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
2ème Edition : Janvier 2017
Impression : Imp. El Maârif Al Jadida - Rabat

Auteurs

Abahssain Halima : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Abou Al Jaoud Bouchra : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Acharki Abedlkader : Centre d'oncologie Ryad, Casablanca
Aderdour Lahcen : Service d'ORL, CHU Mohammed VI, Marrakech
Adlouni Sanae : Radiologue, Centre d'Imagerie Al Amal, Marrakech
Afif Mohamed : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Afqir Said : Service d'oncologie médicale, CHU MOHAMMED VI, Oujda
Alj Soumaya : Service de radiologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Aloulou Sophia : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Amaadou 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
Andaloussi Saghir Khalid : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Arifi Samia : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Atrech Loubna : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès

Bakkali Hanae : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Bazine Aziz : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Belbaraka Rhizlaine : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Benbrahim Zineb : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Benchakroun Nadia : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Bendoudou Hanae : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Benhami Meryem : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Benider Abdellatif : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Benjaafar Noureddine : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Bensouda Youssef : Oncologue médical, Centre d'Oncologie Majorelle, Marrakech
Berrada Narjiss : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Bouamama Imane : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd-Casablanca
Bouayad Najoua : Service de Radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Bouchbika Zineb : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Bouhafa Touria : Service de Radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Bouih Abdellatif : Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
Bouih Nawal : Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
Bouras Najib : Clinique spécialisée Menara, Marrakech
Bourhaleb Zohor : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Bourhim Nadia : Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
Boutayeb Saber : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Bouyahia Nezar : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Brahmi Sami Aziz : Service d'oncologie médicale, CHU MOHAMMED VI, Oujda
Bsiss Mohammed Aziz : Service de Médecine Nucléaire, CHU Mohammed VI, Marrakech

Charif Fatine : Centre d'oncologie d'Al Houceima
Chenna Hanane : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Cherif Idrissi El Ganouni Najat : Service de radiologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Cherkaoui Siham : Service d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique, CHU Ibn Rochd, Casablanca.

Daoudi Khaoula : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
De Baere Thierry : Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
Diffaa Azeddine : Service de Gastro-entérologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

El Ayachi Nabil : Diététicien, Nutritionniste
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 – CHU Mohamed VI- Oujda
El Hassani Lalla Kaoutar : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
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 Sanae : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
El Mansouri Aziz : Cabinet d'oncologie, 49, avenue Al Atlas, Agdal, Rabat
El Marjany Mohamed : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
El Mazghi Abderrahmane : Service de Radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
El Mesbahi Omar : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
El Morchid Mohamed : Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
El Mrabet Fatima Zahra : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
El Omrani Abdelhamid : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Errihani Hassan : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat

Fetohi Mohamed : Service d'oncologie médicale, Hôpital militaire Moulay Ismail, Meknès
Filali Dounia : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Finech Benasser : Service de Chirurgie viscérale CHU Mohammed VI, Marrakech

Hadadi Khalid : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Haddad Houssam : Clinique d'oncologie de Tanger
Harif M'hamed : Hôpital Cheikh Khalifa. Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Casablanca
Hassouni Khalid : Service de Radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Hessissen Amine : Clinique Al Farabi, Casablanca
Hijri Fatima Zhra : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès

Ichou Mohamed : Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Inghaouen Hanane : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Iraqi Meryem : Centre d'oncologie AL KAWTAR, Fès
Ismaili Nabil : Service d'oncologie médicale, Hôpital Cheikh Khalifa Ibn Zaid, Université Mohammed VI des sciences de la Santé, Casablanca
Jalil Abdelouahed : Service de chirurgie carcinologique, Institut national d'oncologie, Rabat
Janati Salma : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Jouhadi Hassan : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca

Kahlain Abdelouahed : Cabinet d'oncologie, 296, Bd Med Zerktouni, Casablanca
Kaikani Wafaa : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Kanab Rajae : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Karkouri Mehdi : Service d'anatomo-pathologie, Centre Hospitalier Ibn Rochd, Casablanca
Kebdani Tayeb : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Khalil Jihane : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
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
Krati Khadija : Service de Gastro-entérologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

Lacombe Pascal : Service de radiologie, hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
Lahlimi Fatima Zahra : Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

Loughmari Saida : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Mahfoudi Amal : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Mahmal Lahoucine : Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, 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
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 : Centre d'oncologie d'Oujda
Mezzani Tarik : Service de Radiothérapie, CHU Hassan II, Fès
Moukhlissi Mohamed : Centre d'oncologie d'Oujda
Mrabti Hind : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
Mrani Zentar Alae : Service de radiologie, CHU Mohamed VI, Marrakech

Naceri Sarah : 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 : Service d'ORL, CHU Mohammed VI, Marrakech

Ouahbi Hajar : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Ouali Idrissi Mariem : Service de radiologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Oualla Karima : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
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
Rajouane Ayoub : Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Riahi Idrissi Hind : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Rida Hanane : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Rochdi youssef : Service d'ORL, CHU Mohammed VI, Marrakech

Saadi Imane : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Sahraoui Souha : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Sbitti Yassir : Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Selmaji Imad : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
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
Souadka Amine : Service de chirurgie carcinologique, Institut national d'oncologie, Rabat

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
Tawfiq Nezha : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Tazi El Mehdi : Centre d'oncologie AL KAWTAR, Fès
Tazi Illiass : Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

Toughza Jihane : Hôpital Cheikh Khalifa. Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Casablanca
Ziani Fatima Zahra : : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès

Comité de lecture

Acharki Abdelkader : Centre d'oncologie Ryad, Casablanca

Filali Dounia : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat

Hadadi Khalid : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat

Loughmari Saida : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat

Mellas Nawfal : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès

Ramdani Mohamed : Clinique d'oncologie Anakhil, Rabat

Tahri Ali : Clinique spécialisée Menara, Marrakech

Comité de rédaction

Hadadi Khalid : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat

Tahri Ali : Clinique spécialisée Menara, Marrakech

A la mémoire de Feu
Professeur Kanouni Lamia
et
Docteur
Abderrazak mokaddem

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-Facteurs de carcinogenèse 39
6-Modalités et bilan d'extension des cancers 52
7-Syndromes paranéoplasiques 66
8-Marqueurs tumoraux en cancérologie 76
9-Dépistage et prévention des cancers 85
10-Place de l'anatomie pathologie dans le diagnostic et le traitement des cancers 92
11- L'imagerie medicale dans le diagnostic et la surveillance des cancers 102
12- Applications thérapeutiques de la radiologie interventionnelle en oncologie 114
13-Place de la médecine nucléaire dans le diagnostic et le traitement des cancers 134
14-Psycho-oncologie 147
15 - Cancers : Des approches psychologiques aux différents aspects psychopathologiques 154
16-Les essais cliniques en cancérologie 157
17-Principes et indications de la chirurgie oncologique 164
18-Principes et indications de la Radiothérapie 171
19-Principes et indications de la Curiethérapie 181
20- Les nouvelles techniques de Radiothérapie : principe, technologie et applications cliniques 200
21-Principes et indications de la chