métastatique hormonosensible:

Castration médicale ou chirurgicale.

+ abiratérone ou enzalutamide ou apalutamide

• Métastatique résistant à la castration :

Poursuite de la castration et associer une hormonothérapie 2ème génération non reçue initialement

3- Cancer de l'endomètre

On utilise les progestatifs, surtout médroxyprogestérone si maladie indolente, RH+,tumeur bien différenciée

4- Cancer de la thyroïde

L-thyroxine utilisée à doses suppressives, conjointement à l'iode radioactif dans le traitement des formes bien différenciées localement avancées ou métastatiques.

B- Hormonothérapie adjuvante

1- Cancer du sein

Femmes préménopausées:

Standard

Tamoxifène pendant minimum 5 ans.

Options

• Femmes ménopausées au cours du traitement par Tamoxifène (2ans) : switch aux AI pour un total de 5 ans.

• Femme jeune <40 ans, haut risque : castration + Tamoxifène avec minimum 2 ans de castration

• Si CI ou intolérance au tamoxifène : castration + AI

Options de prolongation (après 5 ans de tamoxifène)

• Femmes préménopausées 5 ans : prolongement par 5 ans de Tamoxifène si haut risque (ex : N+)

• Femmes ménopausées 5ans : prolongement par AI pdt 3-5ans si haut risque (ex : N+)

Femmes ménopausées

Standard

AI pdt 5 ans

Options

• Tamoxifène pdt 5 ans pour patiente de très bon pronostic (RH+++, T1, No, Ki67 bas) ou CI aux AI, puis poursuite pdt 5 ans si haut risque

• Séquence : AI pdt 2-3 ans puis tamoxifène si intolérance ou CI jusqu'à terminer les 5 ans, puis poursuite pdt 5 ans si haut risque.

Options de prolongation (après 5 ans d'AI)

• Pas de prolongation par AI au-delà de 5 ans

• Tamoxifène pdt 5 ans après 5 ans d'AI si haut risque

2- Cancer de la prostate

• Localisé :

Radiothérapie + castration par analogues LH-RH courte=6 mois (risque intermédiaire) et longue=2à3 ans (haut risque)

• Cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (CRPC Mo)

Chez un patient en récidive biologique après un traitement local et sans métastases apparentes, traité par une suppression androgénique et chez qui survient une résistance à la castration (CPRC Mo), il est recommandé de compléter la suppression androgénique par l'enzalutamide , l'apalutamide ou darolutamide

3- Cancer de l'endomètre

Les essais avec progestatifs en adjuvant dans les cancers de l'endomètre opéré sont négatifs.

Conclusion

L'hormonothérapie des cancers initiée depuis un siècle déjà a vu ses résultats se confirmer par des méthodes d'évaluation scientifique au cours de cette décennie (la castration adjuvante améliore la survie des cancers du sein hormonodépendants), les progrès réalisés il y a 20 ans avec la découverte du

tamoxifène ont été confirmés également au cours de cette décennie.

Ce sont des molécules simples à prescrire mais difficiles à gérer surtout les effets secondaires et les interactions médicamenteuses.

De nouvelles perspectives s'ouvrent avec des nouvelles molécules d'hormonothérapie ainsi que des associations avec des thérapies ciblées pour contourner le phénomène de résistance.

Références

1- Beatson- Lancet 1897

2- J Robert. Bull Cancer 2006 ; hors série : 5-16

3- Tsutsui T. Induction of mammalian cell transformation and genotoxicity by 2-methoxyestradiol, an endogenous metabolite of estrogen. Carcinogenesis 2000

4- Smith IE. Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J Med 2003

5- Exemestane and aromatase inhibitors in the management of advanced breast cancer.Dixon JM.Expert Opin Pharmacother. 2004

6- Antiaromatase agents: preclinical data and neoadjuvant therapy. Miller WR, Clin Breast Cancer. 2000

7- Antiaromatase agents: evolving role in adjuvant therapy, Stephen E Jones ,Clin Breast Cancer 2002

8- Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives.

Shagufta, Ahmad I.Eur J Med Chem. 2018

9- Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs.Yang G.Pharmacol Ther. 2013

10- Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial.Robertson JFR.Lancet. 2016

11- Androgen receptors in breast cancer: Expression, value and therapeutic prospects. Héquet D, Mzoughi S, Rouzier R, Guccione E.Bull Cancer. 2017

12- Risk of disease flare with LHRH agonist therapy in men with prostate cancer: myth or fact?Vis AN, van der Sluis TM, Al-Itejawi HHM, van Moorselaar RJA, Meuleman EJH.Urol Oncol. 2015

13- Abiraterone acetate in the treatment of prostate cancer.Thakur A.Biomed Pharmacother. 2018

14- Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. Fizazi K, LATITUDE Investigators.N Engl J Med. 2017

15- Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Rydzewska LHM, STOPCaP Abiraterone Collaborators.Eur J Cancer. 2017

16- 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. Fizazi K,COU-AA-301 Investigators.Lancet Oncol. 2012

17- abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer:COU- AA-302. The lancet oncology, janvier 2015

18- Androgen Receptor Targeted Treatments of Prostate Cancer: 35 Years of Progress with Antiandrogens.Crawford ED.J Urol. 2018

19- Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Beer TM.Eur Urol. 2017

20- Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial.

Tombal B, et al. Lancet Oncol. 2019

21- Enzalutamide-new option in metastatic castration-sensitive prostate cancer? :

Preliminary results of a randomized phase III trial (ENZAMET)].

Boegemann M.Urologe A. 2020

22- ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer.Armstrong AJ.J Clin Oncol. 2019

23- Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer.Chi KN, TITAN Investigators.N Engl J Med. 2019

24- Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. Fizazi K, ARAMIS Investigators.N Engl J Med. 2019

25- Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Tran C,.Science. 2009

26- Thyroid Stimulating Hormone Suppression in the Long-term Follow-up of Differentiated Thyroid Cancer.

Freudenthal B.Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017

27- Decruze SB, Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. International Journal of Gynecological Cancer 2007;17(5):964-78

28- Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future.Stueven AK.Int J Mol Sci. 2019

Principes et indications de la thérapie ciblée

S. Kdadri1*, O. Lamsyah1*, Y. Al Harrak1*, S. Boutayeb, I. El Ghissassi, S. Naceri, H. Abahssain, H.Mrabti, H. Errihani

1 : auteurs à égale contribution
Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat

Introduction : [1] [2]

L'arsenal thérapeutique médical anticancéreux comprend cinq classes thérapeutiques La chimio-thérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie, les thérapies ciblées et les soins de supports.

Les thérapies ciblées (TC), appelées aussi biothérapies, sont une classe thérapeutique développée selon la preuve du concept. En effet, par opposition à la chimiothérapie classique découverte de manière totalement empirique, les TC se basent sur le ciblage d'anomalies biologiques traduisant en général des mutations dans le génome de la cellule cancéreuse. Ces anomalies cibles peuvent siéger à différentes étapes du processus de transduction du signal. Ainsi Les thérapies ciblées peuvent être classées selon leur niveau d'action:

1/ les thérapies ciblant les récepteurs membranaires

2/ les thérapies ciblant les voies de signalisation sous membranaires (intra cytoplasme)

3/ les thérapies agissant au niveau nucléaire

Les thérapies ciblant les récepteurs membranaires :

I. Les anticorps monoclonaux [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]

Les AM sont des molécules de haut poids moléculaire qui agissent soit sur la partie extra membranaire du récepteur soit sur le ligand.

Leur appellation en DCI est reconnaissable au suffixe « ab ». Il existe une nomenclature internationale en fonction de leur structure (voir tableau 1)

Type d'anticorps	Suffixe	% humain	Antigénicité
Murins	« momab »	0%	+++
chimériques	« ximab »	60-70%	+
Humanisés	« zumab »	90 %	+/- 0
Humains	« mumab »	100%	+/- 0

Tableau 1 : Nomenclature internationale simplifiée des anticorps monoclonaux

Néanmoins, le plus souvent, il est d'usage de classer les AM en fonction de leurs cibles.

1. AC dirigés contre des récepteurs à activité tyrosine kinase de la famille EGFR :

Trois termes sont utilisés pour nommer cette famille de récepteurs:

- EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)
- ErbB1 est le terme qui a été donné au récepteur après la découverte du gène puis de la protéine du rétrovirus responsable de l'érythroblastose aviaire (tumeur). La protéine du rétrovirus est la forme tronquée de l'EGFR. Selon la nomenclature en usage, le gène viral est v-Erb-B (oncogène) et sa contrepartie cellulaire est c-ErbB (proto-oncogène).
- HER (Human Epidermal growth factor Receptor)

Il existe 4 types de récepteurs EGFR : EGFR1, 2, 3 et 4

Classiquement, l'appellation EGFR désigne le type 1 et l'appellation HER2 Neu désigne l'EGFR2.

On distingue donc :

Les AM anti EGFR 1 :

- Cétuximab : AMM essentiellement dans le cancer colorectal métastasé avec un statut RAS sauvage et les cancers ORL.
- Panitumumab : AMM dans le cancer colorectal métastatique avec un statut RAS sauvage

Les toxicités liées aux anti-EGFR sont essentiellement faites de manifestations cutanées à type de rash cutané, d'inflammation du pourtour des ongles, de sécheresse cutanée et des modifications du système pileux.

Les réactions allergiques aiguës sont quant à elles plus marquées avec le cetuximab en raison de sa structure chimérique d'où l'intérêt d'une prémédication

Les AM anti HER2 :

Non conjugués :

- Trastuzumab : première TC autorisée en France en 2000, AMM dans le cancer du sein (localisé et métastatique) et le cancer gastrique métastatique sur exprimant HER-2.

Son principal effet indésirable est cardiaque à type d'insuffisance cardiaque congestive chez les patients traités par anthracyclines

- Le pertuzumab : AC monoclonal humanisé qui cible le domaine de dimérisation extracellulaire de la protéine HER2 et ainsi bloque l'hétéro-dimérisation ligand-dépendante de HER2 avec d'autre récepteurs de la famille des HER dont EGFR, HER3 et HER4.

Indiqué dans cancer du sein HER2+ localisé en association au trastuzumab et la chimiothérapie en adjuvant et en néo-adjuvant et dans le cancer du sein HER2+ métastatique en association au trastuzumab et au docetaxel en première ligne.

Conjugués :

- Le trastuzumab emtansine (TDM1) est un anticorps conjugué qui contient du trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 lié de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubules, grâce à l'agent de liaison thioéther stable.

L'étude EMILIA est la première étude randomisée de phase III menée avec le trastuzumab emtansine chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique HER positif prétraitées association trastuzumab/chimiothérapie à base de taxanes.

Les recommandations ESMO 2019 et NCCN 2020 : extension d'indication en adjuvant chez les patients n'ayant pas obtenu une réponse anatomo-pathologique complète ou non pCR après le traitement néo-adjuvant : monothérapie par trastuzumab emtansine (l'étude KATHERINE).

Les effets secondaires de grade 3 ou 4 le plus fréquemment rapportés sous l'effet du trastuzumab emtansine étaient la thrombocytopénie (12,9 %) et l'augmentation des transaminases hépatiques (< 5%).

- Le trastuzumab déruxtécan est un anticorps conjugué contenant un anticorps monoclonal (ACm) de type IgG1 anti-HER2 humanisé lié de façon covalente au DXd, un dérivé de l'exatécan inhibiteur de la topoisomérase I, par un agent de liaison tétrapeptidique clivable.

AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2 (étude DESTINY-BREAST 02 phase III, les résultats sur la PFS sont en cours)

Toxicités : pneumopathie interstitielle diffuse ; neutropénie ; toxicité cardiaque (diminution de la FEVG)

- Le sacituzumab govitecan est un anticorps monoclonal humanisé (hRS7 IgG1κ) qui reconnaît Trop-2 lié à une petite molécule, SN-38(métabolite actif de l'irinotécan) par covalence par un agent de liaison hydrolysable.

Il est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques.

Etude ASCENT III ESMO 2020 : taux de réponse et net bénéfice en survie globale chez les patients porteurs de mTNBC lourdement prétraités en comparaison avec une CMT au choix de l'investigateur.

Les effets indésirables : hématologiques essentiellement neutropéniques ; et non hématologiques à type de nausées vomissements ou diarrhées.

2. AC Ciblant les Ag transmembranaires spécifiques des cellules hématopoïétiques :

Rappelons, que l'immunothérapie est exclue de ce chapitre dédié aux thérapies ciblées. Il est tout de même judicieux de signaler que plusieurs anticorps monoclonaux sont classés comme immunothérapies. Ils ciblent en général des antigènes de surface des lymphocytes afin de lever la tolérance immunitaire vis-à-vis des cellules tumorales. Citons dans ce sens, les AM anti CTLA4 (principalement l'ipilimumab) et les AM anti-PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab).

2-1. Les anticorps anti-CD20 :

Le CD-20 est une protéine transmembranaire présente à la surface des lymphocytes B matures et de leurs précurseurs. Sa fonction exacte demeure inconnue. Certains auteurs lui attribuent un rôle dans la signalisation cellulaire.

Le rituximab est le chef de file des anti-CD20. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique. Ses principales indications en oncologie sont : les lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules B, folliculaires et les leucémies lymphoïdes chroniques.

La dose classique est de 375 mg/m2 en intraveineux toutes les trois semaines en traitement d'attaque et toutes les huit semaines en entretien. La toxicité du rituximab est modérée, néanmoins il est conseillé d'utiliser une prémédication par des antiallergiques et antipyrétiques afin de minimiser le risque des réactions allergiques. Il faut envisager la première injection en hospitalisation. D'autres toxicités plus rares ont été notées :

- La réactivation d'une hépatite B
- La leuco-encéphalopathies multifocale progressive (LEMP)
- L'Insuffisance rénale

Il existe d'autres AM anti-CD20 dont le plus important est l'ofatumumab qui a obtenu l'approbation de la FDA pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

2-2. Les anticorps anti CD 52 :

Le chef de fil est l'alemtuzumab. Il est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B en cas de non éligibilité à la fludarabine ou après échec des premières lignes thérapeutiques.

2-3. Les anticorps anti CD 33 :

Le chef de fil est le Gemtuzumab ozogamicin (GO) qui est un anticorps monoclonal humanisé Développé en 1997 dirigé contre l'antigène CD33. L'immunoglobuline de type IgG4 est combinée avec une drogue cytotoxique, la calicheamicine, dont le mode d'action est proche de celui des anthracyclines.

Approuvé par la FDA dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD33 positive en rechute ou réfractaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire et à l'exception des patients adultes avec une mutation FLT3 éligibles préférentiellement à un traitement par Giltéritinib en monothérapie.

3. AC dirigés contre l'angiogenèse : [43] [44] [45]

Les tumeurs cancéreuses ont la capacité de fabriquer leurs propres vaisseaux sanguins pour se nourrir. C'est ce qu'on appelle l'angiogénèse. Plus une tumeur est vascularisée, plus elle se développe rapidement et génère des métastases.

Le chef de fil de cette famille est le Bévacizumab qui est un AM humanisé recombinant qui se lie sélectivement au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) humain et en neutralise l'activité biologique, Il inhibe sa liaison aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. En plus d'agir au niveau de l'angiogenèse, le bévacizumab altérerait la vascularisation tumorale et diminuerait la pression interstitielle normalement élevée dans les tumeurs, ce qui permettrait aux agents de chimiothérapie de rejoindre plus facilement les cellules tumorales. Possédant une AMM dans le cancer colorectal

métastatique, le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde métastatique, dans le cancer du sein métastatique, le cancer de l'ovaire stade III et IV, le cancer rénal métastatique et le glioblastome en rechute, le cancer du col et le mesothéliome malin.

Les toxicités relevées lors des études de développement du bevacizumab sont considérées comme spécifiques à la classe des anti-angiogéniques. Elles sont constituées par : Les événements thromboemboliques veineux, Retard de cicatrisation, la protéinurie, l'hypertension artérielle, le syndrome de leuco encéphalopathie postérieure, l'insuffisance cardiaque gauche. Les effets indésirables les plus graves étaient des hémorragies, des perforations gastro-intestinales et des thromboembolies artérielles

Les autres AM anti-VEGF sont principalement :

- Le VEGF-Trap (DCI Aflibercept) : Il s'agit en fait d'une molécule hybride obtenue par la fusion de domaines extracelulaires du VEGFR1 et 2 avec la fraction FC d'une immunoglobuline humaine IgG1, indiqué dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques en 2eme ligne en association avec FOLFIRI (étude VELOUR : bénéfice en SG en faveur du bras combiné FOLFIRI + Aflibercept versus FOLFIRI + placebo)
- Le ramucirumab est un anticorps humain dont l'action bloque spécifiquement le VEGF-R 2 et empêche ainsi la liaison des VEGF-A, VEGF-C et VEGF-D. Possèdant AMM dans ADK gastrique/ jonction oeso-gastrique seul ou en association avec paclitaxel en 2eme ligne, CCRm en 2eme ligne en association avec FOLFIRI , CBNPC métastatique en association à l'erlotinib en 1ere ligne, et en association avec docetaxel après progression sous chimiothérapie à base de sel de platine , CHC avancé ou non résécable avec AFP > 400 ng/ml et ayant été prétraité par sorafenib.

II. Les inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI) [5] [6] [11] [12] [13] [14] [15]

Ce sont de petites molécules de la famille des quinazolines qui ciblent la partie intracellulaire des RTK. Elles diffusent à travers la membrane cellulaire et se fixent de façon compétitive à l'ATP ce qui empêche le récepteur activé par son ligand d'initier la cascade de phosphorylation et d'activation protéique.

Elles sont classées selon :

- leur sélectivité (agents monofonctionnels spécifiques pour un récepteur particulier ou multifonctionnels ciblant plusieurs récepteurs)
- leur réversibilité (inhibiteurs réversibles ou irréversibles)
- le type de RTK ciblé (EGFR, c-Kit ...)

1. Cible famille EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) :

Les anti-EGFR1

A ce jour, il existe trois générations d'inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR :

- De première génération : erlotinib et le gefitinib possèdent une structure basée sur un noyau 4-anilinoquinazoline et ont démontré une activité à la fois sur le récepteur portant des altérations de l'EGFR et sur le récepteur sauvage (EGFR wild-type, EGFRWT), en s'y liant de façon réversible. (AMM : cancer bronchique pour les deux, cancer du pancréas pour l'erlotinib)
- De deuxième génération: afatinib, différent de ceux de première génération parce que, d'une part ils sont capables de se lier au récepteur de façon irréversible du fait de la présence dans leur structure d'un groupement acrylamide électrophile, et d'autre part car en plus d'être actifs sur l'EGFR altéré ils ont une activité sur d'autres récepteurs de la famille ErbB (HER2, HER4). Ces inhibiteurs sont également actifs sur l'EGFR présentant la mutation de résistance T790M, même si en clinique cette activité reste relative. (AMM cancer bronchique pour les deux)
- De troisième génération : osimertinib, également irréversible et a une structure basée sur un noyau pyrimidine. Il est actif sur l'EGFR altéré en épargnant l'EGFRWT. Et surtout, il possède une activité sur l'EGFR portant la mutation de résistance aux inhibiteurs de

première génération et de deuxième génération EGFRT790M en se liant de façon covalente au résidu C797 de la poche à ATP du récepteur. Les deux essais FLAURA et AURA 3 ont permis à l'osimertinib d'être indiqué :

- En première ligne et en monothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, porteurs de mutations activatrices de l'EGFR.
- En monothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, porteurs de la mutation de résistance EGFRT790M.

Les principaux effets secondaires sont le rash acnéiforme, fatigue et diarrhée.

Les anti-HER :

Lapatinib est en fait un inhibiteur double de l'EGFR1 et 2. Il possède une AMM pour le cancer du sein métastatique sur-exprimant l'HER après double échec du trastuzumab. Son profil de toxicité est dominé par les diarrhées et le syndrome main-pied.

Tucatinib : TKI anti HER2, indiqué en association avec trastuzumab et capécitabine chez les patientes avec cancer du sein HER2+ métastatique ayant progressé après deux lignes de traitement anti HER2.

2. Cible une anomalie moléculaire précoce ou initiale :

Cette sous-catégorie regroupe des thérapies ayant démontré d'excellents résultats oncologiques.

Il existe principalement trois pathologies particulières dans cette situation

- Protéine de fusion BCR-ABL (LMC) : Imatinib, Nilotinib, Dasatinib
- Mutations de KIT (récepteur du stem cell factor) (GIST) : Imatinib
- Protéine de fusion EML4-ALK : 2 à 7% des cancers bronchiques principalement parmi les adénocarcinomes présentent une protéine de fusion EML4-ALK. Ces adénocarcinomes présentent alors une haute sensibilité aux ITK anti-ALK.

3. Cible famille VEGFR :

- Les principaux ITK anti-angiogéniques sont : le sorafenib, le sunitinib, le pazopanib, l'axitinib, le regorafenib, le vandetanib, lenvatinib, cabozantinib, apatinib.
- Leurs indications sont respectivement :

La molecule	Les AMM correspondantes
Sunitinib	cancer du rein, GIST, tumeurs neuroendocrines
Sorafenib	Cancer du rein, carcinome hépatocellulaire et cancer médullaire de la thyroïde
Pazopanib	Cancer du rein, sarcome des parties molles
Axitinib	Cancer du rein
Regorafenib	Cancer colique métastatique, CHC, GIST
Vandetanib	Cancer médullaire de la thyroide
Lenvatinib	Carcinome hépatocellulaire, carcinome différencié de la thyroïde
Cabozantinib	Carcinome hépatocellulaire, cancer du rein
Apatinib	Cancer de l'estomac

Tableau 2 : Les AMM des principaux ITK anti-angiogéniques

Globalement, ces ITK présentent une toxicité dite de classe comprenant essentiellement l'hypertension artérielle. D'autres toxicités sont plus ou moins fréquentes en fonctions des molécules :

- Syndrome main-pied (surtout pour le sorafenib)
- Fatigue (surtout pour le sunitinib et regorafenib)
- Altération de la fonction thyroïdienne (surtout pour le sunitinib)
- Diarrhées

4. Cible autres récepteurs tyrosine kinases :

Anti-ALK : [16] [17] [18] [19]

- La protéine ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) fait partie de la famille des récepteurs à l'insuline et est également un récepteur à activité tyrosine kinase, elle est codée par le

gène ALK situé sur le chromosome 2. Cette protéine a d'abord été identifiée au sein de l'oncogène de fusion NPMALK, qui correspond à une translocation entre les chromosomes 2 et 5 dans les lymphomes non hodgkiniens, puis dans les lymphomes de Hodgkin.

- Dans les CBNPC, ALK est impliqué dans l'oncogène de fusion EML4-ALK qui résulte d'une courte translocation au sein du chromosome 2p, ou bien dans d'autres gènes de fusion avec d'autres partenaires tels que KIF5B. Quel que soit le partenaire de fusion de ALK, ces translocations entraînent une activité constitutive et incontrôlée du récepteur ALK et donc une activation permanente des voies de signalisation qu'il contrôle : la voie PI3K/AKT, la voie STAT3 et la voie RAS/MEK/ERK. Ceci donnant lieu à une hyperactivation des signaux de survie et de prolifération au sein des cellules tumorales. Les réarrangements ALK sont retrouvés dans 3 à 5 % des CBNPC et plus fréquemment chez des sujets jeunes et non-fumeurs ou fumeurs légers.
- De première génération : crizotinib
- De deuxième génération : céritinib, alectinib, brigatinib
- De troisième génration : lorlatinib (AMM dans le CBNPC)

Les principaux effets secondaires sont trouble de transit, œdème, pneumopathie interstitille, neuropathie et élévation des transaminases.

Anti-ROS1 : [20] [21]

- ROS1 est un récepteur tyrosine kinase appartenant à la superfamille des récepteurs à l'insuline, comme ALK. L'activation de l'oncogène orphelin c-ros 1 à RTK (ROS1) s'observe dans certains cancers, comme les glioblastomes (tumeurs malignes du cerveau), certains cancers bronchiques non à petites cellules (5 % des cas environ) et les cholangiocarcinomes (tumeurs des voies biliaires).
- Cette activation fait suite à une translocation inter ou intrachromosomique générant des gènes de fusion formés à partir de la région N-terminale de ROS.
- Le crizotinib reste le standard en 1re ligne des cancers du poumon avec réarrangement ROS1.
- Les inhibiteurs ROS1 lorlatinib et entrectinib ne sont pas plus efficaces dans cette situation.
- Le repotrectinib, un pan-ITK (ROS1/TRK/ALK) de nouvelle génération, donne des résultats intéréssant dans des modèles précliniques, dont en cas de mutation G2032R. Dans l'étude TRIDENT-1, le taux de réponse objective chez les patients naïfs de tout traitement est de 91%.

Les thérapies ciblant les voies de signalisation intra-cytoplasmiques :

I. La voie PI3K-AKT-mTOR : [22] [23] [24]

La voie PI3K / AKT / mTOR est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle-clé dans l'homéostasie cellulaire par sa fonction de régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaire, ainsi que de l'angiogenèse. Elle est fréquemment dérégulée dans les cellules cancéreuses, la plupart des protéines la constituant pouvant être mutées, délétées ou surexprimées selon les cas.

1. PI3K :

PI3K est un hétérodimère à activité kinase constitué de deux protéines : une sous-unité régulatrice p85, et une sous-unité catalytique p110. Elle peut donc être activée directement par un récepteur à tyrosine-kinase ou par l'intermédiaire de la protéine Ras.

L'alpelisib (BYL719) est un inhibiteur oral α-spécifique de phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K). Il avait obtenu l'approbation de la FDA en Mai 2019 dans les cancers du sein RH+/Her2-, avec cette mutation, après progression sous hormonothérapie (l'étude SOLAR-1 et BYLieve study).

Dans l'étude pivotale "Etude Solar", l'adjonction de l'Alpelisib au Fulvestrant a entraîné une amélioration significative de la PFS par rapport au Fulvestrant + placebo chez les patients avec

une mutation PIK3A. Cependant dans cette étude, uniquement 20 patients était pré-traités par inhibiteurs de CDK4/6.

L'étude "BYLieve study" confirme le bénéfice de l'Alpelisib en deuxième ligne chez les patients avec mutation PI3KA qu'ils soient pré-traités ou non par les inhibiteurs des CDK4/6.

Les effets secondaires les plus fréquents étaient: la diarrhée, l'hyperglycémie, la nausée, la fatigue. Les Toxicités de grade III sont essentiellement : l'hyperglycémie, le rash, la diarrhée, la dyspnée.

2. mTOR :

Protéine intracellulaire à activité tyrosine kinase constituant une cible particulièrement intéressante.

La rapamycine, ou Sirolimus est un antibiotique initialement développé pour ses propriétés immunosuppressives qui possède des propriétés antitumorales par son action inhibitrice sur la protéine mTOR à l'origine du développement des rapalogues (analogues de la rapamycine) : temsirolimus, l'everolimus et le deferolimus

- Everolimus : AMM dans le traitement de tumeurs neuroendocrines (TNE) d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte.

AMM dans le traitement du cancer du sein avancé RH+/HER2- en association à l'exemestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récidive ou progression de la maladie précédemment traitées par un Anti-aromatase.

- Sirolimus : Indiqué chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale, en prévention du rejet d'organe en 2020 : AMM dans le traitement la lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.
- temserolimus : est un inhibiteur sélectif de la protéine mTOR. Le temsirolimus se lie à une protéine intracellulaire (FKBP-12), puis le complexe protéine/temsirolimus se lie à son tour à la protéine mTOR et en inhibe l'activité, qui consiste à réguler la division cellulaire.

Il est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal (CR) avancé chez les patients adultes présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique et dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire

II. La voie RAS/RAF/MAPK : [25] [26] [27]

La voie RAS/MAPK est une voie de signalisation intracellulaire qui joue un rôle important dans la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration cellulaire, ainsi que de l'angiogenèse. Elle est anormalement activée dans de nombreux cancers dont le cancer colorectal.

Les molécules ciblant des effecteurs intracellulaires de la voie RAS/MAPK :

1. inhibiteurs de la RAS farnésyl transférase :

C'est une enzyme intervenant dans le processus d'ancrage de RAS à la membrane cellulaire (R-115777 ou Zarnestra®, le SCH-66336 ou Serasar®, le L-778,123 et le BMS-214662). Ils sont en cours d'évaluation mais aucun à ce jour n'a montré des résultats assez significatifs pour obtenir une AMM dans le traitement des cancers.

2. Anti BRAF/ Anti MEK:

Les mutations oncogéniques de BRAF conduisent à une activation constitutive de la voie RAS/RAF/MEK/ERK. La fréquence des mutations BRAF est très élevée dans certains cancers, dont environ 50 % dans les mélanomes. La mutation BRAF la plus couramment observée est la mutation V600E, qui représente près de 90 % des mutations BRAF observées dans les mélanomes.

» Le vemurafenib est un inhibiteur de la sérine-thréonine kinase BRAF, il est indiqué en association au Cobimetinib (anti MEK) dans le traitement des patients adultes atteints d'un

mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

» Dabrafenib : inhibiteur des protéines kinases RAF. Il est indiqué en association avec le Trametinib (anti MEK) dans :

- Traitement de 2ème ligne et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie, chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600E.
- Traitement adjuvant des adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.
- Traitement du mélanome non résécable ou métastatique chez les sujets porteurs d'une mutation BRAF V600, en monothérapie ou en association au Tramétinib.

» Encorafenib : c'est une petite molécule inhibitrice ATP-compétitive, puissante et hautement sélective de la kinase de RAF, indiquée :

- en association au binimétinib (anti MEK) dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.
- en association au cetuximab (ACm anti EGFR), dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur.

Thérapies agissant au niveau nucléaire :

I. TC les enzymes de réparation ADN = Anti PARP : [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34 [35] [36]

Les poly- (ADP-riboses) Polymérases (PARP) sont des enzymes qui, comme les protéines BRCA, sont impliquées dans la réparation de l'ADN pour les cassures simple brin.

Ces voies de réparation sont complémentaires et si l'une des voies est déficiente et que l'on bloque l'autre, on aboutit, par le phénomène de létalité synthétique, à la mort cellulaire par apoptose.

Cette classe comprend cinq molécules : Veliparib, rucaparib, olaparib, nirabarib, et talazoparib.

1. OLAPARIB : est un inhibiteur sélectif des PARP-1 actif par voie orale, indiqué dans :

- le cancer épithélial de haut grade de l'ovaire et sensible au platine, en monothérapie d'entretien après une réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine
- le cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif, BRCA muté, en monothérapie. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements. Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie
- le traitement de 3ème ligne du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et ayant progressé après un traitement hormonal par enzalutamide ou acétate d'abiratérone
- le traitement de maintenance chez les patients avec Adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 sans signes de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine (essai de phase III POLO)

- Les principales toxicités sont : neutropénie, lymphopénie, thrombopénie, nausées, stomatite, vomissements et diarrhée, céphalées, vertiges.

2. NIRAPARIB :

Il est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible

au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle)

Les effets indésirables les plus fréquents sont une thrombocytopénie, une anémie, une neutropénie et une hypertension artérielle

3. RUCAPARIB :

En monothérapie dans le cancer de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade : en traitement d'entretien chez des patientes ayant un cancer récidivant sensible au platine et qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) et également en traitement de 3e ligne ou plus chez des patientes avec une mutation du gène BRCA après deux lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine.

4. TALAZOPARIB :

Indiqué en monothérapie pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif avec BRCA1/2 mutés. Les patientes doivent avoir déjà reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement.

Les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à une hormonothérapie.

5. VELIPARIB :

L'ajout du veliparib à la chimiothérapie standard pour cancer du sein TN mutés ou non pour BRCA : pas d'augmentation de la PCR (Brightness : Essai Phase III)

Le rôle des antis PARP en adjuvant est Actuellement établi chez les patientes brca muté à haut risque.

II. TC le cycle cellulaire : [37] [38] [39] [40]

Les mécanismes de la régulation du cycle cellulaire reposent essentiellement sur deux structures protéiques complémentaires : les protéines appelées CDK pour cycline-dépendent kinase et les cyclines.

La CDK2 régule le passage de la phase G1 à la phase S, CDK4 et CDK6 régulent le passage de la phase Go à la phase G1. La CDK1 régule le passage des cellules en mitose (phase M).

L'expression d'inhibiteurs de CDKs entraine l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules.

Les anti CDK4/6 :

Palbociclib :

AMM dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- en absence de crise viscérale en association avec Anti-aromatase ou Fulvestrant chez les patientes prétraitées par hormonothérapie.

Ribociclib :

Indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2- en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.

Abemaciclib :

Indiqué dans le cancer du sein localement avancé/métastatique RH+/HER- en association avec un anti aromatase ou fulvestrant en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie.

Les effets secondaires des Anti CDK 4/6 : neutropénie, thrombopénie, anémie, diarrhées, vomissements, stomatite, rash cutané.

III. TC la transcription génique : [41]

L'équilibre de l'acétylation des histones est assuré par les histone-acétyl transférases et les histone-désacétylases (HDAC) qui jouent un rôle important dans la transcription des gènes. Des modifications des HDAC peuvent conduire à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs ou l'activation des

oncogènes. Les inhibiteurs des HDAC induisent une différenciation, un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose des cellules tumorales.

Le vorinostat est approuvé dans le traitement des lymphomes cutanés à cellules T réfractaires.

IV. TC la résistance à l'apoptose : [42]

La résistance à l'apoptose implique comme principaux facteurs : la mutation p53, l'hyper-expression du BCL2 et l'activation accrue du protéasome.

Le protéasome est un complexe enzymatique multi-catalytique, une activité accrue du protéasome peut entrainer une baisse de la concentration des protéines nécessaires à l'apoptose et à l'arrêt du cycle cellulaire.

Le bortezomib est un inhibiteur synthétique du protéasome indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie dans le myélome multiple non traités ou en progression.

V. TC l'immortalité :

A travers l'inhibition de l'activité hTERT de la télomérase et les ligands des télomères.

Conclusion :

L'usage des thérapies ciblées en oncologie a permis des progrès considérables en termes de pronostic de la maladie cancéreuse, néanmoins de nombreuses situations d'échecs persistent. Ce constat impose à la communauté scientifique un double défi :

- Redoubler d'effort en vue de contourner les résistances tumorales qu'elles soient primaires ou secondaires.
- Découvrir des bio-marqueurs suffisamment sélectifs.

Références bibliographiques :

[1] Cantley LC, Auger KR, Carpenter C, Duckworth B, Graziani A, Kapeller R. Oncogenes and signal transduction. Cell 1991;64: 281–302.

[2] Christoffersen T. Cancer therapy targeted at cellular signal transduction mechanisms: Strategies, clinical results, and unresolved issuesT. European Journal of Pharmacology 2009; 625:6–22

[3] Cantley LC, Auger KR, Carpenter C, Duckworth B, Graziani A, Kapeller R. Oncogenes and signal transduction. Cell 1991;64: 281–302.

[4] A.J. Scheen, Nomenclature internationale simplifiée des anticorps monoclonaux. Rev Med Liège 2009; 64 : 5-6 : 244-247

[5] Reichert J, Valge-Archer V. Development trends for monoclonal antibody cancer therapeutics. Nature Reviews Drug Discovery 2007; 6:349-356 .

[6] Vignot S, Soria JC. Thérapies moléculaires ciblées: De la biologie aux applications cliniques. John Libbey Eurotext,2008.

[7] Goldwasser F. Prise en charge des toxicités des thérapies ciblées. John Libbey Eurotext 2011, pp. 233- 234

[8] https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14794.pdf

[9] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_fr.pdf

[10] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_fr.pdf

[11] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3272596/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecan

[12] Scagliotti C, Ganvidan R. Targeting angiogenesis with multitarget tyrosine kinase inhibitors in NSCLC. Oncologist 2010;15: 436-446.

[13] Cheng H, Nair SK, Murray BW. Recent progress on third generation covalent EGFR inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2016;26:1861-8

[14] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 371:2167-2177, 2014.

[15] Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al: Ceritinib in ALK- rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 370:1189-1197, 2014.

[16] Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 11 2018;378(2):113 2

[17] Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. Science. 4 mars 1994;263(5151):1281 4.

[18] Orscheschek K, Merz H, Hell J, Feller AC, Bartels H, Binder T. Large-cell anaplastic lymphoma-specific translocation (t[2;5] [p23;q35]) in Hodgkin's disease: indication of a common pathogenesis? The Lancet. janv 1995;345(8942):87 90.

[19] Choi YL, Takeuchi K, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, et al. Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. Cancer Res. 1 juill 2008;68(13):4971 6.

[20] Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature. 2 août 2007;448(7153):561 6

[21] Bergethon K, Shaw AT, Ignatius Ou S-H, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. JCO. 10 mars 2012;30(8):863 70.

[22] Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 20 nov 2014;371(21):1963 71.

[23] Neuzillet, C., Tijeras-Raballand, A., Hammel, P., Raymond, E., & Faivre, S. (2012). Inhibition de la voie de MEK. Lettre du Cancérologue, 21, 334-344.

[24] Brotelle, T., & Bay, J. O. (2016). La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR: description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie. Bulletin du Cancer, 103(1), 18-29.

[25] http://amfrom.ma/amfrom_server/public/pdfs/cancer_du_sein.pdf

[26] ROCHE, S. (2016). Cotellic®(cobimetinib) en association à Zelboraf®(vemurafenib).

[27] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-09/cteval393_reco_rtu_annexe_tafinlar_mekinist_cd_2018_09_05.pdf

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225446/fr/braftovi-encorafenib

[28] https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements- systemiques/th-rapies-cibl-es-bioth-rapies/les-inhibiteurs-de-la-parp.html/

[29] Selle, Frédéric, et al. «Traitement médical de première ligne du cancer épithélial de l'ovaire de haut grade: First-line medical treatment of high-grade epithelial ovarian cancer.» Bulletin du cancer 108.9 (2021): S5-S12

[30] Robbe, Julie, et al. «Inhibiteurs de PARP dans les cancers du sein: développement clinique actuel et perspectives.» Bulletin du Cancer 107.10 (2020): 1024-1041.

[31] de Bono, Johann, et al. «Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer.» New England Journal of Medicine 382.22 (2020): 2091-2102.

[32] Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2019;381(4):317-27.

[33] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar- product-information_fr.pdf

[34] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3112630/fr/rubraca-rucaparib

[35] Litton JK, Hurvitz SA, Mina L, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, et al. In: Proc 111th Annu Meet Am Assoc Cancer Res 2020 June 22-24 Phila PA AACR 2020; Talazoparib in germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the randomized phase III EMBRACA trial 2020 [Abstract CT071]. [28] Huggins-Puhalla SL, Beumer JH, Appleman LJ, Tawbi HA-H, Stolle

[36] Loibl, S., et al. «119O Event-free survival (EFS), overall survival (OS), and safety of adding veliparib (V) plus carboplatin (Cb) or carboplatin alone to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (TNBC) after≥ 4 years of follow-up: BrighTNess, a randomized phase III trial.» Annals of Oncology 32 (2021): S408

[37] Shapiro, Geoffrey I., and J. Wade Harper. «Anticancer drug targets: cell cycle and checkpoint control.» The Journal of clinical investigation 104.12 (1999): 1645-1653.

[38] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_fr.pdf

[39] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3229924/fr/kisqali-ribociclib

[40] Elliott, William, and James Chan. «Abemaciclib Tablets (Verzenio).» Internal Medicine Alert 39.24 (2017).

[41] Quéreux, G. «Nouvelles perspectives thérapeutiques dans les lymphomes cutanés T.»

[42] Pasquier, Florence, et al. «Place actuelle des inhibiteurs du protéasome dans le traitement du myélome multiple.» Hématologie 12.1 (2006): 67-76

[43] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_fr.pdf

[44] Tabernero, Josep, et al. «Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial.» European journal of cancer 50.2 (2014): 320-331.

[45] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_fr.pdf

Immunothérapie et cancer

EM. Tazi (1,2), M. Benameur Lyoubi (2), M. Kaakoua (3), I. Essadi (3)

1. : Clinique spécialisée Ibn Sina, Kénitra.
2. : Centre d'oncologie Al Kawtar, Fès.
3. : Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Avicennes, Marrakech.

Introduction

La relation entre certains états septiques et des rémissions de cancer a été observée depuis longtemps. Le premier cas rapporté d'utilisation délibéré d'un processus infectieux pour induire une réponse immunitaire remonte à l'expérience du docteur Busch, en 1868, à Berlin. Il avait observé la rémission spontanée d'un sarcome de la face après exposition à un érysipèle.

William Coley développa un vaccin à partir d'une souche de streptocoque dite streptococcus pyogènes, rendue inerte par la chaleur. Il fut le premier à se servir de cette toxine à grande échelle sur des sarcomes métastatiques et inventa de ce fait la première immunothérapie.

L'idée n'est pas donc nouvelle, mais il faudra attendre la fin du XX^{ème} siècle pour constater l'essor de ces nouvelles thérapies avec le développement en 1975 de l'utilisation à grande échelle des anticorps monoclonaux.

Favoriser l'activité antitumorale du système immunitaire est à ce jour une des voies de recherche les plus actives en oncologie, et l'échappement des cellules tumorales au système immunitaire est un facteur majeur dans le développement des cellules cancéreuses, ce qui a conduit Hanahan et Weinberg à l'ajouter aux célèbres hallmarks of cancer décrites en 2000 [1].

Bases de l'immunite antitumorale

Burnett et Thomas étaient les premiers à émettre la supposition de l'existence d'une sorte d'immunosurveillance [2] grâce à laquelle le système immunitaire pourrait reconnaitre et détruire des cancers en voie de développement. Les lymphocytes T selon leur hypothèse jouaient un rôle de sentinelle traquant et détruisant des cellules tumorales naissantes [3].

L'induction d'une réponse inflammatoire par le biais du système immunitaire est la pierre angulaire de l'action antitumorale, c'est le même principe qui est appliqué au cours de la BCG-thérapie où des instillations intravésicales du bacille de Calmette et Guérin sont réalisées en situation adjuvante après résection transurétrale de vessie pour diminuer le risque de récidive locale des cancers superficielles de vessie [4]. Donc, la présence de lymphocytes T spécifiques du BCG serait une sorte d'immunité adaptative en plus du déclenchement de l'immunité innée [5].

Ainsi, il existe une immunité antitumorale dont l'inactivation est une condition au développement des tumeurs cancéreuses et l'existence d'une immunosuppression fait aujourd'hui partie des critères caractérisant un cancer [6]. La levée de cette immunosuppression pour restaurer le système immunitaire est un challenge thérapeutique majeur.

Arguments de l'existence d'une immunite dirigee contre le processus tumoral

Il existe des arguments expérimentaux, épidémiologiques et cliniques en faveur de l'existence d'une immunité antitumorale.

Arguments experimentaux

Les premiers arguments en faveur de l'existence d'une immunité antitumorale ont été démontrés au laboratoire. Les gènes RAG codent pour des enzymes indispensables au réarrangement des gènes des immunoglobulines et du récepteur T. Ainsi, des souris déficientes pour ce gène sont totalement déficientes en lymphocytes T et en lymphocytes B matures, avec une fréquence accrue de tumeurs par rapport à des souris sauvages [7]. Ces tumeurs sont plus immunogéniques que celles chez un hôte immunocompétant, ce qui explique l'importance de

la pression qu'exerce le système immunitaire sur la tumeur au cours de sa progression, sélectionnant des clones tumoraux de moins au moins immunogènes pouvant échapper à l'immunosurveillance.

Ces travaux ont été étayés par l'étude de nombreuses atteintes des immunités innée et adaptative chez certains modèles animaux mutés [8].

Arguments epidemiologiques

En effet, la fréquence des cancers est fortement augmentée chez les patients présentant une atteinte de leur immunité cellulaire, que ce soit dans le cadre de déficits immunitaires primitifs congénitaux [9] ou acquis.

Les patients porteurs de trisomie 21 qui présentent une involution thymique ont 20 fois plus de risque de développer une leucémie aigue lymphoblastique B et 50 fois plus de risque pour déclencher une leucémie aigue mégacryocytaire par rapport au reste de la population générale [10]. Il en est de même pour le sarcome de Kaposi pour les patients séropositifs au VIH et le cancer du col utérin pour ceux séropositifs à l'HPV.

De plus on observe une fréquence accrue des cancers cutanés et hématologiques, chez les patients exposés au long cours aux thérapeutiques immunosuppressives en post greffe [11], il y a même des régressions spontanées de certains cas de lymphomes non hodgkiniens après arrêt du traitement immunosuppresseur [12, 13].

Arguments cliniques

En même temps, 0,2% des patients présentant un mélanome et presque 1% des patients porteurs d'un cancer du rein peuvent présenter des rémissions partielles, voire complètes de leur tumeur en l'absence de tout traitement spécifique, il a été mis en évidence une infiltration intratumorale par des LT-CD8 suggérant un rôle majeur du système immunitaire [14]. Parallèlement, certains patients traités par radiothérapie, ont développé des régressions simultanées de lésions à distance et ce sans traitement systémique. Ce phénomène est appelé effet abscopal dont le mécanisme repose sur l'induction post radique d'une mort cellulaire tumorale immunogène permettant l'activation de l'immunité adaptative antitumorale par libération d'antigènes tumoraux spécifiques [15].

Enfin, il a été démontré dans de nombreux modèles tumoraux un bénéfice quant à la présence d'un infiltrat lymphocytaire intratumoral et surtout si les CD8 mémoires sont fortement représentés. Un immunoscore semble avoir une valeur pronostique supérieure au stade TNM sur le risque de récidive dans une large cohorte de cancers colorectaux opérés [16].

Les effecteurs de l'immunite antitumorale

Les effecteurs sont multiples et retrouvés à la fois au niveau de l'immunité adaptative et de l'immunité innée.

Le rôle de la réponse humorale, c'est-à-dire médiée par des anticorps sécrétés par des LB, n'est pas clairement établi, et l'influence de l'infiltration par les LB sur le pronostic des patients est discutée [17]. Il existe une réponse humorale naturelle dirigée contre différents antigènes tumoraux chez des patients atteints de cancers, qui pourrait jouer un rôle antitumoral via un rôle direct sur la cellule tumorale en inhibant des voies d'oncogenèse ou en recrutant des cellules ou molécules de l'hôte via les mécanismes d'ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps) , de CDC (complement dependent cytotoxicity, cytotoxicité dépendante du complément) et d'ADCP (antibody dependent cellular phagocytosis).

Les LT-CD8, de par leur capacité cytotoxique, sont considérés comme des effecteurs majeurs de la réponse antitumorale. Leur reconnaissance de l'antigène dépend d'une présentation par le CMH1, et une fois activés, ils vont soit libérer des granules cytotoxiques tels que la perforine et le granzyme, soit entraîner l'apoptose de la cellule ciblée via des interactions avec des molécules de la famille du récepteur au TNF (FasL, Trail...). Les LT-CD4 pourraient également avoir une action cytotoxique antitumorale directe, mais sont surtout impliqués par leur production de cytokines de type TH1 (IFNγ) permettant l'induction et le maintien de l'effet des LT-CD8 antitumoraux. Ces LT-CD4 TH1 sont associés

à un bon pronostic clinique. Il existe d'autres sous populations de LT-CD4 (LT-CD4 TH2, TH9, TH17), LTCD4 régulateurs, dont le rôle sur la régulation de la croissance tumorale est plus discuté [18-21].

On peut retrouver chez les patients atteints de cancer des LT-CD4 et LT-CD8 antitumoraux aussi bien dans le sang qu'au niveau de la tumeur, preuve d'une réponse cellulaire naturelle.

Enfin, parmi les cellules de l'immunité innée, les cellules NK (natural killer) ont un rôle complémentaire de celui des LT-CD8 de par leur capacité à lyser les cellules tumorales ayant perdu l'expression des molécules de CMH indispensables à leur reconnaissance par les LT [22].

Antigenes associes aux tumeurs

De nombreux antigènes tumoraux ont pu être mis en évidence chez l'homme, initialement à partir de modèles de mélanome, et ils peuvent être répartis en cinq classes (Tableau 1) [2].

1. Les antigènes du groupe « cancer testis » partagés par différents types de cancer (cancers de vessie, du rein, du poumon et mélanomes). Ils sont spécifiques des cellules tumorales, puisque leur expression est retrouvée au niveau des cellules germinales. Elles n'expriment pas les molécules HLA et elles ne seront pas reconnues par les LT. Ainsi, leur utilisation thérapeutique en tant qu'activateurs d'une immunité adaptative antitumorale est très prometteuse.
2. Les antigènes de différenciation sont eux spécifiques du tissu auquel appartenait la cellule tumorale initialement et par conséquent seront retrouvés au niveau des cellules non transformées du tissu correspondant. Leur ciblage expose à des risques accrus d'auto-immunité.
3. D'autres antigènes seront eux exprimés par les cellules normales, mais seront surexprimés par les cellules tumorales, comme c'est le cas de l'oncoprotéine HER2 qui est surexprimée dans 15 à 20% des cancers du sein et 20 à 30% des cancers de l'estomac.
4. Des antigènes eux sont dérivés de mutations intrinsèques à la tumeur. Ils peuvent correspondre au produit d'oncogènes mutés (ex: Kras), ou à des néoantigènes produits par une translocation chromosomique (ex: transcrit Bcr-abl). Le tabac augmente la fréquence de ces mutations somatiques, dont la détection est facilitée par les techniques de séquençage génomique de nouvelle génération. Des travaux récents sont en faveur d'un caractère prédictif de cette charge mutationnelle sur la réponse au pembrolizumab chez des patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules [23].
5. Enfin, certains antigènes proviennent d'agents pathogènes, il faut rappeler que dans 15 à 20% des cas, les cancers sont secondaires à des infections, qu'elles soient virales (ex : HPV), bactériennes (ex : helicobacter pylori) ou parasitaires (ex : bilharziose).

Classe antigénique	Exemple	Tissus normaux
Antigène du groupe « Cancer testis »	NY-ESO-1	Vessie, poumon, rein, mélanome
Antigènes de différenciation	Mélan-A	Mélanome
Antigènes surexprimés	HER2 neu	Sein, estomac, vessie
Antigènes mutés	Kras	Colon, poumon, pancréas
Antigènes liés à un pathogène	HPV 16 et 18	Col utérin, canal anal, ORL

Tableau 1

Mecanismes d'echappement tumoraux a l'immunite anticancereuse

La survie des cellules cancéreuses suivrait un modèle darwinien, où la sélection naturelle aboutit à la croissance de cellules tumorales ayant acquis un matériel génétique qui leur confère des capacités de prolifération dépassant les autres cellules normales [24].

Les mécanismes d'échappement sont multiples, intriqués et complexes :

Alteration de l'expression des molecules du cmh

La présentation des antigènes par les molécules du CMH aux LT est un mécanisme majeur de la réponse immune spécifique. La perte totale ou partielle de l'expression des molécules du CMH est fréquente dans de nombreux cancers humains, en l'occurrence les mélanomes, les cancers du côlon et les cancers de prostate [25], en guise d'exemple, dans le cancer du sein, l'absence d'expression dépasse les 50%. La capacité invasive et métastatique de certains cancers est corrélée à la perte des molécules du CMH [26].

Les mécanismes impliqués dans cette perte d'expression des molécules du CMH sont nombreux [24] (Figure 1), elle peut être due à une mutation dans le gène codant la béta-2 microglobuline [27]. L'inhibition de la régulation des complexes protéiques du protéasome ou de transporteurs peptidiques (TAP1, TAP2) est également soulevée en cas d'absence d'expression des molécules du CMH [28].

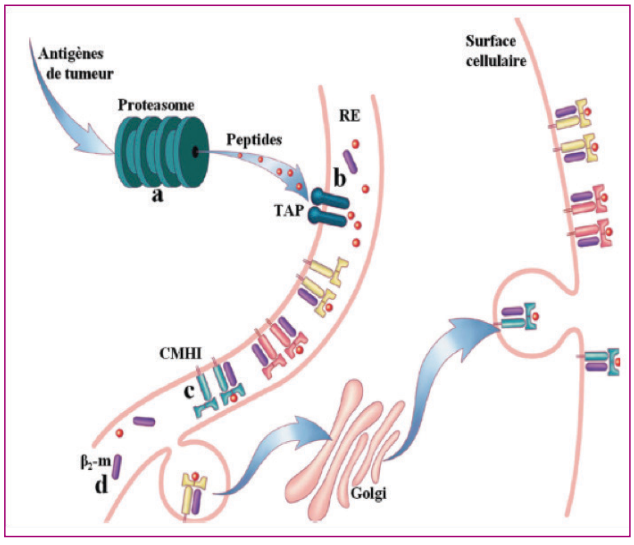


Figure 1 : Mécanismes moléculaires responsables de la déficience d'expression de molécules du CMH. a: dérégulations dans les composantes du protéasome ; b : dérégulations des transporteurs peptidiques TAP1 et TAP2 ; c : perte d'hétérozygotie sur le chromosome 6 ; dérégulation transcriptionnelle, mutations ponctuelles ou délétions sur le gène codant le CMH; d : mutations ou délétions du gène codant la bêta-2 microglobuline.

Perte d'expression des antigenes de surface

La diminution d'expression des antigènes dans le mélanome est associée à la progression tumorale [29]. Les mécanismes régulant la diminution de l'expression de ces antigènes ne sont que partiellement élucidés, mais pourraient être facilités par le concept d'immunodominance des épitopes.

Cette théorie est basée sur la reconnaissance « prioritaire » d'un épitope parmi la totalité de ceux exprimés par la cellule tumorale, il y aurait donc une réponse immunitaire contre une seule cible dite « fantôme », au détriment des réponses dirigées contre les autres épitopes [30].

Deregulation des signaux d'apoptose

Les molécules FasL et TRAIL, protéines effectrices de l'apoptose, se lient à des récepteurs de mort cellulaire et sont impliquées dans la réponse immunitaire contre les tumeurs. Une fois activés, ces récepteurs sont responsables de la transmission de signaux apoptotiques. L'interaction Fas/FasL se traduit par l'activation d'une cascade de caspases, autour de la caspase-8. Certains cancers expriment un inhibiteur de la caspase-8, la protéine cFLIP (cellular FLICE-inhibitory protein), les rendant ainsi résistants à l'apoptose induite par Fas.

Des mutations du gène codant Fas, ont également été mises en évidence dans le myélome multiple [31] et le mélanome [32]. L'activité apoptotique induite par TRAIL est également souvent inhibée par les cellules tumorales [33]. Enfin, l'oncogène bcl-2 codant la protéine anti-apoptotique Bcl-2 est souvent surexprimé dans les lymphomes folliculaires [34].

Cytokines immunosuppressives

Les cellules tumorales produisent certaines cytokines qui vont inhiber la maturation et la fonction effectrice des LT.

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est secrété par plusieurs types de tumeurs humaines et il est responsable de l'angiogénèse tumorale. Il possède également une activité inhibitrice sur la maturation et la différenciation des cellules immunitaires, en bloquant le facteur de transcription NF-kB [35]. Le VEGF est la cible de certaines stratégies thérapeutiques, notamment, un anticorps monoclonal ciblant cette protéine (le bévacizumab).

La cytokine IL-10 est largement détectée dans le sérum de patients cancéreux, elle aurait un effet inhibiteur sur la différenciation et la fonctionnalité des cellules effectrices du système immunitaire. Cette IL-10 inhibe la présentation antigénique mais également la production de l'interleukine 12 inductrice de réponse immunitaire [36].

Le facteur pro-inflammatoire PGE2 (prostaglandine E2) augmente la production de l'IL-10 et diminue celle de l'IL-12 [37].

La cytokine TGF-β (Transforming Growth Factor-β) est souvent associée à une progression de la maladie [38]. Cette cytokine, produite par les cellules tumorales, peut également être sécrétée par des cellules apoptotiques [39]. Le TGF-β va inhiber l'activation, la prolifération et l'activité des lymphocytes in vivo [40]. Des oligonucléotides antisens dirigés contre le TGF-β ont permis le contrôle de certaines tumeurs en modèle expérimental [41].

Applications therapeutiques

Le principe de base est d'amplifier sur le plan qualitatif et quantitatif, in vitro ou in vivo, les effecteurs de la réponse immunitaire antitumorale. Le traitement des tumeurs par immunisation peut être actif ou passif, selon qu'il s'agit d'induire in vivo chez le malade la réponse immunitaire ou bien d'apporter au patient des effecteurs cytotoxiques dits de « suppléance ».

Immunotherapies classiques

Immunothérapie passive

L'immunothérapie passive peut être :

1. Spécifique : c'est le cas des anticorps monoclonaux : Trastuzumab dans le cancer du sein et de l'estomac, Bévacizumab dans les cancers coliques, cancers du sein et de l'ovaire, Cétuximab dans les cancers coliques et ORL, Panitumumab dans les cancers coliques, Rituximab et alentuzumab dans les lymphomes.... Ces différents anticorps interrompent la cascade de la transduction du signal et augmentent la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante « ADCC »
2. Non spécifique : consiste à injecter aux patients des lymphocytes T générés et sélectionnés ex vivo à partir du sang ou de la tumeur telle l'injection de lymphocytes tueurs activés (LAK).

Immunothérapie active non et peu spécifique

Elle est fondée sur le principe d'une stimulation globale du système immunitaire chez des patients cancéreux. Deux sortes :

1. Les anciens non spécifiques : On cite comme exemple l'injection intralésionnelle de BCG : méthode de référence dans le traitement des tumeurs non invasives de la vessie.
2. Les modernes peu spécifiques : les cytokines: L'interféron alpha (IFN alpha et l'interleukine (IL-2) constituent les principales thérapeutiques pour lesquelles se sont dégagés des standards de traitements, notamment dans le cancer du rein, le mélanome et les lymphomes folliculaires, avec des gains modestes en survie.

Immunothérapie active spécifique

Thérapie génique par cytokines

L'administration locale de la cytokine par transfert de gène permet en théorie une production in situ physiologique, principalement en utilisant l'IL-2 :

1) des cellules tumorales autologues irradiées coinjectées avec des fibroblastes autologues transfectés par un vecteur d'expression de l'IL-2.

2) des cellules tumorales autologues transfectées par un vecteur rétroviral codant pour IL-2 ex vivo et administrées par voie sous cutanée.

3) des injections intratumorales répétées de cellules fibroblastiques xénogéniques transfectées par un vecteur d'expression de l'IL-2 (VERO IL-2).

4) l'administration intratumorale de vecteurs adénoviraux codant pour l'IL-2.

Ces approches de thérapie génique par un vecteur d'expression d'IL-2 sont généralement bien tolérées, mais les taux de réponses objectives sont assez médiocres.

Vaccination par antigène tumoral

Un nombre rapidement croissant d'antigènes tumoraux ont été mis en évidence dans les tumeurs humaines au cours des dernières années. Ces antigènes, dans un contexte HLA donné, peuvent susciter une réponse lymphocytaire T cytotoxique dirigée contre les cellules exprimant l'antigène, notamment les cellules tumorales, notamment des antigènes viraux (HPV).

La caractérisation moléculaire de ces antigènes tumoraux a permis la mise en place d'essais de vaccination antitumorale à titre préventif, ce qui a débouché sur la publication au New England Journal of Medicine en 2007 sur l'efficacité d'un vaccin quadrivalent concernant la prévention des lésions néoplasiques épithéliales cervicales de haut grade.

Utilisation des cytokines ex vivo : la thérapie cellulaire par cellules cytotoxiques ou par cellules dendritiques.

Le traitement des tumeurs par des cellules immunocompétentes correspond à l'administration de lymphocytes cytotoxiques, donc, soit par l'administration de cellules présentatrices de l'antigène comme les cellules dendritiques. Dans les deux cas, les cellules immunocompétentes cultivées ex vivo doivent être stimulées par des combinaisons de cytokines destinées à assurer leur survie ou leur différenciation ex vivo.

Cette deuxième option a été utilisée pour le traitement des cancers de la prostate résistant à la castration, ouvrant ainsi une nouvelle voie thérapeutique. Son principe d'action repose sur le prélèvement de cellules présentatrices d'antigènes (cellules dentritiques) par leucophérèse. Ces cellules sont activées, puis réinjectées. Elles sont alors capables de stimuler les lymphocytes T pour les diriger vers les cellules tumorales. Les résultats de l'étude Impact, essai pivot de phase III, a montré un gain médian de survie de quatre mois dans le bras Sipuleucel-T. La survie à 36 mois après la randomisation était de 31,7 % dans le bras traité contre 23 % dans le bras placebo [42].

Nouvelles immunotherapies ou les checkpoints immunologiques comme cible therapeutique

Ces dernières années, on assiste à un retour en force de l'immunothérapie en cancérologie. Les nouvelles stratégies en onco-immunologie cherchent à contrecarrer l'immunosuppression induite par la tumeur et/ou son microenvironnement, il fallait donc développer des agents qui bloquent les checkpoints immunologiques, qui inhibent les inhibiteurs de l'activation de l'activation lymphocytaire. Et c'est en 2011 que l'Ipilimumab fut le premier représentant de cette classe thérapeutique à être introduit dans la prise en charge du mélanome métastatique avec un bénéfice en survie. Le but de ces nouvelles immunothérapies en plus d'amplifier la réponse immunitaire, est d'induire des réponses durables [43].

Les voies de controle de la reponse immunitaire

La réponse immunitaire nécessite plusieurs étapes complexes, chacune de ces étapes est régulée par une balance de signaux activateurs ou inhibiteurs, ainsi, les checkpoints immunologiques sont un ensemble de récepteurs et de ligands qui interviennent dans le contrôle de la réponse immunitaire T [44].

Ces checkpoints sont nombreux, on ne développera que ceux dont le ciblage est approuvé en pratique clinique.

1. CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) : intervient précocement dans l'activation du lymphocyte T. Lors de la présentation de l'antigène tumoral par la CPA au lymphocyte T, il inhibe l'activation et donc la

différenciation du lymphocyte en T effecteur. Le CTLA4 est exprimé au niveau des lymphocytes T CD8+ effecteurs, mais également au niveau des CD4+ helper et des T régulateur. C'est un modulateur précoce de l'activation lymphocytaire et comme il a une forte affinité pour le CD28, il en contrarie l'effet activateur et entraîne une inhibition du lymphocyte [45].

2. PD 1 et PD-L1 : alors que le CTLA4 régule l'activation précoce du lymphocyte T naïf, le récepteur PD1 agit au niveau de l'activation du lymphocyte T lors de sa phase effectrice. PD1 est exprimé par plusieurs types de cellules immunitaires présentes dans l'environnement tumoral. Tout comme le CTLA4, le PD1 est exprimé au niveau des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et des TReg, mais PD1 est également exprimé au niveau des cellules NK, des cellules dendritiques, des lymphocytes B et des monocytes. Le récepteur PD1 possède deux ligands, le PD-L1 et le PD-L2. [46] (Figure 2)

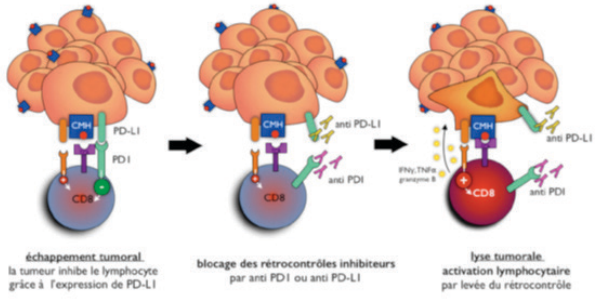


Figure 2 : Mécanisme d'action des anti-PD1 et anti-PD-L1
La cellule tumorale est capable de maintenir les lymphocytes T dans un état d'anergie en exprimant le ligand PD-L1 afin d'échapper à la réponse immunitaire. Les traitements ciblant le récepteur PD1 ou son ligand PD-L1 empêchent le récepteur PD-1 d'inhiber le lymphocyte T.

Molecules immunomodulatrices en pratique clinique

Le mélanome

En adjuvant :

L'Ipilimumab en adjuvant pour une durée de 3 ans a été évalué dans un essai de phase III, chez des patients atteints de mélanome reséqué stade III de haut risque. L'anti-CTLA4 a permis d'améliorer la survie sans récidive de 9 mois [47], ainsi que la survie globale avec un bénéfice durable qui se maintient à 7 ans [48]. Cependant, ce traitement a été associé à un certain nombre d'effets indésirables sévères de grade 3 et 4, ainsi qu'à plusieurs décès iatrogènes.

Le Nivolumab en adjuvant a démontré dans un essai phase III, dans le cadre de mélanome réséqué de stade IIIB, IIIC ou IV ; sa supériorité par rapport à l'Ipilimumab en survie sans récidive [48], et une survie globale similaire [49], avec un bien meilleur profil de tolérance.

Le Pembrolizumab pendant un an en adjuvant contre placebo, testé dans une étude de phase III, dans le mélanome reséqué stade III de haut risque ; a prolongé significativement la survie sans récidive [50], et la survie sans métastases à distance [51].

En première ligne :

Le Nivolumab a été testé dans une étude de phase III, le comparant à la dacarbazine en première ligne métastatique chez des patients non BRAF mutés, le Nivolumab améliorait la survie globale, la survie sans progression, ainsi, que la réponse objective [52]. Ce bénéfice se maintient toujours même après 5 ans de suivi [53].

Le Nivolumab, dans une autre étude de phase III, a été évalué seul ou en association avec l'Ipilimumab en première ligne dans le cadre d'un mélanome avancé, en comparaison avec l'Ipilimumab. Les résultats rapportés objectivent un avantage de la combinaison et du nivolumab en survie sans progression [54], et survie globale par rapport à l'Ipilimumab seul [55], au dépend d'une toxicité grade 3 et 4 assez élevée dans le bras bithérapie. L'actualisation des données de survie de l'étude checkMate 067 confirme la supériorité essentiellement du double blocage PD-1/CTLA-4 sur le long terme [56, 57].

Le Pembrolizumab, dans l'étude KEYNOTE 006 menée chez des patients en première ou deuxième ligne avec un statut BRAF documenté ; a démontré sa supériorité en termes de survie globale, survie sans progression, et taux de réponse objective en comparaison avec l'Ipilimumab, avec un meilleur index de tolérance [58, 59], et un avantage qui se maintient dans le temps à l'actualisation des données à 5 ans [60].

Récemment, dans l'étude IMspire 150, l'association de l'Atezolizumab au Cobimetinib/ Vemurafenib chez les patients BRAFV600 mutés en première ligne, a allongé la survie sans progression de 5 mois par rapport au doublet anti-MEK/anti-BRAF, sans signaux de toxicités surajoutées [61].

En deuxième ligne :

L'Ipilimumab a été le premier agent ciblant un checkpoint immunologique approuvé par la FDA et l'EMA en 2011, et ce, dans l'indication du mélanome métastatique. Une étude de phase III dans le mélanome avancé prétraité a démontré un bénéfice en survie de 3 mois et demi. Concernant la profondeur de la réponse, l'analyse de la courbe de survie globale atteint un plateau pour 21% des patients à 3 ans et se maintient jusqu'à 10 ans [62].

Dans l'essai CheckMate 037, le Nivolumab en deuxième ligne après progression sous ipilimumab, ou ipilimumab et un inhibiteur de BRAF chez les patients BRAF mutés, a été comparé à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (dacarbazine, ou paclitaxel plus carboplatine). Le Nivolumab a amélioré la réponse objective [63], et la durée de réponse avec une médiane de 32 mois, mais sans impact sur la survie globale [64].

Carcinome épidermoïde cutané

Le pembrolizumab, dans le CEC avancé en première et deuxième ligne, a permis d'obtenir une réponse objective chez plus d'un tiers des patients [65], avec des réponses durables [66].

Le Cemipilimab a été évalué dans une étude de phase II chez des patients porteurs d'un CEC métastatique ou localement avancé non résécable ; une réponse objective a été rapportée chez 44% de patients dont 13% de réponses complètes [67, 68].

Carcinome basocellulaire

Le Cemiplimab a été récemment approuvé dans le traitement du carcinome basocellulaire avancé, en progression ou intolérance après un traitement par inhibiteur de Hedgehog. Dans cette étude de phase II, une réponse objective a été observée chez le tiers des patients [69].

Carcinome à cellules de Merckel

L'intérêt du Pembrolizumab en première ligne dans le carcinome à cellules de Merkel avancé a été établi dans un essai de phase II ; où une réponse objective a été obtenue chez plus de la moitié des patients dont 24% de réponses complètes [70], avec un contrôle tumoral qui perdure, et 69% de patients toujours en vie à 2 ans [71].

L'Avelumab, chez des patients présentant un carcinome à cellules de Merkel métastatique réfractaire à la chimiothérapie ; a permis d'obtenir une réponse objective chez 32 % des patients [72], et des réponses durables au-delà d'un an chez 74 % d'entre eux [73]. L'Avelumab a démontré également un intérêt sur le contrôle tumoral en première ligne [74, 75].

L'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules.

En situation métastatique :

1. En 2ème ligne :

Depuis quelques années, trois inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ont été approuvés par la FDA dans la prise en charge des CBNPC au stade métastatique en deuxième ligne chez des patients naïfs d'immunothérapie.

a. Nivolumab (anti-PD1):

le bénéfice de cette molécule a été retrouvé dans deux études différentes évaluant son impact par rapport au Docetaxel (standard de l'époque) en fonction du type histologique et indépendamment du statut PD-L.

- CheckMate 017 : c'est une étude de phase III, ayant recruté 272 patients atteints de CBNPC de type épidermoïde, randomisés en 2 bras nivolumab vs docétaxel. La survie globale (SG) a été significativement améliorée dans le bras nivolumab [76].
- CheckMate 057 : une autre phase III avec 582 patients atteints de CBNPC de type non épidermoïde, randomisés en 2 bras nivolumab vs docétaxel. La survie globale (SG) a été significativement améliorée dans le bras nivolumab [77].

Concernant le profil de tolérance, le nivolumab est mieux toléré dans les 2 études. Les toxicités grades 3-4 sont rapportées dans 10 % dans le bras nivolumab contre 55 % dans le standard.

b. Pembrolizumab (anti-PD1) : PD-L1 ≥ 1%

- KeyNote 010 : étude phase III qui a randomisé 1034 patients atteints d'un CBNPC précédemment traités pour recevoir du pembrolizumab (testé à deux doses, 2 mg/kg ou 10 mg/kg, toutes les trois semaines) Vs docetaxel 75 mg/m2 toutes les 3 semaines [78,79]. La SG était significativement plus longue dans le bras pembrolizumab que le bras contrôle docetaxel. L'actualisation des données a montré que le taux de SG à 2 ans est de 14,5 % (bras docetaxel) contre 30,1 % (le groupe pembrolizumab à 2 mg/kg). Aux dépends du profil de tolérance acceptable (toxicités grades 3-5 sont d'ordre de 13%-16% dans les bras immunothérapie versus 35% dans le bras docetaxel. A noter, il n'y a aucune différence d'efficacité ni de tolérance entre les deux bras d'immunothérapie.

c. Atézolizumab(anti-PD-L1):indépendamment du statut PD-L 1 :

- L'essai OAK [80] : a évalué 850 patients avec CBNPC avancé précédemment traité par une ou deux lignes de chimiothérapie. Ils ont été randomisés en 2 bras : Atezolizumab ou docétaxel. L'atezolizumab a permis d'améliorer significativement la SG. La tolérance était également meilleure avec l'atezolizumab.

Les trois produits ont été approuvés à partir des études de phase III qui ont démontré une amélioration de la SG par rapport au standard « docetaxel». Généralement, il n'y a pas de différence majeure en matière d'efficacité ou de tolérance entre ces trois médicaments. Aucune étude comparative entre ces trois produits n'a été réalisée.

2. En 1ère ligne :

a. Immunothérapie seule :

- L'étude KEYNOTE-024 : phase III, qui a inclus 1934 patients suivis pour un CBNPC métastatique non prétraités, avec l'expression de PD-L1≥ 50 % [81] et en l'absence d'addiction oncogénique (mutation EGFR ou de translocation ALK). Les patients ont été randomisés en 2 bras : pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines (jusqu'à 2 ans) versus doublet de chimiothérapie à base de platine (quatre à six cycles). Les résultats étaient positifs quelque soit le critère du jugement: le taux de réponse objective (ORR 45 % versus 28 %), la survie sans progression (SSP) et la survie globale. Le pembrolizumab a permis de doubler la médiane SG (mSG) par rapport à la chimiothérapie (30 mois versus 14 mois) [82].
- l'étude KEYNOTE-042 : avec pratiquement le même schéma que l'étude KEYNOTE 024, la seule différence est que dans cette étude ont été recrutés des patients avec une expression PD-L1≥1%. L'étude dans son ensemble était positive. Mais l'analyse des sous-groupes selon les seuils d'expression du PD-L1 (50 %, 20 % et 1 %) a montré que la tendance du bénéfice de la SG était due aux patients avec PD-L1≥50 %, tandis qu'aucune amélioration significative n'a pas été observée chez les patients avec une expression de PD-L1 de 1 % à 49 % [83].
- l'étude CheckMate 026 : les patients atteints d'un CBNPC avancé non prétraités avec une expression du PD-L1≥1 % (analyse basée sur un seuil de 5 %) ont été randomisés pour nivolumab ou doublet chimiothérapie à base de platine [84]. L'étude était négative. Cependant, une analyse rétrospective et non planifiée de l'impact de la TMB sur le bénéfice du nivolumab a été réalisée et qui avait montré un bénéfice chez les patients avec TMB le plus élevé (> 243 mutations somatiques par échantillon), ORR (47 % contre 28 % avec chimiothérapie) et SSP. Alors que les patients avec TMB faible ou moyen, l'ORR était statistiquement meilleur chez ceux qui ont reçu chimiothérapie (33 % contre 23 % avec nivolumab).
- IMPOWER 110: étude phase III qui testait l'atezolizumab en première ligne métastatique chez des patients atteints de CBNPC avec un statut PD-L1 positif par rapport au bras standard une chimiothérapie adaptée au type histologique. Parmi ces patients plus du tiers surexprimait le biomarqueur TC3/IC3 (statut PD-

L1 ≥ 50% sur les cellules tumorales et ≥ 10% sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur) dans les 2 bras de traitement [85].

Concernant les patients avec un score TC3/IC3, l'essai est positif avec une SG de 20,2 mois dans le bras atezolizumab contre 13,1 mois dans le bras contrôle. Dans ce groupe, la SSP était de 8,1 mois pour le bras expérimental contre 5 mois pour le bras contrôle. Enfin, le taux de réponse objective était plus important dans le bras atezolizumab (38,3 vs 28,6%).

- EMPOWER Lung 1 : une étude de phase III randomisée en 2 bras : le cemiplimab (350 mg toutes les 3 semaines) en monothérapie versus un doublet de chimiothérapie au choix de l'investigateur. 563 patients suivis pour un CBNPC de stade avancé ou métastatique PDL1 ≥ 50 %. Il s'agit d'une étude positive sur ses critères de jugement. La SG médiane dans le bras cémiplimab est non atteinte alors qui elle est de 14,2 mois dans le bras chimiothérapie. La SSP médiane était 8,2 mois avec le cemiplimab versus 5,7 mois dans le bras chimiothérapie [86].
- L'essai MYSTIC : a recruté 1 118 patients atteints d'un CBNPC métastatique qui ont été randomisés en 3 bras : durvalumab seul, durvalumab plus tremelimumab ou chimiothérapie. Les principaux critères d'évaluation étaient la SG pour le durvalumab par rapport à la chimiothérapie, et la SG et la SSP pour le durvalumab plus le tremelimumab par rapport à la chimiothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 TCS≥ 25 %. Un total de 488 patients (44 %) avait une expression de PD-L1≥ 25%. Le durvalumab seul ou associé au tremelimumab n'a pas amélioré la SG ni la SSP par rapport à la chimiothérapie [87].

b. L'association immuno-chimiothérapie :

- KEYNOTE-189, les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, ont été randomisés en 2 bras : bras chimiothérapie (pémétrexed et cisplatine ou carboplatine) plus pembrolizumab 200 mg ou chimiothérapie seule toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivis d'une maintenance par pembrolizumab-pémétrexed ou pémétrexed seul (jusqu'à un total de 35 cycles) [88]. La médiane de SG dans le bras chimio-immunothérapie était de 22,0 mois versus 10,7 mois dans le bras chimiothérapie seule. Ce bénéfice en SG a été observé dans tous les sous-groupes de tumeurs PD-L1.

Sur la base des résultats de cette étude, le pembrolizumab en association avec le pemetrexed et sel de platine doit être considéré comme un standard dans CBNPC non épidermoide métastatique.

- IMpower150, l'ajout de l'atezolizumab au bevacizumab plus chimiothérapie a significativement amélioré la PFS et la SG chez patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, EGFR et ALK non mutés et quelle que soit l'expression de PD-L1 [89]. La SSP médiane est de 8,3 vs 6,8 mois et la mSG est de 19,8 mois contre 14,9.
- Récemment dans le cadre de l'essai IMpower132, l'association carboplatine ou cisplatine avec le pémétrexed et l'atezolizumab suivie d'un traitement d'entretien le pémétrexed et l'atezolizumab s'est avéré supérieur au doublet de chimiothérapie suivi de pémétrexed en entretien. Une amélioration de la SSPm a été observée dans le bras expérimental de 5,2 à 7,6 mois alors que la SG n'est pas améliorée de manière statistiquement significative au moment de l'analyse (mOS de 18,1 versus 13,6 mois) [90].
- IMpower130 : est une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, qui avait inclus des patients avec un CBNPC au stade IV et qui sont randomisés en 2:1 pour recevoir soit l'atezolizumab (1200 mg toutes les 3 semaines) et le carboplatine/nab-paclitaxel (4–6 cycles), suivis de l'atezolizumab en entretien soit une chimiothérapie seule (avec switch maintenance en pémétrexed ou soins support). Cet essai a montré une amélioration significative de la SG (18,6 contre 13,9 mois) et SSP (7, contre 5,5 mois) avec l'atezolizumab plus chimiothérapie [91].
- KEYNOTE-407 est une étude randomisée qui avait inclus des patients atteints d'un CBNPC épidermoïde métastatique [92]. Ils ont été randomisés en 2 bras : chimio-immunothérapie

(4 cycles de pembrolizumab plus carboplatine et paclitaxel toutes les 3 semaines ou du nab-paclitaxel hebdomadaire suivis d'une maintenance par pembrolizumab pour un total de 35 cycles) ou chimiothérapie plus placebo. La combinaison chimio-immunothérapie a été associée à une amélioration de taux de réponse (58,4 % contre 35,0 %) et de la SG (HR 0,64, mOS 15,9 contre 11,3 mois). Le bénéfice de la SG a été observé quel que soit le statut PD-L1. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été observé.

Les résultats de KEYNOTE-407 placent la combinaison de pembrolizumab plus carboplatine et paclitaxel ou nab-Paclitaxel comme choix standard chez les patients atteints de CBNPC épidermoïde métastatique.

- IMpower131 : Etude phase III qui a testé l'atezolizumab chez des patients atteints d'un CBNPC épidermoïde métastatique. Les patients étaient randomisés en 3 bras (atezolizumab, carboplatine et paclitaxel ou atezolizumab, carboplatine et nab-paclitaxel ou carboplatine et nab-paclitaxel. L'association atezolizumab, carboplatine et nab-Paclitaxel a amélioré la SSP par rapport à l'association chimiothérapie seule, mais aucune une amélioration de la SG finale n'a été observée (mOS 14,2 contre 13,5 mois) [93].

c. L'association immuno-immunothérapie:

- CheckMate 227 [94] : Essai de phase III, Qui avait inclus des patients atteints d'un CBNPC avancé nouvellement diagnostiqué randomisés en fonction du statut PD-L1: les patients qui avaient un score TPS ≥ 1 % ont reçu nivolumab/ipilimumab, nivolumab monothérapie ou chimiothérapie et ceux avec un TPS< 1 % ont reçu nivolumab/ipilimumab, nivolumab/chimiothérapie ou chimiothérapie. Les deux critères d'évaluation ont été positifs. Chez les patients avec un TMB élevé (≥ 10 mutations/Mb, 44 % des patients évaluables), nivolumab/ipilimumab était associé à une SSP plus longue que le bras chimiothérapie en plus que le doublet d'immunothérapie a triplé la SSP à 1 an (42,6 % contre 13,2 %). Ce bénéfice en SSP était observé indépendamment de statut PD-L1 et quel que soit le type histologique.

La SG médiane parmi les patients avec une expression de PD-L1 > 1 % (le critère d'évaluation principal) a été améliorée avec nivolumab plus ipilimumab versus chimiothérapie (17,1 versus 14,9 mois). Ce bénéfice est également observé chez la population PD-L1<1% (17,2 mois vs 12,2 mois).

Le profil des toxicités grade 3 ou 4 était similaires dans les 2 bras immuno-immuno et chimiothérapie seule (32,8 % et 36 %, respectivement). A ce jour pas d'approbation de cette combinaison en Europe.

- L'essai MYSTIC, il s'agit d'une étude négative. Le durvalumab seul ou associé au tremelimumab n'a pas amélioré la SG ni la SSP par rapport à chimiothérapie. Toutefois, une analyse exploratoire a démontré qu'un score TMB sanguin élevé (≥ 20 mutations/Mb) était associée à une SG plus longue dans le durvalumab et le tremelimumab par rapport à la chimiothérapie (21,9 contre 10 mois) [95].

- CheckMate 9LA est une étude randomisée de phase 3 évaluant nivolumab, ipilimumab plus 2 cycles de chimiothérapie versus chimiothérapie dans le CBNPC de stade IV/récidivant. Lors d'une analyse intermédiaire planifiée (suivi minimum de 8,1 mois), SGm a été significativement prolongée avec nivolumab, ipilimumab et chimiothérapie (14,1 mois) versus chimiothérapie seule (10,7 mois). Ce bénéfice est noté indépendamment du type histologique et du statut PD-L1 [96].

3. CBNPC localement avancé non résécable :

L'essai PACIFIC : étude de phase III qui a randomisé (2 : 1) 713 patients avec CBNPC localement avancé non résécable sans signe de progression dans les 42 premiers jours après une chimioradiothérapie concomitante, vers une consolidation par durvalumab pendant 1 an ou placebo. Après un suivi médian de 34,2 mois, la SG médiane pour le durvalumab a été atteinte (47,5 mois versus 29,1 mois pour le placebo), et les taux de SG estimés à 5 ans étaient de 42,9 % contre 33,4 % pour durvalumab versus placebo respectivement. La médiane de la SSP était de 16,9 mois pour le durvalumab et de 5,6 mois pour placebo. Ce bénéfice est plus intéressant pour les tumeurs PD-L1≥ 1% [97].

4. Immunothérapie dans les stades localisés :

a. En adjuvant :

IMpower-010 : un essai récent de phase III qui a testé le rôle de l'atezolizumab adjuvant 1200 mg toutes les 3 semaines pour 16 cycles versus soins de support (BSC), dans les CBNPC au stade IB-IIIA complètement réséqué et après une chimiothérapie adjuvant standard à base de cisplatine.

L'atezolizumab a significativement amélioré la survie sans maladie (SSM) par rapport à la BSC dans les cancers stades II-IIIA avec PD-L1≥1 % [SSM médiane non atteinte versus 35,3 mois. Toutefois, dans la population en intention de traiter, la SSM n'a pas atteinte la significativité. Cependant, l'atezolizumab n'a pas encore d'approbation. [98]

b. En néo adjuvant :

L'essai CheckMate 816 : étude phase III qui a évalué le nivolumab plus chimiothérapie à base de platine pendant 3 cycles comme stratégie néoadjuvante chez les patients atteints de CBNPC de stade IB-IIIA. Et qui a montré que bras immuno-chimiothérapie néoadjuvante a significativement amélioré le taux de la pCR (réponse histologique complète) par rapport à la chimiothérapie seule [24,0 % versus 2,2 %]. Ce bénéfice était rapporté dans tous les sous-groupes (le stade de la maladie, le type histologique, la charge mutationnelle tumorale et le niveau d'expression de PD-L1) [99].

L'immunothérapie dans les cancers bronchiques à petites cellules.

En situation métastatique :

c. En 1ère ligne :

• IMpower 133 : étude phase III, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de l'Atezolizumab dans les CBPC métastatique en 1ere ligne. 403 patients ont été inclus et randomisés en 2 bras : l'association Atézolizumab, étoposide et carboplatine pendant quatre cycles suivis d'une maintenance par atezolizumab ou l'association placebo, étoposide et carboplatine. Les patients avec atteinte cérébrale asymptomatique et contrôlé localement ont été inclus. Etude était positive sur les critères de jugements principaux la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP).

La SG médiane était de 12,3 mois dans le bras atezolizumab versus 10,3 mois dans le bras placebo. La survie à 18 mois était de 34 % dans le groupe atezolizumab contre 21 % dans le groupe placebo. La SSP médiane était de 5,2 mois pour l'atezolizumab versus 4,3 mois pour le placebo. Ces bénéfices étaient constants dans tous les sous-groupes [100, 101].

• CASPIAN : Etude phase III, randomisée (1.1.1) en 3 bras : qui a évalué le durvalumab (anti-PD-L1) avec ou sans trémélimumab (anti CTLA4) en association avec la chimiothérapie (étoposide et sel de platine) versus chimiothérapie seule. Etude positive, l'ajout du durvalumab à chimiothérapie améliore significativement la SG (SG médiane : 12,9 mois pour durvalumab plus chimiothérapie versus 10,5 mois pour chimiothérapie seule. La SG à 18 mois était de 32,0 % dans le bras durvalumab versus 24,8 % dans le bras chimiothérapie seule.

L'ajout du trémélimumab au doublet durvalumab plus chimiothérapie n'a pas montré une amélioration des résultats par rapport à la chimiothérapie [102].

• L'essai KEYNOTE-604, étude récente qui a testé l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie standard (étoposide et sel de platine) puis maintenance par pembrolizumab seul chez des patients atteints du CBPC stade IV. L'étude a atteint son co-critère d'évaluation principal la SSP. Cependant, le seuil de signification prédéfini pour la SG n'a pas été atteint. La SG à 2 ans dans le groupe pembrolizumab était de 22,5% contre 11,2% dans le groupe chimiothérapie seule [103].

d. En entretien :

• CheckMate 451 : étude phase III qui a évalué une maintenance par nivolumab avec ou sans ipilimumab chez des patients atteints d'un CBPC stable après 4 cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés entre placebo, nivolumab seul ou association nivolumab et ipilimumab. L'association nivolumab et ipilimumab n'améliore pas significativement la SG par rapport au placebo. Pareille, le nivolumab aussi n'a pas montré son efficacité en SG par rapport au placebo [104].

e. Au-delà de la 1ere ligne

- CheckMate 331 : étude phase III, randomisée qui a comparé nivolumab au topotécan (ou amrubicine) en deuxième ligne du traitement des CBPC stade VI, chez des patients non sélectionnés (sensibles au platine et résistants) et PS de 0-1. Cette étude était négative sur son critère de jugement principale la SG. La SG médiane était de 7,5 mois versus 8,4 respectivement pour le bras Nivolumab et le bras chimiothérapie (HR = 0,86). Toutefois, les courbes de SG se séparent après 12 mois de suivi. Le HR de la SG avec l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie chez la sous-population platine-résistantes était de 0,71. [105]
- L'essai IFCT-1603 : est une étude de phase II randomisée qui a testé l'atézolizumab face à un bras standard comportant une chimiothérapie en 2e ligne. La SG médiane pour le bras atézolizumab était de 9,5 mois versus 8,7 mois pour le bras chimiothérapie [106]. Résultat décevant qui a empêché l'activation de la phase III partie de l'étude.

f. Stade plus précoce :

- L'essai STIMULI : étude phase II qui a essayé de tester le bénéfice d'une consolidation par immunothérapie chez les patients atteints du CBPC (I-IIIB) traités par chimioradiothérapie en randomisant 2 groupes : placebo versus l'association nivolumab et ipilimumab pour 4 cycles puis maintenance par nivolumab seul. L'étude était négative, la consolidation par immunothérapie n'aucun bénéfice sur la SSP ni la SG [107].
- Actuellement, plusieurs essais testant le rôle de l'immunothérapie dans ce cadre sont en cours (NCT02046733, NCT03540420, NCT03703297, NCT03811002).

Cancer du sein triple négatif

En néo-adjuvant

Keynote 522 :

Dans une étude de phase III, l'association pembrolizumab et chimiothérapie a été évaluée en situation néo-adjuvante chez des patientes atteintes de cancer du sein triple négatif de haut risque (≥T2 quelque soit N, ou T1N+) ; après la chirurgie, le pembrolizumab a été poursuivi toutes les 3 semaines pendant 9 cycles. Cette association a permis de gagner significativement par rapport au bras chimiothérapie en pCR : 64.8% vs 51.2% [108], et en survie sans événement à 36 mois : 84.5% vs 76.8% [109]. Le profil de tolérance était - sans surprise - cohérent avec celui connu de chaque molécule, la majorité des effets indésirables étant survenus en phase néo-adjuvante.

En première ligne métastatique

Keynote 355 :

L'association pembrolizumab et chimiothérapie (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabine-carboplatine) a été testée en première ligne dans une étude de phase III dans le cancer du sein triple négatif en situation avancée. Les résultats ont montré un avantage en survie sans progression en faveur du bras pembrolizumab – chimiothérapie ; chez la population exprimant PDL1 avec CPS≥ 10 ; avec une médiane de 9.7 mois vs 5.6 mois [110]. Après un suivi médian de 44 mois, la médiane de survie globale était de 23 mois vs 16.1 mois chez le sous-groupe avec CPS≥ 10 [111]. Concernant la tolérance, il n'a pas été noté de majoration significative des effets indésirables de grade 3 – 5 dans le bras avec pembrolizumab.

IMpassion 130 :

Dans une autre étude phase 3, l'adjonction de l'atezolizumab atezolizumab au nab-paclitaxel a permis d'améliorer la survie sans progression chez la population exprimant le PD-L1 et celle en intention de traiter [112], mais sans bénéfice en survie globale chez cette dernière [113].

Suite aux résultats négatifs d'une autre étude de phase III ; l'IMpassion 131 au design similaire mais où le partenaire de l'atezolizumab était cette fois-ci le paclitaxel [114] ; la FDA a été retirée pour l'atezolizumab dans cette indication-là, cependant, l'EMA la garde toujours.

Cancer de l'endomètre :

Keynote 755/study 309d :

Dans une étude de phase III publiée récemment ; le pembrolizumab en combinaison avec le lenvatinib ont été comparés à lune chimiothérapie (selon le choix de l'investigateur), chez des patientes suivies pour un cancer de l'endomètre avancé en progression après une ligne ou plus d'une chimiothérapie à base de platines. La survie sans progression et la survie globale ont été améliorées chez tous les patients et chez le groupe pMMR [115]. Les effets secondaires de grade 3 et plus ; ont été majorés de 16% dans le bras pembrolizumab – lenvatinib.

Keynote 158

Le pembrolizumab en monothérapie a été également évalué auparavant dans une étude de phase II multi-cohorte ayant inclus des tumeurs avec un statut MSI-H/dMMR dont des cancers de l'endomètre prétraités. Une réponse objective a été observée chez 48% des patients, avec des réponses durables, et une médiane de survie sans progression de 13.1 mois [116].

Garnet trial :

Le dostarlimab (anti-PD-1) a été testé dans une étude de phase 1 multi-cohorte ; chez 71 patientes présentant un cancer de l'endomètre récidivant ou avancé avec un statut dMMR ayant progressé sous/après une chimiothérapie à base de platines. Le taux de réponse objective était de 42.3%, et 76.8% des patients continuaient à répondre même après un an de traitement. Le profil de tolérance était globalement acceptable [117].

Cancer du col utérin :

En première ligne

Keynote 826 :

Dans une étude de phase III, des patientes présentant un cancer du col utérin avancé, persistant ou récurrent, ont reçu du pembrolizumab ou du placebo ; en association avec une chimiothérapie à base de platines avec ou sans bevacizumab, l'adjonction du pembrolizumab s'est traduite par un gain significatif en survie sans progression et en survie globale chez les populations CPS ≥ 1, en intention de traiter, et CPS ≥ 10 ; ce bénéfice étant plus important chez le sous-groupe des patients CPS ≥10 [118].

En deuxième ligne

Keynote 158 :

Le pembrolizumab dans le cadre de l'étude basket de phase II, chez des patientes avec un cancer du col utérin avancé ayant reçu une ou plusieurs lignes de chimiothérapie ; a démontré des taux de réponse objective modestes de l'ordre de 12.2%, avec une activité anti tumorale durable, à noter que ces réponses ont été observées uniquement en cas de tumeurs exprimant le PD-L1 (CPS≥1) [119].

Cancer du rein

En situation adjuvante

Dans une étude de phase III, le pembrolizumab a été comparé au placebo en adjuvant pendant une année ; chez des patients ayant eu une néphrectomie (avec ou sans métastasectomie) pour un carcinome rénal a cellules claires de haut risque de rechute. La survie sans maladie à 24 mois était de 77.3% vs 68.1% en faveur du bras pembrolizumab [120].

En situation métastatique

En première ligne :

Le pembrolizumab a été testé en première ligne dans 2 essais de phase III ; en association avec l'axitinib et le lenvatinib.

L'étude Keynote 426 ; où l'association pembrolizumab – axitinib a été comparée au sunitinib chez des patients présentant un carcinome rénal a cellules claires avancé [121]. Cette association a démontré sa supériorité par rapport au bras contrôle en termes de PFS et de SG [122 ; 123], ce bénéfice a été observé indépendamment du groupe pronostique ou du niveau d'expression du PD-L1, et reste maintenu même après 42.8 mois de suivi [124].

L'étude Clear ; dans cet essai à 3 bras comparant le lenvatinib avec le pembrolizumab ou l'everolimus au sunitinib, en cas de carcinome rénal a cellules claires avancé ; la combinaison lenvatinib – pembrolizumab était supérieure en survie sans progression et en survie globale par rapport au sunitinib [125]. Les effets indésirables de grade ≥ 3 ont été observés chez au moins 10% des patients de chaque bras, et étaient

principalement de type hypertension artérielle, diarrhées et élévation des transaminases.

Dans un essai de phase III du carcinome rénal à cellules claires ou à histologie sarcomatoïde de stade évolué, l'atezolizumab combiné au bevacizumab face au sunitinib ; a permis d'améliorer significativement la survie sans progression avec une médiane de 11.2 mois vs 7.7 mois chez la population PD-L1 positif [126], mais sans bénéfice en survie globale chez la population en intention de traiter même après actualisation des résultats [127].

Dans une autre étude de phase III, l'association avelumab – axitinib en comparaison toujours avec le sutent, en première ligne dans le cadre d'un carcinome rénal avancé à cellules claires ; a pu prolonger la survie sans progression chez la population PD-L1 positif, et chez l'ensemble de la population [128]. Les données de survie globale sont encore immatures mais suggèrent un bénéfice chez les patients de pronostic intermédiaire/mauvais et de mauvais pronostic [129].

L'association de deux anti-checkpoints le nivolumab et l'ipilimumab a été étudiée dans un essai de phase III, toujours en première ligne en comparaison avec le sutent ; chez des patients suivis pour un carcinome rénal avancé à cellules claires. Les résultats ont objectivé un avantage significatif en termes de survie globale et taux de réponse objective en faveur du bras association [130,131]. Après une médiane de 67.7 mois de suivi, la supériorité de l'association nivolumab – ipilimumab par rapport au sutent dans les groupes de mauvais pronostic ou intermédiaire, et chez la population en intention de traiter se maintient dans le temps [132]. Les effets indésirables ont été à l'origine de l'arrêt du traitement dans 22% dans le bras immunothérapie contre 12% dans le bras sunitinib.

Un traitement combinant le nivolumab et le cabozantinib en première ligne chez des patients présentant un carcinome rénal avancé à cellules claires a été évalué dans une étude de phase III par rapport au sutent. Le bras nivolumab – cabozantinib a permis de doubler la survie sans progression avec une médiane de16.6 mois vs 8.3 mois, et les taux de réponse objective ; 55.7% vs 27.1%, et d'allonger la survie globale à 12 mois. Par ailleurs, la qualité de vie était meilleure dans le bras nivolumab – cabozantinib que dans le bras sunitinib [133].

En deuxième ligne

La place du nivolumab dans le carcinome rénal avancé à cellules claires, après échec d'une ou deux lignes de traitement par anti-angiogéniques ; a été évalué dans une étude de phase III en comparaison avec l'everolimus. Le nivolumab s'est montré supérieur en survie globale avec une médiane de 25 mois vs 19.6 mois [134]. Après un suivi de 5 ans, le nivolumab maintient sa supériorité par rapport à l'everolimus en termes de survie globale et réponse objective, avec un meilleur profil de tolérance résultant en une meilleure qualité de vie pour les patients [135].

Cancer de la vessie

Cancer de la vessie non infiltrant le muscle :

Le pembrolizumab, dans le carcinome in situ réfractaire à la BCG thérapie, chez des patients inéligibles ou refusant la cystectomie radicale ; avait montré une activité anti-tumorale prometteuse [135], avec une réponse complète chez 39% des patients à 3 mois [136].

Cancer de la vessie infiltrant le muscle :

En adjuvant

Le nivolumab dans l'étude CheckMate 274 ; a été évalué en situation adjuvante durant une année, après chirurgie radicale d'un carcinome urothélial infiltrant le muscle de haut risque de rechute. La survie sans maladie était supérieure dans le bras nivolumab par rapport au placebo chez la population en intention de traiter et la population avec un statut PD-L1≥ 1% [137]. La vessie est ainsi la troisième localisation où le nivolumab est approuvé en adjuvant.

En première ligne

L'atezolizumab a été testé en première ligne, chez une population présentant un carcinome urothélial avancé, dans un essai de phase III à trois bras : atezolizumab avec chimiothérapie à base de platines, atezolizumab seul, et chimiothérapie à base de platines. L'addition de l'atezolizumab à la chimiothérapie a permis de prolonger la survie

sans progression de 2 mois chez la population en intention de traiter, mais sans bénéfice en survie globale, le profil de tolérance était globalement cohérent avec celui connu de chacune des molécules [138]. Les résultats suggèrent également un bénéfice et une meilleure tolérance de l'atezolizumab seul par rapport à la chimiothérapie chez les patients inéligibles au cisplatine avec un statut PD-L1 IC2/3 [139] ; ce qui concorde avec les résultats d'une étude précédente [140].

En maintenance

L 'avelumab en maintenance a été évalué dans une étude de phase III ; chez des patients non progressifs après 4 à 6 cycles de chimiothérapie à base de platines. La maintenance par avelumab s'est traduite par un gain significatif en survie globale et en survie sans progression aussi bien chez l'ensemble des patients que chez la population exprimant le PD-L1 [141]. Le profil de tolérance était globalement acceptable, avec des effets secondaires ≥ grade 3 observés dans 47.4% des cas.

L'intérêt du pembrolizumab en maintenance a été également étudié dans un essai de phase II ; chez des patients au minimum stables après une première ligne à base de platines. Le pembrolizumab en maintenance s'est montré supérieur en survie sans progression et taux de réponse objective par rapport au placebo, mais sans bénéfice en survie globale, de plus le statut PD-L1 (CPS≥ 10) ne semblait pas impacter ces résultats [142].

En Deuxième ligne

Le pembrolizumab dans l'essai KEYNOTE-045 ; dans le carcinome urothélial avancé après progression sous une chimiothérapie à base de platines ; a été comparé à une chimiothérapie type paclitaxel, vinflunine ou docetaxel. Le pembrolizumab a prolongé la survie globale chez tous les patients et chez le groupe CPS≥ 10 [143], mais sans différence en survie sans progression. Le profil de tolérance était meilleur avec le pembrolizumab qu'avec la chimiothérapie. L'actualisation des données après 5 ans de suivi, retrouve un bénéfice en survie globale toujours maintenu chez les deux populations, avec une durée de réponse supérieure à 2 ans chez 41% des patients [144].

Suite aux résultats encourageants de deux études de phase II de l'atezolizumab dans le carcinome urothélial avancé, en progression après une chimiothérapie à base de platines ; en faveur de réponses qui étaient durables et corrélées au niveau d'expression du PD-L1 [145, 146] ; une étude phase III a été menée comparant l'atezolizumab à une chimiothérapie (vinflunine, paclitaxel ou docetaxel), malheureusement, l'étude n'a pas réussi à atteindre son objectif principal de survie globale chez la population surexprimant le PD-L1 [IC2/3) [147].

Le nivolumab a été investigué également en deuxième ligne, dans des études de phase I et II, ayant objectivé un bénéfice clinique avec des réponses durables [148, 149]. Dans la plus large des deux études de phases II, le nivolumab avait montré une activité clinique intéressante indépendamment du statut PD-L1 [150].

L'association nivolumab et ipilimumab en deuxième ligne dans un essai de phase II ; a été étudié selon deux schémas posologiques différents. La bithérapie selon le schéma IPI1+NIVO3 a permis d'obtenir des réponses objectives chez 38% des patients contre 27% et 26% pour le schéma IPI3+NIVO1 et le nivolumab seul respectivement, avec une médiane de durée de réponse de 22 mois pour les 3 bras. Les effets indésirables de grade 3 et 4 étaient plus importants dans le bras IPI1+NIVO3, mais étaient globalement gérables [151].

Cancers digestifs

3. Œsophage

Maladie avancée

1ère ligne métastatique

3 études de phase III ont démontré la supériorité de l'association chimio-immunothérapie sur la chimiothérapie seule.

Keynote 590 : l'adjonction du pembrolizumab dans un essai de phase III à la dose de 200 mg au doublet 5 FU et cisplatine tous les 21 jours chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoide et/ou adénocarcinome de l'œsophage de stade IV (CPS : 10), améliore les 2 objectifs principaux : survie globale et survie sans progression [152].

CHECKMATE 648 : essai de phase III à 3 bras comparant le doublet 5 FU/cisplatine à l'association chimiothérapie et nivolumab à l'association nivolumab/ipilimumab, chez des patients avec carcinome épidermoide de l'œsophage métastatique [153].

Amélioration de la survie globale et de la survie sans progression pour le doublet de chimiothérapie et nivolumab (PD-L1 supérieur à 1%).

Amélioration de la survie globale sans impact sur la survie sans progression pour le doublet immunothérapie (PD-L1 supérieur à 1%).

L'étude ESCORT-1 : l'ajout du camrélizumab (anticorps anti-PD-L1) dans un essai de phase III à la dose de 200 mg à la chimiothérapie paclitaxel/cisplatine tous les 21 jours chez des patients avec carcinome épidermoide de l'œsophage avancé et/ou métastatique, améliore les 2 objectifs primaires de cet essai : survie globale et survie sans progression [154].

2ème ligne métastatique

KEYNOTE-181 : essai de phase III, objectivant une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression en intention de traiter pour les patients CPS : 10 porteurs d'un adénocarcinome ou carcinome épidermoide de l'œsophage stade IV, en faveur du pembrolizumab versus une chimiothérapie de deuxième ligne (docétaxel ou paclitaxel ou irinotécan) [155].

RATIONALE 302 : étude de phase III, qui démontre une amélioration de la survie globale, chez des patients avec carcinome épidermoide de l'œsophage stade IV (CPS :10), traités par le tislélizumab (anticorps anti-PD-L1) par rapport à une chimiothérapie de 2ème ligne (docétaxel, paclitaxel ou irinotécan) [156].

ATTRACTION-3 : l'actualisation à l'ASCO 2021 de cette étude de phase 3, a démontré une amélioration de la survie globale à 3 ans : 15,3% Vs 8,7%, en faveur du nivolumab par rapport à une chimiothérapie de 2ème ligne (docétaxel ou paclitaxel) [157], chez des patients présentant un carcinome épidermoide œsophagien de stade IV.

Au-delà de la 2ème ligne

L'étude ONO-4538 : phase 3 avec bénéfice en réponse objective, survie sans progression et survie globale pour le nivolumab à la dose de 3 mg/Kg toutes les 2 semaines par rapport au placébo, chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoide ou adénocarcinome de l'œsophage métastatique en progression après une 2ème ligne [158].

KEYNOTE 180 : amélioration de la réponse objective et de la durée de réponse dans une étude de phase II non randomisée testant le pembrolizumab à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines après échec de 2 lignes de chimiothérapie [159].

Maladie localisée

En adjuvant

CHECKMATE-577 : essai de phase 3 évaluant le nivolumab dans les adénocarcinomes ou carcinomes épidermoides de l'œsophage opérés après radiochimiothérapie concomitante type CROSS avec tumeur résiduelle : ypT1 ou ypN1 [160].

L'actualisation à l'ASCO GI 2022 démontre un dédoublement de la survie sans maladie à 3 ans : 22,4 mois Vs 11,0 mois.

4. Estomac

Maladie avancée

En première ligne

KEYNOTE -062 : dans cet essai de phase 3 à 3 bras chez des patients avec un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique surexprimant le PD-L1 [161].

Doublet 5 FU/cisplatine ou capécitabine/cisplatine Vs doublet/pembrolizumab Vs pembrolizumab seul.

Le pembrolizumab en monothérapie est non inférieur à la chimiothérapie concernant la survie globale pour des patients avec PD-L1 (CPS : 1) avec un bénéfice maximal si PD-L1 (CPS : 10). Par contre, l'association chimio-immunothérapie n'est pas supérieur à la chmiothérapie.

L'association pembrolizumab-chimiothérapie est en cours d'investigation dans l'étude KEYNOTE-859.

CHECKMATE 649 : étude de phase 3 à 3 bras, actualisée à l'ASCO GI 2022 pour les adénocarcinomes de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique.

Nivolumab (360 mg)/CAPOX ou nivolumab (240 mg)/FOLFOX Vs FOLFOX ou CAPOX Vs nivolumab-ipilimumab [162].

Bénéfice en taux de réponse et de la survie globale (surtout si PD-L1 : 1%) pour l'association chimiothérapie-nivolumab : NOUVEAU STANDARD.

KEYNOTE-811 : essai de phase 3 pour des adénocarcinomes gastriques surexprimant l'oncoprotéine HER2, comparant une bithérapie (5 FU/cisplatine ou CAPOX) associée au trastuzumab à la même combinaison plus du pembrolizumab [163].

Nette amélioration du taux de réponse : 74,4% Vs 51,9% ce qui a motivé une autorisation accélérée de la FDA en attendant les résultats de la survie sans progression et la survie globale.

En deuxième ligne

Deux études négatives : en survie globale et survie sans progression

KEYNOTE-061 : pembrolizumab versus paclitaxel [164].

JAVELIN 100 : avélumab (anticorps anti-PD-L1) en maintenance après une 1ère ligne par FOLFOX [165].

Au-delà de la deuxième ligne

ATTRACTION-2 : étude de phase 3 positive sur son critère principal, la survie globale qui est améliorée quel que soit le statut PD-L1 par le nivolumab versus placébo pour les adénocarcinomes gastriques ou de la jonction œso-gastrique en évolution après une deuxième ligne de chimiothérapie [166].

JAVELIN 300 : essai de phase 3 négatif comparant l'avélumab à une chimiothérapie par irinotécan ou paclitaxel chez des patients porteurs d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique progressifs après une deuxième ligne, que ça soit en survie globale ou en survie sans progression [167].

Maladie localisée

En péri-opératoire

NEONIPIGA : étude prospective de phase 2 concernant les adénocarcinomes gastriques localisés avec instabilité microsatellitaire en situation néo-adjuvante [168].

Association nivolumab-ipilimumab suivie d'une chirurgie puis du nivolumab en adjuvant.

Objectif principal atteint avec 59% de réponse pathologique complète.

Ceci soulève la question de la pertinence de la chirurgie chez les répondeurs à l'immunothérapie.

1. Voies biliaires

Maladie avancée

En 1ère ligne

TOPAZ-1 : essai de phase 3 comparant l'ajout du durvalumab (anticorps anti-PD-L1) au standard gemcitabine/cisplatine dans les cancers biliaires avancés [169].

Etude positive sur son critère principal, la survie globale avec une diminution du risque de décès de 20%.

2. Carcinome hépatocellulaire

Maladie avancée

En 1ère ligne

ImBRAVE 150 : premier essai de phase 3 montrant la supériorité de l'association atézolizumab (anticorps anti-PD-L1)/Bévacizumab sur le sorafénib pour les patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire avancé, avec un bénéfice statistiquement significatif tant en survie sans progression qu'en survie globale[170] . Ceci est confirmé par l'actualisation des données de survie globale à l'ASCO 2021 avec augmentation de l'amplitude de la survie globale : 19,2 mois Vs 13,4 mois.

Himalaya : étude de phase 3 à 3 bras comparant chez des patients avec carcinome hépatocellulaire avancé éligibles pour un traitement systémique: association durvalumab (anticorps anti-PD-L1)/ trémélimumab (anticorps anti-CTLA4) Vs sorafénib Vs durvalumab seul [171].

Essai positif pour son objectif principal qui est la survie globale mais sans impact sur la survie

sans progression pour l'association durvalumab/trémélimumab, avec 30% de survivants à 3 ans et une réduction du risque de décès de 22%.

En 2ème ligne

KEYNOTE 394 : essai de phase 3 contre placébo, démontrant un gain en survie globale pour des patients progressifs sous sorafénib ou chimiothérapie à base d'oxaliplatine et qui ont été traités par du pembrolizumab à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines [172].

Par contre le nivolumab a vu son FDA retirée en 2ème ligne, rappelons qu'il a été négatif en 1ère ligne versus le sorafénid dans l'étude CHECKMATE 459 [173].

1. Colon et rectum

Maladie avancée

1ère et 2ème lignes

L'instabilité microsatellitaire qui représente un marqueur « agnostique » en immunothérapie, représente 3,8% de tous les cancers évalués.

A savoir 15% des cancers colorectaux et 5% des tumeurs métastatiques.

KEYNOTE-177 : grand essai de phase 3 dédié à la population des cancers colorectaux métastatiques avec phénotype MSI-H [174].

Etude qui a comparé en 1ère ligne une chimiothérapie par FOLFOX ou FOLFIRI associée à une biothérapie : bévacizumab ou cétuximab au pembrolizumab.

Essai positif avec dédoublement de la survie sans progression qui passe de 8,2 mois dans le bras standard à 16,5 mois dans le bras expérimental. L'actualisation des données de la survie sans progression au congrès de l'ASCO 2021 confirme cette tendance.

CHECKMATE 142 : étude de phase 2 non randomisée avec 2 cohortes, une pour la 1ère ligne et une pour la 2ème ligne [175].

En 1ère ligne, l'association nivolumab/ipilimumab pour des patients avec cancer colorectal avancé MSI-H, assure 64% de taux de réponse objective et une médiane de survie sans progression de 14 mois. (Médiane de survie globale non encore atteinte)

En 2ème ligne, après échec d'une bithérapie, 79% des patients présentaient une réduction tumorale.

Maladie localisée

L'essai NICHE de phase 2, teste une association d'immunothérapie néo-adjuvante dans les adénocarcinomes coliques localisés MSI-H.

Le design de l'étude consiste en un cycle de nivolumab (3mg/kg) J1 et J15/ipilimumab (1mg/kg) J1, suivi d'une chirurgie radicale, il y avait 100% de réponses histologiques avec 60% de réponses pathologiques complètes [176].

2. Canal anal

Dans la KEYNOTE -028, le pembrolizumab objectivait 58% de taux de contrôle de la maladie dans les cancers du canal anal avec expression du PD-L1 [177].

Par contre, l'association nivolumab/ipilimumab, ne montrait pas un taux de contrôle satisfaisant, contrastant avec un profil de tolérance très médiocre.

1. Cancers tête et cou

Maladie métastatique ou en récidive inaccessible à un traitement locorégional

En 1ère ligne

KEYNOTE-048 : essai de phase 3 à 3 bras comparant le schéma standard 5FU/cisplatine/cétuximab (EXTREME) au pembrolizumab à l'association pembrolizumab/5 FU/cisplatine [178].

L'objectif primaire : survie globale et survie sans progression.

Bénéfice en survie globale pour le bras pembrolizumab pour les CPS 1 et de manière plus nette dans les CPS 20. Par contre, la différence était non significative pour la population totale quel que soit l'expression du PD-L1.

Le bras immuno-chimiothérapie était supérieur en termes de survie dans tous les sous-groupes (même les PD-L1 négatifs).

Le choix entre pembrolizumab et immuno-chimiothérapie chez les CPS 1 se fera en fonction de

l'état général du patient, sa charge tumorale et sa symptomatologie.

CHECKMATE 651 : étude de phase 3 comparant l'association nivolumab/ipilimumab au schéma classique EXTREME.

Le bras expérimental n'amélore pas significativement la survie globale par rapport au bras chimiothérapie-cétuximab [179].

Parallèlement, on note une amélioration de la survie globale et des réponses plus durables pour les CPS 20 ou CPS 1.

KESTREL : essai de phase 3 à 3 bras comparant le durvalumab seul au bras standard EXTREME à l'association durvalumab/trémélimumab [180].

Selon les premiers résultats divulgués en Février 2021, l'étude n'a pas atteint son critère de jugement principal, puisqu'elle n'a pas démontré la supériorité en survie globale du durvalumab par rapport au schéma EXTREME chez les patients exprimant fortement le PD-L1.

En 2ème ligne

CHECKMATE 141 : étude de phase 3 chez des patients en progression après exposition aux sels de platine, qui compare le nivolumab à la dose de 3mg/kg toutes les 2 semaines à une chimiothérapie de 2ème ligne (méthotrexate ou docétaxel ou cétuximab) [181].

Etude positive pour son critère de jugement principal avec amélioration de la survie globale de 7,5 mois Vs 5,1 mois.

Une actualisation récente des données de survie globale confirme la tendance en faveur du nivolumab.

HAWK : essai de phase 2 non randomisé qui objective chez des patients en progression après une chimiothérapie à base de sels de platine, l'intérêt du durvalumab à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines avec des taux de réponse objective très satisfaisant pour une population avec un minimum de 25% d'expression du PD-L1 [182].

Toxicite des nouvelles immunotherapies

Toxicité des anti-CTLA4 : 70% des patients traités par Ipilimumab ont présenté des effets indésirables liés à l'immunité (EILI) tous grades confondus, essentiellement des rashs cutanés et de la diarrhée [183]. Les autres toxicités auto-immunes concernent surtout le système endocrinien (hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne, insuffisance hypophysaire). On observe également des hépatites, des pancréatites, des néphrites, des neuropathies.

Toxicité des anti-PD1/PD-L1 : la fréquence des EILI lors des traitements par anti-PD1 et anti-PD-L1 est moins importante qu'avec les anti-CTLA4 [184, 185]. Le profil des toxicités entre anti-PD-1 et anti-PD-L1 est globalement similaire avec cependant l'absence de pneumopathies sévères sous anti-PD-L1. Les EILI les plus fréquemment observés sont l'asthénie, les rashs cutanés, le prurit et les diarrhées. Les EILI graves (grades 3 et 4) sont l'asthénie, les pneumopathies et l'élévation des transaminases restent rares.

Facteurs predictifs de reponse aux nouvelles immunotherapies

En plus du niveau d'expression de PD-L1 qui est associé à un meilleur taux de réponse aux anti-PD1 ou PD-L1, il existe d'autres facteurs liés au microenvironnement péritumoral, ainsi, la réponse lymphocytaire Th1 cytotoxique et la présence de TLS (tertiary lymphoid structures, structures lymphoides tertiaires) sont de bon pronostic, tandis qu'une réponse Th2, Th17, les lymphocytes T régulateurs (LTreg) et les macrophages associés aux tumeurs et cellules dendritiques plasmocytoides apparaissent de mauvais pronostic [186].

Immunogenicite de la chimiotherapie

Certains cytotoxiques comme la doxorubicine, l'oxaliplatine et le cyclophosphamide peuvent induire une mort immunogène (MI) des cellules cancéreuses. Des cellules tumorales exposées in vitro par la doxorubicine ont un pouvoir de vaccination antitumorale in vivo chez des souris immunocompétentes. Cette MI apoptotique induite par la doxorubicine et l'oxaliplatine est dépendante du système immunitaire car efficace dans des modèles murins immunocompétents contrairement aux modèles immunodéficients. La qualité de l'infiltrat lymphocytaire tumoral est pronostique de la réponse clinique chez les patients traités par oxaliplatine pour un cancer colorectal et par anthracyclines pour un cancer du sein [187].

Cancer et immunodepression

Immunodepression acquise

Transplantation et immunosuppresseurs : les thérapies immunosuppressives ont permis une amélioration de l'espérance de vie des patients en diminuant le risque de rejet aigu. Cependant, l'augmentation de l'incidence des cancers est une complication désormais bien démontrée de la transplantation et les dernières données épidémiologiques montrent en effet que les patients transplantés ont un surrisque de cancer d'un facteur 2 à 4 par rapport à la population générale [188, 189].

Infection par le VIH : A l'ère des thérapies antirétrovirales, on assiste à une amélioration de l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH, associés à une modification des causes de décès avec, notamment, une diminution des décès en rapport avec une immunodépression sévère et une augmentation des décès d'origine néoplasique [190]. Malgré la restauration immunitaire quantitative en CD4, le risque de cancer est augmenté, indiquant qu'il persiste un déficit immun chez ces patients. Ainsi, comme pour les patients transplantés, ces patients ont un sur risque de cancer d'un facteur de 2 à 3 par rapport à la population générale.

Comment prendre en charge le cancer chez l'immunodeprime

Prévention et dépistage : limiter les facteurs de risque associés en insistant sur le sevrage tabagique, ainsi que les dépistages organisés, notamment pour le cancer du sein et le cancer colorectal. Ils existent d'autres recommandations parmi lesquelles on peut citer le dépistage des cancers cutanés chez les patients transplantés nécessitant un suivi dermatologique au moins annuel. Un changement du traitement immunosuppresseur chez les patients transplantés peut également être entrepris en remplaçant les inhibiteurs de la calcineurine par un inhibiteur de mTOR comme le sirolimus [191], et ce pour réduire le risque de second cancer cutané observée dans cette situation.

Bases thérapeutiques : d'abord l'amélioration du statut immunitaire, la restauration immunitaire peut parfois permettre de contrôler ou de mettre en rémission complète certains cancers, par exemple le sarcome de Kaposi ou certains lymphomes. Les patients immunodéprimés étant exclus des essais thérapeutiques, leur prise en charge doit suivre celle de la population générale, en prenant en compte les risques d'interactions médicamenteuses et les comorbidités telles que les infections opportunistes [192].

Conclusion

L'immunothérapie antitumorale est entrée dans une ère majeure en dépassant la simple preuve de concept et en devenant une classe thérapeutique de premier plan, caractérisée par de longues durées de réponse, notamment pour les tumeurs avec un fort taux de mutations (mélanomes,

CNPC, rein, vessie). Du fait de la complexité des voies de régulation, d'induction, d'activation et de maintien des réponses immunitaires, les molécules en développement sont nombreuses, et leur association représente des perspectives prometteuses.

Le principal défi de ces prochaines années va être de définir comment utiliser ces immunothérapies et pour quels patients du fait de leur « toxicité économique ».

Références

[1]: Gougis P, Thibault C, Teixeira L. Immunology and cancer. Oncologie 2015, 17:335.

[2]: de Guillebon E, Tartour E. Antitumor Immunity (Mechanism, Immunoediting, Immunosureveillance). Oncologie 2015, 17: 337-344.

[3]: Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol 2002, 3:991-998.

[4]: Alexandroff AB, Nicholson S, Patel PM, et al. Recent advances in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in bladder cancer. Immunotherapy 2010, 2:551-60.

[5]: Biot C, Rentsch CA, Gsopner JR, et al. Preexisting BCG-specific T cells improve intravesical immunotherapy for bladder cancer. Sci Transl 2012, 4:137-72.

[6]: Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011, 144:646-674.

[7]: Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. IFNgamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. Nature 2001, 410:1107-1111.

[8]: Bui JD, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance, immunoediting and inflammation independent or interdependent processes? Curr Opin Immunol 2007, 19:203-208.

[9]: Gatti RA, Good RA. Occurrence of malingnancy in immunodeficiency diseases: a literature review. Cancer 1971, 28:89-98.

[10]: Rabin KR, Whitlock JA. Maligna,cy in children with trisomy 21. The Oncologist 2009, 14: 164-173.

[11]: London NJ, Farmery SM, Will EJ, et al. Risk of neoplasia in renal transplant patients. Lancet 1995, 346:403-406.

[12] : Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, et al. Revesible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. N Eng J Med 1993, 328:1317-1321.

[13]: Dantal J, Souillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. N Eng J Med 2005, 352:1371-1373.

[14] : Carcelain G, Rouas-Freiss N, Zorn E, et al. In situ T-cell responses in a primary regressive melanoma and subsequent metastases: a comparative analysis. Int J Cancer 1997, 72: 241-247.

[15]: Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. N Eng J Med, 366: 925-931.

[16] : Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells whithin human colorectal tumors predict clinical outcome. Science 2006, 313:1960-1964.

[17] : Dieu-Nosjean M-C, Antoine M, Danel C, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. J Clin Oncol 2008, 26:4410-4417.

[18] : Tarour E, Fossiez F, Joyeux I, et al. Interleukin 17, a T-cell-derived cytokine, promotes tumoigenicity of human cervical tumors in nude mice. Cancer Res 1999, 59:3698-3704.

[19] : Benchetrit R, Ciree A, Vives V, et al. Interleukin 17 inhibits tumor cell growth by means of a T-cell-dependent mechanism. Bllod 2002, 99: 2114-2121.

[20]: Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rec Cancer 2012, 12: 298-306.

[21]: Badoual C, Hans S, Fridman WH, et al. Revisiting the progonostic value of regulatory T cells in patients with cancer. J Clin Oncol, 27:e5-e6; author reply e7.

[22]: Delahaye NF, Rusakiewicz S, Martins I, et al. Alternatively spliced NKp30 isoforms affect prognosis of gastrointestinal stromal tumors. Nat Med 2011, 17:700-707.

[23] : Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2015, 16:257-265.

[24] : Calmels B. Immunologie et cancer : mécanismes d'échappement tumoraux. Oncologie 2004, 6 : 525-533.

[25]: Algarra I, Collado A, Garrido F. Altered MHC class I antigens in tumors. Int J Clin Lab Res 1997, 27:95-102.

[26]: Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of »tumor escape » phenotypes. Nat Immunol 2002, 3:999-1005.

[27] : Hicklin DJ, Wang Z, Arienti F, et al. Beta2-Microglobulin mutations, HLA class I antigen loss, and tumor progression in melanoma. J Clin Invest 1998, 101:2720-2729.

[28] : Korkolopoulou P, Kaklamanis L, Pezzella F, et al. Loss of antigen-presenting molecules (MHC class I and TAP-1) in lung cancer. Br J Cancer 1996, 73:148-153.

[29] : de Vries TJ, Fourkour A, Wobbes T, et al. Heterogenous expression of immunotherapy andidate proteins gp100, MART-1, and tyrosinase in human melanoma cell lines and in human melanocytic lesions. Cancer Res 1997, 57:3223-3229.

[30]: Schreiber H, Wu TH, Nachman J, et al. Immunodominance and tumor escape. Semin Cancer Biol 2002, 12:25-31.

[31]: Landowski TH, Qu N, Buyuksal I, et al. Mutations in the Fas antigen in patients with multiple myeloma. Blood 1997, 90:4266-4270.

[32]: Shin MS, Park WS, Kim SY, et al. Alterations of Fas (Apo-1/CD95) gene in cutaneous malignant melanoma. Am J Pathol 1999, 154:1785-1791.

[33]: Hersey P, Zhang XD. How melanoma cells evade trail-induced apoptosis. Nat Rev Cancer 2001, 1:142-150.

[34]: Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemotopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. Nature 1988, 335:440-442.

[35] : Oyama T, Ran S, Ishida T, et al. Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor-kappa B activation in hemopoietic progenitor cells. J Immunol 1998, 160:1224-1232.

[36] : Ludewig B, Graf D, Gelderblom HR, et al. Spontaneous apoptosis of dendritic cells in efficiently inhibited by TRAP (CD40-ligand) and TNF-alpha, but strongly enhanced by interleukin-10. Eur J Immunol 1995, 25:1943-1950.

[37] : Huang M, Stolina M, Sharma S, et al. Non-small cell lung cancer cyclooxygenase-2-dependent regulation of cytokine balance in lymphocytes and macrophages: up-regulation of interleukin 10 and down-regulation of interleukin 12 production. Cancer Res 1998, 58:1208-1216.

[38] : Gorsch SM, Memoli VA, Stukel TA, et al. Immunohistochemical staining for transforming growth factor beta 1 associates with disease progression in human breast cancer. Cancer Res 1992, 52:6949-6952.

[39]: Chen W, Frank ME, Jin W, et al. TGF-beta released by apoptotic T cells contributes to an immunosuppressive milieu. Immunity 2001, 14:715-725.

[40] : Fontana A, Frei K, Bodmer S, et al. Transforming growth factor-beta inhibits the generation of cytotoxic T cells in virus-infected mice. J Immunol 1989, 143:3230-3234.

[41]: Gorelik L, Flavell RA. Immune-mediated eradication of tumors through the blockade of transforming growth factor-beta signaling in T cells. Nat Med 2001, 7:1118-1122.

[42]: Kantoff PW, Higano CS, Shore N, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration Resistant Prostate Cancer. N Eng J Med 2010, 363;5.

[43] : Champiat S, Marabelle A. Immune Checkpoints as a Target Treatment. Oncoclogie 2015, 17 : 354-371.

[44]: Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology : The Cancer-Immunity Cycle. Immunity 2013, 39:1-10.

[45]: Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012, 12:252-264.

[46] : Topalian SL, Hodi FS, Brahmer LR, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. N Engl J Med 2012, 366:2443-2454.

[47] Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(5):522-530

[48] Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017;377(19):1824-1835.

[49] Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(11):1465-1477.

[50] Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018;378(19):1789-1801.

[51] Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):643-654.

[52] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320-330.

[53] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2020;38(33):3937-3946.

[54] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015;373(1):23-34.

[55] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2017;377(14):1345-1356.

[56] Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial [published correction appears in Lancet Oncol. 2018 Dec;19(12):e668] [published correction appears in Lancet Oncol. 2018 Nov;19(11):e581]. Lancet Oncol. 2018;19(11):1480-1492.

[57] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2019;381(16):1535-1546.

[58] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015;372(26):2521-2532.

[59] Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet. 2017;390(10105):1853-1862.

[60] Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019;20(9):1239-1251.

[61] Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in Lancet. 2020 Aug 15;396(10249):466]. Lancet. 2020;395(10240):1835-1844.

[62] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [published correction appears in N Engl J Med. 2010 Sep 23;363(13):1290]. N Engl J Med. 2010;363(8):711-723.

[63] Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(4):375-384.

[64] Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. J Clin Oncol. 2018;36(4):383-390.

[65] Maubec E, Boubaya M, Petrow P, et al. Phase II Study of Pembrolizumab As First-Line, Single-Drug Therapy for Patients With Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. J Clin Oncol. 2020;38(26):3051-3061.

[66] Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguin N, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629). J Clin Oncol. 2020;38(25):2916-2925.

[67] Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379(4):341-351.

[68] Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2020;21(2):294-305.

[69] Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):848-857.

[70] Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2016;374(26):2542-2552.

[71] Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. J Clin Oncol. 2019;37(9):693-702.

[72] Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(10):1374-1385.

[73] Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. J Immunother Cancer. 2018;6(1):7.

[74]D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(9):e180077.

[75]D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. J Immunother Cancer. 2021;9(7):e002646.

[76] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 123–135.

[77] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627–1639

[78] Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. Lancet 2016; 387: 1540–1550.

[79] Herbst R, Garon E, Kim D-W et al. OA03.07 KEYNOTE-010: durable clinical benefit in patients with previously treated, PD-L1-expressing NSCLC who completed pembrolizumab. J Thoracic Oncol 2017; 12: S254–S255

[80] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer

(OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017; 389: 255–265.

[81] Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823–1833

[82] Brahmer J, Rodrı ´guez-Abreu D, Robinson A et al. OA 17.06 updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab vs platinum-based chemo therapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS 50%. J Thorac Oncol 2017; 12: S1793–S1794

[83] Lopes G, Wu Y-L, Kudaba I et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. J Clin Oncol 2018; 36(18 Suppl): LBA4

[84] Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 376: 2415–2426

[85] David Spigel et al. IMpower110: Interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment in PD-L1 selected NSCLC. Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394

[86] Ahmet Sezer et al.. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial February 2021. The Lancet 397(10274):592-604. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00228-2

[87] N. A. Rizvi et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer: MYSTIC Annals of Oncology, Volume 29, 2018 Supplement 10. doi:10.1093/annonc/mdy493

[88]Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078–2092

[89] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic non-squamous NSCLC. N Engl J Med 2018; 378: 2288–2301

[90] Papadimitrakopoulou V, Cobo M, Bordon R et al. IMPOWER132: PFS and safety results with 1L atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC. IASLC World Conference on Lung Cancer 2018; abstr OA05.07.

[91] West H, McCleod M, Hussein M et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 924–937

[92]Paz-Ares LG, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2040–2051

[93] Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I et al. Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous NSCLC (IMpower131): results from a randomized phase III trial. J Thorac Oncol 2020; 15: 1351–1360

[94] Ramalingam SS, Hellmann MD, Awad MM et al. Abstract CT078: tumor mutational burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in first-line (1L) non-small cell lung cancer (NSCLC): identification of TMB cutoff from CheckMate 568. Cancer Res 2018; 78: CT078

[95] Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition, 1–241.

[96] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2019; 381: 2020–2031.

[97] Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III

NSCLC: an update from the PACIFIC trial. J Clin Oncol. 2021;39(suppl 15):8511.

[98] Felip E, Altorki N, Zhou C, Csoszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, } Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McCleland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H. IMpower010 Investigators. 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. 2021 Sep 17;S0140-6736(21)02098-5. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5. Epub ahead of print. Erratum in: Lancet. 2021 Sep 23; PMID: 34555333.

[99]Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Nivolumab (NIVO) þ platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment (tx) for resectable (IB-IIIA) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase 3 CheckMate 816 trial [abstract]. Proceedings of the 112th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. 2021 April 10-15. Philadelphia (PA): AACR; 2021.

[100] Horn L et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;379(23):2220-9.

[101] Reck M et al. IMpower133: updated overall survival (OS) analysis of firt-line (1L) atezolizumab (atezo). ESMO 2019: abstr. 1736O.

[102] Paz-Ares L et al. Overall survival with durvalumab plus etoposide-platinum in first-line extensive-stage SCLC: results from the CASPIAN study. WCLC 2019: abstr. PL02.11

[103] Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study. J Clin Oncol. 2020;38(21):2369-2379

[104] 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;21(10):1353-1365.

[105] Reck M et al. LBA5. Efficacy and safety of nivolumab (nivo)

monotherapy versus chemotherapy (chemo) in recurrent small cell lung cancer (SCLC): Results from CheckMate 331. Ann Oncol 2018;29 (suppl 10): mdy511.004

[106] Pujol JL et al. A randomized non-comparative phase II

study of anti-programmed cell death-ligand 1 atezolizumab or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: results from the IFCT-1603 trial. J Thorac Oncol 2019;14(5):903-13

[107] Peters S, Pujol JL, Dafni U, et al. LBA84 consolidation ipilimumab and nivolumab vs observation in limited stage SCLC after chemo radiotherapy: results from the ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. Ann Oncol. 2020;31:S1211

[108] Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. New Engl J Med 2020; 382: 810-821.

[109]Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2020; 396: 1817-1828.

[110] Rugo HS, Cortes J, Cescon DW, et al: KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer. ESMO Congress 2021. Abstract LBA16. Presented September 19, 2021.

[111] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al: Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. New Engl J Med 2018; 379: 2108-2121.

[112] Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab for Early Triple-

Negative Breast Cancer. New Engl J Med 2022; 386: 556-567.

[113] Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, et al: KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for metastatic TNBC. Ann Oncol 2021; 32: S1289-S1290.

[114] Miles D, Gligorov J, André F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol 2021; 32: 994-1004.

[115] Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al: Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med 2022; 386: 437-448.

[116] O'Mally 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; 40: 752-761.

[117] Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti–Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair–Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020; 6(11):1766–1772.

[118] Colombo N, Dubot C, Larusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med 2021; 385:1856-1867.

[119] Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2019; 37(17):1470-1478.

[120] Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2021;385:683-694

[121] Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; 21: 1563-1573.

[122] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2019; 380: 1116-1127

[123] Rini B, Plimack R, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4500).

[124] Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:1289-1300

[125] Rini BI, Powles T, Atkins MB, et al. IMmotion151 Study Group. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2019; 393:2404-2415.

[126] Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, et al. Final Overall Survival and Molecular Analysis in IMmotion151, a Phase 3 Trial Comparing Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Patients with Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. JAMA Oncol. Published online December 23, 2021.

[127] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2019; 380:1103-1115

[128] Haanen J, Larkin J, Choueiri TK, et al. Efficacy of avelumab + axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 4574-4574.

[129] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in

Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018; 378:1277-1290.

[130] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20:1370-1385.

[131] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S678-S724.

[132] Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021; 384: 829–841.

[133] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015; 373:1803-1813.

[134] Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. Cancer. 2020 Sep 15;126(18):4156-4167.

[135] Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2021;22(7):919-930.

[136] Balar AV, Kulkarni GS, Uchio EM, et al Keynote 057: Phase II trial of Pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with high-risk (HR) nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus calmette-guérin (BCG). J Clin Oncol. 2019;37(7):350-350.

[137] Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Jun 3;384(22):2102-2114.

[138] Galsky MD, Arranz Arija JA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): A multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2020 ; 395(10236): 1547-1557

[139] Galsky MD, Bamias A, Arranz Arija JA, et al. Atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma : Clinical outcomes by PD-L1 status in cisplatin-ineligible patients from the phase III IMvigor130 study. J Clin Oncol. 2021; 39(6): 434-434.

[140] Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017;389(10064):67-76.

[141] Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1218-1230.

[142] Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(16):1797-1806.

[143] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017;376(11):1015-1026.

[144] Bellmunt J, Necchi A, de Wit R, et al. Pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC): 5-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. J Clin Oncol. 2021;39(15): 4532-4532.

[145] Hoffman-Censits JH, Grivas P, van der Heijden MS, et al. IMvigor 210, a phase II trial of atezolizumab (MPDL3280A) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). J Clin Oncol. 2016;34(2): 355-355.

[147] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10031):1909-1920.

[148] Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10122):748-757.

[149] Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(11):1590-1598.

[150] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(3):312-322.

[151] Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, et al. Nivolumab Alone and With Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma: CheckMate 032 Nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results. J Clin Oncol. 2019;37(19):1608-1616.

[152] Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021 Aug 28;398(10302):759-771

[153]Yuichiro Doki, Jaffer A. Ajani, Ken Kato, Jianming Xu, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2022; 386:449-462

[154] Jing Huang , Jianming Xu , Yun Chen , Wu Zhuang, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2020 Jun;21(6):832-842.

[155] Takashi Kojima , Manish A Shah , Kei Muro , Eric Francois et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol 2020 Dec 10;38(35):4138-4148.

[156] Lin Shen, Ken Kato, Sung-Bae Kim, Jaffer A. Ajani, et al. RATIONALE 302: Randomized, phase 3 study of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma. Meeting Abstract | 2021 ASCO Annual Meeting I.

[157] Keisho Chin, Ken Kato, Byoung Chul Cho, Masanobu Takahashi, et al. Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase III study of nivolumab (Nivo) in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. Meeting Abstract | 2021 ASCO Annual Meeting I.

[158] Yoon-Koo Kang, Taroh Satoh, Min-Hee Ryu, Yee Chao, Ken Kato, et al. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (AGC): A double-blinded, randomized, phase III trial. Meeting Abstract | 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium.

[159] Manish A. Shah, Takashi Kojima, Daniel Hochhauser, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the EsophagusThe Phase 2 KEYNOTE-180 Study. JAMA Oncology April 2019 Volume 5, Number 4.

[160] Ronan J. Kelly, Jaffer A. Ajani, Jaroslaw Kuzdzal, M.D., Thomas Zander, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med 2021; 384:1191-1203.

[161] Kohei Shitara, Eric Van Cutsem, Yung-Jue Bang, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric CancerThe KEYNOTE-062

Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(10):1571-1580.

[162] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastrooesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):27-40.

[163] Yelena Y Janjigian , Akihito Kawazoe , Patricio Yañez , Ning Li, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. Nature. 2021Dec ;600(7890) : 727-730.

[164] Charles S. Fuchs, Mustafa Özgüroğlu, Yung-Jue Bang, Maria Di Bartolomeo, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated patients with PD-L1–positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC): Update from the phase III KEYNOTE-061 trial. Meeting Abstract | 2020 ASCO Annual Meeting I.

[165] Markus Moehler , Mikhail Dvorkin , Narikazu Boku , Mustafa Özgüroğlu, et al. Phase III Trial of Avelumab Maintenance After First-Line Induction Chemotherapy Versus Continuation of Chemotherapy in Patients With Gastric Cancers: Results From JAVELIN Gastric 100. J Clin Oncol 2021 Mar 20;39(9):966-977.

[166] Li-Tzong Chen , Taroh Satoh , Min-Hee Ryu , Yee Chao, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. Gastric Cancer 2020 May;23(3):510-519.

[167] Y-J Bang , E Yañez Ruiz , E Van Cutsem , K-W Lee, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. Ann Oncol 2018 Oct 1;29(10):2052-2060.

[168] Thierry Andre, David Tougeron, Guillaume Piessen, Christelle De La Fouchardière, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in patients (pts) with localized microsatellite instability-high (MSI)/ mismatch repair deficient (dMMR) oeso-gastric adenocarcinoma (OGA): The GERCOR NEONIPIGA phase II study. Meeting Abstract | 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium

[169] Do-Youn Oh, Aiwu Ruth He, Shukui Qin, Li-Tzong Chen, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. Nejm Evidence. June 2O22.

[170] Richard S. Finn, Shukui Qin, Masafumi Ikeda, Peter R. Galle, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382:1894-1905

[171] Ghassan K. Abou-Alfa, Stephen Lam Chan, Masatoshi Kudo, George Lau, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. Meeting Abstract | 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium

[172] Shukui Qin, Zhendong Chen, Weijia Fang, Zhenggang Ren, et al. Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase 3 KEYNOTE-394 study. Meeting Abstract | 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium

[173] Thomas Yau , Joong-Won Park , Richard S Finn , Ann-Lii Cheng et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022 Jan;23(1):77-90.

[174] T. André, K.-K. Shiu, T.W. Kim, B.V. Jensen, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 2020;383:2207-18.

[175] Heinz-Josef Lenz , Eric Van Cutsem , Maria Luisa Limon , Ka Yeung Mark Wong, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. J Clin Oncol 2022 Jan 10;40(2):161-170.

[176] Myriam Chalabi , Lorenzo F Fanchi , Krijn K Dijkstra , José G Van den Berg , et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. Nat Med 2020 Apr;26(4):566-576.

[177] Hyun Cheol Chung , Sarina A Piha-Paul, Jose Lopez-Martin, Jan H M Schellens, et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy: Results From the KEYNOTE-028. J Thorac Oncol 2020 Apr;15(4):618-627.

[178] Barbara Burtness , Kevin J Harrington , Richard Greil , Denis Soulières ,et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928.

[179] A. Argiris1, K. Harrington, M. Tahara , R.L. Ferris, et al. Nivolumab (N) + ipilimumab (I) vs EXTREME as first-line (1L) treatment (tx) for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): Final results of CheckMate 651. Annals of oncology, VOLUME 32, SUPPLEMENT 5, S1310-S1311, SEPTEMBER 01, 2021.

[180] Seiwert TY, Weiss J, Baxi SS, et al. A phase 3, randomized, open-label study of first-line durvalumab (MEDI4736) ± tremelimumab versus standard of care (SoC; EXTREME regimen) in recurrent/metastatic (R/M) SCCHN: KESTREL. J Clin Oncol. 2016;34(suppl 15):TPS6101.

[181] R.L. Ferris, G. Blumenschein, Jr., J. Fayette, J. Guigay, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2016;375:1856-67.

[182] Dan P Zandberg , Alain P Algazi , Antonio Jimeno , James S Good, et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with ≥25% tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. Eur J Cancer 2019 Jan;107:142-152.

[183]: Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012, 30: 2691-2697.

[184] : Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature 2014, 515: 563-567.

[185]: Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. N Engl J Med 2013, 369: 134-144.

[186]: Patsouris A, Bendriss-Vermare N. Prognostic and Predictive Response Factors to Immunotherapies (TILs, TAM). Oncologie 2015, 17: 397-401.

[66]: Michels J, Yamasaki T, Apetoh L. Immunogenicity of Chemotherapy. Oncologie 2015, 17:345-353.

[187]: Hoover r, Fraumeni JF. Risk of cancer in renal-transplant recipients. Lancet Lond Engl 1973, 2: 55-57.

[188]: Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ tranplant recipients. JAMA 2011, 306: 1891-1901.

[189]: Spano JP, Costagliola D, Katlama C, et al. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. J Clin Oncol 2008, 26: 4834-4842.

[190] : Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. TUMORAPA Study Group. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. N Engl J Med 2012, 367: 329-339.

[191] : Gobert A, Spano JP. Cancer and Immune Suppression : from Epidemiology to Therapeutic Challenges. Oncologie 2015, 17: 390-396.

[192] : Loirat D, Le Tourneau C. Anti-Cancer Immunotherapy : Immunomdulating Agents in Clinical Development. Oncologie 2015, 17 : 379-389.

Principes de la stratégie thérapeutique en cancérologie

A. Kahlain

Professeur en Oncologie Radiothérapie, Casablanca

La stratégie se définit comme l'art de faire évoluer des moyens de lutte avec un plan d'actions coordonnées vis-à-vis d'une situation donnée.

La stratégie dite thérapeutique est la conduite optimale des outils à notre disposition pour lutter contre une maladie déclarée. Dans le domaine de la cancérologie, la stratégie émane des armes thérapeutiques disponibles mais surtout de la maladie à traiter, maladie caractérisée essentiellement par son génie évolutif, par l'état des lieux de l'avancement de la maladie et par la réactivité de cette dernière vis-à-vis des moyens mis en œuvre. L'objectif essentiel est d'adapter les moyens thérapeutiques afin d'améliorer les résultats en termes de survie et de qualité de survie.

Cet objectif ne peut se concevoir qu'en présence d'une équipe multi-disciplinaire d'expériences menée par un stratège dont le souci majeur est de gagner un « pari » avec le maximum d'efficacité et le minimum de séquelles possibles.

I- Rappels fondamentaux

A- Les armes thérapeutiques

Il est reconnu qu'on oppose les traitements dits loco-régionaux (chirurgie-radiothérapie) aux traitements à visée générale dont le chef de file est la chimiothérapie et accessoirement l'hormonothérapie.

Très succinctement, la chirurgie, quant elle est possible, a l'immensemérite d'emporter ou de réduire le tissu tumoral, elle participe à l'établissement des facteurs pronostiques, en particulier histologiques. La radiothérapie a le privilège de réduire, voire de détruire le tissu tumoral mais se trouve confrontée à la radio-sensibilité tumorale, l'extension tumorale et les éventuelles séquelles iatrogènes, heureusement de moins en moins fréquentes en raison des développements technologiques. La chimiothérapie possède l'avantage indéniable d'agir par voie générale et accède pratiquement à tous les tissus atteints ou probablement atteints. Les résultats acquis antérieurement sur la maladie métastatique ont permis par la philosophie «qui peut le plus peut le moins», de faire découvrir les notions de chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante.

L'hormonothérapie n'exerce son effet que sur des cellules dotées de récepteurs destinés à la fixer. La majorité des cancers des glandes endocrines sont différenciés et sont donc, à un degré variable capable de réagir aux stimulations hormonales. Les traitements hormonaux vont donc selon leur actions, stimuler ou ralentir la prolifération des tissus sur lesquels elles agissent.

Par ailleurs, tout organisme multicellulaire est doté d'un système immunologique qui a pour but de le défendre contre l'intrusion d'organismes étrangers. L'immunothérapie a pour but de stimuler les moyens de défense de l'organisme. Cette approche date de plusieurs décennies, les résultats tardent a voir le jour de façon indiscutable bien que de réels progrès soient présents dans différents domaines comme l'immunologie cellulaire, le contrôle de la prolifération cellulaire, la thérapie génique et les thérapies ciblés. Les progrès de thérapies ciblées dont l'exemple manifeste est le cancer du sein, mettent en valeur des approches nouvelles avec des complexités accrues tant dans le domaine biologique qu'anatomo-pathologique.

Les autresméthodes thérapeutiques : réanimation hémato - cancérologique, dieto-thérapie et les traitements anti-infectieux et psycho-fonctionnels interviennent le plus souvent après la mise en

place de la stratégie de base et ce en fonction des différentes situations cliniques.

B- Génie évolutif de la maladie

Chaque maladie doit bénéficier d'une stratégie adaptée en fonction de l'évolution et de l'évolutivité de la maladie. Le problème essentiel est d'apprécier le potentiel métastatique de la tumeur et ce grâce aux facteurs de pronostics cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques. En présence d'un potentiel métastatique estimé faible ou nul, le traitement loco régional est susceptible d'entraîner la guérison, le traitement systémique n'étant pas de mise impérativement. Quand le potentiel métastatique est élevé, un traitement systémique s'impose, le pronostic étant plus lié aux rechutes et ou l'apparition de métastases ultérieures.

C- Bilan pré-thérapeutique

Les stratégies aboutissent à l'application de protocoles dont l'émanation résulte des différentes expériences et essais thérapeutiques. La stratégie est basée globalement sur le bilan dit pré-thérapeutique, bilan qui permet d'évaluer un état des lieux de la tumeur et de l'hote.

L'extension est appréciée selon des critères précis détaillant les caractéristiques de la tumeur, des extensions ganglionnaires et métastatiques aboutissant à la fameuse classification TNM. En ce qui concerne l'hote, les classifications de l'OMS permettent du juger de la capacité du malade à pouvoir bénéficier des traitements proposés.

D- Bases de la stratégie thérapeutique Idéalement, la stratégie résulte d'un consensus où

interviennent plusieurs spécialistes. Pratiquement la stratégie est orientée en fonction des situations cliniques qui peuvent être répertorié dans des situations différentes :

- Une maladie loco-régionale extirpable chirurgicalement
- Une maladie loco-régionale non extirpable chirurgicalement
- Une maladie évoluée disséminée à distance
- Une maladie évolutive
- Une maladie en phase terminale

La décision de la mise en place d'une stratégie repose sur des éléments tel que les facteurs pronostiques, les objectifs thérapeutiques, l'environnement socio-économique, les technologies disponibles et les attentes du malades et/ou de sa famille. Tout en sachant que les grandes orientations peuvent varier dans le temps et l'espace en fonction du terrain, des objectifs et des attentes.

II- Maladie loco-régionale extirpable chirurgicalement

Le traitement chirurgical est entrepris en premier lieu leplus souvent, il permetd'extirperla tumeur avec ses probables extensions. La meilleure connaissance de la maladie cancéreuse a permis d'appréhender la notion de maladie résiduelle infra-clinique, le plus souvent ganglionnaire, qu'il faut traiter. Deux questions se posent en post - opératoire: Qui traiter ?

Comment traiter la maladie supposée résiduelle ?

Qui traiter ? Tous les malades pour lesquels l'évolution ultérieure est entachée par le risque de récidive et/ou métastatique. A ce titre, les facteurs dits de pronostic, en particulier histologiques (atteinte d'une musculeuse, envahissement ganglionnaire, embole vasculaire, recoupe non saine, ...) et/ou biologiques (persistance d'un taux élevé de marqueurs tumoraux) doivent être pris en considération, tout en n'oubliant pas l'état général du patient et l'espérance de vie.

Les options de traitement sont évolutifs selon l'expérience et les connaissances acquises. L'exemple le plus démonstratif à ce sujet est représentée par les recommandations à propos du cancer du sein. La question «Qui doit bénéficier de chimiothérapie – adjuvante ? » doit être posée autrement «Qui ne doit pas bénéficier de la chimiothérapie – adjuvante ? ». Question dominée par la meilleure connaissance des notions de risques métastatiques à distance.

Comment traiter? En pratique courante, le traitement post-loco-régional est orienté par l'histoire naturelle de la maladie cancéreuse et

de la chimio-sensibilité. L'évolution d'une tumeur lymphophile avec un drainage ganglionnaire reconnu, impose l'adjonction d'une irradiation à dose prophylactique, tel est le cas du cancer du sein. La maladie probable à distance est du domaine du traitement systémique.

En cas de chimio-sensibilité, le traitement est indiqué de principe, les drogues et les protocoles utilisés sont ceux réputés les plus actifs. L'efficacité de ce traitement adjuvant est établie pour un certain nombre de cancer (sein, testicules, certaines tumeurs digestives,...). Pour certains auteurs, la chimio-sensibilité est tellement évidente que dans certains protocoles un traitement néoadjuvant peut être instauré afin d'améliorer les résultats loco-régionaux voire d'entreprendre des traitements conservateurs.

En cas de chimio-sensibilité limitée (tumeurs ORL, broncho-pulmonaires non à petites cellules, sarcomes, mélanome malin...) les indications sont à discuter au cas par cas, tout en essayant de s'adapter aux protocoles reconnus.

III- Maladie loco-régionale non extirpable chirurgicalement

La chirurgie est de prime abord récusée en raison de l'extension et/ou du siège de la tumeur. Les présentations cliniques et radiologiques vont conduire à des attitudes thérapeutiques en fonction de la sensibilité supposée à la radiothérapie et la chimiothérapie.

A- Tumeurs chimio et radio sensibles

La notion de traitement néo-adjuvant trouve toute son indication. Radiothérapie et chimiothérapie peuvent être utilement combinées dans certaines pathologies comme les lymphomes et certaines tumeurs de l'enfant par exemple. Dans d'autres cas, pour des raisons d'efficacité, la chimiothérapie seule sera préférée comme dans le cas de tumeur évoluée du sein, la radiothérapie pourra être éventuellement utilisée en cas de réponse insuffisante à la chimiothérapie. Les tumeurs étendues supposées radio-sensibles comme certaines tumeurs épidermoïdes (ORL, œsophage, col utérin, ...) peuvent bénéficier d'une irradiation dans le but de rendre l'acte chirurgical possible, irradiation qui peut être potentialisée par la chimiothérapie.

B- Tumeurs peu ou pas sensibles à la chimiothérapie et la radiothérapie

Dans ce cas, il existe une efficacité insuffisante et relative qui peut conduire à des combinaisons dans un cadre multi – disciplinaire. Les différents protagonistes, habitués à travailler conjointement, auront pour souci d'améliorer les résultats thérapeutiques avec le minimum de séquelles.

IV- Maladie évoluée dessiminée à distance

Le traitement de base est représenté par les traitements médicaux (chimiothérapie, parfois hormonothérapie) la maladie étant générale. La séquence thérapeutique la plus logique semble être le traitement médical, suivi d'un traitement loco-régional éventuel et d'une reprise du traitement systémique. L'insertion des traitements chirurgicaux et/ou radiothérapiques n'est pas aisé et est à entrevoir en fonction des résultats espérés au niveau des localisations métastatiques, des situations d'urgence (métastases cérébrales, vertébrales avancées) qui peuvent primer sur la prise en charge de la tumeur initiale.

Deux stratégies très globalement s'opposent. En cas de chimiosensibilité (leucémie, tumeurs de l'enfant, lymphome, chorio-carcinome, certaines tumeurs testiculaires, tumeurs bronchiques anaplasiques, certaines tumeurs osseuses, ...), le traitement médical permet d'entrevoir des résultats probants. En cas de tumeur peu chimio-sensible, la chirurgie de réduction tumorale peut être encore proposée en vue d'une prolongation de survie, la radiothérapie dans ce cas ne peut être envisagée, le plus souvent, que dans un cadre palliatif aussi bien au niveau primitif que métastatique.

V- Tumeur évolutive

Toute chirurgie est à proscrire dans ce cas, le grand risque étant d'aggraver l'inflammation locale, voire d'augmenter la dissémination métastatique. La radiothérapie n'est pas envisageable, la maladie étant étendue très probablement à distance. Le traitement chimique aura pour but de « refroidir » la tumeur, rendre la lésion opérable et d'emblée éradiquer les probables métastases infra – cliniques à distance. Si la tumeur est toujours inopérable, une tentative alors par irradiation peut être envisagée.

VI- Traitements palliatifs

Bon nombre de malades sont aux stades de la maladie en phase dite terminale, sans pratiquement aucun espoir de rémission. Les patients relèvent alors de traitements dit palliatifs afin d'atténuer leurs douleurs par des soins appropriés afin d'avoir une meilleure qualité de vie.

L'objectif étant de ne pas «abandonner » le malade, objectif qui ne peut être atteint que par l'investissement conjoint de l'équipe médicale et de l'entourage du malade.

VII- Les traitements conservateurs

Certains organes peuvent être le siège de cancers dont la stratégie peut aboutir à des infirmités. Les cancers du sein, du larynx, du canal anal, du bas rectum, et de certains sarcomes osseux, même dans un stade relativement avancé, peuvent être guéris mais au prix de séquelles handicapantes. Le diagnostic précoce a permis, tout en respectant les impératifs carcinologiques, d'éviter des mutilations et instaurer le traitement dit conservateur de l'organe atteint. La conservation permet d'éviter une infirmité définitive et des séquelles fonctionnelles et psychologiques. L'indication de cette stratégie doit impérativement reposer sur les expériences acquises pour ne pas mettre en jeu les impératifs cancérologiques.

Les traitements loco-régionaux ne doivent en aucun cas entrer en compétition, mais s'articuler pour donner les meilleures chances cancérologiques. Par ailleurs, un des avantages du traitement conservateur est la possibilité d'une chirurgie dite de rattrapage « mutilante » en cas d'échec.

VIII- Quelles stratégies ?

Devant la maladie cancéreuse, le scénario de la stratégie sera adapté en fonction de l'état du patient et des moyens disponibles. La prise en charge sera

«personnalisée» mais il est impératif de s'astreindre aux recommandations reconnues et admises.

Des structures ont le mérite d'entreprendre des « mises à jour », utilisant des outils scientifiques et des expériences acquises et dont l'objectif final est d'établir des « guide lines » pour une médecine basée sur des preuves évidentes. A ce titre, il faut citer , de façon non exhaustive l'ASCO, l'ESMO, l'ASTRO, l'ESTRO, Saint GALLEN, Saint PAUL DE VENCE, ADJUVANT ONLINE, NATIONAL CANCER, COMPREHENSIVE NET WORK,...

De grandes orientations sont nécessairement proposées tout en sachant qu'il existe des particularités : particularités biologiques et physiologiques (cas du cancer de la prostate hormono-dépendant), par- ticularités anatomo-cliniques (cas des cancers rhinoharyngés), particularités histologiques (cas de cancers broncho-pulmonaires). Pour certains cancers, la chirurgie est admise comme un traitement de base, les autres méthodes peuvent être intégrées selon les orientations pré-établies et qui peuvent être résumées dans le tableau I.

Tableau I : Orientations stratégiques de certains cancers

	CT NA	RT PRO	RT PSO	RTH ex.	CTH adj	RT-CT
Cancers gynécologiques						
Col utérin		+		+		+
Endomètre		+	+	+		
Ovaire	+				+	
Sein	+		+		+	
Cancers digestifs						
Anus				+		+
Colon	+				+	
Estomac	+				+	+
Œsophage	+		+	+	+	+
Pancréas					+	+
Rectum			+		+	+

CT: chimiothérapie, RT: radiothérapie, NA: Néo-adjuvante, PRO: Pré-opératoire, PSO: Post-opératoire, ex. Exclusive, Adj: Adjuvante

IX- Perspectives d'avenir

Les résultats obtenus par les essais thérapeutiques, les expériences acquises en cancérologie fondamentale et les découvertes technologiques ne cessent d'améliorer l'approche thérapeutique. Les traitements conservateurs, devenus de pratique courante, n'ont pu se réaliser que par la recherche constante des praticiens dans le domaine des innovations tout en préservant et en respectant les contraintes carcinologiques.

Les avancées fondamentales permettent l'ouverture vers des recherches thérapeutiques.

Les greffes de moelle, l'immunologie, le contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules

tumorales, la thérapie génique mettent en exergue la place de plus en plus importante des biologistes dont les découvertes sont des gains inestimables pour les cliniciens.

Conclusion

Pour une équipe donnée, établir des stratégies revient à adapter les moyens disponibles pour mettre en place une démarche thérapeutique en vue d'instaurer le traitement optimum.

La stratégie devra tenir compte, par ailleurs, des protocoles proposés, l'objectif final étant de s'astreindre aux impératifs carcinologiques avec le minimum de séquelles possibles.

La douleur en cancérologie

M. Moukhlissi 1, FZ. Terrab 1, S. Berhili 1, L. Mezouar 1, H. Berkhli 2

1- Service d'Onco-Radiothérapie, Centre d'Oncologie HASSAN II, CHU MOHAMMED VI, Université MOHAMMED Premier, OUJDA

2- Service d'Anesthésie, d'Analgésie et de Réanimation, Centre d'Oncologie HASSAN II, CHU MOHAMMED VI, Université MOHAMMED Premier, OUJDA

Introduction :

La douleur est le symptôme le plus fréquemment observé en cancérologie, constituant ainsi pour le clinicien l'un des principaux axes de sa prise en charge. L'incidence de la douleur varie en fonction du type et du stade de la maladie cancéreuse.

La douleur mal contrôlée entraîne de multiples conséquences sur la qualité de vie de la personne et de son entourage. Elle influence d'autres symptômes comme la dépression, la fatigue, le sommeil et la prise alimentaire, elle augmente également le nombre d'hospitalisations en particulier en urgence. Depuis les recommandations de l'OMS en 1986, de nombreuses recommandations nationales et internationales ont été élaborées pour améliorer la prise en charge de la douleur liée au cancer. Il semble également important d'évaluer dès le début de la prise en charge le mécanisme de la douleur afin de pouvoir prescrire la classe thérapeutique d'antalgiques la plus adéquate.

Définitions :

La douleur

L'Association internationale pour l'étude de la douleur définit celle-ci comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, en rapport avec une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou simplement décrite comme telle ».

Un stimulus nociceptif périphérique déclenche une cascade d'évènements physiologiques conduisant à l'intégration des informations codant les différents aspects de la douleur.

Des perturbations peuvent conduire au développement d'une douleur chronique qui perd alors sa signification de signal d'alarme pour évoluer vers un véritable syndrome chronique dont les effets délétères se font sentir dans tous les domaines de la vie.

La douleur est donc à la fois une sensation : conscience d'un stimulus nocif et une expérience affective : sentiment intense de déplaisir donnant lieu à une série de comportements.

La douleur s'articule autour de quatre composantes fondamentales :

- composante sensori-discriminative constituée par l'ensemble des mécanismes neurophysiologiques aboutissant à une définition de la douleur en termes de qualité (torsion, étau, brûlure, décharge électrique), d'intensité, de durée, d'évolution (fond permanent, crise paroxystique) et de la localisation du message nociceptif
- composante affectivo-émotionnelle conférant à la douleur sa dimension désagréable, pénible, voire insupportable et pouvant se prolonger vers des états émotionnels comme l'anxiété ou la dépression ;
- composante cognitive caractérisée par l'ensemble des processus mentaux susceptibles d'influencer la perception douloureuse et les réactions comportementales qui en découlent: processus d'attention et de diversion de l'attention, interprétations et significations de la douleur, anticipations, références à des expériences douloureuses antérieures personnelles ou observées, décision sur le comportement à adopter ;
- composante comportementale définie par des manifestations verbales (plainte, gémissement) ou non verbales (mimique, posture antalgique)

observables chez la personne qui souffre. Cette composante assureune communication avec l'entourage [1]. Elle dépend des standards culturels et sociaux liés à l'âge et au sexe mais également de la réaction de l'entourage (collègues, famille, soignants).

L'ensemble de ces traitements centraux de l'information sensorielle et affective constitue ce qui est communément appelé le facteur cognitif de la perception de la douleur. Ces trois facteurs – sensori-discriminatif, affectivo-motivationnel et cognitif, non seulement s'influencent mutuellement mais ils élaborent une propriété émergente du système nerveux central : l'expérience subjective d'une perception de douleur. (figure 1) [2 ;3]

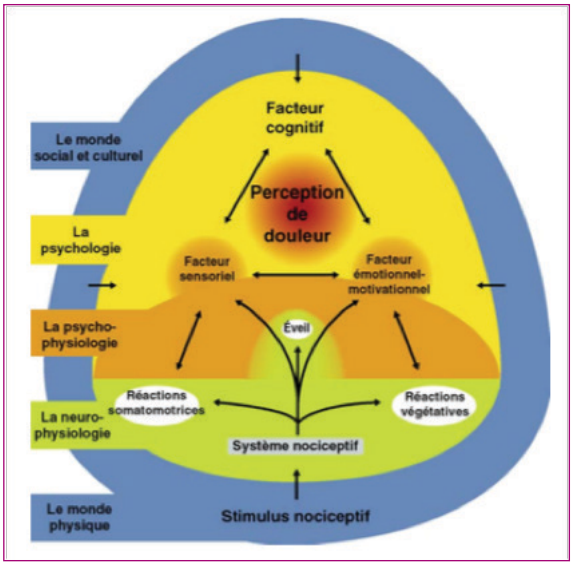


Figure 1 : facteurs influençant la perception de la douleur [2 ; 3]

La souffrance :

La souffrance globale (ou la douleur totale) est l'ensemble des réactions engendrées par la douleur. C'est l'association de phénomènes à la fois physiques, moraux et psychologiques mettant en jeu tous les mécanismes affectifs, intellectuels et instinctifs.

La souffrance est fonction du contexte ou de la signification de la douleur. Elle varie d'un individu à l'autre [5, 6].

Ainsi la douleur doit être évaluée dans toutes ses dimensions.

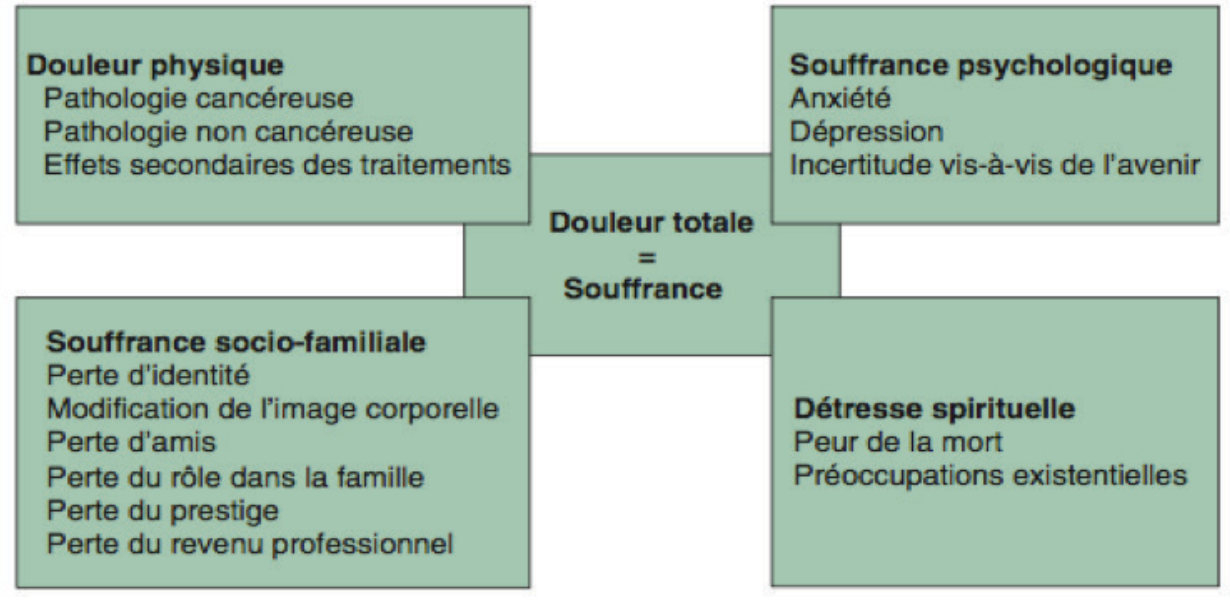


Schéma 1 : Caractéristiques de la douleur totale [5,6]

Allodynie

Douleur causée par un stimulus qui normalement ne produit pas de douleur ; elle peut être de différents types : tactile ou mécanique :

– à l'effleurement cutanée : allodynie dite dynamique

– à la pression : allodynie dite statique thermique :

– à la chaleur non nociceptive (< 42 8C) – au froid non nociceptif (> 10 8C)

Hyperalgésie

Réponse exagérée à un stimulus qui est normalement douloureux

Hyperpathie

Syndrome douloureux caractérisé par une réaction anormalement douloureuse à un stimulus (en particulier un stimulus répétitif), avec extension du champ récepteur

Physiopathologie:

Le système somato-sensitif régit quatre modalités sensitives: Le toucher ; la proprioception; la sensation thermique et la douleur.

La nociception est transmise par des récepteurs spécifiques appelés nocicepteurs. Ce sont des fibres nerveuses peu ou non myélinisées A delta et C. ils ont leur corps cellulaire dans le ganglion de la racine postérieure des nerfs rachidiens. Leurs terminaisons libres sont reparties surtout au niveau de la peau, des muscles et des articulations ainsi qu'au niveau des viscères. Elles sont capable d'identifier un stimulus nociceptif (mécanique, thermique, chimique) et de le coder en intensité c'est la Transduction.

Un stimulus douloureux ou une lésion tissulaire peuvent entraîner une libération de substances (les prostaglandines, leucotriènes, l'histamine, la sérotonine, bradykinine glutamate, aspartate, le monoxyde d'azote; le peptide intestinal vasoactif (VIP), des ions H+ et K+ ...) qui vont exciter les chémorécepteurs ou abaisser leur seuil d'excitabilité et le rendent alors sensibles à d'autres stimuli. Ces substances sont dites algogènes.

Ces nocicepteurs périphériques ou primaires prennent relais au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (CDME) avec les nocicepteurs post synaptiques ou secondaires. Ils donnent des collatérales ascendantes et descendantes pour les étages médullaires sus et sous jacents où ils se lient à des inter-neurones inhibiteurs ou excitateurs qui jouent un rôle important dans la modulation médullaire.

Les axones des neurones nociceptifs de la CDME croisent la ligne médiane par la commissure grise antérieure et constituent les faisceaux médullaires ascendants qui projettent leurs informations à différents niveaux supra-spinaux :

- le faisceau spino-thalamique : de la moelle, il transmet l'influx nerveux vers le thalamus ventro-postero-lateral (VPL)puis se projettera sur les aires corticales somato-sensorielles S1 et S2 responsables de la discrimination somato-sensorielle donc de l'identification de l'intensité, la durée, et de la localisation de la douleur. Il renvoie l'information, par la suite, vers le cortex somato-sensoriel (rôle dans les réactions motrices et émotionnelles).
- Le faisceau spino-réticulaire :il prend relais dans le noyau giganto-cellulaire bulbaire et dans la substance grise périaqueducale et le noyau cunéiforme au niveau mésencéphalique avant de transmettre l'information au thalamus médian non spécifique puis aux aires corticales cingulaire, frontale motrice et préfrontale médiane. responsables de l'alerte, de l'éveil, de la mémorisation, de l'émotion et du comportement.
- Le faisceau spino mésencéphalique :Il se projette sur le noyau para brachial latéral et la substance grise périaqueducale. L'information traitée est distribuée vers l'hypothalamus (aspects végétatifs), les amygdales (apprentissage émotionnel) et la substance réticulée (réaction de défense et comportement).

La perception est effective lorsque l'information nociceptive arrive au cerveau par voies thalamo-corticales vers le cortex somato-sensoriel (aires somesthésiques S1 et S2)et quelques structures limbiques.

Les centres supérieurs de la douleur font réaliser la complexité de l'équilibre entre le sensori-discriminatif, l'affectif et l'émotionnel. L'intégration consciente de la douleur est fonction également de l'état d'activité du cortex, de l'attention accordée à la douleur et des émotions.

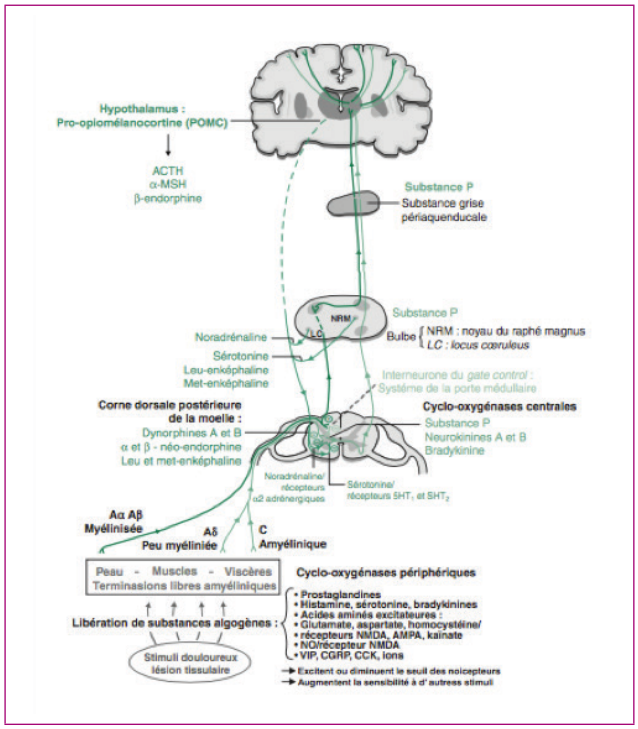


Schéma 2 : Voies de la douleur et substances modulatrices (10)

La modulation est l'ensemble des mécanismes par lesquels le message nerveux des nocicepteurs peut être modulé au niveau spinal mais aussi central.

La sensation douloureuse est la résultante d'une intégration cérébrale variable d'un sujet à l'autre selon l'anxiété et les dispositions psychologiques de la personne.Pourtant chez tout Homme, il existe un équipement biologique identique permettant un « Contrôle des afférences nociceptives ».

La douleur peut être modulée en fonction de la situation psychologique du patient mais également de son environnement affectif, socioculturel, religieux et géographique. Cette modulation résulte de la mise en jeu de contrôles inhibiteurs exercés par les structures spinales et supra spinales. On en distingue cinq catégories :

- Les contrôles segmentaires spinaux de la CDME: ils reposent sur l'équilibre entre l'activité activatrice segmentaire périphérique des fibres nociceptives et l'activité inhibitrice segmentaire périphérique des fibres non nociceptives modélisé par Melzack et Wall dans la « théorie du portillon ». Ce mécanisme est lui même soumis à une régulation supra spinale. (7)
- Les contrôles inhibiteurs descendants : Ils prennent naissance au niveau de la substance grise périaqueducale, du noyau raphé Magnus, des noyaux giganto-cellulaire et du locus cœreuleus et sont à l'origine des voies descendantes dans la moelle épinière. Ils impliquent les opioïdes endogènes, la sérotonine et la noradrénaline. Leur cible est l'inter neurone inhibiteur de la corne dorsale de la moelle épinière où, par le biais des opioïdes endogènes, ce mécanisme agit en pré et post synaptique en donnant un effet analgésiant.
- Les contrôles facilitateurs descendants : sont issus du tronc cérébral, exacerbent les stimulations nociceptives au niveau spinal et sont responsables d'un effet pro-algique à des intensités de stimulation plus faibles.
- Les contrôles inhibiteurs diffus induits par une stimulation nociceptives : constitueraient le support neurophysiologique de la contre-irritation,processus par lequel une douleur peut masquer une autre douleur.
- Les contrôles issus de diverses structures cérébrales : Par le biais du noyau raphé Magnus +++ et de la substance grise périaqueducale et du noyau Giganto-cellulaire ils ont plusieurs implications cliniques : Hypnose, Attention, Placebo, rôle de l'Émotion, Douleur psychogène. (7, 9)

La sensibilisation :(9)

Lorsqu'elle devient chronique,la douleur est à l'origine de mécanismes de sensibilisation, périphérique et centrale, qui vont modifier les systèmes physiologiques de la douleur aigue.

- La sensibilisation périphérique : Tout traumatisme ou lésion entraine la libération des média-

teurs de l'inflammation (soupe inflammatoire) responsable d'une baisse du seuil d'activation des nocicepteurs (sensitisation), d'une augmentation de leurs réponses spontanée ou par stimuli, du réveil de nocicepteurs silencieux et d'hyperalgésie primaire .

- La sensibilisation centrale : L'activation forte et de longue durée de la nociception, déclenche des modifications du traitement de l'information dans le SNC qui peut devenir pathologique: douleur chronique. Les mécanismes impliqués sont une activation massive des fibres C, la sommation de potentiels synaptiques lents, l'activation des récepteurs NMDA et Neurokinine-A, l'augmentation de l'efficacité synaptique et excitabilité des neurones secondaires et formation de nouvelles synapses inappropriées .

- HYPERALGÉSIE :

Quand les récepteurs répondent plus facilement à des stimuli nocifs répétés, c'est de la sensibilisation .

Quand un nocicepteur est sensitisé, son seuil est abaissé, il répond donc à des stimuli moins intenses.

Cliniquement, quand la peau est lésée, elle devient plus sensible aux stimuli qui sont ressentis de façon plus intense.

Ce phénomène s'appelle hyperalgésie. Elle est dite

Primaire: quand elle survient sur le territoire lésé, et

Secondaire: quand elle touche la zone contingente

Classification de la douleur :

Les douleurs peuvent être classées selon plusieurs critères :

– Selon le mécanismes physiopathologique :

Douleurs par excès de nociception :

Douleur aigue surtout mais aussi chronique. Elles impliquent une activation et une sensibilisation des nocicepteurs qui aboutit, outre la douleur spontanée, à une diminution des seuils de réaction à un stimulus supraliminaire (hyperalgésie).ces modifications sont fortement liées à la « soupe inflammatoire » induite par la lésion tissulaire originelle.

Douleurs neuropathiques :

Ce sont des douleurs chroniques secondaires à une lésion ou à une maladie du système nerveux somato-sensoriel. Ces lésions conduisent à un déséquilibre entre les systèmes excitateurs et inhibiteurs de la transmission nociceptive. Ce déséquilibre aboutit à une hyperexcitabilité liée à des modifications anatomiques, électro-physiologiques et moléculaires périphériques et/ou centrale. Ces modifications concernent les canaux ioniques, la libération accrue de neurotransmetteurs et l'activation importante des récepteurs NMDA. Elles constituent les sites d'action des thérapeutiques spécifiques des douleurs neuropathiques.

Douleurs nociplastiques :

Elles résultent de la plasticité du système nerveux central susceptible de modifier les systèmes de contrôle de la douleur et d'engendrer ainsi des douleurs sans cause apparente (ex : la fibromyalgie). (8)

– Selon le mode évolutif :

Douleur aigue :

Utile et protectrice c'est un signal d'alarme et de sauvegarde de l'intégrité de l'organisme. Généralement il a une cause unique, transitoire, brève et réversible

Cependant elle peut être délétère immédiatement et à long terme.

Douleur chronique :

Douleur qui perdure au delà de la période habituelle de la cicatrisation de la lésion causale ou douleur persistante pendant plus de 3 à 6 mois. C'est la douleur dite « maladie ».

Les étiologies de la douleur cancéreuse

Les étiologies de la douleur cancéreuse sont multiples [11, 12, 13, 14].

Douleurs causées par le processus tumoral

Les douleurs causées par le processus tumoral lui-même sont présentes dans 70 à 80 % des cas . Elles sont soit dues :

- l'envahissement tumoral des os en cas de métastases de la voûte crânienne et de la base du crâne, des métastases au niveau des corps vertébraux (fracture de l'apophyse odontoïde, atteinte discale au niveau des vertèbres Cervicale Dorsale, métastases de la première vertèbre Lombaire, syndrome de la queue-de-cheval),
- l'envahissement des viscères : distension de la capsule hépatique ou splénique, atteinte ORL, œsophagienne, pleurale, syndrome de masse rétro péritonéale, occlusion chronique, carcinome péritonéale.
- L'envahissement tumoral du système nerveux est à l'origine de douleur de type neuropathiques le plus souvent comme les névralgie crânienne (trigéminale, glosso-pharyngienne), les atteintes des nerfs périphériques, névralgie intercostale, plexopathie cervicale, plexopathie brachiale, plexopathie lombosacrée, radiculalgie, ou des métastases leptoméningées, la compression médullaire, mono-neuropathie tumorale, neuropathie périphérique paranéoplasique.
- On peut observer également des douleurs suite à l'augmentation de la pression intracrânienne, métastases cérébrales ou des douleurs secondaires à l'infiltration des tissus mous.

Douleurs liées à la mise en œuvre du diagnostic et du traitement

Les douleurs liées à la mise en œuvre du diagnostic et du traitement sont présentes dans 10 à 20 % des cas :

– syndromes douloureux post-opératoires : douleurs post-opératoires aiguës, suites d'une thoracotomie, syndrome post-mastectomie, troubles consécutifs à un curage ganglionnaire du cou, douleur après amputation (syndrome du membre fantôme, névrome) ;
– syndromes douloureux post-chimiothérapiques : mucite, spasmes vésicaux, nécrose aseptique de la tête fémorale, pseudo-rhumatisme stéroïdien, névralgies post- herpétiques, neuropathies périphériques sensorielles et motrices, douleurs musculaires ou osseuses de certains produits (taxanes, cytokines), extravasations, douleurs de chimiothérapie intra-péritonéale, douleur après chimio- embolisation ;
– syndromes douloureux post-radiothérapies : mucite radique, brûlures cutanées (dermite), œsophagite radique, atteinte radique des viscères, plexite post-radique brachiale et lombo-sacrée, myélopathie radique, tumeurs radio-induites, cellulites, chondrites, ostéoradionécrose ;
– douleur en relation avec une corticothérapie prolongée : ostéonécrose fémorale, zona, douleur post- zostérienne.

Douleurs induites par les soins et le nursing :

Les gestes sont également fréquents au moment des soins comme la pose de cathéter veineux, de ponction de chambre implantable, de pose de sonde urinaire ou naso-gastrique et l'ablation de drains ou de matériels de curiethérapie. Elles peuvent être dues à la mobilisation au moment de la toilette et du nursing, à l'inconfort au point d'appui sur les tables d'examen, de scanner ou d'exploration nécessitant des positions particulières.

Ces douleurs induites sont aigües, brèves, de mécanisme nociceptif le plus souvent. Leur intensité peut varier mais reste une composante de la douleur .elle ne la résume pas. La répétition d'un geste, même si l'intensité est faible, peut lui donner un caractère insupportable. Donc, elle doit être évaluée réévalué régulièrement à l'aide d'un outil validé car seul le patient est à même de déterminer ce qui est douloureux pour lui.

Douleurs sans rapport avec le cancer et son traitement

Les douleurs sans rapport avec le cancer et son traitement mais plutôt dues à une affection concomitante sont présentes dans 10 % des cas : rhumatismes associés, spondylarthrose, arthrite.

Douleurs terminales

Les douleurs terminales suite à l'altération de l'état général due au cancer sont présentes dans 10 à 20 % des cas.

L'évolution temporelle de la douleur en cancérologie est de type aigu ou chronique. La limite

entre douleur aiguë et chronique se définit après 3 à 6 mois d'évolution [15].

Les douleurs causées par le cancer sont considérées comme des douleurs potentiellement durables [14].

Évaluation de la douleur

Le diagnostic et l'évaluation de la douleur sont une étape primordiale de la prise en charge du patient algique quelque soit le type ou le mode d'évolution de sa douleur.L'objectif de cette démarche est d'abord le diagnostic positif de cette douleur, de préciser ses caractéristiques et d'en mesurer l'intensité pour pouvoir prescrire un traitement et évaluer son efficacité.

Mais comment quantifier un phénomène aussi subjectif et aussi complexe que la douleur d'autrui ?

L'évaluation de la douleur ne se conçoit que dans le cadre d'une évaluation globale de la symptomatologie douloureuse. Elle repose essentiellement sur l'interrogatoire minutieux, du patient et de sa famille, qui permettra de préciser la demande du patient parfois non explicite. Il faut savoir déceler la demande du patient de celle de son entourage ou celle dictée par l'épuisement et reformuler cette demande vers un objectif réaliste. À la fin de cette évaluatio non doit pouvoir répondre à trois questions:

Quel est le type de douleur?

Quel est le mécanisme générateur?

Quelle est l'intensité?

L'interrogatoire :

Il permettra de décrire la douleur initiale, de préciser son mode de début, sa cadence (permanente, récurrente, intermittente…) et son profil évolutif,c'est à dire comment s'est installé l'état douloureux persistant à partir de la douleur initiale.

L'interrogatoire doit permettre de décrire la douleur actuelle : sa topographie, son type (sensation brûlure, décharge électrique…), son intensité ainsi que les facteurs d'aggravation et de soulagement de cette douleur.

Il précisera également les traitements médicamenteux et non médicamenteux antérieurs et actuels, le mode d'administration de ces médicaments(doses, durées, effets bénéfiques partiels, effets indésirables, raisons d'abandon..) l'attitudes vis-à-vis des traitements et Interprétation des avis médicaux.

Le médecin doit préciser à l'interrogatoire la situation familiale et sociale, le statut professionnel et implications financières.

Mais aussi la représentation de la maladie pour le patient (récidive, aggravation de la maladie cancéreuse, échec du traitement, fin de vie) ainsi que son retentissement (anxiété, dépression, troubles du sommeil, incapacités fonctionnelle et professionnelle…).

L'évaluation doit être répétée régulièrement afin d'apprécier l'efficacité des traitements instaurés, la survenue d'effets secondaires ou d'autres douleurs ou symptômes [12, 13].

Après appréciation du comportement et de l'autonomie du patient, un examen clinique global et surtout neurologique vient compléter la consultation surtout pour chercher de signes clinique de la cause de la douleur (secondaire au cancer, due au traitement anticancéreux, sur altération de l'état général consécutive au cancer, sans relation avec le cancer ni le traitement anticancéreux) et surtout le mécanisme de la douleur.

Outils d'évaluation :

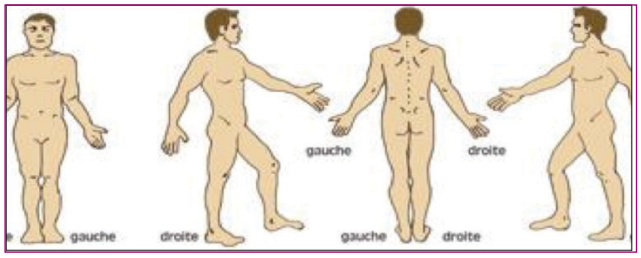
De nombreux outils d'évaluation sont disponibles et permettent de caractériser la douleur dans toutes ses dimensions, son retentissement et l'efficacité des traitements. Ces outils facilitent la communication entre le patient et l'équipe soignante [14].

Il existe des échelles d'autoévaluation dès l'âge de 5 ans le patient peut lui même décrire sa douleur dans tous ses aspects par des outils validés.

Pour l'enfant plus jeune, le sujet âgé présentant des troubles sévères de communication, il existe des échelles validées dites d'hétéro-évaluation que les soignants utilisent pour évaluer la douleur.

L'auto-évaluation :

– La topographie : Les dessins sur silhouette, utilisés chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans, permettent de localiser les sites douloureux (avec suivi de l'apparition de nouveaux sites), de préciser les irradiations de la douleur et d'évaluer l'intensité de la douleur par quatre codes couleur.



– L'intensité :

Échelle visuelle analogique (EVA) : elle est faisable dans plus de 80%, fiable et reproductible. elle nécessite un support (schéma 3)pour l'adulte et un autre adapté à l'enfant. Schéma 2 EVA. Pour les âges extrêmes, il faut faire attention car la présentation du support EVA à la verticale ou à l'horizontale n'a pas la même signification.

Échelle numérique (EN) : permet de demander au patient de quantifier sa douleur de 0 à 10 ou de 0 à 100. Elle ne nécessite aucun support. Et elle a une bonne corrélation à l'EVA.

Échelle verbale simple (EVS) : doté en général de cinq qualificatifs (absente, faible, modérée, forte et insupportable)est plus compréhensible par les patients avec des capacités d'abstraction altérés quoique moins précise.

L'échelle des visages : comporte six visages de bonhomme qui ont mal à intensité progressive.Elle est utilisée pour l'enfant de cinq ans et plus qui doit choisir celui qui a mal autant que lui.(Schéma 4)

– Description et retentissement

- L'échelle DN4 :outil de dépistage de la douleur neuropathiques. Il est rapide d'utilisation et simple et possède une grande spécificité et une excellente sensibilité. (Annexe 1)
- HAD :Le retentissement de la douleur chronique sur l'anxiété et la dépression peut être évalué par l'échelle HAD, un auto-questionnaire qui permet d'évaluer la sévérité de composante anxieuse et dépressive. (Annexe 2)

Plusieurs informations sont décelées à partir de la description des patients de leur douleur.

- Questionnaire douleur saint Antoine QDSA: Questionnaires qualitatifs qui comporte 61 qulificatifs repartis en 4 classes : sensorielle, affective, évaluative, divers. Il est la traduction (par François Bourreau) du Questionnaire douleur de McGill. Le patient choisi par une liste de qualificatifs sa perception de la douleur. (Annexe 3)

Peut être assujetti à une cotation de chaque qualificatif mais ne donne pas de score global de la douleur et ne permet pas l'évaluation de l'analgésie. Il est adapté pour la douleur chronique évaluée à distance.

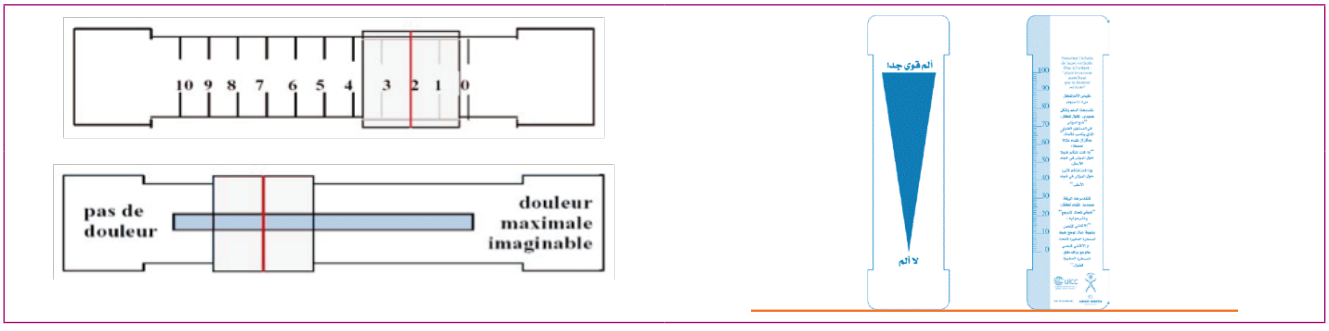


Schéma 3 :Échelle visuelle analogique (EVA)

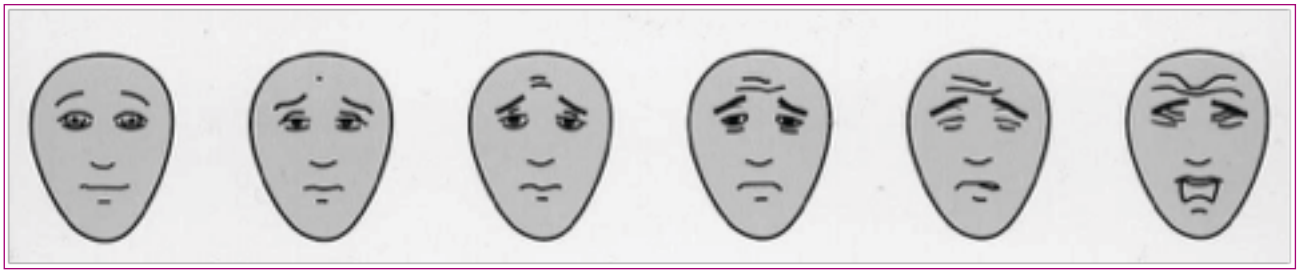


Schéma 4:Échelle des visages

Hétéro - évaluation :

Pour la personne âgée présentant des problèmes de communication verbale, des échelles comportementales sont validées pour l'hétéro - évaluation de la douleur : échelle Algoplus (annexe 4); échelleDOLO PLUS (annexe 5), échelle ECPA (annexe 6).

L'échelle EVENDOL : est validée pour l'enfant de 0 à 7ans. (Annexe 7)

GED-DI : Grille d'Évaluation de la Douleur—Déficience Intellectuelle:

Permet l'évaluation de la douleur chez un patient non connu de l'équipe soignante présentant une déficience intellectuelle. Comporte 30 items dont 27 pour le post opératoire. L'évaluation se fait après5 min d'observation. Pour un total entre 6 et 10 la douleur est légère; au delà de 11, elle est modérée ou sévère.(Annexe 8)

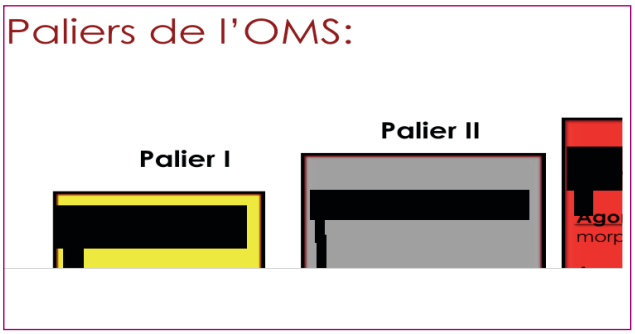
A- Traitement pharmacologique :

1. Classification des antalgique :

• Paliers de l'OMS :

Classification proposée initialement pour la douleur cancéreusepar excès de nociception, en 1986 avec révision en 1996.

Cette classification est reconnue par toutes les sociétés savantes et trop souvent utilisée pour toute douleur. Elle a plusieurs limites et ne peut pas être extrapolée à d'autres contextes.



• Classification de Pierre Beaulieu et David Lussier (IASP International Association for the Study of Pain 2010)

C'est une classification qui intégre tous les médicaments, y compris ceux initialement développés dans d'autres indications et les classe en fonction de leur principal mécanisme d'action. Elle n'est pas exhaustive mais évolutive permettant d'intégrer de nouvelles molécules.

Cette classification évite la corrélation entre intensité douloureuse et classe d'antalgique. Elle permet donc d'optimiser la prise en charge thérapeutique après analyse du mécanisme de chaque douleur : l'exemple le plus concret est la douleur neuropathique.

Il nous parait plus pratique d'aborder les traitements de la douleur en trois chapitres: les analgésiques opioïdes, les analgésiques non opioïdes, et les traitements des douleurs neuropathiques.

Les analgésique anti nociceptifs:
• Non opioïdes:
  • Acetaminophéne
  • Anti-inflammatoires non stéroïdiens
• Opioïdes: morphine et dérives
• cannabinoides
	Modulateurs de l'inhibition ou de l'excitation descendante:
	• Antidépresseurs tricycliques
	• Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de l'noradrénaline IRSN
	• Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine IRSN
	• Agonistes α2-adrenergiques

Anti hyperalgésiques: • Antagoniste N-méthyl-d-aspartate (NMDA) • Gabapentinoides gabapentine, prégabaline) • lévétiracetam • lamotrigine • Nospam • Monoxyde d'azote • coxibs	**Modulateurs de la transmission périphérique/ sensibilisation:** • Anesthésiques locaux • Carbazepine • Oxcarbazépine • capsaicine
Mixtes Analgésiques anti nociceptifs et modulateurs de l'inhibition ou de l'excitation descendante • Tramadol • pentadol	**Autres:** • Calcitonines • biphosphonates

2. Antalgiques anti-nociceptifs

2.1. Antalgiques opioïdes :16, 17, 18, 19

Les analgésiques anti-nociceptifs les plus puissants disponibles en clinique sont les antalgiques opioïdes. Ils peuvent être classés selon leurs structures chimiques ou leurs action pharmacologique sur les récepteurs opioïdes: kappa κ (OP2) ; Mu μ(OP3); delta δ (OP1) et ORLI1. Ces récepteurs ont des localisations stratégiques, permettant une action des opioïdes à trois niveaux:

- Central par action sur la transmission et la modulation du message nociceptif ;
- Médullaire dans la corne dorsale et les ganglions rachidiens en inhibant le flux nociceptif par action pré-synaptique et post-synaptique ;
- Périphérique par action sur les terminaison des neurones afférents primaires et inhibition de la libération de substances pro-nociceptives et pro-inflammatoires.

Ces sous récepteurs permettent de classer les différents types de produits morphiniques en 4 classes :

- Agonistes complets : se fixant sur les 3 types de récepteurs
- Agonistes partiels: effet maximal moins important que l'agoniste complet (effet plafond)
- Agoniste-antagoniste : agoniste pour l'un et antagoniste pour l'autre
- Antagoniste complet :

Origine du composé	propriété	Activité:
Naturels: • Morphine • codéine • noscapine • thébaïne	Agonistes purs: • Morphine • Fentanyl • Oxycodone • Hydromorphone Agonistes partiels: • Buprenorphine	Forte: • Morphine • Fentanyl • Hydromorphone • Oxycodone • Méthadone
Semi-synthétique: • dérive de la thébaïne • Oxycodone • Hydromorphone	Agonistes - antagonistes • Nalbuphine • pentazocine	Intermédiaire: • Buprenorphine • Nalbuphine
Synthétiques: • Pentazocine • Fentanyl • Péthidine • méthadone	Activité mixte • Péthidine • Tramadol • tapentadol	Faible: • Codéine • Tramadol • tapentadol

La morphine :

La morphine, opioïde naturel, reste la molécule de référence. Sa biodisponibilité par voie orale est de 20 à 50%. Elle est peu liposoluble, traverse difficilement la barrière hémato encéphalique et sa liaison aux protéines est d'environ 30%.

La morphine est métabolisée au niveau hépatique par trois voies dont la glucurono-conjugaison en deux métabolites : le 3 Glucurono-conjugué (M3G), majoritaire et inactive et le6 Glucurono-conjugué (M6G), puissant antalgique avec une demi-vie longue.

L'élimination de la morphine est urinaire avec risque de cumulation en cas d'insuffisance rénale.

Oxycodone:

C'est un opioïdes fort semi-synthétique, Agoniste pur des récepteurs Mu µ et kappa car métabolisé en nor-oxycodone et nor-oxymorphone qui sont plus affins des récepteurs Mu et plus antalgiques que la morphine ce qui explique l'utilisation de doses deux fois plus faibles que cette dernière. L'oxycodone a une meilleure tolérance neuropsychique, une efficacité similaire pour les douleurs somatiques et supérieure pour la douleur viscérale.

Hydromorphone:

C'est un opioïdes fort semi-synthétique également. Il est cinq fois plus puissant que la morphine. Il est métabolisé dans le foie en Hydromorphone 3-glucuronide H3 Gqui n'a pas d'effet analgésique mais neuro-excitateur. Son élimination est rénale.

Fentanyl et dérivés:

Le fentanyl est un opioïdes fort synthétique très puissant. Il est métabolisé au niveau du foie en métabolite inactif. Il existe d'autres dérivés à usage anesthésique seulement.

Le fentanyl est utilisé en analgésie par voie transdermique et trans-muqueuse pour les accès douloureux paroxystiques (ADP).

Buprénorphine:

C'est un agoniste partiel des récepteurs Mu, et un antagoniste des récepteurs kappa, utilisée pour l'analgésie opioïdes prolongée pour des douleurs modérées. Il n'y a pas de règles de conversion vers les autres opioïdes. Elle a peu d'effets hémodynamiques et un risque de dépression respiratoire très faible.

La Buprenorphine existe en comprimé sublingual de 0,2 mg et en aampoule injectable de 0,3 mg / ml en sous cutanée et en intraveineux à raison d'une prise toute les 6 à 8 heures.

La NALOXONE :

C'est un antagoniste pur. Il se fixe sur un des récepteurs opioïdes mais ne les active pas et empêche les agonistes d'agir : c'est l'antidote de la morphine en cas d'intoxication.

La Naloxone est disponible sous forme d'ampoule de 0,4 mg .sa durée d'action est de 30 minutes par voie intraveineuse, 45 à 90 minutes par voie intramusculaire et de 2 à 3 heures par voie sous cutanée. Il subit une dégradation hépatique rapide et son élimination est urinaire .

Les antagonistes purs agissent quand les récepteurs sont préalablement occupés. La Naloxone est indiquée en cas d'intoxication aiguë par les opiacés, en prévention de l'asphyxie du nouveau né chez la mère morphinomane et au réveil de l'anesthésie.

Il faut faire attention à une réapparition de la dépression respiratoire une fois l'antagoniste éliminé.

Pharmacovigilance :

La localisation multiple des récepteurs Mu µ, rend impossible de dissocier l'analgésie des effets indésirables qui sont prévisibles dans ce cas :

- La constipation est très fréquente et se déclare chez presque tous les sujets après quelques jours de traitement opioïdes d'où les recommandations d'associer systématiquement un traitement correcteur par laxatif osmotique ou stimulant, des apports liquidiens suffisants et limitation des aliments réduisant le transit.Si échec, utiliser une bithérapie, un antagoniste et faire une rotation des opioïdes.

- Sècheresse buccale : nécessite un apport liquidien suffisant et une bonne hygiène dentaire.
- Les nausées et vomissement sont présents Chez 10 à 40 % des patients traités avec opioïdes dès la première administration. Elles sont causées pas l'actions des opioïdes à 2 niveaux : la stimulation de la zone chémoréceptrice (plancher du 4ème ventricule) et la stase gastrique par diminution de la motilité gastro-intestinale et le retard de la vidange gastrique. Ils sont réversibles par administration de Naloxone ou simplement un traitement antiémétique anti-dopaminergique où rotation des opioïdes si persistance.

On peut avoir également

- une hyperpression des voies biliaires par atonie des fibres longitudinales et hypertonie des fibres circulaires des sphincters.
- la rétention d'urine
- Prurit : son Incidence est de 5-10 %.il est dû à la libération d'histamine par les récepteurs Mu et n'a aucune relation avec une réaction allergique. Il est plus fréquent avec la codéine et la morphine.

Tolérance et Hyperalgésie :

- Du point de vue pharmacologique, il existe deux phénomènes distincts mais qui partagent cependant le même effet net (c'est-à-dire réduire l'efficacité) sur la dose requise. il faut savoir les reconnaître pour pouvoir adapter correctement le traitement analgésique :
- Tolérance : Phénomène dans lequel l'exposition répétée à un opioïde conduit à l'effet thérapeutique diminué de l'opioïde ou l'augmentation de la dose. Il s'agit d'une désensibilisation des voies anti-nociceptives Contrôlée par augmentation de la dose d'opioïdes afin de maintenir l'analgésie.
- Hyperalgésie: État de sensibilisation paradoxale aux opioïdes à la suite d'une exposition par sensibilisation voies pro-nociceptives. le Patient qui reçoit un opioïde peut développer plus de sensibilité à certaines stimulations douloureuses. il en résulte une réduction de l'efficacité de la dose d'opioïde. le tableau douloureux est bien souvent différent de la douleur de base et il est aggravé par augmentation de la dose d'opioïdes. Il faut réduire les doses et faire une rotation d'opioïdes.

TABLEAU I

Opioïdes forts à action rapide : molécules et indications

Forme	Formes orales					Formes transmuqueuses				
Principe actif	**Sulfate de morphine**			**Chlorhydrate d'oxycodone**		**Citrate de fentanyl (FAR)**				
Spécialité	Actiskénan©	Sévrédol©	Oramorph©	OxyNorm©	OxyNormOro©	Actiq©	Abstral©	Instanyl©	Effentora©	Pecfent©
Galénique	Gélule	Cp pelliculé	Solution buvable	Gélule	Cp orodispersible	Applicateur buccal	Cp sublingual	Solution pour pulvérisation nasale	Cp gingival	Solution pour pulvérisation nasale
Indication	**Douleurs intenses ou rebelles**			**Douleurs sévères**		**Accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse (ADP)**				
	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse			Traitement des **douleurs sévères** qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse		Traitement des **ADP** chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'**origine cancéreuse**	Traitement des **ADP** chez des patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'**origine cancéreuse**	Traitement des **ADP** chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'**origine cancéreuse**	Traitement des **ADP** chez des patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'**origine cancéreuse**	Traitement des **ADP** chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'**origine cancéreuse**

TABLEAU II

Opioïdes forts à action prolongée (LP) : molécules et indications

Forme	Formes orales				Formes transdermiques	
Principe actif	**Sulfate de morphine**		**Chlorhydrate d'oxycodone**	**Chlorhydrate d'hydromorphone**	**Fentanyl**	
Spécialité	Skénan LP	Moscontin	Oxycontin LP	Sophidone	Durogésic	Matrifen
Galénique	Gélule LP	Cp enrobé LP	Cp pelliculé	Gélule LP	Dispositif transdermique	
Indication	**Douleurs persistantes** intenses ou rebelles aux autres analgésiques en particulier douleurs d'origine cancéreuse	Traitement des **douleurs persistantes intenses** ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse	Traitement des **douleurs sévères** qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse	Traitement des **douleurs intenses d'origine cancéreuse** en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts	Traitement des **douleurs chroniques sévères**, qui ne peuvent être traitées que par des analgésiques opioïdes	Traitement transdermique des **douleurs chroniques sévères**, en relais des opioïdes forts, après que leur efficacité ait été établie.

TABLEAU III

Opioïdes forts à action rapide (LI) : formes galéniques, délais et durées d'action

	Actiskénan	Sévrédol	Oramorph	OxyNorm OxyNormOro
Délais d'action	30 à 45 min	30 à 45 min	30 à 45 min	30 à 45 min
Durée d'action	4 h	4 h	4 h	4 h
Forme galénique **Dosage**	Gélules 5-10-20-30 mg	Comprimés sécables 10-20 mg	Unidoses : 10, 30, 100 mg/5 mL Solution : 20 mg/mL 4 gouttes = 5 mg	Gélules : 5-10-20 mg Solution buvable : seringue graduée de 0,1 mL (1 mg) à 2 mL (20 mg) Cp orodispersible : 5-10-20 mg
Précautions	Ouverture possible	Peuvent être écrasés	Forme liquide	Ouverture possible

TABLEAU IV

Opioïdes forts à action prolongée (LP) : formes galéniques, délais et durées d'action

	Moscontin	Skénan LP	Oxycontin LP
Délai d'action	2 h	2 h	1 h 2 phases
Durée d'action	12 h	12 h	12 h
Forme galénique **Dosages**	Comprimés 10-30-60-100-200 mg	Gélules 10-30-60-100-200 mg	Comprimés 5-10-20-40-80-120 mg
Précautions	Ne pas écraser	Ouverture possible	Ne pas écraser

TABLEAU V

Fentanyl d'action rapide : formes galéniques

Médicament	Formes galéniques	Dosages et conditionnement
Abstral®	Cp sublingual	100, 200, 300, 400, 600, 800 µg Boîtes de 10 ou 30 cp
Actiq®	Cp avec applicateur buccal (muqueuse jugale)	200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg Boîtes de 3 ou 30 unités
Effentora®	Cp gingival effervescent	100, 200, 400, 600, 800 µg Boîtes de 4 ou 28 cp
Instanyl®	Solution pour pulvérisation nasale	50, 100, 200 µg/dose Flacons monodoses et flacons contenant 10, 20 ou 40 doses
Pecfent®	Solution pour pulvérisation nasale	100, 400 µg/dose Flacons avec compteur de doses contenant 8 doses

La codéine :

Opioïde naturel, alcaloïde de l'opium. C'est un agoniste μ indirect, Anti nociceptif, hyperalgésique.

Sa résorption digestive est rapide et son métabolisme hépatique en morphine (10%) est soumis à un polymorphisme génétique. La codéine traverse le placenta et passe dans le lait maternel. Elle est éliminée par le rein dans plus de 80%.

La posologie est de 30 à 60 mg de codéine / 8h soit 150 à 180 mg de codéine / jour, le plus souvent en association avec le paracétamol par voie orale en association avec le paracétamol elle existe en Sirop pour enfant ou sous forme de dihydrocodéine.

La codéine est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire sévère, d'asthme grave chez l'enfant < 12 ans (sauf présentation pédiatrique), chez la femme allaitante et en associations aux agonistes – antagonistes.

Il faut faire attention à la dose cumulée de paracétamol.

2.2. Antalgiques non opioïdes :

a. Paracétamol : (20 ; 21)

Le paracétamol est l'antalgique le plus utilisé dans le monde. Son efficacité est prouvée pour les douleurs par excès de nociception d'intensité faible à modérée.Il est administré par voie orale, rectale ou parentérale.

Le paracétamol a une action centrale par un mécanisme complexe : il s'agirait d'un pro-médicament qui doit subir un double métabolisme hépatique et cérébral pour aboutir à son métabolite actif l' AM404. Celui-ci agit sur les récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes supra-spinaux pour renforcer les voies sérotoninergiques bulbo-spinalesqui freinent la transmission médullaire de l'influx nociceptif.(7)

Le paracétamol a une bonne biodisponibilité par voie orale (63-89%), avec effet du premier passage hépatique et une faible liaison aux protéines plasmatiques (10%). Sa demi-vie plasmatique est environ 2-3 heures. Son métabolisme est essentiellement hépatique (90%) par sulfoconjugaison et glycurono-conjugaison. On y ajoute une desacétylation, source du para-aminophénol qui sera transformé au niveau cérébrale en AM404, et une hydroxylation par le cytochrome P450. À dose élevée, il y a formation d'un métabolite intermédiaire hépatotoxique rapidement neutralisé par le glutathion : le N-acétyle-para-benzo-quinone-imine (NAPQI).

L'élimination est rénale (90%) avec 5% sous forme inchangée. La toxicité rénale existe mais elle est faible.Chez l'insuffisant rénal (Clairance créatinine < 15 ml/min), il faut réduire les doses de 50 % et espacer les prises de 8heures.

La toxicité hépatique se voit en cas de surdosage: l'accumulation rapide du NAPQI dépasse la capacité de réduction du glutathion est entraine une nécrose hépatique. Le surdosage survient après ingestion de 8 à 10 gen une prise pour l'adulte et de 150mg/kg en une prise pour l'enfant.Le N- acétylcystéine est l'antidote. Il régénère le stock du glutathion et répare les dommages oxydatifs provoqués par la NAPQI. Il doit être administré avant la 10eme heure. L'hépatotoxicité est possible à dose thérapeutiques en cas d'alcoolisme chronique, hépatite chronique, insuffisance hépatique sévère, déficit en glutathion synthétase, traitement inducteur enzymatique ou état de carence protéique tel que le jeune ou la malnutrition.

Chez l'adulte, la dose thérapeutique est de 500 à 1000 mg espacée minimum de 4 heures et de 8 heures chez l'insuffisant rénale sévère.

La dose maximale est de 4g et de 3g chez le sujet âgé où de poids inferieur à 60Kg.Chez l'enfant la dose recommandée est de 60 mg/kg /24h en 4 à 6 prises.

Le paracétamol est utilisé en analgésie multimodale avec possibilité d'association galénique avec des opiacés (codéine, Tramadol) ou combinée (Néfopam, AINS, morphine). Les contre- indications du paracétamol sont l'allergie au produit et l'insuffisance hépatiquesévère.

b. Nefopam : (21)

Initialement, le nefopam a étéétudié pour ses effets antidépresseurs et myorelaxants, avant d'être utilisé pour les douleurs aigues notamment les douleurs post opératoires. Le nefopam est un

antalgique central dont le site d'action serait à la fois spinal et supra spinal. Son mécanisme d'action n'est pas encore élucidé mais il est distinct de celui des morphiniques et des AINS.

Il augmente l'influence des voies descendantes sérotoninergiques et noradrénergiques en inhibant la recapture pré synaptique de la sérotonine et de la noradrénaline voir de la dopamine. Il a étédémontré actuellement que le nefopam pouvait impliquer la voie glutaminergique par modulation des canaux ioniques d'où son effet anti hyperalgésique.

Le nefopam n'a pas d'effet antipyrétique ni anti-inflammatoire, n'entraine pas de dépression respiratoire ni des trouble transit intestinal et ses propriétés anticholinergiques sont faibles.

Posologie :

Le nefopam est commercialisé en ampoule injectable de 20mg. Elles peuvent être administrées en perfusion intraveineuse lente sur 30 minutes, en injections intramusculaire profonde chez un patient en décubitus.

La posologie est de 20 mg toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 120 mg par 24 heures. Le délai d'action 15 à 30 mn.

L'administration orale de la solution injectable sur un morceau de sucre est possible avec une biodisponibilité plus faible mais une meilleure tolérance.

Pharmacocinétique :

Le pic plasmatique se fait en 15 à 20 minutes après une perfusion lente de 30 minutes. Sa demi-vie est de 4 heures et sa durée d'action est de 4 à 6 heures.

Son métabolisme se fait au niveau du foie, sa voie d'excrétion est majoritairement urinaire (87%) accessoirement fécale (8%) sous forme inchangé pour seulement 5%.

Pharmacovigilance :

Les effets indésirables les plus fréquents sont à type de nausées, Sueurs, somnolence et quelques effets atropiniques (Sècheresse buccale, Tachycardie, rétention d'urines, Irritabilité, excitabilité). Plus rarement, on peut observer des vomissements, vertige, flou visuel et insomnie. Des effets secondaires plus sérieux mais beaucoup plus rares ont été rapportés soit neuropsychique (confusion, hallucinations délire et convulsions) soit cardiovasculaires (hypotension et arrêt cardiaque) et hypersensibilité.

Il faut faire attention aux interactions médicamenteuses. Une Addition des effets atropiniques se voit avec les médicament anticholinergiques (anti-parkinsoniens, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques, antitussifs, bronchodilatateurs...). Un abaissement du seuil épileptogéne se voit si on associe le nefopam avec : le Tramadol, lithium, antimigraineux, antihistaminiques, neuroleptiques, antidépresseurs IMAO et IRS, interférons, antipaludéens, antibiotiques, sétrons, ...)

Contre-indications :

Le nefopam est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la molécule, Risque de glaucome par fermeture de l'angle, de risque de rétention urinaire, d'épilepsie ou antécédent de crises convulsives, d'insuffisance rénale ou hépatocellulaire sévère.

Il est à utiliser avec une grande prudence chez les malades presentant des problemes cardiovasculaires pour son effet tachycardisant.

Il est déconseillé de l'utiliser chez l'enfant de moins de 15 ans, la femme enceinte ou allaitante et chez le sujet âgé du fait de ses effets atropiniques.

c. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens : AINS[22]

- Tous les AINS sont antalgiques, antipyrétiques et anti inflammatoires mais leurs pouvoirs thérapeutiques sont différents avec beaucoup d'effets indésirables.
- Ils sont efficaces dans une grande variété de douleur par excès de nociception comme les douleurs postopératoires, d'origine ostéo-articulaire, post-traumatique, dentaire, oto-rhino-laryngologique ainsi que les cephalées et les dysménorrhées voir les crises hyperalgiques comme les coliques nephretiques.

- Les AINS ont une réelle efficacité antalgique aidée en fonction du contexte par une activité anti-inflammatoire.
- Ils agissent par inhibition réversible de la synthèse des prostaglandines au niveau des tissus lésés et enflammés, des nerfs périphériques et du système nerveux central. ils réduisent l'inflammation locale et par conséquence, la sensibilisation périphérique des nocicepteurs. Ils diminuent également la sensibilisation centrale par action sur la cyclo-oxygénase médullaire et sur le système endocannabinoïde.
- Il existe deux sous-types de cyclo-oxygénases (COX) :

COX1 : constitutive transmission des signaux intercellulaire et homéostasie

COX2 : inductible, SNC et appareil urogénital.

Pharmacocinétique :

Après administration orale, l'absorption digestive des AINS est bonne (biodisponibilité 70% à 80%). La concentration plasmatique est maximale en 1 à 2 heures. Leur métabolisme est hépatique. Ils ont une forte liaison aux protéines plasmatiques > 90% d'où l'importance des interactions médicamenteuses. L'excrétion est rénale essentiellement pour la majorité des AINS.

Pharmacovigilance :

– Digestifs : Protecteurs gastriques
  » Inconfort
  » Nausées, diarrhées
  » Ulcères, perforations,
  » hémorragies, colites
– Neuropsychiques :
  » Vertiges
  » Céphalées
  » Acouphènes, troubles visuels
  » Irritabilité, dépression, confusion, hallucination
– Hypersensibilité:
  » Fièvre, angioedème, prurit
  » Éruption cutanée, bronchospasme, syndromes de Stevens Johnson et de Lyell, photosensibilisation
– Insuffisances rénales
– Hypertension artérielle, rétention hydro sodée, insuffisance cardiaque.
– Thromboses artérielles et infarctus du myocarde : inhibiteur de la COX2
– Divers : cystite, méningites aseptiques, atteintes hématologiques, atteintes hépatiques

Contre-indications :

– Allergie aux AINS ou à l'aspirine
– Ulcère gastroduodénal en évolution, gastrite récente.
– Insuffisances hépatiques ou rénales sévères
– Antécédents récents de rectites ou rectorragies (pour les suppositoires)
– Grossesse (au premier trimestre et formellement au 3ème trimestre) et allaitement
– Lupus érythémateux disséminé
– Affections cardiaques et vasculaires (angine, infarctus du myocarde insuffisance cardiaque): célécoxib et parécoxib
– Trouble de l'hémostase ou chirurgie hémorragique.
– Hypertension artérielle non contrôlée (phénylbutazone)
– Hémopathies, atteintes des lignées sanguines (phénylbutazone)
– Enfants < 15 ans sauf mention

d. Mélange Équimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote : MEOPA[23,24, 25,26, 27, 28. 29. 30, 31, 32, 33,]

Le protoxyde d'azote a un effet narcotique, et un effet analgésique par augmentation de sensibilité des récepteurs aux opiacés et libération d'endorphines il est également antagoniste des récepteurs NMDA d'où son effet anti-hyperalgésique et anti-allodynie.

Il a une absorption rapide et une élimination: rapide par voie pulmonaire avec une faible solubilité dans sang et tissus. Son métabolisme est négligeable

Administré par voie inhalée : son délai d'action est 3 min et sa durée <60 min avec une dose totale maximale inferieure à 15 jours cumulés. Il entraine une analgésie de surface, un effet sédatif et hilarant (patient conscient et détaché),une amnésie légère et une anxiolyse. D'où ses indications dans l'analgésie lors de l'aide médicale d'urgence, soins dentaires ou pour la préparation des actes douloureux de courte durée chez l'adulte et en pédiatrie :

- ponctions veineuses périphériques ou centrales
- pose de cathéter artériel •ponctions lombaires, myélogramme, biopsie de moelle osseuse
- petite chirurgie (exploration de plaie, évacuation d'abcès, points de suture, ablation de corps étranger, fils ou agrafes)
- pansements des plaies et brûlures peu étendues
- •soins d'escarres
- réduction de fracture ou luxation simple
- pose et ablation de sonde vésicale, drain ou Redon
- endoscopie digestive
- biopsie hépatique ou rénale
- fibroscopie bronchique

Les contre indications sont essentiellement dues à forte diffusivité dans les espaces aériens :[34, 35]

- Patient nécessitant plus de 50% de FiO2
- Hypertension intracrânienne,
- Troubles de la conscience
- Pneumothorax non drainé
- Bulles d'emphysème,
- Embolie gazeuse,
- Accident de plongée,
- Distension gazeuse abdominale,
- Anémie par carence en vitamine B12,
- Traumatisme maxillo-facial
- une température ambiante en dessous de –5 °C, du fait du risque de perte d'homogénéité du mélange avec la liquéfaction du protoxyde d'azote.

3. Traitement des douleurs neuropathiques :

3.1. Lesantidépresseurs : [36, 37,44]

Le mécanisme principal des antidépresseurs qui est l'inhibition de la recapture des monoamines est à l'origine de leur effet analgésique. à coté de l'activation des contrôles inhibiteurs descendant, un blocage des canaux sodique et des récepteurs NMDA ainsi que l'implication du système opioïdergique sont impliqués à des degrés différents selon la classe de l'antidépresseur.

L'amitriptyline et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonineet de la noradrénaline IRSNA sont recommandés en première ligne de traitement des douleurs neuropathiques

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS sont beaucoup moins efficaces mais mieux tolérés.

Les antidépresseurs imipraminiques démontrent une efficacité significative dans les neuropathies périphériques à l'exception de celle induites par la chimiothérapie anticancéreuse, le VIH et les traitements antirétroviraux.

Le tableau xrésume les doses d'initiation et maximales avec les principaux effets secondaires des antidépresseurs.

3.2. Les antiépileptiques : 37, 38,44

La plupart des antiépileptiques ont une bonne efficacité sur les douleurs neuropathiques. Leur mécanisme d'action est anti hyperalgésiques

- par interaction avec la sous unité Alpha2 Delta du canal calcique pré synaptique voltage dépendant ou par inhibition des canaux sodique. ces inhibitions périphériques et centrales entraine une diminution de la transmission de l'influx nerveux et/ou de l'excitabilité neuronale.
- Une action anti récepteurs NMDA au niveau de la corne postérieur de la moelle épinière et une

diminution de la transcription de la COX 2 sont également évoquées.

- La Gabapentine et la Prégabline en sont les chefs de fil, au moins aussi efficaces que les antidépresseurs.

La Gabapentine a l'AMM pour les douleurs neuropathiques périphériques et la prégabaline, pour les douleurs neuropathiques périphériques et centrales. Ils ont fait preuve de leur efficacité et d'un bon profil de tolérance.

Ces molécules améliorent aussi le sommeil et la qualité de vie. 11. La posologie moyenne efficace de la Gabapentine est de 1800 mg (2400 à 3600mg/j) en 3 prises et de la prégabaline de 300 à 600 mg/ jour en 2 prises.

Le clonazépam est l'un des antiépileptiques les plus prescrits, il est en général prescrit pour ses propriétés hypnotiques et anxiolytiques «gouttes» buvables.

Efficacité et faible toxicité.

Titration croissante : dose minimale efficace de 0.5 à 2 mg.

Effets II : somnolence ou d'ébriété sont transitoires et peuvent inciter à le prescrire d'abord le soir puis en plusieurs prises : 1/4 de la dose matin et midi et la moitié restante le soir.

La carbamazépine a l'AMM dans le traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien et le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte. Mais ses effets indésirables limitent ses indications.

3.3. Les anesthésiques locaux : [41, 42]

Les anesthésiques locaux ont une efficacité sur les douleurs neuropathiques. Son mécanisme d'action est un blocage des canaux sodique des fibres nerveuses. Cette action dépend du degré de myélinisation des fibres. elle est plus marqué pour les fibres peu ou non myélinisées.

Il s'en suit une extinction progressive du signal nerveuxet un allongement de la période réfractaire. Ils ont également une action anti inflammatoire intrinsèque.

Les anesthésiques locaux sont utilisés en anesthésie axiale et locorégionale sous forme injectable.

Pour l'analgésie ils sont utilisés en topique sous forme de mélange lidocaïne et prilocaïne en crème dermique (EMLA) surtout pour la prévention des douleurs induites par les soins (prélèvement, voies veineuses)

Il existe également des Le patch de lidocaïne à 5% (Versatis, Lidoderm) est un système occlusif de libération transdermique continue qui est appliquée sur la zone cible sur une période de 12h par 24h. Son indication initiale est la douleur neuropathique post-zostérienne.

3.4. Le Tramadol : 44

Le Tramadol a une absorption orale excellente avec une biodisponibilité de 70% après une prise, 90% après 36heures de traitement. Sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (20%). Son métabolisme est hépatique (CYT P2D6) et son élimination rénale. Il passe en trans-placentaire et dans le lait maternel.

La posologie per os est de 1 – 2 mg /kg / 6 à 8h avec une dose maximal est 400 mg/j

Prescription progressive +++

En cas d'insuffisance hépatique et rénale modérée (clairance entre 10 et 30 ml/min), il faut réduire la dose par prise de moitié mi- dose et/ou espacer les prises de 12h. Chez les personnes âgées, il faut espacer les prises de 9 heures

Les Présentations du Tramadol seul sont surtout par voie digestive (Gélules, Comprimés oro - dispersibles, suppositoires) sous trois formes :à libération normale (4 -6h),à libération prolongée sur 12h et à libération prolongée sur 24h.

Il existe des présentations en association avec le paracétamol(Comprimes ou gélules 37,5mg / 325mg).

Pharmacovigilance :

Les effets secondaires sont fréquents et parfois très gênant entrainant l'arrêt du traitement: (étourdissements, nausées, constipation, céphalées, somnolence, vomissements, prurit, dépression respiratoire), ou plus rares à type de

confusion, d'hallucination, ou convulsion (terrain prédisposant), troubles visuels, dysurie, douleur abdominale, hypoglycémie, un syndrome de sevrage ou syndrome sérotoninergique.

Les contre indications sont : l'insuffisance respiratoire décompensée, l'asthme grave, l'insuffisance hépatique sévère, l'allergie, l'épilepsie non contrôlée, les traumatismes crâniens, l'hypertension intracrânienne, l'intoxication alcoolique aigue, l'associations: agonistes-antagonistes morphiniques , IMAO et l'enfants < 3 ans.

Il faut faire attention aux interactions médicamenteuses mais aussi aux doses cumulées de paracétamol.

Tableau VI : initiation, doses d'entretien et principaux effets indésirables des traitements pharmacologiques recommandés dansla douleirs neuropathiques. [45]

	Dose initiale et paliers d'augmentation[a]	Doses moyennes et maximales[a]	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Autres bénéfices
Imipramine Amitriptyline Clomipramine	10–25 mg le soir Paliers de 5 mg (sujet âgé) à 25 mg	75–150 mg/j, 1–2 fois/j max. : 300 mg/j (imipramine)	Dysurie, bouche sèche Hypotension orthostatique, céphalées Troubles de l'accommodation Constipation, sueurs, prise de poids Somnolence, vertiges, troubles cognitifs Troubles cardiovasculaires (rythme, conduction)	Glaucome à angle fermé Obstacle urétroprostatique Infarctus du myocarde récent Abaissement du seuil épileptogène	Amélioration de la dépression à doses ≥ 75 mg/j, amélioration de l'insomnie (amitriptyline), prévention des attaques de panique (clomipramine)
Duloxétine	30–60 mg Paliers de 30–60 mg	60–120 mg/j, 1–2 fois/j	Nausées/vomissements, constipation, anorexie Bouche sèche, impression vertigineuse Somnolence, insomnie, sueurs, fatigue	Insuffisance hépatique HTA non contrôlée	Amélioration de la dépression et de l'anxiété généralisée
Gabapentine	300 mg le soir (100 mg sujet âgé) Paliers de 100 mg (sujet âgé) à 300 mg	1200–3600 mg, 3 fois/j	Somnolence, asthénie, impression vertigineuse Nausées, anorexie, sécheresse de la bouche Céphalées, œdèmes périphériques Prise de poids	Adapté selon la clairance de la créatinine. Réduire les doses chez la personne âgée	Amélioration des troubles du sommeil
Prégabaline	75–150 mg Paliers de 75 mg (25 mg sujet âgé)	300–600 mg, 2 fois/j en deux ou trois prises	Somnolence, asthénie, impression vertigineuse Nausées, anorexie, sécheresse de la bouche Céphalées, œdèmes périphériques Prise de poids	Adapté selon la clairance de la créatinine Réduire les doses chez la personne âgée	Amélioration des troubles du sommeil et de l'anxiété généralisée
Lidocaïne emplâtre médicamenteux	1–3 patchs/j selon l'étendue de l'aire douloureuse	1–3 patchs/j, 12 h/j	Effets locaux : prurit, irritation, allergie	À appliquer sur peau saine	Pas d'effet systémique
Opiacés forts	10–30 mg, 2 fois/j (morphine retard) Titration avec morphine rapide/4 h	Augmentation de la doses/48–72 h, de 30–50 % Titration individuelle	Nausées/vomissements, anorexie, constipation Flou visuel, bouche sèche, somnolence Fatigue, dysurie, prurit, troubles cognitifs	Précaution d'emploi propres aux morphiniques, pas en première intention	Rapidité de l'effet Efficacité sur la douleur nociceptive/inflammatoire
Tramadol	50 mg, 1–2 fois/j Paliers de 50–100 mg	200–400 mg/j en 2 à 4 prises 300 mg/j après 75 ans	Vertige, nausées/vomissements, constipation, somnolence Céphalées, sécheresse de la bouche, dysurie Clairance de la créatinine < 30 ml/h	Précautions d'emploi en cas d'association avec IRS, IRSNA et ADT Abaissement du seuil épileptogène	Rapidité de l'effet Efficacité sur la douleur nociceptive/inflammatoire

AVK : antivitamines K ; IMAO : inhibiteur de la monoamine-oxydase ; ADT : antidépresseur tricyclique ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
[a] Les posologies s'appliquent à l'adulte, pour l'enfant, mieux vaut s'adresser à un médecin algologue pédiatre.

La capsaïcine : [39, 40, 41]

C'est la substance responsable des effets du piment. C'est un agoniste des canaux TRPV1 (canaux impliqués dans la nociception au chaud, aux protons… et largement concernés par la sensibilisation des nocicepteurs).

Aux effets excitateurs initiaux de l'application de capsaïcine fait suite, lors des applications répétées, une désensibilisation des nocicepteurs portés par les fibres fines.

En application topique répétée, telle qu'elle est pratiquée dans les douleurs chroniques, l'effet de dés ensibilisation dépend des concentrations. L'effet est modesteà 0,025 %, Par contre les concentrations de 2 jusqu'à 8 %, une seule application d'une heure peuvent être efficace pour plusieurs semaines.

Il s'agit d'une action « toxique » sur les fibres C dysfonctionnelles.

Les principales indications retrouvées en clinique concernent les douleurs neuropathiques de topographie limitée.

B- traitements non pharmacologiques :

- Neurostimulation TENS : La neurostimulation transcutanée périphérique est un traitement largement utilisé par les spécialistes de la douleur pour les douleurs neuropathiques périphériques. Elle consiste à appliquer, au moyen d'électrodes fixées sur la peau, un courant de stimulation capable de provoquer des paresthésies dans le territoire algique
- La radiothérapie antalgique.
- L'embolisation des grosses tumeurs compressives.
- La kinésithérapie et le massage sont utiles pourles douleurs de l'appareil locomoteur, et favorisent aussi, par le biais du contact physique, la relation thérapeutique avec l'enfant. La mobilisation articulaire, le renforcement musculaire, les étirements, l'ergothérapie, et l'activité physique adaptée
- La relaxation, la méditation en pleine conscience : mindfulness et l'hypnose. permettent de diminuer l'anxiété, le stress et la douleur. L'hypnose, depuis les années 1980, denombreuses études témoignent de l'efficacité de l'hypnose dans le traitement de la douleur surtout chez les patients cancéreux.
- L'éducation thérapeutique et une étape essentielle de la prise en charge du patient. c'est un processus continu, dont le but est d'aider le patient à acquérir ou maintenir les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux sa vie avec une maladie chronique.
- C'est apprendre le self management ou éducation à l'autogestion qui permet au patient d'analyser le savoir et le savoir être et d'acquérir le savoir faire
- L'organisation du service de soins, la qualité d'accueil et l'écoute du patient et de sa famille, ainsi qu'une communication verbale (et non verbale) rassurante et un comportement calme de l'équipe sont tous des facteurs qui contribuent à diminuer le stress des patients et à améliorer leur expériences thérapeutiques
- Des Explications claires et rassurantes au patients et la prévention des douleurs induites par les soins sont des facteurs qui améliorent le confort du patient et améliore l'analgésie.

C- Traitements spécifiques

a- Lachirurgie

Elle a pour but d'extirper en totalité la tumeur. Dans certains cas, elle reste palliative permettant de réduire le volume tumoral ou de réaliser une dérivation (urétérostomie, colostomie) ou de lever une compression (la minectomie pour une compression médullaire) et enfin de faire l'ostéosynthèse en cas d'une fracture pathologique d'un oslong.

b- La radiothérapie

Elle occupe une place de choix dans le traitement des douleurs néoplasiques. Elle agit par deux mécanismes principaux : la réduction du volume tumoral et l'effet antalgique et anti-inflammatoire.

c- La chimiothérapie

Elle agit à la fois sur le volume tumoral et sur la douleur.

Ces types de traitement doivent être associés aux traitements antalgiques qui sont prescrits selon les paliers de l'OMS.

Règles de prescription :

La prise en charge de la douleur en cancérologie doit donc passer par une approche multidisciplinaire, impliquant tous les acteurs de la prise en charge des patients, sachant chacun apporter son expertise au service des patients.

La douleur doit être traitée de manière globale en tenant compte de ses dimensions physiques (intensité, cause, mécanisme d'apparition) et émotionnelles (l'anxiété, le stress, le mental, la dépression). Un traitement « sur mesure » doit être associé à chaque patient. Face à une douleur cancéreuse, il est toujours recommandé d'associer des médicaments de mode d'action différent, notamment :

Des antalgiques de paliers différents ;

Des antalgiques et des médicaments spécifiques des douleurs neuropathiques, s'il existe une composante neuropathiques

Des antalgiques et des traitements co-antalgiques (utilisés pour accroître l'efficacité des premiers), tels que les corticoïdes qui ont une action anti- oedémateuse et anti-inflammatoire, les bisphosphonates qui ont une action anti-ostéoclastique et un effet propre sur les métastases osseuses, les benzodiazépines pour leur action anxiolytique, les antidépresseurs pour leur action antidépressive.

On dispose aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique étendu de traitements antalgiques, et notamment d'opioïdes forts dont l'efficacité antalgique et le profil de tolérance sont globalement les mêmes [46,47].

Douleurs nociceptives :

Face à une douleur nociceptive d'intensité faible à modérée, on prescrit un antalgique à action anti-nociceptive notamment, la codéine ou le Tramadol en association avec le paracétamol. À dose optimale si le malade n'est pas soulagé on peut prescrire un opioïde fort (morphine ou oxycodone). Cependant, on peut prescrire d'emblée un opioïdes fort pour soulager une douleur cancéreuse d'intensité faible à modérée sans effets indésirables majeurs [48]. Il est donc possible de les prescrire en première intention pour traiter une douleur cancéreuse nociceptive, quelle que soit l'intensité douloureuse, en adaptant la posologie [49,50]l'initiation du traitement opioïde comportera une phase de titration qui consiste à déterminer la posologie minimale dont a besoin le patient pour une analgésie satisfaisante.

Il existe deux méthodes de titration :

- soit donner une dose fixe d'opioïde fort à libération prolongée (LP) s'il existe un fond douloureux, avec des interdoses, de préférencede la même molécule, à libération immédiate (LI) en fonction des exacerbations douloureuses Ex : sulfate de morphine LP (moscontin) et sulfate de morphine LI (sevredol).
- Soit l'administration à la demande, en fonction des douleurs, d'opioïdes à libération immédiate seuls, au maximum six fois par jour.

Le malade doit être évalué dans 24 à 48 heures pour adapter la posologie selon l'efficacité de l'analgésie :

- La posologie sera maintenue avec les mêmes doses si le malade est soulagé avec moins de quatre interdoses.
- La répartition de la dose journalière en deux prises à LP toutes les douze heures.
- L'intégration des doses d'opioïdes à LI dans les doses d'opioïdes LP,si le malade nécessite plus de quatre interdoses par jour. Les interdoses seront alors ajustées en conséquence (1/10 de la dose journalière)
- Il faut toujours donner au patient des interdoses de secours sans dépasser six prises orales par 24 heures.

La titration permet une adaptation fine du traitement antalgique, qui conduit à une meilleure gestion de la douleur par le patient (autocontrôle), avec le minimum d'effets indésirables, du fait de l'utilisation de la dose juste nécessaire.

Les interdoses sont également prescrite pour les accès douloureux paroxystiques qui sont définis comme une exacerbation transitoire de la douleur qui survient soit spontanément soit en relation avec

un facteur déclenchant prévisible ou non malgré un contrôle relativement stable de la douleur de fond par un traitement adéquat.

L'analgésie est soit anticipée (pour les accès douloureux prévisibles), ou autout début des accès spontanés. Les molécules utilisées sont la morphine à libération immédiate ou le fentanyl trans-muqueux.

Pour les douleurs par excès de nociception liées au cancer, un traitement antalgique efficace se définit par :

- une douleur de fond absente ou d'intensité faible,
- un sommeil respecté,
- moins de quatre accès douloureux par jour, avec une efficacité des traitements, prévus pour les accès douloureux, supérieure à 50 %,
- des activités habituelles qui, même si elles sont restreintes par l'évolution du cancer, restent possibles et peu limitées par la douleur,
- des effets indésirables mineurs ou absents [51].

Rotation d'opioïdes:

Le changement d'opioïde se justifie en cas :

- effets indésirables intolérables et incontrôlables (troubles des fonctions cognitives, sédation, mycologies, nausées.)
- anal gésiein suffisante, malgréun traitement bien conduit
- nécessité de changement de voie d'administration
- relais per os ou transdermique pour retour à domicile,
- changement de situation clinique du patient (malabsorption digestive, insuffisance hépatique, insuffisance rénale. . .).

Il est possible de réaliser un changement d'opioïdes entre tous les opioïdes agonistes : (morphine, fentanyl, Hydromorphone, oxycodone, Buprénorphine, méthadone.).

Le tableau d'équianalgésie facilite la prescription lors de changementde molécules ou de voies d'administration.

Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception

1 morphine orale = 1/2 morphine SC = 1/3 morphine IV - Délais action approximatifs de morphine L.I. : orale : 40 mn, SC : 20 mn, IV : 10 mn.
1 morphine orale = 1/2,4 fentanyl transdermique (pour un ratio de 1/100) = 1/7,5 hydromorphone orale = 1/2 oxycodone orale.
1 morphine IV = 1 oxycodone IV ou SC.
1 oxycodone orale = 1/2 oxycodone SC ou IV (en pratique, le ratio d'équianalgésie est entre 1/2 et 1).

Version 4 - octobre 2008
Fédération soins palliatifs – soins de support
CHU de Grenoble - 04 76 76 56 67
soinspalliatifs@chu-grenoble.fr

Morphine en milligrammes									Oxycodone en milligrammes						Hydromorphone en milligrammes	Fentanyl µg/heure	
Morphine orale			Morphine SC			Morphine IV			Oxycodone orale			Oxycodone SC - IV			Hydromorphone orale	transdermique	transmuqueux
Dose / 24 h Moscontin cp L.P. Skénan gel L.P. 10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg	Dose du bolus** Actiskénan gel L.I. 5 - 10 - 20 - 30 mg Sévredol cp L.I. 10 - 20 mg Oramorph sol. buv. unidose L.I. 10 - 30 - 100 mg/5ml		Dose par 24 heures	Dose du bolus** morphine sol. inj. Amp 1 - 10 - 20 50 - 100 - 200 400 - 500 mg		Dose par 24 heures	Dose du bolus** morphine sol. inj. Amp 1 - 10 - 20 50 - 100 - 200 400 - 500 mg		Dose / 24 h Oxycontin cp L.P. 5 - 10 - 15* - 20 - 30* - 40 - 60* - 80 - 120* mg	Dose du bolus** Oxynorm gel L.I. 5 - 10 - 20 mg OxynormORO* cp orodispersible L.I. 5 - 10 - 20 mg		Dose par 24 heures	Dose du bolus** Oxynorm sol. inj. Amp 10* - 20 - 50* mg		Dose / 24 h Sophidone gel L.P. 4 - 8 - 16 - 24 mg	Dose / 72 h Durogesic patch Fentanyl ratiopharm* Matrifen patch* 12 - 25 - 50 75 - 100 µg/h	Dose du bolus Actiq 200 - 400 - 600 - 800 - 1200 - 1600 µg/h
	1/10	1/6		1/10	1/6		1/10	1/6		1/10	1/6		1/10	1/6			
20	2	3,5	10	1	1,5	6,5	0,5	1	10	1	1,5	6,5	0,5	1			
30	3	5	15	1,5	2,5	10	1	1,5	15	1,5	2,5	10	1	1,5		12	
60	**6**	**10**	**30**	**3**	**5**	**20**	**2**	**3**	**30**	**3**	**5**	**20**	**2**	**3**	**8**	**25**	
90	9	15	45	4,5	7,5	30	3	5	45	4,5	7,5	30	3	5		37	
120	**12**	**20**	**60**	**6**	**10**	**40**	**4**	**7**	**60**	**6**	**10**	**40**	**4**	**7**	**16**	**50**	
160	16	27	80	8	13	53	5	9	80	8	13	53	5	9			
180	18	30	90	9	15	60	6	10	90	9	15	60	6	10	24	75	
200	20	33	100	10	17	67	7	11	100	10	17	67	7	11			
240	**24**	**40**	**120**	**12**	**20**	**80**	**8**	**13**	**120**	**12**	**20**	**80**	**8**	**13**	**32**	**100**	
280	28	47	140	14	23	93	9	16	140	14	23	93	9	16			
300	30	50	150	15	25	100	10	17	150	15	25	100	10	17	40	125	
360	**36**	**60**	**180**	**18**	**30**	**120**	**12**	**20**	**180**	**18**	**30**	**120**	**12**	**20**	**48**	**150**	
400	40	67	200	20	33	133	13	22	200	20	33	133	13	22			
480	48	80	240	24	40	160	16	27	240	24	40	160	16	27	64	200	
540	54	90	270	27	45	180	18	30	270	27	45	180	18	30	72	225	
600	**60**	**100**	**300**	**30**	**50**	**200**	**20**	**33**	**300**	**30**	**50**	**200**	**20**	**33**	**80**	**250**	
720	72	120	360	36	60	240	24	40	360	36	60	240	24	40	96	300	
900	90	150	450	45	75	300	30	50	450	45	75	300	30	50	120	375	
1000	100	167	500	50	83	333	33	56	500	50	83	333	33	56		412	

Pas de règles entre la dose d'Actiq® et celle du traitement opioïde de fond. La dose initiale d'Actiq® doit être de 200 µg avec augmentation de la posologie, si nécessaire, jusqu'à l'obtention de la dose procurant une analgésie efficace avec une seule unité d'Actiq® par accès douloureux paroxystique (Cf. Vidal).

* à paraître courant 2009 ** dose du supplément = 1/6 à 1/10 de la dose totale par 24 h par la même voie L.P. = Libération Prolongée = durée d'action 12 h L.I. = Libération Immédiate = durée d'action 4 à 6 h

Douleurs neuropathiques :

Le traitement des douleurs neuropathiques liées au cancer est basé sur les antidépresseurs et les gabapentinoïdes. Les antidépresseurs tricyclique particulièrement l'amitriptyline et les IRSNA particulièrement la duloxetine sont recommandés en première intention.

En deuxième intention, surtout pour les douleurs neuropathiques périphériquesles traitements topiques sont recommandés. Les patchs de lidocaïne sont appliqués sur la peau toutes les 12 heures.

La capsaïcine patch est également utilisée en milieu médical.

Viens en deuxième ligne de traitement le Tramadol.

En troisième ligne seront utilisés les opioïdes fort notamment la morphine et l'oxycodone.

Chez le patient atteint de cancer, la douleur mixte nécessite un traitement associant souvent deux molécules de mécanismes d'action différents. Les associations suivantes sont préférées :

- Opioïdes (dont Tramadol) et gabapentinoïdes ;
- Antidépresseurs tricycliques et gabapentinoïdes;
- Antidépresseur IRSNA et gabapentinoïdes ;
- En cas de douleur neuropathiques localisée, emplâtre de lidocaïne et gabapentinoïdes, antidépresseur ou opioïde

Le choix thérapeutique doit tenir compte de l'état du patient, des comorbidités et des troubles de l'humeur associés. Les gabapentinoïdes ont un effet bénéfique sur les troubles du sommeil et l'anxiété. Les antidépresseurs agissent sur la composante dépressive.

L'initiation du traitement se fait de façon progressive jusqu'à atteindre la dose efficace. (Titration). Le traitement peut durer plusieurs mois avec évaluation de la tolérance et de l'efficacité la fin de la titration et au cours du traitement. Au bout de 6 à 8 mois de traitement efficace à doses stables, en réduit progressivement les posologies. Il faut également que le malade soit informé du délai d'action et de la durée du traitement, des effets indésirables et surtout de l'indication du traitement pour d'autres pathologies (dépression, épilepsie) en plus de leur action analgésique sur les douleurs neuropathiques.

Conclusion :

La prise en charge de la douleur des patients cancéreux est une préoccupation majeure dans les établissements de santé, elle nécessite d'avoir de bonnes connaissances théoriques sur les caractéristiques de la douleur, des étiologies, des propriétés pharmacologiques et des effets indésirables potentiels des médicaments à prescrire , mais aussi des connaissances pratiques sur les techniques et soins applicables en parallèle ainsi que les thérapeutiques non médicamenteuses. À côté de la connaissance et du savoir-faire scientifiques, la relation médecin-patient est une dimension qui prend ici une place primordiale ; l'écoute attentive sera l'un des éléments-clés de la prise en charge de la douleur du cancer.

Bibliographie :

1. IASP. Pain terms : a list with definitions and notes on usage Recommended by International Association for study of Pain sub- committee on taxonomy. Pain 1979 ; 6 : 249-52.
2. Le Bars D, Plaghki L. Douleurs : bases anatomiques, physio- logiques et psychologiques. Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs. Paris: éditions Med-Line; 2001. p. 43–82
3. D. Le Bars, J.-C. Willer. Physiologie de la douleur EMC-Anesthésie Réanimation 1 (2004) 227–266
4.
5. Saunders C, Baines M, Dunlop R. Living with dying : a guide to palliative care. Oxford : University Press, 1995.
6. Couturier M. La douleur – Place des antalgiques. Paris : Interlignes, 1992.
7. Melzack R, Wall PD Pain mecanisms : a new theory. Science 1965 ; 150 :971-9
8. IASPhttps://www.iasp-pain.org/education/content.aspx ? Item-Number=1698# nociplasticpain ; 2018
9. Calvino B. de la douleur aigue à la douleur chronique medecine de la douleur pour le praticien chapitre1 ; 5-7 .Elsevier Masson. 2018
10. Giniès P. Atlas de la douleur, de la douleur imagée à la prescrip- tion commentée. Houdé. Paris : Len Medical, 1999.
11. Krakowski I, Geoffrois L, Toussaint S. Traitement de la douleur en cancérologie adulte - question ECN n : 142 – Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie. 2004.
12. Michel-Nemitz J, Mazzocato C. Traitement des douleurs cancéreuses : approche palliative. Revue Med Suisse 2005 ; 25 : 1667-73.
13. OMS. Traitement de la douleur cancéreuse. Deuxième édition, 1997.
14. FNCLCC. Recommandation pour la Pratique Clinique – Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer, 2003.
15. IASP. Pain terms : a list with definitions and notes on usage Recommended by International Association for study of Pain sub- committee on taxonomy. Pain 1979 ; 6 : 249-52.
16. Sylvie Rostaing-Rigattieri, Julien Guerin Douleurs cancéreuses : bonnes pratiques cliniques de prise en charge, gestions des opioïdes forts Presse Med. 2014; 43: 252–262 ß 2013.
17. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G (2009). The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. European Journal of Pain, 13, 331-8.
18. Bowdle TA Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia Drug Safety 1998; 19(3): 173-189
19. Carroll et al. Management of perioperatve pain in patients chronically consuming opioids Reg Anesth Pain Med 2004; 29(6): 576-591
20. Mallet C, Barriere DA, Eschalier A .le paracétamol: un ancêtre plein d'avenir. Thérapie 2012 ; 67 :277-81.
21. Eschalier A. Traitement médicamenteux. Médecine de la douleur pour le praticien Elsevier Masson 2020.
22. E. Viel , M-S. Ben Ammar, J-J. Eledjam . AINS, inhibiteurs de la COX 2 Évaluation et traitement de la douleur 2006, p. 603-616. 2006 Elsevier Masson
23. P. Boulland et al. Mélange équimolaire oxygène–protoxyde d'azote (MEOPA). Rappels théoriques et modalités pratiques d'utilisation. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 24 (2005) 1305–1312
24. Henderson JM, Spence DG, Komocar LM, Bonn GE, Stenstrom RJ. Administration of nitrous oxide to pediatric patients provides analgesia for venous canulation. Anesthesiology 1990; 72:269–71.

25. Dollfus C, Annequin D, Adam M, Nicolas C, Ouin A, Murat I, et al. Analgésie par le protoxyde d'azote pour la pratique de gestes douloureux en onco-hématologie pédiatrique. Ann Pediatr (Paris) 1995; 42:115–21.

26. Evans JK, Buckley SL, Alexander AH, Gilpin AT. Analgesia for the reduction of fractures in children: a comparison of nitrous oxide with intramuscular sedation. J Pediatr Orthop 1995; 15:73–7.

27. Akrofi M, Miller S, Colfar S, Corry PR, Fabri BM, Pullan MD, et al. A randomised comparison of three methods of analgesia for chest drain removal in postcardiac surgical patients. Anesth Analg 2005; 100: 205–9.

28. Notini-Gudmarsson AK, Dolk A, Jakobsson J, Johansson C. Nitrous oxide: a valuable alternative for pain relief and sedation during routine colonoscopy. Endoscopy 1996; 28:283–7.

29. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Patient-administered nitrous oxide–oxygen inhalation provides safe and effective analgesia for percutaneous liver biopsy: a randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2001; 96:1553.

30. Pietrement C, Salomon R, Monceaux F, Petitjean C, Niaudet P. Analgésie par le protoxyde d'azote pour la réalisation de la biopsie rénale percutanée chez l'enfant. Arch Pediatr 2001; 8:14–9.

31. Fauroux B, Onody P, Gall O, Tourniaire B, Koscielny S, Clement A. The efficacy of premixed nitrous oxide and oxygen for fiberoptic bronchoscopy in pediatric patients. A randomized, double-blind, controlled study. Chest 2004; 125:315–21.

32. Masood J, Shah N, Andrews LH, Simpson P, Barua JM. Nitrous oxide (Entonox) inhalation and tolerance of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a double blind randomised controlled study. J Urol 2002; 168:116–20.

33. Cook HL, Newsom RSB, Mensah E, Saeed M, James D, Ffytche TJ. Entonox as an analgesic agent during panretinal photocoagulation. Br J Ophthalmol 2002; 86:1107–8.

34. Irestedt L. Current status of nitrous oxide for obstetric pain relief. Acta Anaesthesiol Scand 1994; 38:771–2.

35. Giraud C, Galene E, Begue D, Tixier C, Clement P. Utilisation et effets indésirables du mélange analgésique protoxyde d'azote/oxygène 50/50 (mole/mole) : évaluation du suivi de l'ATU de cohorte du laboratoire pharmaceutique SOL France. J Pharm Clin 2004;23:1–14.

36. Benbouzid M, Gavériaux-Ruff C, Yalcin I, Waltisperger E, Tessier LH, Muller A, et al. Delta-opioid receptors are critical for tricyclic antidepressant treatment of neuropathic allodynia. Biol Psychiatry 2008; 63:633-6.

37. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-e88.

38. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain : Mechanistic insights. Neuroscience 2016;338:183-206.

39. Blair HA. Capsaicin 8% dermal patch: a review in peripheral neuropathic pain. Drugs 2018; 78:1489.

40. Crawford P, Xu Y. Topical capsaicin for treatment of chronic neuropathic pain in adults. AFP. Am Fam Physician. 2017 Dec 1; 96(11): Online. https://www.aafp.org/afp/2017/1201/od1.html [Consulté le 02 avril 2019].

41. Haute autorité de santé. Avis de la commission de la transparence : Qutenza 179 mg, patch cutané 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT- 13442_QUTENZA_PIC_REEV_Avis3_CT13442.pdf. [Consulté le 02 avril 2019 (24 pp.)].

42. Hans G, Robert D, Verhulst J, Vercauteren M. Lidocaine 5% patch for localized neuropathic pain: progress for the patient, a new approach for the physician. Clin Pharmacol 2010; 2:65-70.

43. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, Derry S, Carr DB, Aldington D, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017; 5:CD011669.

44. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and NeuPSIG recommendations. Lancet Neurol 2015; 14:162–73.

45. Martinez et al. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecineambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la société française d'étude et de traitement de la douleur. DouleursÉvaluation Diagnostic (2010) 11,3-21.

46. Wiff en PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4:CD003868.

47. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A syste- matic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. Palliat Med 2011;25:402-9.

48. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. For the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC). Lancet Oncol 2012; 13:e58-68.

49. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, Passardi A, Calpona S, Turriziani A et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two- step vs. three-step strategy. Support Care Cancer 2005;13:888-94.

50. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. J Pain Symptom Manage 2004; 27:409-16.

51. Delorme T, Wood C, Bataillard A, Pichard E, Dauchy S, Orbach D et al. Recommandations pour la pratique clinique : standards, options pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer (mise a` jour). Rapport abrége´ . Bull Cancer 2004;91:419-30 ([Disponible sur le site de la FNCLCC : http://www.fnclcc.fr]).

Annexe 1

QUESTIONNAIRE DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, veuillez répondre à chaque élément des 4 questions ci-dessous.

QUESTIONS POSÉES AU PATIENT

QUESTION 1 :

La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?	OUI	NON
Brûlure	☐	☐
Sensation de froid douloureux	☐	☐
Décharges électriques	☐	☐

QUESTION 2 :

La douleur est-elle associée à un ou plusieurs des symptômes suivants dans une même région?	OUI	NON
Fourmillements	☐	☐
Picotements	☐	☐
Engourdissement	☐	☐
Démangeaisons	☐	☐

EXAMEN DU PATIENT

QUESTION 3 :

La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :	OUI	NON
une hypoesthésie au toucher?	☐	☐
une hypoesthésie à la piqûre?	☐	☐

QUESTION 4 :

La douleur est-elle provoquée ou intensifiée par :	OUI	NON
le frottement?	☐	☐

OUI = 1 point
NON = 0 point

Score du patient : /10

Annexe 2

Le questionnaire HADS (de l'anglais *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

Dans la série de questions ci-dessous, cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

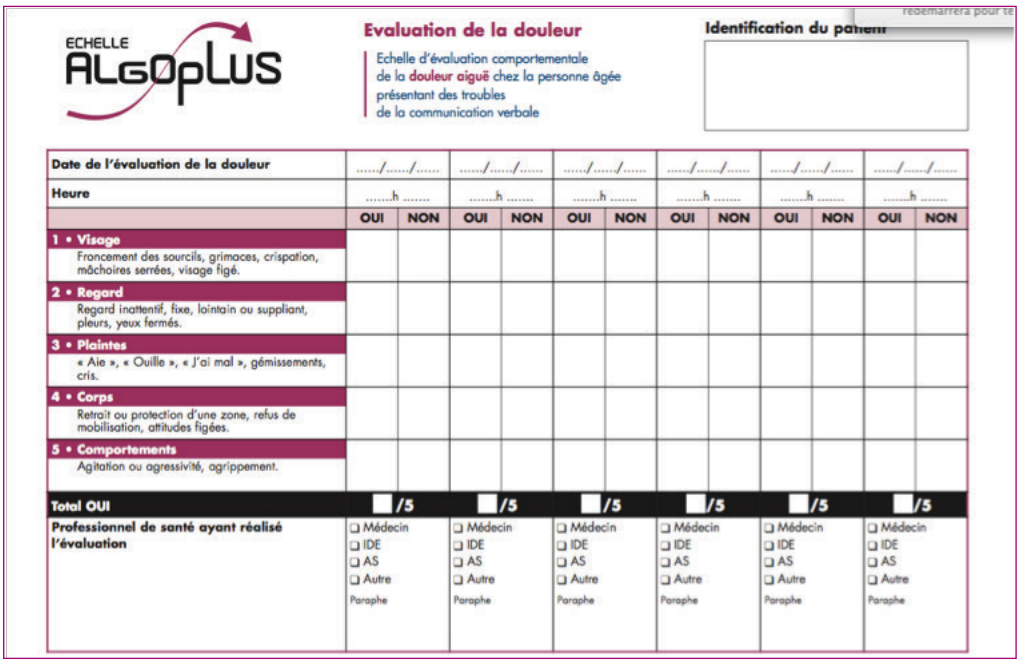
Score	Anxiété	Score	Dépression
	Je me sens tendu ou énervé :		Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois
3	❒ la plupart du temps	0	❒ oui, tout autant
2	❒ souvent	1	❒ pas autant
1	❒ de temps en temps	2	❒ un peu seulement
0	❒ jamais	3	❒ presque plus
	J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver		Je ris facilement et vois le bon côté des choses
3	❒ oui, très nettement	0	❒ autant que par le passé
2	❒ oui, mais ce n'est pas grave	1	❒ plus autant qu'avant
1	❒ un peu, mais cela ne m'inquiète pas	2	❒ vraiment moins qu'avant
0	❒ pas du tout	3	❒ plus du tout
	Je me fais du souci :		Je suis de bonne humeur :
3	❒ très souvent	3	❒ jamais
2	❒ assez souvent	2	❒ rarement
1	❒ occasionnellement	1	❒ assez souvent
0	❒ très occasionnellement	0	❒ la plupart du temps
	Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté :		J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :
0	❒ oui, quoi qu'il arrive	3	❒ presque toujours
1	❒ oui, en général	2	❒ très souvent
2	❒ rarement	1	❒ parfois
3	❒ jamais	0	❒ jamais
	J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :		Je ne m'intéresse plus à mon apparence :
		3	❒ plus du tout
0	❒ jamais	2	❒ je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
1	❒ parfois		❒ il se peut que je n'y fasse plus autant attention
2	❒ assez souvent	1	❒ j'y prête autant d'attention que par le passé
3	❒ très souvent		
		0	
	J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :		Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :
	❒ oui, c'est tout à fait le cas		❒ autant qu'auparavant
3	❒ un peu	0	❒ un peu moins qu'avant
2	❒ pas tellement	1	❒ bien moins qu'avant
1	❒ pas du tout	2	❒ presque jamais
0		3	
	J'éprouve des sensations soudaines de panique :		Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision :
	❒ vraiment très souvent		
3	❒ assez souvent	0	❒ souvent
2	❒ pas très souvent	1	❒ parfois
1	❒ jamais	2	❒ rarement
0		3	❒ très rarement
	☚ **Total du score pour l'anxiété**		☚ **Total du score pour la dépression**

Chaque réponse correspond à un chiffre. En additionnant ces chiffres, on obtient un score total par colonne (anxiété et dépression). Si le score d'une colonne est supérieur ou égal à 11, cela signifie que vous souffrez d'anxiété ou de dépression (selon la colonne concernée).

Annexe 3

	A:critères cognitifs	B:critèresévaluatifs	C:critèrestemporels	D:critèresaffectivo-émotionnels	
A	1 1. Fourmillante 2. Perçante 3. Poignante 4. Perforante	2 1. Aiguë 2. Cisaillante 3. Lacérante	3 1. Etirement 2. Tiraillement 3. Torsion	4 1. Cuisante 2. Brûlante 3. Bouillante 4. Cautérisante	5 1. Démangeaison 2. Picotement 3. Piqûre 4. Irritation
B	6 1. Pénétrante 2. Transperçante 3. Irradiante 4. Envahissante	7 1. Sensible 2. Tension 3. Rapante 4. Incisive	8 1. Nauséeuse 2. Suffocante	9 1.Crispante 2. Engourdissante 3. Comprimante 4. Arrachante	10 1. Froide 2. Gelure 3. Congélation
C	11 1. Crampe 2. Serrante 3. Tenaillante 4. Envahissante	12 1. Continue 2. Sourde 3. Douloureuse 4. Pesante 5. Enervante	13 1. Enervante 2. Epuisante	14 1. Lancinante 2. Tressautante 3. Fulgurante	15 1. Intermittente 2. Tressaillante 3. Palpitante 4. Pulsatile 5. Battante 6. Martelante
D	16 1. Angoissante 2. Effrayante 3. Terrifiante	17 1. Ennuyeuse 2. Gênante 3. Pénible 4. Intense 5. Supportable	18 1. Aveuglante 2. Déprimante	19 1. Eprouvante 2. Cruelle 3. Affreuse 4. Meurtrière	20 1. Agaçante 2. Contrariante 3. Atroce 4. Horrible 5. Torturante

Annexe 4



ECHELLE ALGOPLUS

Evaluation de la douleur

Echelle d'évaluation comportementale de la douleur aiguë chez la personne âgée présentant des troubles de la communication verbale

Identification du patient

redémarrera pour te

Date de l'évaluation de la douleur	...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....	
Heure	.....h		.....h		.....h		.....h		.....h		.....h	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
1 • Visage Froncement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé.												
2 • Regard Regard inattentif, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés.												
3 • Plaintes « Aie », « Ouille », « J'ai mal », gémissements, cris.												
4 • Corps Retrait ou protection d'une zone, refus de mobilisation, attitudes figées.												
5 • Comportements Agitation ou agressivité, agrippement.												
Total OUI	/5		/5		/5		/5		/5		/5	
Professionnel de santé ayant réalisé l'évaluation	❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe	

Annexe 5

ECHELLE DOLOPLUS

EVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGEE

NOM : Prénom : DATES

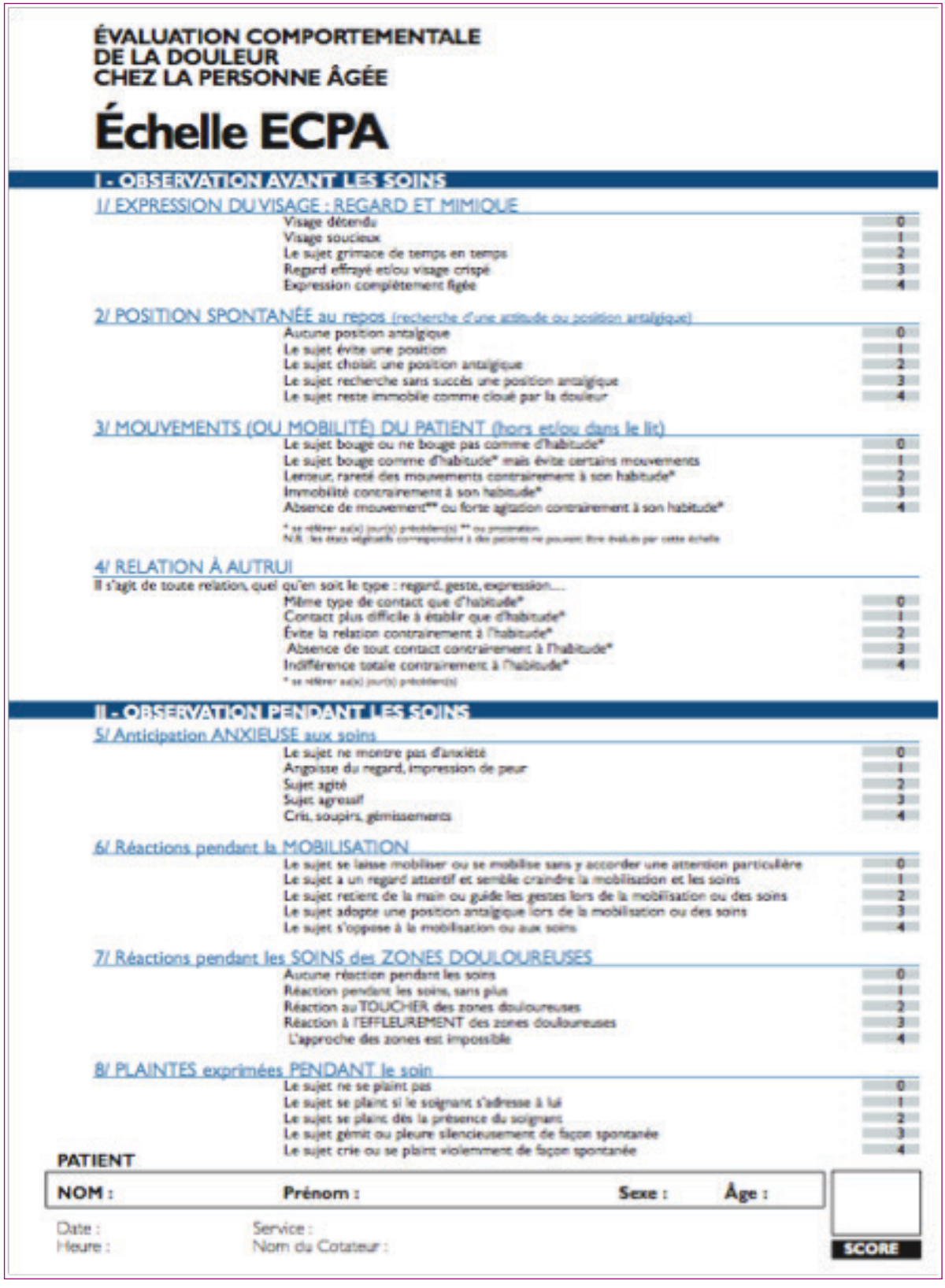
Service :

Observation comportementale

RETENTISSEMENT SOMATIQUE					
1• Plaintes somatiques	• pas de plainte	0	0	0	0
	• plaintes uniquement à la sollicitation	1	1	1	1
	• plaintes spontanées occasionnelles	2	2	2	2
	• plaintes spontanées continues	3	3	3	3
2• Positions antalgiques au repos	• pas de position antalgique	0	0	0	0
	• le sujet évite certaines positions de façon occasionnelle	1	1	1	1
	• position antalgique permanente et efficace	2	2	2	2
	• position antalgique permanente inefficace	3	3	3	3
3• Protection de zones douloureuses	• pas de protection	0	0	0	0
	• protection à la sollicitation n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins	1	1	1	1
	• protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soins	2	2	2	2
	• protection au repos, en l'absence de toute sollicitation	3	3	3	3
4• Mimique	• mimique habituelle	0	0	0	0
	• mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation	1	1	1	1
	• mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation	2	2	2	2
	• mimique inexpressive en permanence et de manière inhabituelle (atone, figée, regard vide)	3	3	3	3
5• Sommeil	• sommeil habituel	0	0	0	0
	• difficultés d'endormissement	1	1	1	1
	• réveils fréquents (agitation motrice)	2	2	2	2
	• insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil	3	3	3	3
RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR					
6• Toilette et/ou habillage	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles très diminuées, toilette et/ou habillage étant difficiles et partiels	2	2	2	2
	• toilette et/ou habillage impossibles, le malade exprimant son opposition à toute tentative	3	3	3	3
7• Mouvements	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles actives et passives limitées (même aidé, le malade diminue ses mouvements)	2	2	2	2
	• mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition	3	3	3	3
RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL					
8• Communication	• inchangée	0	0	0	0
	• intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle)	1	1	1	1
	• diminuée (la personne s'isole)	2	2	2	2
	• absence ou refus de toute communication	3	3	3	3
9• Vie sociale	• participation habituelle aux différentes activités (repas, animations, ateliers thérapeutiques,...)	0	0	0	0
	• participation aux différentes activités uniquement à la sollicitation	1	1	1	1
	• refus partiel de participation aux différentes activités	2	2	2	2
	• refus de toute vie sociale	3	3	3	3
10• Troubles du comportement	• comportement habituel	0	0	0	0
	• troubles du comportement à la sollicitation et réactif	1	1	1	1
	• troubles du comportement à la sollicitation et permanent	2	2	2	2
	• troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation)	3	3	3	3
		SCORE			

COPYRIGHT

Annexe 6



ÉVALUATION COMPORTEMENTALE
DE LA DOULEUR
CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Échelle ECPA

I - OBSERVATION AVANT LES SOINS

1/ EXPRESSION DU VISAGE : REGARD ET MIMIQUE

Visage détendu	0
Visage soucieux	1
Le sujet grimace de temps en temps	2
Regard effrayé et/ou visage crispé	3
Expression complètement figée	4

2/ POSITION SPONTANÉE au repos (recherche d'une attitude ou position antalgique)

Aucune position antalgique	0
Le sujet évite une position	1
Le sujet choisit une position antalgique	2
Le sujet recherche sans succès une position antalgique	3
Le sujet reste immobile comme cloué par la douleur	4

3/ MOUVEMENTS (OU MOBILITÉ) DU PATIENT (hors et/ou dans le lit)

Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude*	0
Le sujet bouge comme d'habitude* mais évite certains mouvements	1
Lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude*	2
Immobilité contrairement à son habitude*	3
Absence de mouvement** ou forte agitation contrairement à son habitude*	4

* se référer au(x) jour(s) précédent(s) ** ou prostration
N.B. : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle

4/ RELATION À AUTRUI

Il s'agit de toute relation, quel qu'en soit le type : regard, geste, expression....

Même type de contact que d'habitude*	0
Contact plus difficile à établir que d'habitude*	1
Évite la relation contrairement à l'habitude*	2
Absence de tout contact contrairement à l'habitude*	3
Indifférence totale contrairement à l'habitude*	4

* se référer au(x) jour(s) précédent(s)

II - OBSERVATION PENDANT LES SOINS

5/ Anticipation ANXIEUSE aux soins

Le sujet ne montre pas d'anxiété	0
Angoisse du regard, impression de peur	1
Sujet agité	2
Sujet agressif	3
Cris, soupirs, gémissements	4

6/ Réactions pendant la MOBILISATION

Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une attention particulière	0
Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation et les soins	1
Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins	2
Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins	3
Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins	4

7/ Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES

Aucune réaction pendant les soins	0
Réaction pendant les soins, sans plus	1
Réaction au TOUCHER des zones douloureuses	2
Réaction à l'EFFLEUREMENT des zones douloureuses	3
L'approche des zones est impossible	4

8/ PLAINTES exprimées PENDANT le soin

Le sujet ne se plaint pas	0
Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui	1
Le sujet se plaint dès la présence du soignant	2
Le sujet gémit ou pleure silencieusement de façon spontanée	3
Le sujet crie ou se plaint violemment de façon spontanée	4

PATIENT

NOM : **Prénom :** **Sexe :** **Âge :**

Date :
Heure :

Service :
Nom du Cotateur :

SCORE

Annexe 7

Evaluation Enfant Douleur

EVENDOL

Notez tout ce que vous observez... même si vous pensez que les signes ne sont pas dus à la douleur, mais à la peur, à l'inconf

Nom	Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Evaluation à l'arrivée	
					au repos au calme (R)	à l'exame la mobilisat
Expression vocale ou verbale						
pleure *et/ou* crie *et/ou* gémit *et/ou* dit qu'il a mal	0	1	2	3		
Mimique						
a le front plissé *et/ou* les sourcils froncés *et/ou* la bouche crispée	0	1	2	3		
Mouvements						
s'agite *et/ou* se raidit *et/ou* se crispe	0	1	2	3		
Positions						
a une attitude inhabituelle *et/ou* antalgique *et/ou* se protège *et/ou* reste immobile	0	1	2	3		

Annexe 8

GED-DI

Grille d'Évaluation de la Douleur–Déficience Intellectuelle

Nom: _____ Date : _____(j/mm/aa)

INSTRUCTIONS

Depuis les 5 dernières minutes, indiquer à quelle fréquence l'enfant a montré les comportements suivants.
Veuillez encercler le chiffre correspondant à chacun des comportements.

0 = Ne se présente pas du tout pendant la période d'observation. Si l'action n'est pas présente parce que l'enfant n'est pas capable d'exécuter cet acte, elle devrait être marquée comme « NA ».
1 = Est vu ou entend rarement (à peine), mais présent.
2 = Vu ou entendu un certain nombre de fois, pas de façon continuelle.
3 = Vu ou entendu souvent, de façon presque continuelle. Un observateur noterait facilement l'action.
NA = Non applicable. Cet enfant n'est pas capable d'effectuer cette action

0 = PAS OBSERVÉ 1 = OBSERVÉ À L'OCCASION 2 = PASSABLEMENT SOUVENT 3 = TRÈS SOUVENT	NA = NE S'APPLIQUE PAS					
Gémit, se plaint, pleurniche faiblement	0	1	2	3	NA	
Pleure (modérément)	0	1	2	3	NA	
Crie / hurle fortement	0	1	2	3	NA	
Émet un son ou un mot particulier pour exprimer la douleur (ex.: crie, type de rire particulier)	0	1	2	3	NA	
Ne collabore pas, grincheux, irritable, malheureux	0	1	2	3	NA	
Interagit moins avec les autres, se retire	0	1	2	3	NA	
Recherche le confort ou la proximité physique	0	1	2	3	NA	
Est difficile à distraire, à satisfaire ou à apaiser	0	1	2	3	NA	
Fronce les sourcils	0	1	2	3	NA	
Changement dans les yeux : écarquillés, plissés. Air renfrogné	0	1	2	3	NA	
Ne rit pas, oriente ses lèvres vers le bas	0	1	2	3	NA	
Ferme ses lèvres fermement, fait la moue, lèvres frémissantes, maintenues de manière proéminente	0	1	2	3	NA	
Serre les dents, grince des dents, se mord la langue ou tire la langue	0	1	2	3	NA	
Ne bouge pas, est inactif ou silencieux	0	1	2	3	NA	
Saute partout, est agité, ne tient pas en place	0	1	2	3	NA	
Présente un faible tonus, est affaissé	0	1	2	3	NA	
Présente une rigidité motrice, est raide, tendu, spastique	0	1	2	3	NA	
Montre par des gestes ou des touchers, les parties du corps douloureuses	0	1	2	3	NA	
Protège la partie du corps douloureuse ou privilégie une partie du corps non douloureuse	0	1	2	3	NA	
Tente de se soustraire au toucher d'une partie de son corps, sensible au toucher	0	1	2	3	NA	
Bouge son corps d'une manière particulière dans le but de montrer sa douleur (ex. : fléchit sa tête vers l'arrière, se recroqueville)	0	1	2	3	NA	
Frissonne	0	1	2	3	NA	
La couleur de sa peau change, devient pâle	0	1	2	3	NA	
Transpire, sue	0	1	2	3	NA	
Larmes visibles	0	1	2	3	NA	
A le souffle court, coupé	0	1	2	3	NA	
Retient sa respiration	0	1	2	3	NA	
Total:	0 +				0	=

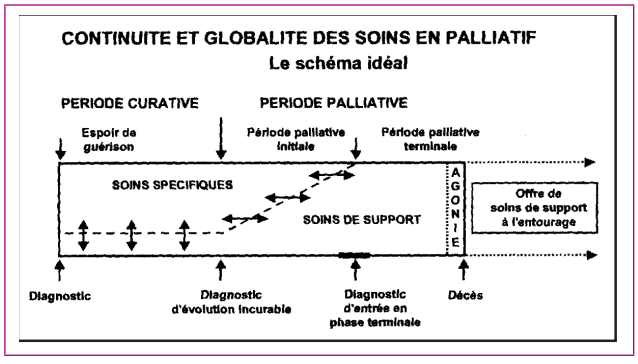
Évaluation : Total 6 – 10 = douleur légère; Total 11+ = douleur modérée ou sévère.

Les soins palliatifs en cancérologie

N. Tawfiq, M. Moukhlissi, Z. Bouchbika,
N. Benchakroun, H. Jouhadi, S. Sahraoui, A. Benider, A. El Azhari
Centre d'Oncologie et Radiothérapie Ibn Rochd, CHU Casablanca

Introduction

Le cancer représente de nos jours un problème de santé publique. Sa fréquence est en augmentation constante. Plus de la moitié des cancers sont diagnostiqués à un stade ou le traitement ne peut permettre la guérison. Le développement des soins palliatifs en phase avancée du cancer a permis d'acquérir une expertise sur le contrôle des symptômes liés au cancer et améliorer les qualités de vie des patients. Cette expertise peut être utilisée à la phase curative de la prise en charge du cancer pour pallier aux effets secondaires des traitements anticancéreux. Ces soins sont alors appelés soins de support. Cette approche de continuité permet d'instaurer des soins palliatifs en temps opportun ou « Timely palliative care » ; un nouveau concept qui vise à travers un processus systématique d'identifier les patients ayant des besoins élevés en soins de support et de les orienter vers des soins palliatifs spécialisés en temps opportun selon de critères de référence standardisés et élaborés en consensus dans chaque centre ou institution.



Les soins palliatifs sont des soins holistiques actifs, des patients souffrant de maladies graves et en particulier des patients en fin de vie, dispensés en fonction des besoins plutôt que le pronostic. Ils incluent les familles des patients et leurs aidants et sont applicables dans tous les contexte et niveaux de soins englobant les soins généraux et spécialisés.

I- Historique

De l'antiquité jusqu'au 19ème siècle, la mort est placée au centre de la vie. La vie sur terre est une étape, c'est DIEU (ou les dieux) qui décide de la vie, de la mort, de la souffrance, de la maladie. Ainsi, depuis des millénaires, l'homme a construit la demeure du mort comme celle du vivant. Au 17ème siècle, le mouvement laïque va voir en la mort un ennemi à combattre et à éviter. Cette rupture avec la mort va s'accroitre avec la société industrielle et soulève le souci de s'occuper des mourants. C'est ainsi que des hospices vont voir le jour dans cet objectif : Maison des dames du calvaire consacrée exclusivement aux mourants à Lyon en 1847, Premier hospice fondé par une congrégation religieuse à Dublin en 1870, Hospice St Joseph fondé à Londres en 1907. Durant le 20ème siècle les progrès scientifiques et techniques de la médecine vont accentuer le déni, le rejet de la mort en faisant surgir le vieux rêve de l'éternité, le culte de l'individu, du beau de la jeunesse. Cette image que reflète la société de consommation va rejeter toute personne handicapée, malade voire mourante. L'effort sera demandé aux soignants pour assumer ces exclus de la société. En 1967, Cicely Saunders va être le catalyseur de la protestation des soignants en même temps qu'elle propose un concept nouveau dans la médecine : une philosophie de soins répondant aux besoins des malades cancéreux abandonnés parce qu'incurables : « Tout ce qui reste à faire lorsqu'il n'y a plus rien à faire » Cicely Saunders. Dans une analyse de ses entretiens avec les patients en fin de vie elle dit : «Je commençais à prendre conscience, en écoutant les malades, que je percevais quelque chose de leur capacité à faire de cette partie de leur vie une réussite». Dès cette époque, son équipe utilise la morphine de façon préventive, invente la fameuse 'potion morphinique' et démontre l'absence d'accoutumance à la drogue.

chez les malades algiques. Lady Cicely Saunders sera aussi à l'origine du concept de souffrance globale. Une autre notion importante découverte par cette équipe est la compréhension de l'attitude fréquente des soignants qui 'abandonnent' les patients en fin de vie : c'est la non acceptation du caractère mortel de son patient (reflet de celui du thérapeute). Une autre pionnière dans les soins palliatifs est Elisabeth Kübler-Ross, médecin suisse ayant travaillé à Chicago. Son expérience du dialogue avec les malades fut particulièrement mise en valeur lors d'une conférence sur la mort qu'elle fit en 1961, en s'entretenant devant des étudiants en médecine peu habitués à ce genre de cours, avec une jeune malade leucémique en fin de vie. Elle étudia particulièrement le déni de la mort habituel chez les malades en phase terminale, mais aussi dans notre société. C'est à elle que l'on doit la description des étapes du mourir. La notion que le mourant est un vivant jusqu'au bout, n'est pas une simple lapalissade, mais exprime bien tout l'intérêt que le soignant doit apporter au patient en fin de vie. Le modèle anglais des hospices a évolué à travers le monde. La notion d'unité mobile de soins palliatifs et celle d'équipes de soins à domicile sont venues compléter le modèle unique original. En France, après la révélation de l'expérience anglaise par le Père Patrick Verspieren, les conférences du Dr Thérèse Vannier, l'expérience de l'hôpital de la Cité Universitaire à Paris sous l'impulsion du Professeur Maurice Abiven, celle de la Croix Saint Simon et l'hôpital Paul Brousse dirigée par le Dr Michèle Hélène Salamagne suscitent tout un mouvement d'intérêt et des formations non encore complètement intégrées dans le cursus universitaire. L'étape suivante a été celle du législateur français qui a mis au point des lois pour mieux encadrer les soins à cette phase de la vie ou la question de se donner la mort peut se poser et soulever le thème de l'euthanasie et de l'acharnement thérapeutique.

II- Thèrapeutiques à visée digestive

A- Soins de bouche

Les malades, en phase palliative, ont souvent un mauvais état buccal qui est lié notamment :

- A la sécheresse buccale ou xérostomie,
- A la stomatite liée aux traitements (radiothérapie, chimiothérapie, antibiothérapie),
- A la surinfection fungique fréquente,
- A la respiration bouche ouverte,
- Au déséquilibre nutritionnel,
- A la perte d'autonomie et à la faiblesse des patients (toilettes difficiles).

Certaines situations spécifiques aux cancers ORL peuvent être observées, notamment en phase terminale. Il en résulte souvent une très mauvaise haleine qui va compliquer le dialogue avec les proches, une gêne pour parler du patient, des douleurs lors de l'alimentation et une difficulté importante pour avaler. Ces troubles vont entraver la communication du patient avec son entourage qui est capitale lors des derniers moments de la vie. D'où l'intérêt de les prendre en charge très tôt au cours des soins palliatifs.

La prévention des mucites et l'utilisation de moyens thérapeutiques simples, mais répétés tous les jours de façon non douloureuse, sont indispensables :

- Utilisation de bâtonnets ou de compresses, pour humidifier la bouche,
- Brossage doux des dents avec un dentifrice agréable et non irritant,
- Gargarismes (quand cela est possible) au Coca-Cola ou à des solutions de bains de bouche antifungiques (plusieurs formulations 'magistrales'),
- Utilisation de solutés morphiniques en bains de bouche, lorsqu'il existe une mucite très douloureuse empêchant toute alimentation
- A proscrire les solutions alcoolisées qui sont vite douloureuses en cas de mucites ou d'aphtes.

Une bonne hydratation (par l'utilisation d'un brumisateur) permet également une meilleure conservation de l'état de la bouche.

Si le patient est inconscient ou n'est plus autonome, il faut instruire et impliquer la famille pour maintenir une bonne hygiène et confort bucco-dentaire du patient.

B- Dysphagie

On peut définir la dysphagie comme la difficulté à faire passer le bol alimentaire de la bouche vers l'estomac. En unité de soins palliatifs (St Christopher), un tel trouble est observé dans 10% des cas (mais ceci compte aussi les cas de sclérose latérale amyotrophique où la dysphagie fait partie du mode évolutif de la maladie).

1. Pathophysiologie des troubles de la déglutition

La masse tumorale au niveau de la bouche ou du pharynx supérieur provoque très rapidement des troubles de la déglutition, alors qu'une tumeur pharyngienne basse ou œsophagienne ne provoquera des troubles que lorsqu'elle sera volumineuse.

Les traitements de la tumeur qui provoquent des troubles majeurs :

- Chirurgie.
- Radiothérapie : sclérose post-radique, sécheresse buccale, candidose.
- Chimiothérapie, non pas tant par elle-même, que par les candidoses qui peuvent surinfecter la sécheresse des muqueuses irradiées.
- Autres infections possibles : herpes, cytomégalovirus.

2. Principaux troubles rencontrés

Suivant l'étage concerné, on peut distinguer :

- Ecoulement buccal (le malade bave) : problèmes de sensibilité des lèvres ou de la langue,
- Régurgitations nasales fréquentes : mauvais fonctionnement du palais (après chirurgie ou radiothérapie localisée),
- Difficulté à avaler, le malade se penche en arrière pour avaler,
- La toux (en avalant) peut survenir avant la déglutition (mauvais réflexe de déglutition), pendant la déglutition (mauvaise fermeture laryngée), après la déglutition (difficulté à vider le pharynx, mauvais fonctionnement des muscles crico-pharyngiens, fistule œso- trachéale).

3. Abord thérapeutique

Faut-il envisager une alimentation entérale (ou parentérale) artificielle ?

On peut établir le tableau suivant (I) qui permet de raisonner de façon simple pour l'indication d'une alimentation parentérale, de la pose d'une sonde gastrique ou d'une gastrostomie :

Tableau I : l'indication de l'alimentation parentérale.

Indications générales	Voie parentérale	Sonde gastrique, gastrostomie
Indications : Temps de déglutition important (> 10 secondes) Pas d'amélioration par la rééducation ou les conseils diététiques. Traitement étiologique envisagé (chirurgie, radiothérapie).	Indications : Obstruction complète pharyngée ou œsophagienne. Utilisation courte (quelques semaines au plus). Problèmes intestinaux ou gastriques.	Indications : Utilisation prolongée (plus qu'une ou deux semaines).
Contre-indications : Détérioration très rapide terminale. Autres difficultés majeures.	Contre-indications : Sepsis général ou difficultés évidentes à domicile. Absence de laboratoire proche et d'équipe diététique. Compression cave supérieure.	Contre-indications : Sonde : obstruction œsophagienne, fistule Gastrostomie : tumeur gastrique, occlusion.

Indications :

Temps de déglutition important (> 10 secondes)

Pas d'amélioration par la rééducation ou les conseils diététiques.

Traitement étiologique envisagé (chirurgie, radiothérapie). Indications :

Obstruction complète pharyngée ou œsophagienne.

Utilisation courte (quelques semaines au plus).

Problèmes intestinaux ou gastriques. Indications: Utilisation prolongée (plus qu'une ou deux semaines).

Contre-indications :

Détérioration très rapide terminale. Autres difficultés majeures. Contre-indications :

Sepsis général ou difficultés évidentes à domicile.

Absence de laboratoire proche et d'équipe diététique.

Compression cave supérieure. Contre-indications : Sonde : obstruction œsophagienne, fistule Gastrostomie : tumeur gastrique, occlusion.

Des conseils diététiques simples permettent d'aider le malade dysphagique à manger par la bouche :

- Manger si possible en position assise, bien droite, en se détendant,
- Ne pas parler en mangeant, bien bailler avant de manger pour diminuer la constriction,
- Manger de petites quantités, bouche fermée, en mastiquant bien, tranquillement et en réalisant une déglutition volontaire,
- Se reposer entre les déglutitions, manger calmement, ne pas mélanger solides et liquides,
- Boire une petite quantité d'eau après le repas pour rincer la bouche et les conduits digestifs,
- Rester assis pendant une demi-heure après le repas ou la boisson.

C- Antiémétiques

- Il s'agit de symptômes fréquents (40%) en phase terminale :

» Par effet secondaire des opioïdes majeurs ou mineurs.

» Par pathologie digestive ou autre associée (gastroparésie, syndrome subocclusif, hypertension intracrânienne, autres complications).

- Les antiémétiques appartiennent à des groupes chimiques différents que l'on peut regrouper par leur mode d'action :

» Anti-dopaminergiques (neuroleptiques).

» Anticholinergiques (antispasmodiques).

» Cholino-mimétiques (anti-reflux).

» Inhibition de la sérotonine.

- Ces médicaments sont impliqués dans le processus du vomissement à différents niveaux : périphérique et central.
- Les antiémétiques sont également utilisés contre le hoquet.

1. Anti-dopaminergiques

Les anti-dopaminergiques sont les plus utilisés surtout l'halopéridol et le métoclopramide, mais aussi le dompéridone, le metopimazine et plus rarement le chlorpromazine (sédatif et à réserver aux vomissements rebelles). La tolérance est meilleure lors de l'administration continue au PSE/24h.

a- Modalités d'administration

- Voie orale lorsqu'elle est possible
- Voie IV mélange possible avec la morphine
- Voie sous-cutanée (possible hors AMM) : PRIMPERAN et HALDOL
- Voie rectale : Primpéran et Vogaléne suppositoires

Exemples :

- Haldol (Halopéridol) 0. 5 à 3 mg toutes 4 à 8 heures.
- PRIMPERAN (métoclopramide) 10 à 30 mg toutes les 4 à 8 heures.
- MOTILIUM (dompéridone) 10 à 20 mg toutes les 4 à 8 heures.
- Largactil (chlorpromazine) 5 à 10 mg toutes les 4 à 8 heures.

b- Effets indésirables

Ces médicaments appartiennent à la famille des neuroleptiques sauf la dompéridone (MOTILIUM R et PERIDYS R) et sont donc dépresseurs ou stimulants centraux à forte dose. Il faut penser au risque de syndrome extrapyramidal (antidote : ARTANE R ou LEPTICUR R en inj IM) et à la potentialisation des autres médicaments dépresseurs du système nerveux central.

2. Anticholinergiques

Les médicaments disponibles sont :

- La scopolamine injectable ou plus rarement l'atropine injectable (plus d'effets indésirables) à raison de 0. 25 mg à 0. 50 mg en SC ou en IV (hors AMM) toutes les 8 heures ou en continu au pousse-seringue (la voie sublinguale aux mêmes posologies est possible)
- Le scopoderm patch (scopolamine transdermique) 1 à 3 mg/72h
- Le Scoburen (butylhyocine de scopolamine) injectable 20 mg peut être utilisé à la posologie suivante : 40 à 60 mg en SC, IM, IV toutes les 8 heures ou en continu en SC ou IV au pousse-seringue.

Remarque : le SCOBUREN est particulièrement efficace dans le traitement symptomatique de l'occlusion intestinale pour son action antiémétique, antispasmodique et également son action antisécrétoire au niveau gastrique et intestinal. Il est moins sédatif que la scopolamine car il ne traverse pas la barrière hémato-méningée. L'atropine peut aussi être utilisée bien que moins bien supportée. En règle générale, en dehors du syndrome subocclusif, la scopolamine et le Scoburen sont rarement utilisés pour les vomissements en soins palliatifs mais bien d'avantage pour l'encombrement en fin de vie.

3. Cholinomimétiques

Cisaprid PREPULSID cp 10 mg - sirop 1 mg/ml.

Tableau II : Les inhibiteurs de la sérotonine.

Principe actif	Forme galénique	Posologie chez l'adulte
Ondansetron	Cp 4 – 8 mg Liophylisat oral : 4 – 8 mg Sirop 4 mg/ 5 ml Suppositoire 16 mg Solution injectable IV 4 – 8 mg	4 à 16 mg/ 12 h et ne pas dépasser 32 mg/ 24 h

4. Inhibiteurs de la sérotonine (les sétrons)

Ils sont utilisés dans les vomissements entraînés par certaines chimiothérapies,radiothérapie et produits d'anesthésie et font partie des médicaments d'exception. Ils sont parfois utiles pour les vomissements par occlusion intestinale maligne non chirurgicale et d'une manière générale dans les vomissements rebelles.

5. Antagonistes des récepteurs de la neukinine 1-substance P

EMEND (aprépitant) est réservé à la prévention des nausées et vomissements chimio-induits en débutant par 125 mg per os le 1er jour, puis 80 mg/ jour les jours suivants.

6- Analogues de la somatostatine

Il en existe plusieurs sur le marché. A l'heure actuelle, l'octréotide semble la plus adaptée à la pratique des soins palliatifs. Sa puissante action antisécrétoire sur l'ensemble du tube digestif la fait utiliser dans les fistules digestives post-opératoires, dans les diarrhées rebelles et dans les vomissements rebelles des syndromes occlusifs néoplasiques non chirurgicaux. La posologie habituelle : 300 à 1000 µg par 24 heures en 3 injections SC (ou IV) ou en continu.

Tableau III : Liste des médicaments contenant de l'octréotide.

Spécialité	Forme galénique	Posologie (syndrome occlusif)
SANDOSTATINE Ampoule SC ou IV	50 µg 100 µg 500 µg	600 µg/jour (200 x 3 ou 600 PSE) 3 jours à adapter ensuite à la réponse clinique
SANDOSTATINE LP Ampoule IM	10 mg 20 mg 30 mg	30 mg/4 semaines en relai de la forme quotidienne si succès sur les vomissements

7- Baclofen

Le baclofen LIORESAL (cp à 10 mg) peut être donné en une prise unique. On peut augmenter la dose progressivement jusque 30 mg/jour en 3 prises (1/2 cp x 2 au départ chez la personne âgée). Il est utilisé avec succès dans le hoquet après échec des neuroleptiques en particulier l'Haldol ou le Largactil et des inhibiteurs de la pompe à protons (réduisent l'acidité gastrique qui peut contribuer au hoquet). En cas de hoquet rebelle, le midazolam peut être utile au risque d'une sédation. Certains proposent aussi la gabapentine (Neurontin) ou la prégabaline (Lyrica).

Tableau IV : Les inhibiteurs de la pompe à protons.

DCI	Spécialité	Forme galénique et posologie
Esoméprazol	INEXIUM	Cp 20 – 40 mg Solution injectable IV 40 mg
Lanzoprazol	LANZOR	Cp 15 – 30 mg Gélule 15 – 30 mg Cp soluble 30 mg
Oméprazol	MOPRAL PRAZOL	Gélule 10 – 20 mg Solution injectable IV 40 mg

D- Anti-secretoires

Les médicaments utilisés sont :

1. Anti H2

La Ranitidine : AZANTAC existe en 150 mg cp effervescent, 300 mg cp effervescent et 50 mg injectable IM – IV mg. Elle est donnée à la posologie de 150 mg le soir à titre préventif ou 300 mg à titre curatif

2. I. P. P (inhibiteurs de la pompe à protons)

La posologie est variable en fonction de l'indication. Pour les formes orales, 1 à 2 cp par jour en 1 prise et pour la forme injectable 40 mg en perfusion quotidienne.

Remarque : Les prostaglandines (CYTOTEC misoprostol) sont indiquées également dans la prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS à raison de 2 comprimés par jour. Les antiH2 ou les IPP sont également indiqués comme traitement d'épreuve dans le traitement symptomatique des vomissements par occlusion intestinale maligne haute non opérable.

E- Anti-diarrhéiques

1. Modalités de prescription

Après avoir éliminé la possibilité d'un traitement étiologique de la diarrhée ou en complément, celui-ci sera symptomatique, essentiellement par des ralentisseurs du transit. Les antisécrétoires

anticholinergiques (Scoburen, Scopolamine) peuvent être essayés. En dernier recours, on peut utiliser l'octréotide.

2. Médicaments utilisés

Le LOPERAMIDE (IMODIUM) gélule ou sirop est prescrit à la posologie de 1 à 2 gélules ou cuillères mesures 3 à 4 fois par jour

NB : les dérivés de l'opium (élixir parégorique, codéine, morphine) restent les plus puissants anti-diarrhéiques symptomatiques.

L'Ultralevure gélule est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans. (4 gélules par 24 heures en deux prises).

Le Smecta sachet est prescrit à raison de 3 sachets par jour

F- Laxatifs

Leur utilisation est essentielle en soins palliatifs en raison de l'importance de la constipation liée à la prise de morphiniques et aussi de dépresseurs centraux et antispasmodiques anticholinergiques. Les produits recommandés :

- Les laxatifs osmotiques doux
- Les laxatifs stimulants.

Sont à éviter :

- Les laxatifs lubrifiants « huile de paraffine » car il y a un risque de suintements anaux et en cas de fausse route, risque de pneumopathie huileuse.
- Les laxatifs de lest (fibres ou mucelages) car en augmentant le volume des selles, ils peuvent entrainer des iléus fonctionnels chez les patients alités et un risque d'aggravation d'état subocclusif chez le patient avec carcinose péritonéale.

1. Médicaments utilisés par voie orale

a- Laxatifs doux osmotiques

Ils retiennent l'eau et modifient la consistance des selles :

- Lactulose : LAEVOLAC ou DUPHALAC
- Macrogol +/- électrolytes : FORLAX ou MOVICOL sachets : 1 à 2 sachets en une prise le matin.

b- Laxatifs stimulants

Ils augmentent la motricité colique et la sécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes.

- Docusate de sodium.
- Bisacodyl : contalax : 1 à 2 comprimés par jour le soir au coucher.
- Laxatifs anthracéniques.

2. Médicaments utilisés par voie rectale

Les suppositoires et les lavements stimulent la défécation de façon mécanique et sont utilisés lorsque les laxatifs par voie orale sont insuffisants chez les patients dont l'ampoule rectale est pleine au toucher rectal (fragmentation du fécalome nécessaire). Si les suppositoires à la glycérine et les lavements médicamenteux (Normacol, Microlax) ne suffisent pas, les lavements à l'eau tiède (2l additionnés à de l'huile de paraffine (150 cc) seront utilisés. Ils sont à éviter en cas de thrombopénie, hémorroïdes ou muqueuse fragile.

NB : Toujours favoriser la prévention pour éviter la constipation ; aller à la toilette dès que l'envie est présente, boissons abondante surtout l'eau, alimentations riches en fibres, éviter de rester dans le lit chaque fois que c'est possible…

3. Cas particulier des péristaltogènes

Les anticholinestérasiques ont une action péristaltique rapide en cas d'atonie intestinale (AMM dans la myasthénie) et sont réservés aux constipations rebelles. Ils sont à proscrire en cas de prise de Scopolamine ou Scoburen (atropiniques) car leurs actions s'antagonisent et se neutralisent.

- MESTINON cp à 60 mg 2 à 4 cp/24h
- PROSTIGMINE : soluté injectable 0. 5 mg/1ml, jusqu'à 1 injection/6h en SC ou IV ou en continu sur 24h PSE.

Remarques :

- La constipation sous opioïdes est à prévenir systématiquement par des règles hygiéno-diététiques et la prise d'un laxatif osmotique ou stimulant ou les 2 associés selon les antécédents du patient.

- Les préparations pour investigations coliques sont souvent utilisées hors AMM en cas d'échec des laxatifs oraux ou de lavements chez le patient à constipation rebelle dont l'ampoule rectale est vide et pour lequel le diagnostic d'occlusion intestinale est éliminé. Exemple : Polyéthylène Glycol poudre ou solution buvable dans 1 l d'eau en quelques heures pendant 2 à 3 jours de suite si besoin (FORTRANS).

G- Traitement de l'occlusion intestinale

En soins palliatifs, les deux principales causes de l'occlusion sont :

- L'occlusion fonctionnelle (constipation opiniâtre, fécalome, troubles hydro-électrolytiques....) qui répond au traitement médical étiologique.
- L'occlusion organique par cancer (colorectaux ou ovariens....) avec ou sans carcinose péritonéale dont le traitement est rarement chirurgical mais le plus souvent médicamenteux visant le contrôle des symptômes avec ou sans levée d'obstacle.

Si le patient est inopérable et s'il n'y a pas d'indication de pose d'endoprothèse métallique expansible (prothèse par voie haute si sténose unifocale et accessible : antrale, duodénale ou jéjunale proximale, ou prothèse par voie basse rectale, colique gauche, voire même jusqu'au colon transverse), la conduite thérapeutique peut être la suivante :

- Réhydratation parentérale avec pose ou non selon la clinique et l'avis du patient d'une sonde naso-gastrique pendant quelques jours.
- Traitement médicamenteux de 1ère intention

» Antiémétique de référence (HALDOL)

» Anticholinergique (antisécrétoire, antispasmodique voire antiémétique de référence) SCOBUEN (de préférence), SCOPOLAMINE ou SCOPODERM

» Antalgique opiacé

» Un corticoïde en cure courte et introduit dans l'espoir de lever l'occlusion

» Un antiH2 ou un IPP.

- En cas de succès sur la levée d'occlusion : Réduction progressive des posologies et arrêt
- En cas de succès sur le contrôle des symptômes mais sans levée d'occlusion : Poursuite du traitement symptomatique avec recherche des posologies minimales efficaces.
- En cas d'échec (après 3 à 5 jours) sur les vomissements et la levée d'occlusion : Arrêter les corticoïdes (ou les réduire si prescrit de longue date) et l'anticholinergique, rajouter la somatostatine à maintenir au moins 3 jours. Elle sera maintenue au long cours en recherchant la dose minimale efficace ou elle sera arrêtée en cas d'échec sur les vomissements.
- En cas d'échec de la somatostatine : Gastrostomie de décharge sous réserve de son acceptation par le patient et des possibilités techniques : gastrostomie par voie endoscopique percutanée transgastrique ou par voie chirurgicale en cas d'ascite, de masse pariétale, d'antécédents de gastrostomie partielle ou de tout autre remaniement interne avec adhérences. Certains auteurs préconisent l'essai des anti-5HT3 pendant 3 jours avant d'introduire la somatostatine, s'ils n'ont pas été efficaces sur les vomissements.

III- Thérapeutiques à visée respiratoire

Les principaux troubles respiratoires rencontrés à la phase palliative sont : la dyspnée, la toux, l'encombrement bronchique.

A- Dyspnée

1- Définition

La dyspnée est une sensation pénible et angoissante d'étouffer. Elle s'accompagne de modifications respiratoires portant sur le rythme respiratoire, le rapport des temps respiratoires entre eux. Elle est difficilement quantifiable, mais c'est un facteur de mauvais pronostic

2- Etiologies

Un certain nombre de causes sont assez faciles à mettre en évidence (voire à traiter) :

- Pneumopathie (de décubitus ou de surinfection ou par fistule œso-trachéale),
- Epanchement pleural ou péricardique,
- Obstruction par adénopathie, métastase ou tumeur pulmonaire,
- Lymphangite carcinomateuse (notamment dans les cancers du sein),
- Anémie,
- Problèmes cardiaques (œdème aigu ou subaigu, embolie pulmonaire),
- Ascite,
- Paralysie phrénique

3- Traitements étiologiques

Les obstructions tumorales justifient (quand cela est encore possible une chimiothérapie ou une radiothérapie décompressive); lorsqu'existe une obstruction bronchique ou trachéale isolée, un traitement au laser peut permettre une désobstruction tumorale (au moins pendant un certain temps). On peut également proposer la pose d'une endoprothèse.

Les pneumopathies infectieuses nécessitent une antibiothérapie adaptée au germe. Les épanchements doivent être ponctionnés (sauf en période toute terminale). Une anémie peut être corrigée par des transfusions.

4. Traitements symptomatiques

Plusieurs mesures peuvent être prises.

a- La morphine

Elle constitue un bon traitement de la dyspnée.

Elle a les effets suivants :

- Diminution de la sensibilité des récepteurs (impliqués dans la sensation de dyspnée) : on coupe le signal à défaut d'améliorer la situation clinique.
- Ralentissement du rythme respiratoire (moins d'espace mort),
- Diminution de la fatigue musculaire génératrice de l'angoisse de la dyspnée,
- Ralentissement cardiaque avec diminution de l'hypertension réactionnelle aussi bien périphérique que pulmonaire (source de dyspnée).
- La titration : 2. 5 à 5 mg de morphine à libération immédiate toutes les 4 heures en adaptant la posologie des 4 heures à l'effet clinique obtenu (EVA dyspnée) et à la tolérance : si besoin l'augmentation se fait par palier de 30%. Pour un patient stabilisé, quand la dose totale des 24h est établie, on peut convertir la prescription en morphine à libération prolongée.
- En général, chez les patients naïfs d'opioïdes, les doses journalières recommandées de morphine pour le traitement symptomatique de la dyspnée sont de 10 à 30 mg.
- Si le patient est déjà sous morphine, on peut prescrire une augmentation de 30% à 50% de la posologie reçue par 24 h
- La voie sous-cutanée ou intra-veineuse peut être utilisée en situation d'urgence de manière à obtenir l'effet escompté plus rapidement que la voie orale. Elle se prescrit à la demi-dose (voie SC) ou au tiers de la dose (voie IV) par rapport à la voie orale.
- Une surveillance précise de la fonction respiratoire est nécessaire (pour éviter le surdosage).

b- Le midazolam (HYPNOVEL) et autres benzodiazépines à demi-vie courte

- En cas d'anxiété importante, les benzodiazépines à demie vie courte sont indiqués per-os (lorazépam : TEMESTA, bromazépam : LEXOMIL, alprazolam : XANAX) ou par voie injectable dans les dyspnées réfractaires ou les épisodes de suffocation (midazolam : HYPNOVEL).
- Les benzodiazépines à demi-vie longue (diazépam : VALIUM, clorazépate dipotassique : TRANXENE) ne sont pas proposés en première

intention et ceci d'autant plus que le patient est âgé ou présente une insuffisance rénale.

- Mode d'utilisation de l'HYPNOVEL
- Ampoule injectable en SC, IM, IV, 5 et 50 mg.
- 1 à 2. 5 mg/injection à renouveler toutes les 10 à 15 minutes si besoin puis relais 0. 25 à 0. 50 mg/h (0. 25 mg/h pour la personne âgée)
- Il faut bien inscrire sur le dossier la finalité anxiolytique du traitement.
- En cas d'asphyxie et ou dyspnée réfractaire chez les patients en situation d'agonie, une sédation peut être réalisées selon les recommandations de la SFAP (Cf. ch. Sédation)

c- La scopolamine

Elle est utile contre l'hypersécrétion bronchique. C'est un antispasmodique anticholinergique qui est indiqué en cas d'encombrement majeur associé sans traitement étiologique possible ou en cas de râles agoniques associés.

- La posologie : 0. 25 à 0. 50 mg en SC toutes les 4, 6 ou 8 heures (maximum 9 ampoules par jour) ou 1 à 4 Scopoderm patch toutes les 72 heures.
- Les effets secondaires : sécheresse des muqueuses, rétention urinaire et constipation, troubles de l'accommodation (mydriase est toujours présente), tachycardie somnolence et parfois agitation paradoxale. Chez le patient en phase terminale, ils ne justifient pas une diminution de la posologie sauf en cas d'agitation paradoxale.
- En l'absence de scopolamine, prendre de l'atropine et l'administrer à la même dose, à la même fréquence et par la même voie que la scopolamine (ampoule injectable de 0. 25 et 0. 50 ou 1 mg/ml, peut être utilisée par voie orale). Compte-tenu de son effet central stimulant avec risque d'agitation et de délire, elle n'est pas donnée en première intention dans cette indication.
- La scopolamine (ou l'atropine) peut être mélangée à la morphine dans la même seringue lors d'un traitement par voie sous-cutanée en continu.
- La scopolamine, de part ses effets antisécrétoire antiémétique et antispasmodique, a d'autres indications en soins palliatifs

» Sécrétion salivaire et dysphagie

» Sécrétions salivaires et toux lors de fistule oeso-trachéale

» Spasmes coliques

» Syndrome occlusif

» Diarrhées avec mucus

» Vomissements et stimulation vestibulaire anormale (pathologie ORL, HTIC.....)

d- Les corticoïdes constituent un appoint important.

Leur utilisation est recommandée dans les dyspnée secondaire aux lymphangites carcinomateuses et les syndromes de veine cave supérieure.

e- L'oxygène est très discuté:

- Certains auteurs préfèrent utiliser l'air frais, la position assise face à la fenêtre, craignant un effet paradoxal de l'oxygène (arrêt du stimulus respiratoire),
- D'autres l'utilisent à doses filées.
- Aucune étude n'a montré la réelle efficacité de l'oxygène, mais malade et famille le réclament.
- Mode d'utilisation

» Administré par lunettes plutôt que masque

» Débit et horaire à adap Cancers de

l'œsophage ter en fonction de la pathologie

» Maintenir l'oxygène uniquement si amélioration

» Peut assécher les muqueuses et générer une gène supérieure aux bénéfices attendus et donc savoir l'arrêter si inutile.

f- Les Moyens non médicamenteux peuvent apporter un grand confort

- Environnement
- Le positionnement

- La kinésithérapie respiratoire
- Massages
- Relaxation, hypnose
- Soins corporels
- Entourage

B- Toux

1- Rappel

La toux est un mécanisme réflexe protecteur des voies respiratoires qu'il faut donc en principe respecter. Cependant, lorsqu'elle devient chronique et que n'existent pas des traitements étiologiques, la toux finit par entraîner dyspnée, douleurs musculaires, insomnie, vomissements, voire hémorragies conjonctivales, nasales, céphalées. Elle épuise le malade.

2- Etiologies

En soins palliatifs, la toux peut résulter :

- de la pathologie initiale : cancer broncho-pulmonaire, mésothéliome, pleurésie néoplasique, lymphangite carcinomateuse,
- d'une complication de la pathologie initiale (dont elle est un des signes révélateurs) :

» pneumopathie infectieuse surajoutée,

» embolie pulmonaire,

» oedème aigu atypique,

» insuffisance cardiaque iatrogène post-chimiothérapie ou non.

3- Traitements étiologiques

Le même raisonnement s'applique que pour les dyspnées.

4- Traitements symptomatiques

Deux situations distinctes :

a- Toux productive (cf. l'encombrement bronchique)

Lorsque le patient est en état de coopérer :

- Kinésithérapie,
- Aérosols fluidifiants (ou simple hydratation sous forme de nébulisateur) : acétylcystéine (Mucomyst™), dornase alpha (Pulmozyme™)
- Fluidifiants par voie générale : bromhexine (Bisolvon™)
- Aspirations régulières
- Lorsque le patient, en phase terminale, n'est plus en état d'expectorer même avec l'aide d'un masseur-kinésithérapeute, il faut savoir arrêter les fluidifiants. On peut utiliser les agents asséchant la production de mucus :

» Opiacés (cf. plus bas).

» Antihistaminiques anticholinergiques : alimémazine (Théralène™), dexchlorphéramine (Polaramine™) ou non anticholinergiques, parfois par inhalation : cromoglicate de sodium (Lomudal™), nédo- cromil (Tilade™).

» La scopolamine trouve alors toute son indication. Elle est utilisée en patch ou en injectable. Elle a l'AMM pour le traitement des râles agoniques.

b- Toux non productive : Antitussifs

- Utilisation de broncho-dilatateurs béta-2 mimétiques par voie générale ou en inhalation: terbutaline (Bricanyl™), salbutamol (Ventoline™).
- Antitussifs opiacés, Codéine essentiellement (Netux™, néocodion™) 15 à 25 mg toutes les 4 heures ou pholcodine (RESPILENE, DENORAL) ou dextrométorphane (ACTIFED, HUMEX) ou une forme LP 12h, dihydrocodéine (DICODIN).
- La morphine 2. 5 à 5 mg toutes les 4 heures. Lorsque le sujet est déjà sous opiacés pour traiter la douleur, on augmentera la dose de 30% puis on reviendra à la dose originelle une fois la toux maîtrisée.
- Antitussifs non opiacés dextrométorphane bromhydrate (Akindex™, Nodex™), clobutinol (Silomat™).
- Corticoïdes à fortes doses (notamment pour le traitement de l'irritation pleurale ou diaphragmatique par la tumeur).

- Anesthésiques locaux en aérosols: lidocaïne (Lidocaïne™) ou bupivacaïne (Marcaïne™) en prenant toutes les précautions pour éviter une fausse route (l'effet sédatif sur la toux est prolongé par rapport à l'effet anesthésique sur le reflexe de déglutition) : préconiser une diète compléte d'une heure après la nébulisation.

C- Asséchants : l'encombrement bronchique

1- Rappel

Il s'agit d'une production anormale de mucus pouvant s'accompagner ou non d'une toux.

2- Aspects cliniques

Les circonstances de l'encombrement bronchique, l'aspect des expectorations permettent de distinguer l'origine de cet encombrement :

- Bronchite chronique simple (expectorations non purulentes).
- Broncho-pneumopathies infectées (expectorations purulentes).
- Vomique de l'abcès pulmonaire, striée ou non de sang.

3- Traitement

Un traitement antibiotique énergique doit être institué en cas d'infection broncho-pulmonaire. Il se rapproche de celui de la toux :

a- Expectoration possible : Respect de la toux (cf. chapitre toux)

b- Expectoration impossible

Si le patient peut coopérer : aspirations régulières simples ou par voie endoscopique.

Si le patient est épuisé (ou en phase terminale): asséchement des muqueuses par scopolamine butylbromure (Scoburen) ou Scopolamine bromhydrate (Scopoderm) utilisé en patch, entraînant une sédation rapide, durant environ 4 heures, atropine (au nébulisateur).

D- Syndrome cave supérieur

1- Etiologie

Le syndrome cave supérieure est en rapport dans près de 90% des cas à un cancer, et notamment à un cancer bronchique. (Cancer dit à petites cellules). Les autres cancers fréquemment responsables sont les lymphomes, les cancers du sein, les tumeurs germinales médiastinales, les thymomes, etc. Le syndrome cave supérieur s'observe quatre fois plus souvent à droite qu'à gauche en raison de la configuration anatomique.

Les diagnostics différentiels sont rares : fibrose médiastinale idiopathique, histoplasmose et thrombose enrapportavecun cathéter ou la chirurgie. En fait, tout processus pathologique envahissant ou détruisant les structures lymphatiques du médiastin supérieur peut provoquer une obstruction du retour veineux, qui peut se compliquer de thrombose.

2- Description clinique

Le syndrome cave supérieure est, en général, de début insidieux. Sa sévérité dépend de la cause sous-jacente, de la rapidité de l'obstruction, de la présence d'une thrombose surajoutée et des possibilités de circulation collatérale. On observe une pression veineuse élevée de la partie supérieure du corps avec distension veineuse, œdème laryngé, hypertension intracrânienne, thrombose sinusale, œdème cérébral. Tous ces symptômes, lorsqu'ils ne sont pas ou trop tardivement traités, peuvent aboutir à la mort. La gène la plus habituelle (et souvent révélatrice) pour le patient est la dyspnée, la toux, les céphalées et le gonflement de la face. Ces symptômes s'aggravent lorsque le patient se penche en avant. Le diagnostic clinique est souvent évident, dès qu'on y pense. En fait, le développement du syndrome cave supérieure est rarement vraiment aigu (le plus souvent négligé). Près de la moitié des malades atteints de syndrome cave supérieur révèlent ainsi leur cancer. La radiographie pulmonaire et le scanner thoracique sont les examens de choix, pour permettre la biopsie diagnostique.

3- Thérapeutique

La plupart des cancers révélés sont, au moins pendant un certain temps, très chimiosensibles

(cancer à petites cellules du poumon, lymphomes, tumeurs germinales), et la chimiothérapie constitue le traitement de choix pour ces malades. Dans les tumeurs moins sensibles, la radiothérapie offre une solution de palliation très intéressante.

Les autres mesures palliatives comportent la station semi-assise, le repos, l'oxygène, la corticothérapie courte. Eventuellement, la pose d'une prothèse intraveineuse (Stent) pour éviter une compression complète peut parfois être proposée.

Une mauvaise réponse à la thérapeutique étiologique et palliative suggère une thrombose associée pouvant nécessiter l'adjonction d'un traitement anticoagulant.

Malheureusement, souvent, les syndromes caves supérieure vont récidiver, car le cancer sous-jacent n'est pas toujours guéri par le traitement (notamment les cancers du poumon). L'utilisation de prothèse intraveineuse a été suggérée pour éviter la survenue des complications aiguës.

E- Hémoptysie

1- Hémoptysie de petite et moyenne abondance

Elles ne nécessitent pas de mesures particulières d'urgence. Cependant, parfois, une fibroscopie bronchique permet de rattacher l'hémoptysie à son origine et de proposer un traitement spécifique (même en phase palliative - non terminale). Ainsi, on peut envisager un traitement local par embolisation artérielle pulmonaire, par laser, par curiethérapie endo-bronchique, par radiothérapie hémostatique par voie externe, mais également parfois un acte chirurgical simple.

2- Hémoptysie massive

Il s'agit d'un événement assez rarement en cause dans la mort du patient par cancer du poumon. Ce n'est pas tant la déperdition sanguine que l'inondation des voies aériennes bronchiques qui est dangereuse pour la vie du patient. Le cancer le plus fréquemment en cause est le cancer bronchique épidermoïde, parce qu'il envahit les vaisseaux et se nécrose.

Une cause assez fréquente d'hémoptysie est l'aspergillose pulmonaire et l'aspergillome, qui surviennent chez les malades immunodéprimés (aprèsune chimiothérapie prolongée). Plus rarement, l'hémoptysie est en rapport avec la thérapeutique (laser, curiethérapie endo-bronchique).

Le traitement comporte des mesures simples (position semi-assise, oxygénation, aspiration) et la recherche rapide d'une étiologie (bronchoscopie si l'état du malade le permet).

Dans les hémoptysies terminales, on cherchera surtout à lever l'angoisse du patient (morphine sous cutanée, midazolam - Hypnovel™), en restant avec lui jusqu'à son endormissement. En cas d'absence de traitement étiologique efficace (chirurgie par exemple), différentes techniques ont été proposées comme la pose d'une sonde de Fogarty, l'embolisation, la radiothérapie, le laser, etc.

F- Epanchement pleural

1- Aspects cliniques

L'épanchement pleural liquidien se manifeste par une dyspnée, une toux, une douleur thoracique. C'est un diagnostic clinique basé sur la percussion et l'auscultation thoracique (la radiographie n'est qu'une confirmation de l'épanchement liquidien). Les étiologies ne sont pas toujours néoplasiques :

- Insuffisance ventriculaire gauche
- Atélectasie
- Embolie pulmonaire

Tous les cancers peuvent donner un épanchement pleural souvent récidivant (après ponction), mais plus spécialement : le cancer broncho-pulmonaire, le cancer du sein, le cancer de l'ovaire, le mésothéliome.

2- Le traitement

a- Ponction pleurale

La ponction pleurale évacuatrice simple permet de confirmer le diagnostic, d'orienter l'étiologie. C'est un acte thérapeutique intéressant car il soulage généralement très rapidement le malade. Si l'épanchement est massif, on se limite à un litre de liquide pour éviter le fameux oedéme pulmonaire « A vacuo ». Même dans la phase préterminale, une ponction évacuatrice apporte un soulagement net au patient.

b- Talcage

Avant la phase terminale, le patient va souvent être importuné par la récidive plus ou moins rapide de l'épanchement se traduisant par des douleurs, mais surtout par une dyspnée progressivement croissante, gênant considérablement la vie et le bien être relatif du patient.

Le talcage peut s'effectuer : par le drain thoracique (talcage à l'aveugle) ou par pleuroscopie. L'obstacle majeur à la réalisation est constitué par un épanchement multiple et enkysté : un certain degré d'épanchement est nécessaire pour obtenir une diffusion large du talc dans la plèvre. Cet acte thérapeutique spécialisé est peu douloureux, rapide, ne se compliquant que rarement (ascension thermique dans les 24-48 premières heures). L'efficacité est très grande avec assèchement pendant plusieurs mois dans 90 à 95% des cas. Il faut donc le proposer quand la durée de survie prévue du malade dépasse le mois. Quelques contre-indications doivent être respectées : poumon trappé (défaut de ré-expansion) et perte d'élasticité pulmonaire (lymphangite carcinomateuse, poumon radique), métastases pleurales diffuses.

G- Obstruction des voies aériennes proximales.

1- Aspects cliniques

Il s'agit d'une détresse respiratoire : il n'y a pas de symptômes d'obstruction avant une réduction de plus de 80% du calibre de la trachée ou des bronches souches. On observe une bradypnée, un stridor, un cornage, un wheezing et une pneumonie obstructive. Sauf lorsqu'on se trouve en phase terminale, il faut soulager rapidement le malade (même pour une durée de vie de quelques mois).

2- Les moyens thérapeutiques

Exceptionnellement la chirurgie (phase de début),

Rarement une chimiothérapie (qui n'est guère efficace que sur un lymphome ou un cancer bronchique à petites cellules).

a- Laser Yag

Il utilise le plus souvent le bronchoscope souple. L'effet est immédiat. Mais l'obstruction doit être symptomatique et ne pas dépasser 4 cm de hauteur le long de l'arbre bronchique. L'endoscopiste doit voir la lumière bronchique et le poumon en aval doit être a priori fonctionnel. Le laser n'est pas indiqué en cas de compression extrinsèque ou en cas de fistule œso-trachéale.

b- Endoprothèse

L'effet est là-aussi immédiat. On peut la poser même en cas de compression extrinsèque, mais il faut que la sténose permette son introduction.

c- Curiethérapie endo-bronchique

Son effet n'est pas immédiat. Elle peut compléter l'action du laser chez les sujets ayant une espérance de vie plus longue (quelques mois), et peut être tentée même en terrain irradié.

D'autres techniques locales peuvent être utilisées (photo-thérapie, cryothérapie, thermo-coagulation) qui peuvent être très utiles dans les mains de cliniciens expérimentés et habités par l'esprit de soins palliatifs.

IV- Thérapeutiques à visée neuropsychique

A- Métastases cérébrales

1- Incidence - Localisation

Les métastases cérébrales se retrouvent dans près de 25% des autopsies de malades décédés de cancer. Ces métastases cérébrales sont de plus en plus fréquentes en raison du meilleur contrôle du cancer dans les autres localisations. Les principales tumeurs primitives responsables de métastases cérébrales sont le poumon, le sein et le mélanome, mais toutes les tumeurs primitives peuvent éventuellement donner une métastase cérébrale. Les emboles tumoraux transportés par le circuit sanguin se logent le plus souvent à la jonction substance blanche - substance grise, où ils vont se développer en repoussant plutôt qu'en envahissant les tissus avoisinants. Ils se logent essentiellement à l'extrémité des artérioles cérébrales, dans la région supra-tentoriale dans près de 85% des cas.

2- Symptomatologie

L'effet le plus immédiat des métastases cérébrales est l'œdème entraînant une compression des structures cérébrales, même à distance des lésions. Ainsi, la symptomatologie peut être triple :

- Soit par destruction locale (ou compression locale) des structures envahies,
- Soit par œdème cérébral à distance,
- Soit par engagement cérébral.

Les principaux signes révélateurs d'une métastase cérébrale sont :

- Les céphalées en général antérieures, matinales, bien que les lésions sous-tentoriales puissent entraîner des raideurs douloureuses de la nuque,
- Les atteintes neurologiques localisées (par exemple : déficit de la main, aphasie de type varié, ataxie etc.),
- Les troubles psychiques (lenteur d'idéation, désintérêt, parfois idées délirantes, endormissement aboutissant au coma),
- Les convulsions (généralisées ou plus rarement localisées).

3- Traitement étiologique

Le traitement étiologique peut comprendre différentes interventions thérapeutiques :

- En cas de lésion métastatique unique, survenant à distance de la tumeur primitive, une intervention neurochirurgicale peut se justifier,
- L'irradiation des lésions métastatiques est surtout utile pour les métastases des cancers radiosensibles (poumon, sein). Les nouvelles techniques d'irradiation stéréotaxique peuvent avoir un intérêt lorsque la chirurgie, bien qu'indiquée en théorie, n'est pas possible techniquement du fait de la localisation des métastases,
- La chimiothérapie est en général peu efficace (à la différence des lésions méningées).

4- Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique est capital et résume très souvent la thérapeutique :

- Utilisation à fortes doses des corticoïdes, soit de façon isolée soit en accompagnement de la radiothérapie (qui au début peut accroître l'hypertension intracrânienne),
- L'utilisation de glycérol par voie buccale (Glycérotone™) peut permettre parfois de prendre le relais,
- Les perfusions de mannitol à 10% (ou 20% dans certains cas) permettent de réduire en urgence l'hypertension intracrânienne, mais ne peuvent être des solutions de longue durée.
- Les anticonvulsivants sont réservés pour le traitement de l'épilepsie (tableau V).

Tableau V : les caractéristiques des principaux anticonvulsivants.

Produit actif	Spécialité	Forme galénique	Posologie	Remarques
Diazépam	VALIUM	Cp 2 mg, 5 mg, 10 mg Solution buvable (3 gouttes = 1 mg Ampoule injectable 10 mg	5 à 20 mg, maximum 40 mg par 24h per os, IM, IV, rectal	Demi-vie 32 à 47h
Phénobarbital	GARDENAL	Cp 10 mg, 50 mg, 100 mg Ampoule injectable 40 mg/2ml et 200 mg/4ml	100 à 400 mg par 24 heures en une prise par jour per os, IM, IV	
Carbamazépine	TEGRETOL	Cp Séc 200 mg, Cp LP 200 mg, 400 mg Solution buvable 1 cm = 100 mg	100 mg toutes les 8 heures en augmentant par palier de 2 à 5 jours selon la réponse clinique en moyenne 10 à 15 mg / kg / jour	Effets secondaires nombreux Surveillance de l'hémogramme et le bilan hépatique
Valproate de sodium	DEPAKINE	Cp 200 mg, 500 mg Cp chrono 500 mg Solution buvable	200 mg toutes les 8 heures en augmentant par palier de 1 à 2 semaines. Posologie 20 à 30 mg/ kg/jr	Hepatotoxicité à surveiller en début de traitement Troubles digestifs
Prégabaline	LYRICA	Gélule 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg	75 mg – paliers de 75 à 150 mg 300 à 600 mg par jour en deux prises	Somnolence, troubles digestifs, sécheresse de la bouche

5- Résultats :

Sans traitement, les métastases cérébrales entraînent la mort en moins de deux mois. Elles répondent souvent bien à la radiothérapie. Cependant, la présence de métastases cérébrales indique, le plus souvent, la diffusion générale du cancer et, dans de brefs délais, la mort par atteinte systémique. Cependant, la réduction des signes cérébraux (notamment céphalées, confusion) est très importante pour le confort des malades et de leur famille. Aussi, doit-on traiter les métastases cérébrales.

B- Compressions médullaires

Les compressions médullaires constituent souvent une quasi-urgence thérapeutique. Vivre les derniers mois de sa vie cloué au fond de son lit, sans pouvoir remuer, complètement dépendant de ses soignants, constitue une très longue agonie que l'on se doit d'éviter à nos malades par un diagnostic précoce et une thérapeutique rigoureuse.

Les compressions médullaires peuvent être dues :

Soit à une atteinte par compression extrinsèque de l'espace épidural (d'origine osseuse ou des tissus mous adjacents),

Soit plus rarement par une atteinte intra-durale (méningite carcinomateuse sous forme tumorale),

Soit encore plus rarement par une atteinte intra-médullaire elle-même.

Le diagnostic différentiel concerne d'autres atteintes compressives de la moelle : abcès, hémorragie, atteinte discale, lipomatose, canal lombaire étroit.

1. Diagnostic clinique

Il s'agit d'un diagnostic capital qui fait appel à l'expertise et à la vigilance des soignants (et notamment des soignants « de ville ») : la plupart du temps, les symptômes annonciateurs de la détresse neurologiques précèdent celle-ci de quelques semaines.

On verra apparaître successivement (mais pas forcément dans l'ordre, ni tous ces signes) :

- La douleur vertébrale (ou la modification de sa topographie ou de ses modes de survenue),
- La survenue d'un signe de lhermitte (douleur fulgurante dans les membres lorsque le cou se penche en avant),
- L'apparition de douleurs en ceinture,
- L'apparition de signes déficitaires sous-jacents (troubles sensitifs avec un niveau évocateur),
- L'apparition de troubles sphinctériens (rétention d'urine, constipation d'apparition récente),
- Enfin, l'apparition de troubles moteurs typiques d'une compression médullaire.
- L'examen clinique rigoureux permet en général de faire le diagnostic de compression vertébrale (probablement d'origine tumorale) :

» Déficit moteur plus ou moins important,

» Hyper-réfléxie,

» Signe de babinski,

» Déficit sensitif avec niveau.

Il s'agit d'une urgence pour laquelle l'examen complémentaire de choix va être l'IRM (c'est probablement une des rares indications d'IRM en urgence qui doit passer avant toutes les autres).

2- Traitement

Le traitement doit être rapide. La lésion unique relève, dans la plupart des cas, d'une intervention neurochirurgicale de décompression. Plus cette intervention est pratiquée tôt, plus les chances de récupération du malade sont importantes. Même si le pronostic à plus long terme n'est pas connu, la chirurgie doit être tentée. Après 12 à 18 heures de paralysie totale, les chances de récupération deviennent minces. Lorsque cette intervention n'est pas possible, (ou en association avec elle), une radiothérapie localisée sur la zone de compression médullaire (associée à de fortes doses de corticoïdes) permet souvent une récupération importante.

C- Métastases méningées

Les métastases méningées sont provoquées par la dissémination de cellules néoplasiques dans l'espace sous-arachnoïdien. Ces cellules cancéreuses envahissent les espaces méningés

- Soit par la circulation générale,
- Soit par infiltration des racines nerveuses,
- Soit par atteinte directe des espaces épiduraux,
- Soit par diffusion à partir des métastases cérébrales,
- L'atteinte peut être diffuse ou entraîner des petites tumeurs méningées.

Signes cliniques :

Les signes cliniques sont très variés :

- Troubles neurologiques divers,
- Douleurs radiculaires diverses,
- Hydrocéphalie (en rapport avec des problèmes de circulation du liquide céphalo- rachidien).

Le diagnostic est fait par la ponction lombaire avec recherche de cellules cancéreuses dans le liquide céphalo-rachidien (on note également une hyper-protéinorachie, une hypo-glycorachie). La pratique d'une IRM, avec renforcement de contraste, permet parfois de localiser des lésions plus tumorales pouvant être irradiées.

Traitement :

Le traitement fait appel aux corticoïdes par voie générale, si possible à la chimiothérapie par voie générale. Le rôle de la chimiothérapie intra-thécale est encore controversé dans son efficacité (notamment en raison de sa toxicité), mais quelques rémissions importantes sont observées de temps à autre. La radiothérapie de l'axe médullaire a parfois été proposée. Une radiothérapie localisée sur des zones à développement tumoral plus marqué est souvent utile.

Pronostic :

Le pronostic est très sombre. Sans traitement, la survie des malades atteint de métastases méningées ne dépasse guère quelques mois. Lorsque le traitement est actif, des rémissions peuvent être induites donnant une moyenne de survie d'environ 20 mois.

D- Etats dépressifs

Ils sont fréquents en phases palliatives, souvent réactionnels à la maladie. Au soutien psychologique (relation d'aide, psychothérapie), il doit se discuter la prescription ou non d'un antidépresseur. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et moins souvent les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline (IRSNA) sont les plus indiqués du fait de leur bonne tolérance et rapidité d'action. Chez le patient présentant à la fois un état dépressif et des douleurs neuropathiques, les antidépresseurs tricycliques sauf contre-indication sont plus adaptés. Chez la personne âgée, certaines précautions s'imposent :

- Débuter par une dose plus faible : demi-dose au départ.
- Le risque de confusion est plus marqué en cas de démence.
- L'hyponatrémie est possible avec les IRS. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Elle peut être révélée par un syndrome confusionnel voire des convulsions.
- Les tricycles sont à éviter ou à utiliser avec une grande prudence en raison d'une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation, à la constipation chronique (risque d'iléus paralytique), à la rétention urinaire (hypertrophie de la prostate), aux troubles du rythme cardiaque et au glaucome.

E- Anxiété, agitation

L'anxiété et l'agitation sont très fréquentes en soins palliatifs. Elles sont mal vécues par le patient et l'équipe soignante. La prise en charge fait appel aux anxiolytiques et myorelaxants pour leurs propriétés anxiolytiques, myorelaxantes et sédatives (agitation) afin d'améliorer le confort du patient durant cette phase.

1- Médicaments

Les benzodiazépines à demi-vie courte sont à préférer et parfois à remplacer par l'hydroxyzine (Atarax) en cas de contre-indication. Le méprobronate (Equanil) peut aussi être utilisé.

2- Effets secondaires

Les benzodiazépines donnent essentiellement des effets secondaires suivants :

- Sédation, somnolence diurne, amnésie antérograde et trouble de la mémoire.
- Hypotonie musculaire.
- Interactions avec l'alcool, les morphiniques et tous les psychotropes.
- Développement d'une tolérance.

3- Précautions d'emploi

Une vigilance particulière sera accordée aux situations suivantes avec le traitement par benzodiazépines

- Sujet âgé : préférer une benzodiazépine à demi-vie courte ou moyenne (lorazépam, semazépam, oxazépam et autres). En débutant avec une dose faible (25 à 50% de la posologie habituelle).
- Myasthénie.
- Insuffisance respiratoire : attention à l'association avec les opiacés.
- Insuffisance hépatique, insuffisance rénale : réduction de la posologie.
- Attention au syndrome de sevrage.

F- Sédation en phase terminale

La société française d'accompagnement et de soins palliatifs retient 3 principales indications de sédation :

- Situation aigue à risque vital immédiat : hémorragie cataclysmique, dyspnée majeure…. etc.
- Symptôme réfractaire non soulagé en dépit des efforts obstinés pour trouver un protocole adapté sans compromettre la conscience du patient.
- Situation singulière et complexe dont la réponse ne peut se réduire au seul domaine médical avec une détresse vécue comme insupportable par le patient.

Elle peut être intermittente ou prolongée

1- Impératifs

- Information du patient (+consentement quand la situation le permet) et de l'entourage
- Information de l'équipe pluridisciplinaire (+ Objectifs)
- Le projet thérapeutique est écrit dans le dossier et les posologies utilisées sont notées
- Les traitements symptomatiques, soins et accompagnement des proches, sont poursuivis

2- Conduite pratique en situation aigue

a- Voie veineuse en place

- Délai d'action immédiat.
- Diluer 5 mg de midazolam dans 10 cc.
- Injecter en IV cc par cc (1/2 mg par ½ mg) jusqu'à l'occlusion des paupières (dose d'induction) pour obtenir un score de Rudkin à 4*.
- Soit renouveler les injections en cas de réveil.
- Soit entretenir la sédation jusqu'au moment prévu du réveil : la dose horaire est égale à 50% de la dose utile à l'induction (PSE).

b- En l'absence de voie veineuse

- Le délai d'action du midazolam en SC est de 10 à 15 min.
- Par voie sous-cutanée : 0.05 mg à 0.1 mg/kg soit 2. 5 à 5 mg pour un patient de 50 kg.
- Titrer la dose nécessaire (de 15 min en 15 min) pour obtenir la sédation attendue (score de Rudkin de 2 à 4*).
- Soit renouveler les injections discontinues en fonction du résultat clinique.
- Soit entretenir la sédation au PSE.
- La dose horaire est 50% de la dose d'induction. Score de Rudkin :
- Patient complètement éveillé et orienté.
- Patient somnolent.
- Patient avec les yeux fermés mais répondant à l'appel.
- Patient avec les yeux fermés mais répondant à une stimulation tactile légère (traction du lobe de l'oreille).
- Patient avec les yeux fermés mais ne répondant pas à une stimulation tactile légère.

G- Neuroleptiques

Ils sont utilisés dans des situations particulières :

- Agitation modérée ou intense.
- Etats confusionnels.
- Nausées et vomissements rebelles (HALDOL, NOZINAN).
- Contre-indication aux benzodiazépines.
- Anxiété en cas d'inefficacité des thérapeutiques habituelles.
- Algies intenses et rebelles sensibles aux neuroleptiques (voire chapitre douleur neuropathique).

V- Troubles urinaires

Les troubles urinaires sont fréquents en soins palliatifs, soit en raison de l'état général progressivement altéré des malades ainsi que des médicaments prescrits, soit en raison des cancers génitaux ou urinaires dont les patients souffrent.

Les principaux chapitres traités seront :

A- Incontinence

Il existe plusieurs formes d'incontinence en situation palliative. Un avis urologique peut souvent être utile.

1- Incontinence totale

Il s'agit d'une incompétence complète du sphincter. Trois causes principales sont observées

- Atteinte tumorale.
- Acte chirurgical.
- Atteinte neurologique au niveau de la moelle ou des nerfs périphériques.

Un examen endoscopique ou une exploration urodynamique sont assez rarement nécessaires en situation palliative.

Le traitement consiste dans la pose d'une sonde urinaire chez la femme, d'un étui pénien ou d'une pince à verge chez l'homme et si besoin d'une sonde urinaire.

2- Incontinence par débordement

Il s'agit en fait d'une fausse incontinence par rétention d'urine. La vessie est pleine (cf. feuille suivante).

3- Mictions impérieuses

Il s'agit d'un déséquilibre entre le muscle détrusor trop actif pour un tonus sphinctérien trop faible. Le besoin est tellement urgent que le patient ne peut se retenir. Le patient allongé et fatigué ne peut se lever et atteindre les toilettes à temps.

La cause (en situation palliative cancérologique) peut en être :

- La tumeur au niveau du trigone (ou proche : par exemple certaines tumeurs du col uterin),
- Des modifications inflammatoires en rapport avec une irradiation, une irritation vésicale (post-chimiothérapie), une infection.

On essaie de traiter ces incontinences en réduisant le tonus du muscle détrusor par des médicaments anticholinergiques comme l'oxybutynine (Ditropan™).

B- Rétention aiguë d'urine

1. Diagnostic

Le diagnostic de rétention d'urine est habituellement facile si on y pense devant un patient agité (notamment malade semi-comateux). Il suffit de percuter et de palper la paroi abdominale sus-pubienne. Parfois, il s'agit d'une incontinence urinaire par débordement (incontinence à vessie pleine) : le patient ne peut se retenir une fois la vessie pleine en raison de la rétention. Le diagnostic étiologique comporte :

- Un examen clinique du méat et de l'urètre à la recherche d'une obstruction évidente,
- L'examen de la prostate,
- L'examen neurologique à la recherche d'une compression médullaire,
- La recherche de troubles métaboliques (notamment l'hypercalcémie).

2- Principales situations pathologiques de rétention (lors des soins palliatifs)

- L'hypertrophie prostatique (quelle qu'en soit la nature),
- L'atteinte neurologique (paraplégie) en rapport avec des métastases osseuses entraîne une atonie des muscles vésicaux et une hypertonie du sphincter interne, et donc souvent une rétention aiguë d'urines (atteinte organique de l'innervation parasympathique),
- L'hypercalcémie
- L'utilisation d'anticholinergiques (phénothiazines, halopéridol, antihistaminiques, antidépresseurs tricycliques) a le même effet sur le col vésical,
- La constipation va jouer aussi un rôle de compression de l'urètre chez le malade alité.

3- Traitement

Le traitement consiste dans le rétablissement de l'écoulement urinaire :

- Cathéter sus-pubien (urines non infectées - situation aiguë et ne se prolongeant pas)

- Sonde urinaire,
- Modifications médicamenteuses si nécessaires
- Autres mesures locales (stent), résection prostatique (si l'état du patient le permet).

C- Anurie par compression urétérale

L'anurie soudaine par compression urétérale bilatérale se voit assez souvent au cours des phases palliatives des cancers pelviens, notamment le cancer du col de l'utérus, le cancer de la prostate ou de la vessie. Malheureusement, parfois, c'est le mode de révélation du cancer. Une cause bénigne peut exister notamment après radiothérapie: la sclérose rétropéritonéale.

1- Diagnostic

Le diagnostic est relativement facile. On observe une anurie et souvent des douleurs abdominales ou lombaires. La vessie est vide. Le toucher rectal objective la tumeur cervicale énorme ou la tumeur prostatique ou vésicale. Il existe des signes biologiques plus ou moins importants d'insuffisance rénale. L'examen complémentaire de choix est l'échographie rénale bilatérale qui montre une dilatation pyélo-calicielle bilatérale (sauf si un rein est déjà mort ou absent).

2- Traitement

Le traitement symptomatique est un cathétérisme urétéral bilatéral rapide, avec pose d'une sonde en double J,

- Soit par voie basse (montée de sondes urétérales pendant une cystoscopie),
- Soit par voie haute (pose de sondes urétérales lors d'une échographie interventionnelle).
- Rarement, on est obligé dans un premier temps d'effectuer une néphrostomie bilatérale.

Il s'agit là du traitement de l'urgence. Le traitement étiologique est :

- Soit la radiothérapie pelvienne (cancer du col) associée ou non à une chimiothérapie adjuvante,
- Soit un traitement hormonal (prostate) ou par radiothérapie.

En phase palliative, ces traitements ont malheureusement souvent déjà été effectués et il n'y a pas de traitement étiologique à proposer.

3- Evolution

L'évolution immédiate peut être satisfaisante avec disparition de la symptomatologie. Les sondes en double J sont généralement bien tolérées, sans infections récidivantes. Malheureusement, l'évolution locale continue si aucun traitement étiologique n'est possible, aboutissant à des douleurs pelviennes souvent importantes. Enfin, quelquefois, d'emblée, le cathétérisme est impossible, la néphrostomie est très mal tolérée par le patient, et cette insuffisance rénale conduit à la mort du patient.

D- Compressions urétérales unilatérales

La compression urétérale unilatérale est souvent asymptomatique. C'est une découverte d'examen systématique (échographie ou scanner) réalisé dans le cadre de la surveillance habituelle du patient. Parfois, il existe des douleurs importantes entraînées par la dilatation calicielle ou urétérale. La compression urétérale est souvent en rapport avec une sclérose rétro-péritonéale post-radique. La dilatation permet parfois de révéler le cancer. Le traitement consiste, en général, dans la dérivation urétérale (cf. feuille précédente). Lorsque la dilatation ne peut être corrigée de façon satisfaisante, lorsqu'elle est source de complications cliniques majeures (douleurs lombaires, pyélonéphrites, rein peu fonctionnel, etc.), si l'autre rein fonctionne normalement, en situation palliative, il peut être indiqué d'effectuer une néphrectomie unilatérale qui constitue un geste simple (à la différence de certaines tentatives de réimplantation urétérale).

E- Fistules urinaires

Les fistules constituent une des complications les plus invalidantes pour le patient dans sa phase palliative. Les conséquences psychologiques de cette incontinence totale sont très dévastatrices, aboutissant à un découragement du patient et de sa famille.

1- Fistules vésico-entériques

Elles sont généralement en rapport avec une pathologie colique. La symptomatologie peut comporter l'émission d'urines nauséabondes, la présence d'air ou d'écume dans les urines, voire de matière fécale. Cependant, le plus souvent, il s'agit d'infections urinaires graves à répétition. La cystoscopie révèle une zone oedémateuse avec émission de gaz ou de matière au niveau de la fistule. Souvent, celle-ci est de très petite taille et difficile à objectiver. Le meilleur traitement est chirurgical et étiologique (résection intestinale ou colique) et doit être tenté (sauf en situations extrêmement terminales) selon l'intensité de la symptomatologie. De façon purement palliative, on peut envisager une dérivation colique pour assécher la fistule.

2- Fistules vésico-vaginales

Elles sont en général dues à des cancers gynécologiques évoluant localement, ou après radiothérapie ou chirurgie de rattrapage (dans des conditions non standard). Le diagnostic clinique est facile (urines dans le vagin) et confirmé par la cystoscopie. L'urographie permet d'éliminer une fistule uretèro-vaginale. La dérivation urinaire (cathétérisme urétral réduisant la pression intra-vésicale) permet parfois la guérison de la fistule si aucune évolution cancérologique ne vient compliquer la situation locale. Lorsqu'il n'y a pas d'évolution cancérologique, on peut aussi essayer de corriger chirurgicalement la fistule (technique d'interposition de lambeau épiploïque). Dans le cas où la chirurgie n'est pas indiquée (évolution palliative plus ou moins terminale), on peut essayer la pose d'un tampon vaginale comme moyen simple de correction. Parfois, on peut être amené à proposer une dérivation urinaire haute.

VI- Thérapeutiques à visée dermatologique

A- Prurit : antiprurigineux

1- Voie générale

Le traitement symptomatique est proposé après avoir éliminé les causes étiologiques

- Hydroxyzine : ATARAX.
- Antihistaminiques H1 : ZYRTEC.
- Cholestyramine : QUESTRAN sachet dans les ictères cholestatiques (hypocholestérolémiant, chélateur des sels biliaires).
- Corticoïdes par voie générale parfois efficace.

Remarque : en cas d'efficacité insuffisante et en l'absence d'étiologie connue, on peut essayer un antidépresseur sédatif.

2- Voie locale : pommade ou crème)

- Antihistaminique : PHENERGAN
- Anti-inflammatoire : VOLTARENE
- Anesthésique : EMLA
- Corticoïdes locaux (prurit localisé) : DERMOVAL, BETNEVAL, DIPROSONE
- Autres : EURAX

B- Escarres

1- Classification

En cas de pression excessive, on observe différents stades d'atteinte cutanée :

- stade 1 : stade de l'érythème : la rougeur ne disparaît pas sous la pression du doigt.
- stade 2 : stade de la phlyctène, c'est-à-dire la perte de l'épiderme ou desépidermisation qui peut prendre des aspects un peu variés.
- Phlyctène séreuse.
- Phlyctène hémorragique.
- stade 3 : stade de la nécrose, qui recouvre les tissus sous-jacents dévitalisés.
- stade 4 : stade de l'ulcère : la nécrose tombe et le derme profond, le muscle, l'os sont mis à nu.

2. Prévention d'escarre

Elle passe par le respect des procédures de prévention basées sur l'évaluation du risque d'escarre, l'effleurage des zones d'appui (par l'utilisation de crème non allergisante, le massage étant proscrit), la mobilisation des malades (changement de position toutes les 2 à 4 heures), l'utilisation d'un matelas anti-escarre statique ou dynamique. La bonne hygiène corporelle et les apports alimentaires et hydriques

suffisants sont importants. L'érythème est le premier stade de l'escarre et sa persistance, lors de la levée de la compression, signe des lésions pouvant être déjà profondes.

3- Les soins

Ils vont s'inclure dans la prise en charge globale du patient qu'elle soit curative ou palliative en fonction de son état et de son pronostic. S'ils sont douloureux, une prévention de la douleur s'impose. Deux situations peuvent se distinguer :

a- Soins avec amélioration ou guérison attendue

Devant une escarre avec effraction cutanée, le lavage de la plaie se faitavec de l'eau stérile ou le sérum physiologique. Les antiseptiques sont à éviter car leur efficacité n'a pas été prouvée et ils peuvent entrainer des résistances bactériennes. L'éosine est à éviter quelque soit le stade de l'escarre car sa coloration empêche la surveillance de la lésion pendant plusieurs jours. Les hydrocolloïdes (DUODERM) peuvent être utilisés aux différents stades de l'escarre. Quand aux alginates (ALGOSTERIL), ils sont à réserver aux phases de détersion.

b- Soins avec amélioration compromise

Dans le cas ou l'amélioration de l'escarre semble compromise et ou il y a une mise en jeu du pronostic vital à court terme, les soins à visée de confort seront privilégiés.

4- Infection locale et surinfection

Un lavage au savon de Marseille ainsi qu'un rinçage soigneux et séchage sont préconisés. Dans ce contexte, les pansements à l'argent peuvent être utilisés. Ils relarguent l'argent bactéricide au sein de la plaie. Leur utilisation ne doit pas dépasser 3 semaines. L'antibiothérapie par voie générale est réservée aux infections se propageant aux tissus de voisinage (érysipèle, cellulite infectieuse, etc.) et toujours à discuter lorsque le pronostic vital est engagé.

5- Escarre malodorante

Les soins locaux se feront avec

- L'application de pansement ou compresse à base de charbon (ACTISORB, CARBONET).
- Lavage avec ampoules injectables de FLAGYL diluées dans l'eau stérile ou le sérum physiologique.
- Lavage avec eau oxygénée 10 volumes, diluée dans l'eau stérile ou le sérum physiologique.

Le FLAGYL 500 mg sera donné par voie générale: 1 cp x 3/jour per os. Un désinfectant et désodorisant d'ambiance à base d'essences naturelles sera utilisé pour l'environnement du patient. Laisser dans la chambre un flacon de FLAGYL ouvert ou des comprimés écrasés dans le sérum physiologique permet de diminuer l'odeur désagréable.

C- Tumeurs cutanées

1. Tumeurs cutanées primitives

Elles sont très fréquentes chez les personnes âgées notamment. On peut voir des malades en phase palliative d'un autre cancer présenter des tumeurs cutanées comme des cancers baso-cellulaires ou des cancers spino-cellulaires. Ces cancers doivent être soignés (exérèse locale, irradiation superficielle) pour éviter qu'ils n'évoluent vers des lésions plus profondes, entraînant des douleurs et des complications infectieuses locales.

Le sarcome de Kaposi est un cancer multifocal cutané en rapport avec une immunodépression, notamment en rapport avec le Sida. Une radiothérapie superficielle est souvent utile ou une chimiothérapie par chlorambucil.

Les lymphomes T cutanés ou mycosis fungoïde sont des affections strictement cutanées pendant de nombreuses années, ne devenant lymphomes généralisés qu'en phase terminale. De nombreux patients atteints de cette maladie sont âgés et un traitement simple doit être souvent appliqué, comme par exemple une irradiation cutanée ou encore une PUVA thérapie. Le prurit est souvent le symptôme majeur le plus souvent rencontré.

Les angiosarcomes cutanés sont rares, retrouvés souvent au niveau de la face, mais parfois au niveau d'une zone irradiée. L'exérèse chirurgicale est difficile et la maladie évolue progressivement localement. Le paclitaxel semblerait efficace sur les formes secondaires.

2- Tumeurs cutanées secondaires ou métastases

Elles sont assez fréquentes pour certaines pathologies :

- Sein : localisation primitive ou secondaire.
- Ovaire : lésion ombilicale dite de 'Sister Mary'.
- ORL : localisation au niveau d'une adénopathie.
- Diverses autres tumeurs : rein, endomètre, etc.

Souvent, ces métastases cutanées peuvent nécessiter un traitement local, ne serait-ce que par l'aspect évident d'évolution néoplasique particulièrement déprimant pour le patient ainsi que pour les problèmes infectieux fréquents qui surviennent.

3- Soins des tumeurs cutanées

Une grande partie des recommandations concernant les soins d'escarres sont applicables aux soins des tumeurs malignes.

- Les antiseptiques : Bétadine associée à la vaseline.
- Désodorisants au chevet du malade.
- Vasoconstricteurs hémostatiques locaux si saignement.
  - » Adrénaline au 1/1000 (imprégnation d'une gaze).
  - » Décoller les pansements sans les arracher en les enduisant d'huile de paraffine.
  - » Electrocoagulation peut être parfois seule efficace.
- Antianérobies : irrigation locale avec les imidazolés en solution injectable.
- Antibiothérapie par voie générale par amoxicilline et métronidazole qui peuvent donner un effet au bout de 48 heures.

VII- Troubles circulatoires

A- Diurétiques

Ils sont utilisés dans les lymphoedémes, l'ascite, les épanchements pleuraux, les oedémes rénaux et hépatiques et les OAP hémodynamiques. Il y a les hypokaliémiants tel le LASILIX et les hyperkaliémiants tel l'ALDACTONE. On peut avoir recours aux formes injectables. Classiquement les diurétiques sont moins efficaces dans l'ascite néoplasique que dans l'ascite par hypertension portale mais ils méritent d'être essayés d'autant plus si le patient présente des métastases hépatiques: principalement la spironolactone associée éventuellement au furosémide. Ils sont interrompus en cas d'échec au bout de 2 à 3 semaines ou en cas d'effets indésirables (soif, déshydratation, troubles ioniques, etc.). Les ponctions évacuatrices d'ascite et les ponctions pleurales restent les plus efficaces sauf cloisonnement (ponction sous échographie). La perfusion d'albumine 6 à 8 g/l d'ascite évacuée n'a pas été évaluée dans ce contexte. Le premier traitement du lymphoedéme reste le drainage lymphatique associé à la contention élastique lorsqu'elle est possible (membre supérieur, membre inférieur).

B- Anticoagulants

Ils sont utilisés pour la prévention des phlébites et de l'embolie pulmonaire (Les héparines de bas poids moléculaire). Ils ne sont pas prescrits de façon systématique chez le sujet alité en phase terminale. Ils sont aussi utilisées pour le traitement d'un accident cardio-vasculaire de novo (phlébite, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, etc.) en modulant les posologies en fonction du terrain, du risque hémorragique et de l'état clinique. Les produits utilisés sont : les héparines non fractionnées, les héparines de bas poids moléculaire et les antivitamines K (à éviter en phase terminale). Leur utilisation obéit aux recommandations habituelles avec le respect des contre-indications et des précautions d'emploi (cf. Vidal). La poursuite des antiagrégants plaquettaires prescrits en prévention secondaire se discute chez les patients en phase terminale. Notons depuis 2006, l'existence d'une héparine de synthèse (ARIXTRA) pour laquelle la prescription et la surveillance sont simplifiées (pas de thrombopénie donc pas de dosage des plaquettes).

VIII- Troubles du métabolisme phosphocalcique

Les Biphosphonates sont indiqués dans la correction des hypercalcémies malignes modérées ou sévères avec ou sans manifestations cliniques.

L'hypercalcémie doit être confirmée par le calcul de la calcémie corrigée :

Calcémie corrigée = calcémie (mmol/l) – (0. 022 x (42 – albuminémie (g/l)). Les formes injectables corrigent les troubles en 24 à 72 heures. Le risque de récidive fréquent en soins palliatifs nécessite soit des injections répétées (1 fois par mois) ou un traitement oral au long cours. Les perfusions sont précédées d'une hyperhydratation qui doit être maintenue pendant la perfusion. L'administration par voie veineuse de fortes doses de Biphosphonates présente une toxicité rénale qui sera diminuée par une hydratation associée et le respect des durées de perfusions conformément à l'AMM.

IX- Troubles nutritionnels

La cachexie est un syndrome métabolique complexe d'étiologie multifactorielle mieux comprise aujourd'hui. La stratégie nutritionnelle en soins palliatifs tient compte de ces facteurs et s'adapte aussi à la demande du patient. Au compléments alimentaires hyperprotéinés s'ajoutent si nécessaire des traitements adjuvants orexigénes qui peuvent aider à la prise de poids.

A- Corticoïdes

La dexamethasone à petites doses a prouvé son efficacité pour le traitement de l'anorexie, il s'agit du corticoïde le plus utilisé. D'autres produits peuvent être utilisés : SOLUPRED et MEDROL. Exemple : MEDROL 5 à 30 mg par jour le matin en cure courte de 10 jours à renouveler tous les 20 jours.

B- Progestatifs de synthèse

Sont considérés, comme les corticoïdes le traitement d'élection de l'anorexie associée au cancer, surtout si le pronostic de survie est supérieure à 8 semaines. Les produits utilisés sont : Medroxyprogesterone acétate : FARLUTAL cp de 500 mg et Megestrol acétate : MEGACE cp de 160 mg. La posologie est de 1 à 2 comprimés par jour en deux prises. Comme tous les progestatifs, ils augmentent les risques thromboemboliques et peuvent entrainer des nausées et des vomissements. Ils sont indiqués dans les cancers du sein métastatiques. De nombreux travaux ont démontré leur action orexigéne.

C- Diététique et compléments alimentaires

Il s'agit d'une part importante des soins palliatifs. Les recommandations pour une supplémentation seront faites après une évaluation de l'état nutritionnel du patient, et selon un objectif réaliste, en tenant compte des gouts et des possibilités du patient pour s'alimenter.

X- Asthénie

C'est un syndrome subjectif et plurifactoriel qui est de plus en plus considéré à l'heure actuelle. Un traitement étiologique sera mis en route chaque fois que c'est possible :

- Anémie.
- Troubles métaboliques.
- Troubles nutritionnels.
- Troubles respiratoires.
- Troubles psychologiques.

Dans le cas particulier de l'asthénie par anémie chez les patients en soins palliatifs, avant la phase terminale et toujours sous chimiothérapie palliative, un traitement par érythropoïétine peut se justifier. Il existe trois molécules qui ont l'AMM dans cette indication : EPREX, NEO-RECORMON, ARANESP. A

la phase terminale on peut utiliser les corticoïdes en cure courte de moins de 10 jours.

XI- Troubles du sommeil

Ils sont fréquents et à rechercher systématiquement. Ils peuvent être le signe d'une anxiété (insomnie d'endormissement), d'une dépression (insomnie du milieu de nuit ou réveil

précoce) ou d'un syndrome confusionnel justifiant un traitement approprié à chaque fois.

Les mesures de confort avec un environnement favorable à l'endormissement et le respect des habitudes du patient sont nécessaires avant l'instauration d'un traitement s'il est indiqué.

Les produits utilisés sont :

- Le zolpidem (STILNOX) en cas d'insomnie d'endormissement.
- Une benzodiazépine ou l'hydroxyzine (ATARAX) en cas d'anxiété associée.
- Un antidépresseur sédatif en cas de réveil précoce.
- Un neuroleptique dans les insomnies rebelles.

XII- Douleur : voir chapitre « Douleur en Cancérologie »

Au total, il faut s'acharner à faire « tout ce qui reste à faire lorsqu'il n y'a plus rien à faire » Cicely Saunders

Conclusion

A un stade donné de la maladie cancéreuse, le besoin de soins de support va être senti. Etre un simple besoin au début, ils peuvent devenir une nécessité voire le seul secours au patient à la phase terminale. Il est distingué de nos jours comme une spécialité à part entière, dont les responsables oeuvrent et collaborent avec les cancérologues pour une meilleure prise en charge thérapeutique,

Au Maroc, malgré certaines tentatives, il n'existe pas d'unité ou de service spécialisés dans les soins palliatifs. Tout cancérologue Marocain ne ménage aucun effort à améliorer le quotidien de ces malades.

Ne serait-ce pas temps de s'occuper de ces malades par des medecins qualifiés en soins palliatifs?

Références

1- Principales thérapeutiques en soins palliatifs chez l'adulte et le sujet âgé, 4ème édition revue et augmentée, G. Laval, B. NGO TON SANG, M. L. VILLARD, N. BEZIAUD, sauramps médical, 2009

2- Site internet : Soins palliatifs en oncologie, oncoprof, Pr J. F. Heron

3- Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs, agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé ANAES / Service recommandations et références professionnelles / décembre 2002

4- Hui D, Heung Y, Bruera E. Timely Palliative Care: Personalizing the Process of Referral. Cancers (Basel). 18 févr 2022;14(4):1047

5- Oxford Handbook of Palliative Care [Internet]. Oxford Handbook of Palliative Care. Oxford University Press; [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198745655.001.0001/med-9780198745655

6- Guide_des_soins_palliatifs_Maroc_-_Edition_2018.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/Guide_des_soins_palliatifs_Maroc_-_Edition_2018.pdf

7- Radbruch L, De Lima L, Knaul F, Wenk R, Ali Z, Bhatnaghar S, et al. Redefining Palliative Care-A New Consensus-Based Definition. J Pain Symptom Manage. oct 2020;60(4):754-64.

8- Mercadante S, Portenoy RK. Understanding the Chameleonic Breakthrough Cancer Pain. Drugs. mars 2021;81(4):411-8.

9- Takahashi K, Kondo M, Ando M, Shiraki A, Nakashima H, Wakayama H, et al. Effects of Oral Morphine on Dyspnea in Patients with Cancer: Response Rate, Predictive Factors, and Clinically Meaningful Change (CJLSG1101). Oncologist. juill 2019;24(7):e583-9.

10- Hardy J, Haywood A, Rickett K, Sallnow L, Good P. Practice review: Evidence-based quality use of corticosteroids in the palliative care of patients with advanced cancer. Palliat Med. 1 mars 2021;35(3):461-72.

11- Hardy J, Haywood A, Rickett K, Sallnow L, Good P. Practice review: Evidence-based quality use of corticosteroids in the palliative care of patients with advanced cancer. Palliat Med. 1 mars 2021;35(3):461-72.

Urgences en cancérologie

Z. Bourhaleb*, N.Sellal, H. Haddad***, S. Cherkaoui****, L. Mezouar*****

*Centre Mohamed VI pour le Traitement des Cancers -Chu Ibn Rochd,Casablanca
**Centre Ahmad Bin Zayed Al Nahyan de Traitement des Cancers-CHU Tanger Tetouan Al hoceima
***Centre International d'Oncologie Boughaz,Tanger
****Service d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique- Hôpital 20Aout ; Casablanca
*****Centre d'Oncologie d'Oujda

Introduction

Le cancer est une maladie chronique. Il expose cependant à des situations d'urgences liées à la maladie ou au traitement et qui peuvent engager le pronostic vital et/ou fonctionnel.

Les urgences en cancérologie peuvent inaugurer la maladie, annoncer les rechutes ou compliquer l'évolution tumorale. Il est donc nécessaire de les connaitre et les traiter afin d'éviter un décès prématuré. Si beaucoup d'urgences sont de diagnostic relativement évident, il existe néanmoins un certain nombre dont le diagnostic est plus délicat. Nous allons voir quelques unes qui peuvent faire l'objet d'un retard de prise en charge et dont les séquelles peuvent compromettre de manière significative la qualité de vie du patient.

I- Complications inhérentes à la tumeur

A- Syndromes compressifs

Tous les cancers peuvent être à l'origine d'un syndrome obstructif mais certains, de par leur localisation, y prédisposeront tout particulièrement comme les cancers bronchiques pour le syndrome cave supérieur

1- Syndrome de la veine cave supérieure (SVC)

a-Physiopathologie

Le syndrome de la veine cave supérieure (SVC) résulte d'une obstruction partielle ou complète du flux sanguin à travers la veine cave supérieure vers l'oreillette droite. Il peut s'agir d'une compression externe, d'une invasion tumorale directe ou d'une thrombose ce qui engendre une importante stase veineuse au niveau de la tête, de la nuque et des membres supérieurs.

La pression veineuse augmente, une circulation collatérale s'installe, souvent au niveau de la veine azygos, et parfois au niveau du système veineux mammaire interne, latéro-thoracique, paraspinal ou encore oesophagien. Un SVC apparaît d'autant plus vite que l'obstruction veineuse est aiguë et ne permet pas le développement de veines collatérales, notamment en cas de thrombose surajoutée (30–50%).

b- Etiologies

L'étiologie de ce syndrome est, dans plus de 90% des cas, une tumeur maligne. Le cancer du poumon et le lymphome malin non hodgkinien (LMNH) sont responsables d'environ 95% des cas du SVC d'origine maligne. Malgré que le SVC soit plus fréquent dans les cancers pulmonaires à petites cellules, mais en raison de l'incidence plus élevée des cancers pulmonaires non à petites cellules, ce dernier constitue la cause maligne la plus fréquente du SVC représentant environ 50% des cas. Le cancer du poumon à petites cellules vient en 2ème position (25 à 35%) suivi par le LMNH (10 à 15% des cas) par compression extrinsèque de la veine cave supérieure par des adénopathies. Les lymphomes hodgkiniens ne sont que très rarement à l'origine de ce syndrome. D'autres tumeurs médiastinales (tel que le thymome ou le carcinome embryonnaire) représentent moins de 2% des cas, alors que les métastases ganglionnaires médiastinales du cancer du sein ou du colon sont rarement impliquées.

c- Diagnostic

Le diagnostic reposera sur le tableau clinique qui est très caractéristique :

- Phase de début : tableau de semi urgence (Figure 1)

» Œdème palpébral, du cou et visage

» Céphalées, vertiges, troubles visuels

» Dyspnée

» Symptômes aggravés en position couchée

- Phase d'état : tableau d'extrême urgence : détresse respiratoire

» Dyspnée au repos

» Polypnée

» Signes de lutte respiratoire

» Tachycardie

» Sueurs froides

» Parfois Troubles neurologiques : agitation/ somnolence



Figure 1 : Dilatation veineuse superficielle du cou et de la paroi thoracique dans le cadre du SVC

d- Score de gravité

Le score proposé par l'équipe de Yale (Figure 2) est le plus utilisé. Il distingue 5 grades de gravité croissante avec menace du pronostic vital à partir du grade 3 (Figure 2)

Grade	Sévérité	Incidence	Définition
0	Asymptomatique	10 %	Syndrome cave supérieur radiologique en absence de signes/symptômes cliniques
1	Léger	25 %	Œdème de la tête et du cou, cyanose, pléthore
2	Modéré	50 %	Œdème de la tête et du cou avec déficit fonctionnel (dysphagie légère, toux, déficit léger à modéré des mouvements de la tête, de la mâchoire ou des paupières, troubles visuels secondaire à l'œdème oculaire)
3	Sévère	10 %	Œdème cérébral léger à modéré (céphalées, étourdissements) Œdème laryngé léger à modéré troubles hémodynamiques mineurs (syncope suite à des facteurs précipitants)
4	Mettant en jeu le pronostic vital	5 %	Œdème cérébral significatif (confusion, obnubilation) Œdème laryngé significatif (stridor) troubles hémodynamiques importants (syncope sans facteurs précipitants, hypotension, insuffisance rénale
5	Fatal	<1 %	Décès

Figure 2 : Score de gravité de l'équipe de Yale

e- Examens complémentaires

Le diagnostic est principalement clinique. Le scanner thoracique avec injection du produit de contraste est l'examen radiologique le plus utile pour visualiser le médiastin et confirmer le diagnostic. Il permet de faire la différence entre une compression extrinsèque et une thrombose, de préciser le rapport entre la tumeur et les structures avoisinantes et de guider la biopsie à l'aiguille au besoin. En effet, plus de 50% des patients ne sont pas encore connus atteints de cancer, et un diagnostic histologique reste essentiel à l'introduction d'un traitement spécifique.

f- Traitement

Les objectifs du traitement sont de soulager les symptômes et de traiter l'étiologie.

Des mesures initiales tel que l'administration d'oxygène, de diurétiques et l'élévation de la tête

(position semi assise) peuvent être d'une certaine utilité avant l'introduction d'un traitement spécifique. Bien que fréquemment prescrits, aucune étude n'a pu démontrer à ce jour l'efficacité des corticoïdes, à l'exception des cas de lymphomes qui peuvent transitoirement répondre à un tel traitement. Cependant, si le diagnostic de lymphome n'a pas encore été confirmé histologiquement, l'utilisation de glucocorticoïdes n'est pas recommandée.

Pour les patients présentant des symptômes menaçant le pronostic vital, un traitement d'urgence avec mise en place d'un stent dans la veine cave supérieure est recommandé. Ce traitement endoveineux permet une amélioration rapide des symptômes chez plus de 90% des patients. Il peut également être proposé chez les patients sans signes de gravité, lorsque la radiothérapie ou la chimiothérapie ont peu de chance d'être efficace rapidement, ou si leurs effets secondaires ne sont pas tolérables par le patient ou en cas de récidive du SVC.

En cas de thrombose surajoutée, un traitement anticoaguant devra être prescrit. Il existe peu de données sur les indications d'un traitement antithrombotique après la mise en place d'un stent pour une sténose en l'absence de thrombus. Pour la plupart des patients, un antiagrégant plaquettaire (clopidogrel) seul ou associé à l'aspirine peuvent être utilisés pendant 2 ou 3 mois.

En général, un traitement spécifique de la néoplasie sous-jacente doit être introduit dès que le diagnostic histologique est posé.

Les patients présentant un carcinome pulmonaire à petites cellules, un lymphome malin ou une tumeur germinale répondent bien aux traitements systémiques spécifiques, avec amélioration clinique habituellement une à deux semaines après l'introduction du traitement.

Dans les cas de cancers pulmonaires non à petites cellules, l'apparition d'un SVC est un indicateur de mauvais pronostic, avec une survie moyenne de six mois. Un traitement systémique, avec ou sans radiothérapie, permettra d'obtenir une résolution du SVC chez 60% de ces patients. La radiothérapie seule peut être parfois envisagée.

2-Compression médullaire

a- Physiopathologie

La compression médullaire est définie par une compression du sac dural et de son contenu (moelle épinière et/ou queue de cheval) par une masse tumorale le plus souvent extradurale. La masse peut envahir le corps vertébral ou les pédicules vertébraux et comprimer le sac dural, soit directement, soit par déplacement osseux.

Les mécanismes peuvent être multiples :

- Métastases au niveau d'une vertèbre avec compression au niveau du fourreau dural (85% des cas)
- Extension d'une tumeur para-vertébrale vers le fourreau dural à travers les foramens (10%)
- Localisation épidurale (1 à 5%)

L'atteinte se situe chez la majorité des patients au niveau dorsal (60%), probablement du fait du plus grand nombre de vertèbres à ce niveau et moins souvent au niveau de la région lombosacrée (30%) et cervicale (10%). Cependant l'atteinte étagée multiple est fréquente (près de 50%).

C'est une complication classique des cancers (10% des cas) et qui peut être révélatrice dans 5-25%

Les cancers fréquents comme le cancer du sein, du poumon ou de la prostate sont souvent à la base de cette complication (15-20% des cas) à coté du lymphome malin non hodgkinien, cancer du rein et myélome (représentant chacun 5-10% des cas).

C'est une grande urgence en cancérologie engageant le pronostic fonctionnel +/- vital si la compression est cervicale haute. Un retard de prise en charge peut avoir des conséquences irréversibles sur le plan neurologique, notamment dans les cas de paralysie aiguë où un retard diagnostique de quelques heures peut conduire à une atteinte définitive.

b-Clinique

Les signes cliniques peuvent être d'installation progressive ou brutale avec le classique syndrome lésionnel et sous lésionnel.

Les symptômes les plus précoces liés à l'infiltration osseuse sont les douleurs et les contractures localisées

; présentes chez plus de 80% des patients ; pouvant apparaître souvent plusieurs mois avant tout signe neurologique évident. Les symptômes précurseurs d'une compression médullaire, à ne pas négliger, sont des douleurs accentuées en position couchée et exacerbées par les manœuvres augmentant la pression épidurale (toux et éternuement). Une sensation de faiblesse dans les jambes, des troubles sensitifs mal systématisés sont fréquemment rencontrés lors de la découverte d'une compression médullaire.

Les troubles sphinctériens (troubles mictionnels et/ou troubles rectaux) sont souvent tardifs.

La présence de signes cliniques francs tels des déficits de la sensibilité profonde, des signes pyramidaux, une atteinte autonome ou motrice démontre la gravité de la compression médullaire.

L'examen clinique minutieux recherchera le niveau sensitif qui orientera le bilan complémentaire. La plupart des patients ont une hypersensibilité à la percussion de la région médullaire touchée. La manœuvre de Valsalva peut aggraver la douleur. L'hyperréflexie, la spasticité et la perte de sensibilité peuvent survenir au début. Les réflexes ostéo-tendineux peuvent devenir ensuite hypoactifs ou absents. Les signes tardifs incluent le signe de Babinski et la diminution du tonus du sphincter anal.

c- Examens complémentaires

Une fois la suspicion clinique de compression médullaire évoquée, le bilan radiologique doit être demandé en urgence. L'évolution vers la paraplégie peut en effet être très rapide.

Même si la radiographie standard reste utile (tassements, classique vertèbre borgne), l'examen radiologique de choix est l'IRM médullaire. Cet examen doit être obtenu dans un délai de moins de 48 heures.

Elle va à la fois préciser le niveau, l'étendue et le mécanisme de la compression, avec une bonne sensibilité et spécificité (95%) (Figure 3).

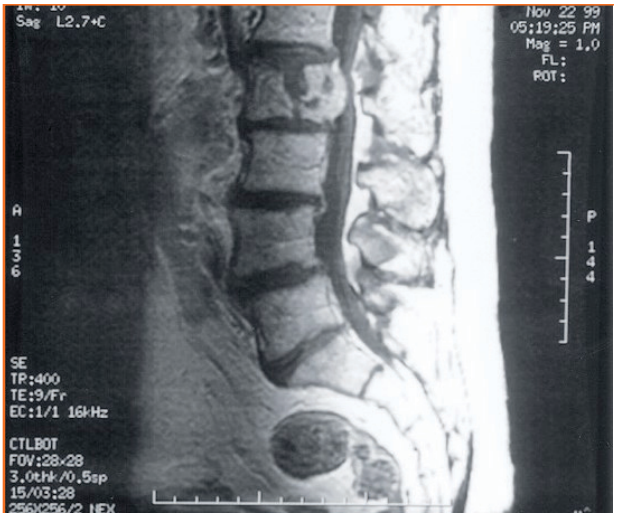


Figure 3 : Aspect de Compression médullaire à l'IRM rachidienne

En cas de non-disponibilité ou de contre indication à l'IRM, on s'orientera vers le scanner centré sur le niveau sensitif ou sur les vertèbres métastatiques visualisées sur des clichés standards.

d- Evaluation de la stabilité du rachis

La stabilité mécanique de la colonne vertébrale doit être évaluée par des critères cliniques et radiologiques chez tous les patients afin d'orienter la prise en charge thérapeutique. Le Score de Fisher

ou Spinal Instability Neoplasic Score (SINS) est le plus utilisé (Figure 4). Ce sore de 0 à 18 permet de classer la lésion en 3 stades :

- Lésion stable : score de 0 à 6
- Lésion potentiellement instable : score de 7 à 12
- Lésion instable : score de 13 à 18

Un avis chirurgical est recommandé lorsque le score dépasse 7

	ITEM	SCORE
LOCALISATION	Charnières (Co- C2,C7-T2, T11- L1, L5-S1)	3
	Rachis mobile (C3 – C6, L2-L4)	2
	Rachis semi-rigide (T3-T10)	1
	(S2-S5) Rachis rigide	0
DOULEUR MECANIQUE	oui	3
	Douleur non mécanique	1
	Indolore	0
LESION OSSEUSE	lytique	2
	Mixte	1
	Condensant	0
ALIGNEMENT	Subluxation /translation	4
	Déformation harmonieuse	2
	Normal	0
TASSEMENT VERTEBRAL	50%<	3
	< 50 %	2
	Ostéolyse 50% sans tassement	1
	Aucun	0
ATTEINTE DES ELEMENTS POSTERIEURS	Bilatérale	3
	Unilatérale	1
	Aucun	0

Figure 4 : Le Score de Fisher ou Spinal Instability Neoplasic Score (SINS)

e- Traitement

En cas de suspicion clinique de compression médullaire, la mise en œuvre d'un traitement doit être la plus précoce possible (Figure 5). Les objectifs du traitement comprennent le contrôle de la douleur, la prévention des complications et la préservation ou l'amélioration de la fonction neurologique et de la stabilité mécanique de la colonne vertébrale.

Une corticothérapie à visée anti-œdémateuse sera rapidement instaurée en cas de signes neurologiques associée à une immobilisation. En effet, ce traitement semble favoriser la récupération neurologique et notamment la capacité ultérieure à marcher. Une dose de 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse suivie de 16 mg par jour par voie orale en doses fractionnées est recommandée.

Le choix de la modalité thérapeutique dépend de nombreux facteurs, y compris la radiosensibilité tumorale, l'étendue ou le degré de compression de la moelle épinière la présence ou l'absence d'instabilité vertébrale. Le choix thérapeutique fait l'objet d'une évaluation multidisciplinaire (neurochirurgien, orthopédiste, radio-oncologue et oncologue médical).

Pour les patients présentant une instabilité vertébrale, la stabilisation de la colonne vertébrale est généralement nécessaire avant de délivrer la radiothérapie. La stabilisation peut être accomplie par chirurgie vertébrale ouverte ou percutanée (la cimentoplastie et la kyphoplastie ou cyphoplastie).

Lorsqu'il s'agit d'une atteinte rachidienne étagée, les atteintes vertébrales symptomatiques doivent être priorisées. En principe, tous les niveaux de la colonne vertébrale avec compression médullaire nécessitent une radiothérapie, à l'exception des tumeurs qui sont très sensibles au traitement systémique.

En cas de tumeurs radiosensibles, la plupart des patients peuvent être traités avec succès par radiothérapie externe. La chirurgie est réservée aux patients avec instabilité vertébrale ou dans les cas où une réirradiation est impossible et aussi en cas de progression de la tumeur ou du déficit neurologique pendant la radiothérapie. La dose et le fractionnement de la radiothérapie varient en fonction de l'objectif du traitement et de l'espérance de vie. La radiothérapie monofractionnée (8 Gy) fournit une amélioration à court terme avec une toxicité minimale, tandis que les schémas fractionnés (5 séances de 4 Gy ou 10 Séances de 3 Gy) permettent un contrôle tumoral plus durable pour les personnes ayant une espérance de vie de six mois ou plus. En post opératoire, le schéma long est à privilégier.

Concernant les tumeurs peu radiosensibles (sarcome, mélanome par exemple) avec extension péridurale sans contact avec la moelle épinière, Une radiothérapie stéréotaxique (SBRT) peut être proposée. Si cette technique n'est pas disponible, une chirurgie suivie d'une radiothérapie

conformationnelle permet un contrôle local durable. Quant aux tumeurs avec extension péridurale circonférentielle et/ou une compression importante de la moelle épinière, une décompression chirurgicale et une stabilisation suivies d'une radiothérapie reste meilleure qu'une radiothérapie seule.

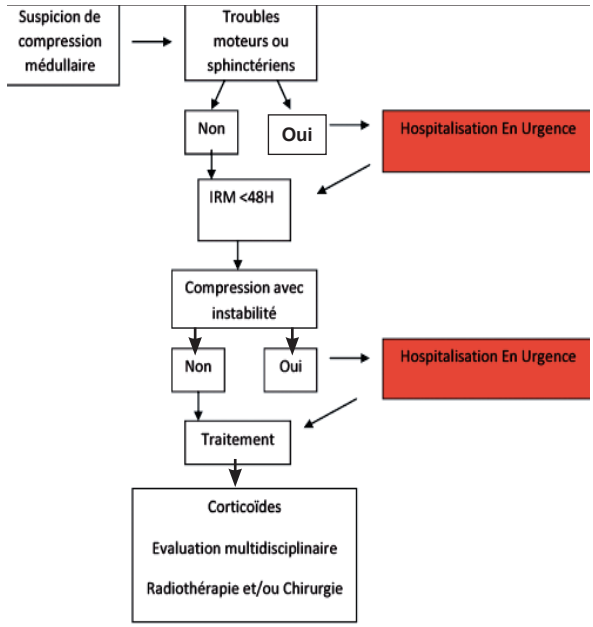


Figure 5: Prise en charge lors de suspicion d'une compression médullaire

3-Hypertension intracrânienne (HTIC)

Elle peut être la résultante d'une ou de plusieurs masses cérébrales (métastases cérébrales ou tumeur primaire), d'une hémorragie intra-cérébrale (souvent associée à une métastase) ou d'une ischémie cérébrale avec œdème réactionnel.

La masse tumorale croît habituellement en parallèle à un important œdème, créant progressivement une hypertension, jusqu'à l'engagement du tronc cérébral.

Les métastases cérébrales sont l'étiologie la plus fréquente. Elles se développent chez 10–30% des patients souffrant de cancers. La tumeur primitive la plus fréquente est le cancer du poumon (50-60% des cas) suivie du cancer du sein (15-20%) et du mélanome (5-10%). L'incidence des métastases cérébrales augmente parallèlement à l'efficacité des nouvelles thérapeutiques systémiques qui contrôlent mieux la maladie, mais franchissent souvent mal la barrière hémato-encéphalique.

a- Diagnostic

Le tableau clinique est celui de l'HTIC (céphalées sévères, nausées et vomissements en jets) associée ou non à des crises convulsives, des changements de comportement ou des signes neurologiques de focalisation. Les céphalées à recrudescence matinale ou lors du décubitus sont fortement évocatrices, d'autant plus qu'elles s'associent à des nausées et/ou vomissements.

L'examen clinique permet d'évaluer l'état de conscience et l'état hémodynamique. Un examen neurologique complet et un fond d'œil sont systématiques.

L'IRM cérébrale ; plus performante que le scanner cérébral ; est l'examen de choix pour mieux caractériser les lésions et éliminer les étiologies non malignes. Elle est indispensable si un traitement par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique est envisagé. Cependant, le scanner cérébral peut suffire en cas de métastases multiples en situation multi métastatique, si le délai d'obtention du scanner est plus rapide.

b- Traitement

Une coordination multidisciplinaire est nécessaire entre l'oncologue médical, le neurochirurgien et le radiothérapeute pour une meilleure prise en charge.

Le patient présentant un tableau d'HTIC doit bénéficier de corticostéroïdes (16 à 20 mg de Dexaméthasone) dès la suspicion du Syndrome HTIC afin de réduire l'œdème péri-tumoral. Cette corticothérapie doit être maintenue durant toute la radiothérapie si cette dernière est indiquée

Les symptômes s'améliorent la plupart du temps dans les 48–72 heures après l'initiation du traitement, avec généralement un meilleur effet sur les céphalées que sur les symptômes focaux. En cas de crises convulsives, un traitement antiépileptique (acide valproique, Carbamazepine) doit être rapidement instauré.

Pour les tumeurs cérébrales primitives, le traitement dépend du type histologique et repose

essentiellement sur la chirurgie associée ou non à une radiothérapie et /ou un traitement systémique

Pour les métastases, le traitement spécifique dépend de la taille et du nombre des lésions, de la sensibilité à la radiothérapie et/ou au traitement systémique. La décision thérapeutique doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire en tenant compte des facteurs pronostiques, de l'évolution systémique de la maladie oncologique et de l'état général du patient (espérance de vie supposée du patient).

Les principaux facteurs pronostiques favorables sont le score de performance (OMS <2 ou Karnovsky >70, le contrôle de la tumeur primitive, l'âge <65 ans ; le nombre et la taille des métastases cérébrales et l'absence de métastases extra- crâniennes.

En cas de métastase cérébrale unique, Une résection chirurgicale suivie d'une radiothérapie de préférence stéreotaxique est fortement recommandée. La radio-chirurgie (SRS) constitue une alternative raisonnable en cas de lésion de petite taille ou inaccessible chirurgicalement. Si ≤ 4 lésions de 3 à 4 cm chez un patient en bon état général; un traitement par radiothérapie en conditions stéréotaxiques est recommandé. Les patients présentant plus de 4 lésions sont candidats soit à une irradiation de la totalité de l'encéphale, ou une irradiation stéréotaxique ou l'association des deux. En cas de maladie systémique évolutive, en présence de plusieurs métastases cérébrales ou encore chez des patients en mauvais état général, une irradiation de tout l'encéphale sera préférée.

Pour les métastases cérébrales asymptomatiques, le traitement local peut être différé jusqu'à progression s'il y'a une indication à une thérapie systémique.

B- Syndromes obstructifs

1- Obstruction des voies aériennes

a- Etiologies

L'obstruction néoplasique des voies aériennes est une complication fréquente des cancers. Elle peut être causée soit par :

- Une compression Intrinsèque par une infiltration tumorale endoluminale: cancer du larynx, trachée, bronche principale.
- Une compression extrinsèque des voies respiratoires par une tumeur ou une hémorragie.

b- Clinique

Le tableau clinique dépend du siège de la tumeur. Il peut se compliquer d'une détresse respiratoire et d'une atélectasie pulmonaire massive. La survenue d'une fistule oesophago-respiratoire est de très mauvais pronostic (risque de médiastinite).

c- Traitement

Le traitement d'urgence dépend de la localisation et de la nature de l'obstacle. En cas d'atteinte laryngée, une trachéotomie est réalisée.

En cas d'atteinte trachéobronchique, le type d'obstacle doit être élucidé par bronchoscopie, éventuellement aidée d'une tomodensitométrie thoracique. Une endoprothèse sera placée en cas de compression extrinsèque et la voie sera reperméabilisée sous bronchoscopie rigide par résection mécanique seule ou associée au laser Nd/YAG ou à la thermocoagulation en cas d'obstruction intraluminale.

Ces instrumentations doivent être suivies d'un traitement anticancéreux adéquat. Il faut noter que l'atélectasie non levée est de mauvais pronostic, la radiothérapie étant peu efficace dans cette indication.

2- Uropathies obstructives

a- Etiologies

L'uropathie obstructive est secondaire à un obstacle anatomique capable d'entraîner une augmentation de la pression intraluminale avec retentissement sur les voies urinaires hautes (bassinet et rein).

Les étiologies sont variables. Elles peuvent être d'origine :

Intrinsèque : cancers de vessie, des voies excrétrices ou du rein.

Extrinsèque : cancer de prostate, cancer du col utérin, métastases rétro-péritonéales, lymphomes.

b- Diagnostic

Les signes cliniques et biologiques varient en fonction du siège de l'obstruction, de son caractère complet ou incomplet, de ses modalités d'installation (aigues ou chroniques), de la survenue d'une infection et de l'importance du retentissement rénal.

- Signes liés à l'obstruction : douleurs lombaires (colique néphrétique), troubles de la miction, hématurie, rétention aigue des urines
- Signes liés au retentissement de l'obstruction: modifications de la diurèse (polyurie, anurie), insuffisance rénale aigue, infection urinaire récidivante, hydronéphrose, hypertension artérielle, troubles métaboliques (acidose tubulaire distale, hyperkaliémie, hyponatrémie)

Le diagnostic repose sur l'échographie des voies urinaires, éventuellement complétée par un examen tomodensitométrique ou une imagerie par résonance magnétique et un bilan biologique à la recherche d'une insuffisance rénale.

c- Traitement

Le traitement est d'abord symptomatique : dérivation urinaire soit par sonde vésicale ou cathéter sus-pubien en cas d'obstacle bas situé; et sonde urétérale en double J placée par voie cystoscopique ou néphrotomie percutanée en cas d'obstacle haut situé.

Un traitement étiologique anticancéreux doit suivre.

C- Urgences métaboliques

1- Hypercalcémie

Le cancer est la principale étiologie des hypercalcémies. Les causes les plus fréquentes sont les métastases osseuses, le cancer du rein, des poumons et le myélome multiple. C'est une situation fréquente mettant en jeu le pronostic vital du fait des troubles du rythme cardiaque induits.

a- Physiopathologie

La physiopathologie de l'hypercalcémie au cours des cancers résulte de plusieurs mécanismes potentiels:

- L'hypercalcémie induite par la sécrétion d'une parathormone libérée par les cellules cancéreuses indépendamment de l'existence de métastases osseuses.
- La présence de métastases osseuses avec une importante production locale de cytokines stimulant l'activité ostéoclastique et responsables de l'ostéolyse. C'est le cas fréquemment observé lors des cancers du sein, du rein, de la prostate et du myélome multiple.
- Augmentation de la production de vitamine D (lymphome, myélome).

b- Clinique

Les signes cliniques sont non spécifiques, souvent tardifs et peuvent être trompeurs : anorexie, asthénie, nausées-vomissements, troubles neuro-psychiques, déshydratation extra-cellulaire, état anxio-dépressif, polyurie associée à une polydipsie et à une constipation, hypotonie musculaire prédominant aux racines, et céphalées.

Lorsque l'hypercalcémie devient importante (>3,5 mmol/l), les symptômes neurologiques prédominent avec un état confusionnel et une somnolence suivis en cas d'aggravation par un coma.

Ces signes peuvent être observés au cours de l'évolution de tout cancer indépendamment d'une hypercalcémie. Il faut donc savoir y penser systématiquement devant ces tableaux intriqués

c- Diagnostic

Le bilan biologique doit comporter un ionogramme sanguin (hypokaliémie fréquente), un bilan rénal (insuffisance rénale fonctionnelle ou organique possible), un bilan phospho-calcique, NFS, VS, ionogramme urinaire, parathormone (PTH), protidémie et albuminémie.

Il est important de corriger la calcémie en fonction de l'albuminémie. L'hypercalcémie est définie par une calcémie >105 mg/l (2,60 mmol/l).

Elle est asymptomatique si < 120 mg/l, très grave si > 160 mg/l.

L'hypercalcémie étant confirmée, il faudra impérativement effectuer un électrocardiogramme

(anomalies dans 25% des cas) : un raccourcissement du QT, un bloc atrio-ventriculaire, une dysfonction ventriculaire et un arrêt cardiaque peuvent également survenir.

d- Traitement

Il a deux objectifs :

- Correction de la déshydratation : apport du sérum salé physiologique. Ceci va permettre de corriger l'état hémodynamique et contribuer à la normalisation de la calcémie.
- Correction de l'hypercalcémie :

- Les biphosphonates sont devenus le traitement de référence des hypercalcémies. Il en existent plusieurs (Pamidronate, Zoledronate, Ibandronate) ; ils agissent par inhibition ostéoclastique et sont d'une remarquable efficacité.
- La calcitonine inhibe la résorption osseuse et favorise l'excrétion rénale du calcium, elle a une action rapide et elle est utilisé en association avec pamidronate ou zoledronate en cas d'hypercalcémie aigue sévère.
- Glucocorticoides peuvent être utilisées en association avec les biphosphonates à la dose de 40 à 100 mg/j (prednisone).

Ce traitement, en combinaison à l'hydratation, permet une correction de la calcémie chez environ 90% des patients, avec un effet maximal après sept jours et pour une durée d'environ un mois.

Si l'hypercalcémie ne répond pas à ces mesures, un diurétique de l'anse tel que le furosémide peut être utilisé, dans le but d'augmenter l'excrétion du calcium urinaire sous réserve d'un bon remplissage liquidien.

Si le diagnostic de cancer est connu, il faut rechercher d'autres signes d'évolutivité et en particulier des métastases osseuses qui pourront nécessiter, la phase urgente passée, des gestes plus spécifiques (radiothérapie, stabilisation chirurgicale, prévention de fractures).

2- Hypoglycémie

a- Physio-Pathologie

Plusieurs étiologies peuvent être à l'origine d'hypoglycémie chez le patient atteint de cancer :

- L'insulinome secrétant l'insuline en excès
- Les tumeurs mésenchymateuses (y compris les sarcomes, les tumeurs stromales gastro-intestinales et la tumeur fibreuse solitaire) responsables de la production ectopique du facteur «Insuline-like growth factor (IGF) » qui augmente l'utilisation du glucose par les tissus cancéreux.
- Les tumeurs dont l'index mitotique est élevé peuvent consommer le glucose avec une vivacité suffisante pour induire une hypoglycémie; c'est le cas le plus souvent des lymphomes agressifs (par exemple, le lymphome de Burkitt) et le cancer bronchique à petites cellules.

b- Clinique: Tableau d'hypoglycémie

- Symptômes variés et trompeurs : malaise ou lipothymie, palpitations, sueurs, pâleur, asthénie, sensations vertigineuses, tremblements, paresthésies des extrémités, sensation de faim, nausées+/- vomissements.
- Troubles neuro-psychiques : pouvant aller de la confusion avec agitation et irritabilité au coma, avec Babinski bilatéral, hypertonie, hyperréflexie, hypothermie et parfois convulsions.
- Signes neurologiques localisés ou non: troubles visuels à type de diplopie ou flou visuel, hémiplégie.
- Tout trouble neurologique corrigé par du glucose intraveineux.

c- Examens complémentaires

- Glycémie capillaire < 0,50 g/l (2,5 mmol/l) au moment du malaise.
- Ionogramme sanguin, glycémie veineuse.
- ECG, scope, SpO^2. d- Traitement

Le traitement de l'hypoglycémie passe par l'exérèse chirurgicale de la tumeur sous-jacente, ou la

chimiothérapie et la radiothérapie pour les tumeurs inopérables.

La gestion provisoire de l'hypoglycémie comprend l'administration de glucagon (à la dose de 1 mg IV / IM). Si malaise léger: faire croquer 3 morceaux de sucre ou les mélanger dans de l'eau ou prendre du jus de fruit.

Le traitement étiologique s'impose

3- Hyponatrémie

a- Physio-pathologie

L'évaluation de l'hyponatrémie chez les patients atteints de cancer, comme chez tous les patients, nécessite une détermination essentielle du volume liquidien dans le corps. En effet, il est divisé en trois compartiments: le plasma, l'espace interstitiel et l'espace cellulaire. C'est la concentration du sodium qui est le principal contributeur de l'osmolarité plasmatique (le mouvement osmotique suit les gradients entre les compartiments, du moins concentré au plus concentré en Sodium). Une hyponatrémie signifie que l'eau intra-vasculaire est présente en excès par rapport au sodium, soit par le biais de rétention d'eau ou perte de sodium.

A l'opposé, la quantité du sodium dans l'organisme (et non pas la concentration plasmatique de sodium) détermine le volume du liquide extra-cellulaire. Si l'ensemble du sodium est élevé dans le corps, le volume du liquide extra-cellulaire est grand et le patient présentera un tableau d'hyperhydratation (tableau œdémateux). Si par contre, le sodium dans l'organisme total est faible, l'espace extracellulaire va se contracter et le patient va développer progressivement un tableau de déshydratation.

L'hyponatrémie peut ainsi être associée à l'hypervolémie, l'hypovolémie ou l'euvolemie, selon la teneur en sodium total.

Les patients atteints de cancer avec une hyponatrémie et une euvolémie ont le plus souvent le syndrome de l'hormone antidiurétique inappropriée (SIADH). En effet, l'hormone antidiurétique favorise l'absorption d'eau libre dans les tubules distaux en se liant au récepteur de la vasopressine 2 (V2). La poursuite de la prise d'eau aggrave le problème, car le mécanisme de la soif n'est pas suffisamment inhibé.

b- Clinique

La plupart des symptômes d'hyponatrémie sont neurologiques, nécessitant un traitement urgent. En effet, une hyponatrémie sévère, peut être responsable d'un œdème cérébral parfois mortel. Cependant, c'est surtout la rapidité d'installation de l'hyponatrémie qui détermine la symptomatologie du patient. Un patient présentant une hyponatrémie chronique même sévère peut mieux tolérer les troubles électrolytiques qu'un patient avec une hyponatrémie modérée mais aiguë.

L'hyponatrémie est symptomatique si < 125 mmol/l : nausées, vomissements, apathie, agitation, délire et confusion avec un risque de coma et de convulsions si l'hyponatrémie est sévère (< 115 mmol/l)

- Si hyponatrémie isolée : absence de pli cutané et d'œdème.
- Si déshydratation extracellulaire associée : hypotension artérielle, oligurie, perte de poids et pli cutané
- Si hyperhydratation extracellulaire associée : céphalées, prise de poids et œdèmes

c- Etiologie

- SIADH doit être suspecté aussi bien dans les situations non métastatiques que métastatiques. En effet, le SIADH est plus communément rencontré dans les maladies touchant les poumons, la plèvre, le thymus et le cerveau. Entre 10 et 45% des patients atteints de cancer du poumon à petites cellules présentent un SIADH.
- Par ailleurs, il existe des causes iatrogènes d'hyponatrémie (cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide, vinca-alcaloïdes et imatinib) par le biais du SIADH, ou par d'autres mécanismes (par exemple la néphropathie induite par le sel de platine), et donc une évaluation minutieuse est nécessaire pour déterminer l'étiologie de l'hyponatrémie chez les patients recevant ces médicaments.
- Les médicaments hautement émétiques peuvent stimuler ; en réponse aux nausées et

vomissements ; la libération d'ADH, situation qui peut être confondue avec le SIADH.

- Si pli cutané (déshydratation extracellulaire): pertes digestives (vomissements, ascite, diarrhées, occlusion intestinale, pancréatite) ou pertes rénales (diurétiques, insuffisance surrénalienne, insuffisance rénale, néphropathie interstitielle).
- Si œdèmes (hyperhydratation extracellulaire): insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, décompensation oedémato-ascitique.

d- Examens complémentaires

Ionogramme sanguin et urinaire, hématocrite, bilan rénal, bilan lipidique, protidémie (le sodium s'abaisse en cas d'hyperprotidémie, d'hyperlipidémie)

L'hyponatrémie peut être classée comme légère (131 à 135 mmol/l), modérée (126 à 130 mmol/l) ou sévère (<125 mmol/l)

- Si hyponatriurie: pertes digestives, pertes cutanées, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, décompensation oedémato-ascitique.
- Si hypernatriurie: pertes rénales.
- Si natriurie normale ou augmentée: sécrétion inappropriée d'ADH,

e- Traitement

- Traitement étiologique : Le traitement de l'hyponatrémie dans le contexte de malignité dépend de la cause sous-jacente.
- Traitement symptomatique :

» Hyponatrémie sévère avec une symptomatologie neurologique (convulsions ou coma) nécessite un passage en réanimation.

» Hyponatrémie et déshydratation extracellulaire : si voie orale possible: NaCl per os (sachet de 1 g), sinon perfusion de sérum salé isotonique à 0,9%

» Hyponatrémie et hyperhydratation extracellulaire : restriction hydrique (300 ml/j), restriction sodée (3-6 g/j) et diurétiques

» Hyponatrémie isolée : suppression du stimulus responsable de la sécrétion d'ADH, comme le contrôle des nausées, la diminution des douleurs. La restriction hydrique va normaliser le niveau de sodium chez de nombreux patients avec SIADH.

4-Syndrome de Lyse tumorale :

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est l'ensemble des manifestations clinico-biologiques induits par la libération massive et brutale de composants cellulaires après lyse de cellules malignes, spontané ou sous traitement anticancéreux.

Le risque vital est lié à l'insuffisance rénale et aux troubles du rythme cardiaque. C'est une urgence thérapeutique.

a- Physiopathologie (Figure 1)

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) survient lorsque les cellules cancéreuses libèrent leurs contenus dans la circulation sanguine spontanément ou après un traitement anticancéreux : chimiothérapie, corticothérapie pour les tumeurs corticosensibles ou radiothérapie.

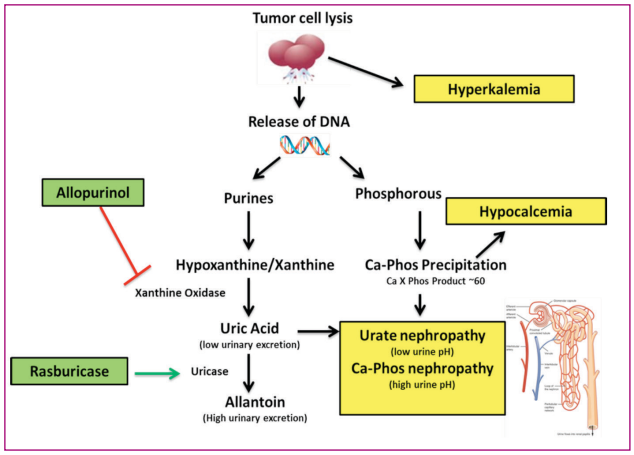


Figure 1: Physiopathologie du SLT et cibles thérapeutiques.

Le syndrome de lyse tumorale est plus fréquent dans les hémopathies hautement prolifératives tel que les leucémies aigües hyperleucocytaires et le lymphome de Burkitt, mais il a été aussi rapporté dans les tumeurs solides, notamment les cancers du poumon à petites cellules, les tumeurs germinales, le cancer du sein inflammatoire et le mélanome.

b-Diagnostic positif

SLT Biologique	2 critères	
	J-3 et J+7 de la chimiothérapie	
	Uricémie	> 476 mmol/l (80 mg/l) / augmentation de 25%
	Kaliémie	> 6,0 mmol/l / augmentation de 25%
	Phosphorémie	>2,1 mmol/l (66 mg/l) / augmentation de 25%
	Calcémie	< 1,75 mmol/l (70 mg/l) / diminution de 25%
SLT Clinique	SLT biologique + un des 3 critères	
	insuffisance rénale aigue	
	Troubles du rythme cardiaque	
	Convulsions ou coma.	

c-Facteurs de risques

Le SLT est issu de la conjonction de facteurs dépendant de la tumeur elle-même (forte masse tumorale et à temps de doublement rapide), de l'hôte (Insuffisance rénale pré-existante- déshydratation) et du traitement prescrit (chimiothérapies et autres médicaments néphrotoxiques)

On distingue deux groupes de patients :

Groupe 1 : faible risque de SLT

- Tumeur solide de faible masse
- Tumeur peu chimiosensible
- Faible taux de LDH.

Groupe 2 : haut risque de SLT

- Lymphome de Burkitt/lymphoblastique
- Forte masse tumorale
- Hyperleucocytose majeure
- Taux élevée de LDH
- Tumeur très chimiosensible

d-Traitement

Le traitement est d'abord préventif notamment chez les patients à haut risque, en cas d'insuffisance rénale, de déplétion volémique, ou d'hyperuricémie.

La chimiothérapie doit être retardée en cas de risque élevé de syndrome de lyse jusqu'à ce que les mesures préventives soient prises

	Haut risque	Faible risque
Hyper-Hydratation	-Voie veineuse- 3 l/m²/j -Maintenir une diurèse ≥ 100ml/h. -Si <400 ml/m2/4h: Furosémide IVD 0.5-mg/kg -Alcalinisation des urines non systématique (risque de précipitation de cristaux de pyrophosphate de calcium)	-Voie orale 2l/j
Traitement hypouricémiant	-Rasburicase (Fasturtec®): forme recombinante de l'urate oxydase (ampoule de 7,5 mg, en une perfusion journalière de 30 mn, à répéter si besoin pendant 3 jours) !! déficit en G6PD	-Allopurinol : 300 mg /j PO, peut être administré de façon préventive 48 heures avant le traitement. La dose doit être réduite de 50% en cas d'insuffisance rénale. L'allopurinol réduit la clearance des anti-mitotiques de la classe des anti-métabolites
Traitement de l'hyperkaliémie	-Résines échangeuses d'ions : Kayexalate®oral. -Diurétique de l'anse : Lasilix® -Perfusion de Gluconate de calcium 10% -La surveillance par ECG ou scope est obligatoire	

Traitement de l'hyperphosphorémie et de l'hypocalcémie	-Le risque principal de l'hyperphosphorémie est la survenue d'une hypocalcémie sévère avec risque de convulsion. -Ne supplémenter en calcium qu'en cas d'hypocalcémie symptomatique. -! le calcium précipite avec le bicarbonate. -En cas d'hyperphosphorémie (> 3 mmol/l), il faut augmenter l'hyperhydratation (jusqu'à 5 l/m²) et maintenir un pH urinaire à 7.
Indication de l'épuration extra rénale (EER)	-Hyperphosphorémie > 5 mmol/l (10 mg/dl) -Hyperkaliémie > 7 mmol/l -Insuffisance rénale avec anurie -Surcharge hydrique avec oligurie malgré le lasilix.

D-Syndromes hémorragiques

Les causes des hémorragies chez un malade atteint de cancer sont multiples :

- Atteinte des vaisseaux sanguins (capillaires ou gros vaisseaux),
- Saignements en nappe favorisés par une thrombopénie (Iatrogène ou non),
- Saignements favorisés par un taux anormalement bas des facteurs de coagulation (coagulation intra vasculaire).

On distingue :

1-Hémorragies aiguës gastro-intestinales

Bien que ces hémorragies soient fréquentes (dues au cancer, à des anomalies de l'hémostase ou à des ulcérations locales), elles menacent rarement la vie des patients.

Elles peuvent être hautes; en amont de l'angle duodéno-jéjunal (œsophage, estomac, duodénum); ou basses en aval de l'angle duodéno-jéjunal (intestin grêle, côlon, rectum, anus).

La prise en charge comprend :

- Un traitement symptomatique dont le but essentiel est la restauration de la volémie; le geste le plus urgent étant la pose d'une voie veineuse afin de permettre un remplissage vasculaire et de restaurer une pression artérielle systolique supérieure à 90 mm-Hg. La numération globulaire, la détermination du groupe sanguin et du Rhésus, de la coagulation et de la fonction rénale doivent être effectuées sans délai.
- Un bilan étiologique : endoscopie digestive, scanner abdomino-pelvien
- Un traitement étiologique qui dépend du type histologique, siège et stade de la maladie

2-Hémoptysie massive

L'hémoptysie est dite grave lorsqu'elle menace la vie du patient. Le risque vital est d'abord lié à l'asphyxie par inondation trachéo-bronchique avant l'hypovolémie. Il s'agit d'un événement rare en cancérologie.

Le cancer le plus fréquemment en cause est le cancer bronchique, par envahissement des vaisseaux vu son siège généralement proximal.

La prise en charge comprend :

- La mise en condition :

» Repos au lit en décubitus latéral du côté du saignement pour éviter l'inondation du côté sain,

» Aspiration buccale et éventuellement trachéo-bronchique,

» Oxygénothérapie, contrôle continu de la saturation en O2 et de la tension artérielle,

» Prise d'une voie veineuse de gros calibre,

» Sédation avec une petite dose de morphine qui évite les quintes de toux excessives tout en permettant une toilette bronchique efficace.

- La recherche étiologique : fibroscopie bronchique, scanner thoracique.
- Le traitement étiologique dépendra du type histologique, siège et stade de la tumeur : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et thérapies ciblées.

3-Rupture de la carotide interne

La rupture de la carotide interne était une complication fréquente des cancers ORL.

Les causes principales étaient l'infection post-chirurgicale, la nécrose post-radiothérapie et bien sûr l'invasion tumorale directe. Depuis les progrès de la chirurgie et de la radiothérapie, ces complications sont beaucoup plus rares.

Elle ne survient jamais sur une muqueuse ou une peau intacte. Il existe le plus souvent une infection de la plaie ou de la tumeur, une exposition ou une nécrose d'un vaisseau avec de petites hémorragies révélatrices.

Le traitement consiste, en attendant le chirurgien, en une compression du vaisseau qui saigne et une sédation du malade. En l'absence de traitement, la mort peut survenir en quelques minutes.

4-Epistaxis

Devant une épistaxis, quatre ordres de problèmes se posent :

- la reconnaître
- En préciser l'abondance et le retentissement
- Assurer l'hémostase
- En rechercher l'étiologie

L'interrogatoire, l'examen ORL, mais aussi général et un bilan para-clinique sont indispensables pour en apprécier la gravité et orienter l'étiologie.

L'épistaxis menace rarement la vie du malade, elle cède généralement spontanément ou après compression nasale ou pose d'une mèche nasale.

Lorsque l'épistaxis est postérieure, elle nécessite un tamponnage par voie postérieure au cours d'une pharyngoscopie.

5-Hématurie massive

Il s'agit d'un épisode rare, qui survient en cas :

- D'atteinte massive de la vessie par un cancer vésical ou prostatique
- De chimiothérapie toxique (agents alkylants comme le cyclophosphamide ou l'ifosfamide, en raison de leur métabolite vésico-toxique : l'acroléine, nécessitant l'utilisation préventive systématique d'un médicament neutralisant : le MESNA),
- De cystite au BCG, pour une tumeur superficielle de vessie
- De cystite post radique (dépendante de la dose délivrée)
- De troubles sévères de la coagulation.

Une hématurie massive nécessite le maintien d'un débit urinaire correct pour éviter une hydronéphrose.

Devant une hématurie massive, on procède à la pose d'une sonde vésicale à double courant, lavages vésicaux, réhydratation, transfusions et cystoscopie de confirmation du diagnostic.

L'usage de laser a parfois été recommandé pour certaines lésions très hémorragiques.

Une irradiation hémostatique, une embolisation artérielle hypogastrique, une ligature de l'artère hypogastrique par chirurgie, voire une cystectomie d'hémostase peuvent être proposées.

E-Syndromes occlusifs

Les syndromes occlusifs sont de gravité variable selon le site de l'obstacle, le caractère complet ou non. Ils nécessitent presque toujours une prise en charge en milieu chirurgical.

Il peut s'agir :

- Soit d'une occlusion révélatrice dont le traitement est celui de la tumeur
- Soit d'une occlusion survenant au cours d'une maladie abdominale pouvant être due à la récidive tumorale ou à la présence de métastases péritonéales.

Le diagnostic positif est posé devant une triade fonctionnelle :

- Douleur aiguë ou sourde, continue ou paroxystique et angoissante, rapidement diffuse
- Vomissements alimentaires puis bilieux, puis fécaloïdes ; parfois tardifs ou absents en cas d'occlusion basse
- Arrêt des matières et des gaz : valeur surtout de l'arrêt des gaz.

Le bilan radiologique va confirmer le diagnostic: l'ASP (recherche des niveaux hydro-aériques) et la TDM abdomino-pelvienne de plus en plus utilisée.

Le traitement doit être discuté en fonction du contexte carcinologique.

F-Epanchements malins

1-Pleurésie

Le cancer est la cause la plus fréquente des épanchements pleuraux massifs pouvant entraîner une décompensation cardio-vasculaire.

La pleurésie peut être :

- Secondaire (la plus fréquente) : Cancer broncho-pulmonaire, Cancer du sein, cancer digestif, Cancer de l'ovaire
- Primitive : mésothéliome pleural

Le diagnostic repose sur l'examen clinique et radiologique (Radio thorax/ scanner thoracique)

La ponction pleurale est à la fois diagnostique et thérapeutique, permettant une amélioration nette de la dyspnée.

En cas de récidives fréquentes, on peut envisager une chimiothérapie intra-pleurale ou un talcage.

2-Tamponnade péricardique

La tamponnade définit une situation clinique où un épanchement péricardique est suffisamment important pour générer une pression égale ou supérieure à celle des cavités cardiaques, empêchant ainsi le remplissage correct des ventricules et le maintien du débit cardiaque.

Les causes oncologiques de la tamponnade peuvent être de deux natures :

- L'obstruction au drainage lymphatique
- L'hypersécrétion dans le sac péricardique secondaire à la présence de nodules tumoraux à sa surface. Cette complication peut se voir chez les patients métastatiques, le plus fréquemment atteints d'un cancer pulmonaire ou du sein. Parfois une tamponnade peut être le signe clinique initial d'un lymphome malin.

Le tableau clinique : Turgescence jugulaire, œdèmes, pouls paradoxal, hypotension artérielle, tachycardie,

Le Bilan confirmera le diagnostic : ECG, Rx thorax, Echographie cardiaque.

La prise en charge doit être urgente :

- Dans un premier temps : ponction-drainage (sous contrôle ECG et échographique), avec éventuellement mise en place d'un cathéter sans oublier un examen cytologique.
- Dans un deuxième temps en dehors de l'urgence, trois mesures sont envisageables pour prévenir la récidive :

Le drainage péricardique prolongé,

L'oblitération de l'espace péricardique ou péricardiodèse,

La création d'une «fenêtre» péricardique permanente permettant le drainage du fluide dans la cavité péritonéale ou pleurale.

3-Ascite

L'ascite survient souvent à un stade avancé de la maladie cancéreuse. Elle constitue rarement un mode de découverte. Elle peut être due soit à une :

- Atteinte péritonéale d'origine cancéreuse dite carcinose péritonéale. Les principaux cancers pourvoyeurs sont le cancer de l'ovaire, du tube digestif et du pancréas,
- Cause extra-péritonéale : exemple du cancer du foie (le plus souvent après une évolution cirrhotique).

Le diagnostic se base sur un examen clinique, complété par une échographie/ TDM/IRM abdominale.

Le Traitement symptomatique repose sur la ponction d'ascite qui a un intérêt diagnostique (avec étude cytologique) et thérapeutique. Le traitement étiologique est fonction du cancer primitif.

G-Douleur

La cause principale des douleurs en cancérologie est l'envahissement direct par la tumeur avec destruction osseuse, compression nerveuse ou infiltration des tissus mous. Le mécanisme de la douleur peut être :

- Nociceptif : en cas de lésion tissulaire, la douleur a un rythme mécanique ou inflammatoire et l'examen neurologique normal.
- Neuropathique : douleur neurogène à type de décharges électriques, des sensations de brûlures. L'examen neurologique retrouve une lésion nerveuse périphérique et /ou centrale.
- Psychogène : (anxiété, dépression..) peut être à l'origine ou aggraver la douleur.

Le premier traitement est celui de la cause: chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie. Le traitement symptomatique de la douleur doit respecter les trois paliers de l'échelle de l'OMS.

- Palier 1 : utilisé pour une douleur légère, il comporte le paracétamol par voie orale (1g toutes les 4 à 6 heures).et les antiinflammatoires non stéroidiens (AINS) à libération immédiate ou prolongée.
- Palier 2 : Concerne les douleurs d'intensité modérée, il comporte :

Codéine : 30-60 mg/4-6h (Maximum 240mg/24h)
Tramadol: Maximum 400mg/24h

Nombreuses associations de Paracétamol et Codéine ou Tramadol

- Palier 3 : ou analgésiques opioïdes, sont prescrits en cas d'échec des paliers sus cités ou d'emblée en cas de douleur intense (Morphine, Oxycodone, Hydromorphone, Fentanyl).

Quand la douleur devient rebelle ou réfractaire à ces traitements, le recours aux antalgiques adjuvants et/ou aux techniques interventionnelles s'avère nécessaire.

Les antalgiques adjuvants (coantalgiques) sont des médicaments qui ont une utilisation clinique autre que la douleur mais qui peuvent être utilisés comme antalgiques dans certaines circonstances, en particulier lorsqu'un patient répond mal aux opioïdes. Parmi ces médicaments, nous citons les glucocorticoïdes, les antidépresseurs, les anticonvulsivants (gabapentine, prégabaline...).

Les techniques interventionnelles peuvent offrir un soulagement sûr et efficace de la douleur chez des patients bien sélectionnés. Ces techniques regroupent les injections intra-articulaires ou intrathécales des antalgiques, les blocs nerveux, la vertèbroplastie ou la cyphoplastie.

En cas de métastases osseuses, la radiothérapie est un excellent traitement palliatif par son effet antalgique, de consolidation osseuse et de décompression neurologique. Elle améliore ainsi la qualité de vie des patients par l'amélioration de la mobilité et la reprise d'une certaine autonomie.

II- Complications iatrogènes :

Neutropénie fébrile

La neutropénie fébrile (NF) est une urgence diagnostique et thérapeutique fréquemment rencontrée en oncologie. La qualité et la rapidité du bilan initial et de réévaluation sont des éléments clés afin d'en limiter les risques de morbidité et de mortalité. En l'absence de traitement adapté, la NF peut rapidement évoluer vers un état de choc septique et le décès du patient.

1-Définition

La neutropénie est définie par des polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieurs à 1,5 G/l. Cependant, le risque infectieux n'augmente significativement qu'en cas de PNN inférieurs à 0,5 G/l et est majeur s'ils sont inférieurs à 0,1 G/l.

La NF est définie par un taux PNN < 0,5 G/l ou attendu dans les 48 heures et de la fièvre : température centrale ≥ 38,3 °C une fois ou ≥ 38 °C à deux reprises à 1 heure d'intervalle.

2-Physiopathologie

La neutropénie peut être secondaire à l'action directe du cancer sur l'hématopoïèse ou le plus aux traitements cytotoxiques.

Les classes de chimiothérapie à haut risque d'induction de neutropénies sont les anthracyclines, les taxanes, les inhibiteurs de la topoisomérase, les sels de platine, la gemcitabine, la vinorelbine et certains alkylants comme le cyclophosphamide et l'ifosfamide.

On distingue quatre situations :

- Fièvre d'origine indéterminée, situation d'élimination mais la plus fréquente (60%)
- Fièvre microbiologiquement documentée : ex documentation bactériémie avec ou sans porte d'entrée
- Fièvre cliniquement documentée : signes cliniques et/ou d'imagerie évoquant l'atteinte d'un site
- Fièvre d'origine non infectieuse (post-transfusionnelle, spécifique).

Le risque infectieux est Bactérien avant J10 et Fongique après J10 de neutropénie. Dans les situations de fièvre microbiologiquement documentée, les principaux germes impliqués sont les bacilles Gram négatif (BGN) : entérobactéries (Escherichia coli , Klebsiella sp) et Pseudomonas aeruginosa , et les cocci Gram positifs (CGP) : staphylocoques à coagulase négative, Staphylococcus aureus , streptocoques et entérocoques. Les infections fongiques sont rares au premier épisode fébrile et se rencontrent plus fréquemment lors d'un épisode de NF prolongé : Candida sp, Aspergillus sp, Fusarim sp. Les infections virales se rencontrent surtout chez les patients sévèrement immunodéprimés tels que les allogreffés de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients traités par CAR-T cells : Cytomégalovirus, virus Epstein-Barr, adénovirus, herpes virus, ou plus fréquemment en cas de mucite ou d'ulcérations anales ou buccales par exemple (herpes virus).

Les principales portes d'entrées aux bactériémies sont le cathéter central, le poumon, les voies urinaires, le tube digestif, la peau et les tissus mous.

3-Évaluation clinique

Un examen clinique complet et minutieux s'impose devant tout épisode de NF :

- Recherche de foyer infectieux clinique : Une attention particulière doit être accordée à toutes les zones douloureuses ou les ruptures de barrières muqueuses en particulier la gencive, le pharynx, le périnée et l'anus. L'examen doit inclure également la palpation des maxillaires et des sinus frontaux, et l'inspection des sites d'accès vasculaire. Les signes cliniques peuvent être estompés ou modifiés
- Recherche de signes de gravité : Signes de sepsis ou de choc septique ; insuffisance respiratoire, TA, FC, FR, SaO2.
- Terrain : âge, pathologie cardiaque, VIH, Statut de la maladie ; rémission/ rechute, traitement immunosuppresseur.
- Antécédents microbiologiques : Infection documentée, colonisation connue par BMR/ BLSE, antibioprophylaxie

4-Bilan paraclinique :

Sans retarder l'initiation de l'antibiothérapie

- Hémocultures sur voies centrale et périphérique. NFS, ionogramme sanguin, urée, créatinémie, bilan hépatique
- Autres examens selon :
- Orientation clinique :

Diarrhée → coproculture, recherche de clostridium difficile

Signes respiratoires → radiographie pulmonaire +/- TDM thoracique,

Ecouvillon naso-pharyngé en périodes épidémiques

- Gravité : gazométrie artérielle, hémostase
- Biomarqueurs (CRP, procalcitonine) utiles pour la surveillance.

5-classification

Il faut distinguer les neutropénies fébriles à haut risque et à faible risque

Risque faible	Neutropénie prévisible < 7j (courte et peu profonde) Tumeurs solides Lymphomes
Risque intermédiaire	Autogreffe de CSH
Risque élevé	Neutropénie prévisible>7-10j (longue et profonde) Induction et consolidation de leucémie aiguë allogreffe de moelle et de CSH

6-Traitement

L'Antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être démarrée en toute urgence. Il faut se référer en priorité aux procédures du service concerné qui sont adaptées à l'écologie locale.

a. Neutropénies fébriles à faible risque

- Envisager une prise en charge ambulatoire si possible selon les procédures du servie
- Bi-antibiothérapie per os après l'évaluation initiale : amoxicilline+ acide clavulanique et ciprofloxacine.
- En cas d'allergie aux betalactamines : clindamycine et ciprofloxacine
- Pas de traitement antifongique empirique
- Surveillance clinque et réevaluation à 48-72h :
- Évolution Favorable : Poursuite de l'antibiothérapie jusqu'à la sortie d'aplasie et apyrexie. En cas de documentation le traitement sera adapté au site de l'infection et au germe. Également, une désescalade du traitement est justifiée pour les patients mis initialement sous bi-antibiothérapie.
- Nécessité d'Hospitalisation si :
  - » Persistance ou réapparition de T°
  - » Signes de gravité
  - » Documentation de l'infection : abcès, pneumopathie, CVC…
  - » Documentation à un germe résistant
  - » Vomissements ou mucite

b. Neutropénies fébriles à haut risque

- Hospitalisation systématique : Le choix est fonction des résistances locales, de l'utilisation récente de β-lactamines, des colonisations connues
- Prescrire une Monothérapie efficace contre le Pseudomonas comme traitement empirique
- Une B-lactamine: céphalosporine de quatrième génération (céfépime) ou piperacilline-tazobactam ou Ceftazidime
- Carbapénème (méropénem ou imipénem) en cas de forte incidence de BLSE
- Ajouter un aminoside en cas de gravité clinique ou forte suspicion d'infection à BGN résistant
- Ajouter un glycopeptide en cas de signes de gravité clinique, colonisation à SARM, point d'appel infectieux cutané, mucite grade 4 ou suspicion d'infection de CVC.
- Couvrir les anaérobies en cas de point d'appel digestif, génital, pneumopathies excavée.
- Évaluation à 48-72h

Si Persistance de Température :

- » Recherche de signes de gravité
- » Répéter les prélèvements bactériologiques
- » Recherche d'infection fongique ou virale.
- » TDM thoroco-abdominale et des sinus
- » Si signes d'instabilité hémodynamique : intensifier l'antibiothérapie
- » Bonne réponse à l'antibiothérapie empirique: Arrêt de l'antibiothérapie anti-BGN ajoutée ou du glycopeptide si initié

- Arrêt de l'antibiothérapie empirique : si hémocultures négatives avec apyrexie de 48h et sortie d'aplasie.

- Traitement antifongique empirique Chez les les patients à haut risque d'infections fongiques invasives (leucémies aigues, allogreffe, corticothérapie à forte dose)

c. Cas particuliers :

- Ablation du cathéter veineusx central (CVC) : systématique en cas d'hémoculture positive à staphylocoque aureus, candida, pseudomonas aeruginosa.
- Ulcérations orales : pensez à une infection herpès ou Candida, ajout d'acyclovir et / ou fluconazole.
- Diarrhées avec signes abdominaux traitement empirique contre le clostridium.

7-Prévention :

La majorité des infections notamment bactériennes sont issues de germes portés par le patient lui-même. Cependant, certaines mesures permettent d'en limiter fortement l'incidence.

- Chez les patients à haut risque : isolement protecteur
- Chez les patients ambulatoires, la prévention passe principalement par l'éducation du patient et de son entourage en particulier sur l'hygiène des mains.

Conclusion

Les urgences oncologiques engagent parfois le pronostic fonctionnel et/ou vital des patients. Leur connaissance permet de les prévenir en traitant le cancer sous jacent.

Références

1- Oncologic Emergencies: Pathophysiology, Presentation, Diagnosis, and Treatment; Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. ; Cancer Journal for Clinicians 2011;61:287–314

2- Urgences oncologiques: chapitres choisis; Solange Peters, François Lüthi, Serge Leyvraz; Lausanne Forum Med Suisse 2006;6:718–725

3- Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression : the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. Loblaw DA, Perry J, Chambers A, Laperriere NJ; J Clin Oncol 2005; 23:2028–37.

4- Les urgences en oncologie : Pr P. DUFOUR

5- Référentiels inter régionaux en soins oncologiques de support : Urgences chez le patient atteint de cancer ; 2010

6- Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome: a proposed classification system and algorithm for manage ment. J Thorac Oncol 2008;3:811—4

7- Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35.

8- Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, et al. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 3;6(6)

9- Morin S, Grateau A, Reuter D,et al. Management of superior vena cava syndrome in critically ill cancer patients. Support Care Cancer. 2018 Feb;26(2):521-528.

10- Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, et al. Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review. J Clin Oncol. 2019 Jan 1;37(1):61-71.

11- Vogelbaum et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. J Clin Oncol. December 2021

12- National Comprehensive Cancer Network guidelines. Supportive care. January 2022

Place de la médecine intégrative en cancérologie

A. TOLEDANO 1, A. TAHRI2, N. MELLAS3

1- Directeur chaire Santé Intégrative, CNAM, Directeur Institut de Cancérologie Hartmann, Président de Institut Rafael. Levallois Perret, France

2- Professeur en Oncologie Radiothérapie, Clinique Menara, Marrakech

3- Professeur en Oncologie Médicale, Chef du service d'Oncologie médicale, CHU Hassan II de Fès

Introduction

Les progrès de la médecine en cancérologie ont allongé l'espérance de vie, sans pour autant améliorer l'espérance de vie en bonne santé.

La médecine intégrative a pour objectif de passer d'une médecine centrée sur la maladie à une médecine centrée sur l'individu et son projet de vie. Elle permet de réunir la médecine conventionnelle et les pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique dans une approche globale, humaniste et pluridisciplinaire. Fondée sur le soin centré sur le patient, la médecine intégrative s'appuie sur les spécificités culturelles pour répondre au mieux aux besoins individuels et collectifs. Ouverte vers d'autres disciplines, médicales et non médicales, et à la société civile, elle s'inscrit dans une démarche scientifique rigoureuse, de recherche et d'évaluation, garante des bonnes pratiques et de la sécurité.

Pour l'Association francophone des soins oncologiques de support (AFSOS), créée en 2008, l'oncologie intégrative intègre les soins spécifiques du cancer qu'ils soient chirurgicaux, radiothérapies, médicaux, le plus souvent combinés entre eux, et les soins oncologiques de support pour prendre en charge les symptômes liés à la maladie ou à ses traitements, et ce dès le diagnostic et tout au long du parcours de soins, jusque dans l'après-cancer.

Ainsi, l'oncologie intégrative propose un vaste champ d'applications pratiques dans des domaines tels que la prévention avec la lutte contre l'exposition au tabac et à l'alcool, la sédentarité, le dispositif d'annonce, des parcours de soins personnalisés et coordonnés pour chaque patient, orientés vers la nutrition, les émotions, l'activité physique, le bien être, la santé au travail.

Les principes

Les principes sont centrés sur la dimension humaine et tendent à apporter une réponse globale aux besoins des patients. Ils s'ouvrent aux pratiques non conventionnelles en collaboration avec la médecine conventionnelle tout en fixant des conditions de sécurisation scientifique par l'évaluation des pratiques.

1- Dimension humaine

A l'heure où les traitements en Oncologie évoluent à grand pas, cette dimension est au cœur des préoccupations et des besoins des patients. La réponse est à la prise en compte de la totalité des besoins de la personne, par l'ensemble des professionnels qui concourent à sa santé.

La relation de confiance avec les équipes soignantes est cruciale. Son expression peut reposer sur la relation d'aide et se rapprocher du concept d'alliance thérapeutique.

L'optimisation de la prise en charge thérapeutique pluridisciplinaire optimale concoure en effet en premier lieu au bien-être. En incluant l'introduction précoce des soins de support, elle amplifie la relation d'aide et propose un accès renforcé aux mesures de bien-être.

2- Principe d'ouverture

Dans le prolongement du projet de soin conventionnel, il concerne en premier lieu le champ des pratiques complémentaires, sans lui être toutefois restreint ni exclusif. En pratique, la médecine intégrative est en mesure de répondre aux besoins de l'oncologie en termes d'ouverture, par le contrôle et la sécurisation des dispositifs et des

pratiques, et par le soutien de projets globaux définis par toutes les parties prenantes afin de répondre aux besoins individuels et

collectifs spécifiques des patients.

3- Recherche et évaluation

La démarche scientifique de recherche et d'évaluation est capitale. Elle permet de soutenir le principe de diversité des recours en le couplant à celui de données probantes. Les possibilités d'intégration des pratiques non conventionnelles dans les systèmes de santé peuvent être larges et sans a priori, car elles doivent justement être soumises à évaluation afin de démontrer la pertinence et prévenir les dérives. C'est le principe de co-construction du Berlin agreement basé sur la stratégie de l'organisation mondiale de la santé : « Compte tenu des limites et des préjudices pouvant être liés à un travail isolé, nous nous donnons pour défi, individuellement et dans nos organisations et institutions, de mettre en œuvre des programmes et des projets qui favorisent le plus grand respect, la collaboration et la compréhension entre toutes les disciplines, traditions, professions et parties prenantes. La vision transversale en santé devient ainsi prioritaire et dépasse la seule démarche médicale ».

En pratique

Il existe plusieurs techniques de médecine complémentaire. Elles sont classées par l'AFSOS en Substances diverses et pratiques non médicamenteuses. Nous citerons quelques exemples

A- Substances diverses

1- La naturopathie

C'est une pratique à visée thérapeutique qui prétend équilibrer le fonctionnement de l'organisme par des moyens « naturels » : changement d'alimentation, jeûnes, hygiène de vie, phytothérapie, massages, activité physique, etc.

2- L'aromathérapie

C'est l'utilisation des composés aromatiques des plantes, la plupart du temps sous forme d'huiles essentielles, dans une optique de prévention et de soulagement de certains troubles ainsi que de bien-être et d'apaisement

3- L'homéopathie

C'est une pratique à visée thérapeutique qui prétend soigner un patient en diluant très fortement des substances qui, si elles étaient concentrées, provoqueraient des symptômes similaires à ceux qu'il rencontre. Au-delà d'un certain nombre de dilutions, les remèdes homéopathiques sont dépourvus de principes actifs

B- Pratiques non médicamenteuses

1- La médecine traditionnelle chinoise

C'est l'ensemble des théories et pratiques de santé au cours de l'histoire du monde chinois. Cette médecine se compose de plusieurs disciplines dont la pharmacopée, le massage et les exercices énergétiques (qi gong, taiji quan, kungfu...), la diététique, l'acupuncture et la moxibustion.

2- La médecine ayurvédique

C'est une forme de médecine traditionnelle non conventionnelle originaire de l'Inde mais également pratiquée dans d'autres parties du monde, notamment en Occident

3- le yoga

C'est la pratique d'un ensemble de postures et d 'exercices de respiration qui vise à apporter un bien-être physique et mental.

4- L'ostéopathie

Elle repose sur l'idée que des manipulations manuelles du système musculo-squelettiques et des techniques de relâchement myo-fascial permettraient d'apporter un soulagement dans le domaine du trouble fonctionnel.

5- L'art thérapie

C'est une méthode visant à utiliser le potentiel d'expression artistique et la créativité d'une personne à des fins psycho-thérapeutiques ou de développement personnel

6- La musicothérapie

C'est l'utilisation de la musique, du son dans une démarche de soin. C'est une thérapie à support non verbal utilisant le sonore, le musical. La musique est le médiateur dans la relation soignant/soigné. Trois dimensions de la musicothérapie sont décrites : la musicothérapie active, réceptive et la détente psychomusicale.

7- L'hypnose

C'est un état naturel au cours duquel l'attention au monde extérieur est diminuée pour permettre à l'inconscient d'être plus présent et de percevoir de nouvelles ressources. Sous hypnose, il va être possible de gérer la douleur, la dépression, le stress, améliorer la confiance en soi.....

8- La thérapie sportive adaptée

Ce sont des exercices physiques personnalisés à chaque patient

9- La sophrologie

C'est une méthode exclusivement verbale et non tactile, elle emploie un ensemble de techniques qui vont à la fois agir sur le corps et sur le mental. Elle combine des exercices qui travaillent à la fois sur la respiration, la décontraction musculaire et l'imagerie mentale. L'objectif est de retrouver un état de bien-être et d'activer tout son potentiel. La sophrologie permet d'acquérir une meilleure connaissance de soi et d'affronter les défis avec sérénité.

10- La thalassothérapie et la balnéothérapie

C'est l'ensemble des soins, traitements et cures où des bains sont utilisés: ils peuvent être d'eau de mer (thalassothérapie) ou d'eau douce (balnéothérapie). Cette thérapie peut être utilisée à des fins thérapeutiques, mais aussi pour la relaxation

11- Soins onco-esthétiques

Ils regroupent une multitude de services : des soins pour le visage, le corps et les mains, mais aussi des conseils en maquillage et la mise à disposition de prothèses capillaires pour retrouver l'estime de soi.

Conclusion

Passer d'une médecine prescriptive à une médecine intégrative nous permettra de mieux prendre en charge les patients cancéreux.

Intégrer, combiner, rassembler, coordonner l'ensemble des soins, est notre enjeu de demain. Prendre soin du corps et de l'esprit, de la qualité des environnements autant que des risques psychosociaux, sont des leviers de transformation.

La médecine humaniste nous portera collectivement pour créer la valeur humaine qui est notre but.

« La Morale est comme la Médecine, beaucoup plus sûre dans ce qu'elle fait pour prévenir les maux, que dans ce qu'elle tente pour les guérir » disait Jean le Rond d'Alembert

Bibliographie

1- Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. OMS 2013. https://www.who.int/publications/ list/traditional_medicine_strategy/fr/

2- Horneber M, Bueschel G, Dennert G, et al. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: A systematic review and metaanalysis. Integr Cancer Ther 2012;11:187-203.

3- Träger S. Pratiques non conventionnelles à visée thérapeu-tique et cancer broncho-pulmonaire. Rev Mal Resp 2017;9:408-12.

4- Massiani MA. Les thérapies non conventionnelles dans la pra-tique de la cancérologie : quelles réponses apporter aux patients ? Rev Mal Resp 2018;10:269-74.

5- E. Parrat, H. François1, C. Courtois 1, S. Yue1,D. Lutringer-Magnin, M. Giroud. Médecine integrative. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2019), 11, 444-448.

6- Belghazi Nciri M. Médecine et oncologie intégrative qu'en est-il au Maroc ?. Doctinews. 2020,128,23. 23-29.

Principes de surveillance en cancérologie

A. Kahlain
Professeur en Oncologie Radiothérapie, Casablanca

En abordant l'étude de la surveillance post-thérapeutique des maladies cancéreuses, trois faits s'imposent :

Un intérêt indéniable pour le patient. Le patient mis en rémission aura la hantise de voir la maladie «réapparaître». La proposition d'un programme de surveillance constitue une épée de Damoclès qui lui rappellera les étapes thérapeutiques vécues antérieurement.

Un intérêt indéniable pour le médecin. Le médecin a le devoir d'instaurer une surveillance dont les objectifs d'évaluation sont les résultats thérapeutiques avec les éventuelles séquelles iatrogènes. Il doit exister une complicité du binôme « médecin-malade» durant cette surveillance dont le temps peut-être extrêmement variable et dont les impératifs dépendent de l'état initial de la maladie et des options thérapeutiques instaurées.

Un intérêt scientifique. Les expériences acquises permettent un «retour d'expérience» qui conduit à une amélioration continue des prises en charge.

I- Notion d'espérance de guérison et surveillance

Tel type de cancer, tel stade, tels facteurs pronostiques et tels types de traitements vont déterminer une espérance de guérison. Cette espérance est variable en fonction essentiellement de l'âge, des expériences vécues, et des statistiques établis pour chaque type de cancer.

Certains malades seront estimés «tirés d'affaires» après 5 ans, d'autres après 10 ans, mais tout en sachant que le risque métastatique tend vers 0 avec le temps et ce sans disparaître.

Le risque métastatique du cancer du sein à 10ans est de 8 à 17% selon la différenciation cellulaire et ce pour une tumeur diagnostiquée à 10 mm de diamètre ! Les métastases apparues entre 15 et 20 ans après traitement dans le cancer du sein ne sont pas exceptionnelles.

La surveillance tient une place de plus en plus évidente, le médecin choisissant de plus en plus les traitements proposés en accord avec le malade, voire avec la famille. La problématique reste l'espoir de guérison : plus le temps passe, plus les risques de rechutes diminue et plus les chances de guérison augmentent. Cette période de risque est variable pour chaque cancer et c'est l'incapacité à détecter avec «assurance» le contrôle de la maladie résiduelle qui pose problème. En l'absence de signe clinique de rechute évidente, les examens biologiques et radiologiques ne représentent pas une fiabilité indiscutable permettant un diagnostic le plus précoce d'une rechute. Il existe en effet de « faux négatifs » rassurant abusivement et le malade et le médecin. Quelle que soit la fréquence et les examens entrepris, il ne peut y avoir une sécurité indéniable tant l'évolution peut être imprévisible avec la possibilité d'apparition d'un second cancer comme dans le cas des tumeurs ORL.

La mise en évidence d'une rechute sera appréciée en fonction du type histologique, des prétentions thérapeutiques au départ et de l'intervalle libre existant entre le traitement et la rechute. Il faut savoir que pour certains cancers comme les tumeurs testiculaires, la maladie de Hodgkin, le chorio-carcinome placentaire, certains cancers bien différenciés à évolution lente (thyroïde), la rechute n'hypothèque en rien une chance de guérison à nouveau.

II- Principes des modalités de surveillance

La surveillance est d'abord basée sur la relation établie au niveau du binôme médecin-malade, relation qui mettra en exergue l'apparition de doléances ou l'existence de signes nouveaux (douleurs, amaigrissement ,...).

Les examens cliniques, biologiques et radiologiques seront mis en œuvre grâce à la connaissance des modalités d'extension du cancer incriminé. Même en l'absence de motifs avérés, certains examens, selon des périodicités pré-établis, seront demandés selon le risque métastatique viscéral et/ou osseux.

L'imagerie médicale a bénéficié d'énormes progrès, mais la prescription d'examens radiologiques doit être raisonnée en fonction des éventuels services rendus et / ou attendus.

Le développement de certaines tumeurs endo-luminales (bronche, œsophage, colon, ...) peuvent amener à des explorations endoscopiques complétant les investigations radiologiques.

Les marqueurs tumoraux sont d'un grand apport surtout quand ils possèdent une spécificité (PSA pour la prostate, CA15. 3 pour le sein, CA 125 pour l'ovaire, BHCG pour le choriocarcinome placentaire, l'ACE et le CA19. 9 pour les tumeurs digestives, la calcitonine pour les tumeurs médullaires de la thyroïde...).

Les différents examens sont demandés au moindre signe d'appel ou de façon systématique. Dans ce dernier cas, ils seront bien entendu établis en fonction des traitements institués et du génie évolutif de la maladie.

III- Relation médecin-malade

Le vécu du cancer entraîne des bouleversements et des désarrois familiaux. Le cancer peut être vécu comme une rupture de la vie avec une atteinte corporelle entraînant des discordes, sources de soupçons par rapport à son corps et à la médecine.

La surveillance est dominée par la difficile gestion d'un destin commun et incertain du patient avec son médecin traitant.

L'apparition des métastases évolue selon un mode bien particulier. La survenue des métastases se trouve être dans les 2 à 3 années après le traitement initial, puis la fréquence diminue. Durant les cinq premières années, pratiquement 80 à 85% des métastases éventuelles se manifestent; entre la cinquième et la dixième année, 10 à 15% des métastases peuvent émerger. Au delà et jusqu'à la 20ème année, les métastases ne sont pas exceptionnelles.

La connaissance du risque métastatique va influer sur la fréquence et les dates de surveillance.

Les 5 premières années sont caractérisées par une consolidation du binôme médecin-malade, les contrôles étant rapprochés, les préoccupations sont vitales, le binôme « espère » le passage du cap des cinq ans. A ce propos les résultats thérapeutiques pour la majorité des cancers sont exprimés à 5 ans.

Le passage du cinquième anniversaire est une mise en confiance accompagnée généralement d'une liberté de paroles. Au delà de cet anniversaire, les contrôles deviennent annuels, les préoccupations deviennent psycho-affectives dominées par l'espoir en l'avenir,...

Si par malchance, un événement venait à apparaître c'est la remise en cause de la confiance en la médecine et toutes les thérapies. Peut alors naître une désolidarisation, une rupture du binôme qui aboutit parfois à la recherche d'autres thérapeutes plus « Compétents ».

IV- Séquelles des traitements

L'objectif de la surveillance est la réponse au traitement sans oublier les séquelles qui peuvent être fort handicapants.

Les séquelles de traitement peuvent être psycho-fonctionnelles conditionnant la qualité de survie. A ce titre, les stomies apparaissent les moins acceptées (colostomie, tracheotomie, cystostomie, ...). Divers progrès ont été réalisés, notamment les irrigations et les rééducations, progrès néanmoins conditionnés par la qualité technique des appareillages de plus en plus sophistiqués mais pratiquement pas remboursés!

Dans d'autres situations, la quasi-certitude d'une rémission ou d'une guérison est invalidée par des séquelles radio-chirurgicales comme c'est le cas des lymphoedemes du membre supérieur après traitement d'un cancer du sein. Les divers correctifs proposés (drainage, bandage…) n'arrivent toujours pas à résoudre l'handicap, ce qui influe psychologiquement de façon négative. Les conseils hygieno-diététiques sont de ce fait capitaux. Les traitement loco-régionaux peuvent, par ailleurs, entraîner une atteinte psycho-fonctionnelle telle une hypofertilité comme c'est le cas des cancers de vessie, des testicules, de la prostate. La résolution des problèmes passe par la compréhension des atteintes organiques qui peuvent être majorées par les réactions psychiques.

Les traitements chimiothérapiques à visée «curative» peuvent être confrontés à la conservation de la vie génitale. Le « pari » de la guérison possible risque d'être hypothéqué par l'avenir génital. Les médicaments utilisés et l'âge interviennent implicitement dans les chances de fertilité. A ce titre la mise en place de banque de sperme est une bonne alternative. L'avenir obstétrical est fonction de la maladie traitée et les produits médicamenteux utilisés. Les premières manifestations (troubles des règles, ménopause « induite ») sont généralement bien tolérées par la patiente au début, le pronostic vital étant prioritaire.

En ce qui concerne l'enfant, les progrès réalisés par la chimiothérapie aboutissent à des résultats forts probants mais avec des conséquences gonadiques indéniables, le problème est d'autant plus sérieux que l'espérance de vie est grande. Un bilan hormonal à la puberté est de mise.

L'irradiation des glandes salivaires dans les cancers ORL est une hantise pour tout radiothérapeute, les conséquences de l'hyposialie sur la cavité buccale et la denture sont à prendre en considération. Le traitement préventif ne doit en aucun cas être négligé, la guérison du cancer peut être déconsidérée par le patient qui ne supporte pas la sécheresse buccale entre autres.

L'apparition des séquelles est parfois capitale, elle peut déterminer en grande partie la réinsertion professionnelle. Le pronostic établi, les traitements instaurés interférent dans les possibilités de réinsertion tout en tenant compte du profil de la personne concernée et de ses motivations.

V- Protocoles de surveillance

Les protocoles de surveillance sont établis par certaines équipes afin d'unifier les démarches et codifier les examens à demander.

Le THESAURUS ONCORA DE Cancérologie dont le leader est le centre LEON BERARD met en exergue l'importance des bilans de surveillance. Quelques exemples sont rapportés ci-dessous dans des tableaux en fonction de : L'âge et le pronostic, le risque évolutif, la localisation et le pronostic, le bilan d'extension, le type de traitement instauré…

Tableau I : Surveillance après traitement de la maladie de Hodgkin (Age et Pronostic)

Examens	1er et 2e années	3e et 4e années	5e -10e année
Examen clinique NFS, VS, (Fibrinogène) Radiographie pulmonaire	tous les 3 mois	tous les 6 mois	1 fois par an
Echographie ou scanner abdominal	tous les 6 mois		1 fois par an
Bilan thyroïdien (après irradiation cervicale)	tous les ans	1 fois par an	
Bilan endocrinien	1 fois par an à partir de 10 ans jusqu'à la fin de la puberté		
Bilan osseux après irradiation	1 fois par an		
Bilan des séquelles toxiques : FSH, LH, testostérone, T4, TSH EFR et échocardiaque	A 2 et à 5 ans		

Tableau II: Surveillance après traitement de l'ostéosarcome (Risque évolutif)

Examens	1er et 2e années	3e et 4e années	5e et 6e années	> 6e année
Radiographie pulmonaire	tous les 2 mois	tous les 3 mois	tous les 6 mois	tous les ans
Scanner thoracique	tous les 6 mois	tous les ans	-	-
Scintigraphie osseuse	tous les 4mois	tous les 6 mois	tous les ans	en cas de symptômes
IRM locale	en cas de symptômes			

Tableau III: Surveillance après Rémission complète des tumeurs cérébrales de l'adulte (Localisation- Pronostic)

Examens	Mois de surveillance									
	1	2	3	5	7	9	12	15	18	24
Examen clinique	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Scanner oou IRM	x		x		x		x		x	x

Tableau IV: Surveillance après Rémission complète de l'adénocarcinome rénal (Bilan d'extension)

Examens	T1, T2	T3 No	T 4 ou Tx N+ ou M1 en RC OU RP
- Examen clinique - Ionogramme / créatinine, VS	tous les ans	tous les 6 mois pdt 3 ans puis tous les ans pdt 10 ans	tous les 3 mois pdt 2 ans puis tous les 6 mois
-Radiographie pulmonaire -Echographie abdominale	tous les ans	tous les 6 mois pdt 3 ans puis tous les ans pdt 10 ans	
- Echographie abdominale ou scanner abdominal - Scanner thoracique	-	-	tous les 3 mois pdt 1 an, tous les 6 mois pdt 2 ans puis tous les ans.

Tableau V : Surveillance après Rémission complète des tumeurs infiltrantes de vessie (traitement instauré)

Formes localisées traitées par chirurgie		Formes localisées avec traitement conservateur		
Examens	1er à 5e année	Examens	1er – 2e année	3e à 5e année
- Examen clinique		- Examen clinique		
- Ionogramme,		- Ionogramme,		
créatininémie		créatininémie		
- ECBU - Bilan hépatique	tous les 6 mois	- ECBU - Bilan hépatique	tous les 3 mois	tous les 6 mois
- Radiographie		- Radiographie		
pulmonaire		pulmonaire		
- Scanner abdominal		- Cystoscopie		
		Biopsie en tissu sain	tous les 6 mois	

Conclusion

La meilleure connaissance de l'évolution de la maladie cancéreuse et les traitements institués en fonction des bilans pré – thérapeutiques a permis la mise en place de protocoles thérapeutiques.

Le suivi des patients traités permet l'acquisition d'une expérience qui met en exergue les imperfections thérapeutiques éventuelles voire les possibles erreurs. Au fil du temps l'expérience doit être considérée comme une « formation médicale continue », elle permet des choix thérapeutiques plus adaptés non seulement à la maladie mais aussi aux malades.

Le thérapeute face à ces échecs, bénéficie alors d'un « retour d'expérience » dont profiteront ses futurs patients.

Références

1- Andrieu J. M, Colonna. P, Levy. R Cancers – guide pratique d'évaluation de traitement et de surveillance.Editions ESTEM – Cancérologie aujourd'hui, 1997

2- M. D. Anderson's Medical Oncology A comprehensive review PRR 1993 / 1994

3- Bremond. A, Ronersé. J, Kerbrat. P, Fumoleau. P Cancer du sein. 20 ans de progrés Tome 2 Bellon – Rhone poulenc rorer. 1994

4- Thesaurus Oncora en cancérologie Centre leon Berard / reseau Oncora Arnette Blakwell, 1996

Alimentation et Cancer

A. Ammor, S. Benhmida, N. El Ayachi*, N. Bouras, A. Tahri

Clinique spécialisée Menara

* Diététicien Nutritionniste

Les cancers sont devenus la cause de décès la plus fréquente, et ce malgré la diminution du risque de mortalité par cancers liée à la mise au point de méthodes de diagnostic plus précoce et de traitements plus efficaces.

L'incidence mesurée des cancers est en augmentation constante depuis 25 ans dans tous les pays. S'il est reconnu que cette évolution est liée à l'essor démographique, au vieillissement de la population et au développement des capacités de diagnostic ou de dépistage, elle résulte probablement aussi d'expositions accrues à des facteurs de risque de cancers, comportementaux ou environnementaux, qui sont eux-mêmes multiples et souvent intriqués. Parmi ces facteurs environnementaux, l'alimentation joue un rôle essentiel et fait partie des facteurs sur lesquels il est possible d'agir pour accroître la prévention primaire.

Depuis près de 40 ans, de très nombreux travaux ont cherché à identifier et à préciser le rôle de certains facteurs nutritionnels susceptibles d'intervenir en tant que facteurs de risque ou, au contraire, de protection, dans le développement des cancers. Ces recherches confrontent des données issues de travaux sur modèles cellulaires ou animaux, mais aussi chez l'homme sain ou malade, et à l'échelle des populations. Elles ont mis en évidence, avec des degrés de certitude variables, le rôle de facteurs nutritionnels dans l'initiation ou l'expression clinique des différents cancers.

Le troisième rapport d'experts sur l'alimentation, la nutrition, l'activité physique et le cancer : une perspective mondiale du Fonds mondial de recherche sur le cancer (WCRF) et de l'Institut américain de recherche sur le cancer (AICR) représente l'analyse la plus complète, la plus détaillée et la plus objective des données accumulées. Il fait le point des connaissances dans le domaine des relations entre nutrition et cancers.

Ce rapport est actuellement un document de référence dans différents pays du monde pour les acteurs de la prévention nutritionnelle des cancers (chercheurs, professionnels de la santé, enseignants, professionnels de l'agroalimentaire et de la restauration, décideurs, médias…).

Ce rapport WCRF/AICR actualisé et publié en 2020 repose sur les revues systématiques et les centaines de méta-analyses réalisées par neuf centres internationaux à partir de 7 000 articles scientifiques originaux publiés et identifiés comme pertinents.

Toutes ces revues et méta-analyses ont ensuite été soumises à une évaluation indépendante par un panel de 21 experts internationaux.

La qualification du niveau de preuve prend en compte différents types d'études épidémiologiques (études cas-témoins, cohortes, essais contrôlés randomisés…), la quantité, la qualité et la nature des données, l'absence d'hétérogénéité et la plausibilité biologique.

Les relations qualifiées de « convaincantes » ou « probables » donnent lieu à des recommandations pour les individus et à des objectifs de santé publi- que.

I- Les facteurs augmentant le risque de cancers:

1- Les boissons alcooliques:

Volumes de différents types de boissons alcoolisés équivalant à environ 10 g d'alcool pur



Ballon de vin 12e (10cl)	Demi de bière 5e (25cl)	Verre de whisky 40e (3cl)	Verre de pastis 45e (3cl)	Verre de champagne 12e (10cl)

La consommation de boissons alcoolisées est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers: voies aérodigestives supérieures (VADS: bouche, pharynx, larynx et œsophage), colo-rectal, sein et foie.

Une relation dose-effet significative a été mise en évidence. Le pourcentage d'augmentation de risque a été estimé par verre d'alcool consommé par jour (tableau1). Il varie entre 9 et 168 % selon les localisations.

En particulier, l'augmentation de risque de cancers de la bouche, du pharynx et du larynx est estimée à 168 % par verre d'alcool consommé par jour.

L'augmentation de risque est significative à partir d' une consommation moyenne d'un verre par jour. De plus, l'effet dépend de la quantité totale consommée et non du type de boisson alcoolisée.

Tableau 1 : estimation de l'augmentation du risque de cancers par verre d'alcool consommé par jour pour les relations jugées convaincantes (d'après le rapport WCRF/AICR).

Localisation	Pourcentage d'augmantation du risque de cancers par verre de boisson alcoolisée par jour*
Bouche, pharynx et larynx	168
œsophage	28**
Côlon-rectum	9
Sein	10

* Significatif pour ces localisations. Une augmentation de risque de cancers de 10% pour les sujets consommant un verre par jour correspond à un risque relatif estimé de 1.10. Une consommation d'un verre par jour correspond aussi bien à une consommation journalière d'un verre qu'a une consommation de sept verres une fois par semaine

** Augmentation de risque estimée à partir d'une méta-analyse d'études cas témoins.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'augmentation de risque de cancers associée à la consommation de boissons alcoolisées.

Certains mécanismes sont communs à plusieurs localisations de cancers. Le plus important d'entre eux est la production de métabolites mutagènes à partir de l'éthanol. En effet, l'éthanol est métabolisé en acétaldéhyde (molécule très réactive à l'égard de l'ADN, reconnue cancérogène pour l'homme), principalement par l'alcool déshydrogénase (ADH), exprimée dans le foie, mais aussi dans d'autres tissus, et par des bactéries présentes dans la bouche et le côlon. En cas de forte consommation d'alcool, il y a induction du cytochrome P450 2E1 hépatique qui va aussi transformer l'éthanol en acétaldéhyde avec, en plus, une production d'espèces réactives de l'oxygène (également capables d'altérer l'ADN). L'acétaldéhyde est progressivement éliminé par l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH2) qui le transforme en acétate. Cependant, la concentration d'acétaldéhyde sanguine ou tissulaire peut rester élevée chez les personnes qui ont une consommation d'alcool importante et/ou des polymorphismes génétiques défavorables pour ces enzymes de transformation de l'éthanol.

D'autres mécanismes semblent plus spécifiques de certaines localisations, par exemple:

- l'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées consommées entre directement en contact avec la muqueuse des voies aérodigestives supérieures : il agirait localement comme un solvant et augmenterait la perméabilité de la muqueuse aux cancérogènes tel que le tabac ce qui expliquerait notamment la synergie observée entre ces deux facteurs de risque de cancers des VADS.
- La consommation d'alcool augmenterait les taux d'hormones stéroïdes circulantes et agirait sur les récepteurs hormonaux, mécanisme impliqué dans le cas du cancer du sein.

- Une consommation régulière et élevée de boissons alcoolisées favoriserait le développement de pathologies hépatiques tel que la stéatose, l'hépatite ou la cirrhose, qui sont elles mêmes facteurs de risque de cancer du foie.

2- Obésité et surpoids:

L'augmentation de la corpulence est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers: adénocarcinome de l'oesophage, endomètre, rein, côlon rectum, pan- créas, sein (après la ménopause) et vésicule biliaire.

Tableau 2 : La corpulence est généralement estimée par l'indice de masse corporelle [IMC], qui est calculé par le rapport poids (kg/taille2/m2)

Principales catégories d'IMC et correspondance en poids pour deux exemples de taille chez l'adulte			
Principales catégories d'IMC [kg/g2]		**Poids (kg) pour deux exemples de taille**	
		1,65m*	**1,75m****
Poids insuffisant	IMC<18,5	poids < 50	poids < 56
Poids normal	18,5 ≤ IMC <25	50 ≤ poids < 68	56 ≤ poids < 76
Surpoids	25 ≤ IMC <30	68 ≤ poids < 81	76 ≤ poids < 91
Obésité	IMC ≥ 30	poids ≥ 81	poids ≥ 91
* Taille moyenne actuelle des femmes en France. * Taille moyenne actuelle des hommes en France.			

Le pourcentage d'augmentation de risque a été estimé pour une augmentation de la corpulence de 5 points d'IMC (tableau 3). Il se situe entre 8 et 55 % selon les localisations.

Dans le cas du cancer du côlon-rectum, une augmentation significative du risque est également observée avec l'augmentation de l'adiposité abdominale, que celle-ci soit estimée par le tour de taille ou par le rapport tour de taille/tour de hanche.

Dans le cas du cancer du sein avant la ménopause, on observe une association inverse avec le risque de cancer (diminution de 15 % du risque pour une augmentation de l'IMC de 5 points).

Tableau 3 : estimation d l'augmentation du risque de cancers pour une augmentation de la corpulence de 5 points d'IMC pour les relations jugées convaincantes (d'aprés les méta-analyses d'études de cohorte réalisées dans le cadre du rapport WCRF/AICR2007 et Latino-Martel et al., 2008)

Localisation	**Pourcentage d'augmentation du risque de cancers pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m2***
Adénocarcinome de l'œsophage	55
Endomètre	52
Rein	31
Côlon-rectum	15
Pancréas	14
Sein (après la ménopause)	8
* Une augmentation de risque de cancers de 55% correspond à un risque relatif estimé à 1,55. Un IMC plus élevé de 5points correspond approximativement à un changement de catégorie d'IMC (CI, encadré de p 19).	

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer les associations épidémiologiques décrites entre surpoids/obésité et augmentation du risque de cancers. Chez les sujets présentant un IMC élevé, on observe une augmentation des taux endogènes growth factor-1 (IGF-1), leptine, hormones sexuelles... Ces facteurs sont impliqués dans des fonctions biologiques jouant un rôle important dans la cancérogenèse tel que la prolifération, la différenciation et le métabolisme des cellules.

Certains mécanismes seraient communs à toutes les localisations de cancers. Par exemple, l'excès de tissus adipeux augmente la résistance à l'insuline. L'hyperinsulinémie chronique résultante induit la production d'IGF-1 qui favorise la prolifération des cellules. Par ailleurs, l'obésité induit également un état inflammatoire chronique, via l'augmentation des taux sanguins de facteurs pro- inflammatoires tel que le tumor-necrosis factor (TNF), la protéine C-réactive et la leptine, qui est favorable à la prolifération cellulaire.

D'autres mécanismes seraient plus spécifiques de certaines localisations. C'est le cas notamment de l'augmentation des taux sanguins d'œstrogènes, associée à l'augmentation du risque des cancers du sein en postménopause et de l'endomètre. Le tissu adipeux, riche en aromatase qui convertit les androgènes en œstrogènes, augmente les taux circulants d'œstrogènes, même chez les femmes ménopausées qui, en l'absence de traitement hor-monal substitutif, ont normalement des taux d'œstrogènes faibles. Or, les cellules de l'endomètre et de la glande mammaire, qui sont riches en ré-cepteurs aux œstrogènes, sont particulièrement sensibles à la stimulation de la multiplication cellulaire par les œstrogènes.

La diminution du risque de cancer du sein avant la ménopause s'appuie, quant à elle, sur des mécanismes spéculatifs, hypothèse selon laquelle l'obésité favoriserait des cycles ovariens irréguliers et anovulatoires, ce qui conduirait à une moindre exposition cumulative aux œstrogènes.

Une étude prospective américaine de grande envergure (900 000 adultes, 16 ans de suivi, 57 000 décès par cancers) a montré que les sujets qui ont un IMC supérieur à 25 kg/m2 ont un risque relatif de mortalité par cancers significativement plus élevé que les sujets qui ont un IMC normal (augmentation de 52 % chez les hommes et de 40 kg/m2) (Calle et al., 2003).

Recommandations:

- Pour réduire le risque de cancers lié à la surcharge pondérale, il est recommandé de maintenir un poids normal (IMC entre 18,5 et 25 kg/m2).
- Pour prévenir le surpoids et l'obésité, il est recommandé de :
- Pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée comparable à la marche rapide ou pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging, et limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision...) ;
- Consommer peu d'aliments à forte densité énergétique et privilégier les aliments à faible densité énergétique tel que les fruits et légumes.
- Une surveillance régulière du poids est conseillée (se peser une fois par mois).
- Pour les sujets présentant un surpoids (IMC > 25 kg/m2), une obésité (IMC > 30 kg/m2) ou un gain de poids rapide et important à l'âge adulte, un accompagnement et éventuelle- ment une prise en charge sont à envisager.

3- Viandes rouges, charcuteries :

La consommation de viandes rouges et de charcuteries est associée à une augmentation du risque de cancer colorectal.

Il a été estimé que le risque de cancer colorectal est augmenté de 29 % par portion de 100 g de viandes rouges consommée par jour et de 21 % par portion de 50 g de charcuteries consommée par jour (tableau 4)

Tableau 4 : estimation d l'augmentation du risque de cancers colorectal par portion de viandes rouges* ou de charcuteries** pour les relations jugées convaincantes (d'aprés la méta-analyse d'études de cohorte réalisées dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2007)

	Pourcentage d'augmentation du risque de cancer corectal par portion par jour***	Taille de la portion
Viandes rouges	29	100g
Charcuteries	21	50g

* Dans le rapport. on entend par viandes rouges les viandes de boeuf, veau, mouton, agneau, porc et chèvre.
** Le terme, Charcuteries désigne ici la catégorie des processed meat qui prend en compte toutes les viandes conservées par fumaison, séchage, salage, ou addition de conservateurs (y compris les viandes hachées si elles sont conservées chimiquement, corned beef ...).
*** Significatif pour cette localisation. Une augmentation de risque de cancers de 29% correspond à un risque relatif estimé à 1.29.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'augmentation du risque de cancer colorectal associée à la consommation de viandes rouges et de charcuteries: apports de sels nitrités par certaines charcuteries; production de composés N-nitrosés cancérogènes dans l'estomac et par les bactéries de la flore intestinale; de fer héminique ; production d'amines hétérocycliques liée à la cuisson à forte température.

Les différents types de viandes sont des aliments intéressants au plan nutritionnel car ils apportent des nutriments importants, notamment des protéines, du fer, du zinc et de la vitamine B12. Pour l'équilibre nutritionnel, il est intéressant d'alterner les différents types de viandes avec les poissons, les œufs et les légumineuses.

Mais Les viandes lorsqu'elles ne sont pas dégraissées (avant ou après cuisson) et la plupart des charcuteries (riches en graisses) sont des aliments à forte densité énergétique. À côté des autres aliments énergétiques (ex.: huile, beurre, viennoiseries, aliments sucrés...), elles contribuent, lorsqu'elles sont consommées fréquemment et en grandes quantités, de manière probable à la prise de poids, au surpoids et à l'obésité (facteurs de risque de plusieurs cancers). Ainsi, elles pourraient également augmenter de manière indirecte le risque d'autres cancers (cf. chapitre Surpoids et obésité).

Recommandations:

- Limiter la consommation de viandes rouges à moins de 500 g par semaine. Pour compléter les apports en protéines, il est conseillé d'alterner avec des viandes blanches, du poisson, des œufs et des légumineuses.
- Limiter la consommation de charcuteries, en particulier celle des charcuteries très grasses et/ou très salées.
- En cas de consommation de charcuteries, afin de diminuer le risque de cancers, il est conseillé de réduire autant que possible la taille des portions et la fréquence de consommation.

4- Sel et aliments salés :

La consommation de sel et d'aliments salés augmente le risque de cancer de l'estomac.

La consommation de sel augmenterait le risque de cancer de l'estomac par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. Des études expérimentales conduites sur des modèles animaux ont montré que des apports élevés en sel peuvent avoir divers effets délétères susceptibles de favoriser la cancérogenèse : altérations de la muqueuse gastrique (atrophie et métaplasie in-testinale), et synergie avec d'autres cancérogènes tel que les composés N-nitrosés et d'autres facteurs de risque de cancer de l'estomac comme l'infection par Helicobacter pylori.

Recommandations :

- Limiter la consommation de sel en réduisant la consommation d'aliments transformés salés (charcuteries, fromages…) et l'ajout de sel pendant la cuisson ou dans l'assiette.

5- Compléments en bêta-carotène:

La relation entre les compléments en bêta-carotène et le risque de cancers a fait l'objet de plusieurs études d'intervention.

À fortes doses (20 à 30 mg/j), l'utilisation de compléments en bêta-carotène n'a pas d'effet protecteur sur le risque de divers cancers.

En revanche, les études d'intervention montrent que, chez les sujets exposés à des cancérogènes tel que les fumeurs, la consommation au long cours de compléments en bêta-carotène à des doses non nutritionnelles (20 à 30 mg/j) augmente significativement le risque de cancer du poumon. L'augmentation du risque de cancer du poumon chez les fumeurs associée à la supplémentation en bêta-carotène à dose élevée peut être expliquée par les mécanismes suivants : à forte dose, le bêta-carotène aurait un effet cancérogène en augmentant l'activation de pro cancérogènes du tabac en molécules cancérogènes via l'activation des enzymes de phase I du métabolisme des xénobiotiques, telles que les cytochromes P450. De plus, le bêta-carotène exercerait un effet pro oxydant car l'activation de ces enzymes s'accompagne de la production de radicaux libres .

Une méta analyse réalisée à partir de quatre études d'intervention présentant des données sur les fumeurs ,montre qu'une supplémentation en bêta-carotène à fortes doses (20 à 30 mg/j), seule ou combinée à d'autres vitamines et minéraux, augmente significativement le risque de cancer du poumon chez les fumeurs de 24 % . De plus, l'essai d'intervention CARET a également montré que le risque de cancer du poumon est significativement augmenté par une supplémentation en bêta-carotène à forte dose (30 mg/j) chez les individus exposés au tabac ou à l'amiante .

Contrairement à ce qui est observé avec la supplémentation à dose élevée en bêta carotène, le bêtacarotène semble pouvoir exercer un effet protecteur, lorsqu'il est apporté à des doses nutritionnelles: la consommation d'aliments contenant du bêtacarotène diminue le risque de cancer de l'œsophage. Le niveau de preuve de cette relation est jugé probable.

Recommandations :

- Ne pas consommer de compléments alimentaires à base de bêta-carotène.
- Sauf cas particuliers de déficiences et sous le contrôle d'un médecin, la consommation de compléments alimentaires n'est pas recommandée. Il est conseillé de satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée.

II- Les facteurs qui diminuent le risque de cancer:

1- Activité physique :

L'activité physique est associée à une diminution du risque des cancers du côlon, du sein (après la ménopause) et de l'endomètre.

Dans le cas du cancer du côlon, le pourcentage de diminution du risque a été estimé pour les individus physiquement plus actifs par rapport aux moins actifs (tableau 5). Il se situe entre 18 et 29 % selon le type d'activité physique considérée ou son intensité.

Tableau 5 : estimation de la diminution du risque de cancer du côlon pour les individus les plus actifs par rapport au moins actifs pour les relations jugées convaincantes (d'après les méta-analyses d'études de cohorte réalisées dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2020)

Type d'activité physique*	Pourcentage de diminution du risque de cancer du côlon pour les individus les plus actifs par rapport aux moins actifs**
activité physique totale	23
activité physique professionnelle	29
activité physique de loisir	18
Intensité de l'activité physique de loisir	20

* L'activité physique totale recouvre l'activité physique professionnelle (travail en exploitation agricole, manutention..), domestique (travaux ménagers, jardinage ...), de loisir (jogging, danse...) et celle liée au transports (à pieds, à vélo...)

** Significatif pour cette localisation, Une diminution de risque de cancers du côlon de 23% correspond à un risque relatif estimé à 0,77.

Les principaux mécanismes qui pourraient expliquer l'effet bénéfique de l'activité physique sur le risque de cancers seraient liés à ses effets sur les taux circulants de diverses hormones et facteurs de croissance: diminution, entre autres, des taux plasmatiques d'insuline et d'IGF-1 qui sont augmentés par le surpoids et l'obésité et favorisent la prolifération cellulaire (cf. chapitre Surpoids et obésité).

De plus, l'activité physique pourrait diminuer spécifiquement le risque de cancer du côlon via l'accélération du transit intestinal, réduisant ainsi le temps d'exposition de la muqueuse digestive aux cancérogènes d'origine alimentaire. Concernant les cancers du sein en postménopause et de l'endomètre, l'activité physique exercerait un rôle protecteur, notamment en diminuant le taux d'œstrogènes et en stimulant l'immunité (augmentation du nombre et/ou de l'activité des macrophages et des lymphocytes).

L'activité physique diminue de manière convaincante le risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité. Ainsi, l'activité physique pourrait également exercer un effet protecteur indirect vis-à-vis d'autres localisations de cancers (œsophage, rein et pancréas, cf. chapitre Surpoids et obésité). À l'inverse, les activités sédentaires (ordinateur, télévision...) pourraient exercer un effet défavorable indirect à l'égard de ces cancers, car elles augmentent de manière convaincante le risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité.

Plusieurs études ont montré que l'activité physique, et à contrario l'inactivité, influencent le risque de mortalité par cancers. En particulier, une étude prospective américaine incluant 252 925 hommes et femmes, a observé une association inverse entre le niveau d'activité physique et le risque de mortalité par cancers: les individus ayant une activité physique modérée ou une activité sportive plus intense ont un risque de mortalité par cancers significativement plus faible que les individus inactifs.

Sur la base de valeurs de risques disponibles pour cinq localisations de cancers (œsophage, endomètre, rein, côlon-rectum et sein en postménopause), la fraction des cancers attribuables au manque d'activité physique pour l'année 2000 a été estimée à 0,5 % chez l'homme et à 4,7 % chez la femme. Ce rapport a également estimé qu'environ 2 200 décès par cancers sont attribuables à l'inactivité (IARC, 2007).

Recommandations:

Pour la prévention des cancers et d'une manière plus générale pour maintenir et améliorer l'état de santé, il est recommandé :

- de limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision...) ;
- chez l'adulte, de pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée comparable à la marche rapide ou de pratiquer 3 jours par semaine 20

minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging ;

- chez l'enfant et l'adolescent, de pratiquer un minimum de 60 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à élevée sous forme de jeux, d'activités de la vie quotidienne ou de sport.

2- Fruits et légumes :

La quantité de fruits et légumes consommée est généralement exprimée en grammes par jour et peut être également estimée par le nombre de portions par jour.

On entend par légumes, les légumes non féculents (les pommes de terre et les légumes secs ne sont pas inclus) et les légumes fruits (tel que tomate, concombre…). Les noix, les graines et les fruits secs ne sont pas inclus dans la catégorie des fruits.

La consommation de fruits et légumes est associée à une réduction du risque de plusieurs cancers: bouche, pharynx, larynx, œsophage, estomac et poumon (dans le cas des fruits seulement).

Les légumes et les fruits procurent une grande diversité de composants ayant des propriétés potentiellement protectrices à l'égard du cancer, qui peuvent agir de manière additive voire synergique. Il s'agit en particulier des micronutriments à activité antioxydante (caroténoïdes, vitamine C…) et des microconstituants (glucosinolates, flavonoïdes, molécules soufrées…). Ils pourraient influencer la cancérogenèse par l'intermédiaire d'activités antioxydantes, de la modulation du métabolisme des xénobiotiques, de la stimulation du système immunitaire, d'activités antiprolifératives, de la modulation de la concentration des hormones stéroïdes et du métabolisme hormonal.

Les légumes sont également une source de vitamine B9 (folates), qui joue un rôle important dans la synthèse et la méthylation de l'ADN.

Les fruits et légumes sont des aliments particulièrement importants pour satisfaire les besoins nutritionnels. Les légumes non féculents, qui ont une faible densité énergétique, contribuent de manière probable à diminuer le risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité. Ainsi, ils pourraient également exercer un effet protecteur indirect vis-à-vis d'autres localisations de cancers (endomètre, rein, côlon-rectum, pancréas, sein après la ménopause, cf. chapitre Surpoids et obésité).

La diminution du risque de cancers par les aliments contenant des micro-nutriments, des microconstituants ou des fibres est jugée probable dans plusieurs cas :

- aliments contenant de la vitamine B9 (cancer du pancréas) ;
- aliments contenant des caroténoïdes7 (cancers de la bouche, du pharynx, du larynx et du poumon) ;
- aliments contenant du bêta-carotène (cancer de l'œsophage);
- aliments contenant du lycopène (cancer de la prostate) ;
- aliments contenant de la vitamine C (cancer de l'œsophage);
- aliments contenant du sélénium (cancer de la prostate) ;
- aliments contenant des fibres (cancer du côlon-rectum).

La consommation de fruits et légumes diminue de manière probable le risque de plusieurs cancers.

Les fruits et légumes sont des aliments particulièrement importants pour satisfaire les besoins nutritionnels.

La consommation de légumes contribue de manière probable à diminuer le risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité, eux-mêmes facteurs de risque de plusieurs cancers.

Étant donné la proportion élevée de petits consommateurs de fruits et légumes, il convient de les encourager à augmenter leur consommation.

Fruits et légumes	Molécules chimiques
Légumes jaunes foncés	Coronoides +++
Pomme	Flavonoides +++
Aubergines	La peau est +++ nasunine
Agrumes	Flavonoides ++++
Avocat	Flavonoides + coumarines
Famille des alliacées	Organosulfure +++
Légumes crucifères (navet, chou, ...)	Glucosinolates => isothocyana-tes
Framboise, fraise, noix, ...	Acide éllagique

• Rôle des fibres alimentaires :

Les fibres sont des glucides que l'organisme ne sait ni digérer ni assimiler, et de ce fait, elles ne fournissent pas d'énergie comme les autres glucides, mais plutôt fermentés dans le côlon. Les aliments riches en fibres comprennent les légumes, les fruits, les aliments faits de grains entiers, les légumineuses et fruits secs. Une quantité adéquate quotidienne de fibres semble diminuer le risque de développement de plusieurs cancers.

De plus, Les fibres ont plusieurs effets sur le corps qui peuvent expliquer leur relation inverse avec différents types de cancers. Dans le cas du cancer du côlon, les fibres alimentaires ont un effet protecteur par augmentation de la masse fécale, accélération du transit intestinal, modification de l'activité des enzymes et production d'un type d'oméga-3 par fermentation, ce qui peut inhiber les cancérigènes en modifiant le pH.

De ce fait, la consommation recommandée de fibres alimentaires est de 20g à 35g par jour. Il faut la repartir ? sur la consommation des aliments complets à savoir: grains entiers, contenant des fibres, des glucides, des antioxydants, des minéraux et des composés phytochimiques. (voir le tableau).

• Vitamines et minéraux :

Le calcium : une alimentation riche en calcium contribue à la densité du tissu osseux ce qui rend les os plus résistants et en bonne santé. On le trouve majoritairement dans les produits laitiers, légumes verts, noix, jus de fruit, légumineuses, céréales complètes, fruits secs.

Vitamine C : l'acide ascorbique augmente le potentiel d'action de la vitamine B9 et s'oppose aux radicaux libres, c'est un antioxydant naturel qui se trouve dans les agrumes, légumes verts, tomates, pommes de terre.

Vitamine E : tocophérol vitamine liposoluble, un antioxydant puissant, se trouve dans l'huile végétale (pression à froid), fèves de soja, brocoli, épinards, noix, produits complets, œufs.

Sélénium : Les noix, les grains entiers, les produits laitiers, céréales complètes et les produits de la mer sont de bonnes sources de sélénium.

Vitamine Groupe B : L'acide folique (B9) qui participe à la formation du sang. De plus, iil est indispensable pour les réactions de méthylation dans l'organisme.

• Lipides :

Les acides gras essentiels, oméga 3, 6 et 9 et notamment l'Oméga 3 sont donc les puissants protecteurs de l'organisme mais sont également des régulateurs indispensables au bon fonctionnement de ce dernier et surtout pour prévenir le Cancer et d'autres maladies graves dont les conséquences sont délétères vu que c'est un antioxydant très puissant. Les sources principales de l'oméga 3 : les poissons gras, Les huiles, chou, laitue, etc.

• Chocolat noir (forte teneur de cacao) :

Fèves de cacao, sont très riches en polyphénols, essentiellement (Catéchine, Epicatéchine et Quercétine) qui sont réputés par leurs propriétés antioxydantes.

• **Thé :**

Le thé est une très bonne source de flavonoïdes, catéchines et des tanins ce qui donne au thé ce goût astringent. L'effet antioxydant du thé permet de prévenir l'apparition de ce fléau.

Agents chimiopréventifs	Sources alimentaires
Curcumine, flavonoides Catéchine Silymarine	Curcuma Thé artichaut
Acide caféique Capsaicine Anéthole	Propolis Piments rouges Fenouil Anis Coriandre
Emodine Résvératrol	Aloès Raisins rouges Arachides Baies
Lycopène	Tomates
Disulfure d'allyle, ajoène, alliine et allicine. Bêta-carotène Eugénol et isoleugénol	Ail Carottes Girofle
Gingérol	Gingembre
Sulforaphane	Légumes crucifères (chou, radis, navet…)
Génistéine	Soja
Acide ursolique	Romarin Basilique
Acide éllagique	Grenade

• Les Fruits secs, graines (par 100 gr) :

Fruits secs	énergie	Protéines	Lipides	Glucides	Fibres	Vitamines	minéraux	oligoélément
noisette	676 kcal	12.4gr	62.3gr	11gr	8.6gr	C, E, B1, B2, B6, B8, B3, B5	Ca, Cl, K, Mg, Na, P, S	Cu, Fe, F, Mn, I, Zn
Amandes	618 kcal	18.5gr	56.7gr	3.6gr	16.1gr	C, E, B1, B2, B6, B3, B5	Ca, Cl, K, Mg, Na, P, S	Cu, Fe, F, Mn, I, Zn
Noix	706 kcal	14.3gr	65.2gr	9.8gr	5.5gr	C, E, B1, B2, B6, B3, B5	Ca, Cl, K, Mg, Na, P, S	Cu, Fe, F, Mn, I, Zn
Noix de cajou	544 kcal	15.9gr	38.8gr	29gr	2.9gr	E, B1, B2, B6, B3, B8	Ca, Cl, K, Mg, Na, P, S	Cu, Fe, F, Mn, I , Zn
pistaches	567 kcal	16.6gr	48.6gr	11.4gr	10.4gr	C, E, K, B1, B2, B6, B3, B6	Ca, Cl, K, Mg, Na, P, S	Cu, Fe, F, Mn, I, Zn
arachides	617 kcal	27.3gr	50.6gr	8.6gr	10.7gr	E, B1, B2, B6, B9, B3, B5	Ca, Cl, K, Mg, Na, P, S	Cu, Fe, F, Mn, I, Zn
sésame	556 kcal	17.7gr	50.40gr	11.18gr	11.18gr	E, B1, B2, B6, K	Ca, Cl, Na, P	Mg
Graines de tournesols	618 kcal	23gr	50gr	19gr	3.8gr	B1, B2, B6, B9, E, B3, B5	Ca, K, Mg, P	Cu, Fe, Mn, I, Zn
Graines de courge	608 kcal	33gr	50gr	7gr		E	P, Ca, Ka, Mg, Se	Fe, Cu, Zn, Mn
Figues séchées	271 kcal	5.6gr	2.3gr	56.8gr	9.2gr	C, E, B1, B2, B6, B3, B5	Ca, Cl, K, Mg, Na, P, S	Cu, Fe, F, Mn, I, Zn
Dattes	292 kcal	2gr	0.5gr	68.8gr	8.2gr	C, E, B1, B2, B6, B3, B5	Ca, Cl, K, Mg, Na, P, S	Cu, Fe, F, Mn, I, Zn
Graines de lin	372 kcal	24.4gr	30.9gr		35gr	E, B1, B2, B6, K	Ca, Cl, K, Mg, P, S	Cu, Fe, F, Mn, I, Zn

3- Allaitement:

L'allaitement est associé, chez la mère, à une diminution du risque de cancer du sein, avant et après la ménopause.

Le rôle protecteur de l'allaitement vis-à-vis du risque de cancer du sein s'expliquerait par plusieurs mécanismes biologiques. Le principal serait la diminution des taux sanguins d'hormones sexuelles (œstrogènes, androgènes) pendant la période d'aménorrhée, réduisant ainsi, chez les femmes ayant allaité, leur exposition au cours de la vie à ces hormones, facteurs de risque connus du cancer du sein.

Par ailleurs, l'exfoliation importante du tissu mammaire au cours de la lactation et la mort cellulaire massive à la fin de l'allaitement du fait de l'involution de la glande mammaire contribuent à l'élimination des cellules potentiellement porteuses de lésions de l'ADN.

Chez les enfants qui ont été allaités, le risque de surpoids et d'obésité est diminué de manière probable. Si le bénéfice de l'allaitement vis-à-vis du risque de surpoids et d'obésité chez l'enfant était confirmé, ce serait un argument additionnel pour encourager l'allaitement dans un objectif de prévention des cancers.

L'allaitement diminue de manière convaincante le risque du cancer du sein chez la mère.

L'allaitement contribue de manière probable à diminuer chez les enfants allaités le risque de surpoids et d'obésité, eux-mêmes facteurs de risque de plusieurs cancers.

Étant donné la prévalence encore insuffisante de l'allaitement en France, il est important d'inciter les femmes enceintes à allaiter leur enfant.

Recommandations:

- Pour le bénéfice de la mère et de l'enfant, il est recommandé d'allaiter son enfant.
- Allaiter si possible de façon exclusive et idéalement jusqu'à l'âge de 6 mois.

III- Les facteurs suspectés mais non confirmés:

Plusieurs études dont des méta-analyses sont en cours pour valider la relation de causalité de certains produits:

1- Le lait et produits laitiers:

Selon les méta-analyses réalisées par le WCRF/AICR en 2007, la consommation de lait, spécifiquement, est associée de manière probable à une diminution du risque de cancer du côlon-rectum.

Aucune association, probable ou convaincante, n'a été rapportée entre la consommation de lait ou de produits laitiers et les autres localisations de cancers.

Par ailleurs, le calcium a un effet ambivalent sur le risque de cancer du côlon- rectum et de la prostate: la consommation de calcium diminue de manière probable le risque de cancer colorectal, tandis qu'une alimentation riche en calcium est associée de manière probable à un risque accru de cancer de la prostate.

En conclusion, chez l'homme et chez la femme, la consommation de lait et de produits laitiers est associée à une diminution de risque de cancer du côlon rectum. Cependant, chez l'homme, une consommation importante de lait et de produits laitiers, pouvant contribuer à des apports élevés en calcium, peut être indirectement associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate.

2- Mode de cuisson:

À ce jour, aucune étude épidémiologique n'indique une augmentation du risque de cancers liée à la consommation d'aliments préparés au four à micro-ondes.

Pour d'autres modes de cuisson, qui mettent en jeu des températures supérieures à 200°C (fritures, grillades, barbecue…), on dispose de données épidémiologiques limitées qui suggèrent une association entre consommation de viandes et poissons grillés ou cuits au barbecue et le risque de cancer de l'estomac. Cette association pourrait s'expliquer par des données issues d'études expérimentales: ces modes de cuisson,

lorsqu'ils sont mal contrôlés (température et/ou durée excessive, contact direct avec la flamme), augmentent les teneurs de certains aliments en composés potentiellement cancérogènes (ex. amines hétérocycliques, acrylamide).

3 - Les additifs:

Les additifs (édulcorants, conservateurs, colorants…) font l'objet d'une réglementation stricte ainsi que d'une surveillance régulière afin de détecter d'éventuels effets indésirables dus à leur consommation. En Europe, seuls les additifs qui figurent sur une liste positive sont autorisés. Aux doses utilisées dans l'alimentation, ils ne présentent pas de risque vis-à-vis du cancer. Si, à un moment donné, un additif alimentaire se révèle nocif pour la santé, il est retiré du marché. L'organisme public chargé de contrôler la présence d'additifs dans les produits alimentaires est la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF).

4- Les résidus des pesticides:

Il s'agit ici des pesticides contenus dans l'alimentation et non des expositions professionnelles, environnementales ou domestiques (risque associé à l'inhalation ou au contact de pesticides).

Les études démontrant l'effet protecteur des fruits et légumes vis-à-vis des cancers (cf. chapitre Fruits et légumes) sont menées sur les consommations réelles donc avec éventuellement la présence de résidus de pesticides sur les végétaux. Jusqu'à présent, dans les études publiées, la consommation de fruits et légumes n'a pas été associée à une augmentation du risque de cancers.

De plus, la teneur des aliments en résidus de pesticides fait l'objet d'une réglementation stricte et de contrôles réguliers.

En pratique, laver les fruits et légumes et peler ceux qui s'y prêtent limite l'ingestion de pesticides résiduels.

Conclusion:

Les résultats des études épidémiologiques, cliniques et expérimentales mettent en évidence l'existence de facteurs alimentaires, nutritionnels ou du mode de vie qui influencent le risque de divers cancers.

Le consensus scientifique actuel et le niveau de preuve dont on dispose permettent de traduire ces connaissances en recommandations pour la population générale.

Aussi il est possible et nécessaire de promouvoir les facteurs de protection et de sensibiliser aux facteurs de risque nutritionnels afin de contribuer à la prévention des cancers.

Au-delà de la prévention des cancers, la plupart de ces recommandations peuvent participer à la prévention d'autres pathologies chroniques et, dans ce sens, elles contribuent à l'objectif général du PNNS qui est d'améliorer l'état de santé de la population en agissant sur le déterminant majeur que représente la nutrition.

Références :

1. Raude J. La place de la viande dans le modèle alimentaire français. Cah Nutr Diét, 2008 ; 43: 1S19- 1S28.
2. Allonier C., Dourgnon P., Rochereau T. Enquête sur la santé et la protection sociale 2006. Institut de recherche et documentation en économie de la santé, 2008, 238 p.
3. Bergstrom A., Pisani P., Tenet V., et al. Overweight as an Avoidable Cause of Cancer in Europe. Int J Cancer, 2001 ; 91: 421-30.
4. Obesity and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. N Engl J Med, 2003; 348: 1625-38.
5. Lioret S., Touvier M., Dubuisson C., et al. Trends in Child Overweight Rates and Energy
6. Insee. Enquête décennale de santé 2002-2003. Insee, 2006.

7. Inserm, TNS Healthcare Sofres, Roche. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité (ObEpi 2006). Roche, Neuilly-sur-Seine, 2006, 52 p.

8. Latino-Martel P., Barrandon E., Druesne-Pecollo N. et al. Corpulence et risque de cancer. Obésité, 2008 ; 3: 61-65.

9. Baan R., Straif K., Grosse Y, et al. Carcinogenicity of Alcoholic Bevera-ges. Lancet Oncol, 2007 ; 8: 292-3.

10. Le rôle du milieu social dans les usages de substances psychoactives des hommes et des femmes, in Hommes et femmes, Regards sur la parité, Pa-ris, Insee, 2008, p. 65-82.

11. Institut National du Cancer/Réseau NACRe. Alcool et risque de cancers. État des lieux des données scientifiques et recommandations de santé publique. Collection Rapports & synthèses. INCa, Boulogne- Billancourt, 2007, 58 p.

12. Drogues à l'adolescence en 2005 - Niveaux, contextes d'usage et évolu-tions à 17 ans en France - Résultats de la cinquième enquête nationale E-SCAPAD. OFDT, Paris, 2007, 77 p.

13. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol 2004. WHO, Geneva, 2004, 88 p.

14. Blondel B., Supernant K., du Mazaubrun C., et al. Enquête nationale péri-natale 2003 : situation en 2003 et évolution depuis 1998. Inserm, Paris, 2005, 39 p.

15. Direction générale de la santé, Société française de pédiatrie. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. Coll. Les Synthèses du Programme national nutrition santé, ministère de la Santé, des Solidarités et de la Famille, 2005, 67 p.

16. Afssa. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e é-dition. Tec & Doc, Paris, 2001, 650 p.

17. Antioxidant Supplements for Prevention of Mortality in Healthy Partici-pants and Patients with Various Diseases. Cochrane Database Syst Rev, 2008 ; 2: CD007176.

18. Hebel P, CREDOC. Comportements et consommations alimentaires en France (CCAF 2004). Tec & Doc, Paris, 2007, 120 p.

19. Omenn GS., Goodman GE., Thornquist M., et al. Effects of a Combina-tion of Beta- Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. N Engl J Med, 1996 ; 334:1150-5.

20. Paolini M., Abdel-Rahman SZ., Sapone A., et al. ®-Carotene: a Cancer Chemopreventive Agent or a Co-carcinogen? Mutat Res, 2003; 543: 195-200.

21. Touvier M., Kesse E., Volatier JL., et al. Dietary and Cancer-related Be-haviors of Vitamin/mineral Dietary Supplement Users in a Large Cohort of French Women. Eur J Nutr, 2006 ; 45: 205-14. Références

22. Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Résultats de l'étude INCA2: évolution des consommations alimentaires depuis INCA1. Afssa, Maisons- Alfort, 2006.

23. Druesne-Pecollo N., Latino-Martel P., Hercberg S. Prévention nutrition-nelle des cancers axée sur les comportements alimentaires. Réalités en nutrition, 2007; 4, 31-36.

24. Eberhardt MV., Lee CY., Liu RH. Antioxidant Activity of Fresh Apples. Nature, 2000; 405: 903-904.

25. Hebel P., CREDOC. Comportements et consommations alimentaires en France (CCAF 2004). Tec & Doc, Paris, 2007, 120 p.

26. INRA. Les fruits et légumes dans l'alimentation, enjeux et déterminants de la consommation. Expertise scientifique collective. INRA, Paris, 2007, 374 p.

27. Liu RH. Potential Synergy of Phytochemicals in Cancer Prevention: Mechanism of Action. J Nutr, 2004 ; 134, 3479S-3485S.

Cancers du nasopharynx

N. Bouih, N. Bourhim, S. Tachfine, A. Bouih, M. El Morchid
A. Hessissen **, M. Karkouri ***
Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
** Clinique Al Farabi, Casablanca
*** Service d'anatomo-pathologie, Centre Hospitalier Ibn Rochd, Casablanca

Introduction

Le cancer du cavum (NPC ou nasopharyngeal carcinoma) est remarquable de par sa répartition géographique, sa pathogénie liée à un virus, son type histologique souvent indifférencié.

Non résécable vu sa proximité avec la base du crâne et différents organes nobles, son traitement repose sur la radiothérapie associée à la chimiothérapie mais plusieurs questions persistent quant au meilleur schéma thérapeutique.

I- Rappels anatomiques

A- Siège

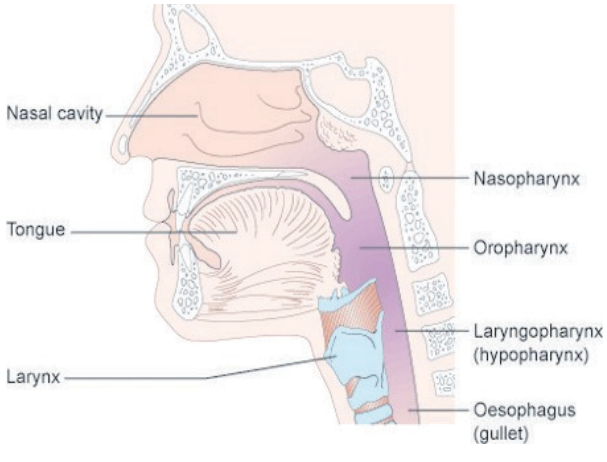


Schéma issu de" Decision Making in Radiation Oncology"

Le nasopharynx est une cavité cuboïde impaire et médiane. Il est situé en arrière des fosses nasales, sous le corps du sphénoïde, au-dessus de l'oropharynx et en avant des 2 premières vertèbres cervicales. Il mesure 4 à 5. 5 cm de long, 2. 5 à 3. 5 cm de diamètre antérieur/ postérieur et approximativement 4 cm de hauteur.

Le cavum s'ouvre en avant sur les fosses nasales à travers les choanes postérieures qui sont séparées par le septum nasal. Il comprend :

- Une paroi postérieure à hauteur des 2 premières vertèbres cervicales qui se poursuit par le toit
- Un toit qui est formé par le sphénoïde, la base de l'occiput et l'arc antérieur de l'atlas
- Deux parois latérales musculo-aponévrotiques, avec l'orifice tubaire et la fossette de Rosenmüller (appelée aussi récessus pharyngé latéral) qui constitue une niche immédiatement au-dessus et derrière des orifices des trompes d'Eustache. C'est le siège le plus fréquent des cancers du nasopharynx
- Une paroi inférieure, constituée par la face supérieure du voile du palais qui s'ouvre sur l'oropharynx.

B- Rapports

Les rapports du cavum permettent d'expliquer la symptomatologie de ce cancer.

- Rapports Antérieurs :

» principalement avec les choanes et les fosses nasales

» indirectement : avec les sinus maxillaires, l'éthmoïde et les orbites

- Rapports postéro-supérieurs :

» Directement avec la base du crâne :

» Corps du sphénoïde, apophyse basilaire de l'occipital et le corps des deux premières vertèbres

» Indirectement :

- Fosse cérébrale moyenne, sinus caverneux et les nerfs V, VI,
- Fosse cérébelleuse et le tronc cérébral

• Rapports latéraux :

» Directement :

- La trompe d'Eustache dont l'orifice s'ouvre directement dans le nasopharynx
- La fossette de Rosen Muller

» Indirectement : espace maxillo-pharyngé où cheminent les axes carotidiens et jugulaires

• Rapports inférieurs :

» En avant : le voile du palais

» En arrière et latéralement : les piliers postérieurs de la loge amygdalienne.

C- Vascularisation

La vascularisation artérielle provient d'une branche directe et de 2 branches indirectes de la carotide externe. Se sont :

- L'artère ascendante pharyngée et des branches de l'artère maxillaire
- L'artère du canal ptérygoïdien (canal vidian)
- L'artère sphéno-palatine

Le drainage veineux se fait via le plexus pharyngé, qui communique avec le plexus ptérygoïde en haut et la veine jugulaire interne en bas. Le plexus pharyngé communique aussi avec les veines de l'orbite à travers la veine ophtalmique inférieure.

D- Drainage lymphatique :

Le nasopharynx a un réseau lymphatique très riche surtout au niveau du toit et au niveau des parois postérieures et latérales.

Le drainage se fait à travers 3 réseaux :

- Un des réseaux passe depuis le mur pharyngé latéral jusqu'aux ganglions parapharyngés et les ganglions rétrostyliens. Le plus haut est le ganglion rétropharyngé de Rouvière (le plus fréquemment atteint)
- Depuis les ganglions parapharyngés, le drainage se fera vers les niveaux II et III ou
- Directement vers le groupe V

Le drainage se fera ensuite vers le groupe IV. L'atteinte ganglionnaire est volontiers bilatérale. L'atteinte du niveau Ia et Ib est rare. Les ganglions parotidiens peuvent être atteints via les lymphatiques de la trompe d'Eustache.

II- Epidémiologie

A- Incidence et fréquence

Le cancer du rhinopharynx est considéré comme rare par rapport aux autres localisations. En 2018, d'après l'International Agency of Research on Cancer ont été diagnostiqués 129000 nouveaux cas soit 0,7% de tous les cancers. Ila une répartition endémique inhomogène. Il peut être diagnostiqué dans plusieurs pays des 5 continents. Pourtant, on distingue trois types de régions à risque :

- Les régions à haut risque sont principalement le sud de la Chine, l'Asie du Sud – Est, le Groenland et les Inuits avec une incidence de 20 à 30/ 100 000 ha. Il représente dans ces pays le premier cancer ORL. D'après les données de l'IARC (International Agency for Research on Cancer), 80 000 nouveaux cas de NPC ont été diagnostiqués en 2002 à travers le monde avec 50 000 décès dont 40% de chinois.
- Les régions à risque intermédiaire sont le nord est de l'Afrique et le pourtour méditerranéen avec une incidence de 5 à 7 / 100 000 ha.
- Au Maroc, le registre du cancer de 2007 rapporte une incidence standardisée sur la population Marocaine de 3,2 / 100 000 ha pour les hommes et de 1,4 / 100 000 ha pour les femmes. La province de Nador semble être la plus touchée
- Les régions à risque faible sont l'Europe, le Japon, l'Amérique du Nord et l'Océanie. L'incidence n'y est que de 0,1 à 0,2 / 100 000 ha. La majeure partie des patients diagnostiqués dans ces pays provient de la population immigrée issue des régions à haut risque et risque intermédiaire.

Il est à noter que l'incidence du cancer du nasopharynx a nettement baissé ces dernières décades avec - 1 à 5 % par an, même dans les régions endémiques.

B- Age/ Sexe

L'incidence du NPC est plus élevée chez l'homme avec un sex-ratio de 2 à 3. Cette prédominance masculine est retrouvée à la fois dans les zones à haut et faible risque.

Par contre, la distribution en fonction de l'âge est différente selon la zone d'incidence. Ainsi, dans les pays à faible risque, l'incidence augmente avec l'âge. De même dans les zones à haut risque, l'incidence augmente après 30 ans avec un pic à 40 – 59 ans puis diminue.

Il a été observé dans les zones à risque intermédiaire 2 pics de fréquence : un chez les adolescents et les jeunes adultes et l'autre vers 60 ans.

C- Facteurs de risque

L'incidence du NPC reste élevée parmi les chinois qui ont émigré dans les autres pays d'Asie ou en Amérique du nord, mais elle reste moins élevée chez les chinois nés en Amérique du Nord par rapport à ceux nés au sud de la Chine. Cela suggère qu'il existerait des facteurs génétiques, ethniques et environnementaux.

1- Facteurs génétiques

Le cancer du cavum a certainement une prédisposition génétique comme en témoignent les nombreuses études qui ont montré la présence chez des patients porteurs de cancer du cavum de plusieurs altérations génétiques surtout celles qui touchent les gènes suppresseurs de tumeur (délétion du bras court du chromosome 3, mais aussi du chromosome 9,11, 13, 14)

• Profil HLA particulier :

En chine HLA-A2, B14, B16 A11, B13, B22 (Goldsmithl2002)

Au Maroc A10, B18, B13 A9 (Dardari 2001) Au Etats-Unis B5 A2, A4 (Burt 1987)

• Présence de cas familiaux

La recherche de cancers latents dans la fratrie des malades atteints de NPC semble justifiée tout au moins dans les régions à haute incidence. Une étude de HONG KONG rapporte un risque 20 fois plus élevé pour les parents du premier degré.

Le caractère ethnique est souligné par le fait qu'en région à haut risque telle que le sud de la Chine, certaines ethnies sont entièrement préservées et d'autres présentent une forte incidence (province du Guangdong)

2- Le virus lymphotrope d'Epstein Barr (EBV)

Le virus d'Epstein-Barr est un virus à ADN du groupe de Herpes

C'est en 1966 que des Anticorps (Ac) anti EBV ont été détectés par Old dans le sérum de patients atteints de NPC. D'autres études ont montré des taux d'Ac anti- EBV significativement élevés dans les NPC quelque soit la race ou la zone d'endémie, comparés à la population contrôle.

Dans une étude prospective, il a été démontré qu'un taux élevé d'Ig A anti VCA (Viral Capside Antigen) et d'Ac anti EBV ADN étaient des marqueurs spécifiques de NPC dans les zones à forte incidence.

Approximativement 90% des patients adultes atteints de carcinome indifférencié du cavum (UCNT) de part le monde ont une sérologie EBV positive. La majorité des patients atteints de NPC ont des taux élevés d'Ac anti EBV surtout les Ig A. Ainsi, la mesure du taux d'IgA anti EBV est un moyen de détection précoce du cancer du nasopharynx.

L'infection par EBV pourrait être un agent initiateur dans le développement du cancer (Pathmanathan 1995). Une récente hypothèse avance que l'EBV joue un rôle prépondérant dans la transformation des cellules épithéliales du nasopharynx en cellules invasives cancéreuses (Lo 2004). Si l'infection par EBV précède la multiplication du clone des cellules malignes (Raab Traub 1986), l'EBV contribuerait à la pathogénie entière du cancer du nasopharynx.

3- Facteurs liés à l'environnement

a- Facteurs alimentaires

Le carcinogène le plus incriminé est le Nitrosamine et son précurseur. Il est contenu dans les aliments séché et salé (surtout le poisson). Dans différentes populations, le risque relatif de développer un NPC chez les personnes qui consomment du poisson séchés et salés quotidiennement est de 1. 8 à 7. 5 comparé à ceux qui n'en consomment pas ou très

peu. Ce risque augmente jusqu'à 37. 7 chez les personnes qui en consomment depuis la petite enfance.

b- Tabac

Plusieurs études prospectives ont révélé une relation entre tabagisme chronique et NPC de type carcinome épidermoïde. Ce risque augmente avec le nombre de paquet/ années tout en restant inférieur à celui du cancer du poumon et du larynx.

c- Médecine traditionnelle chinoise

L'utilisation de médecine traditionnelle chinoise est associée à une augmentation de 2 à 4 fois du risque de NPC. Ces substances activeraient l'EBV latent.

d- Exposition professionnelle

Une méta-analyse de plus de 30 études épidémiologiques a démontré que l'exposition au formaldéhyde était associée au NPC (Partanen 1993). En 1995, le formaldéhyde est considéré comme un facteur étiologique possible de NPC par IARC.

III- Anatomie pathologie

La majorité des cancers du cavum ou NPC proviennent de l'épithélium (80 à 99%) et sont des carcinomes.

A- Microscopie

1- Les carcinomes

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe les carcinomes du nasopharynx en 2 types :

Les carcinomes non kératinisants. Ces derniers sont subdivisés en carcinomes non kératinisants différenciés et carcinomes non kératinisants indifférenciés (correspondant au fameux carcinome indifférencié du nasopharynx ou undifferencied carcinoma nasopharyngeal type (UCNT). La distinction entre carcinome non kératinisant différencié et indifférencié est optionnelle, vu qu'elle n'a aucune répercussion significative, ni clinique ni pronostique, les deux sous-types partageant le même pronostic. En réalité, il a été prouvé que les 2 formes sont intimement liées et co-existent souvent dans une même tumeur. Une variante morphologique du carcinome non kératinisant est le carcinome lympho-épithélial, qui comporte une stroma-réaction très riche en lymphocytes.

Les carcinomes non kératinisants sont de meilleur pronostic et sont toujours associés à l'EBV, tandis que le virus est absent dans les carcinomes épidermoïdes kératinisants sauf dans les zones endémiques où il est présent.

Les carcinomes non kératinisants, notamment de type lympho-épithélial, peuvent présenter au microscope optique des similitudes avec certains lymphomes malins, d'où la nécessité de réaliser une étude immuno-histochimique. Les carcinomes non kératinisants expriment les pan-cytokératines (KL1 ou AE1/AE3 ou MNF-16) et les cytokératines de haut poids moléculaire (cytokératine 5/6). Ils n'expriment habituellement ni la cytokératine 7, ni la cytokératine 20.

La recherche de l'EBV peut se faire par immunohistochimie dans les carcinomes non kératinisants, grâce à la recherche de LMP-1, positive dans 30 à 40% des cas, mais, surtout par hybridation in situ, plus fiable, utilisant la sonde EBER. La recherche d'EBV par PCR n'est pas recommandée car les lymphocytes EBV-positifs peuvent donner de faux positifs.

Plus rarement, on peut avoir des carcinomes épidermoïdes de type basaloïde, des adénocarcinomes ou encore des carcinomes adénoïdes kystiques.

2- Autres tumeurs malignes :

Beaucoup plus rarement, on peut voir des lymphomes, hodgkiniens, exceptionnels, ou non hodgkiniens. Ces derniers peuvent être des lymphomes diffus à grandes cellules B (surtout en Occident) ou des lymphomes de type T/NK extraganglionnaires ou des lymphomes T périphériques (surtout en Asie).

Enfin, quelques chordomes ont été décrits au niveau du nasopharynx.

B- Modalité d'extension

1- Extension locale :

Le nasopharynx est un espace avec peu de barrière anatomique à proximité de multiples organes nobles.

L'extension se fera de proche en proche à travers des voies bien établies qui dépendent de la paroi atteinte initialement.

• Extension antérieure :

L'extension se fera vers la fosse nasale à travers les choanes. L'extension vers la partie postérieure du sinus éthmoïdal et du sinus maxillaire est possible mais peu fréquente. Une atteinte de l'orbite peut se retrouver dans les tumeurs localement évoluées.

• Extension supérieure et postérieure :

En haut et en arrière la tumeur peut envahir et détruire la base du crâne, le sinus sphénoïde et le clivus. La multitude des trous de la base du crâne constitue autant de portes d'entrée pour le crâne. Ainsi, la tumeur peut atteindre le sinus caverneux et envahir les nerfs II à VI à travers le foramen lacerum qui est situé juste au-dessus de la fossette de Rosenmüller. La tumeur peut aussi atteindre le sinus caverneux et l'os pétreux temporal à travers le foramen ovale. L'extension postérieure peut envahir directement les muscles prévertébraux, souvent vue sur IRM.

• Extension inférieure :

L'extension vers le bas se fera vers l'oropharynx, atteignant ainsi les piliers et la loge amygdalienne. L'atteinte directe du voile est plus rare. Lors de tumeur localement évoluée, la première vertèbre cervicale peut être touchée.

• Extension latérale :

L'atteinte de l'espace parapharyngé et du muscle tenseur du palais peut survenir tôt et est fréquemment retrouvée sur les IRM. Elle peut donner lieu à une atteinte directe ou une compression par une adénopathie rétropharyngée des nerfs XII, IX, XI et des nerfs sympathiques cervicaux. L'invasion des muscles ptérygoïdes puis la compression ou l'invasion de l'artère carotide interne se voient lors de stades assez évolués.

2- Extension lymphatique

Le NPC est un cancer très lymphophile, l'atteinte des ganglions homolatéraux est retrouvée dans 85 à 90% des cas, l'atteinte ganglionnaire bilatérale se voit dans 50%. L'atteinte des ganglions rétropharyngés latéraux et postérieurs survient tôt dans l'histoire du NPC.

L'atteinte des niveaux II et de la partie supérieure du niveau V est aussi fréquente. Puis, l'atteinte se fera vers le bas. Chez les patients ayant une maladie ganglionnaire extensive, on peut retrouver des adénopathies sous-mentonnières et occipitales (qui sont rarement retrouvées d'emblée) suite à une obstruction des canaux lymphatiques. Des métastases ganglionnaires médiastinales peuvent survenir lors d'atteinte sus claviculaire. Ainsi, les niveaux II à V sont automatiquement pris dans les champs d'irradiation.

Distribution des atteintes ganglionnaires dans le NPC

Nodales sites	Percentage (Ng et al. 2004)	Percentage (Mao et al. 2008)
Retropharyngeal nodes	82	86,4
Level I nodes	a:- b: 2,2c	a:0 b:3. 1
Level II nodes	95,5	a:42,7 b:65
Level III nodes	60,7	28,8
Level IV nodes	34,8	7,1
Level V nodes	27	11,1
Supraclaviculair nodes	22,5	3,9
Level VI nodes	2,2	-
Level VII nodes	1,1	-
Parotid nodes	3,4	-
Mediastinal nodes	4,5	-
abdominal nodes	3,4	
retrostyloid nodes	-	0

Issu de « Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management » J. J. Lu, J. S. Cooper, A. W. M. Lee.

- Etude basée sur les résultats d'IRM et PET au 18 FDG, à propose de 101 patients

- Etude sur les résultats d'IRM de 924 patients

3- Extension hématogène :

Les métastases sont retrouvées chez 3% des patients nouvellement diagnostiqués et peuvent survenir chez 18 à 50% des patients durant leur maladie.

Le risque d'atteinte métastatique est corrélé à la présence d'adénopathies volumineuses notamment sus-claviculaires.

L'os est le premier site métastatique. Les atteintes hépatiques et pulmonaires sont fréquentes.

IV- Diagnostic

A- Diagnostic positif

1- Circonstances de découverte

La situation du cavum et les modalités d'extension expliquent la symptomatologie qui est souvent tardive et trompeuse. Elle est souvent en rapport avec l'envahissement des organes de voisinage.

Ainsi le patient peut présenter les symptômes plus ou moins associés:

- Un syndrome ganglionnaire
- Un syndrome otologique
- Un syndrome rhinologique
- Un syndrome neurologique
- Signes dus à l'envahissement métastatique

a- Syndrome ganglionnaire

La présence d'une masse cervicale est le symptôme le plus fréquent des NPC, elle représente le mode de début dans 40% des cas et est retrouvée chez 87% des patients.

Ce sont des adénopathies de type métastatiques: dures, infiltrantes, peu ou pas sensibles, en général hautes et postérieures rétro mandibulaires, sous digastriques, spinales et jugulo-carotidiennes.

b- Syndrome otologique

Souvent unilatéral, il représente 25% des motifs de première consultation.

Ces signes sont en rapport avec l'obstruction de la trompe d'Eustache directement par la tumeur. Il peut s'agir d'une hypoacousie de transmission, une sensation de plénitude de l'oreille, donnant l'aspect d'une otite séromuqueuse unilatérale chez un patient adulte, qui doit interpeller le praticien et lui faire pratiquer une rhinoscopie .Des bourdonnements voire des otalgies ou même l'aspect d'une otite moyenne aigue peuvent être vus

c- Syndrome rhinologique

Représentant 20 % des motifs de première consultation, il est en rapport avec l'envahissement antérieur des choanes et des fosses nasales. Il s'agit d'une obstruction nasale uni ou bilatérale d'apparition progressive,chronique et permanente, des épistaxis uni ou bilatérales, une rhinorrhée purulente ou une voie nasonnée ;

d- Syndrome neurologique

Révélateur dans 10% des cas. Il est du à :

- Un envahissement des nerfs crâniens par extension tumorale à travers la base du crâne: se sont les nerfs II (amaurose) III (ptosis), V (névralgie trigéminale) ou ophtalmoplégie complète (atteinte du III, IV et V).
- Un envahissement par les adénopathies rétropharyngées latérales dans l'espace rétro-parotidien : troubles de la déglutition et ou respiratoire (atteinte du IX et X), changement du goût au niveau de la base de langue (IX), hémiparésie du voile du palais, paralysie et atrophie des muscles trapèzes et sternocléidomastoïdiens (XI) et paralysie unilatérale de langue (XII).

Ces signes peuvent accompagner un syndrome de Claude Bernard Horner par atteinte du sympathique cervical.

D'autres symptômes peuvent être retrouvés comme la douleur qui peut être due à une compression du V ou de ses branches ou une lyse osseuse de la base. La dysphagie est due à une atteinte de l'oropharynx. Un trismus peut résulter de l'envahissement des muscles ptérygoïdes ou des branches motrices du V et une protrusion orbitaire en cas d'atteinte de l'orbite postérieure.

2- Examen clinique

• Examen ORL complet

L'OTOSCOPIE sous microscope revêt une grande importance à la recherche de signes otologiques unilatéraux notamment une otite séromuqueuse , qui doivent pousser à vérifier systématiquement le rhino-pharynx

L'examen comprend une RHINOSCOPIE , facilitée par l'utilisation sous anesthésie locale, de fibroscope par voie nasale ou par voie buccale. Il permet de visualiser la tumeur et de préciser sa taille ainsi que ses extensions dont les limites sont reportées sur un schéma. Des biopsies seront réalisées pour préciser la nature de la tumeur. La rhinoscopie postérieure sera réalisée en cas d'obstruction bilatérale des fosses nasales. L'examen ORL sera complété par l'étude de l'oropharynx à la recherche d'une extension tumorale et par l'évaluation de l'état auditif et bucco-dentaire.

• Examen des aires ganglionnaires:

Précise : l'extension ganglionnaire cervicale, le nombre, la taille, le siège, la consistance des adénopathies et leur mobilité par rapport à la peau et aux gros vaisseaux

- Examen des paires crâniennes et examen ophtalmologique : avec étude de l'oculomotricité, fond d'œil, et champs visuel.
- Examen général, à la recherche de signes suggérant des métastases à distance (examen pleuro-pulmonaire, abdominal et locomoteur).

3- Examens paracliniques

a- IRM cavum et cervicale: examen de choix Elle est meilleure que la TDM pour préciser

l'envahissement médullaire, des tissus mous, périnerveux, rétropharyngé et intracrânien. C'est l'examen de choix pour stadifier les tumeurs du nasopharynx. D'autre part, les nouvelles techniques d'irradiation nécessitent une délinéation précise de la tumeur que seule l'IRM peut offrir.

b- TDM du cavum et cervicale:

elle précise le siège de la tumeur et son extension aux structures de voisinage: orbitaires, endocrâniennes, parapharyngées et de la base du crâne.

B- Diagnostics différentiels

• Chez l'adulte

Il peut s'agir

- D'un kyste,
- D'un polype solitaire de Killian,
- D'une tuberculose ou
- D'une sarcoïdose.

La biopsie confirmera le diagnostic dans tous les cas.

• Chez l'enfant ou l'adolescent

Il peut s'agir

- D'une hypertrophie adénoïdienne
- Ou d'un angiofibrome.

La tomodensitométrie injectée suivie d'une artériographie précisera le diagnostic, la localisation et la vascularisation de l'angiofibrome dont la biopsie peut être dangereuse.

V - Bilan d'extension et pré-thérapeutique

A- Bilan général du cancer

Le bilan pré-thérapeutique recommandé comprend :

- Examen clinique complet
- IRM ORL et du cou à défaut TDM
- PET SCAN : Plus sensible que la TDM et la scintigraphie osseuse dans la détection des métastases à distance, il prend de plus en plus de place dans le bilan d'extension du NPC.
- Scanner thoracique et abdominal
- Scintigraphie osseuse
- Bilan biologique comprenant une numération formule sanguine, un bilan urinaire et une étude de la fonction hépatique
- Sérologie anti EBV comprenant IgA antiviral capside antigène (anti VCA) facultatif

B- Bilan de l'hôte

- Bilan cardiaque ECG FEV, hépatique, rénal, NFS, ionogramme

C- Soins dentaires, et confection de gouttières fluorées avant de démarrer le traitement

VI- Classification

American joint committee on cancer (AJCC) TNM Staging system for the pharynx (8th ed. , 2016)

T : La tumeur primitive du nasopharynx

TX : La tumeur primitive ne peut être évaluée

To : la tumeur primitive n'est pas identifiée mais il existe un envahissement ganglionnaire cervical à l'EBV

T1 : tumeur confinée au nasopharynx, ou s'étendant à l'oropharynx et / ou la cavité nasale sans extension parapharyngée

T2 : tumeur avec extension parapharyngée et/ou tissus mous adjacents (muscles ptérygoïdiens médial et/ou latéral, muscles prévertébraux)

T3 : tumeur envahissant les structures osseuses (base du crâne , vertèbres cervicales, apophyses ptérygoïdiennes) et / ou des sinus paranasaux,

T4 : tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, de la glande parotide et/ou infiltration vers la surface latérale du muscle ptérygoïdien latéral

N : Les ganglions lymphatiques régionaux

La particularité du type indifférencié et l'impact pronostique de ganglion lymphatique, diffère de ceux des autres tumeurs de la tête et du cou ce qui justifie l'utilisation d'un système de N classification différente

Nx : les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués

No : aucun ganglion lymphatique régional métastatique

N1 : atteinte cervicale unilatérale et /ou rétropharyngée uni/bilatérale, < 6cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde

N2 : atteinte cervicale bilatérale ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde

N3 : métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm et / ou extension en-dessous du rebord inférieur du cartilage cricoïde

M : Métastase

Mo : pas de Métastase

M1 : Métastase

Classification en stades

STADE I	T1	No	Mo
STADE II	To T1 T2	N1 N1 No-N1	Mo Mo Mo
STADE III	To	N2	Mo
	T1	N2	Mo
	T2	N2	Mo
	T3	No-N1 - N2	Mo
STADE IVA	T4 Any T	AnyN N3	Mo Mo
STADE IVB	AnyT	Any N	Mo

VII- Traitement

A- Moyens

1- Radiothérapie

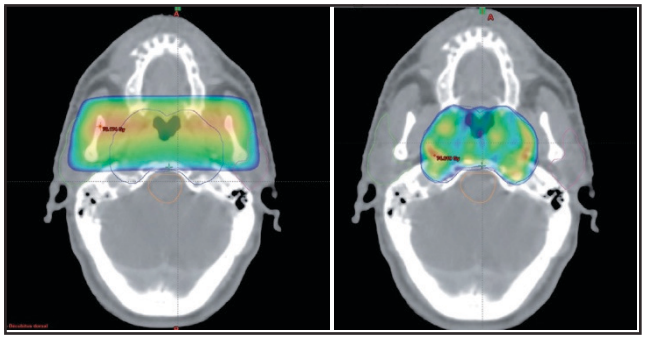
Vu la situation anatomique du nasopharynx et l'atteinte ganglionnaire fréquente rétropharyngée, la radiothérapie constitue le pilier du traitement du cancer du nasopharynx. D'autre part, cette tumeur est radiosensible.

a- Radiothérapie externe

De part la proximité des organes à risque, la radiothérapie conformationnelle est souvent responsable de séquelles invalidantes , parfois graves dans le traitement des tumeurs localement évoluées. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) avec ou sans arcthérapie a rapidement été utilisée pour irradier les NPC, offrant la possibilité de délivrer une dose élevée dans la tumeur, voire de réaliser une escalade de dose, tout en épargnant les organes à risques. Les avantages de cette technique en terme de couverture du volume cible, de contrôle local (92 à 100%), et d'amélioration de la qualité de vie ont été démontrées pour les patients tous stades confondus, et ce par des études rétrospectives, prospectives ainsi que par des essais randomisés. Cette technique s'est imposée comme un standard dans le traitement des NPC.



masque thermoformé durant le scanner



légende des photos surlignés en jaune

Distribution de dose (95% de la dose prescrite) chez le même patient, avec une technique 3D à gauche et en IMRT avec arcthérapie à droite.

Actuellement, il existe un intérêt grandissant à l'utilisation de la protonthérapie ou l'hadronthérapie par ions carbone dans le traitement des NPC afin d'améliorer encore plus le contrôle local grâce à l'absorption totale du faisceau d'irradiation dans la tumeur et une dose sortante minimale (pic de Bragg). Plusieurs études de traitement par IMPT (Intensity-modulated proton therapy) et IMCT(Intensity -modulated carbon therapy) sont en cours, les résultats préliminaires sont encourageants.

2- Préparation du patient

» Arrêt de l'intoxication alcoolo-tabagique

» Mise en état de l'état bucco-dentaire

» Solution alcaline et antiseptique sans alcool pour bain de bouche

» Confection de gouttières fluorées

a.1- Position / Contention

» Patient en décubitus dorsal, cale sous la tête

» Contention par un masque thermoformé prenant si possible les épaules

a.2- Volumes cibles

» Un scanner dosimétrique sera réalisé en position de traitement, l'épaisseur des coupes sera de 3mm ou moins. Une fusion IRM/ TDM est recommandée pour une meilleure définition de l'extension tumorale (Emami 2003)

» GTV N et T : correspond à la tumeur et les adénopathies visualisées sur l'examen clinique et sur le couple TDM/ IRM.

» CTV à haut risque : correspond au GTV T et N avec une marge de 3 à 5 mm. Cette marge peut être réduite à 0 – 2 mm si le GTV T est proche d'un organe à risque critique.

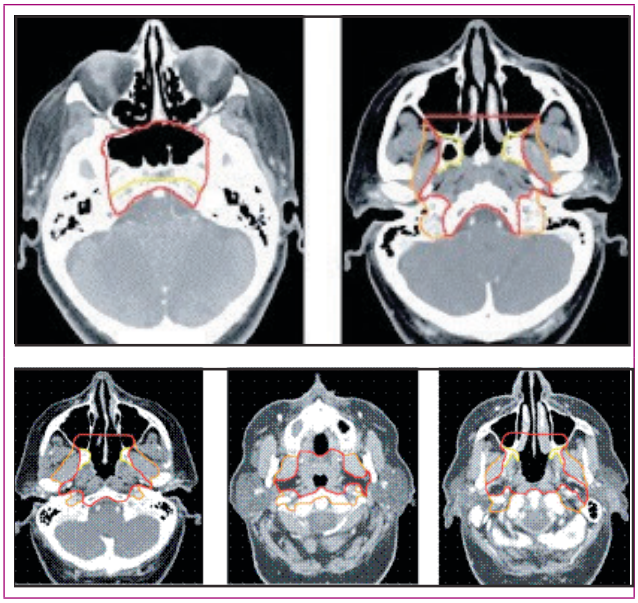
» CTV à bas risque

CTV N : comprend les rétropharyngés ainsi que niveaux II , III et Va. Le niveau Ib homolatéral sera pris si atteint ou atteinte du niveau IIa atteint >3mm ou plus du 1/3 de la fosse nasale, palais mou. Les niveaux IV et Vb seront omis si No

CTV T : GTV T + 10 mm comprenant le nasopharynx en totalité, la moitié ou 1/3 du clivus si non envahi sinon en totalité, les espaces parapharyngés, les fosses ptérygoïdes, la moitié inférieure du sinus sphénoïdal, l'étage moyen de la base du crâne, l'espace parapharyngé et les fosses ptérygo- maxillaires, la partie postérieure des fosses nasales et des sinus maxillaires. Le tableau résume les différents CTV à bas risque de différents auteurs.

	RTOG 0225 [7]	RTOG 0615 [8]	NRG HN001 [15]	PYNEH/HKU [9]	China [16]	AIRO [17]	Current
High dose clinical target volume (CTVp1)							
Margin from GTVp	GTVp + 5 mm	GTVp + 5 mm	GTVp + 3 mm	GTVp + 5 mm + whole NP	GTVp + 5–10 mm + whole NP	GTVp + ≥5 mm (can be 0–1 mm if anatomical barriers are present)	GTVp + 5 mm (±whole NP)
Minimal margin if tumour in close proximity to critical OARs	GTVp + 1 mm	GTVp + 1 mm	GTVp + 0 mm	GTVp + 1–2 mm	Not stated	Not stated	GTVp + 1 mm
High dose clinical target volume (CTVn1)							
Margin from GTVn	GTVn + 5 mm	GTVn + 5 mm	GTVn + 3 mm	GTVn(RP) + 5 mm GTVn (cervical) + 5–10 mm	GTVn(RP) + 5–10 mm GTVn (cervical) + 2–5 mm → PTV directly	Not stated	GTVn + 5 mm (consider 10 mm if ECE)
Intermediate dose clinical target volume (CTVp2)							
Margin from GTV	GTVp + 10 mm + whole NP	GTVp + 10 mm + whole NP	GTVp + 8 mm + whole NP	GTVp + 10 mm	GTVp + 5–10 mm	GTVp + ≥10 mm margin + whole NP (caudal border at soft palate)	GTVp + 10 mm + whole NP
Nasal cavity – Posterior part	1/3	1/3–1/4	1/4	1/3	5 mm from choana	1/3–1/4	At least 5 mm from choana
Maxillary sinuses – Posterior part	1/3	1/3–1/4	1/4	1/3	5 mm from posterior wall	1/3–1/4	At least 5 mm from posterior wall
Posterior ethmoid sinus	Not stated	Not stated	Not stated	Part	Part	Not stated	Include vomer
Skull base	+	Cover foramina ovale & rotundum	Cover foramina ovale & rotundum	Cover foramina ovale & rotundum & petrous tip	Cover foramina ovale & rotundum & lacerum	Cover foramina ovale & rotundum	Cover foramina ovale, rotundum, lacerum & petrous tip
Cavernous sinus	Not stated	If T3–4	If T3–4 (involved side only)	If T3–4	Not stated	If T3–4 or bulky disease involving the roof of NP	If T3–4 (involved side only)
Pterygoid fossae	+	+	+	+	+	+	+
Parapharyngeal spaces	+	+	+	+ (to styloid process)	+	+ (to styloid process & retrostyloid space)	Full coverage
Sphenoid sinus	Inferior	Inferior if T1–2; whole if T3–4	Inferior if T1–2; whole if T3–4	Inferior 1/2 if T1–2; whole if T3–4	Sphenoid floor	Inferior half; whole if T4	Inferior 1/2 if T1–2; whole if T3–4
Clivus	+	1/2–2/3 if no invasion; whole if invasion	1/3 if no invasion; whole if invasion	1/2 if no invasion; whole if invasion	1/3 (+ anterior 1/3 of vertebral body)	1/3 if no invasion; whole if invasion	1/3 if no invasion; whole if invasion
Minimal margin if tumour in close proximity to critical OARs	Not stated	Not stated	GTVp + 1 mm	GTVp + 2–3 mm	2 mm	Not stated	GTVp + 2 mm
Intermediate dose clinical target volume (CTVn2)							
Margin from GTVn	Not stated	GTVn + 10 mm	GTVn + 8 mm	GTVn (dubious) + 5 mm GTVn (gross) + 10–15 mm	GTVn (RP) + 5–10 mm	Not stated	CTVn1 + 5 mm
Lymph nodes – bilateral RP, level II, III & Va	+	+	+	+ plus at least ipsilateral one level below the involved levels	+	+	+, level VIIb plus at least ipsilateral one level below the involved levels
Level Ib	Not stated	Not stated	Optional if T1/2N0	• Ib LN + ve • Submandibular gland • Bulky level II LN (>2 cm) • ECE • Structures that drain to level Ib as 1st echelon site	• Ib LN +ve • IIa LN >3 cm • ipsilateral >4 levels involved • invasion to >1/3 nasal cavity/soft palate/alveolar	Include in case of neck node positivity	• Ib LN +ve • Submandibular gland • Level II LN with ECE • Structures that drain to level Ib as 1st echelon site • Otherwise Ib can be omitted ipsilaterally

Définition du volume cible (CTV) par les équipes utilisant la modulation d'intensité. Issu de A.W.Lee et al / Radiotherapy and Oncology 2018



Exemple d'un volume cible anatomoclinique sur une scanographie normale, en suivant les directives des principales équipes. Issu de B. Fleury et al / Cancer/Radiothérapie 2010.

a.3- Organes à risque et contraintes de doses

» Moelle épinière : dose maximale (max) 46 Gy

» Tronc cérébral : dose max 54 Gy et moins de1% du volume peut recevoir 60 Gy

» Chiasma et nerfs optiques : dose max 54 Gy

» Œil : dose moyenne < 35 Gy

» Parotide controlatérale : dose moyenne 26 Gy, V30 Gy < 50%

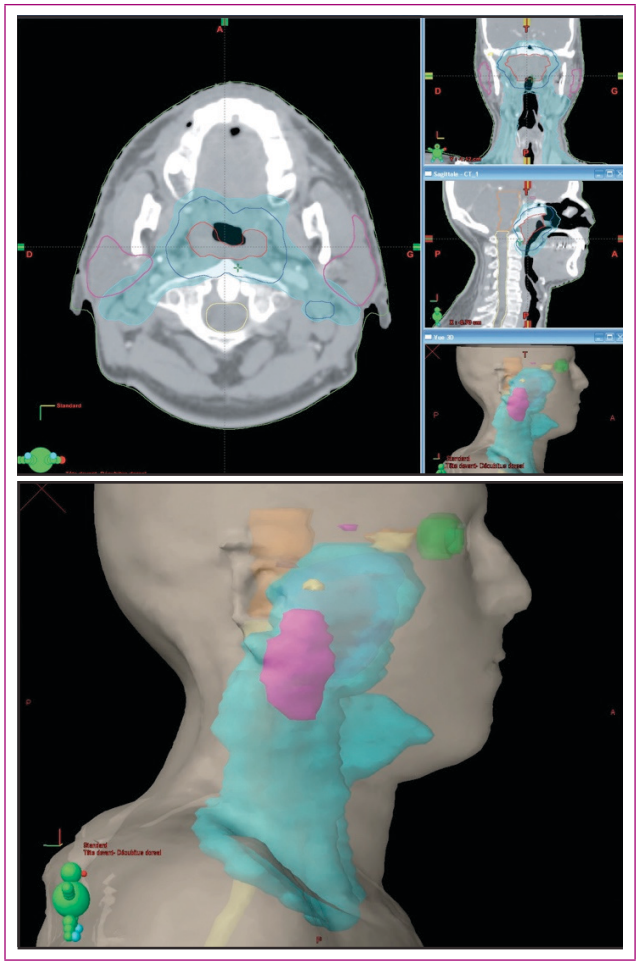
» Parotide homolatérale : dose la plus basse possible

» Mandibule : 70 Gy

» Articulation temporo-mandibulaire : 65 Gy

» Cochlée : V55 Gy < 5%

» Plexus brachial : dose moyenne 56 Gy, dose max : 66 Gy



Exemple de reconstruction scannographique des PTV à haut risque (bleu foncé), PTV bas risque (cyan), GTV (rouge) et des organes à risque.

a.4- Appareils et énergies

Accélérateurs linéaires (photons de 4, 6 Mev mais aussi photons de haute énergie de 15 à 18 Mev pour le boost sur le CTV T haut risque en RT 3 D, électrons d'énergies différentes)

a.5- Balistique

• RT 3D : les faisceaux sont à adapter et conformer en fonction des volumes cibles et des organes à risque. Plusieurs types de balistiques sont décrites, technique à 5 faisceaux en photons jusqu'à 50 Gy puis boost en fonction de l'étendue du CTV haut risque ou une technique 2D1/2. Durant cette dernière le traitement du CTV bas risque T et N supérieur se fera par 2 champs latéraux opposés dont la limite

inférieure sera l'os hyoïde (la limite de faisceaux ne devra pas passer au travers du GTV). La limite postérieure comprendra les aires ganglionnaires postérieures jusqu'à 40 Gy puis sera réduite à mi-corps vertébral. La partie postérieure sera alors traitée par les électrons

L'irradiation des aires ganglionnaires cervicales moyennes et inférieures se fera par un faisceau antérieur. Un boost sera ensuite délivré sur le CTV à haut risque.

- IMRT : l'irradiation se fera par 5 à 9 faisceaux ou par 1 à 2 arcs établis par planification inverse.

a.6- Dose

» CTV bas risque : 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy ou équivalent biologique (56 Gy en 35 ou 33 fractions)

» CTV haut risque : 70 à 74 Gy

a.7- Dosimétrie :

Le PTV devra être couvert par au moins 95% de la dose prescrite. Une dose maximale de 110% est tolérée dans un point, l'isodose 107% ne dépassera pas 2% du PTV. Les doses au-delà de 100% ne devront pas se situer en dehors du PTV.

En cas de perte de poids conséquente ou fonte ganglionnaire durant la radiothérapie, une replanification dosimétrique sera souhaitable afin d'éviter une augmentation de la dose non seulement aux PTV mais aussi au niveau des organes à risque

a.8- Complications :

- Aiguës :

» Quasi constantes, elles apparaissent durant le traitement et disparaissent plusieurs semaines après. Elles sont aggravées par la chimiothérapie concomitante.

» radiomucite oropharyngée, hypopharyngée et laryngée. Elle est responsable de dysphagie douloureuse avec perte de poids, parfois d'aphagie imposant la mise en place d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie et la prescription d'antalgique palier III

» Dysgeusie avec anorexie aggravant la perte de poids

Radiodermite de grades I à III

- Tardives :

Elles sont irréversibles. En radiothérapie 2D, l'importante taille des champs et les doses élevées nécessaires pour le traitement du nasopharynx étaient responsable d'un taux de complication de 31 à 66% dont 5 à 15% sévères. L'utilisation de techniques modernes telles que la radiothérapie 3D et plus encore l'IMRT ont permis une nette diminution de ces complications.

- Xérostomie : c'est la séquelle la plus fréquente, plus de 80% des patients traités en radiothérapie conventionnelle s'en plaignent. La préservation salivaire est démontrée dans tous les essais comparant IMRT et radiothérapie 2D ou 3D.
- Les problèmes dentaires accompagnent l'hyposialie. Le port de gouttières fluorées et une bonne hygiène dentaire durant, pendant et après l'irradiation réduit ces problèmes.
- Otite chronique et hypoacousie difficiles à récupérer si elle existait avant le traitement
- Trismus : dû à la fibrose du muscle ptérygoïde et de l'articulation temporo-mandibulaire. Le traitement peut nécessiter un geste chirurgical
- Sclérose sous-cutanée du cou : quand GTV N étendu
- Dysfonctionnement des nerfs crâniens IX à XII suite à la fibrose des tissus sur leur trajet.
- Diminution de l'acuité visuelle : possible lorsque la tumeur est proche de l'orbite, du chiasma ou des nerfs optiques
- Hypopituitarisme et hypothyroïdie surviennent dans 1 à 6% des cas.



Radiomucite grade II



Radiodermite grade II sèche

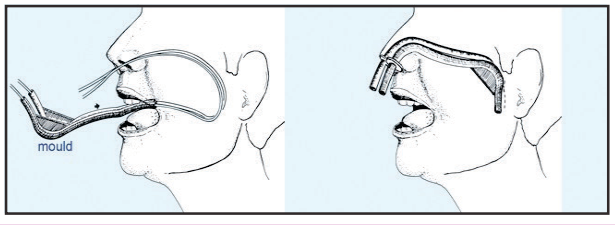
b- La curiethérapie

La curiethérapie endocavitaire peut faire appel à un applicateur adapté connecté à un projecteur de source de haut débit d'iridium 192, cobalt60, cesium137,

Elle a été proposée en situation de rattrapage de rechute localisée sans envahissement de la base du crâne après radiothérapie externe.



Technique d'application de curiethérapie



La dosimétrie est désormais faite sur TPS dédié après la réalisation d'un scanner avec les applicateurs en place. Certains TPS sont capable de réaliser des dosimétries globales en cas d'irradiation par radiothérapie externe préalable. Une distribution de dose est alors obtenue avec prise en compte des doses aux organes à risque

La dose par fraction est en général de 3gy deux à trois fois par jour à 6h d'intervalle

Une autre technique consiste à implanter des grains d'or radioactifs (198Au) per nasofibroscopie.

2- La chimiothérapie

La radiothérapie est le pilier du traitement des NPC, elle permet d'atteindre une survie globale à 5 ans de 85% pour les stades I et II, mais cette survie passe à 66% pour les stades III et IV non métastatiques. Ce résultat médiocre est dû à l'apparition de métastases à distance chez 30% des patients, dont la survie ne dépasse pas 12 à 18 mois (LEE 2005 et MA 2008).

Les NPC semblent être des tumeurs chimiosensibles. Une méta - analyse de 8 essais randomisés comparant l'association radiothérapie et chimiothérapie à la radiothérapie seule, à propos de 1753 patients souffrant de NPC localement évolués non métastatiques conclue que la chimiothérapie apporte un bénéfice de 6% sur la survie globale qui est significatif. (Baujat 2006).

a- Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie

Outre l'action sur les micrométastases, la chimiothérapie délivrée en même temps que la radiothérapie joue un rôle radiosensibilisant. Il existe 8 essais de phase III tous en faveur de cette association sur le plan de la survie sans évènement et/ou survie globale. Les protocoles sont en majorité à base de cisplatine, que ce soit en monothérapie ou en doublet.

L'essai phase III le plus connu et parmi les premiers, est celui de l'US Intergroup 0099 (AlSarraf 1998) conduit par le RTOG, SWOG et ECOG. Les patients ayant un NPC stade III et IV non métastatiques étaient randomisés selon un bras radiothérapie seule et un bras radiochimiothérapie concomitante avec du cisplatine 100 mg/m² J1, J22 et J43 suivi de 3 cures de chimiothérapie débutant 4 semaines après la fin de la radiothérapie, avec du cisplatine 80 mg/m² et 5FU 1000 mg/m² en perfusion continue de 96h tous les 28 jours. Pour la première fois, on retrouvait une augmentation significative de la survie globale à 3 ans (47% vs 78%) et de la survie sans progression (24% vs 69%). La toxicité, quoique plus importante dans le bras radiochimiothérapie, a été jugée acceptable. Grâce à cette étude présentée en session plénière à l'ASCO 1996 , la radiochimiothérapie s'est imposée comme un standard dans le traitement des NPC localement évolués.

Outre le cisplatine tous les 21 jours, d'autres protocoles de chimiothérapie concomitante ont été testés dans des essais phase III comme le carboplatine/ 5FU ou le cisplatine hebdomadaire à la dose de 40mg/m² et ce avec une efficacité équivalente

quoique qu'il n'y a pas eu de comparaison directe avec le protocole de référence.

Actuellement, le protocole le plus utilisé est le cisplatine hebdomadaire avec une dose totale supérieure à 200mg/m2 mais aussi le cisplatine 100mg/m2 toutes les 3 semaines.

Le carboplatine peut être utilisé chez les patients inéligibles au cisplatine.

L'utilisation des anti EGFR reste controversée. Une méta-analyse utilisant des données poolées conclue le Cetuximab augmente l'efficacité de la radiochimiothérapie avec cisplatine au prix d'une toxicité cutanéo-muqueuse plus importante mais acceptable (J.Shen et al Onco.Ther 2019). D'autres études sont nécessaires afin d'établir quels patients bénéficieront de l'adjonction du Cetuximab. Comparé à ce dernier, le Nimotuzumab semble offrir une efficacité prometteuse dans les NPC (toujours associé à une radiochimiothérapie avec cisplatine) sans augmentation de la toxicité cutanée. Malheureusement, les études à propos du Nimotuzumab sont rétrospectives et concernent peu de patients.

b- Chimiothérapie d'induction

La radiochimiothérapie concomitante est le traitement de base des NPC. Dans les stades localement évolués, une chimiothérapie d'induction est souvent administrée.

Le but de la chimiothérapie d'induction est d'une part de réduire la survenue de métastases et d'autre part de diminuer le volume tumoral à irradier en cas d'envahissement initial des structures neurologiques.

Deux méta-analyses (Song et al,2015 ; Chen et al,2015) à propos de 798 patients (4 essais cliniques randomisés) et 1988 patients (9 essais cliniques randomisés) n'ont pas observé d'amélioration de la survie globale en rajoutant une chimiothérapie d'induction à la radiochimiothérapie. Deux autres méta-analyses plus récentes (Wang et al,2020 et A.Bongiovanni, 2021) retrouvent un impact positif de la chimiothérapie d'induction. La première concernait 2280 patients et la chimiothérapie d'induction augmentait la survie globale, la survie sans progression, la survie sans métastases et sans rechute locale. La seconde méta-analyse a analysé 8 essais avec un total de 2376 patients, elle confirme le bénéfice de la chimiothérapie d'induction. Le docetaxel cisplatine pour 2 cures suivies d'une radiochimiothérapie avec cisplatine hebdomadaire apparaît la stratégie qui améliore le mieux la survie globale et la survie sans rechute locale. Le schéma avec gemcitabine cisplatine suivi d'une radiochimiothérapie avec cisplatine toutes les 3 semaines est celui qui a le plus impacté la survie sans métastases tout en améliorant la survie globale. Le choix entre ces 2 protocoles se fera en fonction du profil des toxicités attendues et des comorbidités des patients. Un essai comparant les 2 protocoles est nécessaire. Les schémas avec 3 drogues notemment le TPF (Docetaxel Cisplatine et 5FU) améliorent le contrôle local au prix d'une mauvaise tolérance et observance du traitement. Les schémas à base de paclitaxel font moins bien que le docetaxel en terme de survie globale

c- Chimiothérapie adjuvante

La séquence radiochimiothérapie concomitante suivie de chimiothérapie adjuvante a été jusqu'à ces dernières années le protocole de référence des patients stade III et IVb.

La difficulté du traitement adjuvant après radiochimiothérapie est la tolérance et l'observance. Dans l'essai de US Intergroup 0099, 45% des patients n'ont pu recevoir la totalité du traitement prévu. Les quelques essais randomisés ne montrent pas de bénéfice ni en survie globale ni en survie sans évènement.

La méta- analyse de Yan parue 2015 a poolé 35 essais randomisés comparant une radiochimiothérapie à une radiochimiothérapie concomitante associée à une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante. L'efficacité en terme de survie globale de ces 3 séquences thérapeutiques est équivalente, la toxicité quant à elle est augmentée de façon significative à l'adjonction d'une chimiothérapie d'induction ou adjuvante.

La mise à jour des résultats de la MAC-NPC2 (Blanchard 2015),méta-analyse à propos de 4806 patients à travers 19 essais validés, rapporte un gain en survie globale à l'adjonction d'une chimiothérapie adjuvante à une concomitante ainsi q'un meilleur

contôle local et q'une chimothérapie d'induction diminue le risque de rechute à distance. Les auteurs concluent que malgré que les hazard ratio ne soient pas significatifs excepté pour la survie sans rechute locale, la radiochimiothérapie concomitante seule ne semble pas suffisante et que l'adjonction de plus de chimiothérapie semble avoir un bénéfice additionnel.

Afin de mieux choisir les patients qui bénéficieraient d'une chimiothérapie adjuvante, certaines études se sont basées sur le taux d'ADN d'EBV dans le plasma après radiochimiothérapie.

Twu et al (2014) ont publié une étude rétrospective à propos de 85 patients avec un taux détectable d'ADN une semaine après la radiochimiothérapie après ou non une chimiothérapie d'induction. Trente trois d'entre reçurent une chimiothérapie adjuvante (2cp de Tegafur-uracil 2 fois par jour) durant 1 an. Les 52 autres patients ne reçurent pas de chimiothérapie adjuvante. Après un suivi moyen de 70 mois, il y a une différence en terme de métastases à distance entre les 2 groupes (p=0.034) en faveur du groupe chimiothérapie adjuvante sans différence de taux de rechute local. La survie à 5ans des 2 groupes est de 71.6% et 28.7% respectivement en faveur de la chimiothérapie adjuvante. Cette dernière améliore significativement la survie mais cette étude est considérée faible vu le nombre limité de patients et qu'il ne s'agit pas d'une étude randomisée.

En 2018, Chan et al publient les résultats de l'essai « Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Research Group Trial N°0502 ». Il s'agit d'une étude prospective randomisée à propos de 789 patients dont 104 chez lesquels a été détecté l'ADN d'EBV après la radiothérapie. Ces derniers ont été randomisés en 2 groupes recevant ou non une chimiothérapie adjuvante avec Gemcitabine 1000mg/m2 J1 et J8 plus cisplatine 40mg/m2 pour un total de 6 cycles au total. Après un suivi médian d 6.6 ans, il n'y avait pas de différence significative en terme de survie globale, ni survie sans rechute ni survie sans métastases à distance ni survie sans rechute locale entre les 2 groupes. Les auteurs concluent que ces résultats seraient dus à une résistance au cisplatine chez ces patients déjà exposés à cette drogue.

D'autres études rétrospectives plus larges (plus de 400 patients) ont retrouvé un impact positif de la chimiothérapie adjuvante sur la survie globale chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic au diagnostic (Liang et al 2017 et Liu et al 2015).

d- Comparaison entre Chimiothérapie adjuvante et chimiothérapie d'induction associées à la radiochimiothérapie concomitante.

Une autre méta analyse de 20 études (5144 patients) publiée par Ribassin -Majed et al (2016) a montré qu'entre la RT-CT concomitante+CT adjuvante, RT-CT concomitante et CT d'induction +RT-CT concomitante, la meilleure survie globale est obtenue par le protocole RT-CT + CT adjuvante. La chimiothérapie d'induction est classée seconde en terme de survie sans progression et première en contrôle à distance. La RT-CT concomitante seule n'a à aucun moment obtenu les meilleurs résultats. Les auteurs concluent que la chimiothérapie adjuvante après RT-CT concomitante donne le meilleur bénéfice en survie et que la chimiothérapie d'induction a l'effet le plus important sur le contrôle des métastases à distance.

En 2020, Anne W.M Lee a actualisé les résultats de l'essai NPC-051 après un suivi médian de 8,4 ans. La survie sans progression était meilleure dans le groupe de chimiothérapie d'induction. Cette étude suggère que les patients bénéficient plus de la CT d'induction car elle améliore la survie sans progression et légèrement la survie globale.

SI-Qi Tang et al publie en 2020 une analyse score matched de 550 patients. Le groupe CT d'induction a atteint la meilleure survie globale, survie sans rechute et survie sans rechute métastatique, sans signification statistique. L'analyse sous groupe révèle que la chimiothérapie adjuvante améliore la survie sans rechute locale des T4 (de façon significative)

Au vu de ces données, un meilleur choix des patients devant recevoir la chimiothérapie adjuvante ou d'induction semble nécessaire.

e- Chimiothérapie palliative

Elle est indiquée en cas de rechute locorégionale et / ou métastatique. Les doublets à base de sels de

cisplatine sont les plus efficaces avec des taux de réponse entre 60 et 80%. Vue sa meilleure tolérance, le carboplatine est volontiers indiqué chez les patients ayant déjà reçu du cisplatine pendant le traitement curatif. Les taxanes et la gemcitabine ont également montré leur efficacité. Vu leur toxicité hématologique, les triplets sont rarement proposés sauf chez les patients naïfs de chimiothérapie, les réponses objectives sont intéressantes mais au prix d'un taux de décès toxique entre 6 à 9%. Les monothérapies peuvent être réservées en seconde ou troisième ligne. Les protocoles les plus utilisés sont :

- 5Fu/cisplatine ou carboplatine, médiane de survie (MS) de 11- 12 mois
- Capécitabine : MS de 13- 14 mois
- Bléomycine / 5 FU / cisplatine+ / - épirubicine
- Docetaxel / cisplatine : MS de 12 mois
- Paclitaxel / carboplatine : MS de 9 - 14 mois
- Gemcitabine / cisplatine survie à 1 an 47 à 69 % et une réduction de la survie sans progression de 45% comparé au 5FU cisplatine (L Zhang ASCO 2016)
- Gemcitabine/ Paclitaxel / carboplatine : survie à 1 an 83%

f- Autres traitements généraux palliatifs

Des essais cliniques ont démontré que les anti VEGF ont une action inhibitrice de l'angiogénèse tumorale et promotrice de l'apoptose des cellulles tumorales, un traitement anti-VEGF pourrait diminuer la résistance à la chimiothérapie chez les patients atteints de NPC localement évolué.

Dans des petites séries, le Sunitinib et le Pazopanib ont montré une modeste efficacité en terme de survie au prix d'un risque hémorragique pouvant être fatal. Ces résultats nécessitent encore une validation et de plus amples investigations.

Le cetuximab associé au carboplatine est bien toléré mais son effet est modeste (taux de réponse de 12 %).

L'immunothérapie est une stratégie émergente pour traiter les NPC métastatiques ou en rechute. Dans l'essai KEYNOTE-028, le Pembrolizumab a permis d'obtenir une survie sans progression et une survie globale de 6.5 et 16.5 mois respectivement avec une toxicité acceptable chez 27 patients PDL1positifs ayant rechuté après plusieurs lignes de traitement. Un autre essai randomisé de phase II rapporte une survie globale à 1 an de 59% et une survie sans progression de 19.3% chez des patients traités par Nivolumab pour un NPC en rechute ou métastatique .En Chine, 2 essais randomisés ont évalués l'efficacité du Camrelizumab seul ou en association avec une chimiothérapie à base de Gemcitabine et cisplatine chez des patients en rechute d'un NPC ou de patients métastatiques de novo. Vu les résultats encourageants, un essais de phase III nommé CAPTAIN-1st comparant camrelizumab versus placebo en combinaison avec la gemcitabine et cisplatine en première ligne chez patients en rechute ou métastatiques d'un NPC. Les résultats ont montré que le groupe camrelizumab avait une survie sans progression plus longue que le groupe placebo (HR=0.54, 95%CI= 0.39-0.76) démontrant que le protocole camerlizumab Gemcitabine et Cisplatine pourrait devenir un traitement standard prometteur chez les patients atteints de NPC en rechute ou métastatique.

Plusieurs essais sont en cours avec l'immunothérapie.

L'immunothérapie est en cours d'étude dans des essais précliniques et cliniques dont les réultats sont prometteurs.

3- La chirurgie

Elle est réservée aux rechutes ou échec ganglionnaires après radiochimiothérapie. L'efficacité de la chimiothérapie dans ces territoires irradiés étant limitée, le curage ganglionnaire apparaît comme l'alternative thérapeutique la plus faisable. Ce curage est souvent radical, sacrifiant la veine jugulaire interne, le sterno-cléido-mastoïdien et le nerf spinal. Il permet un contrôle local de 66% (Wei 1990).

Certaines équipes pratiquent la nasopharyngectomie, chirurgie très délabrante dont le résultat en terme de contrôle serait satisfaisant.

B- Indications

T1NoMo : radiothérapie exclusive

T2NoMo : radiochimiothérapie concomitante

T1-2N1Mo ou T3NoMo : Radiochimiothérapie concomitante, une chimiothérapie d'induction ou adjuvante sera proposée si facteurs de mauvais pronostic

T3-4N1 ou tout TN2-3 : Chimiothérapie néoadjuvante + radiochimiothérapie concomitante +/- chimiothérapie adjuvante.

Dans certaines études, un dosage de l'ADN circulante de l'EBVsera realisé après la fin de la radiothérapie. Si ce dernier est élevé, une chimiothérapie adjuvante sera proposée.

Stade IVb : Chimiothérapie palliative +/- Radiothérapie sur T, N ou M si patient oligométastaique et PS 0-1

Traitement des rechutes locorégionales isolées :

- tumorale :

» confinée au cavum : radiothérapie externe IMRT ou curiethérapie. La nasopharyngectomie est rarement indiquée.

» dépasse le cavum : radiothérapie externe

» La dose de la réirradiation devra atteindre au moins 60 Gy en fractionnement classique.Un fractionnement >2.3 Gy /fraction et une dose de réirradiation >70 Gy procure un taux de réponse plus élevé au prix d'une nécrose du cavum plus fréquente(40%). Certaines études rapportent un taux intéressant de réponse locale par stéréotaxie multifractionnée (3 à 6 fractions). Mais les doses élevées par fraction et les doses excessives doivent être évitées en cas de large volume à réirradier.

Actuellement , la méthode de réirradiation de choix est la protonthérapie.

- ganglionnaire : curage ganglionnaire

» Traitement des rechutes métastatiques : Chimiothérapie palliative

C- Résultats :

La survie à 5 ans est corrélée au stade de la tumeur:

- stade I : 98% à 85%
- stade II : 92 à 70%
- stade III : 80 à 53%
- stade IV : 28 à 61%

D- Facteurs pronostiques

- Type histologique : les types de l'OMS II non kératinisant et III ont un meilleur contrôle local que le type I.
- Stade T ainsi que le volume tumoral et l'envahissement parapharyngé et de la base du crâne sont des facteurs dont va dépendre le contrôle local.
- Envahissement ganglionnaire surtout les adénopathies cervicales basses ou sus-claviculaires : prédictif de rechute métastatique
- ADN de l'EBV circulante dans le sérum : semble être le facteur pronostic le plus fort. Un taux élevé avant traitement est un facteur de mauvais pronostic. D'autre part un taux détectable après traitement indique la probabilité élevée de rechute. Une réascension du taux d'ADN peut précéder la rechute de 6 mois.
- Taux de LDH sérique > 410 UI/L, taux d'albumine < 42g/l
- Age jeune < 45 – 50 ans meilleur pronostic
- Technique d'irradiation : l'IMRT a permis d'atteindre des taux de contrôle local > 90% tous stades confondus.
- Dose reçue par la tumeur supérieure à 75 Gy

VIII- Surveillance

A- But

Détecter les récidives et les complications thérapeutiques

B- Moyens

- Examen clinique et cavoscopie : tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis une fois par an.

- IRM : la première IRM sera réalisée 8 à 12 semaines après la fin du traitement puis une fois par an pendant 5 ans sauf chez les patients classés T3 et T4 , l'IRM sera demandée tous les 6 mois durant 3 ans
- Scanner thoracique et / ou abdominal peuvent être réalisés une fois par an pendant 5 ans ou indiqués en cas de signes cliniques de rechute métastatique, le Pet scanner sera demandé en cas d'image équivoque
- Recherche d'ADN EBV est un marqueur prometteur de rechute
- Surveillance endocrinienne : 1 fois par an à vie
- Consultation chez le dentiste : 2 fois par an à vie.
- Surveillance de l'apparition de séquelles de la radiothérapie

Conclusion

Le cancer du nasopharynx est un cancer chimio et radiosensible dont le pronostic s'est nettement amélioré grâce aux avancées technologiques en radiothérapie. D'autre part, ces dernières ont permis d'améliorer la qualité de vie de ces patients dont la survie est longue. La chimiothérapie a un impact positif sur la survie globale lorsqu'elle est délivrée pendant l'irradiation. Plusieurs questions restent sans réponse notamment à propos du rôle de la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante lorsqu'elle est associée à la radiochimiothérapie concomitante. Plusieurs essais phase III sont en cours afin d'éclaircir la question. Les études sur l'immunothérapie étant prometteuses et la présence quasi- permanente de l'EBV dans les zones d'endémie, ce traitement pourrait améliorer encore plus la survie des patients.

Références

1- Fleury B, Biston M. C, Montbarbon X, et al. Cancers du cavum de l'adulte. Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S23–S33

2- TomokazuYoshizaki*, Makoto Ito, Shigekyuki Murono, Naohiro Wakisaka et al. Current understanding and management of nasopharyngeal carcinoma. Auris Nasus Larynx 39 (2012) 137–144

3- BERTRAND BAUJAT, M. D. et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. , Vol. 64, No. 1, pp. 47–56, 2006 Edwin P. Hui, Brigette B. Ma, Sing F. Leung et al. Randomized Phase II Trial of Concurrent Cisplatin- Radiotherapy With or Without Neoadjuvant Docetaxel and Cisplatin in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. J of Clinical Oncology, Vol 27, NO 2, pp. 242-249, 2009

4- Lei Chen, Chao-Su Hu, Xiao-Zhong Chen et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol, Vol 13 : 163- 71, 2012

5- Tingting Xu, Chaosu Hu, Guopei Zhu. Preliminary results of a phase III randomized study comparing chemotherapy neoadjuvantly or concurrently with radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Med Oncol Vol 29 : 272- 278, 2012

6- Al Sarraf M, Leblanc M, Giri PGS, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998; 16 : 1310-7.

7- J. J. Lu, J. S. Cooper, A. W. M. Lee(Eds.) Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management. 2010.

8- Leibel SA, Phillips TL. Textbook of Radiation Oncology 2nd Edition 2004. pp 579- 600.

9- Jiade J. Lu, LW. Brady. Decision Making in Radiation Oncology 2011. pp 45- 74

10- Cancer du nasopharynx. http://www. medix. free. fr/ cours/orl

11- Henry Sze, Pierre Blanchard Wai Tong et al. Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma-Current Recommendation and Controversies. Hematol Oncol Clin N Am 2015(29); 1107-22

12- Blanchard P, Lee A, Marguet S et al. MAC-NPC Collaborative Group. Chemotherapy and Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma: an update of the MAC- NPC meta-analyse. Lancet Oncol 2015; 16(6): 645-55

13- Blanchard P, Lee A, Marguet S et al.On Behalf of the MAC-NPC Collaborative Group. What is the Best Treatment in the Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient network Meta-analysis. Radiother Oncol 2015; 114 (suppl): 6-7

14- Yan M, Kumachev A, Siu LL, Chan KKW. Chemotherapy Regimens for Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Bayesian Network., Eur J Cancer(2015)

15- Yoshizaki T, Kondo S, Murono S et al. Progress and Controversy for the Role of Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2015, 45 (3) 244-47

15- Xu t, Tang J, Gu M et al. Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: a Clinical Dilemma and Challenge. Curr Oncol, vol 20 pp 4066-419

16- Hutajulu SH, Kurnianda J, Tan IB et al. Therapeutic Implications of Epstein –Barr Virus Infection for the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma. Therapeutics and Clinical Risk Management 2014: 10 721-736

17- Liu MT, Hsieh CY, Chang TH et al. Prognostic Factors Affecting the Outcome of Nasopharyngeal Carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2003; 33(10) 501-508

18- Peng G, Wang T, Yang KY et al. A Prospective Randomized Study Comparing Outcomes and Toxicities of Intensity –Modulated Radiotherapy vs. Conventionnaml Two-Dimensional Radiotherapy for the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma. Rdiotherapy and Oncology 104. 2012; 286-293

19- Bongiovanni A, Vagheggini A, Fausti V et al. Induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma : An updated network meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology 160.2021

20- Chen X, Liang R, Zhu X. Anti-EGFR therapies in nasopharyngeal carcinoma. Biomdeicine & Parmacotherapy 131. 2020

21- A.W.Lee, W.T. Ng , J.J.Pan. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. Radiotherapy and Oncology 126 (2018)

Cancers de la cavité buccale

M. Khouchani1, M. Darfaoui1, A. Elmatlini1, A. Elomrani1
H. Rais2, H. Nouri3

1 : Service d'oncologie radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc
2: Service d'anatomo-pathologie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc
3 : Cabinet d'ORL, Marrakech, Maroc

Introduction

Les cancers de la cavité buccale sont fréquents, représentent environ 30% des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS). Ils sont dans 90% à 95% des cas des carcinomes épidermoïdes. Leur étiologie est liée à la forte consommation d'alcool associée à un tabagisme dans un contexte bucco-dentaire médiocre et des irritations chroniques. L'homme est touché trois à cinq fois plus fréquemment que la femme. Leur diagnostic est souvent tardif car les lésions sont souvent négligées. Ce type de cancer présente la particularité de pouvoir être dépisté précocement vu l'accessibilité à l'examen clinique. Le traitement fait appel à 3 moyens thérapeutiques : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Son but est d'assurer un contrôle local de la maladie tout en préservant la qualité de vie et la fonction d'organe.

I- Rappels anatomiques

A- Siège

La cavité buccale est située

Au-dessus des régions sous- mento-sous maxillaires

Au-dessous du plancher des fosses nasales en avant de l'oropharynx, elle comporte les structures anatomiques suivantes :

- Les lèvres : supérieure et inferieur, situées entre les commissures labiales latéralement
- La langue mobile : les deux tiers antérieurs de la langue sont mobiles et font partie de la langue mobile qui est limitée de la base de langue par le V linguale. Elle comprend une face dorsale, une face ventrale, deux bords latéraux et une pointe.
- Le plancher buccal : de forme semi circulaire, s'étend de l'os (arête) alvéolaire à la face dorsale de la langue, divisée en deux par le frein de la langue et contient les orifices d'abouchement des glandes sous mandibulaires et sublinguales.
- La gencive
- La muqueuse jugale
- La commissure intermaxillaire, le trigone retro-malaire et la muqueuse de recouvrement de la branche montante du maxillaire inférieur
- La voûte palatine

B- Drainage lymphatique

Il existe un réseau lymphatique sous muqueux, dense anastomosé y compris au niveau de la ligne médiane, expliquant la fréquence des adénopathies controlatérales. Il se draine essentiellement au niveau des ganglions sous maxillaires et sous digastriques

- La lèvre supérieure : se draine vers les ganglions pré auriculaires, péri parotidiens, sous mentonniers (Ia) et sous mandibulaires (Ib) qui se drainent secondairement dans les chaines carotidiens profonds.
- La lèvre inférieure : sa portion médiane se draine vers le groupe Ia alors que les parties latérales se drainent vers les groupes Ib.
- La langue mobile : a un drainage riche et anastomosé, la pointe de la langue se draine vers les ganglions Ia, les parties latérales vers les groupes Ib et II et la partie postérieure vers le groupe II. Parfois les cancers de la langue mobile spécialement de localisation antérieure se drainent directement vers le groupe IV sans envahir les groupes II et III.

- Le plancher buccal : le système lymphatique se croise au niveau de la ligne médiane et se draine vers la groupe I ainsi que le II
- La muqueuse jugale a un drainage unilatéral vers les ganglions des groupes Ia, Ib, II et les ganglions pré parotidiens.
- Le palais dur a un drainage relativement peu dense, il se fait vers les niveaux I et II.

II- Epidémiologie

A- Fréquence

Le carcinome de la cavité buccale est le quatrième cancer le plus fréquent des voies aérodigestives supérieures.

L'incidence de ce cancer varie dans le monde, en France elle est de 20/100000 habitant/an. B- Age, sexe

- Plus fréquent chez l'homme : 90%
- Augmentation de l'incidence chez la femme devant l'intoxication alcoolo-tabagique,

l'incidence la plus élevée chez la femme est retrouvée en Inde.

- Adulte : 55-70 ans, mais environ 4% à 6% surviennent chez les jeunes de moins de 40 ans C- Facteurs de risque

1- Tabac

- Représente un facteur de risque indépendant chez 80% à 90% des patients
- Composés carcinogènes (3-4 benzopyrène)
- Le risque relatif augmente avec la consommation du tabac et diminue progressivement avec

l'arrêt du tabac pour se normaliser 20 ans après l'arrêt.

- Le cancer de la cavité buccale est favorisé par l'utilisation de la pipe et la chique du tabac qui donne surtout un cancer de la lèvre inférieure par contact direct avec les carcinogènes.

2- Alcool

- Par irritation de la muqueuse buccale
- Association tabac/alcool : potentialisation
- L'alcool est aussi considéré comme un facteur de risque Independent des cancers de la cavité buccale.

3- Hygiène bucco-dentaire

- S'intègre de manière fréquente dans le contexte d'intoxication alcoolo-tabagique
- L'irritation et le traumatisme chronique d'une prothèse dentaire mal adaptée ou traumatisme des chicots dentaires.

4- Facteurs nutritionnels

- Carence martiale chronique qui peut donner une stomatite qui évolue à son tour en un cancer de la langue.
- Carence vitaminique en particulier en vitamines A et C.

5- facteurs infectieux

- HPV 16 et 6 : son rôle dans la genèse du cancer de la CB reste encore mal connu
- HSV : agit comme cocarcinogène avec l'alcool

6- facteurs génétiques

- Peu élucidés, certaines maladies qui s'accompagnent d'un risque élevé de développement de cancers dont celui de la cavité orale ont été rapportés.
- Syndrome de Plummer-Vinson (anémie, dysphagie)
- Xeroderma pigmentosum, ataxie télangiectasie, Bloom syndrome, et anémie de Fanconi

7- Existence d'un deuxième cancer ORL

- Augmente le risque de 20%

III- Anatomie pathologie

A- Rôle de l'anatomopathologiste :

» Poser le Diagnostic positif :

- Lésions précancéreuses et infiltrantes
- Type histopathologique

» Fournir les facteurs histo-pronostiques

• Macroscopie

• Technique standards

• IHC et biologie moléculaire

» Stadifier la tumeur : pTNM (8ème édition)

• Garantir une prise en charge personnalisée

B- Matériel d'étude :

» Prélèvements à visée diagnostique

• Biopsie simple

• Adénopathie suspecte

» Prélèvements à visée thérapeutique

• Biopsie exérèse

• Pièce opératoire: glossectomie partielle ou totale

• Orientation de la pièce + recoupe

• Renseignements clinique: image

• Frais ou Fixation au formol 10 %

• Respecter le temps d'ischémie froide

» Procédurale : CAP

• Orienter

• Peser

• Mesurer

- Pièce opératoire
- Taille tumorale
- Distance des limites d'exérèse
- Invasion en profondeur

• Encrer les limites

• Echantionnage

» Objectifs

• Diagnostique positif:

- HE
- +/- IHC

• Pronostique : HPV

- IHC : P16
- HIS
- PCR

• Théranostique: PDL1

C- Macroscopie:

» Les formes plus fréquemment retrouvées sont :

• La forme ulcéreuse : Il s'agit de la forme la plus fréquente. L'ulcération est caractérisée par des bords irréguliers le plus souvent surélevés, associés à un fond granuleux irrégulier plus ou moins végétant et à une base indurée témoignant du caractère infiltrant de la tumeur.

• La forme végétante : Moins fréquente que la forme ulcérée, elle se présente sous l'aspect de bourgeons épais en saillie sur la muqueuse saine, parfois exophytique. L'infiltration sous-jacente est souvent plus étendue que la base d'implantation de la tumeur

» Plus rarement on retrouve:

• La forme fissuraire : Variante de la lésion ulcéreuse, l'ulcération représentant l'aspect particulier d'une fissure mince souvent « en crevasse » au sein de la tumeur.

• La forme nodulaire interstitielle : Beaucoup plus rare, le nodule tumoral est situé sous une muqueuse saine. Cette forme est plus fréquente dans les carcinomes glandulaires développés au dépend des glandes salivaires accessoires.

• Les formes superficielles : Il s'agit de formes serpigineuses très développées en surface et relativement peu infiltrantes. On en distingue deux types différents : La forme érosive superficielle, observée sur une plage érythroplasique ou lichénienne précancéreuse. Cette lésion est caractérisée par une extension en surface assez large sans ulcération ni infiltration en profondeur.

• La forme papillomateuse hyperkératosique : caractéristique des carcinomes verruqueux. elle réalise une tumeur faite de bourgeons kératinisés à leur sommet et s'apparente à ce que l'on décrit sous le nom de papillomatose orale floride.

» Aspects macroscopiques des lésions précancéreuses :

• Leucoplasie : plaque blanchâtre homogène, bien limitée et fissurée

- Erythroplasie : Plaque rougeâtre granuleuse
- Fibrose sous muqueuse : Pâleur de la muqueuse associée à des bandes fermes et palpables, Mastication de noix d'arec

D- Microscopie:

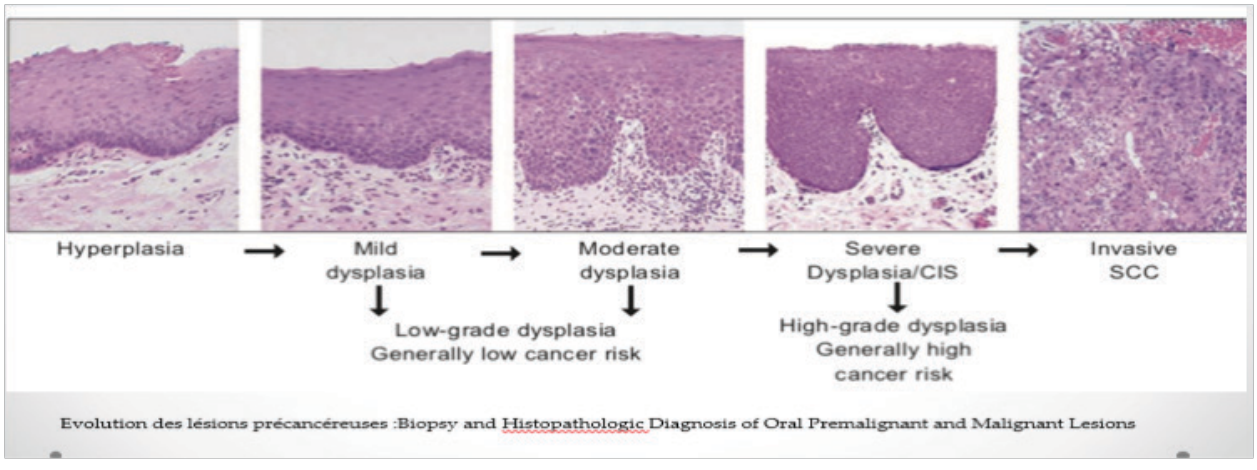
» Classification histologique des tumeurs de la cavité orale et de la langue mobile selon la classification de l'OMS 2017

- Lésions et tumeurs épithéliales
- Dysplasie épithéliale orale bas et haut grade
- Leucoplasie verruqueuse proliférative
- Carcinome épidermoïde
- Les tumeurs mésenchymateuses
- Mélanome
- Tumeurs de type salivaire
- lymphomes

1- Lésions précancéreuses

Modifications architecturales	Modifications cytologiques
Stratification épithéliale irrégulière	Variation anormale de la forme du noyau
Perte de la polarité des cellules basales	Variation anormale de la taille du noyau
Crêtes épithéliales en formes de gouttes	Variation anormale de la forme des cellules
Nombre de mitoses augmenté	Variation anormale de la taille des cellules
Mitoses superficielles anormales	Rapport nucléo-cytoplasmique augmenté
Dyskératose	Mitoses atypiques
Perles de kératine dans les crêtes épithéliales	Augmentation du nombre et de la taille des nucléoles
Perte de cohésion des cellules épithéliales	Hyperchromasie

Les grades de dysplasie (WHO 2017)	Binary system
Dysplasie minime	Dysplasie de bas grade
Dysplasie modérée	Dysplasie de haut grade
Dysplasie sévère	



Evolution des lésions précancéreuses :Biopsy and Histopathologic Diagnosis of Oral Premalignant and Malignant Lesions

2- Lésions invasives :

» Carcinome épidermoïde conventionnel de la langue mobile (CE)

- Carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent des cancers de la langue
- Il survient généralement sur des lésions précancéreuses
- Prolifération carcinomateuse agencée en nids, en massifs, en cordons ou en amas.
- Cellules de taille moyenne à grande souvent pléomorphes
- Noyaux anisocaryotiques hyperchromes siège de mitoses anormales
- Cytoplasme moyennement abondant éosinophile et dyskératosique, avec une production de kératine de degré variable
- Stroma fibroinflammatoire ou desmoplastique
- Formes moins différenciées : immunohistochimie par marquage à l'anticorps anti p63 ou P40
- Plusieurs variantes histologiques :

- CE de type verruqueux: variante bien différencié non métastatique, de croissance exophytique avec des territoires atypiques. Bon pronostic avec risque d'évolution vers un CE conventionnel invasif.
- CE de type papillaire: bon pronostic, d'architecture papillaire de type kératinisant et non kératinisant
- CE à cellules fusiformes: Pronostic défavorable que CE classique ; se produit généralement en tant que récidive post-radiation
- CE de type cuniculatum: Bien différencié, localement destructeur, modèle de creusement profond, métastases rares, récidive localement mais rarement.
- CE de type basaloide: Carcinome de haut grade, d'architecture basaloide avec nécrose centrale fréquente. métastases fréquentes
- CE acantholytique: bien différencié de bon pronostic l'acantholyse peut donner un aspect adénoïde dans les formes peu différenciés.
- CE adénosquameux

3- Facteurs histopronostiques :

» Profondeur d'invasion :

- Dessiner un trait perpendiculaire à l'horizon jusqu'au point le plus profond de la tumeur.
- Deux valeurs limites de 5 et 10 mm ont été attribué à la profondeur d'invasion En effet, une meilleure évaluation du pronostic en considérant les valeurs limites d'invasion en profondeur de 5 mm dans les T1, et de 10 mm dans les T2 à T4

» Engainements périnerveux

» Embols vasculaires

» Marges d'exérèse :

- positive si présence d'un carcinome invasif ou d'un carcinome in situ/dysplasie de haut grade .
- Seuil couramment utilisés pour définir les marges saines est de 5 mm, les tumeurs qui ont une marge d'exérèse proche présentent un risque élevé de récidive locale

» Métastase ganglionnaire

» pTNM staging (8th édition) (voir au dessous)

- Restadification des cancers de la base de langue

- HPV (+)

- HPV(-)

- Nouvelle mise à jour de la stadification T pour :

- Langue mobile
- Base de langue

» Métastase ganglionnaire et extra-ganglionnaire

» Statut PDL1

- Immunothérapie constitue actuellement une approche thérapeutique révolutionnaire dans l'arsenal thérapeutique des carcinomes épidermoïdes.
- Cible les molécules immunomodulatrices de la réponse immunitaire anti-tumorale anti-PDL1 et anti_CTLA4.

- Activation de la voie PDL1 entraine une anergie des lymphocytes T cytotoxiques avec une perte cytotoxique ce qui diminue l'efficacité de la réponse immunitaire anti-tumorale et permet la progression de la tumeur malgré un infiltrat inflammatoire péritumorale dense.
- Thérapie anti PDL1 permet le blocage de ce processus par inactivation de la voie PDL1.
- Statut PDL1 est définie par immunohistochimie par marquage à l'anticorps anti PDL1 permettant ainsi de calculer le score de positivité combiné (CPS)
- CPS : nombre de cellules positives marqués cellules tumorales, macrophages, lymphocytes divisé par le nombre total des cellules tumorales viables X 100
- Cancer métastatique ou non résécable le testing par l'anticorps anti PDL1 détermine le pourcentage du CPS qui est supérieur ou inférieur à 1 ce qui va permettre à l'oncologue de choisir l'approche thérapeutique adapté

4- Virus HPV :

» Le virus HPV (human papilloma virus) est retrouvé de plus en plus fréquemment dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures, notamment de l'oropharynx.

» Les HPV à haut risque oncogène sont, entre autres, les sous-types 16, 18, 31 et 33 (comme pour le cancer du col de l'utérus).

» Cancers de la base de la langue se divisent en deux groupes:

- Cancers HPV induit :

- Bon pronostic

- Bonne radio et chimio sensibilité

- Sur le plan histologique le CE HPV induit se développe à partir des cryptes épithéliales sous formes de nids ou de lobules avec une nécrose centrale dans un stroma lymphoide.

- Immunohistochimie montre un marquage intense et diffus à l'anticorps anti P16 qui est un témoin de l'infection par HPV

- Cancer de la base de la langue non HPV induit :
- Généralement kératinisant et bien différencié de type conventionnel
- Immunohistochimie: montre une absence d'expression à la p16
- Biologie moléculaire : absence d'HPV

C- Modalités d'extension

1- locale

Dépend de la localisation tumorale et des barrières anatomiques, elle se fait en profondeur vers

les muscles, l'os et aussi vers la peau.

Pour la langue : l'extension se fait en surface dans le sens antéro-postérieur et en profondeur vers les masses musculaires.

2- Ganglionnaire

Le risque d'envahissement ganglionnaire dépend de plusieurs facteurs dont la localisation et la taille de la tumeur. Il est plus fréquent en cas de cancers de la langue mobile et ce risque augmente en cas de stade avancé.

Le risque de métastases ganglionnaires occultes est de 15 à 20%. Les métastases sont bilatérales dans 25% des cas

Les métastases controlatérales sont fréquentes pour les tumeurs qui approchent ou dépassent la ligne médiane. L'envahissement ganglionnaire constitue un facteur pronostic majeur.

3- Générale

Les métastases à distance sont rares, environ 15 à 20% des patients qui décèdent de leur maladie présentent des métastases à distance,

Le risque de métastases à distance est corrélé au degré d'envahissement ganglionnaire, les patients en récidives locorégionales sont également à haut risque de développer des métastases.

Les localisations les plus fréquentes sont respectivement : le poumon (66%), l'os (22%) et le foie (9. 5%)

IV- Etude clinique

A- Diagnostic positif :

1- Type de description : le cancer de la langue mobile

a- Circonstances de découverte

La banalité des signes cliniques souvent négligés par le patient explique le retard de consultation et donc de diagnostic, il s'agit d'une :

- Gêne au contact d'une prothèse, d'une dent agressive voire d'aliments salés ou épicés
- Douleur unilatérale tenace et permanente responsable d'otalgies reflexes
- Difficulté d'élocution, gène à la protrusion de la langue, hypersialorrhée parfois sanglante
- Adénopathie cervicale
- Modification d'une lésion pré-existante (leucoplasie, érythroplasie) qui peut devenir douloureuse ou hémorragique
- Découverte fortuite lors d'un examen ORL systématique pour la surveillance d'une lésion dysplasique connue ou lors d'un bilan endoscopique d'un cancer des voies aérodigestives supérieures

b- Examen clinique

Parfois gêné par un trismus de réalisation facile à l'aide de deux abaisse-langues Il apprécie :

- Siège
- Dimension
- Structure
  - A l'inspection : la protraction de la langue et son aspect
  - La lésion siège le plus souvent au niveau du bord de la langue
  - La palpation bi digitale apprécie l'infiltration en périphérie et en profondeur
  - L'examen doit porter également sur les lèvres, le sillon gingivojugal, la face interne des joues, la région rétromolaire, le plancher buccal et le palais
  - Examen des aires ganglionnaires cervicales à la recherche d'adénopathies notées dans 75% des cas, volontiers bilatérales traduisant la grande lymphophilie des tumeurs linguales
  - Il apprécie : siège, mensurations, fixité, fistule
  - Les données de l'examen clinique sont consignées sur un schéma daté et signé c- Confirmation diagnostique

Se fait par biopsie sous anesthésie locorégionale parfois sous anesthésie générale en cas de tumeurs hyperalgiques ou infiltrantes nécessitant une biopsie profonde

2- Formes cliniques

a-cancers des lèvres

Touche préférentiellement le vermillon

Diagnostic plus facile : se présente sous forme d'une petite ulcération ou d'une fibrose +/- croûteuse reposant sur une zone indurée saignant au contact

b- Cancer de la face interne de la joue et de la région rétromolaire

- Simple gêne à type de corps étranger décelant une ulcération
- Dans les localisations retro-molaires, l'infiltration est précoce, le trismus et la douleur sont des signes fréquents.

c- Cancers gingivomandibulaires

Se caractérise par une mobilité précoce des dents suivie de leur chute

L'envahissement osseux est aussi très fréquent

d- Carcinome du plancher de la bouche

2ème cancer de la cavité buccale après celui de la langue 30% des cancers de la cavité des voies aérodigestives supérieures

Les lésions du plancher antérieur sont centrées sur l'orifice du canal de Wharton et se révèlent par des épisodes rétentionnels salivaires

Les lésions du plancher latéral se développent en feuillet de livre au niveau de la zone de réflexion de la muqueuse vers la langue mobile.

Les lésions postérieures : difficiles à visualiser responsables de douleurs locales irradiant à l'oreille homolatérale et de trismus B- Diagnostic différentiel

- Ulcération traumatique : la palpation ne retrouve pas d'induration, l'examen buccal identifie souvent la dent délabrée responsable de l'ulcération, le traitement entraîne la cicatrisation.
- Aphtes, maladie de Behcet, ulcération syphilitique ou tuberculeuse, lichen, érythroplasie, papillomatose linguale, kyste mucoïde.
- Parodontopathie chronique
- Actinomycose chronique

« L'examen histologique sur biopsie réalisée au moindre doute permet de confirmer le diagnostic »

V- Bilans d'extension et pré-thérapeutique

A- Bilan locorégional

1- Clinique

Permet de préciser le siège et l'étendue de la tumeur Examen ORL complet à la recherche d'une

multifocalité

Examen des aires ganglionnaires systématique : doit préciser le nombre d'adénopathies, la taille, le

siège et la mobilité.

2- Paraclinique

a- Radiologique

- Panoramique dentaire :

Evalue l'état dentaire

Met en évidence une lyse osseuse (signe d'un envahissement osseux massif)

- TDM cervico-faciale :

Permet une excellente évaluation des structures osseuses

Exploration des parties molles en l'absence d'artefact métallique est souvent suffisante

Visualisation des adénopathies

- IRM :

Demandée en première intention devant un cancer de la langue et du plancher buccal Apprécie mieux l'extension locale au sein des parties molles

Recherche un envahissement de la médullaire mandibulaire

- TEP scanner :

Permet de faire un bilan d'extension complet locorégional et à distance Indiqué pour les stades III et IV et pour détecter des récidives après traitement b- Endoscopique

Systématique du fait de l'importance des localisations multiples Panendoscopie/ oesophagoscopie/ bronchoscopie

B- Bilan général

1- Clinique

Examen pleuro-pulmonaire, examen du foie

2- Paraclinique

Radiographie du thorax Echographie abdominale Et/ou TDM thoraco-abdominale et Pet scan

C-Bilan pré-thérapeutique

- Bilan stomatologique :
  - Mise en état bucco-dentaire (détartrage, extraction des dents mobiles et délabrées)
  - Confection de gouttières plombées pour la curiethérapie et de gouttières fluorées pour la radiothérapie
- Recherche et correction des tares
- Appréciation de l'état général :
  - Amaigrissement (poids)
  - Indice de Karnovsky
  - Nutrition (nécessité parfois d'une gastrostomie)
- Bilan biologique :
  - Hémogramme, bilan rénal, bilan d'hémostase, bilan hydroélctrolytique

VI- Classification TNM 2019

Fondée sur le statut clinique et le résultat des examens complémentaires

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
To	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension et ≤ 5 mm de profondeur d'invasion*
T2	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension et dont la profondeur d'invasion est > 5 mm et ≤ 10 mm ou tumeur dont la plus grande dimension est > 2 cm et ≤ 4 cm et la profondeur d'invasion ≤ 10 mm
T3	Tumeur dont la plus grande dimension est > 4 cm ou > 10 mm en profondeur d'invasion
T4	T4a (lèvre) : Tumeur envahissant la corticale osseuse, le nerf alvéolaire inférieur, le plancher buccal, ou la peau (de la joue ou du nez).
	T4a (cavité buccale) : Tumeur envahissant la corticale osseuse du maxillaire, ou le sinus maxillaire, ou la peau du visage.
	T4b (lèvre ou cavité buccale) : Tumeur envahissant l'espace masticateur, les apophyses ptérygoïdes, ou la base du crâne, ou englobant l'artère carotide interne.
Note	**Une érosion superficielle isolée de l'os/l'alvéole dentaire par une tumeur gingivale n'est pas suffisante pour classer la tumeur en T4a.*

• N : adénopathies

Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
No	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension sans extension extraganglionnaire
N2	Métastases telles que :
N2a	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral > 3 cm mais ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extraganglionnaire
N2b	Métastases ganglionnaires multiples homolatérales toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire
N2c	Métastases ganglionnaires bilatérales ou controlatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire
N3a	Métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire
N3b	Métastase(s) ganglionnaire(s) unique ou multiples avec signe clinique d'extension extraganglionnaire*
Note	**La présence d'une invasion cutanée ou des tissus mous avec fixation profonde/fixation au muscle sous-jacent ou aux structures adjacentes ou la présence de signes cliniques d'envahissement nerveux est classée comme une extension extraganglionnaire.* *Les ganglions médians sont considérés comme homolatéraux.* *Le signe clinique d'extension extraganglionnaire inclut l'évaluation par la radiologie.*

• M : métastase :

M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

• Classification par stade :

	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stade IV A	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Stade IV B	tous T	N3	M0
	T4b	tous N	M0
Stade IV C	tous T	tous N	M1

VII- Traitement

A-Moyens

1- Chirurgie

a- But

Assurer un contrôle locorégional

Souvent mutilante d'où l'intérêt d'une chirurgie de reconstruction

b- Type de chirurgie

b1- La chirurgie de la tumeur dépend de son siège et de son extension

• Glossectomie partielle

• Pelvectomie

• Pelviglossectomie partielle

• Pelviglossomandibulectomie conservatrice non interruptrice comporte :

– Une amputation pelvilinguale

– Une résection de l'os alvéolaire sans interruption de la continuité de l'arc mandibulaire

• Pelviglossomandibulectomie interruptrice : entraîne la rupture de l'arc mandibulaire (réparation impérative vu le risque de séquelles, par greffe osseuse par le péroné ou prothèse)

• Glossectomie totale : amputation complète pelvilinguale

• Buccopharyngectomie transmaxillaire avec désarticulation temporo-mandibulaire b2- La chirurgie ganglionnaire

Exploratrice et thérapeutique

Uni ou bilatérale en fonction du siège de la tumeur Elle peut être :

• Radicale : inclut les groupes ganglionnaires de I à V ; la veine jugulaire interne, le sterno-cléido-mastoïdien et le nerf spinal

• Radicale modifiée : épargne un ou plusieurs de ces trois structures

• Sélective : repose sur la localisation de la tumeur primitive et le drainage lymphatique anatomique préférentiel

b3- La chirurgie réparatrice

Souvent nécessaire pour combler la perte de substance muqueuse, musculaire et osseuse La réparation doit être idéalement :

– Faite dans le même temps de l'exérèse et compatible avec un traitement associé

– Préserver la continence salivaire et alimentaire et la mobilité linguale

– Garder un résultat esthétique satisfaisant La réparation des parties molles fait appel :

– Aux lambeaux cutanés : nasogénien, frontal, delto-pectoral

– Aux lambeaux musculo-cutanés : paucier supérieur, grand pectoral et grand dorsal

La réparation des pertes de substance mandibulaires se fait par : des prothèses, la greffe osseuse c- Complications

- Infection
- Lymphorragie et rupture carotidienne lors du curage
- Nécrose cutanée
- Insuffisance vélaire
- Cellulite gazeuse
- Amyotrophie du trapèze avec déficit neurologique
- Hémorragie

2- La radiothérapie

a- But

- Postopératoire : radiothérapie sur le lit tumoral et les aires ganglionnaires : permet de stériliser la maladie microscopique
- Exclusive : Curative : stades précoces
- Palliative : stades avancés b- Techniques

b1- La radiothérapie externe

- Préparation du malade :

Arrêt de l'intoxication alcoolo-tabagique Mise en état bucco-dentaire

Solution antiseptique alcaline pour bain de bouche Confection de gouttières fluorées

- Appareils :

Accélérateur linéaire (photons X 4 à 6 Mev et électrons)

- Positionnement-Contension-Acquisition des données anatomiques :

- Position : DD, bras le long du corps, épaules abaissées, tête en hyper extension
- Contention : Cale C sous la tête, masque thermoformé
- Espaceur buccal
- Injection de PDC (meilleure visualisation de la tumeur et gg)
- Billes de positionnement, lasers d'alignement
- Sur la console de simulation :
- Acquisition du sommet du crâne jusqu'au-dessous de la carène
- Coupes d'épaisseur de 3mm
- Transfert des données via TPS sur la console de contourage

- Contourage des volumes d'intérêt:

♦ Volumes cibles :

o En post-op (Ro-1):

- CTV 1 T : lit opératoire en incluant GTV pré-op + 5-10mm (Fusion++)
- CTV N : I-IVa (Ia si 1/3 antérieur), I-V si N+
- Homolatéral : si T1-T2, tumeur latéralisée (sauf 1/3 antérieur)
- Bilatéral : T3-T4, atteinte ligne médiane, 1/3 antérieur
- CTV 2 (R+, N+EC)
- T : lit opératoire (incluant GTV+5-10mm)
- N : aire ganglionnaire atteinte + sus et sous-jacente
- CTV 3 (R2): GTV + 5-10mm

o Tumeur en place:

- CTV 1 T : lit tumoral initial en incluant GTV+ 5-10mm
- Peut s'étendre selon l'extension : Langue + base de la langue et plancher buccal+ glandes sub-mandibulaires+ sillon amygdalogosse et pilier ant homolatéraux
- N : I-IVa (Ia si 1/3 antérieur), I-V si N+

- Homolatéral : si T1-T2, tumeur latéralisée (sauf 1/3 antérieur
- Bilatéral : T3-T4, atteinte ligne médiane, 1/3 antérieur
- CTV 2 (N+)
- T: Lit tumoral (GTV +5-10mm)
- N : aire ganglionnaire atteinte + sus et sous-jacente
- CTV 3
- T: GTV + 5-10mm
- N: GTV N+ 5-10mm
- PTV 1: CTV (1+2+3) +5mm
- PTV 2: CTV (2+3) + 5 mm
- PTV 3: CTV 3 + 5mm

♦ OAR:

- Lobes temporaux: Dmax 60 Gy
- Tronc cérébral: Dmax 55 Gy
- Canal médullaire: Dmax 50 Gy
- Parotide: Dmoy 30-33 Gy
- Cochlée: Dmax 40 GY
- Oreille interne: Dmax 30 Gy
- Articualtion temporo-mandibulaire : Dmax 65-70 GY
- Mandibule: Dmax 70 Gy
- Thyroïde: Dmoy 50 Gy
- Larynx: Dmoy 40 Gy
- Sous maxillaire (si hors volume cible) : Dmoy 35-39 Gy
- Base de la langue (si hors volume cible) : Dmoy 15 Gy

- Planification de traitement :

♦ Dose-Fractionnement-Etalement:

- PTV 1 : 54 Gy en 27 fr de 2 Gy en 6sem
- PTV 2 : 60 Gy : + 6 Gy en 3 fr de 2 Gy (R1) 66 Gy : + 12 Gy en 6 fr de 2 Gy (ADP+EC)
- PTV 3 : 70 Gy : + 4 Gy en 2 fr de 2 Gy (R2)

♦ Balistique:

- Faisceaux:
- 2 latéraux horizontaux opposés

- Limites supérieures : 1-1,5cm au-dessus du dos de la langue, soit 0,5-1cm au-dessus du palais dur.

- Limite inférieure : minimum 0,5cm au-dessous du bord inf de l'os hyoïde.

» Limite post : réduite à la moitié des corps vertébraux pour exclure la ME (partie post sera traitée par des électrons)

- 1 antérieur vertical : irradiation des aires ganglionnaires cervicales inférieures.

» Limite supérieure : jonction avec le faisceau latéral

» Limite inférieure : au-dessous des têtes claviculaires

» Latéralement : jonction 2/3 interne 1/3 externe des clavicules

- Idéalement en technique mono isocentrique
- Irradiation par : Photons de 4 à 6 MV + électrons 6-9 MV pour les spinaux
- Distribution de la dose au volume cible entre 95 et 107% en respectant les contraintes des OAR

♦ Contrôle de qualité:

- Vérification du bon positionnement du patient et de l'isocentre grâce aux IP/KV/CBCT comparées aux DRR :
  - 2 à 3 premières séances de la 1ère semaine
  - Puis de façon hebdomadaire et à chaque modification du traitement
- Correction en fonction de la marge d'incertitude tolérée (<3 mm)
- Renouvellement des marques de repérage si menace de disparition
- Prise en compte de la dose résultante des imageries de contrôle
- Respect de prescription

- Protection du personnel
- Suivi approprié du patient
- Complications:
- Aigues:
- Mal de rayon : céphalée, nausée, vomissments, asthénie
- Radiodermite facio-cervicale
- Radiomucite :

» Oropharyngée: dysphagie, dysgueusie

» Hypopharyngée : douleur à la déglutition

- Chroniques :
- Atrophie des glandes salivaires : hyposialie/ asialie
- Complications dentaires : odontonécrose, fractures dentaires
- Ostéonécrose mandibulaire : douleur, dénudation osseuse
- Sclérose musculaire : SCM, fibrose cervicale
- Trismus
- Hypothyroïdie biologique
- Radiodermite/ Radiomucite chronique

b2- La Curiethérapie

- Indications :

N'importe quelle localisation dans la cavité buccale Elle peut être :

- Exclusive : tumeur localisée, exemple : tumeur de la lèvre
- Complément à la chirurgie
- Surimpression (boost) après radiothérapie externe
- Sources :

L'iridium 192 ou cobalt 60 après mise en place de gouttières, d'aiguilles vectrices ou de tubes plastiques

- Volume cible :

Tumeur et marge de sécurité de 1 cm Lit tumoral si postopératoire

- Organes critiques :

Os : La Curiethérapie est contre indiquée si la tumeur est au contact de l'os

- Préparation :

Prise d'empreinte et confection de gouttières pour protéger le rebord gingival et diminuer le risque d'ostéoradionécrose.

- Technique :

Sous anesthésie locale ou générale.

Mise en place de gouttières vectrices ou dépingles ou d'aiguilles vectrices pour mettre en place des tubes plastiques.

- Dosimétrie :

Une dosimétrie prévisionnelle conformément au système de Paris permet de définir le nombre de lignes, leur longueur et leur espacement.

Contrôle dosimétrique réalisé par deux clichés orthogonaux, ou par scanner dosimétrique

Isodose de référence (85%) calculée à partir des isodoses d'un plan horizontal passant par le milieu des lignes radioactives.

- Dose :

Exclusive : 65 - 70 grays

Associée à la radiothérapie externe : 25 à 35 gray (deux semaines d'intervalle)

- Complications :

Nécrose des parties molles : grand volume de curiethérapie, intoxication alcoolo-tabagique Nécrose osseuse : apparaît dans un volume d'os irradié à 50 grays ou plus

3- Traitement systémique

- Place :

Neoadjuvant : pas de place

Discuté si stade avancé : peut donner 20 à 40% de réponse clinique incitant à un traitement conservateur.

En concomitance avec la radiothérapie il potentialise son effet.

Palliative : dans les formes métastatiques ou en cas de récidive.

- Protocole :

En concomitant :

- Cisplatine : 100mg/m2 tous les 21 jours
- 5 Fluorouracile -carboplatine
- 5 Fluorouracile : 1g/m2 de J1 à J5
- Cetuximab, dose de charge 400mg/m² une semaine avant la radiothérapie puis 250mg/m² en hebdomadaire

En métastatique :

- 5 Fluorouracile-cisplatine
- Methotrexate en mono chimiothérapie pour le traitement des récidives et des métastases
- (50mg/semaine)
- Complications :
- Générales : hématologiques, digestives
- Spécifiques : rénales : cisplatine
- ss Cardiaques : 5 Fluorouracile Immunothérapie:

L'immunothérapie par inhibiteur de points de contrôle immunitaires lève l'inhibition des lymphocytes T cytotoxiques afin d'obtenir une réponse tumorale

Le traitement de nivolumab (anti-PD1) a démontré un bénéfice de survie de 2,5 mois chez les patients présentant un carcinome épidermoïde ORL récidivant ou métastatique et résistant à une chimiothérapie palliative de première ligne à base de platine, en comparaison à un traitement de chimiothérapie de deuxième ligne

- Pembrolizumab 200mg/m² toutes les 03 semaines
- Nivolumab 3mg/kg toutes les 02 semaines

4- Traitement non spécifique

- Antibiotique, anti inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes
- Sonde d'alimentation

B-Indications

1- langue mobile

- T1T2No :
- Chirurgie et curage sélectif cervical homolatéral pour les tumeurs des 2/3 postérieurs et bilatéral pour celle du 1/3 antérieur et ou franchissant la ligne médiane
- Radiothérapie postopératoire :

– Sur la tumeur si recoupes pathologiques par une curiethérapie de barrage ou radiothérapie externe

– Ganglionnaire si pN+

– La curiethérapie +/- associée à une radiothérapie externe constituent une alternative pour ces tumeurs localisées.

- T1T2N1-N3 : chirurgie de la tumeur + curage ganglionnaire+ radiothérapie post-opératoire
- T3T4No ou N1-N3 :
- Chirurgie + curage cervical bilatéral.

– Radiothérapie post-opératoire sur le lit tumoral par curiethérapie ou radiothérapie externe

– Radiothérapie sur les ganglions si N+

- Malade inopérable : Association radio-chimio-thérapie.

2- plancher buccal

- T1T2No :

Sans contact osseux : chirurgie (Pelvectomie)

ss Curiethérapie (si tumeur ≤3cm)

ss Chirurgie + curiethérapie

Si contact osseux ≤ 5mm : pelvimandibulectomie non interruptrice et radiothérapie post-opératoire

- T1T2N1-T3NoN1 : chirurgie et radiothérapie +/- curiethérapie
- T3T4 :

Tumeurs opérables : pelvimandibulectomie interruptrice + curage bilatéral +r adiothérapie post- opératoire

Tumeurs non opérables : ARC ou radiothérapie exclusive Métastatique :

- Chimiothérapie-cetuximab
- Chimiothérapie-immunothérapie

3- Trigone rétromolaire

- Tumeur opérable : chirurgie +/- radiothérapie
- Tumeur évoluée : radiothérapie/chimiothérapie

4- Cancer de la lèvre

- T1T2N0N1N2 : < 3cm
- Tumeur : + chirurgie Si R0 : surveillance

R1 : reprise ou curiethérapie Curiethérapie

Ganglions : curage, si N- : surveillance Si N+ : radiothérapie

- T2> 3cm T3N0-N2 :

Chirurgie et reconstruction avec curage bilatéral puis radiothérapie complémentaire

- T3T4 :

Tumeur opérable : Chirurgie et reconstruction avec curage bilatéral puis radiothérapie complémentaire

Tumeur non opérable : association chimioradiothérapie

5- face interne de la joue

- T1T2N0N2 :

Chirurgie et reconstruction avec curage et radiothérapie externe complémentaire ou curiethérapie

- T3T4N0N2 :

Tumeur opérable : Chirurgie de la tumeur avec curage puis radiothérapie externe complémentaire Tumeur non opérable : association chimioradiothérapie

6- palais dur

- Tumeur opérable : maxillectomie partielle ou subtotale avec curage puis radiothérapie externe
- Tumeur non opérable : association chimioradiothérapie

C- Résultats thérapeutiques

- Survie à 5 ans est approximativement :

Selon le T :

- Plancher buccal : T1-T2 :50%
- T3-T4 :25%
- Langue mobile : T1T2 :45%
- T3T4 :15-20%

Selon le N :

- N0 : 50%
- N+ sans rupture capsulaire : 30%
- N + avec rupture capsulaire + : 15% D- Facteurs pronostiques
- L'envahissement ganglionnaire constitue le principal facteur pronostic de survie
- Le stade T
- En post opératoire : l'effraction extracapsulaire, les marges chirurgicales positives, l'engainement périnerveux et les emboles vasculaires
- L'état général
- Le sexe masculin

IX- Surveillance

Permet de rechercher :

- Une récidive tumorale ou ganglionnaire
- Une deuxième localisation au niveau des VADS ou une métastase
- Une Poursuite évolutive
- Les Complications du traitement

Moyens et rythme :

Tous les trois mois pendant deux ans puis tous les six mois à partir de la troisième année Examen ORL et dentaire/3mois

Radiographie du poumon et pan endoscopie tous les ans

X- Perspectives d'avenir

Evolution des techniques chirurgicales et développement de la chirurgie de reconstruction Association avec des traitements radio sensibilisants

Traitements systémiques : multiples essais

- Evaluation de l'efficacité de la chimiothérapie première
- Association chimio-radiothérapie
- Nouvelles drogues = immunothérapie
- En néoadjuvant
- En association avec la radiothérapie
- Stade métastatique

Conclusion

Les cancers de la cavité buccale sont des tumeurs accessibles à l'examen clinique mais souvent diagnostiqués tardivement d'où l'intérêt de la sensibilisation des médecins généralistes et spécialistes au diagnostic précoce. Ainsi l'amélioration de leur pronostic par :

- Un diagnostic précoce
- Une prise en charge multidisciplinaire
- Et une prévention primaire en luttant contre l'intoxication alcoolo-tabagique.

Références :

1- J. J. Lu, L. W. Brady, Decision Making in Radiation Oncology; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

2- L. W. Brady • H. -P. Heilmann • M. Molls • C. Nieder, Radiation Oncology an Evidence-Based Approach With2008, Springer-Verlag Berlin Heidelberg

3- Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition; 2008 Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia

4- Fakhry, C., Westra, W. H., Wang, S. J., van Zante, A., Zhang, Y., Rettig, E., et.al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. Cancer, 2017. 123(9): p. 1566-1575

5- Noor, A., Stepan, L., Kao, S. S., Dharmawardana, N., Ooi, E. H., Hodge, J. C., et.al. Reviewing indications for panendoscopy in the investigation of head and neck squamous cell carcinoma. J Laryngol Otol, 2018. 132(10): p. 901-905.

6- Li, H., Torabi, S. J., Yarbrough, W. G., Mehra, S., Osborn, H. A., Judson, B., Association of Human Papillomavirus Status at Head and Neck Carcinoma Subsites With Overall Survival. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2018. 144(6): p. 519-525.

7- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol 2003; 21:92-98.

8- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004; 350:1945-1952.

9- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for highrisk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004; 350:1937-1944.

10- Barry, C. P., Wong, D., Clark, J. R., Shaw, R. J., Gupta, R., Magennis, P., et.al. Postoperative radiotherapy for patients with oral squamous cell carcinoma with intermediate risk of recurrence: A case match study. Head Neck, 2017. 39(7): p. 1399-1404.

11- Mazeron JJ, Ardiet JM, Haie-Meder C, et al. GECESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. Radiother Oncol 2009; 91:150-156.

12- Burtness, B, Harrington, KJ, Greil, R, Soulières, D, Tahara, M, de Castro, G, et.al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck

(KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study., 2019. 394 (10212)(10212): p. 1915-1928

13- Robert L.Ferris et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck, N Engl J Med 2016; 375:1856-1867.

14- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. Available at: http://www.nccn. org/ professionals/physician_gls/PDF/head and neck.

15- Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH- NC): an update on 93 randomized trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009; 92:4-14.

16- Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med. 2007;357(17):1705-15.

17- Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94- 01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advancedstage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol 2004;22

18- Bonner J, Harari P, Giralt J Et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med (2006) 354:567–578

19- Chao KS, Low DA, Perez CA et al. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: the Mallinckrodt experience. Int J Cancer (2000) 90:92– 103

20- M. Lapeyre P. Henrot, M. Alfonsi, E. Bardet, R. J. Bensadoun, G. Dolivet, V. Favrel , O. Gallocher, P. Giraud, P. Graff, S. Guerif, P. Lagarde, E. Lartigau, V. Marchesi, P. Pommier, M. Rives, J. Tortochaux,B.

21- Toussaint, P. Verrelle, J. Bourhis, G. Calais, Groupe oncologie radiothérapie tête et cou (GORTEC) Cancer/ Radiothérapie 9 (2005) 261–270.

Cancers de l'oropharynx

S. Loughmari, D. Filali*, I. Nejjar, J. Khalil, T. Kebdani, N. Benjaafar, B.K. EL Gueddari

Service de Radiothérapie Institut National d'Oncologie
Rabat
* Cabinet d'oncologie de Rabat

I- Introduction

Le cancer de l'oropharynx représente 26,2 % des cancers buccopharyngés. Le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent.

Considéré comme une entité homogène causé par l'intoxication alcoolo-tabagique ; il est maintenant évident qu'une part croissante de ces cancers est liée aux papillomavirus (HPV]) avec l'expression dans 70 % du P16.

La 8éme édition de la classification UICC/AJCC a intégré ce groupe à l'ancienne classification HPV- avec quelques modifications.

Le diagnostic reste souvent tardif à cause de la pauvreté des symptômes.

Il se caractérise par une lymphophilie très marquée, cependant l'évolution métastatique à distance est seulement de 10 à 15 % et se fait essentiellement au niveau pulmonaire.

Le traitement repose sur la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie avec aussi l'émergence de l'immunothérapie. La décision thérapeutique doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le pronostic reste meilleur pour l'entité HPV+.

II- Rappel anatomique

L'oropharynx s'étend du palais dur à l'os hyoïde, entre le rhinopharynx en haut, l'hypo pharynx en bas, et la cavité buccale en avant. Il comprend la base de langue, le voile du palais, les amygdales palatines et leurs piliers (la loge amygdalienne) et la paroi pharyngée postérieure.

Il est limité en haut par la face antéro-inférieure du voile du palais et l'ostium intrapharyngé, en bas par un plan horizontal passant par le bord supérieur de l'épiglotte et le corps de l'os hyoïde.

Il comprend cinq murs ou parois : (figure 1)

1. Un mur supérieur : le palais mou qui est une cloison musculo- membraneuse mobile contractile déformable qui prolonge en bas et en arrière la voute palatine. C'est un véritable sphincter vélo-pharyngé qui intervient lors de la déglutition, la phonation et la respiration. Il présente sur sa ligne médiane de son bord postéro-inferieur la luette (l'uvule) et de chaque côté ; les arcs ou piliers du voile qui sont : l'arc antérieur ou pilier antérieur (arc palato-glosse) et l'arc postérieur ou pilier postérieur (arc palato-pharyngé).

2. Un mur antérieur : c'est la base de langue qui constitue le plancher de l'oropharynx, elle est orientée verticalement presque parallèlement à la paroi pharyngée postérieure et limitée en avant par le V lingual et latéralement par les sillons glosso-amygdaliens. Sa musculature est continuée avec celle de la langue mobile et du plancher buccal. Le bord libre de l'épiglotte limite en arrière la partie inférieure de la base de la langue et les deux vallécules constituent des franges muqueuses qui servent de transition entre la base de langue et l'épiglotte.

3. Deux murs latéraux : les loges amygdaliennes avec leurs piliers antérieurs et postérieurs constituent la paroi latérale de l'oropharynx. C'est une loge triangulaire à sommet supérieur qui est la jonction des deux arcs, le plancher est constitué par le sillon amygdalo-glosse. Elle est limitée en avant par le pilier antérieur (plus en avant le trigone rétro molaire et la commissure inter maxillaire) et en arrière par le pilier postérieur. Elle contient l'amygdale palatine sous forme d'amande paire et à peu près symétrique avec 2 faces une latérale lisse, l'autre médiale irrégulière. De forme convexe elle est parcourue par des cryptes

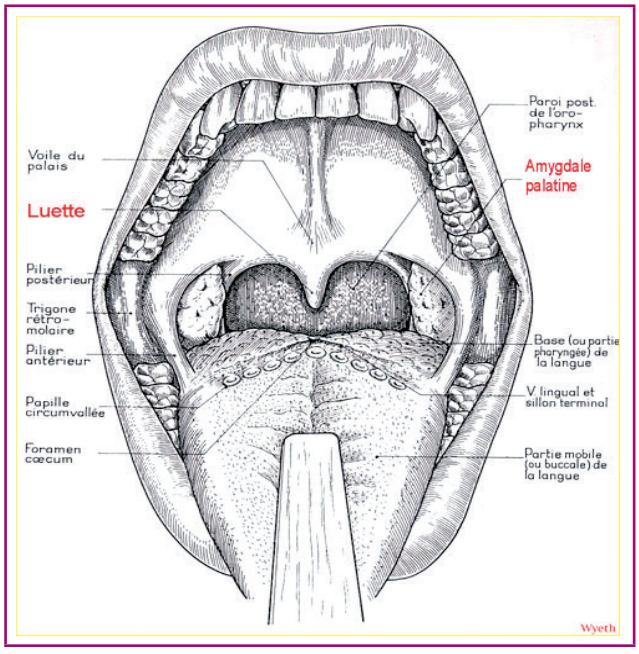
et accessible à l'inspection. Elle constitue l'élément le plus volumineux de l'anneau lymphatique de Waldeyer.

4. Un mur postérieur : constitue la paroi postérieure de l'oropharynx, située en avant des 2ème, 3ème vertèbre cervicale et des muscles pré vertébraux. Elle se prolonge en bas par la paroi postérieure de l'hypopharynx et en haut par celle du rhinopharynx.

Le drainage lymphatique s'effectue vers le ganglion sous digastrique (Kuttner) IIA puis le ganglion sus omohyoïdien (III) et enfin vers les autres gan glions jugulo carotidiens (figure 2).

Deux particularités :

Le drainage du voile et de la paroi postérieure s'effectue vers les ganglions rétro pharyngés. Celui de la base de langue se fait vers les ganglions sub-mandibulaires. (IB)



III- Epidémiologie

Le cancer de l'oropharynx est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde.

Une réduction de la prévalence du tabagisme dans la plupart des pays au cours des 20 dernières années a entraîné une baisse de l'incidence du cancer de l'oropharynx ; cependant, l'infection cancérogène par papillomavirus (HPV) est devenue un facteur de risque important qui a entraînée une augmentation de son incidence au cours de la même période.

Le (HPV) représente maintenant 71 % et 51,8 % de tous les cancers de l'oropharynx aux États-Unis et au Royaume-Uni, respectivement. Parmi ceux-ci, 85 à 96% sont causés par des infections au HPV -16 avec une tendance à se produire dans une population plus jeune qui fume et boit moins ; un pourcentage plus élevé d'entre eux sont des hommes et déclarent plus de partenaires sexuels oraux.

D'autres facteurs de risque moins courants comprennent une alimentation pauvre en légumes et en fruits, la mastication du bétel, une mauvaise nutrition, le tabagisme à la marijuana, l'exposition à l'amiante, certaines mutations génétiques telles que la mutation P53 et les mutations CDKN2A (p16)

IV- Physiopathologie et Histopathologie

Dans le cas du cancer de l'oropharynx associé à HPV, la muqueuse buccale est exposée à l'infection par le HPV, qui persiste et n'est pas éliminé. Cette persistance peut conduire à une lésion précancéreuse qui peut régresser ou non. Si ce n'est pas le cas, il finira par évoluer vers un cancer invasif. Les infections persistantes HPV peuvent évoluer vers un cancer invasif d'ici dix ans. Cependant, la majorité de ces infections sont éliminées en un à deux ans.

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde oropharyngé, l'accumulation de modifications génétiques entraîne une progression de la dysplasie légère et modérée à la dysplasie/ carcinome sévère in situ. Cependant, dans la plupart des cancers oropharyngés positifs à l'HPV, la tumeur prend naissance profondément à l'intérieur de l'épithélium de la crypte amygdale. C'est pourquoi ces cancers ne sont ni visibles à l'inspection ni perceptibles par biopsie superficielle.

L'augmentation des taux d'infection par le HPV a suscité un intérêt pour les stratégies de vaccination prophylactique, qui visaient initialement les cancers du col de l'utérus liés au HPV. Les vaccinations prophylactiques induisent une réponse immunitaire

qui se traduit par la production d'anticorps dirigés contre la protéine de capside majeure L1 du HPV, ce qui neutralise efficacement le virus HPV présent et prévient l'infection.

V- Anatomo-pathologie

A- Macroscopie :

Plusieurs aspects peuvent être retrouvés : ulcéré- bourgeonnant, bourgeonnant, infiltrant, serpigineux, fissuraire, exophytique.

B- Microscopie :

1- Le carcinome épidermoïde représente 95% des cancers de l'oropharynx, il comprend plusieurs sous- groupes :

- Le carcinome épidermoïde différencié : il reproduit l'aspect d'un épithélioma normal. Les cellules malpighiennes subissent souvent une maturation cornée (globe corné) ;
- Le carcinome épidermoïde peu différencié est constitué de massifs cellulaires mal limités dont les cellules rappellent souvent les cellules les plus profondes d'un épithélium malpighien ;
- Le carcinome verruqueux a un aspect exophytique non infiltrant et hyperkératinisé;
- Le carcinome sarcomatoïde ou à cellules fusiformes peut en imposer pour un sarcome fibroblastique mais son degré de malignité est moindre ;
- Le carcinome in situ doit son nom au respect de la membrane basale. On y retrouve des images de mitoses anormales.

2- Autres l'UCNT, le lymphome malin (5%), le carcinome verruqueux (1 à 3%), l'ADK, rarement le mélanome et le carcinome adénoïde kystique.

C- Mode d'extension :

1- Locale :

67% des cancers de l'oropharynx ont pour origine le mur pharyngé latéral (la région tonsillaire ou amygdalienne). Le mode d'extension se fait :

- En antérolatéral dans 66% ;
- En latéral dans 12,5 % vers l'espace parapharyngé ;
- En antérieur dans 12 ,5 % vers la base de langue ;

2- Ganglionnaire :

La richesse en lymphatiques de la région cervicale fait des cancers des VADS des épithéliomas très lymphophiles. Ceci est encore plus vrai pour les carcinomes de l'oropharynx du fait de leur développement dans, ou au contact du tissu lymphoïde. Le siège des adénopathies est le plus souvent sous-digastrique et jugulocarotidien. Cette localisation est intéressée dans 60 à 70 % des cas, alors que les autres groupes ganglionnaires sont atteints dans moins de 15 % des cas au moment du diagnostic initial.

3- Générale :

10 à 15% de métastases pulmonaires, rare- ment osseuses.

VI- Diagnostic

A- Signes communs et symptômes :

- Stade précoce :
  - » Gène modérée, odynophagie, otalgie ;
  - » Sensation de corps étranger.
- Stade avancé :
  - » Trismus.
  - » Céphalées temporales ;
  - » L'apparition d'ADP est un symptôme révélateur dans 50 à 60% des cas.
- Particularité selon le site anatomique :
  - » Loge amygdalienne :
- Dysphagie haute unilatérale ;
- Otalgie dite réflexe, unilatérale.
  - » Palais mou :
- Dysphagie haute ;
- Modification de la voix si destruction de la Luette ;
- Trouble de la déglutition ;
- Signe neurologique si atteinte de la base du crâne.

» Pilier antérieur :

- L eucoplasie ou CIS asymptomatique diagnostiqué le plus souvent par le chirurgien dentiste ;
- Douleur ;
- Trismus.

» Base de langue :

- Peu de symptômes précoces ;
- D ysphagie, otalgie, mais surtout l'apparition d'ADP dans 70 à 85% ;
- Fixation linguale (infiltration des muscles Profonds).

» Vallécule : Trouble rapide de la déglutition.

» B- L'examen clinique :

1- L'examen locorégional :

- L'examen de l'oropharynx se fait à l'aide d'un éclairage frontal, avec deux abaisses langues
- En cas de réflexe nauséeux l'examen sera facilité par une anesthésie locale à la xylocaïne
- Le toucher doit être digital soigneux, afin d'ap précier le caractère de la tumeur, les limites, la mobilité, l'infiltration des structures osseuses, musculaires, le saignement d'une muqueuse qui apparait normale, l'état buccodentaire.
- Rechercher :
- Une carcinose pharyngée diffuse.
- Une atteinte des paires crâniennes.
- Une zone suspecte qui nécessiterait une biopsie systématique.
- L'examen des aires ganglionnaire qui doit être systématique, bilatérale, appréciant leur nombre, leur taille et leur mobilité.

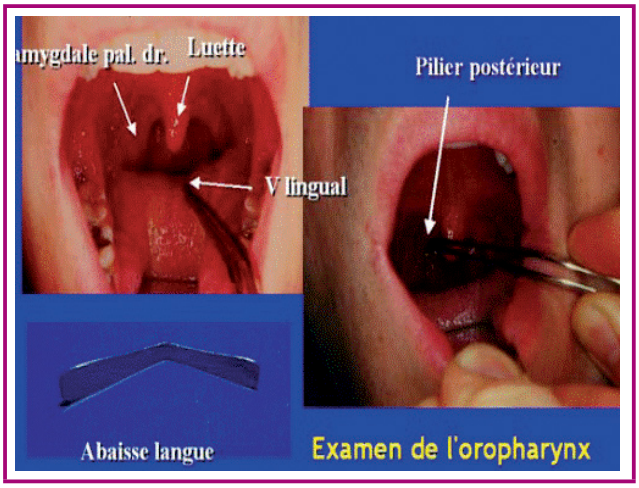
Le tout doit être consigné sur un schéma précis et daté.

2- Biopsie

Une biopsie de la zone suspecte est effectuée pour établir un diagnostic définitif. Le type de biopsie, c'est-à-dire une biopsie par aspiration à l'aiguille fine pour prélever un échantillon ou une biopsie orale au pinceau, qui est une méthode plus récente, plus simple et pratique utilisant une petite brosse pour prélever l'échantillon lors d'examens dentaires de routine, dépend de l'emplacement du cancer.

L'American Society of Clinical Oncology ASCO recommande que des tests de dépistage du HPV soient effectués sur tous les cancers de l'oropharynx nouvellement diagnostiqués. Cela se fait par réaction en chaîne par polymérase, qui détecte l'ADN du VPH.

3- L'examen général



VII- Bilan d'extension et préthérapeutique :

A- Bilan d'extension :

1- L'imagerie par résonance magnétique

La plupart des spécialistes de l'imagerie recommandent une IRM en 1ère intention car elle visualise grâce à un signal caractéristique un plus grand nombre de structures anatomiques fines, permet de rechercher une extension tumorale aux espaces profonds, un envahissement de la moelle osseuse, l'atteinte du canal dentaire inférieur avec une meilleure différenciation entre tissu tumoral et muscle.

Le plan axial est plus utile et suffit dans la majorité des cas, notamment pour ce qui est des lésions de la région tonsillaire ou amygdalienne. Le plan sagittal est utile dans les lésions basilinguales médianes et celle de la paroi pharyngée postérieure. Les plans sagittaux et frontaux sont utiles en complément de l'étude axiale dans les lésions du voile du palais et de la base de langue.

2- La tomodensitométrie cervico-faciale

C'est l'examen d'imagerie de référence avec un meilleur rapport coût/ bénéfice, en réalisant des coupes de la base du crane à la base du cou. Il a en réalité de nombreuses limites dans le bilan d'extension de la tumeur : Insuffisance de contraste entre le muscle et es structures lymphoïdes normales surtout au niveau de la région amygdalienne, et de la base de langue, manque de spécificité entre tumeur, infection et inflammation.

Par contre il est indiscutable pour le bilan ganglionnaire.

3- La Panendoscopie à la recherche d'une

2ème localisation.

- Rhinoscopie post.
- Bronchoscopie
- Fibroscopie digestive

4- LA TEP –TDM au 18FDG

Pour l'extension locorégionale son indication se limite pour les petites tumeurs (T1T2N0), par contre pour les stades avancés, elle permet d'évaluer de façon plus précise l'extension ganglionnaire notam-cm, homolatéral à la tumeur

A distance, elle reste l'examen de choix pour la détection d'un cancer synchrone ou avant une chirurgie lourde et invasive

5- Les examens à distance :

- Radio du thorax ;
- Echographie abdominale ;
- Scintigraphie osseuse si signe d'appel clinique.

B- Bilan pré thérapeutique :

- Orthopantomographie pour :
- Apprécier l'état buccodentaire.
- Rechercher un envahissement osseux.
- Recherche des tares associées.
- Bilan pré chimiothérapie : Fonction rénale, hépatique et hématologique

VIII- Classification

La plus récente (8e) classification UICC/AJCC a introduit le statut HPV (Human Papilloma virus) pour classer en 2 catégories les cancers de l'oropharynx : ceux induits par l'HPV (P16+) et les autres (P16–)

Tumeur T		
TX		Tumeur primitive non évaluable
T0		Tumeur non détectable
Tis		Carcinome *in situ*
T1		Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2		Tumeur dont la plus grande dimension est >2 cm et ≤ 4 cm
T3		Tumeur dont la plus grande dimension est >4 cm ou extension à la surface linguale de l'épiglotte
T4	T4a	tumeur envahissant une des structures suivantes : larynx, musculature profonde/extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), muscle ptérygoïdien médian, palais osseux et la mandibule*
	T4b	tumeur envahissant une des structures suivantes : muscle ptérygoïdien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne ; ou englobant l'artère carotide
Ganglions N		
N0		Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1		Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ à 3 cm dans sa plus grande dimension
N2		Métastases telles que :
	N2a	métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral >3 cm mais ≤ 6 cm
	N2b	métastases homolatérales multiples toutes ≤ 6 cm
	N2c	métastases bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm
N3		Métastase dans un ganglion lymphatique >6 cm dans sa plus grande dimension
Métastase M		
M0		Pas de métastase à distance
M1		Présence de métastase(s) à distance

T du TNM oropharynx P16+	
T0	**Primitif non retrouvé**
T1	Tumeur ≤ 2 cm
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 4 cm
T3	Tumeur > 4 cm ou étendue à la face linguale de l'épiglotte
T4	**Tumeur envahissant au moins 1 des structures suivantes : larynx, muscle ptérygoïdien médial, apophyse ptérygoïde, muscles extrinsèques de la langue, palais dur, mandibule, parois latérales du nasopharynx, base du crâne, ou englobant la carotide interne.**

cN et pN du TNM oropharynx P16+			
cNx	Non évaluable	pNx	Non évaluable
cN0	Pas d'adénopathie	pN0	Pas d'adénopathie métastatique
cN1	**Adénopathie(s) homolatérale(s) ≤ 6 cm**	**pN1**	**1 à 4 adénopathies métastastiques**
cN2	**Adénopathie(s) bilatérale(s) ou controlatérale(s) ≤ 6 cm**	**pN2**	**Plus de 4 adénopathies métastastiques**
cN3	Adénopathie(s) **> 6 cm**	-	-

En gras sont notées les modifications par rapport à la 7e édition de la classification TNM de l'AJCC.

Groupes pronostiques pour les CE p16-			
Stade	**T**	**N**	**M**
Stade I	T1, T2	N0, N1	M0
Stade II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stade III	Tous les T	N3	M0
	T4	Tous les N	M0
Stade IV	Tous les T	Tous les T	M0

Groupes pronostiques pour les CE p16+			
Stade	**T**	**N**	**M**
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stade IVA	T1, T2, T3	Tous les T	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stade IVB	Tous les T	N3	M0
	T4b	Tous les N	M0
Stade IVC	Tous les T	Tous les T	M1

IX- Traitements :

A- Buts

1. Contrôle local

2. Contrôle régional

3. Amélioration de la survie

4. Amélioration de la qualité de vie

B- Moyens

1- Chirurgie

a- Chirurgie de la tumeur

a1- Chirurgie par voie endobuccale :

Cette voie d'abord donne un accès direct sur la partie supérieure de l'oropharynx ; de faible morbidité; elle est indiquée pour les petites tumeurs (T1) de localisations faciles d'accès comme le palais mou, l'amygdale (technique de Huet), le pilier antérieur, la partie supérieure de la paroi pharyngée latérale, le pilier postérieur et la partie supérieure du sillon amygdaloglosse. Le carcinome in situ en est une excellente indication. Les tumeurs bourgeonnantes sont plus appropriées à cette approche que les tumeurs infiltrantes. La mise en œuvre de procédures mini-invasives, telles que la microchirurgie au laser transorale (TLM), ou l'utilisation du robot comme modalité de traitement de première intention, s'est avérée sûre et efficace.

a2- Chirurgie par voie cervicale :

- Buccopharyngectomie transmandibulaire (BPTM)

La BPTM a été pendant longtemps la seule intervention pratiquée pour les tumeurs de la paroi latérale de l'oropharynx et de la base de langue. Cette intervention interrompant la continuité de l'arc mandibulaire, donc mutilante, a vu une partie de ses indications progressivement remplacées par l'abord transmandibulaire antérieur.

- BPTM conservatrice :

Dérivée de la précédente, et caractérisée par une mandibulotomie unique et paramédiane sans mandibulectomie en conservant la fonction masticatoire.

- Mandibulotomie antérieure ou latérale
  Actuellement la voie d'abord se fait par

mandibulotomie antérieure, intervention dérivée de la voie de Trotter qui, initialement, réalisait une mandibulotomie avec section médiane de la langue pour aborder les tumeurs de la paroi postérieure de l'oropharynx.

La mandibulotomie antérieure réalise une excellente voie d'abord pour toutes les tumeurs de l'oropharynx latéral, de la zone de jonction linguale, de la base de langue.

• Glosso-laryngectomie totale :

En association avec la BPTM pour les volumineuses tumeurs atteignant le sillon glosso-épiglottique latéral et la vallécule.

a3- Procédés de reconstruction :

Les techniques de pharyngoplastie se sont modifiées parallèlement aux progrès de la chirurgie reconstructive. Elles permettent, aujourd'hui, des exérèses larges avec un pronostic fonctionnel satisfaisant, même en terrain irradié.

Il faut distinguer les procédés de reconstruction osseuse des procédés de comblement de perte de substance des parties molles. Les lambeaux myocutanés sont les plus employés actuellement; essentiellement le lambeau de grand pectoral, du grand dorsal et du trapèze, rarement celui du sterno-cléido-mastoïdien situé en zone irradiée et ne pouvant combler qu'une exérèse de petit volume.

b-Chirurgie des ganglions :

L'évidement ganglionnaire doit se faire de façon idéale en monobloc avec la tumeur. Cela est possible lorsque l'intervention est une buccopharyngectomie transmandibulaire.

L'évidement peut être soit de type radical ou fonctionnel en conservant le muscle SCM, la veine jugulaire interne, et le nerf spinal. Il peut comporter les niveaux II - III et éventuellement le IV mais peut-être élargie aux niveaux VI, sous-mentonnier I, spinaux V et cervicaux transverses.

Une atteinte bilatérale ou dépassant la ligne médiane, une atteinte de la paroi postérieure, sont très fréquemment rencontrées et nécessitent une chirurgie ganglionnaire bilatérale.

NB : En situation post-opératoire : plusieurs informations sont indispensables sur le compte rendu anapath :

Tumeur T : Différenciation, taille tumorale, emboles lymphatiques (E.L.), infiltration péri-nerveuse (I.P), infiltration musculaire, osseuse et cutanée, limites d'exérèse (envahies, marges < 5 mm, dys- plasie sévère, carcinome in situ) avec localisation si possible, recoupes (orientées si possible en peropératoire)

Ganglions N : Nombre de ganglions envahis (N+) par niveau, nombre total de ganglions examinés par niveau, nombre de ganglions en rupture capsulaire par niveau(R+) sur le nombre de ganglions envahis.

c- Complications de la chirurgie :

Troubles de l'élocution, infection, hémorragie, gène à la déglutition et à la mastication

2- La radiothérapie externe (RTE) :

a-La technique :

La radiothérapie externe peut être exclusive, post opératoire ou en palliative.

La radiothérapie conformationnelle en 3D avec ou sans modulation d'intensité L'IMRT (de préférence) sont les techniques recommandées pour les cancers de l'oropharynx afin de minimiser la dose reçue par les structures critiques.

La radiothérapie stéréotaxique (SBRT)pourrait être bénéfique dans le cadre d'une ré-irradiation ; en palliative, ou chez les sujets âgés.

Quel que soit la technique utilisée ; la radiothérapie en ORL (CRT- 3D ; IMRT ; VMAT, SBRT) doit respecter plusieurs étapes indispensables pour toute planification thérapeutique

b-Préparation et position du malade :

La préparation du malade avec mise en état bucco-dentaire est obligatoire avec confection de gouttières porte gel fluoré. La position du malade doit être reproductible en décubitus dorsal, en position du traitement, les bras le long du corps, la tête en extension (Reid 20°) dans une cale mousse adaptée à la courbure du cou avec contention thermoformée personnalisée à 3 ou 5 points.

Le scanner dosimétrique est réalisé idéalement avec injection (en l'absence d'allergie ou d'altération de la fonction rénale), les coupes réalisées sont de 2 mm d'épaisseur tous les 2mm.

c -Volume cible :

Le volume cible macroscopique (Gross Tumor Volume, GTV) est défini d'après les données cliniques et para cliniques du bilan pré thérapeutique (examen clinique, TDM, IRM et éventuellement TEP FDG) et se divise en un volume tumoral et un volume ganglionnaire. Le schéma initial de la lésion et la description de la panendoscopie sont primordiaux à sa définition en particulier dans le cas d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Le volume cible anatomoclinique (Clinical Target Volume, CTV) qui prend en compte les extensions microscopiques de la tumeur peut être décomposé aussi en un volume à haut risque et un volume à bas risque.

Le CTV T correspond au GTV T ou lit tumoral et les zones à haut risque d'extension tumorale (généralement = GTV+marge).

Le CTV ganglionnaire comprend les aires ganglionnaires atteintes et /ou aires à faible ou à haut risque d'envahissement.

Le volume cible planifié (planning Target Volume, PTV) est le CTV avec une marge de sécurité prenant en compte les incertitudes de positionnement ou le mouvement du au patient

d-Organes à risques :

L'irradiation de la sphère ORL est rendue difficile par la présence de nombreux organes à risque pour lesquels les contraintes de doses doivent être respectées afin d'éviter des complications sévères.

e-Simulation des faisceaux et dosimétrie :

Le contourage du volume cible et des organes à risque est réalisé par le radiothérapeute, la dosimétrie (la balistique) par le physicien médical. Le choix de la technique de traitement (énergie, nombre, orientation et pondération des différents faisceaux) repose sur l'analyse des histogrammes dose – volume.

f- Prescription de dose, fractionnement, étalement :

• La présence de l'infection par HPV à susciter beaucoup de discussion sur la désescalade thérapeutique dose de radiothérapie ou la chimiothérapie mais ce critère ne doit pas intervenir à l'heure actuelle dans la décision thérapeutique en dehors d'essais cliniques

• Radiothérapie exclusive

PTV à haut Risque T et N :

◊ Fractionnement :

- La planification de l'IMRT peut consister en des techniques d'IMRT séquentielle (S-IMRT) ou d'IMRT avec boost intégrée simultanée (SIB).

Les doses équivalentes en 2 Gy (EQD2) peuvent être utilisées pour déterminer les schémas de fractionnement appropriés lors de l'utilisation de la technique SIB.

- 66 Gy (2,2 Gy/fraction) à 70 Gy (2,0 Gy/fraction) quotidiennement du lundi au vendredi en 6-7 semaines

-SIB RHT :

» 72 Gy/6 semaines (1,8 Gy/fraction, grand champ; 1,5 Gy de boost)

» 66-70 Gy (2,0 Gy/fraction ; 6 fractions/semaine accélérées)

- Hyperfractionnement pour une maladie T2, No-1 : 81,6 Gy/7 semaines (1,2 Gy/fraction, deux fois par jour)

- 69,96 Gy (2,12 Gy/fraction) par jour du lundi au vendredi en 6-7 semaines

Risque faible à intermédiaire :

» 44-50 Gy (2,0 Gy/fraction) utilisés pour la S-IMRT.

» 54-63 Gy (1,6-1,8 Gy/fraction) lorsqu'on utilise des techniques de SIB.

• Traitement par RCC :

- PTV à haut risque : Typiquement 70 Gy (2,0 Gy/fraction)

PTV a Risque faible à intermédiaire : 44-50 Gy (2,0 Gy/fraction) à 54-63 Gy (1,6-1,8 Gy/fraction)

• En post-opératoire avec ou sans chimiothérapie

L'intervalle entre la chirurgie et la radiothérapie doit être de moins de 6 semaines.

PTV à haut risque : Une dose entre 60 à 66 Gy est nécessaire selon les facteurs de risque (la taille tumorale T, marge, infiltration péri neurales).

PTV intermédiaire ou bas risque : la dose varie de 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) a 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction) selon l'envahissement, la présence ou l'absence de rupture capsulaire.

g-Mise en place et surveillance :

La radiothérapie guidée par l'image (IGRT) est indispensable lors de la mise en place et au cours du traitement des patients. Au cours du traitement une replanification est parfois nécessaire en cas de perte de poids ou de diminution de la taille des ADPS.

Une consultation de surveillance de manière hebdomadaire est réalisée afin de guetter les effets secondaires aigus de la RTE.

h- Complications de la radiothérapie :

Les complications aiguës sont réversibles, précoces et constantes de type cutanéo-muqueuses: radiodermite, radiomucite. Un traitement symptomatique permet d'en atténuer les conséquences.

Les complications chroniques sont irréversibles parfois graves comme l'ostéoradionécrose de l'os mandibulaire favorisée par un mauvais état bucco-dentaire et déclenché souvent par une extraction.

C'est l'intérêt de la prévention avant toute irradiation.

3- Curiethérapie interstitielle

La curiethérapie interstitielle est le traitement local des tumeurs accessibles par la mise en place des sources scellées à l'Iridium 192 (période 74j) au contact ou à l'intérieur de la tumeur. Elle est souvent réalisée en complément de la radiothérapie externe ou de la chirurgie mais peut parfois être utilisée seule en cas de récidive sur un terrain déjà irradié.

Elle permet de délivrer une forte dose dans un volume réduit au contact des sources avec une décroissance rapide de la dose au voisinage.

Les règles d'implantations selon le système de Paris sont :

- Sources parallèles, rectilignes, lignes équidistantes.
- Le plan central est un plan perpendiculaire aux sources en leur centre et le Débit de Kerma est uniforme le long de chaque ligne et identique pour toutes les sources.

Le volume cible est la tumeur (basée sur la clinique et la radiologie) avec une marge de sécurité de 1cm plus large pour la base de langue pour l'inclure en entier. Après un contrôle radiologique et dosimétrique le volume cible doit être inclus dans l'isodome 85%.

La dose à délivrer est de 25 à 30 Gy après une RTE en cas de curiethérapie à bas débit de dose, pour le haut débit de dose les fractions prescrites sont de moins de 6 G y avec des intervalles de moins de 6 heures ex : 4 à 6 fractions de 4 Gy après 50 Gy.

La curiethérapie de débit de dose pulsée (PDR) le traitement se fait sur 24h avec une pulse par heure de 0,5Gy par heure (0,4Gy a 0,8 Gy)

Une protection plombée de la mandibule est utilisée afin d'éviter la nécrose, les autres complications sont la mucite (dizaine de jours après le traitement), les télangiectasies, les hémorragies et la sclérose sous muqueuse.

Les contre-indications sont l'extension à la région des 3 replis, à la margelle laryngée, au palais dur, au plancher du cavum, l'envahissement de la fosse ptérygo-maxillaire, l'infiltration de l'espace para-amygdalien et enfin l'extension au trigone rétro molaire.

4- Traitement systémique :

a- Chimiothérapie

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie dans les tumeurs localement avancées est considérée actuellement un standard. Elle améliore significativement la survie sans récidive et la survie globale. La mono chimiothérapie par cisplatine dérivée du schéma d'Alsarraf est le protocole utilisé.

Le protocole utilisé est de 100 par / m2 toutes les 3 semaines ou CDDP 40 mg / m2 en hebdomadaire.

La chimiothérapie d'induction avant la radio chimiothérapie est une option pour les stades III et IV

inopérables. Le protocole le plus efficace en induction mais aussi le plus toxique semble être l'association cisplatine-5Fu-Docetaxel.Actuelemnt cette option est non recommandée.

En post-opératoire la chimiothérapie est indiquée en cas de N+/R+, de marge positive ou T4.

La décision doit être prise en tenant compte de l'état général du patient, du risque de complications et des contre-indications aux sels de platine. Le bénéfice semble être le plus marqué en cas de marges positives ou de N+/R+.

En cas de métastase ou de récidive non accessible à un traitement de rattrapage. Une chimiothérapie à base de platine (cisplatine ou le carboplatin) et de 5Fu en combinaison avec une Thérapies ciblées cetuximab est indiquée avec la possibilité de maintenance par cetuximab selon l'évolution.

b- Thérapies ciblées

Le cetuximab peut être associé à la radiothérapie dans les tumeurs localement avancées pour lesquelles la chirurgie n'est pas retenue et en cas de contre-indication à la chimiothérapie. L'absence de comparaison directe avec la radiochimiothérapie et le recul plus faible ne permet pas de le positionner en standard.

c- Immunothérapie :

Trois essais randomisés de phase III ont maintenant prouvé de manière concluante que l'exposition à un inhibiteur de PD-1 prolonge la survie dans le HNSCC récurrent/métastatique (R/M)

L'impact du statut HPV sur les résultats de l'inhibition des points de contrôle immunitaires (ICI) n'est toujours pas clair. On a émis l'hypothèse que l'infection par le VPH induit une inflammation du système immunitaire.

Le pembrolizumab (Keytruda) est le traitement de première intention du cancer de l'oropharynx métastatique ou qui a récidivé et qui n'est pas résécable, avec ou sans chimiothérapie.

Le nivolumab (Opdivo) est employé pour traiter le cancer de l'oropharynx métastatique ou récidivant qui après une chimiothérapie à base de platine (cisplatine ou le carboplatin)

d- Les complications :

Les complications générales sont d'ordres hématologiques, gastro-intestinales et phanèriennes et Spécifiques à chaque drogue.

C- principes et indications :

a-Principe :

Il n'y a actuellement ; aucune preuve que les nouveaux critères de stadification publiés dans la 8e édition devraient guider la prise de décision clinique ; étant donné que l'on ne sait actuellement pas comment aborder de manière thérapeutique les grandes différences biologiques entre ces deux cancers distincts. Cela pousse Les experts à demander le recrutement de ces patients dans des essais cliniques évaluant les questions biologiques et de traitement en cas de HPV+.

A quelques exceptions près, qui sont mentionnées dans cette section ci-dessous, les algorithmes de traitement du cancer oropharyngé p16-négatif et p16-positif sont identiques.

Certains cliniciens ont suggéré qu'un traitement moins intense peut être proposé pour les cancers oropharyngés HPV-positifs (c'est-à-dire la désintensification. Les résultats de multiples essais de phase II ont montré que la désintensification de la RT est associée à des taux de SSP prometteurs chez les patients atteints d'un cancer oropharyngé p16-positif. Un essai randomisé de phase II sur le cancer oropharyngé à faible risque associé au HPV (T1-2 N1 ou T3 No-1) a démontré que la RT désescaladée à 60 Gy avec cisplatine concomitant était associée à un taux de SSP à 2 ans ; et que la RT accélérée seule à 60 Gy était associée à un taux de SSP à 2 ans de 87,6 %.

b- Indications :

•Paroi pharyngée latérale (amygdales, piliers et sillon amygdalo-glosse)

Option :

T1 superficiel : électro-exérèse ou radiothérapie exclusive,

T1-2, No-1 : (p16- T1-2, No ou ganglion unique ou ganglion unique ≤3 cm pour p16+)

Peuvent être traité par une RT définitive ou une chirurgie avec curage uni ou bilatéral selon la localisation et l 'extension de la tumeur ; suivie ou non d'une radiothérapie si facteurs de risque (emboles, pT2 > 3 cm, tumeur infiltrante, marges positives).

T3, T4, Nx opérables : chirurgie + curage suivis de radiothérapie ± chimiothérapie,

Pour les autres cas : chimio-radiothérapie concomitante.

Sur N :

Si T inopérable : pas de chirurgie ganglionnaire No et pas de chirurgie sur T : radiothérapie systématique au-delà du T1 superficiel (surveillance possible)

No et chirurgie sur T : curage ± radiothérapie,

N > 0 : si chirurgie sur T, curage suivi de radiothérapie

• Paroi pharyngée postérieure

Sur T et N, options :

Radiothérapie ± chimiothérapie, et si nécessaire, exérèse du reliquat tumoral et/ou ganglionnaire,

Chirurgie ± radiothérapie (petit T1 superficiel).

• Paroi antérieure (base de langue)

Le siège (extension vers la langue) et l'uni ou bilatéralité sont à prendre en compte pour la décision

Chirurgicale.

Options :

T1 : radiothérapie (bourgeonnant) ± curiethérapie ou chirurgie,

T2 : radiothérapie (bourgeonnant) ± curiethérapie ou chirurgie + radiothérapie,

T3, T4 : si possible, chirurgie suivie de radiothérapie, sinon, radio chimiothérapie concomitante.

Sur N :

Si T inopérable : pas de chirurgie ganglionnaire,

No et pas de chirurgie sur T : radiothérapie systématique au-delà du T1 superficiel,

No et chirurgie sur T : curage ± radiothérapie,

N > 0 : si chirurgie sur T, curage suivi de radiothérapie

• Paroi supérieure (palais mou et luette)

Options :

T1 superficiel : électro-exérèse, sinon radiothérapie exclusive ou curiethérapie,

Pour les autres cas : radiothérapie ± curiethérapie et/ou chimiothérapie, Chirurgie envisageable uniquement si le résultat fonctionnel est satisfaisant.

Sur N :

No : surveillance (T1 superficiel) ou radiothérapie cervicale bilatérale au-delà du T1 superficiel,

N > 0 : si possible, curage suivi de radiothérapie, sinon, radiothérapie + curage si nécessaire.

IX -Surveillance

La surveillance n'a pas de spécificité par rapport aux autres carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL.

• Examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis 1 fois par an pendant 10 ans

• Surveillance dentaire : Surveillance régulière au même rythme, en cas de radiothérapie : consultation bi-annuelle chez un dentiste pour un patient denté, à vie afin de veiller au respect de la fluorothérapie.

• Suivi hygiéno-diététique

• Arrêt du tabac et de l'alcool (consultation spécialisée)

• Radiographie thoracique annuelle

• Dosage annuel du TSH si irradiation thyroïdienne totale

• Option : scanner cervico-thoracique : Scanner à 3 mois après la fin du traitement pour les situations à haut risque de récidive ou les patients non opérés.

Conclusion

Le traitement des stades localisés du cancer de l'oropharynx repose sur la chirurgie ou la radiothérapie. La radio chimiothérapie concomitante reste un standard pour les stades localement avancés. La concertation multidisciplinaire est indispensable pour une meilleure prise en charge de ces cancers. La prévention primaire repose sur la lutte contre le tabac et l'alcool at aussi l'implication de l HPV insiste à faire plus d'essai clinique afin de pouvoir offrir un traitement plus adapté à ce type de cancer qui se caractérise par un pronostic meilleur que celui sans expression de l'HPV une bonne survie.

Références :

1. Anatomie du pharynx Danièle Dehesdin EMC Oto-rhino-laryngologie [20-491-A-10]
2. Épidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures L. Lefebvre a, D. Chevalier

Oto-rhino-laryngologie 20-947-A-10

3. Carcinomes épidermoïdes oropharyngés liés à l'infection par les papillomavirus humains de haut risque oncogénique : aspects cliniques, biologiques et perspectives thérapeutiques

S. Guiharda,b, A.-C. Jungb, G. Noëla Cancer/ Radiothérapie 16 (2012) 34–43

4. Examen clinique en stomatologie Médecine buccale E.Maladière ,F. Denis1,[28-230-P-10]
5. Valeur pronostique du nombre de ganglions envahis après curage cervical pour carcinome de l'oropharynx et de la cavité buccale* Cancer/ Radiother 2001 ; 5 : 12-22 6.Cancers ORL : conduite à tenir et traitement S. Hans, D. Brasnu EMC [6-0470]
7. Imagerie du pharynx normal: anatomie,method d'exploration,aspects normaux et variants J-P. Guichard et all 33-040-A-10
8. IRM de la filière naso-oro-pharyngée,de l'yhpopharynx et des espaces profonds de la face technique,résultats normaux et indications

F.Casalonga and all 32-619-A-10 EMC

9. Intérêt de la fusion TEP/TDM dans l'exploration de l'envahissement mandibulaire des cancers de la cavité orale et de l'oropharynx F.Babin (1), M. Hamon (2), H. Bénateau (3), C. Desmonts (4), F. Comoz (5), M. Goullet de Rugy (1),A. Béquignon (1), E. Chesnay (5) Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2004; 121, 4, 235-240
10. Clinical evidence on PET–CT for radiation therapy planning in head and neck tumours Esther G.C. Troost a,*, Dominic A.X. Schinagl a, Johan Bussink a, Wim J.G. Oyen b, Johannes H.A.M. Kaanders a Radiotherapy and Oncology 96 (2010) 328–334
11. The potential role of non-FDG-PET in the management of head and neck cancer Review Derrek A. Heuveling a, Remco de Bree a, Guus A.M.S. van Dongen a,b. Oral Oncology 47 (2011) 2–7
12. Role of positron emission tomography in the treatment of occult disease in head-and-neck cancer: a modeling approach MARk h. Phillips, ph.D.,* Wade p. Smith, ph.D.,Y upendra parvathaneni, m.B., B.S;f.R.A.N.Z.C.R.,* And george e. Laramore, ph.D., M.D.Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 79, No. 4, pp. 1089–1095, 2011
13. Cancers de la région amygdalienne Patrice Beutter , Eric Pinlong EncyclopédieMédico-chirurgie :Oto-rhino- laryngologie [20-595-A-10]
14. Lang Kuhs KA, Wood CB, Wiggleton J, et al. Transcervical sonography and human papillomavirus 16 E6 antibodies are sensitive for the detection of oropharyngeal cancer. Cancer 2020;126:2658-2665.
15. Bulsara VM, Worthington HV, Glenny AM, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. Cochrane Database Syst Rev 2018;12:CD006205. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30582609. 382.
16. Massey C, Dharmarajan A, Bannuru RR, Rebeiz E. Management of No neck in early oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Laryngoscope 2019;129:E284-E298. Available at:.

17. Cancer de l'oropharynx C. Lafonda,*, Y. Pointreaub,c,d,e, C. Debelleix f,g, F. Denisa, G. Calaisb, J. Bourhish, J. Thariati Cancer/ Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S34–S42

18. Neck dissection for squamous cell carcinoma of the head and neck Peter L. Santa Maria, MBBS, Chady Sader, MBBS, Neil J. M. Preston, PhD, and Philip H. Fisher, MBBS, FRACS, Perth, Western Australia, Australia Otolaryngology–Head and Neck Surgery (2007) 136, S41-S45

19. Selective neck dissection: A review of the evidence Nitin A. Pagedar a, Ralph W. Gilbert b,*a Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, University of Iowa Carver College Oral Oncology 45 (2009) 416–420

20. Classification of neck dissections: An evolving system Alfio Ferlito a,*, K. Thoas Robbins b, Carl E. Silver c,Yasuhisa Hasegawa d, Alessandra Rinaldo Auris Nasus Larynx 36 (2009) 127–134

21. Voie d'abord transorale et cervicale sans mandibulotomie dans les cancers de l'oropharynx avec réparation par lambeau libre fasciocutane Bozec a,*, G. Poissonnet a, E. Chamorey b, A. Sudaka c, C. Laout a, J. Vallicioni a, F. Demard a, O. Dassonville a annales d' ot o laryngologie et c h i r u r g i e c e r v i c o - f a c i a l e 1 2 6 (2 0 0 9) 1 8 2 – 1 8 9

22. Place du curage ganglionnaire après chimioradiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures avec atteinte ganglionnaire initiale (nasopharynx exclu)Neck dissection following chemoradiation for node positive head and neck carcinomas J. Thariata,a,b,c, and all Cancer/ Radiothérapie 13 (2009) 758–770

23. The role of elective supraomohyoidal neck dissection in the treatment of early,node-negative oral squamous cell carcinoma (OSCC): A retrospective analysis of 122 cases Oliver C. Thiele a,*, Robin Seeberger a, Christa Flechtenmacher b, Christof Hofele a, Kolja Freier a Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery xxx (2011) 1e4

24. Controversies in Surgical Management of the Node- Positive Neck After Chemoradiation Miriam N. Lango, MD,* Jeffrey N. Myers, MD, PhD,† and Adam S. Garden, MD‡ Semin Radiat Oncol 19:24-28

25. Elective and therapeutic selective neck dissection Alfio Ferlito a,*, Alessandra Rinaldo a, Carl E. Silver b, Christine G. Gourin c, Jatin P. Shah d, Gary L. Clayman e, Luiz P. Kowalski f, Ashok R. Shaha d, K. Thomas Robbins g, Carlos Sua´rez h,i, C. Rene´ Leemans j, Petra Ambro Oral Oncology (2006) 42, 14–25

26. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma G.Calais, M. Alfonsi, E. Bardet, C. Sire, T. Germain, P. Bergerot, B. Rhein, J. Tortochaux, P. Oudinot, P. Bertrand J Nat1 Cancer Inst 1999 ; 91 : 20X1-6

27. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Randomized trial of radiotherapy versus transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: long-term results of the ORATOR trial. J Clin Oncol 2022;40:866-875

28. Palma D, Nichols A. A phase II randomized trial of treatment desescalation for HPV associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: radiotherapy vs. trans-oral surgery (ORATOR 2). ASTRO 2021

29. Radiothérapie en ORL Oto-rhino-laryngologie F Eschwege [20-901-G-10]

30. Radiothérapie postopératoire des tumeurs de la tête et du cou le point de vue du chirurgien Postoperative radiotherapy for squamous cell carcinomas of head and neck: the surgeon's point of view Cancer / Radiothérapie Volume 3, numéro S1 pages 67-71 (novembre 1999)

C. Beauvillain de Montreuil, C. Ferrum, A.S. Pantin 26.Proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péritumoraux dans les cancers de la cavité buccaleet de l'oropharynx (aires ganglionnaires exclues) M.Lapeyre and all, Groupe oncologie radiothérapie tête et cou (GORTEC) Cancer/Radiothérapie 9 (2005) 261–270

27. Sélection et délimitation des volumes–cibles anatomocliniques ganglionnaires dans les tumeurs de la sphère cervico-maxillo-faciale

V. Grégoire*, J.F. Daisne, C. Bauvois, E. Coche, T. Duprez, M. Hamoir, H. Reychler Clinique de cancérologie cervico-maxillo-faciale, université catholique de Louvain, hôpital universitaire Saint-Luc, 1200 Bruxelles, Belgique Cancer/Radiother 2001 ; 5 : 614-28

28. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVsin the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines Vincent Gre´goirea,*and all Radiotherapy and Oncology 69 (2003) 227–236

29. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck Vincent Gre´goirea,*, Avraham Eisbruchb, Marc Hamoirc, Peter Levendagd Radiotherapy and Oncology 79 (2006) 15–20

30. Balancing Risk and Reward in Target Delineation for Highly Conformal Radiotherapy in Head and Neck Cancer Avraham Eisbruch, MD,* and Vincent Gregoire, MD, PhD, FRCR† Semin Radiat Oncol 19:43-52 © 2009

31. Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: Comparing photons, carbon-ions and protons Bram L.T. Ramaekers a, Madelon Pijls-Johannesma a,e, Manuela A. Joore b,c,f,g, Piet van den Ende a,e, Johannes A. Langendijk d,h, Philippe Lambin a,e, Alfons G.H. Kessels c,g,i, Janneke P.C. Grutters b Cancer Treatment Reviews xxx (2010)

32. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck Vincent Gre´goirea,*, Avraham Eisbruchb, Marc Hamoirc, Peter Levendagd Radiotherapy and Oncology 79 (2006) 15–20

33. A systematic study of techniques for elective cervical nodal irradiation with anterior or opposed anterior and posterior beams Christopher M. Nuttinga,*, Peter S. Normileb, James L. Bedfordb, Kevin J. Harringtona, Steve Webbb Radiotherapy and Oncology 69 (2003) 43–51

34. Selective nodal irradiation for head and neck cancer using intensity-modulated radiotherapy: application of rtog consensus guidelines in routine clinical practice Sapna nangia, m.d.,* kundan s. Chufal, m.d.,* atul tyagi, m.sc.(phy.), d.r.p.,*z Anshul bhatnagar, m.b.b.s.,* manindra mishra, d.r.p.,* and d. Ghosh, m.b.b.s., m.d.* Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76, No. 1, pp. 146–153, 2010

35. Chera BS, Amdur RJ, Tepper JE, et al. Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. Cancer 2018;124:2347-2354.

36. Ma DJ, Price KA, Moore EJ, et al. Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiotherapy in human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 2019;37:1909-1918.

37. Freitag J, Wald T, Kuhnt T, et al. Extracapsular extension of neck nodes and absence of human papillomavirus 16-DNA are predictors of impaired survival in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. Cancer 2020;126:1856-1872.

38. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. Reduced-dose radiation therapy for HPV-associated oropharyngeal carcinoma (NRG Oncology HN002). J Clin Oncol 2021;39:956-965. Available at:.

39. Hegde JV, Shaverdian N, Daly ME, et al. Patient-reported quality-oflife outcomes after de-escalated chemoradiation for human papillomavirus-positive oropharyngeal carcinoma: findings from a phase 2 trial. Cancer 2018;124:521-529..

40. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS, et al. Phase II randomized trial of transoral surgery and low-dose intensity modulated radiation therapy in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: an ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). J Clin Oncol 2022

41. Chera BS, Amdur RJ, Green R, et al. Phase II trial of de-intensified chemoradiotherapy for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 2019;37:2661-2669

42. La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) : vers un nouveau standard en radiothérapie des cancers ORL ? Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale Volume 128, numéro 5 pages 284-291 (novembre 2011) N. Daly-Schveitzer , M. Juliéron,Y. Gan Tao, A. Moussier J. Bourhis

43. Osteoradionecrose C Georges,S Delaniam Encyclopédie Médico-chirurgie 14-800 37.Curiethérapie dans les cancers de la tête et du cou 38.Oto-rhino-laryngologie [20-901-C-10] R. Mazeron and all 39.Curiethérapie des cancers de la sphère ORL J.J. Mazeron *, G. Noël, J.M. Simon, S. Racadot, E. Jauffret Cancer/Radiothérapie 7 (2003) 62–72 40.Curiethérapie des cancers oto-rhino-laryngologiques Didier Peiffert : oto-rhino-laryngologie [20-901-C-10]

41. Head and neck cancer in the elderly: An overview on the treatment modalities Kostas N. Syrigos a,*, Dimitris Karachalios a,i, Eleni M. Karapanagiotou a,b,ii, Christopher M. Nutting b,ii, Leonidas Manolopoulos c,iii, Kevin J. Harrington b,ii Cancer Treatment Reviews 35 (2009) 237–245

42. Chimiothérapie et thérapeutiques ciblées dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures (lymphome malin exclu) Oto-rhino-laryngologie [41899]

43. Référentiel régional Prise en charge des carcinomes de l'oropharynx Version 1Août 2009 réseau de cancérologie d Aquitaine

44. decision making in radiotion oncology L W BRADY and all,H P Heilmann,M Molls,C. Nieder Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology 2nd Edition

45. Lala, M.; Chirovsky, D.; Cheng, J.D.; Mayawala, K. Clinical outcomes with therapies for previously treated recurrent/metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): A systematic literature review. Oral. Oncol. 2018, 84, 108–120.

46 . Cramer, J.D.; Burtness, B.; Ferris, R.L. Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. Oral Oncol. 2019, 99, 104460.

47 . Cheng, L.; Wang, Y.; Du, J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. Vaccines 2020, 8, 391.

48 Grinnell, M.; Krishnan, M.; Ganti, A.K. HPV and the Immune System in Head and Neck Cancers: Therapeutic Considerations. Oncology 2020, 34, 139–143.

49. Ferris, R.L.; Blumenschein, G., Jr.; Fayette, J.; Guigay, J.; Colevas, A.D.; Licitra, L.; Harrington, K.J.; Kasper, S.; Vokes, E.E.; Even, C.; et al Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. Oral Oncol. 2018, 81, 45–51.

50. Cohen, E.E.W.; Soulieres, D.; Le Tourneau, C.; Dinis, J.; Licitra, L.; Ahn, M.J.; Soria, A.; Machiels, J.P.; Mach, N.; Mehra, R.; et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): A randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019, 393, 156–167.

51. Galvis, M.M.; Borges, G.A.; Oliveira, T.B.; Toledo, I.P.; Castilho, R.M.; Guerra, E.N.S.; Kowalski, L.P.; Squarize, C.H. Immunotherapy improves efficacy and safety of patients with HPV positive and negative head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2020, 150, 102966.

52. Ricklie Julian Malvi Savani andJulie E. Bauman Immunotherapy Approaches in HPV-Associated Head and Neck Cancer Cancers 2021, 13(23),

53. Yoshida EJ, Luu M, Mallen-St Clair J, et al. Stage I HPV-positive oropharyngeal cancer: should all patients receive similar treatments? Cancer 2020;126:58-66

54. NCCN Guidelines Version 2.2022 Head and Neck Cancers

Cancers de l'hypopharynx

Y. El Kholti1, A. Tahri2, H.EDDAOUALLINE 3, S.ELOUARZAZI 3

1- Cabinet d'Oncologie Elkholti Marrakech

2-Clinique Menara Marrakech 3-Hopital Privé Fquih Ben Salah

I- Introduction

- 10% de l'ensemble des cancers des voies aériennes digestives supérieures.
- Terrain alcoolo tabagique+++
- Prédominance masculine
- Sinus piriforme > 85%
- Carcinome épidermoïde > 95%
- Chirurgie mutilante++ rééducateurs, chirurgiens plasticiens.
- Stade avancé : pronostic sombre
- Le traitement à visée curative: chirurgie-radiothérapie

II- Rappels anatomiques

A- Siège et Rapport

L'hypopharynx est un conduit musculo -aponévrotique, reliant l'oropharynx à l'œsophage. De façon schématique, il se situe latéralement et en arrière du larynx et en avant du rachis cervical.

Il s'étend de l'épiglotte en haut (au niveau de l'os hyoïde) au sphincter supérieur de l'œsophage en regard de C6, en bas (encore appelé bouche œsophagienne).

L'hypopharynx comprend les régions anatomiques suivantes: les deux sinus piriformes, la région rétro-cricoïdienne, la paroi hypopharyngée postérieure, et les parois hypopharyngées latérales .

La vascularisation de l'hypopharynx est assurée par les vaisseaux laryngés supérieurs et inférieurs.

Les carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx sont lymphophile, la connaissance du drainage

lymphatique est fondamentale. Une petite tumeur de l'hyporharynx peut facilement engendrer des adénopathies bilatérales. Les sites de nœuds lymphatiques sont : le groupe II, le groupe III, IV et la chaine récurrentielle.

III- Epidémiologie

A- Incidence - Fréquence (données nationales selon registres nationaux) :

Les cancers de l'hypopharynx représentent

10 à 15% des cancers des voies aérodigestives supérieures. Parmi les cancers hypopharyngés, le cancer du sinus piriforme est le plus fréquent (85 à 89 % des cas). Ces cancers s'observent essentiellement chez l'homme (95 % des cas).

Selon le registre de Rabat: le cancer de l'hypopharynx a représenté 0,14% de tous les cas du cancer de l'ORL vus à l'institut national d'oncologie en 2005.

Selon le registre du grand Casablanca : Trois cas de cancer de l'hypopharynx étaient vus en 2004

B- Age/ sexe :

L'âge médian est de 55 ans pour les hommes et de 60 ans pour les femmes avec la constatation du rajeunissement de la population++

Les hommes sont plus touchés avec un sexe ratio de 9/1

C'est une tumeur plus fréquente dans les populations à faible niveau socioéconomique, et à faible niveau d'éducation.

C- Facteurs de risque :

Les facteurs de risque de ce type de cancer sont communs à ceux des autres tumeurs de la sphère ORL, en dehors des cancers du cavum. IL s'agit essentiellement de:

» La consommation chronique d'alcool et de tabac

» L'âge de 50 à 70 ans

» Le sexe masculin

» L'origine géographique

» L es antécédents familiaux de cancer des voies aérodigestives supérieures

» LesyndromedePlummer-Vincent,caractérisépar une dysphagie, une anémie hyposidérémique.

» Une exposition aux rayons surtout pour les cancers rétrocricoidiens et de la paroi pharyngée postérieure

IV- Anatomie pathologie

La majorité des cancers de l'hypopharynx sont des carcinomes malpighiens ou épidermoïdes plus ou moins différenciés. Les autres tumeurs sont exceptionnelles : cancers des glandes salivaires accessoires, lymphomes malins, sarcomes, les mélanomes.

Au plan macroscopique, La localisation prédominante est le sinus piriforme dans 85% des cas.

Il faut différencier d'une part, les tumeurs superficielles, en nappe et mal limitées, peu infiltrantes, correspondant à une cancérisation diffuse des muqueuses oro et hypopharyngées et associant de multiples carcinomes in situ ou micro-invasifs, et d'autre part, les formes bien limitées dont les aspects macroscopiques sont dominés par les formes ulcéro infiltrantes

C- Modalités d'extension :

Les cancers du sinus piriforme peuvent se développer au niveau de la face médiane avec une extension vers la margelle laryngée ou le mur pharyngo laryngé, l'articulation crico-aryténoïdienne, l'espace para glottique et l'espace pré-épiglottique. Ils peuvent se développer au niveau de la paroi externe de l'aile thyroïdienne.

Le cancer de la paroi postérieure se développe à bas bruit. Il envahit rarement le plan vertébral mais remonte vers l'oropharynx ou atteint en bas la bouche œsophagienne.

Le cancer rétrocricoïdien envahit rapidement la bouche de l'œsophage.

Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes, prennent volontiers un volume important (rupture capsulaire) et sont parfois bilatérales en particulier dans les tumeurs dépassant la ligne médiane.

V- Diagnostic

A- Diagnostic positif

1- Circonstances de découverte

Le patient peut présenter :

- Une gène pharyngée unilatérale ou sensation de corps étranger
- Dysphagie vraie, d'abord aux liquides, puis aux aliments pâteux puis aux solides
- Odynophagie ou une otalgie « réflexe » par atteinte du nerf laryngé supérieur : nerf d'Arnold
- Dysphonie par extension antérieure laryngée, ou interne vers le mur pharyngo-laryngé, rarement par une atteinte du nerf laryngé inférieur ou récurrent.
- Dyspnée par évolution tumorale++, infiltration du larynx
- Perte de poids++ par dysphagie responsable d'une dénutrition chronique
- adénopathie cervicale (niveaux II et III).

2- Examen clinique

L'examen clinique de l'hypopharynx est réalisé par la laryngoscopie indirecte au miroir, et naso-fibroscopie. Il permet de préciser l'aspect de la tumeur, son siège et son extension. Il apprécie la mobilité des aryténoïdes et des cordes vocales. La fixité d'un hémilarynx signifie une infiltration du mur pharyngo-laryngé, rendant impossible les possibilités d'un traitement conservateur.

L'examen comprend également la palpation des aires ganglionnaires cervicales et l'étude des reliefs des cartilages thyroïde et cricoïde, des membranes thyro-hyoïdiennes et crico-thyroïdiennes à la recherche d'une infiltration tumorale.

3- Examens paracliniques pour le diagnostic

Le bilan endoscopique de l'hypopharynx se fait sous anesthésie générale, il permettra de réaliser une biopsie et préciser l'extension loco-régional.

Le bilan endoscopique est complété par un bilan radiologique :

un examen tomodensitométrique du pharyngo-larynx permettra d'apprécier le siège de la tumeur, ses extensions aux espaces para-glottiques, l'existence d'une éventuelle lyse cartilagineuse, l'extension à la musculature extrinsèque du larynx ou aux espaces sous-cutanés, la présence éventuelle d'adénopathies.

B- Diagnostic différentiel

1- cancers du sinus piriforme :

Il n'y a pas de diagnostic différentiel. Le problème se pose pour le point de départ d'une grosse tumeur, entre une tumeur à point de départ hypopharyngé et une tumeur à point de départ laryngé, mais cela n'a aucune conséquence thérapeutique.

2- cancers de la région retrocrico-arytenoidienne :

Il faut penser à une possible localisation de tuberculose laryngée, mais le contexte est souvent évocateur.

3- cancers de la paroi hypopharyngée postérieure:

Il n'y a pas d'autre diagnostic pouvant être évoqué à ce niveau.

VI- Bilan d'extension et pré thérapeutique

A- Bilan du Cancer

1- Examen Clinique complet

2- Examens endoscopiques:

- Ils permettent l'étude du pharynx, du larynx et de l'œsophage.
- Ils se font sous anesthésie générale par des endoscopes rigides avec optiques.
- Les objectifs:
  - » Evaluer l'extension superficielle
  - » Réaliser des biopsies
  - » Analyse systématique des VADS+ œsophage à la recherche d'une deuxième localisation

3- Imagerie:

a- TDM cervicale : à réaliser avant l'endoscopie ou la biopsie, son objective est de :

- Préciser l'extension locale et régionale (ganglionnaire) en complément des données de l'examen ORL.
- analyser l'ensemble des VADS et du thorax (localisations multiples).
- Acquisition étendue du cavum à l'orifice cervico-médiastinal
- La manœuvre de Valsalva, doit être utilisée systématiquement pour l'étude de l'hypopharynx. Elle entraîne une fermeture glottique et une distension aérique de l'hypopharynx qui peut s'étendre jusqu'en région rétro-crico aryténoïdienne.
- Une adénopathie est pathologique si: mesure plus de 12 mm de plus petit diamètre transverse au niveau jugulaire haut et 10 mm dans les autres régions.
- Un ganglion hétérogène, associé à une hypodensité centrale et une prise de contraste périphérique (nécrose) fait suspecter le caractère métastatique, en particulier pour les ganglions de taille limite.
- La perte du caractère ovale du ganglion avec le rapport grand axe sur petit axe du ganglion (sur des reconstructions coronales) est considéré comme critère d'envahissement s'il est < 2 (c'est un excellent critère dans l'analyse des ganglions dont la taille est à la limite supérieure de la normale).
- L'existence d'adénopathies de très grande taille, en rupture capsulaire, est une caractéristique fréquente des tumeurs de l'hypopharynx.
- L'imagerie doit alors rechercher des contre-indications à leur extirpabilité chirurgicale qui sont principalement les rapports avec la carotide interne (la jugulaire, le plus souvent thrombosée, est enlevée lors du curage).

b- IRM: n'est pas systématique

- Place très réduite, contrairement à son utilisation large pour tous les autres cancers de la sphère ORL.

4. TEP dans le suivi:

- Le TEP-scan peut être utile dans la différenciation entre nécrose isolée et récidive associée à une nécrose.
- L'examen devra être réalisé en dehors de la phase inflammatoire et seule une réponse négative a de la valeur.

5. Autres examens:

- Radiographie pulmonaire : systématique
- Echographie hépatique,
- scintigraphie osseuse: si signes d'appel.

B- Bilan de l'hôte

Un bilan stomatologique en vue d'une éventuelle radiothérapie doit être mis en route dès que possible.

Bilan biologique surtout pour évaluer la dénutrition avec dosage de l'albuminémie Ionogramme sanguin, NFS…

VII- Classification

Au terme du bilan locorégional, les éléments du bilan d'extension permettent de définir les stades T et N de la classification TNM internationale (UICC 2017) et de préciser les indications thérapeutiques.

T0	pas de signe de tumeur primitive
T1	Tumeur limitée à un des sites de l'hypopharynx, ≤ 2cm dans sa plus grande dimension, sans fixation de l'hémilarynx
T2	Tumeur envahissant plus d'un site de l'hypopharynx, ou des sites adjacents (oropharynx, larynx), ou comprise entre 2 et 4cm dans sa plus grande dimension, sans fixation de l'hémilarynx
T3	Tumeur mesurant plus de 4cm dans sa plus grande dimension ou avec fixation de l'hémilarynx
T4a	Tumeur envahissant une des structures adjacentes suivantes : cartilage thyroïde, cartilage cricoïde, os hyoïde, glande thyroïde, œsophage (y compris la bouche) et tissus mou du compartiment central (muscles pré-laryngés et graisse sous-cutanée)
T4b	Tumeur envahissant les muscles pré-vertébraux, englobant l'artère carotide ou envahissant les structures médiastinales.

cNx	Atteinte ganglionnaire non évaluable
cN0	Pas d'attente des ganglions lymphatique régionaux
cN1	Métastase homolatérale unique < 3 cm sans Effraction capsulaire
cN2a	Métastase homolatérale unique > 3 cm et < 6 cm sans Effraction capsulaire
cN2B	Métastases homolatérales multiples < 6 cm sans effraction capsulaire
cN2c	Métastases controlatéraux ou bilatéraux < 6 cm sans effraction capsulaire
cN3a	Métastase > 6 cm sans Effraction capsulaire
cN3b	Métastases unique ou multiples avec effraction capsulaire

VIII- Traitement

A- Buts:

Augmenter le taux du contrôle local, augmenter le taux du contrôle régional , améliorer la survie globale

Améliorer la qualité de la survie

B- Moyens :

1- La chirurgie :

- Chirurgie partielle:
  - » Pharyngectomies partielles par voie externe.
  - » Possibilité de conservation satisfaisante de la fonction pharyngée et laryngée.
  - » Un curage ganglionnaire systématique en 1er temps.
  - » Une trachéostomie + alimentation entérale transitoires.
- Pharyngectomie partielle latérale de Trotter:
  - » les 2/3 posterieurs de l'aile thyroïdienne sont enlevés par un abord pharyngé
  - » Résection de paroi externe du sinus piriforme autour de la tumeur avec muscles thyro-hyoïdiens.
  - » fermeture primaire et/ ou reconstruction par lambeau musculaire local.
- hémi-laryngo-pharyngectomie supra-cricoïdienne:
  - » Abord cervical latéral.
  - » Résection de l'hémi aile thyroïdienne droite + ½ os hyoïde.
  - » Résection de la tumeur+ sinus piriforme + hemilarynx homolatéral (corde vocale, bande ventriculaire, espace pré-épiglottique et ½ épiglotte) au dessus du plan du cartilage cricoïde.
  - » Fermeture/mobilisation de la paroi pharyngée et suture de la muqueuse par rapprochement vers le bord post des muscles infra-hyoïdiens
  - » Suivi post-op: fausses routes, broncho-pneumopathie de déglutition
- hémi- pharyngo- laryngectomie supra glottique:
  - » Varie de la précédente par conservation des 2 cordes vocales.
  - » La partie supérieure de l'aile thyroïdienne homolatérale à la tumeur est enlevée et l'hémilaryngectomie passe au fond du ventricule de Morgagni emportant la bande ventriculaire et la moitié de l'épiglotte.
  - » La fermeture /suture des bords muqueux avec les muscles sous-hyoïdiens qui réalisent ainsi un lambeau musculaire de couverture
- Pharyngectomie partielle postérieure:
  - » Abord antérieur par voie trans-hyoïdienne.
  - » résection de tumeur jusqu'au niveau du plan du fascia pré- vertébral.
  - » reconstruction par lambeau de peau ou par une cicatrisation spontanée.
  - » rarement indiquée.
- Chirurgie endoscopique:
  - » Généralement au laser CO_2, elle nécessite une exposition parfaite du larynx et du hypopharynx
- Chirurgie radicale:

a. Laryngectomie totale avec pharyngectomie partielle:

C'est une totalité du larynx + une partie de l'hypopharynx, des marges de 10 mm au minimum est nécessaire. Elle nécessite une trachéostomie définitive

b. Laryngectomie subtotale (Pearson):

Elle est proposée pour les tumeurs du larynx, mais elle peut être proposée pour certaines tumeurs du sinus piriforme. C'est une résection large du larynx + la totalité du sinus piriforme tumoral. C'est une confection d'un shunt phonatoire avec l'hemilarynx controlatéral restant. Elle nécessite une trachéostomie permanente.

c. pharyngo-laryngectomie totale circulaire:

C'est une résection complète de l'hypopharynx+ larynx entre l'os hyoïde et les 1ers anneaux trachéaux. La reconstruction peut se faire par un lambeau du

grand pectoral tubulisé, lambeau antébrachial libre combiné, ou par greffon jéjunal.

d. oeso-pharyngo-laryngectomie totale:

La reconstruction se fait par gastroplastie ou transposition du colon dans le médiastin.

2- la radiothérapie :

a- Préparation au traitement:

- Mise en état bucco-dentaire
- Confection de gouttières porte gel fluoré
- Nutrition hyperprotidique et poly-vitaminique++ (gastrostomie est parfois nécessaire)

b- Radiothérapie conformationnelle:

- Acquisition des données anatomiques
- Scanner avec et sans injection de produit de contraste
- Avoir, si possible, dans le bilan initial un TEP 18 FDG (extension N)
- Masque avec contention des épaules (5 points)
- Repose tête (standard ou adapté au patient)
- Qualité ++ de l'installation et de l'immobilisation
- Reproductibilité : Alignement parfait
- Accessoires endobuccal (langue, palais) dans certains cas
- Faire descendre les épaules
  - Délimitation des volumes cibles tumeur (CTVT) : selon les recommandations RTOG et EORTC
  - Délimitation du volume cible ganglionnaire (CTV N): selon les recommandations RTOG et EORTC
  - Dose : Radiothérapie exclusive: CTV haut risque : 66-70 Gy, CTV risque intermediaire : 54-60 Gy, CTV bas risque : 45-50 Gy.
  - Radiothérapie post- opératoire: lit opératoire = 45-50Gy si résection saine et 66-70 Gy si résection incomplète.
- Fractionnement / étalement: classique : 1.8-2 Gy / fraction / j, 5j/7 sur 7 semaines, les fractionnements dits "modifiées" ont montré une efficacité supérieure au fractionnement classique mais au prix de plus de toxicité aigüe, les meilleurs SG et SSP sont décrites avec le protocole HARTC (Accelerated hyperfractionated chemoradiotherapy).

Pour le moment, le standard reste le protocole normo fractionné, le fractionnement modifié peut être indiqué dans des cas particuliers.

3- Le traitement systémique:

Les drogues qui sont efficaces sont : Cisplatine, Carboplatine, Methotrexate, 5-Fluorouracile, Docétaxel, Paclitaxel, Bléomycine, Mitomycine C, Epirubicine, Adriamycine, Ifosfamide....

Thérapie ciblée : Cetuximab

Immunothérapie : Pembrolizumab, Nivolumab

La chimiothérapie est indiquée soit dans le cadre d'une :

- Préservation d'organe : chimiothérapie première puis radio chimiothérapie
- Chimiothérapie d'induction pour diminuer la masse tumorale
- Chimioradiothérapie (radiosensibilisante)
- Chimiothérapie palliative

En situation métastatique Le Pembrolizumab+ 5FU+cisplatine améliore la SG chez les patient PDL1+ CPS>1, de même que Pembrolizumab seul améliore la SG chez les patients PDL1+ CPS >20, par rapport au protocole Extrême (Cetu+5FU+Cetu) sans différence en SSP. (essai KEYNOTE-048)

C-indications

1- Tumeurs résécables

Chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à la chirurgie ne permet aucun bénéfice en terme de survie

Chimiothérapie d'induction dans le cadre d'une stratégie de préservation d'organe

En adjuvant: radio chimiothérapie est le standard s'il y a une atteinte ganglionnaire, si la résection est sur le plan microscopique est tumorale ou si la tumeur est de grande taille (T2 ou plus)

2- Tumeurs non résécables

Le standard est la radio chimiothérapie qui est supérieur à la radiothérapie exclusive

La chimiothérapie d'induction peut être indiquée (EORTC 24971 / TAX 324)

IX- Surveillance

A- But

Détecter les récidives et les métastases Prévenir les complications du traitement

B- Moyens

Un examen clinique détaillé de la région traitée et des chaînes ganglionnaires.

L'examen laryngoscopie

Une échographie cervicale

Si l'examen de contrôle suggère une récidive, une radiographie du thorax, un scanner cervical, une scintigraphie osseuse ou une biopsie peuvent être réalisés.

C- Rythme

Tout d'abord, les consultations de suivi sont programmées tous les 3 ou 4 mois, puis elles s'espacent avec le temps. Après 5 ans, elles sont effectuées une seule fois par an.

XI-Conclusion

Les cancers hypopharyngés sont fréquents.

Ils touchent surtout l'homme, vers 50 ans, dans un contexte alcoolo-tabagique majeur.

Ils ont une agressivité locale et ganglionnaire ainsi qu'un pouvoir métastatique marqué.

La chirurgie avec radiothérapie postopératoire est le traitement classique.

La survie est mauvaise : 15% à 5 ans, toutes localisations confondues.

Après traitement, les échecs locaux et/ou ganglionnaires, les diffusions métastatiques viscérales et les affections intercurrentes sont les événements les plus souvent rencontrés.

Références

1. Lefevre JL, Pignat JC, Chevalier D. Cancer du larynx. Encycl Med Chir (Paris : Elsevier), Oto-rhino- laryngologie, 20-7-10-A-10.
2. Cancérologie, 60-20-8 10-A-10, 1993, 24 pp.
3. Marandas P, Julieron M, Sigal R, Wibault P. Cancers du sinus piriforme. Encycl Med Chir (Paris: Elsevier). Oto- rhinolaryngologie, 20-650-A-10, 1996, 14 pp.
4. V. Johansen, C. Grau, J. Overgaard Hypopharyngeal squamous cell carcinoma: treatment results in 138 consecutively admitted patients Acta Oncol, 39 (2000), pp. 529–536
5. J.P. Triboulet, C. Mariette, D. Chevalier, H. Amrouni Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases Arch Surg, 136 (2001), pp. 1164–1170
6. C. Vandenbrouck, F. Eschwege, A. De la Rochefordiere, H. Sicot, G. Mamelle, A.M. Le Ridant et al. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective study of 351 cases treated at the Institut Gustave Roussy Head Neck, 10 (1987), pp. 4–13
7. J.P. Pignon, J. Bourhis, C. Domenge, L. Designe Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta- analysis of updated individual data Lancet, 355 (2000), pp. 949–955 MACH-NC Collaborative Group.

Cancers du larynx

A. Tahri1, S. Benhmida1, A. Ammor1, N. Bouras1, R. Belbaraka2, M. Khouchani2, A. El Omrani2, L. Aderdour3, A. Raji3, A. Marnouch5, A. Acharki4, K. Hadadi5

1- Clinique spécialisée Menara, Marrakech
2- Service d'Oncologie Radiothérapie. CHU Mohammed VI – Marrakech
3- Service d'ORL. CHU Mohammed VI – Marrakech 4- centre d'oncologie Ryad - Casablanca
5 Service de Radiothérapie,Hopital Militaire Med V,Rabat

Introduction

Le larynx est un organe impair et médian, situé à la partie moyenne de la gaine viscérale du cou et qui participe à trois fonctions importantes : la phonation, la respiration et la déglutition.

Le cancer du larynx est un cancer relativement fréquent, il représente 25% des cancers de la sphère ORL. Le carcinome épidermoide est de loin La forme histo-pathologique la plus fréquente.

Il se voit surtout chez les grands tabagiques et en cas d'alcoolisme chronique.

L'évolution du cancer du larynx se fait de proche en proche, en infiltrant les différents étages de cet organe ; Ceci explique le pronostic relativement bon de cette pathologie surtout aux stades précoces.

Le traitement se base sur la chirurgie et/ou la radiothérapie externe dans les stades limités.

La chimiothérapie est réservée aux stades métastatiques. Elle prend de plus en plus de place en néo-adjuvant pour les stades localement avancés dans une stratégie de préservation d'organe.

Son pronostic est l'un des meilleurs au sein des cancers des voies aéro-digestives supérieures.

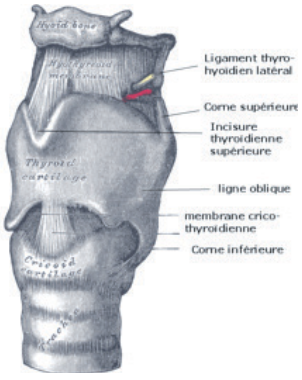
I- Rappel anatomique

Le larynx est un organe qui fait partie des voies aéro-digestives supérieures (VADS).

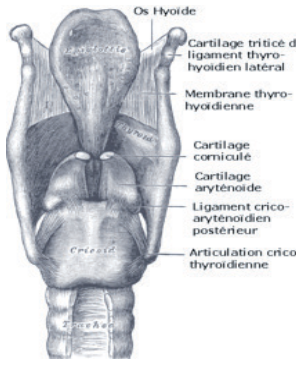
Sa structure anatomique forme un entonnoir musculo-membraneux renforcé par une charpente ostéo-cartilagineuse incluant de haut en bas : l'os hyoïde, les cartilages thyroïde et cricoïde, et les deux cartilages aryténoïdes qui assurent, grâce à leurs mouvements, la mobilité des cordes vocales.

Le larynx est divisé en 3 étages (Fig. 1):

- L'étage sus glottique : comprend l'épiglotte sus hyoïdienne (margelle laryngée), les bandes ventriculaires, et les deux ventricules.
- L'étage glottique : un espace triangulaire compris entre les cordes vocales fixées en avant au corps du cartilage thyroïde et en arrière aux cartilages aryténoïdes qui leurs confèrent des mouvements d'écartement- rapprochement responsable de la phonation.
- L'étage sous glottique : s'élargit progressivement pour se continuer avec la trachée cervicale.



- Face antérieure -



- Face postérieure -

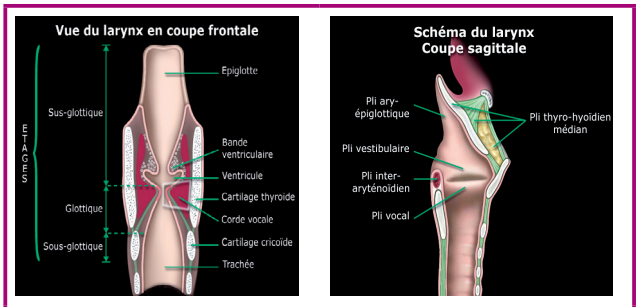


Figure 1 : Structure ostéo- cartilagineuse du larynx

La vascularisation est assurée par l'artère laryngée supérieure et inférieure avec leurs veines respectives.

Le larynx est innervé par le nerf laryngé supérieur et inférieur issus des branches du nerf vague (Xe paire de nerf crânien) et la racine supérieure du nerf accessoire (XIe paire de nerf crânien).

Le nerf laryngé supérieur est un nerf mixte, essentiellement sensitif. Sa seule innervation motrice étant pour le muscle crico-thyroïdien.

Le nerf laryngé inférieur est un nerf moteur qui innerve tous les muscles du larynx, à l'exception du muscle crico-thyroïdien. Il est la branche terminale du nerf laryngé récurrent.

Le larynx se draine par 3 voies différentes :

- Les nœuds lymphatiques jugulo-carotidiens supérieurs, moyens et inférieurs : Il s'agit de la zone de drainage préférentielle correspondant aux groupes II, III, et IV.
- La chaîne lymphatique récurrentielle.
- Le ganglion pré-laryngé central ou ganglion delphien, situé devant le larynx à hauteur du cricoïde, appartenant au groupe VI.

Le drainage lymphatique du larynx dépend de l'étage anatomique. Ainsi, l'étage sus glottique est drainé vers les ganglions sous digastriques et sus omo- hyoïdiens, tandis que l'étage sous glottique est drainé vers les ganglions jugulo- carotidiens moyens et inférieurs, les ganglions pré-laryngés et les chaînes récurrentielles et médiastinales supérieures.

L'étage glottique, en revanche, ne contient aucun collecteur lymphatique, ce qui explique l'absence d'atteinte ganglionnaire dans les cancers de l'étage glottique strict.

L'anatomie complexe de cet organe joue un rôle important dans l'histoire naturelle de la pathologie cancéreuse à ce niveau. Ainsi, les ligaments, les muscles et les différents cartilages constituent une barrière anatomique qui résiste à l'extension tumorale et retarde, par conséquent, la propagation de la maladie vers d'autres organes de voisinage.

II- Epidémiologie

A- Incidence - Fréquence

Le cancer du larynx représente 25% des VADS en Europe et 5% de l'ensemble des cancers chez l'Homme avec un taux d'incidence standardisé de 9. 3% pour 100 000 habitant/an (observatoire européen du cancer 2011)

Aux USA, 12. 740 cas de cancers de larynx sont déclarés chaque année, responsable de 3. 560 décès (American Cancer Society Cancer Facts and Figures 2011).

Au Maroc, en l'absence d'un registre national, les données actualisées émanent du registre régional de Rabat- Salé et du grand Casablanca.

Le taux d'incidence standardisé enregistré en 2004 est de 5,6% pour les hommes et 0,43% pour les femmes.

B- Age/ sexe

L'âge moyen est de 59 ans (50-70 ans), avec une nette prédominancemasculine. Toutefois, l'incidence chez la femme est en progression par rapport aux années précédentes du fait de l'intoxication alcoolo-tabagique croissante et précoce. (Registre régional du grand Casablanca)

C- Facteurs de risque

Les facteurs de risque sont multiples :

1- Le Tabac : multiplie le risque d'atteinte par cancer laryngé de 6 à 10 fois. En effet, la fumée, dégagée par la combustion de certains constituants de la cigarette comme le goudron et le 3-4 benzopyrène, entraine une dégradation complète de la muqueuse qui tapisse la paroi laryngée. Elle augmente également la température de l'air circulant dans

le larynx et entraine, par conséquent, des brûlures microscopiques des cellules superficielles pouvant induire une carcinogénèse.

Ce risque diminue de 60% après 10 à 15 ans d'arrêt du tabagisme et rejoint le risque de la population générale après 20 ans.

2- L'alcool est également incriminé dans la carcinogénèse, mais il est souvent associé au tabac. Le risque est multiplié par 4 pour l'étage sus et sous glottique et par 2 pour l'étage glottique lorsque la consommation dépasse les 80 g/jour.

3- L'exposition professionnelle à l'amiante, au chrome, et au nickel

4- Les états précancéreux s'intègrent dans le cadre des laryngites chroniques. Ces lésions sont multiples et variées : la laryngite rouge, œdémateuse voire myxœdémateuse, les papillomatoses, les kératoses planes (leucoplasie), ou les kératoses exophytiques. Il est impossible de préciser la fréquence d'évolution de ces lésions vers le carcinome invasif.

Le caractère non significatif de l'aspect macroscopique rend indispensable la réalisation d'un épluchage des lésions qui, seul, permettra à l'anatomopathologiste de pratiquer une analyse histologique précise.

III- Anatomo-pathologie

A- Macroscopie

Le cancer du larynx prend départ le plus souvent de l'étage sus glottique (46%) ou glottique (45%) et rarement de l'étage sous glottique (3%).

L'aspect peut être exophytique (bourgeonnant ou polyploïde) ou endophytique de plus mauvais pronostic (ulcéré et infiltrant).

B- Microscopie

Il s'agit d'un carcinome épidermoïde dans 95% des cas.

Le carcinome à cellules fusiformes siège souvent au niveau glottique.

L'adénocarcinomeetles tumeurs neuroendocrines représentent moins de 1%.

C- Modalités d'extension

1- L'extension tumorale se fait de proche en proche à travers les zones de faiblesse comme le cartilage épiglottique, le ligament thyro-épiglottique, et l'espace paraglottique.

La progression tumorale se fait d'une façon verticale endoluminale et par infiltration en profondeur.

- Au niveau de l'étage sus-glottique :
  - » Les tumeurs qui naissent au niveau du vestibule infiltrent en surface les bandes vocales, la zones des trois replis, le cartilage aryténoïde, et le repli ary-épiglottique, et en profondeur, la loge HTE, et l'espace paraglottique.
  - » Les tumeurs du Ventricule s'étendent en haut vers les bandelettes ventriculaires puis la loge HTE, en bas vers la glotte, et l'espace paraglottique, en dedans vers les cordes vocales et en dehors vers le cartilage thyroïde.
- Au niveau de l'étage glottique :
  - » La tumeur infiltre en avant les cordes vocales, en arrière les aryténoïdes et l'espace paralaryngé, En bas, elle s'étend vers l'étage sous glottique et latéralement vers la membrane crico-thyroïdienne et le cartilage thyroïde.
- Au niveau de l'étage sous glottique :
  - » En bas, extension vers la trachée, et latéralement vers la membrane crico-thyroidienne, le cartilage thyroïde et cricoïde.

2- L'atteinte ganglionnaire

- L'étage sus glottique : ganglions sous digastriques sus omo hyoïdiens et jugulaires inférieurs (60%)
- L'étage glottique : rare sauf atteinte des commissures, se faits vers les ganglions omohyoidiens et jugulaires inférieurs
- L'étage sous glottiques : ganglions jugulaires inférieurs, prélaryngé (ganglion Delphien) et paratrachéaux (40%)

IV- Diagnostic positif

La dysphonie : signe précoce, d'apparition progressive et persistante. Ainsi, toute dysphonie qui persiste plus de 15 jours, survenant chez un sujet tabagique de plus de 40 ans impose une laryngoscopie directe avec biopsie si lésion suspecte.

La toux sèche irritative

Les otalgies, les crachats sanglants, et rarement des douleurs laryngées.

Les adénopathies cervicales sont souvent présentes dans les stades avancés, mais peuvent parfois, révéler la maladie en dehors de toute symptomatologie clinique.

Le diagnostic d'une tumeur du larynx est confirmé en utilisant la laryngoscopie indirecte au miroir sous anesthésie locale. Elle permet de visualiser la morphologie de l'endolarynx et de tester la mobilité des cordes vocales, mais inefficace pour explorer l'étage sous glottique.

La laryngoscopie directe permet, dans un deuxième temps, de visualiser la lésion et ses extensions, et surtout de réaliser des biopsies dont l'étude anatomopathologique permettra la confirmation diagnostique. Elle est réalisée sous neuroleptanalgésie ou anesthésie générale. Elle permet également de faire une panendoscopie à la recherche d'une deuxième localisation.

V- Bilan d'extension et préthérapeutique

La radiologie est un complément indispensable pour explorer les cartilages et apprécier l'extension tumorale locorégionale et à distance.

Le scanner cervical multibarrettes permet une étude qualitative de l'endolarynx et des structures péri-laryngées. L'injection du produit de contraste et la reconstruction 3D fournissent des informations pertinentes sur les mesures de la lésion primitive, son extension dans la loge HTE et des espaces para glottiques, et des adénopathies satellites.

L'IRM cervicale n'a pas d'indication dans le bilan d'extension initial, sauf pour les cas où le scanner est contre indiqué. Elle peut être proposée en cas de suspicion d'une récidive après radiothérapie, afin de différencier entre le tissu tumoral et la fibrose post radique.

Une radiographie pulmonaire ou mieux un scanner thoracique et une échographie abdominale à la recherche d'éventuelles métastases à distance ou d'un second cancer pulmonaire.

Le bilan pré-thérapeutique comprend une évaluation de l'état général, la recherche de tares cardiaques, rénales ou hépatiques, un bilan biologique complet et un avis stomatologique sur l'état dentaire.

VI- Classification TNM

Source : UICC 2017

Sous localisations anatomiques

Larynx (CIM-O-3 C32.0-2, C10.1)

1. Etage sus-glottique (C32.1)

a. Portion sus-hyoïdienne de l'épiglotte [sommet, faces antérieure ou linguale (C10.1) et laryngée]

b. Repli ary-épiglottique (versant laryngée)

c. Aryténoïde

→ Epilarynx (margelle laryngée incluse)

d. Portion sous-hyoïdienne de l'épiglotte

e. Bandes ventriculaires (fausses cordes)

→ Etage sus-glottique épilarynx exclu

2. Glotte (C32.0)

a. Cordes vocales

b. Commissure antérieure

c. Commissure postérieure

3. Etage sous-glottique (C32.2)

T : Tumeur primitive

Etage sus-glottique

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
To	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ

Etage sus-glottique

T1	Tumeur limitée à une sous-localisation de l'étage sus-glottique avec mobilité normale des cordes vocales
T2	Tumeur envahissant la muqueuse de plus d'une sous-localisation de l'étage sus- glottique ou glottique ou extraglottique (muqueuse de la base de la langue, vallécule, paroi interne du sinus piriforme) sans fixation du larynx
T3	Tumeur limitée au larynx avec fixation glottique et/ou envahissement des régions suivantes : régions rétrocricoïdienne, espace préépiglottique, espace paraglottique et/ou corticale interne du cartilage thyroïde
T4a	Tumeur envahissant le cartilage thyroïde et/ou envahissant les tissus extralaryngés, c'est-à-dire la trachée, les tissus mous du cou dont les muscles profonds/extrinsèques de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde et l'œsophage
T4b	Tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

Etage glottique

T1	Tumeur limitée à une ou deux cordes vocales (pouvant envahir la commissure antérieure ou postérieure), avec mobilité normale
T1a	Tumeur limitée à une corde vocale
T1b	Tumeur envahissant les deux cordes vocales
T2	Tumeur envahissant l'étage sus- et/ou sous-glottique, et/ou diminution de la mobilité glottique
T3	Tumeur limitée au larynx avec fixité de la corde vocale et/ou envahissant l'espace paraglottique et/ou avec lyse minime du cartilage thyroïde (corticale interne)
T4a	Tumeur envahissant le cartilage thyroïde ou les tissus extralaryngés, c'est-à-dire la trachée, les tissus mous du cou notamment la musculature profonde/extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), les muscles sous hyoïdiens, la thyroïde, l'œsophage
T4b	Tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide

Sous-glotte

T1	Tumeur limitée à la sous-glotte
T2	Tumeur étendue au plan glottique avec mobilité normale ou diminuée
T3	Tumeur limitée au larynx avec fixation glottique
T4a	Tumeur envahissant le cartilage cricoïde ou le cartilage thyroïde et/ou les tissus extralaryngés, c'est-à-dire la trachée, les tissus mous du cou notamment, la musculature profonde/extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), les muscles sous-hyoïdiens, la thyroïde, l'œsophage.
T4b	Tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

N : Adénopathies régionales

N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension sans extension extraganglionnaire
N2	Métastases telles que :
N2a	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral > 3 cm mais ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extraganglionnaire
N2b	Métastases ganglionnaires multiples homolatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plusgrande dimension, sans extension extraganglionnaire
N2c	Métastases ganglionnaires bilatérales ou controlatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plusgrande dimension, sans extension extraganglionnaire
N3a	Métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire
N3b	Métastase(s) ganglionnaire(s) unique ou multiples avec signe clinique d'extension extraganglionnaire*
Notes	*La présence d'une invasion cutanée ou des tissus mous avec fixation profonde/fixation au muscle sous-jacent ou aux structures adjacentes ou la présence de signes cliniques d'envahissement nerveux est classé comme une extension extraganglionnaire. Les ganglions médians sont considérés comme homolatéraux. Le signe clinique d'extension extraganglionnaire inclut l'évaluation par la radiologie.

M : Métastases à distance

M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

VII- Traitement

Les tumeurs du larynx ont une évolution essentiellement locorégionale. La chirurgie reste le traitement de référence pour les tumeurs localisées. Deux méthodes thérapeutiques sont fondamentales, la chirurgie et la radiothérapie, seules ou en association, le but est d'assurer un contrôle locorégional avec un minimum de séquelles fonctionnelles.

A- Moyens

1- Chirurgie

Elle permet d'assurer un contrôle locorégional, le plus souvent elle est mutilante d'où l'intérêt d'une reconstruction ou d'autres thérapeutiques associées permettant un traitement conservateur.

a- Types :

♦ Chirurgie partielle (CP):

Conserver les 3 fonctions physiologiques du larynx Doit être carcinologique (réservée aux tumeurs T1-T2)

Risque de déglutition avec fausses routes qui est source de broncho-pneumopathies

Il existe plusieurs type de CP :

Chirurgie partielle verticale (cordectomie,hémigl ottectomie,glottectomie extracartilagineuse)

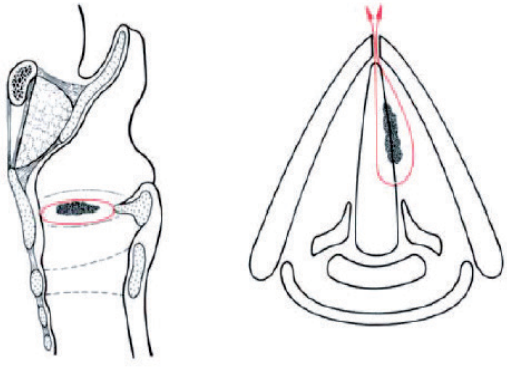


fig 5 . Cordectomie.

Chirurgie partielle horizontale (laryngectomie supraglottique par voie antérieure ou latérale,hémi laryngectomie supra cricoidienne)

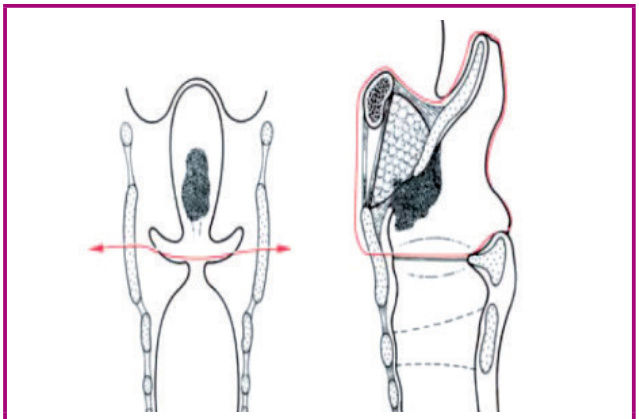


fig. 3 : Laryngectomie horizontale supraglottique

Laryngectomie subtotale fonctionnelle (LSF) et chirurgie de reconstruction :

Permet de rétablir les 3 fonctions essentielles du larynx, d'éviter la trachéotomie et d'acquérir une voix correcte

Contre indiqué en cas d'extension tumorale et/ou de fixité des cordes vocales

Types : LSF avec cricohyoidopexie

LSF avec CHP et épiglottopexie

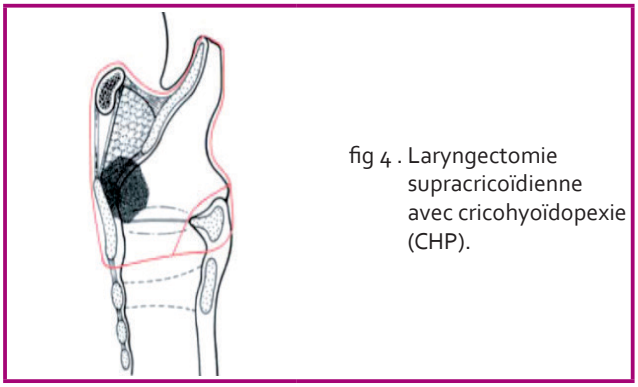


fig 4 . Laryngectomie supracricoïdienne avec cricohyoïdopexie (CHP).

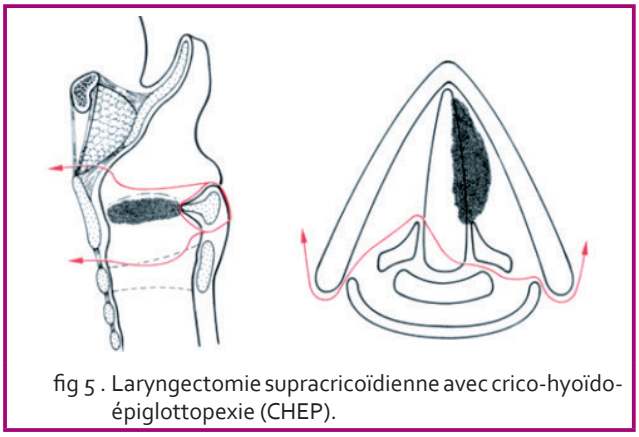


fig 5 . Laryngectomie supracricoïdienne avec crico-hyoïdo-épiglottopexie (CHEP).

♦ Laryngectomie totale :

Réalisée en cas d'extension locale de la tumeur primitive, contre indique une chirurgie partielle, elle présente l'inconvénient de la perte de la voix du fait de la trachéotomie définitive, nécessitent la pose d'un implant phonatoire ou l'apprentissage d'une voix oesophagienne

Il peut s'agir d'une laryngectomie totale élargie en fonction de l'extension tumorale au pharynx (si atteinte des sinus piriformes), à la thyroïde, ou avec sacrifice cutané.

♦ Chirurgie des aires ganglionnaire :

Indispensable, réalisée de principe de façon bilatérale pour les tumeurs opérées sauf tumeurs limitées aux cordes vocales

♦ On distingue 2 types :

Curage ganglionnaire radical : emportant le SCM, VJI, spinal Curage ganglionnaire fonctionnel : conservant ces éléments

b-COMPLICATIONS : Elles sont multiples et peuvent être

- soit immédiates dans les 48heures : Hématome ou hémorragie, gène respiratoire, lâchage de suture et/ou emphysème sous cutané.
- soit tardives :
- Les troubles de déglutition.
- Les fistules salivaires ou pharyngostomes: Certains facteurs (radiothérapie néoadjuvante, une trachéotomie existante, le curage ganglionnaire simultané, l'absence d'antibioprophylaxie, la technique de fermeture pharyngée, les berges de résections positives et un statut nutritionnel défectueux) prédisposeraient à cette complication, qui est la plus fréquente après laryngectomie totale.
- Après chirurgie partielle : Les résultats fonctionnels dépendent du type de résection chirurgicale (cordectomie ou autres chirugies patielles)
- Après laryngectomie totale : La principale séquelle est la mutilation vocale, ce qui nécessite rééducation orthophonique avec apprentissage de la voix oesophagienne ou des techniques de réhabilitation vocale (prothèses phonatoires, shunt trachéo-oesophagien).
- Les séquelles des curages cervicaux : Sont essentiellement représentées par les troubles moteurs et sensitifs de l'épaule et du membre supérieur par section nerveuse, en particulier le nerf spinal.

Tableau 5.
Indications thérapeutiques pour les cancers glottiques.

T1	Radiothérapie
	Chirurgie par voie endoscopique au laser CO_2
	Chirurgie par voie externe (cordectomie, laryngectomie frontolatérale, laryngectomie frontale antérieure avec épiglottoplastie)
T2	Chirurgie par voie externe (laryngectomie frontale antérieure avec épiglottoplastie, laryngectomie supracricoïdienne avec CHP ou CHEP) et curage uni- ou bilatéral
T3	Préservation laryngée
	Chirurgie (laryngectomie totale le plus souvent, exceptionnellement laryngectomie supracricoïdienne avec CHP ou CHEP) et curage uni- ou bilatéral
T4	Laryngectomie totale et curage uni- ou bilatéral
	Radiothérapie et/ou chimiothérapie si inopérable

CHP : laryngectomie supracricoïdienne avec cricohyoïdopexie ; CHEP : laryngectomie supracricoïdienne avec crico-hyoïdo-épiglottopexie.

Tableau 6.
Indications thérapeutiques pour les cancers sus-glottiques.

T1	Radiothérapie
	Chirurgie par voie endoscopique au laser CO_2
	Chirurgie par voie externe (laryngectomie supraglottique) et curage cervical bilatéral
T2	Chirurgie par voie externe (laryngectomie supraglottique, laryngectomie supracricoïdienne avec CHP) et curage cervical bilatéral
T3	Préservation laryngée
	Chirurgie (laryngectomie totale le plus souvent, exceptionnellement laryngectomie supracricoïdienne avec CHP) et curage cervical bilatéral
T4	Laryngectomie totale et curage cervical bilatéral
	Radiothérapie et/ou chimiothérapie si inopérable

CHP : laryngectomie supracricoïdienne avec cricohyoïdopexie.

2- Radiothérapie

La radiothérapie (RTH) permet d'éviter la laryngectomie totale indiquée dans les cancers localement avancés du larynx avec toutes ses complications fonctionnelles et psychologiques.

la RTH adjuvante permet d'améliorer le CL pour les cancers localement avancés et à haut risque de récidive locale son effet peut être potentialisé par une chimiothérapie concomitante

l'IMRT dans le cadre du cancer du larynx a peu d'intérêt vu le risque d'inhomogénéité de dose lié à l'interface air tissu et la mobilité du larynx. Elle peut être utilisée dans des indications particulières notamment :

- En cas de tumeurs T_3-T_4 N+ ne pouvant être couverte correctement par une technique conventionnelle pour des raisons anatomiques (cou court) ou entrainant une irradiation importante de la parotide l'IMRT dans ce cas a pour but de la préserver
- Elle peut être intéressante en cas de cancer T_1N_0 ne nécessitant pas d'irradiation ganglionnaire afin de diminuer la dose à l'artère carotide chez un patient souvent tabagique.
- Enfin, elle est utile pour les tumeurs à importante extension supraglottique

a- Préparation du malade

Arrêt de l'intoxication alcoolo-tabagique Mise en état bucco-dentaire

Confection des gouttières porte gel fluoré

b-Appareils de traitement :

accélérateur linéaire : Photons X de 4-10 Mv et électrons de différentes énergies.

c- Volumes cibles et OAR

♦ Tumeur en place :

GTV : le volume cible macroscopique comprend les extensions tumorales et ganglionnaires visibles en TDM/IRM et/TEP scan ou décrites en endoscopie avant tout traitement (chimiothérapie première).

CTV tumoral (T) : dépend de l'étage concerné et du stade tumoral.

Etage supraglottique : une tumeur qui nait au niveau des différents composants de l'étage susglottique a des risques d'extension vers les cordes vocales, la margelle, la loge HTE et l'espace paraglottique, ainsi l'étage susglottique et glottique sont inclut systématiquement. L'éventuelle extension de la tumeur primitive aux autres structures adjacentes (hypopharynx, oropharynx) fera inclure celles-ci dans le volume cible

Etage glottique : les tumeurs des cordes vocales peuvent s'étendre vers les commissures antérieure et postérieure et la CV opposée. En hauteur, l'extension vers l'étage sus glottique est rapide, alors que vers l'étage sous glottique, l'extension se fait plus tardivement dans les formes évolués après rupture du cône élastique.

Etage sous glottique : les cancers à point de départ sous glottique sont rares. L'extension se fait en général en bas en sous muqueuse vers la trachée et latéralement vers le cricoïde. En revanche, l'extension vers le haut est exceptionnelle car la tumeur ne franchît guère le cône élastique.

Le CTV ganglionnaire (N) : dépend du site de la tumeur initial et la présence d'envahissement N :

- L'extension ganglionnaire se fait électivement vers les aires II III et IV
- Les tumeurs de cordes vocales vraies sans extension vers les commissures ne s'accompagnent pas de drainage lymphatique. En cas d'envahissement commissural, l'envahissement de l'aire VI (ganglion delphien) est fréquente
- Les tumeurs de l'étage sous glottique se drainent également vers les aires médiastinales supérieurs
- En cas d'envahissement ganglionnaire, on inclut la chaine spinale (V).

♦ En post opératoire :

- Après PLT le CTV est défini par le CRO/CRH :
- Il englobe les aires gg II à VI
- La trachéostomie et la cicatrice en continuité sont systématiquement englobées en cas de

tumeur PT4, d'extension para glottique et d'atteinte gg multiN+ (par les faisceaux latéraux ou le faisceau sus claviculaire)

- Après chirurgie partielle le CTV est discuté au cas par cas selon les extensions initiales et les données du CRO/CRH.

Organes à risque (OAR) : Classiquement deux types d'organes à risque sont à distinguer. Les premiers, appelés « organes en série », ne tolèrent pas de dépassement de dose, même dans un petit volume (le canal médullaire ou moelle ,le tronc cérébral ,les voies optiques, le plexus brachial).On applique des règles de dépassement impliquant la dose à 2 % reflétant une dose maximale (D2 %). Les seconds ,appelés « organes en parallèle », sont sensibles au volume d'organe irradié. Pour ces derniers ,ce sont les histogrammes dose–volume (HDV) et la dose moyenne qui sont discriminants (organes en parallèle de petit volume: les cochlées, les parotides ,les glandes sous-maxillaires, les muscles constricteurs du pharynx ,l'œsophage cervical et la bouche oesophagienne , la base de langue et la fosse cérébrale postérieure).

d- Dose, Etalement et Fractionnement

♦ Radiothérapie exclusive

- Tumeur : 70 Gy (65 Gy pour T1 glottique)
- Ganglions : 45-50 Gy : dose prophylactique
- 66-70 Gy : ADP

♦ Radiothérapie post-opératoire

- Lit tumoral : R0 = 50 -54 Gy / R 1= 66 Gy
- Ganglions : N- = 45-50 Gy / N+ = 54 Gy / N+ R+ = 66 Gy

♦ Etalement et fractionnement

- Classique : 2 Gy/Fr, 5 Fr/Sem, étalé sur 7 semaines
- Fractionnement altérné
- L'irradiation alternée a pour base théorique de s'opposer à la repopulation cellulaire et de ne pas entraîner d'effets secondaires tardifs plus sévères que l'irradiation classique.
- Bénéfice pour les schémas altérnés par rapport au fractionnement classique :
- MARCH Méta-analyse (bourhis 2006) : 15 essais comparant la RTH conventionnelle (65-70Gy en 1.8 à 2Gy) au fractionnement altérés : RTH hyperfractionnée (plusieurs fractions par jour, même étalement) ,RTH accélérée (étalement plus court) à la même dose ou dose plus faible. Le fractionnement altéré améliore la SG à 5ans de 3.4% avec le plus grand bénéfice pour la RTH hyperfractionnée (8%), et le CLR à5ans de 6.4%. le bénéfice est plus marqué chez les sujets jeunes
- Meta analyse publiée en 2015 (Gupta at al), comparant la RCC aux schémas altérés de RT seul dans 5 essais randomisés comparant directement les deux modalités, a conclu à la supériorité de la RCC en survie globale p<0.0001, survie sans maladie p :0.002 et control locorégional p<0.0001
- Comparaison indirecte de données des MACH et MARCH en 2015 par Gupta et al a conclu sur l'équivalence de la RCC et l'hyper fractionnement, alors que l'accélération ne peut remplacer l'absence de chimiothérapie.
- Yamazaki et al. (2006): 180 patients, T1No glottique randomizes entre 60Gy (si atteinte<2/3 de la CV) et 66Gy (si >2/3 de la CV) en fractionnement classique vs 56.25Gy et 65Gy en 2.25Gy par fraction, trouve une amélioration du CL à5 ans pour le bras hypofractionné mais sans effet sur survie sans maladie ou la toxicité

L'effet de l'étalement global est prouvé dans la littérature. En effet, l'allongement de la durée totale du traitement ainsi que le nombre de jours d'arrêt s'accompagnent d'un effet délétère sur le control local et sur la survie.

e- technique

- Traitement avec simulation virtuelle : radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D).
- La technique conformationnelle est recommandée dans cette indication.
- Position du malade et immobilisation
- Malade en décubitus dorsal et bien aligné

- Tête en hyper extension avec un angle de Reid de 25 à 35°
- Contention avec un masque thermoformé, matérialisation de repères (alignement, isocentre…) sur le masque et la peau.
- Cales ou billots placés sous le cou (extension)
- Bras le long du corps et les épaules abaissées (tire bras)
- Acquisition des données anatomiques :
- Scanner (éventuellement avec injection du PC) avec le même positionnement et les mêmes contentions.
- Reconstitution des volumes d'intérêt par rapport à un repère tridimensionnel matérialisé sur le patient.
- Transfert des données sur une console de contourage.
- Étude balistique avec mise en place des faisceaux d'irradiation :
- Saisie des faisceaux sur une console de dosimétrie.
- Choix de l'énergie des photons (4 à 10 MV) et des électrons (9 à 10 MeV)
- Protection des OAR par caches personnalisés ou collimateur multilame.
- Choix des plans de calcul.
- Traitement avec simulation virtuelle (RC3D) :
- Détermination des volumes d'intérêt (contourage GTV, CTV, PTV, OAR) et des marges de sécurité
- Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation :
- Choix de l'énergie des photons (4 à 10 MV) et des électrons (9 à 10 MeV) .
- Protection des OAR par caches personnalisés et/ou collimateur multilame : utilisation de la fonction Beam Eye View (BEV) du TPS.
- Détermination des faisceaux orthogonaux de positionnement.
- Validation et visa du plan de traitement :
- Par l'oncologue radiothérapeute et le radiophysicien :
- Analyse de distribution spatiale de la dose (isodose) dans les 3 plans orthogonaux et vérification de la couverture du volume cible : PTV = 95-107% de la dose
- Représentation graphique des histogrammes dose-volume (DVH) et vérification du respect des contraintes de dose (OAR).
- Transfert des paramètres vers l'appareil de traitement par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres.
- Mise en place du patient sous l'appareil de traitement et Contrôle de la balistique par imagerie de contrôle avant la délivrance des rayons.

f- Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) :

La RCMI permet une meilleure distribution couverture des VC tumoraux et ganglionnaire, et meilleure préservation des OAR principalement moelle épinière et parotides et éventuellement un meilleur control local (Megan et al 2010).

Pour les stades précoces, « Carotid sparing IMRT» est une technique récente qui permet d'épargner les carotides (Gomez et al 2010) en exploitant les possibilités techniques de l'IMRT. Alors que d'autres auteurs (Al-Mamgani et al 2015) utilisent IMRT pour traiter des tumeurs glottiques T1a.

Pour les stades localement avancés, l'IMRT peut être utilisée selon deux modalités ; deux volumes (CTV 70 Gy et CTV 54Gy) ou 3 volumes (CTV70, CTV60 (59.4–63 Gy), et CTV54 (46–54 Gy)). Une façon pour choisir entre ces deux approches est de préférer deux volumes pour les patients No et pour les patients N+ ou avec trachéostomie ; choisir plutôt 3 volumes.

Du point de vue toxicité, l'IMRT permet entre autres d'épargner les glandes salivaires (la toxicité la plus étudiée) et de diminuer la xérostomie.

g- Complications :

Aiguës : reversibles (surveillance)

Radiodermite apparaît à la fin de la 3ème semaine, le traitement est symptomatique à radiodermite exhudative (6ème semaine).

Radiomucite nécessite un traitement préventif .

Hyposialie : avec modification du PH .

Agueusie (2ème semaine) réversible rapidement après l'arrêt de la radiothérapie .

Œdème laryngé avec dyspnée laryngée est très rare (trachéotomie) .

Chroniques :

Hypothyroïdie biologique est plus rare, surveillé par T4-TSH, Sclérose cervicale et une

Xerostomie

3- chimiothérapie

a- en situation metastatique a1- Monothérapie

- Il n'est pas clair si la CTH apporte un bénéfice par rapport au BSC : aucun essai randomisé bien conduit n'est disponible dans la littérature
- Les drogues les plus utilisés sont : 5 Fluorouracile, cisplatine, bléomycine, Methotrexate
- permettent une réponse objective de 15-30%, avec une durée moyenne de réponse de 3 à 5 mois
- le MTX et le cisplatine sont équivalent en efficacité avec une meilleur tolérance pour le MTX confirmée par des études anciennes (2 phase II : SWOG : Grose et al 1985, Hong et al1983)
- résultats similaires rapportés par des phases II pour paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, irinotecan, pemetrexed et gemcitabine
- (Vermorken et al 1999 : paclitaxel vs MTX, guardiola et al 2004 : docetaxel vs MTX)

a2- Polychimiothérapie

- permet d'améliorer le taux de réponse objective comparé à la monochimiothérapie le plus souvent le cisplatine, mais sans impact sur la SG ou MS, avec une plus forte toxicité
- les combinaisons à base de cisplatine donnent les meilleurs taux de réponse
- le carboplatine est moins efficace que le cisplatine
- le doublet 5 FU-cisplatine est la combinaison la plus largement utilisée
- nouvelles combinaisons :

» ECOG E1395 (Gibson et al, 2005): phase III randomisée, a montré une équivalence entre PF et paclitaxel-cisplatine (PP) en réponse objective avec une toxicité muqueuse plus importante avec le PF alternative au PF: le PP.

» Janinis et al : phase II evaluant le TPF, RO de 44% et MS de 11 mois, mais toxicité

» Autres association : TIP, TIC, Docetaxel-cisplatine, CABO : (cisplatine, Methotrexate, bléomycine, oncovin)

Les polychimiothérapies en raison de la toxicité et de l'amélioration uniquement de la réponse objective mais non de la survie, sont à réserver aux patients jeunes en bon état général et symptomatique

b- d'induction

- Rationnel : la chimiothérapie première permettrait théoriquement une meilleure distribution des drogues grâce à la vascularisation non endommagée par la chirurgie et par la RTH. Elle permettrait aussi de tester la sensibilité à la chimiothérapie, et de ce fait sélectionner les patients qui bénéficieront d'une préservation d'organe. Aussi, cette chimiothérapie aurait un intérêt dans l'éradication d'éventuelles des micrométastases à distance.
- La préservation laryngée n'est possible que dans 60-70% des cas avec une radiothérapie exclusive, 65-75% si chimiothérapie d'induction suivie de RTH et dans 80-85% si radiochimiothérapie concomitante
- La radiochimiothérapie concomitante (RCC) et la chimiothérapie (CTH) d'induction sont supérieures à la RTH seule

- Etudes :

» Meta analyse publié en 2013 (Blanchard et al) a analysé les données de 5 essais randomisés comparant TPF vs PF en néoadjuvant ; le protocole TPF est meilleur en survie globale avec bénéfice absolu de 7.4% a 5ans, en récidives locorégionales avec bénéfice absolu de 7.4% à 5ans et en métastases à distance avec bénéfice absolu de 6.4% a 5ans.

» Meta analyse publiée en 2015 (Budach et al) a analysé les données de 5 essais randomisés comparant TPF suivi de RCC vs RCC seul ;

la chimiothérapie d'induction par TPF ne permet pas d'améliorer ni la survie globale p:0.92 ni la survie sans progression p :0.32.

» TREMPLIN (lefebvre et al, ASCO 2011) : phase II randomisée chez des patients atteints d'un cancer épidermoïde du larynx/hypopharynx, éligibles pour une LT : CT d'induction type TPF, suivie si réponse ≥ 50%, par RCC avec cisplatine ou RT + cetuximab.

- Pas de différence en préservation laryngée à 3 mois (larynx en place sans tumeur), pas de différence en Préservation de la fonction laryngée (larynx en place sans tumeur / trachéotomie / sonde de nutrition entérale), ni de SG entre cisplatine et cetuximab

- Tendance à un meilleur contrôle local dans le bras cisplatine, chirurgie de rattrapage effectuée uniquement dans le groupe cetuximab Pas de différence significative en termes de contrôle local final

- Plus de toxicité dans le bras cisplatine

La chiomiothérapie d'induction par TPF est devenue le standard en Europe

Summary of selected phase III clinical trials for induction therapy.

Trial	Stage	Randomization	CR rate	Survival outcomes
VA larynx [8]	III/IV	A: Surgery&XRT B: (I) 5-FU/Cis & XRT	31%	OS: 68% in both groups (2 years)
EORTC [9]	III/IV	A: Surgery&XRT B: (I) 5-FU/Cis & XRT	54% (node neg) 51% (node pos)	MS: A: 25mos B: 44mos (p = NS)
Pacagnella et al. [10] and Zorat et al. [3]	III/IV	A: (I) 5-FU/Cis & LRT B: LRT alone	Resectable: A: 60% B: 56% Unresectable: A: 44% B: 30%	OS: A: 23% (5 years) 19% (10 years) B: 16% (5 years) 9% (10 years)
Domenge et al. [11]	III/IV	A: (I) 5-FU/Cis & LRT B: LRT alone	44%	MS: A: 5.1 years B: 3.3 years
GORTEC 2000–2001 [25]	III/IV	A: (I) 5-FU/Cis & XRT B: (I) T/5-FU/Cis & XRT	A: 47% B: 61%	TBD
Posner et al. [28]	III/IV	A: (I) TPF & (C) Carbo/XRT B: (I) PF & (C) Carbo/XRT	A: 17% B: 15%	A: 62% (3 years) B: 48% (3 years)
Remenar and Vermorken [26]	III/IV	A: (I) 5-FU/Cis & XRT + surgery B: (I) T/5-FU/Cis & XRT + surgery	RR: A:53.6% B: 67.8%	MS: A: 14.2mos B: 18.6mos OS: A: 23.9% B: 36.5%

c- Concomitante à la radiothérapie(RCC)

- La préservation laryngée n'est possible que dans 60-70% des cas avec une radiothérapie exclusive, 65-75% si chimiothérapie d'induction suivie de RTH et dans 80-85% si radiochimiothérapie concomitante

- La RCC améliore la préservation laryngée à 5 ans et le contrôle locorégional (CLR) par rapport à la CTH d'induction et la RTH seule. Pas de différence en survie globale (SG)

- l'actualisation des résultats de l'essai RTOG 91–11 en 2012, ne trouve pas de différence en survie globale entre les 3 bras, la RCC permet une meilleure préservation laryngée et pas de différence entre RT seul et CTH suivie de RT (préservation laryngée). Pour le contrôle loco régional ; la RCC est supérieure aux 2 autres bras et pour le taux de métastases à distance ; pas de différences entre les 3 bras.

Summary of selected phase III clinical trials for concurrent chemoradiotherapy.

Trial	Stage	Randomization	Outcomes	
Intergroup 0099 [29] carum	III/IV	A: XRT alone B: (C) Cis/5-FU & XRT	OS: A: 46% (3 years) B: 76% (3 years)	PFS: A: 24% B: 69%
Merlano [36,37]	III/IV	A: XRT alone B: Alternating 5-FU/Cis with XRT	OS: A: 10% (5 years) B: 10%(5 years)	LRC: A: 32% B: 64%
Wendt [38]	III/IV	A: hyperfractionated, split course XRT B: (C) 5-FU/Cis/LV bolus followed by 5-FU/LV & XRT as in group A	OS: A: 24% (3 years) B: 48% (3 years)	LRC: A: 17% B: 36%
Adelstein et al. [39]	III/IV	A: XRT alone B: (C) Cis & XRT C: (C) 5-FU/Cis & split course XRT	OS: A: 23% (3 years) B: 37% (3 years) C: 27% (3 years)	DFS: A: 33% B: 51% C: 41%
Jeremic [40]	III/IV	A: XRT alone B: (C) Cis & XRT C: (C) Carbo & XRT	OS: A: 15% (5 years) B: 32% (5 years) C: 29% (5 years)	LRFS: A: 27% B: 51% C: 48%
GORTEC [41] oropharynx	III/IV	A: XRT alone B: (C) carbo/5-FU & XRT	OS: A: 16% (5 years) B: 22% (5 years)	LRC: A: 25% B: 48%
RTOG 91–11 [43,44] larynx	III/IV	A: XRT alone B: (C) Cis & XRT C: (I) Cis/5-FU & XRT	OS: A: 53.5% (5 years) B: 54.6% (5 yrs) C: 59.2% (5 years)	LRC: A: 51% B: 69% C: 55%
Hitt [53]	III/IV	A: (I) 5-FU/Cis followed by (C) Cis & XRT B: (I) T/5-FU/Cis followed by (C) Cis & XRT	OS: A: 37mos B: 43mos	CR: A: 14% B: 33%

RCC est devenue un standard aux USA

MACH-NC meta-analysis (Pignon et al. 2009): 93 essais phase III. la CTH ajoutée à la RTH donne un bénéfice de 4. 5% en SG à 5ans avec une supériorité de la RCC à la CTH d'induction suivie de RTH que ce soit RTH exclusive, post-op, de fractionnement classique ou hyperfractionée. Pas de différence entre mono ou polychimiothérapie avec un bénéfice supérieur pour les sels de platine. Pas de bénéfice retrouvé pour les patients de plus de 70ans

d- RCC adjuvante

- La chimiothérapie concomitante apporte un bénéfice en cas de résection R1 ou effraction extracapsulaire
- Etudes :

» RTOG 95–01 (Cooper et al. 2004): 459 patients, cancer de la CB, oropharynx, larynx, hypopharynx ayant:>2N+, effraction extracapsulaire (ECE) ou résection R1 randomisés en RTH post-op seule à 60-66 Gy ou RCC post-op à la même dose avec cisplatine. La RCC améliore la survie sans progression (SSP) et la CL avec une tendance à l'amélioration de la SG au prix d'une accentuation de la toxicité grade 3 et 4

» EORTC 22931 (Bernier et al. 2004): 334 patients, cancers de la CB, hypopharynx larynx et oropharynx stade III et IV opérables ou avec ECE ou invasion périnerveuse (PNI) ou résection R1, randomisés entre RTH post- op à 66 Gy vs RCC post-op (66 Gy + cisplatine 100 mg/m² x3c). la RCC améliore SSP à 3 et 5ans, la SG à 3 et 5ans et le CLR à 3 et 5 ans, mais avec une augmentation de la toxicité grade 3 et 4

» Métaanalyse de Bernier (2005) : analyse combinée de EORTC et RTOG. La RCC améliore la SG, la SSP et CLR en cas de ECE et de résection R1, tendance à l'amélioration pour les stades III et IV, PNI, emboles lymphovasculaires (LVSI) ou envahissement massif des aires IV-V en cas de CB ou oropharynx

e- Adjuvante

- Pas de bénéfice pour la chimiothérapie adjuvante après traitement local
- Méta-analyse de El sayed et al (1996) a montré que la chimiothérapie adjuvante après traitement local apporte un bénéfice en survie mais augmente la toxicité. La chimiothérapie concomitante au traitement local améliore de façon significative la survie par rapport à la chimiothérapie adjuvante après traitement local.

f- Complications

- Communes : hématologiques, digestives
- Spécifiques : cardiaque (5FU)
  - » Rénale (platine)
  - » Neurologiques : (cisplatine)
  - » Pulmonaires (bléomycine)

4- Thérapie ciblée

a- En concomitant avec la RTH

Il n'existe pas d'études comparant la chimiothérapie et la thérapie ciblée en concomitant avec la radiothérapie. Par ailleurs, la supériorité de la chimiothérapie concomitante par rapport à la radiothérapie seule dans les stades avancés est bien prouvée dans la littérature

Cetuximab (Bonner et al. 2006): 424 patients, cancers du larynx, oropharynx ou hypopharynx stades III ou IV résécables ou non randomisés entre RTH seule ou RTH en association avec cetuximab (dose de charge 1 semaine avant RTH puis hebdomadaire)

Le cetuximab augmente le contrôle local (CL) à 3 ans et la survie globale. La toxicité est identique entre les 2 bras à part le rash cutané et les réactions allergiques avec le cetuximab

Souvent proposé pour les patients âgés ou ayant une CI à la CTH

Chad et al en 2014 a comparé dans un essai randomisé phase III RCC avec cetuximab vs RCC avec cisplatine ; il a conclu que la RCC avec cisplatine est supérieure en survie globale, survie sans rechute et survie sans évenement p <0.05.

Kian et al en 2013 a comparé dans un essai randomisé phase III RCC avec cisplatine vs RCC avec cisplatine et cetuximab : l'ajout du cetuximab n'a pas montré de bénéfice en survie globale, survie sans progression, en control locorégionale et à distance

b- En palliatif

- En cours d'évaluation en situation métastatique ou récidive
- Plusieurs thérapies en cours d'évaluation en particulier les anti-EGFR
- Cetuximab : améliore la SG et réponse en association à une chimiothérapie
  - » EXTREME : a randomisé entre FP et 5FU carboplatine, associé au cetuximab qui est poursuivi après jusqu'à progression ou toxicité.

L'ajout du cetuximab permet d'améliorer la SG et la réponse sans impact néfaste sur la qualité de vie.

Des études sont en cours d'évaluation concernant : le panitimumab, l'erlotinib et le gefitinib.

5- Immunotherapie

a- En première ligne :

- Pembrolizumab : est un anticorps monoclonal anti-mort programmée 1 (PD-1) actif dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou.
- Keynote 048 : essai de phase III randomisé avec 3bras : Pembrolizumab seul, pembrolizumab plus platine et 5-fluorouracile, ou cetuximab plus platine et 5 -fluorouracile.
- Pembro chimio a apporté un bénéfice en SG par rapport à Cetuximab chimio chez la population globale.
- Pembro seul a démontré un bénéfice en SG par rapport à Cetuximab chimio chez la population PDL1 positif.

b-Lignes ultérieures :

Nivolumab : anticorps monoclonal anti-mort programmée 1 (PD-1) actif dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

Une étude de phase III a démontré un avantage du Nivolumab en SG par rapport à une monothérapie standard chez les patients en rechute, réfractaires aux sels de platine.

Le pembrolizumab en monothérapie prolonge aussi la SG par rapport à la monochimiothérapie en cas de progression sous ou après sels de platine et si le pembro n'a pas été utilisé en première ligne.

6- traitements non spécifiques

ATB si infection, traitement de la douleur, Rééducation orthophonique (après LT), Réinsertion socio-professionnelle

B- Indications thérapeutiques

La radiothérapie est souvent l'option thérapeutique préférée grâce au meilleur résultat fonctionnel. Par ailleurs, il n'existe pas de preuve dans la littérature de niveau suffisant démontrant la supériorité de la radiothérapie ou de la chirurgie. En effet, les différentes études rétrospectives ont montré des résultats similaires sur le contrôle local pour les deux options.

» TIS :

- Résection endoscopique
- Ou RTH exclusive

» T1 T2 No glottique

- RTH exclusive (schéma hypofractionné préféré)
- Ou Cordectomie endoscopique ou au laser
- Ou laryngectomie partielle avec +/- curage ganglionnaire sélectif

RTH adjuvante si R1, LVSI ou PNI

» T1-T2No supraglottique :

- RTH exclusive
- Ou laryngectomie partielle avec curage ganglionnaire sélectif RTH adjuvante si R1, LVSI ou PNI, RCC à considérer si R1

» T1-T2No sousglottique :

- RTH exclusive
- Ou laryngectomie totale avec curage ganglionnaire sélectif
- RTH adjuvante si R1, LVSI ou PNI, RCC à considérer si R1

» T3/N1-N3 résecables :

- protocole de préservation d'organe : chimiothérapie d'induction puis évaluation

Si ≥ RP à RCC exclusive

Si < RP laryngectomie totale avec curage ganglionnaire

- Ou RCC exclusive d'emblée
- Ou Laryngectomie totale suivie de :

RTH adjuvante si N2-N3, pT3-T4, LVSI, PNI, RCC si R1 ou ECE

» T4 resecables :

- Laryngectomie totale avec curage ganglionnaire suivie de RCC adjuvante
- Ou RCC exclusive
- Ou Chimiothérapie d'induction

- T4 non resecables :
- RCC exlusive,
- Une chimiothérapie d'induction peut être considérée

» M1 : chimiothérapie palliative plus ou moins thérapie ciblée selon l'état général du patient

Première ligne :

Pembro en association avec 5fu –Cisplatine ou carboplatine

Pembro seul si PDL1 positif avec CPS>1%

Cetuximab avec 5FU –Cisplatine ou carboplatine

Docetaxel-Cisplatine ou carboplatine.

Récidive :

Nivolumab

Pembro

Cetuximab –Chimio

Cetuximab seul

Cisplatine ou carboplatine

Docetaxel ou paclitaxel

Methotrexate

Capecitabine

C- Résultats

1- CIS

RT : SSR à 4 ans est de 95%

2- T1 – T2 : RT = chirurgie

a- Glottique

- T1 : survie à 5 ans = 90 à 95%
- T2 : survie à 5 ans = 50 à 60%

• RT : CL 86% (T2a), 63% (T2b)

• SSR à 5 ans : 80% (T2a), 64% (T2b)

b- Sus glottique : survie à 5 ans = 50 à 70%

• RT : CL à 5 ans 96-100% (T1), 83 - 86% (T2)

3- T3 – T4

a- Glottiques

• RTH : Survie à 5 ans = 30 à 60%

» Taux d'échecs locorégionaux : 50%

• CHR : Survie à 5 ans = 58%

b- Sus glottiques

• RTH : Taux de survie à 5 ans ≤ 25%

» Taux de rechute : 50%

» CL à 5 ans : 68% (T3), 56% (T4)

• CHR : Survie à 5 ans = 50%

» SSR 75% à 3 ans pour T3 sans fixité de CV avec L partielle

VIII- Surveillance

A- But

Rechercher et traiter : récidive, complications et ou une deuxième localisation

B- Moyens

Cliniques et paracliniques (panendoscopie-TDM)

C- Rythme

Examen clinique (ORL)

» Tous les 3 mois les 2 premières années

» Tous les 6 mois la 3ème année, puis tous les ans

Surveillance dentaire avec vérification de la prophylaxie fluorée

Rx pulmonaire 1 fois/an

TDM, IRM ORL pour évaluer la réponse tumorale au traitement.

le rôle du PET dans le suivi des cancers ORL est > l'imagerie conventionnelle

Rééducation orthophonique

IX- Pronostic

L'envahissement ganglionnaire est le facteur pronostique le plus important pour la survie le volume tumoral : RT : CL 89% (T < 6cm) vs 52% (T > 6cm) la trachéotomie avant traitement réduit la survie et augmente le risque de récidive la Réponse à la chimiothérapie d'induction prédit la radiosensibilité

Le temps de la RT est corrélé aux CL et à la survie

L'anémie diminue le CL de 6% pour chaque gramme d'Hémoglobine en moins au cours de la radiothérapie

Etat général du patient : possibilité d'associations thérapeutiques

X- Perspectives d'avenir

Amélioration des techniques chirurgicales : traitement conservateur

Radiothérapie hyper-fractionnée Thérapies ciblées

Conclusion

Le traitement du cancer du larynx repose sur la chirurgie pour les stades localisés et la RCC dans le cadre du protocole de préservation d'organe en cas de cancers localement avancés

Intérêt d'une concertation multidisciplinaire dans la prise en charge de ces cancers.

Il faut insister sur la prévention primaire par la lutte contre le tabac et l'alcool

Bibliographie

1- Lefevre JL, Pignat JC, Chevalier D. Cancer du larynx. Encycl Med Chir (Paris : Elsevier), Oto-rhino- laryngologie, 20-7-10-A-10.

2- Cancérologie, 60-20-8 10-A-10, 1993, 24 pp.

3- Bourhis et al; Meta-analysis of chemothrapy in head and neck cancer (Mach Nc); Radiother Oncol. 2009 Juil 92; 4-14.

4- Gupta. Tl; Concomitant chemoradiotherapy altered fractionation radiotherapy of loco-regionally advanced head and neck cancer. Head nekc 2015.

5- Blanchard. P; Taxane-Cisplatin-Fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck can- cers; Journal of Clinical Oncology 2013; 31(23): 2854- 2860.

6- Budach. W ; A meta-analysis of randomized trials Induction chemotherapy followed by concurrent radio- chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone; Radiother Oncol. 2016 Feb;118(2):238-43

7- Gomez.D ; An investigation of intensity-modulated ra- diation therapy versus conventional two-dimensional and 3D-conformal radiation therapy for early stage larynx cancer; Radiat Oncol. 2010; 5: 74.

8- Burtness ; Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study ; The Lancet VOLUME 394, ISSUE 10212, P1915-1928, NOVEMBER 23, 2019.

9- EWCohen ; Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study ; Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):156-167.

10- Ferris ; Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck ;NEJM.10 novembre 2016;375(19):1856-1867.

Cancers de la thyroïde

M. Khouchani1, M. Darfaoui1, Y. Bouchabaka1 , A. Elomrani1
H. Rais2
Y. Rochdi3

1 : Service d'oncologie radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc
2: Service d'anatomo-pathologie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc
3 : Service d'ORL, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc

Introduction

Le cancer de la thyroïde est rare parmi les tumeurs malignes humaines (<1%) mais il est le cancer endocrinien le plus fréquent, représentant environ 5% des nodules thyroïdiens.

L'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde est quasiment universelle dans les pays industrialisés, elle a plus que doublée depuis la fin des années 1990.

C'est un cancer avec une prédominance féminine.

Le type histologique papillaire étant le plus fréquent (presque 80%). La majorité des cancers de la thyroïde sont de bon pronostic. Leur survie à 10 ans est supérieure à 90%, mais elle dépend surtout du sous-type histologique. L'histologie anaplasique est corrélée à un pronostic très péjoratif.

Intérêt de la question :

- Progrès compréhension de la physiopathogénie: Ret, P53,
- Progrès radiologiques : détéction de micro-carcinomes
- Progrès thérapeutiques (nouvelles thérapies ciblées et immunothérapie)
- Intérêt de la collaboration multi-disciplinaire entre chirurgien ORL, anatomopathologiste, endocrinologue, médecin nucléaire, oncologue radiothérapeute et oncologue médicale.

I- Anatomique

A- Siège

La glande thyroïde est une glande endocrine impaire, de siège cervical antérieur bas, entre le larynx et la trachée en arrière, les muscles soushyoïdiens en avant et les deux régions carotidiennes latéralement.

Elle est constituée de deux lobes réunis médialement par un isthme

B- Rapports

- En avant : la région sous hyoïdienne, avec les muscles sous-hyoïdiens (voie d'abord chirurgicale)
- En dedans (les deux lobes) :

- Le larynx et l'hypopharynx en haut

- La trachée et l'œsophage en bas

- Le bord postéro-interne du lobe thyroïdien :

-Nerf récurrent

-Parathyroïde supérieure en haut

-Parathyroïde inférieure en bas

- En arrière (lobe thyroïdien) :

-La carotide primitive en dedans

-La veine jugulaire interne en dehors

-Le nerf pneumogastrique

C- Vascularisation

Arterio-veineuse : elle est assurée par les vaisseaux thyroïdiens supérieurs, moyens et inférieurs

- Lymphatique :

- Compartiment central : chaine récurrentielle (groupe VI) et collecteur médiastinal supérieur et antérieur avec les ganglions pré-laryngo-trachéaux.
- Compartiment latéral : la chaine jugulocarotidienne avec le groupe supérieur (II), moyen (III), inférieur

(IV) et cervical postérieur(V).

II- Epidémiologie

A- Incidence

- L'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde est quasiment universelle dans les pays à niveau de vie élevé
- L'incidence des cancers le thyroïde a plus que doublée depuis la fin des années 1990.
- Dans certains pays les cancers de la thyroïde représentent les cancers dont l'incidence augmente le

plus rapidement

B- Age /sexe

- Incidence augmente avec l'âge
- Est 2 à 3 fois plus fréquent chez la femme

C- Facteurs de risques

- Généraux :
  - o Sexe féminin,
  - o Obésité
- Génétiques :
  - o Néoplasie endocrinienne multiple type 2 (NEM2) = Carcinome médullaire
  - o Antécédent familial de cancer thyroïdien (même sans anomalie génétique détectée)
  - o Acromégalie
- Iatrogènes :
  - o Antécédent d'irradiation

III- Anatomopathologie

A- Rôle du pathologiste : impliqué à plusieurs moments dans la prise en charge d'une tumeur thyroïdienne

- Pré-opératoire : cytoponction guide la prise en charge du nodule (chirurgie ou surveillance)
- Per-opératoire : Réalisation de l'examen extemporané, guide le geste chirurgical (thyroidectomie totale ou lobectomie, avec ou sans curage plus au moins étendu)
- Post-opératoire : Diagnostic histopathologique selon l'OMS 2017 guide la stratégie thérapeutique, Fournir des éléments pronostiques.

B- Prise en charge des prélèvements :

- Prérequis :

Les renseignements cliniques et paracliniques sont indispensables : âge, sexe, échographie, cytoponction thyroïdienne préopératoire, calcitonémie. Ils doivent être consignés dans la fiche de renseignements cliniques accompagnant le prélèvement. Le respect de la phase pré-analytique est indispensable pour une prise en charge anatomopathologique optimale (macroscopie, microscopie, immunohistochimie, biologie moléculaire).

- Examen extemporané :

Il s'agit d'une consultation anatomopathologique per-opératoire. Il est relégué en seconde intention depuis l'avènement de la cytologie thyroïdienne. Toutefois, il reste indiqué si la ponction est non conclusive. Il doit orienter le chirurgien vers la chirurgie la plus optimale qui soit (lobectomie simple, totalisation, curage). Il n'y a pas d'indication pour les nodules chauds, les goitres plurinodulaires banals, les hyperplasies diffuses et les nodules de moins d'un centimètre de diamètre. L'examen extemporané se déroule en trois temps : Analyse macroscopique, cytohistologique puis un examen anatomo-pathologique définitif après fixation pour confirmer ou rectifier le résultat.

- Cytoponction :

La cytoponction thyroïdienne est un examen faiblement invasif. Il s'agit d'une méthode de

tri diagnostic consistant à prélever des cellules et du tissu dans des nodules, ou du liquide dans des kystes thyroidiens. Cette technique s'effectue à l'aide d'une aiguille très fine montée sur une seringue, sans aspiration de façon directe ou sous guidage echographique. Elle est indiquée en cas de : nodule thyroidien isolé > 1 cm, nodule dominant dans un goitre, nodule froid à la scintigraphie ou de nodule mesurant entre 5 et 20mm. La classification Bethesda 2017 conditionne la prise en charge ultérieure des patients.

CLASSIFICATION BETHESDA 2017 :

Catégorie I → Non diagnostic ou insatisfaisant ou compatible avec le contenu d´un kyste : Nouvelle ponction sous echographie

Catégorie II → Bénin : compatible avec un nodule folliculaire : Suivi clinique et échographique

Catégorie III → Atypies de signification indéterminée : Nouvelle ponction ou test moléculaire ou lobectomie

Catégorie IV → Néoplasie folliculaire ou suspect de néoplasie folliculaire, spécifier si de type oncocytaire: Lobectomie ou test moléculaire

Catégorie V → Suspect de malignité : suspect de carcinome papillaire, médullaire : Thyroidectomie ou lobectomie

Catégorie VI → Malin : carcinome papillaire, médullaire, peu différencié... : Thyroidectomie ou lobectomie

• Pièce opératoire

Elle doit être orientée, pesée, mesurée à l'état frais puis mise en condition (ouverte et placée à fixer dans un flacon adéquat comportant du formaldéhyde tamponné à 10%). La durée de fixation varie entre 24 et 48 heures. L'examen macroscopique devra décrire l'aspect des nodules : nombre, couleur, limitation, consistance et la présence de remaniements associés (hémorragiques, calciques, kystiques, nécrotiques). La limite isthmique doit être prélevée si hémithyroidectomie. Si présent, le curage ganglionnaire devra être étudié en totalité.

B-Classification OMS 2017 :

I- TUMEURS PRIMAIRES

1. Tumeurs épithéliales

- Adénome folliculaire
- Tumeur trabéculaire hyainisante
- Autres tumeurs thyroidiennes encapsulées d'architecture

vésiculaire :

- Tumeurs vésiculaires de potentiel malin incertain
- Tumeur bien différenciée de potentiel malin incertain
- NIFTP : Néoplasme thyroidien vésiculaire non invasif avec caractéristiques nucléaires de type papillaire

- Carcinome papillaire
- Carcinome folliculaire
- Tumeurs oncocytaires
- Carcinome peu différencié
- Carcinome indifférerncié anaplasique
- Carcinome médullaire
- Carcinome thyroidien mixte folliculaire et médulaire
- Carcinome mucoépidermoide
- Carcinome mucoépidermoide sclérosant avec éosinophilie
- Carcinome épidermoide
- Carcinome mucineux
- Tumeur à cellules fusiformes avec différenciation thymus-like
- Carciome thymique intra-thyroidien 2-Tumeurs germinales :
- Tératome mature
- Tératome immature

2- Tumeurs mésenchymateuses :

- Shwanome malin
- Angiosarcome
- Leiomyosarcome

3- Tumeurs hémato-lymphoides:

- Lymphome primitif
- Sarcome à cellules folliculaires dendrtitiques
- Plasmocytome
- Histiocytose à cellules de langehrans

II- TUMEURS SECONDAIRES

1- Carcinome papillaire :

90% des cancers thyroïdiens.

• CARCINOME PAPILLAIRE forme classique

Définition OMS 2017 : tumeur épithéliale maligne, présentant une différenciation folliculaires et comportant dans sa forme typique des papilles et des vésicules ainsi que des anomalies nucléaires caractéristiques.

- Les plus fréquents des cancers endocriniens, 65 à 80% des cancers thyroïdiens.

-A ge moyen : 50 ans, 4F/1H

Macroscopie : Unique ou multicentrique, taille variable (<1mm à plusieurs cm), Si <1cm : microcarcinome papillaire, couleur Blanchâtre, ferme ou dures, ligneuses ou grumeleuses, infiltrantes, mal limités, parfois encapsulés, remaniements hémorragiques, kystiques, calciques ou nécrotiques.

Microscopie : Papilles fines, ramifiées, axe conjonctivo-vasculaire,fibreux, œdémateux, comportant parfois des cellules spumeuses, noyaux de type papillaire : noyaux augmentés de taille, chevauchés, de contours irréguliers, pâles, clairs en « verre dépoli », siège d'incisures et rainures et de pseudo-inclusions, psammomes et calcosphérites.

Immunohistochimie : confirmer l'origine thyroïdienne TTF1+, TG+, Pax8+, CK7 +, CK 20 - Lésion suspecte : B/M : HMBE1, galectine 3, CK19 (peu utilisés en pratique courante) Diagnostic différentiel : carcinome médullaire calcitonine -

Génétique : BRAF V600E, RET / PTC, RAS (difficile à faire marcher et à interpreter sur tissu fixé)

Variantes :

Microcarcinome papillaire : carcinome papillaire de découverte fortuite mesurant<1cm.

Variante vésiculaire exclusivement constituée de vésicules avec des atypies nucléaires papillaires caractéristiques, 5 sous types : invasif, encapsulé, macrofolliculaire, diffus multinodulaire et cribriforme morulaire.

Variante oncocytaire : Infiltrat lymphoplasmocytaire dense dans les les axes, cellules oncocytaire au cytoplasme éosinophile granulaire.

A cellules hautes : >50 % des cellules 3 fois plus hautes que larges, pronostic plus grave.

C P sclérosant diffus : Sclérose diffuse d'au moins la totalité d'un lobe voire la totalité de la thyroïde,

Variantes à cellules cylindriques : Architecture papillaire, vésiculaire ou glandulaire, cellules claires, vacuoles cytoplasmiques, problème de diagnostic différentiel (adénocarcinome colorectal)

Variante à cellules en « clous de tapissier : risque élevé de métastases viscérales ou osseuses.

Variante solide ou trabéculaire solide : >50% architecture solide, mauvais pronostic.

Compte-rendu : Facteurs pronostic à préciser au CR

- Taille de la tumeur
- Variante : oxyphile, à cellules hautes, solides ou trabéculaire sont de moins bon pronostic.
- Présence d'un contingent solide (même minoritaire)
- Nécrose tumorale
- Extension extra thyroïdienne
- Multifocalité
- Emboles lymphatiques
- Métastases ganglionnaires

2- Lésions d'architecture vesiculaire :

• Forme classique

Définition: Tumeur épithéliale maligne provenant de la cellule vésiculaire, ne comportant pas de signes nucléaires de carcinome papillaire.

-Age moyen 50 ans, rare chez l'enfant.

-Sex ratio 1.5 (F/H).

-Masse extrathyroidienne, sans adénopathies, sans signes de compression.

-Métastases 20% des cas (poumon, os).

Nouvelle classification de l'OMS 2017: 3types

- ♦ CFT à invasion minime (uniquement capsulaire),
- ♦ CFT encapsulé avec angioinvasion :
  - Limitée (< 4 EV) avec ou sans invasion de capsule
  - Extensive (≥4 EV) avec ou sans invasion de capsule
- ♦ CFT largement invasif

Macroscopie : Tumeur solitaire, arrondie ou ovoïde, charnue, capsule épaisse, >2cm.

Microscopie : microvésiculaire, trabéculaire ou macrovésiculaire riche en colloïde, cellules cubiques, cytoplasme abondant, faiblement éosinophile, noyaux petit ou légèrement augmenté de taille, à contours réguliers avec une chromatine sombre

Crièteres de malignité:

- ♦ Invasion capsulaire: interruption brutale et complète de la capsule en « bouton de chemise »
- ♦ Invasion endothélialisé, et adhère à la paroi vasculaire, situé dans un vaisseau de la capsule ou au delà.

Immunohistochimie : confirmer l'origine thyroïdienne TTF1+, TG+, Pax8+, CK7 +, CK 20 - Lésion suspecte : B/M : HMBE1, galectine 3, CK19 (peu utilisés en pratique courante) Diagnostic différentiel : carcinome médullaire calcitonine - Biologie moléculaire : mutation ponctuelle des gènes Ras, réarrangement de PAX, perte d'hétérozygotie (LOH) ,mutation de Pi3CA et PTEN.

Compte-rendu : Facteurs pronostic à préciser dans le CR

- Degré d'infiltration capsulaire et d'embole vasculaire (variante).
- Présence d'un contingent peu différencié.
- Classification pTNM.
- Extension au tissu péri-thyroïdien (pT3).

3- Autres tumeurs thyroïdiennes d'architecture vésiculaire encapsulées :

- NIFTP= Néoplasme vésiculaire non invasive de la thyroïde avec atypies nucléaires papillaire.

Définition (OMS 2017) : Tumeur folliculaire thyroïdienne non infiltrante avec des atypies nucléaires du carcinome papillaire, qui a un potentiel de malignité extrêmement faible.

10-20% de tous les cancers thyroïdiens.

Critères histologiques requis pour le diagnostic du NIFTP : caractère encapsulé ou bien circonscrit, atypies nucléaires du carcinome papillaire avec un score de 2 à 3, architecture folliculaire avec moins de 1% de papille, pas de psammomes, pas d'invasion vasculaire ou capsulaire

- Tumeur vésiculaire de potentiel de malignité incertain :

Définition (OMS 2017) : Néoplasme vésiculaire présentant des anomalies architecturales ou cytologiques évocatrices de la malignité mais avec invasion capsulaire douteuse et/ou sans Nx papillaire évidents et sans EV.

Microscopie :

- Invasion capsulaire ou vasculaire tumorale équivoque après un examen exhaustif
- FT-UMP : pas d'atypies nucléaires du CP
- WDT-UMP : atypies nucléaires du CP bien développées à équivoques :
  - o Changements de la taille et de la forme des noyaux (augmentation de la taille, chevauchement et allongement)
  - o Irrégularités de la membrane nucléaire (contours irréguliers, incisures et pseudo-inclusions)
  - o Anomalies de la chromatine (clarification)

- Tumeur bien différenciée de potentiel malin incertain :

Tumeur encapsulée ou bien limitée, présentant des noyaux douteux avec problème de diagnostic différentiel avec le carcinome papillaire. L'infiltration capsulaire et l'invasion vasculaire sont douteuses. L'examen exhaustif de la capsule du nodule est nécessaire pour poser le diagnostic.

4- Tumeurs oncocytaire :

Définition (OMS 2017) : Tumeurs généralement encapsulées, composées de cellules oncocytaires.

Les cas non invasifs sont appelés adénomes à cellules oncocytaires et les cas avec invasion capsulaire et/ou vasculaire sont appelés carcinomes à cellules oncocytaires

- Carcinome vésiculaire oncocytaire : Même critère que le CV classique
- Carcinome papillaire oncocytaire : Atypies nucléaires papillaires quelque soit l'architecture. 1-11%, plus agressif.
- Carcinome médullaire à cellules oncocytaires : rare

5- Carcinomes peu différenciés :

Définition (OMS 2017) : Tumeur de souche vésiculaire d'architecture insulaire, trabéculaire et solide. Occupe, tant sur le plan morphologique qu'évolutif, une position intermédiaire entre la carcinome bien différencié (vésiculaire, papillaire) et le carcinome indifférencié anaplasique.

De novo ou à partir d'un carcinome bien différencié.

Pronostic intermédiaire

Microscopie : Architecture insulaire, nids, trabéculaire, solide, cellules monotones, petites, régulières, cytoplasme à limites mal visibles, noyaux convolutés, incisurés, à chromatine fine, mitoses nombreuses avec ou sans invasion capsulaire ou emboles vasculaires.

Immunohistochimie : TTF1 -, thyroglobuline -, Pax8 +

Biologie moléculaire : mutations de RAS, CTNNB1, TP53, BRAFV600E, PTEN, PI3KCA et AKT1

Diagnostic différentiel :

- Carcinome médullaire : marquage diffus à la calcitonine

-Métastases thyroïdienne

- Carcinome parathyroïdien (PTH positif)

6- Carcinome anaplasique :

Définition (OMS 2017) : Tumeur thyroïdienne maligne hautement agressive, composée de cellules indifférenciées qui présentent des critères immunohistochimiques de différenciation épithéliale.

- Moins de 1% des cancers thyroidiens, femme âgée.
- Masse cervicale augmentant de volume avec signes de compression.

Macroscopie : Tm volumineuse largement infiltrante, blanc jaunâtre, nécrosée, hémorragique, infiltrant les organes de voisinage.

Microscopie : Nappes diffuses de cellules atypiques, avec de nombreuses mitoses, larges foyers de nécrose, invasion vasculaire

Formes histologiques:

- F. malpighienne: 20-30%.
- F à cellules fusiformes (ou sarcomatoide)
- F. à cellules géantes (ou pléomorphe)
- F. plus rares : ostéoclastique, carcinosarcomateuse, paucicellulaire, lymphoépithélioma-like.

Immunohistochimie : CK+ (40- 100%), EMA + (50%), Thyroglobuline/TTF1 (-), P53 +(60%).

Pronostic :

- Sombre, survie à 5ans 0 – 14%.
- Médiane de survie 2.5 à 6mois.
- Si contingent mieux différencié : Pronostic dépend de la taille et de la qualité d'exérèse.

Biologie moléculaire : mutations de TP53, CTNNB1, RAS, PIK3CA, PTEN et AKT1.

Diagnostic differentiel :

- Carcinome peu différencié
- Carcinome médullaire
- Leiomyosarcome, fibrosarcome, angiosarcome
- Mélanome, Lymphome à grande cellules, métastase

7- Carcinome médullaire de la thyroïde :

Définition (OMS 2017): Carcinome développé à partir des cellules C de la thyroïde qui synthétisent la thyrocalcitonine.

Macroscopie : nodule à l'union 1/3 sup et 1/3 moyen de taille variable +/- multifocal, non encapsulé. Microscopie : Architecture solide, insulaire, trabéculaire ou cribriforme, cellules rondes, ovales, polygonales, fusiforme ou anguleuse, cytoplasme: abondant, pâle, faiblement éosinophile, amphiphile ou clarifié à limite souvent imprécises et siège de fine granulation. Noyau: arrondi ou ovalaire, chromatine poussiéreuse, finement granulaire donnant un aspect »poivre et sel ». Les mitoses sont rares ou absentes (<1/10CFG).

Le stroma est d'abondance et de répartition inégale, fibrovasculaire dense, hyalin associé à des dépôts de substance amyloïde faire de dépôts extracellulaires de calcitonine sous forme de dépôts interstitiel éosinophiles, anhistes, parfois finement fibrillaire.

Colorations spéciales:

- La coloration de Grimelius: met en évidence l'argirophilie des cellules du carcinome médullaire de la thyroide mais largement remplacée par l'IHC.
- Le rouge congo: met en évidence la nature amyloïde des dépôts interstitiels→ biréfringence verte en lumière polarisée.

Variantes : oncocytaire, carcinoide-like, paragangliome-like, trabeculaire, glandulaire, ou pseudopapillaire, à cel claires.

Immmunohistochimie : calcitonine +, Chromogranine A+, ACE+, synaptophysine +, Thyroglobuline -, TTF1+, KBPM+

Biologie moléculaire :

- Dans les formes familiales : mutations de RET (95%)
- Dans les formes sporadiques : mutation somatique de RET ou de RAS p être
- Expression de Bcl2 et MYC, mais pas la P53 et BAX.

Diagnostic différentiel :

- Carcinome ou adénome vésiculaire
- Tumeur trabeculaire hyalinisante
- Carcinome peu différencié ou indifférencié
- Métastase d'un carcinome neuroendocrine
- Carcinome parathyroidien ou paragangliome

IV- Diagnostic et traitement

A. Type de description : Le cancer bien différencié de la thyroïde

a. Circonstances de découverte

- Découverte fortuite d'un nodule thyroïdien (examen clinique, échographie doppler cervical, scanner thoracique, TEP au FDG,IRM) ;
- Modification rapide de la consistance, de la sensibilité et/ou du volume d'un nodule préexistant
- Surveillance d'un goitre (échographie)
- Constatation d'une adénopathie cervicale (palpation d'une masse cervicale médiane ou latérale pseudo-kystique) justifiant parfois une cytoponction ganglionnaire
- Constatation de signes fonctionnels tels qu'une dysphonie, une dysphagie ou une dyspnée en rapport avec une paralysie récurrentielle ou une compression
- Pour les carcinomes médullaires à un stade avancé : diarrhée, flushes.
- Découverte des symptômes en lien avec une localisation métastatique pulmonaire ou osseuse (fracture pathologique, métastase vertébrale pouvant occasionner une compression médullaire).

b. Examen clinique

- Palpation thyroïdienne à la recherche d'un nodule suspect (caractère ferme ou dur, irrégulier).
- Examen des aires ganglionnaires
- Recherche de signes de compression (paralysie récurrentielle)

c. Diagnostic paraclinique

1) Imagerie

♦ L'échographie cervicale et thyroïdienne

- Examen clé de l'exploration des nodules thyroïdiens :

♦ Caractériser la morphologie de la thyroïde

♦ Préciser le caractère isolé ou non du nodule

♦ Décrire la taille (les 3 diamètres), le siège et les caractéristiques du nodule ou des nodules

- Seul examen d'imagerie systématique, dans le bilan initial d'un cancer de la thyroïde.
- Classification radiologique des nodules TIRADS: choix des nodules à ponctionner(tableau 1)
- Rechercher les caractéristiques échographiques de malignité :
  - o Tissulaire hypoéchogène,
  - o Plus haut que large,
  - o Bords irréguliers,
  - o Microcalcifications,
- analyser systématiquement toutes les aires ganglionnaires concernées.
- Les résultats de l'échographie doivent être reportés sur un schéma qui servira de référence pour le suivi.

Les examens suivants ne sont pas indiqués systématiquement, mais peuvent être réalisés dans certaines situations :

♦ La scintigraphie thyroïdienne à l'iode -123 ou à défaut au technétium-99m :

♦ Exploration d'un nodule : Si TSH basse

♦ Cancer prouvé : Après thyroïdectomie, dans le cadre du traitement adjuvant pas l'iode 131 (scintigraphie 2 à 8 jours après le traitement)

♦ L'IRM et la TDM cervicales :

♦ Ne son pas indiquées dans l'évaluation en routine de nodules thyroïdiens. Elles peuvent être discutées en fonction de l'aspect échographique des lésions thyroïdiennes et ganglionnaires (nodules plongeants, goitres multinodulaires).

♦ Utilisé dans le suivi.

♦ La TEP au FDG n'est pas indiquée dans le bilan diagnostique.

2) Cytologie : Cytoponction

- Les indications de la cytoponction sont établies en fonction de la taille des nodules, de leurs caractéristiques échographiques et du contexte à risque de malignité.
- Réaliser la ponction si :
- Score EU-Tl RADS 5 et taille> 1 cm
- Score EU-Tl RADS 4 et taille> 1,5 cm ponction
- Score EU-Tl RADS 3 et taille> 2 cm
- Adénopathie(s) cervicale(s) suspecte(s)
- La cytoponction n'est pas indiquée en cas d'image de type kystique pure quelle que soit sa taille. Elle peut se justifier à visée évacuatrice en cas de kyste de volume important occasionnant une gêne ou une douleur cervicale.
- La cytoponction à l'aiguille fine peut être guidée par la palpation ou par l'échographie, en fonction de l'expérience des opérateurs et des moyens techniques mis à disposition. En cas de nodule non palpable, le guidage échographique est nécessaire.

Les résultats cytologiques sont donnés selon la classification de Bethesda qui propose un risque de malignité.

Annexe 4: Estimation du risque de malignité selon la terminologie de Bethesda 2017

	Résultats cytologiques	Risque de malignité	CAT
1	Pas de diagnostic ou non satisfaisant pour le diagnostic	5-10%	Nouvelle cytoponction sous écho
2	Bénin	0-3%	Suivi clinique et écho
3	Atypies de signification indéterminée (ASI) ou lésion folliculaire de signification indéterminée	6 - 18%	Nouvelle cytoponction, test moléculaire ou lobectomie
4	Néoplasme folliculaire ou suspicion de néoplasme folliculaire	10 – 40%	Test moléculaire, lobectomie
5	Suspect de malignité).	45 –60%	Thyroïdectomie totale ou lobectomie
6	Malin	94 - 96%	Thyroïdectomie totale ou lobectomie

3) Biologie :

- TSH sérique pour évaluer la fonction thyroïdienne
- Calcémie : Statut de la fonction des parathyroïdes, surtout avant une thyroïdectomie totale, à risque d'hyperparathyroïdie.
- Thyroglobuline : utilisé dans le suivi.
- Calcitonine : Dans un contexte héréditaire connu de cancer médullaire de la thyroïde (CMT), de flush, de diarrhée motrice. En cas de suspicion de malignité (nodule cliniquement, échographiquement ou cytologiquement suspect). De principe avant toute intervention pour goitre ou nodule.

d. Diagnostic différentiel :

- Nodule toxique
  - o Symptômes d'hyperthyroide
  - o TSH basse
  - o Critères échographiques et scintigraphiques
- Hématocèle
  - o Apparition brutale
  - o Nodule douloureux
- Thyroïdite subaiguë
  - o Fièvre
  - o Nodule douloureux
- Thyroïdite lymphocytaire
  - o Symptômes d'hypothyroïdie
  - o TSH augmentée
  - o Anticorps anti-TPO
- Nodule bénin

o Examen clinique

o Critères échographiques

o Parfois critères cytologiques

- Métastase thyroïdienne d'un autre primitif
  - o Autre primitif connu
  - o Symptômes « extra-thyroïdien »
  - o Anomalies cliniques
  - o Histologie

e. Classification

Classification TNM des cancers thyroïdiens

Tableau 1 : Classification TNM/AJCC des cancers thyroïdiens, 2017, 8eme édition

	TNM
T	Tx : Non évalué
	To : Pas de signe de tumeur primitive
	T1 : Tumeur de diamètre ≤ 2 cm, limitée à la thyroïde T1a : ≤ 1 cm, T1b : Plus de 1 à 2 cm
	T2 : Tumeur de plus de 2 à 4 cm limitée à la thyroïde
	T3 : Tumeur de diamètre > 4 cm limitée à la thyroïde ou avec extension extra- thyroïdienne macroscopique uniquement aux muscles adjacents (sternohyoïdien, sternothyroïdien ou omohyoïdien) T3a : tumeur de diamètre > 4 cm limitée à la thyroïde T3b : tumeur quelle que soit sa taille avec une extension macroscopique extra- thyroïdienne uniquement aux muscles adjacents (sternohyoïdien, sternothyroïdien ou omohyoïdien)
	T4 : extension extra-thyroïdienne large T4a : Tumeur dépassant la capsule thyroïdienne et envahissant l'un des éléments suivants : tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent T4b : Tumeur envahissant l'aponévrose pré-vertébrale, des vsx médiastinaux ou englobant l'artère carotide.
N	Nx : Non évalué
	No : absence d 'envahissement ganglionnaire
	N1a : envahissement du secteur VI (ganglions lymphatiques pré-trachéaux, paratrachéaux, pré-laryngés/ ganglion delphien) ou médiastinal supérieur
	N1b : métastases atteignant d'autres aires ganglionnaires cervicales uni, bi ou controlatérales (secteurs I, II, III, IV ou V) ou rétropharyngiens
M	Mo : absence de métastase à distance
	M1 : présence de métastase à distance

Tableau 2 : Les stades TNM / AJCC des cancers thyroïdiens, 2017, 8eme édition

	< 55 ans	> 55 ans
Stade I	tout T, tout N, Mo	T-1T2,No, Mo
Stade II	tout T, tout N, M1	T3, No, Mo T-1T3, N1,Mo
Stade III		T4a, tout N, Mo
Stade IVA		T4b, tout N, Mo
Stade IVB		Tout T, tout N, M1

f. Pronostic :

a. Facteurs pronostiques

- Taille tumorale
- Extension extra thyroïdienne
- Envahissement ganglionnaire
- Nombre de ganglions envahis
- Nombre de ganglions avec extension extracapsulaire
- Taille des métastases ganglionnaires
- Angioinvasion
- Nécrose.
- Age du patient

b. Groupes de risque

1- Faible ou Très faible risque de rechute:

T< 1cm, Et unifocal, Et intra-thyroïdien et No

2- Risque élevé de rechute:

T avec envahissement extrathyroïdien (pT_3, pT_4), Ou N1 important

Ou Maladie résiduelle R1-R2

Ou M1

3- Risque intermédiaire : Tous les autres patients.

g. Traitement

1) Mesures initiales :

a- Prise en charge :

- Multidisciplinaire
- Après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)
- Après inclusion dans un protocole de recherche clinique à chaque fois que possible
- Optimisation des soins de support tout au long de la prise en charge

b- Annonce :

- Lors d'une consultation spécifique : la consultation d'annonce.
- Information du patient
- Adoption du plan thérapeutique définitif en collaboration avec le patient

2) Traitement Initial du Cancer Différencié de la Thyroïde a- Chirurgie : Systématique

i. Indications :

- Sur la thyroïde :

Mis à part le cancer bien différencié de la thyroïde, unifocal, de moins d'1cm de diamètre (microcarcinome) sans évidence de métastases ganglionnaires ou à distance, et sans antécédent d'irradiation cervicale qui peut être opéré par une lobo-isthmectomie, le traitement chirurgical standard est une thyroïdectomie totale. Ce geste diminue le risque de rechute locale et est réalisé pratiquement sans morbidité par des mains expertes. De plus, il facilite l'ablation post-opératoire par l'iode radioactif et un suivi approprié.

- Sur les ganglions : Le curage ganglionnaire central et/ou latéral doit être réalisée, par des mains expertes, en cas de métastases ganglionnaires suspectées en préopératoire ou prouvées en peropératoire. Le rationnel pour cette approche chirurgicale est que la chirurgie radicale initiale a un impact favorable sur la survie des patients à risque élevé, et sur le taux de rechute des patients à faible risque.
- Les indications du curage ganglionnaire :

o Le curage ganglionnaire central :

- En cas de No : curage central de principe au moins homolatéral à la tumeur primitive (si T1-T2) ou bilatéral (si T3-T4). Il n'y pas de preuve qu'il améliore le taux de rechute et de mortalité, mais il permet d'éviter l'hypoparathyroidie et la paralysie recurrentielle en cas de reprise pour rechute, un staging précis de la maladie et peut guider le traitement ultérieur et le suivi.
- En cas de N1a : curage central bilatéral de nécessite
- En cas de carcinome papillaire découvert à l'examen définitif, statut No, il n'est pas recommandé de reprendre le malade pour

curage central vu les risques accrus pour le nerf récurrent et les glandes parathyroïdes.

o Le curage ganglionnaire latéral :

- Si N+ central : curage latéral de principe homolatéral a la tumeur primitive (groupes IIA, III et IV) étendu aux groupes IIb et v si ces derniers sont positifs
- Si No central : le curage latéral peut être réalisé ou non (surtout si tumeur localement agressive ou s'il s'agit d'un variant agressif)
- Si N+ latéral : faire curage latéral homolatéral (groupe II, III, IV et V), il sera bilatéral si T4 ou adénopathie supérieure à 3 cm.

ii. Les complications chirurgicales :

- Paralysie du nerf récurrent. En fonction de la taille de la tumeur primitive, la paralysie définitive est rare (<2%) lorsque le patient a été traité par un chirurgien expérimenté. Un dysfonctionnement vocal transitoire est plus fréquent.
- Hypoparathyroïdie. Après thyroïdectomie totale avec ou sans transplantation des parathyroïdes, l'hypocalcémie survient dans un tiers des cas, mais persiste plus de 3 mois chez moins de 2% des cas.

b- Traitement par l'iode radioactif ou IRAthérapie

i. Principes généraux

L'IRAthérapie est un traitement adjuvant. L'objectif est de détruire les reliquats tumoraux en utilisant les caractéristiques de la cellule thyroïdienne.

La cellule tumorale, dans un cancer thyroïdien différencié, est hormonodépendante vis-à-vis de la TSH, tout comme la cellule thyroïdienne normale.

De plus, elle fixe l'iode radioactif, ce qui va être utilisé à visée thérapeutique et d'imagerie. Cela explique pourquoi le traitement n'est pas utilisé dans les cancers anaplasiques (cellules trop indifférenciées) et médullaires (originaires des cellules C thyroïdiennes)

Contre indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement. Contraception orale jusqu'à un an post traitement

Mesures de radioprotection : pas de contact avec une femme enceinte ou un enfant de moins de 15 ans. Effets secondaires : nausées/vomissements, sialadénites, agueusie.

ii. En pratique

1: Stimulation par la TSH (Injection IM de TSH recombinante ou sevrage en L-T4)

2 : Hospitalisation dans une chambre radio-protégée.

3 : Administration d'iode 131.

4: Scintigraphie corporelle (qui utilise l'activité radioactive de l'iode 131 injectée) 2 à 8 jours après. : recherche de foyers tumoraux résiduels. Détermine la classification TNM définitive.

5 : Dosage de la thyroglobuline

6 : Traitement par L-T4 forte dose (à dose frénatrice) si haut risque de récidive ou cancer non guéri. Sinon L-T4 uniquement à dose substitutive.

iii. Recommandations européennes pour le traitement isotopique par iode 131

- Faible ou Très faible risque de rechute: Pas de traitement par iode 131
- Risque intermédiaire: Activité minimale d'iode 131, rhTSH > Sevrage
- Risque élevé de rechute: Traitement par iode 131, forte activité, stimulation max (sevrage)

c- Traitement substitutif par L-Thyroxine

Le traitement par L-thyroxine est prescrit à tous les patients opérés d'un cancer différencié de la thyroïde.

Chez les patients ayant une maladie résiduelle connue ou des facteurs pronostiques défavorables, le taux de TSH doit être inférieur ou égal à 0,1 mU/l pour freiner la croissance tumorale hormonodépendante.

Chez la majorité des patients, il n'y a pas d'évidence de maladie et le risque de rechute est faible, le but du traitement par L-thyroxine est de maintenir le taux de TSH à une valeur normale (0,5–2,5 mU/l).

d- La radiothérapie externe

Il n'y a pas d'indication à l'irradiation post-opératoire systématique des cancers différenciés de la thyroïde.

Les données bibliographiques disponibles concernant la place de la radiothérapie après chirurgie des cancers différenciés de la thyroïde reposent sur des analyses rétrospectives souvent monocentriques prenant rarement en compte les progrès technologiques récents.

Néanmoins, des résultats convergents permettent d'identifier des situations où la radiothérapie postopératoire peut être discutée pour améliorer le contrôle locorégional :

- Résidu macroscopique (résection R2) inaccessible à une reprise chirurgicale
- Forte suspicion de résidu microscopique
- Résection R1
- Irradiation des régions ganglionnaires quand il y a, sur l'analyse anatomopathologique du curage, des adénopathies en rupture capsulaire (N+R+) volumineuses et/ou multiples
- Extension de la tumeur primitive en dehors de la capsule thyroïdienne avec envahissement des tissus adjacents (pT4)
- Invasion trachéo-oesophagienne : après chirurgie de type « Shaving » en cas d'invasion superficielle ou après chirurgie plus agressive en cas d'invasion plus profonde
- Récidive locorégionale inaccessible à une reprise chirurgicale
- Récidives locorégionales itératives contraignant à des reprises chirurgicales multiples exposant à terme au risque de séquelles fonctionnelles sévères ou au risque de chirurgie impossible ou incomplète.
- Types histologiques agressifs

Le choix sera pondéré sur l'âge car le bénéfice de l'irradiation n'a été démontré, dans certaines études, que pour des sous-groupes de populations âgées de > 45 ans (voire > 60 ans) et en raison d'un souci d'évaluation du rapport bénéfice/risque en cas d'irradiation de patients jeunes.

L'indication sera discutée collégialement en consultation avec un médecin oncologue radiothérapeute.

Le traitement sera proposé préférentiellement dans les trois mois qui suivent la chirurgie. Il est recommandé de traiter en rayons X de haute énergie (RX ≥ 6MV).

Il est recommandé de traiter en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec complément de dose intégré (Simultaneous-intergated boost intensity-modulated radiation therapy, SIB- IMRT).

Une dose équivalente à 70 Gy (ED2Gy) sera délivrée sur les masses tumorales macroscopiques : masse inopérable, zone en résection R2.

Une dose équivalente à 60-66 Gy (ED2Gy) sera délivrée sur les lits opératoires considérés à risque élevé de récidive : zone en résection R1, localisation d'une adénopathie en rupture capsulaire.

Une dose équivalente à 45-50 Gy (ED2Gy) sera délivrée en prophylaxie péritumorale et ganglionnaire définie

selon l'appréciation du potentiel évolutif de la tumeur.

e- Chimiothérapie et thérapies ciblées

La chimiothérapie cytotoxique n'a aucun rôle dans le management habituel des cancers papillaires et folliculaires de la thyroïde. Son utilisation est limitée aux patients avec maladie progressive qui n'est pas contrôlée par la chirurgie, l'131I ni par les autres modalités thérapeutiques. Les protocoles possibles sont le paclitaxel/ carbopatine, docetaxel/ doxorubicine ou en monothérapie. Dans tous les cas, les réponses ont été partielles et transitoires, sans prolongation de la survie.

Les thérapeutiques moléculaires ciblées, peuvent être proposées pour les malades avec une tumeur localement avancée non opérable ou non résécable.

3) Prise en charge des patients en rechute ou avec métastases à distance

Une rémission peut être obtenue chez environ deux tiers des patients avec rechute cervicale et chez un tiers de ceux avec métastases à distance. Une rémission est plus souvent obtenue chez les patients avec une masse tumorale limitée.

a- Récidives locales :

Les récidives surviennent dans 10 à 20% des cas. Elles sont localisées dans les ganglions cervicaux pour 80% des cas. La chirurgie reste le meilleur traitement des récidives locales complétée par l'iode radioactif quand ces récidives fixent. La radiothérapie reste une option.

b- Récidives systémiques :

Les métastases à distance (< 10%) siègent principalement au niveau des poumons et du squelette. Elles sont présentes au diagnostic dans la moitié des cas et souvent associées à une récidive cervicale. Lorsque les métastases sont multiples, le traitement de référence reste l'iode 131. Il n'est efficace que lorsque les métastases sont fixantes. Des guérisons sont obtenues dans 1/3 des cas après administrations itératives, le plus souvent, chez des sujets jeunes, présentant de petites métastases pulmonaires bien différenciées. Les cancers ne fixant pas l'iode radioactif sont appelés cancers réfractaires.

La chimiothérapie est considérée comme peu efficace. La radiothérapie n'est que palliative. En cas de métastase unique ou menaçante, on fait appel en fonction de la localisation à des traitements locaux (chirurgie d'exérèse, radiofréquence, cimentoplastie, radiothérapie externe).

Lorsque les métastases sont disséminées et évolutives, les patients peuvent bénéficier des progrès thérapeutiques récents que représentent les thérapeutiques moléculaires ciblés :

- **inhibiteur de la tyrosine kinase :** LENVATINIB, SORAFENIB, SUNITINIB, AXITINIB, EVEROLIMUS, VANDETANIB, CABOZANTINIB et PAZOPANIB.
- **Si mutation B-RAF V600E :** Vemuranefib ou dabrafenib
- **Inhibiteurs des récepteurs de la tropomyosine kinase :** Larotrectinib, entrectinib
- **Inhibiteurs de RET :** Selpercatinib ou Pralsetinib
- **Ac anti PD1 :** Pembrolizumab

h. La surveillance

La surveillance a deux objectifs:

- Surveillance du traitement par la L-thyroxine
- Dépistage précoce des rechutes

Un bilan à 3 mois est préconisé chez les patients ayant eu une thyroïdectomie totale et radiothérapie interne à l'iode-131.

Ce bilan comprend le dosage de la TSH, de la thyroglobuline (Tg) et des anticorps antithyroglobuline (Ac anti-Tg), mais aussi le dosage de T3 libre.

- Un bilan à 6 - 12 mois après le traitement initial permet de déterminer si les patients sont en rémission complète ou non. Il comprend : un interrogatoire et un examen clinique, le dosage simultané de la thyroglobuline et des anticorps antithyroglobuline (Ac anti-Tg) sous stimulation (rhTSH ou sevrage en LThyroxine).

=>Si pas de fixation à la scintigraphie post IRA-thérapie + échographie et TG normales à 6-12 mois : patient guéri : arrêt LT-4 frénatrice, suivi clinico-biologique annuel.

=> Si échographie anormale : cytoponction.

=> Si TG Anormale : TDM TAP/ IRM / TEP

Une échographie cervicale réalisée à la recherche de reliquat, de récidive ou d'adénopathie

éventuellement complétée par une cytoponction à l'aiguille fine, à visée cytologique avec dosage de la

thyroglobuline sur liquide de ponction.

Une scintigraphie diagnostique à l'iode-131 pourra être discutée chez les patients à haut risque. Cette scintigraphie est réalisée après stimulation thyréotrope (sevrage ou rhTSH selon les cas). La rémission complète est définie par les critères suivants :

- Tg < 1 ng/mL, sous stimulation

- absence d'Ac anti-Tg
- échographie cervicale normale.
- Le suivi est à vie et est adapté au pronostic.

Tableau 5 : Suivi d'un cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire

	Très faible risque/faible risque	Haut risque
Clinique et Tg (+ Ac anti- Tg)	Tous les ans durant au moins 10 ans	Tous les ans
Echographie	Répétition non systématique	A 1,3,4,7 et 10 ans
Adaptation du traitement par LT4 : objectif du taux de TSH	LT4 Substitutive 2,5-0,5 µU/mL	LT4 frénatrice < 0,1 µU/mL pendant au moins 5 ans
		Puis LT4 substitutive 2.5 - 0,5 µ U/mL

B. Le cancer médullaire

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine.

Le CMT représente 5–10% des cancers de la thyroïde. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1–2%.

Il se présente sous deux formes :

- Une forme sporadique dans la majorité des cas;
- Une forme familiale dans près de 30–35% des cas. Il s'intègre alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2).

a. Diagnostic du CMT

1) Circonstances cliniques de diagnostic

Le CMT peut se révéler par un nodule thyroïdien avec euthyroïdie ou un goitre multinodulaire, associé le plus souvent à des adénopathies satellites : une calcitonine (CT) élevée (en règle ≥ 100 pg/ml) en préopératoire permet de confirmer le diagnostic. La cyto-ponction d'un nodule thyroïdien permet le diagnostic (immuno-marquage anti-CT positif).

Une adénopathie cervicale ou des métastases à distance constituent le mode de révélation dans près de 20% des cas. Le syndrome de flush et la diarrhée motrice restent des circonstances diagnostiques rares, et sont associées à des tumeurs évoluées avec hypersécrétion majeure de CT.

2) Diagnostic d'une forme familiale de CMT

Plus d'un tiers des CMT sont des formes familiales s'intégrant alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, affection héréditaire de transmission autosomique dominante à pénétrance complète dont la prévalence est estimée à 1/5000.

Il existe trois variantes phénotypiques de la NEM2 qui ont pour constante la présence d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) dans 100% des cas :

- La NEM2A (syndrome de Sipple), forme la plus fréquente (60% des NEM2) associe au CMT, un phéochromocytome dans 20–50% des cas et une hyperparathyroïdie primaire (HPT) dans 5–20% des cas.
- La NEM2B (syndrome de Gorlin), plus rare (5% des NEM2) associe au CMT un phéochromocytome (50% des cas), une dysmorphie de type Marfan, une ganglioneuromatose digestive et sousmuqueuse (lèvres, langue, paupières, tissu conjonctival), l'HPT est ici absente ;
- Le CMT isolé familial (FMTC : syndrome de Farndon : 35% des NEM2) chez lequel les autres composantes de la maladie sont absentes.

Une mutation germinale de RET est retrouvée dans 99% des NEM2B, 98% des NEM2A et 95% des FMTC. La prévalence d'un CMT familial de novo (sans contexte familial connu) est estimée entre 5–16%. Dans la mesure où tout CMT est potentiellement un nouveau cas index de NEM2, l'analyse moléculaire du

gène RET est proposée à titre systématique devant tout CMT.

b. Bilan paraclinique

- Biologie :

» Calcitonine, ACE (non spécifique mais reflet de la masse tumorale et valeur pronostique)

» Dosage plasmatique et urinaire de la metanephrine et la normetanephrine (recherche de phéochromocytome)

» Dosage de la calcémie, phosphorémie et parathormone (recherche d'une hyperparathyroidie primaire, autre composante possible d'une NEM2)

- Imagerie conventionnelle : recherche d'extension :

» Ganglionnaire cervicale (échographie),

» Médiastino-pulmonaire (TDM cervicothoracique ou IRM),

» Hépatique (échographie, TDM, IRM),

» Osseuse (scintigraphie).

c. Traitements du CMT

1) Traitement chirurgical de première intention:

Le standard est une chirurgie avec un curage systématique puis LT4 à dose substitutive.

Avant d'entreprendre le traitement du CMT, il est nécessaire d'éliminer la possibilité d'un phéochromocytome associé dans le cadre d'une NEM2.

Le traitement du CMT est essentiellement chirurgical : il associe à la thyroïdectomie totale un curage ganglionnaire dont les modalités peuvent varier en fonction des équipes, mais dont le principe est admis compte tenu de la particulière lymphophilie du CMT : 55 à 75% de métastases ganglionnaires au moment du diagnostic. Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.

L'envahissement ganglionnaire est précoce, dès le stade de micro carcinome. L'envahissement des chaînes ganglionnaires cervicales latérales est aussi fréquent que l'atteinte du compartiment central et l'envahissement controlatéral peut être retrouvé dans près de 20% des cas, y compris pour des CMT infra centimétriques et/ou unilatéraux.

Si le diagnostic du CMT est fait avant la chirurgie, le geste ganglionnaire associé à la thyroïdectomie sera fonction de la calcitoninemie (recommandations ATA 2015)

- Le curage central est toujours indiqué de façon bilatérale

- Le curage latéral :

» Si No : en fonction du taux de calcitonine basale. Un taux supérieur à 200pg/l est associé à un risque certain d'atteinte ganglionnaire centrale et latérale.

» Si N+ : faire curage unilatéral si l'atteinte est homolatérale avec un taux de calcitonine basale inferieure a 200pg/l. le curage sera bilatéral si la calcitonine basale est supérieure à 200pg/ ou si l l'atteinte ganglionnaire est bilatérale.

Pour une forme sporadique découverte sur pièce de lobo-isthmectomie, la totalisation est indiquée en cas de calcitonine élevée en postopératoire ou en présence d'un résidu tumoral ou ADP à l'échographie.

Dans les formes familiales, une thyroïdectomie prophylactique associée à un curage ganglionnaire central (si calcitonine basale supérieure à 10pg/l), est indiquée chez les descendants du malade qui sont porteurs de la mutation, à l'âge d'un an (NEMb), et à l'âge de 5 ans (NEM2a).

La chirurgie sera moins agressive en cas de métastases à distance.

2) Autres traitements

Pas d'IRA thérapie ni de LT4 à dose frénatrice (non sensible à l'inhibition de la TSH).

Le traitement symptomatique de la diarrhée et de la douleur (en cas de maladie métastatique) doit être

entrepris. Les analogues de la somatostatine et l'interféron n'ont pas d'indication.

Les traitements systémiques sont essentiellement à visée palliative devant une maladie résiduelle disséminée avec métastases identifiables multiples

non opérables, ou devant une hypercalcitoninémie résiduelle évolutive sans masse tumorale identifiable, avec ou sans élévation de l'ACE qui signe dans ce cas une dédifférenciation tumorale.

La chimiothérapie n'a à ce jour pas fait la preuve de son efficacité (combinaisons doxorubicine, 5- fluorouracile, streptozotocine, dacarbazine, vincristine et cyclophosphamide) avec un taux de réponse objective de 20% environ et une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie.

La radiothérapie cervico-médiastinale a été proposée pour retarder la survenue des rechutes sans preuve évidente de son efficacité.

Pour les récidives locales, une radiothérapie, une chimioembolisation ou une radiofréquence peuvent être proposées.

d. Actualités thérapeutiques

Les inhibiteurs tyrosine kinase représentent incontestablement l'option la plus prometteuse pour les CMT métastatiques, et les essais thérapeutiques sont en cours. Les molécules les plus prometteuses sont le Vandetanib, inhibiteur multikinases : inhibe RET, EGFR et VEGFR qui montre dans un essai phase III une amélioration de la PFS. Quant au Cabozantinib, également inhibiteur mutlikinases : RET, VEGFR2 et MET, il a demontré également une amélioration de la PFS dans l'essai phase III (EXAM).

D'autres traitements peuvent être proposés comme le : Selpercatinib ou Pralsetinib (si mutation RET) et également l'immunothérapie : Pembrolizumab si TMB ≥ 10 mut/Mb.

e. Surveillance :

Dosage calcitonine+ ACE .

- Si calcitonine indosable à 3 mois: rémission.
  - o Dosage annuel de la calcitonine.
- Si calcitonine détectable: maladie persistante.

Bilan d'extension (TDM/IRM). La TEP est moins performante.

Ne pas oublier de recherche une mutation de RET: Si positive : complément de bilan à la recherche d'une NEM2. + Possibilité de thérapie ciblée (dans un essai pour l'instant)

f. Pronostic du CMT

Le pronostic du CMT est essentiellement lié au stade anatomoclinique: la guérison biologique (CT normale) est quasi constante pour tous les patients sans métastases ganglionnaires, alors que seuls 33– 50% des patients sont biologiquement guéris lorsqu'il existait un envahissement ganglionnaire. L'âge, la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale et la normalisation de la CT postopératoire sont également des facteurs pronostiques. Les taux de survie respectivement à 5 et 10 ans, sont voisins de 80% et 70% pour les patients non guéris, tandis qu'ils dépassent 98% et 95% pour les patients biologiquement guéris en postopératoire.

C. Le cancer anaplasique

Les cancers anaplasiques de la thyroïde sont des tumeurs malignes indifférenciées développées aux dépens du parenchyme thyroïdien.

Ils représentent environ 1,6% et prédominent largement chez les sujets âgés, avec un pic d'incidence au cours de la septième décennie.

La carence iodée, la précession d'un goitre endémique prédisposent à leur survenue. Le rôle de la stimulation prolongée par la TSH, de la radiothérapie, ou d'un traitement par l'iode 131 a parfois été évoqué.

Beaucoup des cancers anaplasiques semblent résulter de la dédifférenciation d'un cancer papillaire, mais aussi vésiculaire. Les mutations du gène RAS précocement observées dans la tumorigenèse thyroïdienne sont détectées avec une fréquence analogue à celle des autres tumeurs différenciées, mais la caractéristique génotypique des cancers anaplasiques est constituée par la haute prévalence des mutations du gène p53.

a. Description clinique

La majorité des cancers anaplasiques se révèle par la transformation rapide ou explosive d'un goitre ancien : augmentation de volume, douleurs, blindage cervical, compression trachéale, dysphonie, précédant souvent la dysphagie d'apparition progressive. L'échographie cervicale n'est pas spécifique, mais permet de suspecter une tumeur maligne.

La ponction cytologique ou le prélèvement biopsique dans des zones tissulaires non nécrotiques avec examen anatomopathologique confirme le diagnostic.

L'évaluation pré-thérapeutique doit comporter un examen laryngé à la recherche d'une paralysie récurrentielle, un scanner corps entier, une scintigraphie osseuse, une scintigraphie par TEP18FDG.

Si un envahissement trachéal ou œsophagien est suspecté à l'imagerie, l'exploration endoscopique est primordiale avant tout acte chirurgical.

b. Prise en charge

La prise en charge doit être rapide pour deux raisons : le temps de doublement de la tumeur est extrêmement court, et le degré d'extension de la maladie conditionne les possibilités de traitement et la survie.

Il n'a pas été établi de protocole de prise en charge standard. L'approche thérapeutique consiste en une stratégie multimodale combinant chirurgie, radiothérapie externe cervico-médiastinale au mieux hyperfractionnée et accélérée : Radiothérapie entre les cycles 2 et 3 cou et médiastin supérieur 40 Gy / 3,2 semaines + 10- 15 Gy bifractionnée, accélérée 2X1,25 Gy/J/5j/ sem et chimiothérapie essentiellement à base de doxorubicine, selon plusieurs séquences possibles.

1) Chimiothérapie

La chimiothérapie tient une place importante du fait d'une présentation métastatique de la maladie au moment du diagnostic dans 20 à 50% des cas.

La molécule de référence reste la doxorubicine. Utilisée seule, elle donne des taux de réponse modestes de l'ordre de 22%, très légèrement améliorés par l'association au cisplatine ou à la bléomycine.

Comparé à la doxorubicine, le paclitaxel évalué dans un seul essai clinique a montré un taux de réponse précoce élevé, mais ces réponses étaient, en revanche, de courtes durées.

2) La radiothérapie :

Proposée dans un but curatif lorsqu'elle intervient à titre adjuvant ou néoadjuvant en complément du traitement chirurgical. On l'utilise aussi en première intention pour permettre une intervention ultérieure sur un volume tumoral jugé au départ chirurgicalement inabordable.

Enfin, elle peut être réalisée dans l'urgence, à visée palliative, avec un plan de traitement simplifié devant des signes compressifs majeurs.

3) Chirurgie

La place du traitement chirurgical est controversée: essentielle lorsque l'ablation de la tumeur peut être complète chez un patient capable de recevoir en amont ou en aval le traitement par chimioradiothérapie, inutile et délétère en cas de masse cervicale infiltrant l'axe œso-trachéal chez un sujet âgé à l'état général déjà compromis.

c. Pronostic

Moyenne de survie : 12 mois

Mortalité spécifique à 12 mois : 81%

d. Perspectives thérapeutiques :

La mortalité dramatique du cancer anaplasique de la thyroïde et l'insuffisance des thérapies conventionnelles imposent la recherche de nouvelles voies thérapeutiques.

L'évolution des connaissances dans le domaine de la biologie moléculaire a permis d'identifier un certain nombre des phénomènes moléculaires altérés dans les cellules tumorales anaplasiques thyroïdiennes par rapport au tissu thyroïdien sain. Les applications thérapeutiques des approches ciblées font leur entrée en cancérologie thyroïdienne avec des résultats prometteurs.

Thérapies ciblées selon anomalies moléculaires retrouvées (inhibiteurs de systémiques BRAF + MEK si BRAF muté par exemple).

- Drabranib/trametinib si BRAF muté.
- Larotrectinib ou entrectinib si Fusion NTRK
- Selpercatinib ou Pralsetinib si Fusion RET
- Pembrolizumab si TMB≥10 mut/Mb

Conclusion

Les cancers différenciés survenus chez des patients jeunes sont caractérisés par une lente évolution. Diagnostiqués à temps, bien traités et suivis, ils guérissent dans 99% des cas. Les cancers médullaires ont un pronostic plus réservé lorsqu'ils sont diagnostiqués au stade de métastases ganglionnaire et surtout viscérales. Le pronostic des cancers anaplasiques est toujours grave. Les facteurs pronostiques sont cliniques et histopathologiques, la cytogénétique semble prometteuse dans ce domaine

Références

1- Wemeau JL. , Do Cao C. Cancers anaplasiques de la thyroide. Annales d'endocrinologies 69: 174180

2- Sugino K, Ito K, Mimura T, Nagahama M, Fukunari N, Kubo A, et al. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. Surgery 2002 ; 131 :245-8 .

3- Pacini F, Schhlumberger, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W and the European thyroid cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated

4- Leboulleux S, El Bez I, Borget I, Elleuch M, Deandreis D, Lumbroso J, et al. Post-radioiodine treatment wholebody scan in the era of Fluorodesoxyglucosepositron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. Thyroid 2012;22:832–8.

5- Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Lancet Diabetes Endocrinol 2014 [Published Online January 30, 2014. http://dx.doi.org/10.1016].

6- Papotti M, Rodriguez J, De Pompa R, Bartolazzi A, Rosai J. Galectin-3 and HBME-1 expression in well- differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. Mod Pathol. 2005;18:541–546.

7- Vu-Phan D, Koening RJ. Genetics and epigenetics of sporadic thyroid cancer. Mol Cell Endocrinol 2014 ; 386 : 55-66

8- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press; 2004. World Health Organization Classification of Tumours; vol 8.

9- Nikiforov, Y.E., Yip, L., and Nikiforova, M.N. (2013). New strategies in diagnosing cancer in thyroid nodules: impact of molecular markers. Clin. Cancer Res. 19, 2283–2288.

10- Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. Nat Rev Cancer. 2013;13(3): 184– 199.

11- Etit D, Faquin WC, Gaz R, Randolph G, DeLellis RA, Pilch BZ. Histopathologic and clinical features of medullary microcarcinoma and C-cell hyperplasia in prophylactic thyroidectomies for medullary carcinoma: a study of 42 cases. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(11):1767–1773.

12- Niemeier LA, Kuffner Akatsu H, Song C, et al. A combined molecular- pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. Cancer. 2012;118(8):2069–2077.

13- Rosaï J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology. Third series. Washington : AFIP 1992.

14- Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. Modern Pathology. 2011 24, S10-S18 (April 2011)

15- Berger N and Borda A. Tumeurs thyroïdiennes malignes. In : Berger N and Borda A, eds. Pathologie thyroïdienne, para thyroïdienne et surrénalienne. Montpellier, Sauramps Medical, 2010

16- Sun, X. S. et al. Indications of external beam radiation therapy in non-anaplastic thyroid cancer and impact of innovative radiation techniques. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 86, 52–68 (2013).

17- Haugen, B. R. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc. (2015). doi:10.1089/thy.2015.0020

18- European thyroid association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults : the EU-TIRADS. G Russ et al. Eur Thyroid J 2017;6:225-237.

19- The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Second edition (2018). S.Z. Ali et E.S. Cibas.

20- Subbiah V et al Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. J Clin Oncol. 2018 Jan 1;36(1):7-13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785. Epub 2017 Oct 26..

21- Wells SA Jr et al Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012 Jan 10;30(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5040. Epub 2011 Oct 24. Erratum in: J Clin Oncol. 2013 Aug 20;31(24):3049.

22- Marabelle A, 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):1353-1365. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9. Epub 2020 Sep 10.

23- Drilon A et al Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8):731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448. PMID: 29466156; PMCID: PMC5857389.

24- Doebele RC, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):271- 282.

Cancers des glandes salivaires

M. Khouchani1, M. Darfaoui1, M. raouah1, A. Elomrani 1
H. Rais2
H. Nouri3

1 : Service d'oncologie radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc
2 : Service d'anatomo-pathologie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc
3 : Cabinet d'ORL, Marrakech, Maroc

I. Introduction :

L'incidence des tumeurs des glandes salivaires est faible, inférieure à 1/100 000, sans disparité géographique notable. Ces tumeurs représentent un peu moins de 5 % des tumeurs de la tête et du cou. Elles forment un groupe hétérogène de tumeurs de 24 sous-types constituant alors une source d'intérêt pour tout médecin praticien. Les cancers de la glande parotide sont de loin les plus fréquents parmi les cancers des glandes salivaires, et dont lesquels le carcinome adénoïde kystique est le type histologique le plus répondu (1,2). Le traitement de ces tumeurs est, à l'heure actuelle, essentiellement chirurgical et peut parfois être associé à la radiothérapie. La chimiothérapie n'ayant pas actuellement apporté la preuve de son efficacité (3). Cependant, ces tumeurs posent parfois des problèmes thérapeutiques, surtout l'intérêt de la radiothérapie post-opératoire et l'attitude vis-à-vis des récidives.

II. Rappel anatomique :

- Les glandes salivaires sont annexées à la cavité buccale.
- Il existe deux types de glandes exocrines :
  - » Les glandes salivaires principales dites majeures
  - » Les glandes salivaires accessoires dites mineures

1. Les glandes salivaires principales :

- Elles sont au nombre de six, trois paires symétriques de glandes salivaires principales de chaque côté : les glandes parotides, les glandes sous-maxillaires et les glandes sub-linguales.
- Ces glandes majeures sont bien délimitées et présentent une architecture interne complexe, elles sont reliées à la cavité buccale par les canaux excréteurs.

1.1. La glande parotide :

- De coloration grise-jaunâtre, elle présente une surface lobulée, une consistance ferme et pèse en moyenne 25 grammes.
- Elle se situe dans la loge parotidienne, limitée en dehors par la peau et en dedans par l'oropharynx.
- Ces glandes sont superficielles, situées :
  - En arrière du ramus mandibulaire (branche montante de la mandibule)
  - En dessous et en avant du conduit auditif externe et de l'articulation temporo- mandibulaire
  - En avant des apophyses mastoïdes et styloïdes de l'os temporal, elles représentent la partie superficielle de l'espace pré-stylien
- La glande parotide a une forme prismatique triangulaire, elle remplit une excavation profonde appelée la loge parotidienne.
- Elle possède un prolongement interne appelé « lobe profond » ou « prolongement pharyngien rétro mandibulaire » qui peut être au contact de la paroi pharyngée, ainsi qu'un prolongement antérieur dit « lobe superficiel » ou « masséterin» étalé sur le masséter et la branche montante de la mandibule.
- Ces deux lobes sont séparés par le passage du nerf facial, qui l'aborde à son pôle postéro supérieur et qui s'y ramifie en ses branches terminales.

- La glande parotide est aussi traversée par :
  - L'artère carotide externe (maxillaire interne-temporale supérieure)
  - La veine jugulaire externe
  - Le nerf auriculo-temporal (branche du V)
  - De nombreux ganglions lymphatiques, intra et extra-glandulaires qui se drainent dans la chaîne jugulaire interne et la chaîne spinale
- Les artères de la parotide sont issues de l'artère carotide externe, ses veines se jettent dans la veine jugulaire externe et la veine communicante infra parotidienne. L'innervation est assurée essentiellement par le nerf auriculo-temporal.

1.2. La glande sub-mandibulaire :

- Aussi appelée glande sous-maxillaire, elle est située en dessous et en avant de l'angle

mandibulaire dans la région supra-hyoïdienne.

- Cette glande se dispose dans une loge submandibulaire, dans le plancher de bouche, comprise entre la face interne du corps mandibulaire d'une part et les muscles sus-hyoïdiens de la base de la langue et du pharynx d'autre part.
- Cette glande ovalaire de 2,5 cm sur 1,5 cm est la deuxième glande en termes de volume après la parotide.
- Elle pèse en moyenne 7 grammes et présente une couleur légèrement rosée, elle est de consistance ferme avec un aspect lobulé.
- Elle se draine dans le plancher buccal de chaque côté du frein de la langue par le conduit submandibulaire « canal de Wharton » long de 5 à 6 cm.
- La vascularisation de la glande sub-mandibulaire vient de l'artère faciale et de l'artère sous-mentale collatérale de l'artère faciale qui naît dans la glande sub-mandibulaire.
- Les veines de cette glande se jettent dans la veine faciale, ses lymphatiques se drainent aux ganglions sous-maxillaires et ceux de la chaîne jugulaire interne.
- L'innervation provient essentiellement du nerf lingual. La glande sub-mandibulaire est croisée en superficie par le rameau mentonnier du nerf facial, elle recouvre en dedans le nerf hypoglosse moteur XII de la langue et le nerf lingual (sensitif) au-dessus de celui-ci. Ces trois éléments nerveux doivent être strictement respectés lors de l'abord et de l'ablation de la glande en chirurgie, de plus dans sa loge se situe l'artère faciale qui décrit autour du pôle postéro-supérieur de la glande une boucle artérielle.

1.3. La glande sub-linguale :

- La plus petite des glandes salivaires principales, elle pèse environ 3 grammes et fait 3 cm de longueur, et 7 à 8 mm de largeur, de forme allongée, aplatie transversalement.
- Elle est située dans le plancher buccal, sous le sillon alvéolo-lingual allongée d'avant en arrière dans le sens du sillon et soulevant la muqueuse de l'éminence sub-linguale (entre la mandibule et la base de la langue, de part et d'autre du frein lingual).
- Les glandes sub-linguales droite et gauche s'unissent en fer à cheval autour du frein de la langue.
- Elle se draine dans le plancher buccal par de nombreux orifices canalaires, et présente de nombreux canaux excréteurs, entre 15 et 30 canaux de Walther, et un canal sub-lingual majeur plus volumineux, le canal de Rivinus qui s'abouche à la caroncule sub-linguale, adjacent à l'ostium du canal de Wharton, mais qui peut aussi se jeter directement dans ce dernier.
- Cette glande est constituée d'une agglomération de petites glandes qui n'ont pas développé un système unique.
- Les artères de la glande sub-linguale sont fournies par l'artère sub-linguale, branche de l'artère linguale.
- Les veines de la glande sub-linguale se jettent dans la veine linguale et la veine ranine de la langue.
- Ses lymphatiques se drainent aux ganglions sous-maxillaires et aux ganglions supérieurs de la chaîne jugulaire interne.
- L'innervation de cette glande vient du nerf sub-lingual, branche du nerf lingual.

2. Les glandes salivaires accessoires :

- Ces glandes dites mineures sont très nombreuses et disséminées sur toute la surface de la muqueuse buccale, excepté au niveau des gencives, du vermillon des lèvres et de la partie antérieure du palais osseux.
- Il s'agit de petites formations glandulaires muqueuses et plus rarement séreuses de 1 à 2 mm de diamètre, qui se drainent dans la muqueuse buccale par des orifices microscopiques, elles sont constituées d'amas cellulaires, leurs existences et leurs situations sont variables en fonction des individus.
- Elles sont surtout nombreuses à la face interne de la lèvre inférieure, à la face interne de la joue, autour du conduit parotidien et dans la muqueuse du voile du palais.
- Ces glandes labiales, jugales, palatines, vélaires, linguales, dorsales ou marginales secrètent une quantité de salive négligeable par rapport au volume total salivaire.

III. Epidémiologie :

1. Epidémiologie descriptive :

1.1. Incidence :

Les tumeurs des glandes salivaires sont rares représentant 3 à 5 % des tumeurs de la tête et du cou (4,5).

1.2. Age :

Le pic d'incidence des CGS se situe entre 60 et 70 ans, avec une moyenne autour de 45 ans (6,7).

1.3. Sexe :

Une légère prédominance féminine est rapportée dans la littérature (6,8).

1.4. Localisation :

La glande parotide est le site le plus fréquent des tumeurs des glandes salivaires principales (GSP). Le palais le site le plus fréquent des tumeurs des glandes salivaires accessoires (GSA).

2. Facteurs de risque :

- Dans la littérature, il n'existe pas de facteurs de risque de développement de tumeurs de glandes salivaires clairement définis.
- Certains facteurs de risque ont été évoqués :
  - » Antécédent d'irradiation de la région cervicofaciale.
  - » Tabac pour les carcinomes épidermoïdes (notamment des GSA).
  - » Traitement à l'iode 131 (I-131) pour un cancer de la glande thyroïde.
  - » Infection au virus d'Epstein-Barr (VEB).

IV. Anatomopathologie :

1. Rôle de l'anatomopathologiste :

» Poser le Diagnostic positif :
- Type histopathologique

» Fournir les facteurs histo-pronostiques
- Macroscopie
- Technique standard
- Immunohistochimie et biologie moléculaire

» Stadifier la tumeur : pTNM (8ème édition)
- Garantir une prise en charge personnalisée

2. Matériel et méthodes d'étude :

» Prélèvements à visée diagnostique
- Ponction cytologique : orientation
- Examen extemporané diagnostic de malignité ou de bénignité -> orienter le geste opératoire thérapeutique(chirurgie élargie ou non) en respectant les indications et les contre-indications.
- Biopsie simple
- Adénopathie suspecte

» Prélèvements à visée thérapeutique
- Biopsie exérèse
- Pièce opératoire
- Orientation de la pièce + recoupe
- Renseignements clinique: image
- Frais ou Fixation au formol 10 %
- Respecter le temps d'ischémie froide

» Procédurale : CAP

• Orienter
• Peser
• Mesurer
- Pièce opératoire
- Taille tumorale
- Distance des limites d'exérèse
- Invasion en profondeur
• Encrer les limites
• Echantillonnage

» Objectifs

• Diagnostique positif:
• Pronostique :
• Théranostique

3. Macroscopie :

- Le plus souvent tumeur bien circonscrite, parfois encapsulée ou non.
- Parfois aspect mal limité, irrégulier.
- Consistance le plus souvent ferme ou élastique.
- Nodules solitaires ou multi nodulaires à pourtours mal définis.
- Masses solides ou solido-kystiques de taille variable.

4. Microscopie

» Classification OMS 2017 (9):

- Les tumeurs des glandes salivaires sont très variées.
- La classification de l'OMS 2017 des tumeurs épithéliales reconnaît 11 sous-types de tumeurs bénignes, 1 sous-type de tumeur borderline, 4 types de lésions pseudo-tumorales et 24 sous types de carcinomes. Environ deux tiers des tumeurs sont bénignes et un tiers malignes (9).

Benign tumors	Malignant tumors
Pleomorphic adenoma	Acinic cell carcinoma
Myoepithelioma	Secretory carcinoma
Basal cell adenoma	Mucoepidermoid carcinoma
Warthin tumor	Adenoid cystic carcinoma
Oncocytoma	Polymorphous adenocarcinoma
Lymphadenoma	Epithelial-myoepithelial carcinoma
Cystadenoma	Clear cell carcinoma
Sialadenoma papiliferum	Basal cell carcinoma
Ductal papillomas	Sebaceous adenocarcinoma
Sebaceous adenoma	Intraductal carcinoma
Canalicular adenoma and other ductal adenomas	Cystadenocarcinoma
Other epithelial lesions	Adenocarcinoma
Sclerosing polycystic adenosis	Salivary duct carcinoma
Nodular oncocytic hyperplasia	Myoepithelial carcinoma
Lymphoepithelial lesion	Carcinoma ex pleomorphic adenoma
Intercalated duct hyperplasia	Carcinosarcoma
Soft tissue lesions	Poorly differentiated carcinoma:
Hemangioma	Neuroendocrine and non-neuroendocrine
Lipoma/Sialolipoma	Undifferentiated carcinoma
Nodular fasciitis	Large cell neuroendocrine carcinoma
Haemotolymphoid tumors	Small cell neuroendocrine carcinoma
Extranodal marginal zone lymphoma of MALT	Lymphoepithelial carcinoma
Borderline tumor	Squamous cell carcinoma
Sialoblastoma	Oncocytic carcinoma

Figure 1 : Classification OMS 2017 des tumeurs des glandes salivaires (9)

- Les carcinomes salivaires sont reclassés en 3 sous-groupes : bas grade, grade intermédiaire et haut grade de malignité. Quelques entités trop rares ne peuvent être classées (pronostic incertain).

Low Aggression	High Aggression
Acinic cell carcinoma	Adenoid cystic carcinoma Tubular/cribriform pattern predominant Solid pattern > 30%
(Mammary analogue) Secretory carcinoma	Poorly differentiated carcinoma: neuroendocrine and non-neuroendocrine Undifferentiated carcinoma Large-cell neuroendocrine carcinoma Small-cell neuroendocrine carcinoma
Mucoepidermoid carcinoma Low grade Intermediate grade	Mucoepidermoid carcinoma High grade
Polymorphous adenocarcinoma Classic Cribriform	Polymorphous adenocarcinoma High grade
Epithelial-myoepithelial carcinoma	
(Hyalinizing) Clear cell carcinoma	
Basal cell adenocarcinoma	
Sebaceous adenocarcinoma	Lymphoepithelial carcinoma
Intraductal carcinoma Low grade High grade	(Conventional) Salivary duct carcinoma
Adenocarcinoma, NOS Low grade	Adenocarcinoma, NOS High grade
Myoepithelial carcinoma	
Oncocytic carcinoma	Carcinosarcoma
Carcinoma ex pleomorphic adenoma—risk is determined by type of carcinoma and extent of invasion	

Abbreviation: NOS, not otherwise specified.

Figure 2 : Classification histologique des tumeurs malignes des glandes salivaires par grade histologique

1. Facteurs histopronostiques :

» taille tumorale

» type histologique

» Grade histologique de malignité

» Extension tumorale intra et extraglandulaire

» Invasion vasculaire et périnerveuse

» qualité de l'exérèse

» Invasion ganglionnaire

» Métastase à distance

» Facteurs moléculaires (voir au dessous)

2. Immunohistochimie et biologie moléculaire:

» Certaines altérations moléculaires sont spécifiques d'un type tumoral

» Beaucoup de fusions géniques sont impliquées: intérêt du RNAseq+++

» Préciser :

- Diagnostic
- Pronostic
- Théranostic

» Exemples pratiques :

- Certaines mutations nous aident à objectiver la transformation carcinomateuse des adénomes pléomorphes
- Problématique de l'adénome pléomorphe: Signes histologiques de transformation carcinomateuse parfois subjectifs intérêt de biologie moléculaire
- En 2021: La présence d'une de ces mutations fait partie d'un faisceau d'argument pour porter un diagnostic de carcinome sur adénome pléomorphe
- Carcinome épithelial-myoépithelial souvent confondu avec un adénome pléomorphe: intérêt de la mutation HRAS
- Anti-NTRK (pan NTRK=NTRK1,2,3) (marquage nucléaire: Spécifique de ETV6-NTRK3+++): diagnostic de carcinome sécrétoire mais pour AMM il faut prouver la fusion en biologie moléculaire
- La recherche de ces altérations moléculaires permet de minimiser les diagnostics non spécifiques et indifférenciés et de donner plus de chances de thérapie ciblée à ces patients (prise en charge personnalisée)
- Les altérations moléculaires décrites dans les tumeurs des glandes salivaires sont résumées dans la figure 3.

Type histologique	altérations moléculaires	Prévalence (%)
Carcinome sécrétoire	*ETV6-NTRK3*	95
	ETV6-RET	4.5
Carcinome muco-épidermoïde*	*CRTC1-MAML2*	40-80
	CRTC3-MAML2	5
Carcinome adénoïde kystique	*MYB-NFIB*	25-80
	MYBL1-NFIB	10-20
Polymorphous carcinoma, classical variant	Hotspot activating *PRKD1* somatic point mutation (E710D)	20
Polymorphous carcinoma, cribriform variant	*ARID1A-PRKD1* *DDX3X-PRKD1* *PRKD2* and *PRKD3* rearrangements	24 13 16
Carcinome des canaux salivaires	*HER2* amplification *PIK3CA* mutation	20-40 20
Carcinome myoépithelial	*CHCHD7-PLAG1* *PLAG1-CTNNB1* *PLAG1-LIFR* Other *PLAG1* rearrangements	
Carcinome épithelial- myoépithelial	*HRAS* mutation, kodon 61 *PIK3CA* and/or *AKT1*	82.7 20.7 6.5
Carcinome intracanalaire	*NCOA4-RET* *TRIM27-RET*	
Carcinome à cellules claires	*EWSR1-ATF1* *EWSR1-CREM*	80-90 5
Adénome pléiomorphe	*PLAG1-CTNNB1* *PLAG1-LIFR* Other *PLAG1* rearrangements	

Figure 3: altérations moléculaires des tumeurs des glandes salivaires

3. Modalités d'extension :

- L'extension peut se faire localement vers différentes structures en fonction du siège et du type histologique.
- Pour la parotide, l'extension locale se manifeste par la fixation aux organes de voisinages.
- L'extension à la peau est retrouvée dans 10% des cas, 25% des tumeurs malignes parotidiennes s'accompagnent d'une paralysie faciale par atteinte du VII.
- Le risque d'atteinte ganglionnaire dépend du :

» **Siège :** parotide (25%), glande sous maxillaire (42%), glandes accessoires (CB 10%, nasopharynx 50%)

» **Type histologique :** plus important si carcinome épidermoïde, carcinome indifférencié et carcinome des canaux salivaires, suivis par le carcinome muco-épidermoïde. Le carcinome adénoïde kystique et carcinome à cellules acineuses

» **Stade T :** T1 (15%), T2 (26%), T3 et T4 (33%).

- Les métastases à distance sont retrouvées de façon synchrone chez 3% des patients, et dans 33% des cas à 10 ans. Elles sont plus fréquentes en cas de carcinome adénoïde kystique, carcinome épidermoïde, carcinome indifférencié et carcinome des canaux salivaires. Les sites les plus

fréquents sont le poumon et l'os.

V. Diagnostic :

1. Circonstances de découverte :

1.1. Cancer de la parotide

- Tuméfaction de la région parotidienne : le plus souvent
- Douleur
- Ulcération à la peau ou à la muqueuse buccale
- Saignement par le canal de sténon
- Paralysie faciale
- Adénopathie
- Syndrome otologique : hypoacousie, otalgie réflexe Trismus, troubles de la déglutition
- Signes généraux : amaigrissement, fièvre, AEG

1.2. Cancer de la glande sous maxillaire : 10 à 15% des CGS

- Tuméfaction : maitre symptôme, de siège pelvi-lingual et cervical
- Douleur : d'apparition tardive
- Atteinte nerveuse : moins fréquente, d'apparition tardive, peut intéresser le nerf facial, lingual et hypoglosse
- Ulcération : rare
- Adénopathie
- Métastase viscérale

1.3. Cancer de la glande sublinguale :

- Tuméfaction du plancher antérieur de la bouche.

1.4. Cancer des glandes salivaires accessoires :

- Se manifestent par une tuméfaction isolée, douleur, ulcération muqueuse, infiltration osseuse, insuffisance vélaire et nasonnement si tumeur vélaire.

2. Examen clinique :

- L'examen clinique standard doit évaluer :
  - Mensurations de la lésion.
  - Extension locale et régionale (adénopathies cervicales).
  - Manifestations évoquant la malignité : paralysie faciale, trismus, perméation cutanée.
- En cas de tumeurs malignes des glandes salivaires accessoires (pharynx et larynx notamment), l'examen clinique sera complété par un examen endocavitaire, éventuellement sous anesthésie générale, pour permettre une exérèse ou une biopsie exérèse.

3. Diagnostic anatomocytopathologique :

3.1. Ponction cytologique :

- La ponction cytologique à l'aiguille fine (Fine Needle Aspiration ou FNA) est une option pour

l'établissement du diagnostic pré-opératoire et de la stratégie thérapeutique.

- Elle permet souvent d'apporter un diagnostic rapide et fiable pour un cytopathologiste entraîné.
- La sensibilité varie de 73 % à 93 % et la spécificité de 85 % à 98 % pour le diagnostic de malignité des masses parotidiennes selon les séries.
- En cas de chirurgie d'exérèse, elle ne dispense pas de l'examen extemporanée.

3.2. Biopsie chirurgicale :

- Une biopsie chirurgicale parotidienne sans exérèse de la tumeur est un geste exceptionnel, acceptable uniquement dans le cas de tumeurs volumineuses et inextirpables. Mais une biopsie-exérèse à visée diagnostique est envisageable dans les tumeurs développées dans les glandes salivaires accessoires.

3.3. Examen extemporané :

- L'examen histopathologique extemporané peropératoire reste un standard pour préciser le diagnostic de malignité ou de bénignité et pour adopter le geste opératoire thérapeutique (chirurgie élargie ou non).
- Il comporte des limites : le diagnostic de malignité peut être difficile voire impossible en extemporané ; en cas de diagnostic de malignité, il est difficile d'établir les notions de haut grade ou bas grade, et le diagnostic de sous-type histologique est plus difficile, compte-tenu du grand polymorphisme architectural des tumeurs des glandes salivaires.

4. Diagnostics différentiels :

4.1. Cancer de la parotide :

- Tumeur bénigne
- Hyperplasie lymphoïde
- Tumeur sous cutanée bénigne

4.2. Cancer des glandes sous maxillaires :

- Adénopathie sous maxillaire
- Infection ou inflammation sous maxillaire

4.3. Cancer de la glande sublinguale :

- Kyste mucoïde du plancher

4.4. Cancer des glandes salivaires accessoires :

- Tumeur sinusienne
- Tumeur parapharyngée
- Kyste mucoïde

VI. Bilan d'extension et bilan pré-thérapeutique :

1. Bilan d'extension locorégional :

Le rôle de l'imagerie dans l'évaluation des tumeurs des glandes salivaires est de définir la localisation intra ou extra-glandulaire, évaluer l'extension locale et l'invasion des tissus avoisinants, détecter les caractéristiques orientant vers la malignité, et les métastases ganglionnaires.

A. L'imagerie par résonance magnétique (IRM): (18-20)

- L'IRM est l'examen d'imagerie de référence.
- Il s'agit d'un examen non invasif, procurant une excellente résolution anatomique, une excellente discrimination tissulaire avec des reconstructions dans tous les plans et dépend peu de l'expérience de l'opérateur.
- Les critères radiologiques fréquemment associés aux CGS sont : (21,22)
  - Hyposignal T2
  - Signal très hétérogène
  - Contours irréguliers (le caractère bien limité ne doit pas faire exclure la malignité)
  - Infiltration des structures adjacentes
  - Imagerie de diffusion : l'ADC (Apparent Diffusion Coefficient) des lésions malignes est significativement inférieur à 1
  - Prise de contraste intense et précoce mais wash-out inférieur à 30 %
- Mais le diagnostic de certitude reste toujours histologique.

B. TDM et échographie :

- L'échographie et la TDM sont des alternatives acceptables notamment en cas de contre-indications ou de difficultés d'accès à l'IRM.

C. TEP-FDG :

- Il n'y a pas d'indication actuelle de la TEP-FDG dans le bilan diagnostique des patients atteints d'une tumeur des glandes salivaires en dehors d'essais cliniques.

2. Bilan d'extension à distance :

- Le bilan clinique d'extension à distance doit rechercher des adénopathies secondaires cervicales et des métastases systémiques.
- L'atteinte métastatique, de loin la plus fréquente, est l'atteinte parenchymateuse pulmonaire.
- Elle doit être recherchée systématiquement quel que soit le grade de malignité : Un scanner du cou et du thorax est désormais le standard dans le bilan d'extension.
- Il doit être réalisé après l'intervention si c'est celle-ci qui permet d'établir le diagnostic de malignité.

3. Bilan pré-thérapeutique :

- Le bilan pré-thérapeutique comprend :
  - Une évaluation de l'état général.
  - La recherche de tares cardiaques, rénales ou hépatiques.
  - Un bilan biologique complet.
  - Une remise en état dentaire est indispensable avec détartrage, soins et extractions de toutes les dents délabrées et mobiles.

VII. Classification :

1. Classification TNM :

- Au terme du bilan locorégional, les éléments du bilan d'extension permettent de définir les stades T et N de la classification TNM de l'AJCC (American Joint Commission of Cancer) 2017, 8ème édition et de préciser les indications thérapeutiques.

Tableau 1 : Classification TNM de l'AJCC (American Joint Commission of Cancer) 2017, 8ème édition (23).

Tumeur primitive (T)	**Tx**	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
	T0	Sans évidence de tumeur
	T1	Tumeur ≤ 2cm dans son plus grand diamètre sans extension macroscopique extra parenchymateuse (peau, tissus mous, os, nerf).
	T2	> à 2cm et ou ≤ 4cm dans son plus grand diamètresans extension macroscopique extra parenchymateuse (peau, tissus mous, os, nerf).
	T3	T> 4cm et/ou extension extra parenchymateuse (sans atteinte des structures listées en T4 et sans atteinte microscopique uniquement).
	T4a	Tumeur avec atteinte de la peau, de la mandibule, du conduit auditif externe ou du VII.
	T4b	Tumeur envahissant la base du crâne, la ptérygoïde ou la carotide.
Adénopathies régionales (N)	**Nx**	Renseignements insuffisants
	N0	Pas d'atteinte des ganglions régionaux
	N1	Adénopathie métastatique unique homolatérale ≤ à 3cm dans sa plus grande dimension.
	N2a	Adénopathie métastatique unique homolatérale > à 3cm et ou ≤ 6cm
	N2b	Adénopathies métastatiques multiples homolatérales, toutes ≤ 6cm
	N2c	Adénopathies métastatiques bi ou controlatérales ≤ 6cm
	N3a	Adénopathie métastatique > 6cm dans sa plus grande dimension
	N3b	Adénopathie métastatique à distance
Métastase à distance (M)	**Mx**	Renseignements insuffisants
	M0	Pas de métastase
	M1	Présence de métastase

2. Classification par stade :

Tableau 2 : classification par stades d'AJCC (American Joint Commission of Cancer) 2017 (23).

Stade	Equivalence TNM
Stade I	T1, N0, M0
Stade II	T2, N0, M0
Stade III	T3, N0, M0T1, N1, M0 T2, N1, M0T3, N1, M0
Stade IV A	T4a, N0, M0 T4a, N1, M0 T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N2, M0 T4a, N2, M0
Stade IV B	T4b, Quel que soit N, M0 Quel que soit T, N3, M0
Stade IV C	Quel que soit T, Quel que soit N, M1

VIII. Traitement :

1. Buts :

- Augmenter le taux du contrôle local
- Augmenter le taux du contrôle régional
- Améliorer la survie globale
- Améliorer la qualité de la survie

2. Moyens :

2.1. Chirurgie :

2.1.1. Objectifs :

- Etablir le diagnostic histologique et pronostic.
- Exérèse carcinologique.
- Contrôle local.
- Amélioration de la survie en évitant les morbidités.

2.1.2. Modalités :

A. Cancer de la glande parotide :

- Dans la prise en charge des cancers de la parotide, on réalisera une parotidectomie superficielle (petite lésion superficielle) ou totale.
- Pour les autres glandes salivaires principales et les glandes salivaires accessoires, une chirurgie radicale de la glande sera proposée.
- La préservation du nerf facial dans le cadre du traitement chirurgical de la parotide doit être la préoccupation principale du chirurgien, qui doit cependant garder un objectif curatif.
  - Si la tumeur maligne est adhérente au nerf facial, le sacrifice de celui-ci ne fait aucun doute et la réalisation d'un greffon nerveux dans le même temps opératoire peut être réalisé selon les auteurs.
- Une chirurgie très agressive n'améliore pas la survie sans récidive.

B. Glande salivaire submandibulaire :

- La localisation à la glande sous mandibulaire d'un cancer fera réaliser une exérèse emportant la loge sous mandibulaire, cette exérèse fera réaliser un curage en cas d'adénopathie métastatique clinique ou radiologique et en cas d'extension de la tumeur aux structures adjacentes.

C. Glande sublinguale et accessoire :

- Le geste chirurgical consiste en une exérèse de la masse tumorale avec une marge d'exérèse

de 0,5cm en moyenne.

- Devant une tumeur des glandes salivaires accessoires de la cavité buccale, si un geste de curage est préconisé, il sera réalisé de façon bilatérale.

D. Curage ganglionnaire :

- Le traitement des aires ganglionnaires dépend de la nature histopathologique de la tumeur primitive, de son degré de malignité et de la présence d'adénopathies.
- Un évidemment ganglionnaire est nécessaire dans les adénocarcinomes, les carcinomes muco-épidermoïdes de haut grade de malignité et les carcinomes épidermoïdes.
- Un évidement sélectif latéral des groupes II (a et b) et III est réalisé chez les patients No.

2.2. Radiothérapie :

2.2.1. Objectifs de la radiothérapie :

- Contrôle local
- Stérilisation L-R
- Amélioration de la SG et SSR
- Amélioration de la qualité de vie

2.2.2. Etapes de la radiothérapie :

A Préparation du malade :

- Arrêt de l'intoxication alcoolo-tabagique
- Bonne hygiène dentaire
- Mise en état bucco-dentaire
- Confection de gouttière fluorée
- Sonde nasogastrique ou gastrostomie si difficulté d'alimentation

B. Positionnement-Contention-Acquisition des données anatomiques :

- Position : décubitus dorsal, bras le long du corps, épaules abaissées, tête en hyperextension.
- Fil métallique sur la cicatrice.
- Contention : Cale C sous la tête, masque thermoformé 3 ou 5 points.
- Injection de produit de contraste si fonction rénale correcte.
- Mise en place de 3 billes à l'entrecroisement des lasers (référence de repositionnement).
- Sur la console de simulation :
  - o Acquisition du sommet du crâne jusqu'au-dessous de la carène.
  - o Coupes d'épaisseur de 3mm.
  - o Transfert des données via TPS sur la console de contourage.

C. Contourage des volumes d'intérêt (24) :

» Délinéation des volumes d'intérêt :

Définition du Volume Tumoral Macroscopique (GTV) et du Volume Cible Anatomoclinique (CTV) :

En situation postopératoire :

- Le volume cible anatomoclinique (clinical target volume [CTV] ; CTV tumoral et CTV ganglionnaire postopératoire) est le lit tumoral, la loge parotidienne et les aires ganglionnaires envahies (si pN+).
- Le CTV ganglionnaire prophylactique correspond aux aires ganglionnaires cervicales homolatérales II, III et IV en l'absence d'atteinte ganglionnaire (No) avec une tumeur de plus de 4 cm, un grade élevé, une résection incomplète ou une tumeur récidivante.
- L'aire IB doit être incluse en cas d'adénopathie dans l'aire IIA et l'aire IV en cas d'adénopathie dans les aires IIB, III ou IVB.
- Les aires controlatérales ne sont pas incluses systématiquement, mais à discuter en cas de tumeur dépassant la ligne médiane et d'adénopathies multiples.

En cas de radiothérapie exclusive :

- Le volume cible anatomoclinique comprend le GTVtumoral et le GTVganglionnaire plus une marge de 5 mm, tenant compte des barrières anatomiques pour l'infiltration microscopique.

Particularités pour les tumeurs des glandes sous-maxillaires :

- L'atteinte ganglionnaire est plus fréquente (jusqu'à 44 % des cas), ce qui explique que la radiothérapie concerne plus volontiers les aires ganglionnaires homolatérales.
- Les aires à risque et à traiter sont les I, II et III. S'il existe un envahissement périneural de branches nerveuses proximales (nerf lingual et corde du tympan), l'irradiation doit s'étendre jusqu'à la base du crâne ; s'il s'agit d'envahissement de petits rameaux nerveux intraglandulaires, cette irradiation n'est pas nécessaire.

Cas des adénomes pléomorphes parotidiens récidivants :

- Le volume cible anatomoclinique correspond à la loge de parotidectomie. Il n'y a pas d'indication de traitement des aires ganglionnaires.
- Cette radiothérapie reste toutefois controversée étant donné la nature bénigne de cette lésion et du risque de cancer secondaire radio-induit.

Définition du Volume cible prévisionnel : CTV avec une marge de 5 mm.

» Délinéation des organes à risque :

- Tronc cérébral : Dmax 55 Gy
- Canal médullaire : Dmax 50 Gy
- Parotide (controlatérale) : Dmoy 30-33 Gy
- Cochlée : Dmax 40 GY
- Oreille interne : Dmax 30 Gy
- Articulation temporo-Mandibule : Dmax 70 GY
- Thyroïde : Dmoy 50 Gy
- Larynx : Dmax 20 Gy

D. Planification de traitement :

» Dose-Fractionnement-Etalement :

- En situation postopératoire :

o Dans le lit tumoral : 54–60 Gy (cinq fractions de 2 Gy par semaine), 66 Gy si la résection est incomplète ou en cas d'extension extra capsulaire.

o Dans les aires ganglionnaires homolatérales: 50 Gy si pas d'atteinte ganglionnaire (pNo), 54–60 Gy si atteinte ganglionnaire sans rupture capsulaire et 66 Gy si rupture capsulaire.

- Exclusivement : Par photons (RCMI) :

o Dans la tumeur et les adénopathies envahies : 66–70 Gy, 2 Gy par fraction.

o Dans les aires ganglionnaires : 50 Gy, 2 Gy par fraction.

» Balistique :

- Faisceaux : généralement 3 (4-7 en IMRT)

o 2 latéraux horizontaux opposés.

o 1 antérieur vertical : irradiation des aires ganglionnaires cervicales inférieurs.

o Idéalement en technique mono iso centrique.

- Irradiation par : Photons de 4 à 6 MV, électrons 6-9 MV pour les spinaux.

- Distribution de la dose au volume cible entre 95 et 107% en respectant les contraintes des OAR.

» Contrôle de qualité :

- Vérification du bon positionnement du patient et isocentre grâce aux IP/Kv/CBCT comparées aux DRR :

o 2 à 3 premières séances de la 1ère semaine

o Puis de façon hebdomadaire et à chaque modification du traitement.

- Correction en fonction de la marge d'incertitude tolérée (<3 mm).
- Renouvellement des marques de repérage si menace de disparition.
- Prise en compte de la dose résultante des imageries de contrôle.
- Respect de prescription.
- Protection du personnel.
- Suivi approprié du patient.



Volume cible/dose totale/fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
Irradiation externe postopératoire des cancers de la glande parotide				
Volumes $CT_{tumoral}$: lit tumoral, loge parotidienne $CTV_{ganglionnaire\,haut\,risque}$: si rupture capsulaire $CTV_{ganglionnaire\,bas\,risque}$: aires ganglionnaires homolatérales (I, II, IV si N0) (aires controlatérales si tumeur dépassant la ligne médiane) Volume cible prévisionnel de 5 mm Doses Fractionnement classique, 2 Gy par fraction : $CTV_{tumoral}$: 60 Gy sur le lit tumoral, 65 Gy si R1 $CTV_{ganglionnaire\,haut\,risque}$: 65 Gy, $CTV_{ganglionnaire\,bas\,risque}$ 50 Gy si pas d'atteinte ganglionnaire (pN0) et 55–60 Gy si atteinte ganglionnaire	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par faisceaux fixes (cinq à sept) ou arcthérapie avec guidage par l'image au moins hebdomadaire Neutronthérapie ou ions carbone exclusivement ou en boost après radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par photons	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales ou guidage par l'image au moins hebdomadaire		Radiothérapie adaptative
Irradiation externe postopératoire des cancers de la glande sous-maxillaires				
Volumes $CTV_{tumoral}$: lit tumoral, loge sous-maxillaire $CTV_{ganglionnaire\,haut\,risque}$: si rupture capsulaire $CTV_{N.bas\,risque}$: aires ganglionnaires homolatérales (I, II, III, si N0) (aires controlatérales si tumeur dépassant la ligne médiane) Volume cible prévisionnel de 5 mm Doses Fractionnement classique, 2 Gy par fraction : $CTV_{tumoral}$: 60 Gy dans le lit tumoral, 65 Gy si R1 $CTV_{ganglionnaire\,haut\,risque}$: 65 Gy, $CTV_{ganglionnaire\,bas\,risque}$: 50 Gy si pas d'atteinte ganglionnaire (pN0) et 55–60 Gy si atteinte ganglionnaire	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par faisceaux fixes (cinq à sept) ou arcthérapie avec guidage par l'image au moins hebdomadaire	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales ou guidage par l'image au moins hebdomadaire		Radiothérapie adaptative

Figure 4 : Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des tumeurs des glandes salivaires (24).

2.2.3. Complications de la radiothérapie :

A. Aigues :

- Mal de rayon : céphalée, nausée, vomissement, asthénie.
- Radiodermite facio-cervicale.
- Radiomucite :
  - Oropharyngée : dysphagie, dysgueusie
  - Hypopharyngée : douleur à la déglutition
  - Laryngée : œdème : dyspnée laryngé

B. Chroniques :

- Atrophie des glandes salivaires : hyposialie/ asialie
- Complications dentaires : odontonécrose, fractures dentaires
- Ostéonécrose mandibulaire : douleur, dénudation osseuse
- Sclérose cervicale : fibrose SCM
- Trismus
- Radiodermite/ Radiomucite chronique
- Hypothyroïdie biologique
- Cancer radio-induit

2.3. Chimiothérapie :

2.3.1. Objectifs :

- Traitement palliatif (pour la maladie métastatique).
- Amélioration de la survie et qualité de vie en situation métatatique.

2.3.2. Protocoles et modalités :

A. En concomitant à la radiothérapie, en néo-adjuvant, et en adjuvant :

- Pas de preuve d'efficacité (essai en cours : RTOG 1008 - A Randomized Phase II/Phase III Study of Adjuvant Concurrent Radiation and Chemotherapy versus Radiation Alone in Resected High-Risk Malignant Salivary Gland Tumors).

B. En situation métastatique ou rechute inopérable :

- Mono-agent :
  - 5 FU et cisplatine : 10 – 40 % de réponse
  - Paclitaxel, carboplatine : pas d'efficacité
  - Navelbine
- Combinaisons :
  - Navelbine, platine
  - Adriamycine, 5 FU, Cisplatine : 30 – 60 % de réponse dans les ADK et Carcinome adénoïde kystique.
  - Bleomycine, 5 FU, Cisplatine : CME haut grade.

2.4. Hormonothérapie : suppression androgénique (TSA)

- L'identification d'une cible, le récepteur aux androgènes, dans les CGS a permis de nouvelles options de stratégies de traitement pour ce groupe rare de maladies.
- Comme un en fait, une forte positivité pour l'expression des androgènes a été trouvée dans le canal salivaire carcinome et adénocarcinomes.
- Une étude évaluant cette option thérapeutique est en cours : Etude EORTC 1206-HNCG :
  - Il s'agit d'une étude randomisée de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie (CT) par rapport au traitement par suppression androgénique (TSA) chez les patients présentant un cancer des glandes salivaires (CGS) exprimant le récepteur aux androgènes (RA), récidivant et/ou métastatique.
  - Les patients naïfs de chimiothérapie seront randomisés selon un ratio 1:1 lors de leur admission à l'étude pour recevoir le TSA (administration unique de 3,75 mg de triptoréline une fois toutes les 4 semaines + 50 mg de bicalutamide tous les jours, le bicalutamide doit être commencé une semaine avant la triptoréline) ou la chimiothérapie standard.
  - Les patients ayant déjà reçu de la chimiothérapie recevront le TSA.

o L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement, vous serez donc surveiller régulièrement sur le plan clinique et l'imagerie.

2.5. Thérapie ciblée : anti-HER2

- Une approche innovante basée sur une molécule chimère présentée à l'ASCO 2019, laisse entrevoir un possible changement de cap.
- Certaines de ces tumeurs - environ 8 % de l'ensemble des tumeurs salivaires - comme d'autres dans le cancer du sein, surexpriment à leur surface des quantités élevées de protéine HER2, un récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 2, sur lequel le trastuzumab (Herceptine) a montré par le passé son efficacité.
- L'équipe du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York) vient de démontrer l'efficacité d'une molécule associant au trastuzumab, un autre agent connu pour sa cytotoxicité, l'emtansine (T-DM1) qui permet d'agir au cœur même des cellules tumorales.
- L'étude présentée à l'ASCO n'a été conduite que sur une dizaine de patients, des hommes âgés de 36 à 90 ans, tous présentant des tumeurs des glandes salivaires HER2+. Résultat : 90% d'entre eux ont répondu au traitement et pour cinq patients, la réponse est considérée comme complète. Des résultats encourageants qui devront être confirmés par une étude plus large. Un essai clinique est déjà en cours de recrutement (Trial of Ado- Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2 Amplified or Mutant Cancers).

3. Indications :

3.1. Indications de la chirurgie :

3.1.1. Chirurgie de la tumeur :

A. Cancer de la parotide :

- Parotidectomie exploratrice avec repérage premier du nerf facial, examen histologique extemporanée, puis parotidectomie totale ou élargie avec marges de tissu sains en cas de malignité.
- Attitude vis-à-vis du VII : Les données de la littérature concernant l'impact de la conservation ou de la résection du nerf facial d'un point de vue carcinologique sont d'un faible niveau de preuve. La conservation du VII est systématique en l'absence d'envahissement. Le sacrifice est justifié si VII manifestement envahi avec dissection impossible et paralysie faciale préopératoire.
- Si pas de paralysie faciale préopératoire mais atteinte macroscopique du VII, 2 options : sacrifice ou conservation suivie de radiothérapie.

B. Cancer des glandes sous maxillaires :

- Exérèse de la région sous-mandibulaire. Il n'y a pas d'argument pour un sacrifice systématique du nerf lingual, du XII, du rameau mandibulaire du nerf facial.

C. Cancer des glandes salivaires accessoires :

- Exérèse radicale large.

3.1.2. Curage ganglionnaire :

» T2-T4 de haut grade/T4b/ N+ :

- Evidement cervical systématique
- II à V homolatéral
- I à V homolatéral : si cancer des glandes sub-mandibulaires

» T1 de haut grade et T2-T4 de bas grade :

- Evidement cervical optionnel
- II, III homolatéral
- I à III : si cancer des glandes sub-mandibulaires

» Atteinte de la ligne médiane :

- Curage bilatéral (sauf carcinome adénoïde kystique)

3.2. Indications de la radiothérapie externe (24) :

3.2.1. La radiothérapie de la glande parotide :

A. Indications de la radiothérapie adjuvante :

» Taille tumorale de plus de 4 cm (pT3)

» Grade tumoral élevé

» Extension au lobe profond de la glande, voire aux structures de voisinage (pT4)

» Atteinte du nerf facial

» Envahissement ganglionnaire (pN+)

» Présence d'invasion lymphatique, périneurale ou vasculaire

» Résection incomplète (R1) ou des marges infra millimétriques

- Elle n'est en revanche pas indiquée pour les tumeurs bien ou moyennement différenciée, d'autant que le curage ganglionnaire est négatif.

B. Indication d'une radiothérapie exclusive :

» En cas de tumeur inextirpable ou de patients inopérables.

3.2.2. Particularités pour les tumeurs des glandes sous-maxillaires :

- Les indications d'irradiation sont similaires à celles de la glande parotide, mais l'atteinte ganglionnaire est plus fréquente (jusqu'à 44 % des cas), ce qui explique que la radiothérapie concerne plus volontiers les aires ganglionnaires homolatérales. Les aires à risque et à traiter sont les I, II et III.

3.2.3. Particularités pour les tumeurs des glandes salivaires accessoires :

- Le traitement chirurgical est possible, complété si nécessaire d'une radiothérapie postopératoire en cas de tumeur de haut grade ou d'exérèse incomplète. En cas de tumeur inextirpable, une radiothérapie exclusive est retenue. Les tumeurs des glandes salivaires accessoires peuvent dépasser la ligne médiane, dans ce cas, l'irradiation des aires ganglionnaires cervicales est bilatérale.

3.2.4. Cas des adénomes pléomorphes parotidiens récidivants :

- Le traitement de cette tumeur bénigne est la chirurgie.
- Cependant, la récidive est fréquente et la radiothérapie postopératoire peut se discuter dans les cas suivants :

» Envahissement du lobe profond

» Existence de trois récidives avec envahissement du lobe profond

» Tumeur de plus de 5 cm ou si la résection est incomplète

IX. Pronostic :

- Les facteurs pronostiques à considérer pour définir les situations cliniques et les stratégies thérapeutiques sont :
  - o Le stade TNM et la taille tumorale
  - o Les grades histologiques
  - o L'envahissement péri nerveux
  - o La qualité de l'exérèse chirurgicale
- Les facteurs associés à un mauvais pronostic sont :
  - o Haut grade histologique
  - o La taille élevée > 4cm
  - o La résection incomplète
  - o Certaines localisations : glande submandibulaire, lobe profond de la parotide
- Plusieurs études ont porté sur la recherche de marqueurs phénotypiques pronostiques. Aucun de ces marqueurs n'est actuellement reconnu comme consensuels (c-erb2, MUC, c-kit…) sauf KI67 qui permet d'évaluer l'index de prolifération.

X. Surveillance :

- La surveillance est idéalement alternée conjointement par les chirurgiens ORL, oncologues médicaux et radiothérapeutes qui ont participé au bilan et au traitement de la maladie.

1. Objectifs :

» Evaluation du contrôle de la maladie

» Evaluation des séquelles douloureuses et fonctionnelles du traitement et leur prise en charge

» Conséquences psychologiques et leur répercussion sur la qualité de vie

» Prise en charge des effets secondaires et des séquelles

» Aide au sevrage alcoolo-tabagique

» Vérification de l'hygiène dentaire et de la compliance à la fluoroprophylaxie

» Dépistage des deuxièmes localisations ORL et au dépistage des récidives locorégionales et métastatiques.

» Recherche d'une autre localisation tumorale partageant les facteurs de risque alcoolo-tabagiques (essentiellement œsophage et poumon)

» Assurer un suivi nutritionnel (perte de poids, dénutrition, gastrostomie, SNG) en coordination avec une diététicienne.

» Prise en charge de la douleur en coordination avec UTD.

2. Moyens et Rythme :

2.1. Examen clinique :

- Tous les 3 mois pendant 2 ans
- Puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- Puis 1 fois par an

2.2. Surveillance dentaire :

- Régulière : consultation bi-annuelle chez un dentiste pour un patient denté.

2.3. IRM faciale / Scanner cervico-thoracique :

- A 3 mois de la fin des traitements (scanner de référence pour le suivi ultérieur).
- Puis en fonction des résultats de l'examen clinique.

2.4. Dosage de TSH

- 1 fois par an si la thyroïde est dans les champs d'irradiation.

2.5. TEP scanner

- A discuter si doute clinique ou scanographique en cas de récidive tumorale suspectée.

2.6. Surveillance ganglionnaire cervicale avec échographie

- Selon la localisation initiale et les difficultés de surveillance clinique.

XI. Perspectives de recherche clinique :

- Parmi les thèmes abordés dans ce document, plusieurs thèmes continuent de faire l'objet de controverses sur l'interprétation des données, ou présentent des incertitudes et constitueront naturellement les thèmes de recherche prospective :
- La place de l'aspiration à l'aiguille fine, ou cytoponction, dans le diagnostic préopératoire.
- L'imagerie dans le bilan diagnostique et notamment la valeur de l'IRM et de ses nouvelles séquences (qui allongent la durée de l'examen).
- La valeur diagnostique de la conjonction de la ponction cytologique et de l'IRM.
- Caractérisation d'anomalies moléculaires dans les tumeurs des glandes salivaires.
- Les modalités chirurgicales optimales de résection de la tumeur primitive.
- La place de l'analyse extemporanée peropératoire.
- La place du traitement chirurgical des aires ganglionnaires cervicales.
- La place de l'irradiation postopératoire (quelles indications, quelles techniques, quelle place pour la RCMI, irradiation des aires ganglionnaires, hadronthérapie, etc...).
- La place de la chimiothérapie notamment dans le cadre des cancers inopérables ou récidivants.
- Place de la thérapie ciblée par TDM-1 dans les CGS en situation adjuvante (en association avec la radiothérapie), et en situation métastatique (essais cliniques phase II en cours).
- Evaluation de l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie par rapport au traitement par suppression androgénique chez les patient présentant un CGS exprimant le récepteur aux

androgènes, récidivant et/ou métastatique (Essai clinique 1206- HNCG : phase II en cours).

- Les modalités de surveillance et la place de l'imagerie.
- La valeur pronostique et les indications thérapeutiques des différents types histopathologiques

XII. Conclusion :

Les tumeurs malignes des glandes salivaires représentent un ensemble hétérogène de maladies de caractérisation complexe et de fréquence variable. Elles posent en effet, des problèmes diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs. La bonne prise en charge diagnostique et thérapeutique des tumeurs des glandes salivaires nécessite un travail multidisciplinaire. Les progrès réalisés dans la prise en charge et le traitement offrent une chirurgie de plus en plus conservatrice avec des taux de survie sans récidives plus prolongés.

Références :

1. Moatemri R, Belajouza H, Farroukh U, Ommezzine M, Slama A, Ayachi S, et al. « Profil épidémiologique des tumeurs des glandes salivaires dans un CHU tunisien », Rev.Stomatol. Chir. Maxillofac., vol. 109, no 3, p. 148-152, juin 2008, Doi: 10.1016/j.stomax.2008.04.001
2. EDGAR L .FRAZELL.« Clinical aspects of tumors of the major salivary glands », Cancer , no 4, p. 23, 1954.
3. Bradley A Schiff. « Tumeurs des glandes salivaires - Affections de l'oreille, du nez et de la gorge », Édition professionnelle du Manuel MSD , janv. 2021(page web) https://www.msdmanuals.com/fr/professional/affections-de-l-oreille,-du-nez-et-dela-gorge/tumeurs-de-la-t%C3%AAte-et-du-cou/tumeurs-des-glandes-salivaires
4. Kauzman,A., J.C. Tabet, and T.I. Stiharu. Hyalinizing clear cell carcinoma: a case report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod, 2011.112(1): p. e26-34.
5. KUHNEL W. Atlas de poche d'histologie : cytologie, histologie et anatomie microscopique à l'usage des étudiants. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1995.
6. M. H. Ansari. « Salivary Gland Tumors in an Iranian Population: A Retrospective Study of 130 Cases », J.Oral Maxillofac. Surg., vol. 65, no 11, p. 2187-2194, nov. 2007, Doi: 10.1016/j.joms.2006.11.025.
7. Rodríguez Paramás A, Lendoiro Otero C, González García JA, Souviron Encabo R, ScolaYurrita B. « Tumores malignos de la glándula parótida », Acta Otorrinolaringológica Esp., vol. 56, no5, p. 211-214, janv. 2005, Doi: 10.1016/S0001-6519(05)78602-7.
8. De Oliveira FA, Duarte ECB, Taveira CT, Máximo AA, de Aquino ÉC, Alencar R de C, et al. « Salivary Gland Tumor: A Review of 599 Cases in a Brazilian Population », Head NeckPathol., vol. 3, no 4, p. 271-275, déc. 2009, Doi: 10.1007/s12105-009-0139-9.
9. Mahul B. Amin, Stephen B. Edge, Frederick L. Greene, David R. Byrd, Robert K. Brookland, Mary Kay Washington, Jeffrey E. Gershenwald, Carolyn C. Compton, et al. AJCC Cancer Staging Manual 8th ed. 2017, Corr. 3rd printing 2018 Edition. Springer; 8th ed. 2017, Corr. 3rd printing 2018 edition (November 8, 2016)
10. Evrard SM, Meilleroux J, Daniel G, Basset C, Lacoste-Collin L, Vergez S, et al. Use of fluorescent in situ hybridisation in salivary gland cytology: a powerful diagnostic tool. Cytopathology 2017;28:312–20.
11. Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordonez B, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. Am J Surg Pathol 2010;34:599–608.

12. Behboudi A, Enlund F, Winnes M, Andrén Y, Nordkvist A, Leivo I, et al. Molecular classification of mucoepidermoid carcinomas-prognostic significance of the MECT1- MAML2 fusion oncogene. Genes Chromosomes Cancer 2006;45:470–81.

13. Weinreb I, Piscuoglio S, Martelotto LG, Waggott D, Ng CKY, Perez-Ordonez B, et al. Hotspot activating PRKD1 somatic mutations in polymorphous low-grade adenocarcinomas of the salivary glands. Nat Genet 2014;46:1166–9.

14. Persson M, Andrén Y, Mark J, Horlings HM, Persson F, Stenman G. Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:18740–44.

15. Martins C, Fonseca I, Roque L, Pereira T, Ribeiro C, Bullerdiek J, et al. PLAG1 gene alterations in salivary gland pleomorphic adenoma and carcinoma ex-pleomorphic adenoma: a combined study using chromosome banding, in situ hybridization and immunocytochemistry. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc 2005;18: 1048–55.

16. Weinreb I, Zhang L, Tirunagari LMS, Sung YS, Chen C-L, Perez-Ordonez B, et al. Novel PRKD gene rearrangements and variant fusions in cribriform adenocarcinoma of salivary gland origin. Genes Chromosomes Cancer 2014;53:845–56.

17. Antonescu CR, Katabi N, Zhang L, Sung YS, Seethala RR, Jordan RC, et al. EWSR1- ATF1 fusion is a novel and consistent finding in hyalinizing clear-cell carcinoma of salivary gland. Genes Chromosomes Cancer 2011;50:559–70.

18. M. B. Feumi-Jantou. « Imagerie avancée de la parotide », La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale , N° 349 , avril-mai-juin 2017.

19. Société Française de Radiologie , Société Française de Biophysique et de MédecineNucléaire.« Recommandations pour les professionnels de sante Guide du bon usage des examens d'imagerie medicale », 1ère édition , 2005 .

20. Takashima S, Wang J, Takayama F, Momose M, Matsushita T, Kawakami S, et al. « Parotid masses: prediction of malignancy using magnetization transfer and mri imagingfindings », Am. J. Roentgenol., vol. 176, no 6, p. 1577-1584, juin 2001, Doi: 10.2214/ajr.176.6.1761577.

21. S. Espinoza et P. Halimi. « Les éléments clés de l'interprétation de l'IRM des tumeurs parotidiennes », Ann. Fr. Oto-Rhino-Laryngol. Pathol. Cervico-Faciale, vol. 130, no 1, p. 30-36, févr. 2013, Doi: 10.1016/j.aforl.2012.05.009.

22. T. Beale et G. Madani. « Anatomy of the Salivary Glands », Semin. Ultrasound CT MRI, vol. 27, no 6, p. 436-439, déc. 2006, Doi: 10.1053/j. sult.2006.09.001.

23. L. Miranda, Y. Elouaret, T. Meatchi , Hans S, Badoual C. « Classification des tumeurs des glandes salivaires », Ann. Otolaryngol. Chir. Cervico-Faciale, vol. 125, no 6, p. 331-340, déc. 2008, Doi: 10.1016/j.aorl.2008.10.003.

24. Larnaudie A, Marcy PY, Delaby N, et al. Radiotherapy of salivary gland tumours [published online ahead of print, 2021 Dec 14]. Cancer Radiother. 2021; S1278-3218 (21)00201-8. doi:10.1016/j. canrad. 2021.08.012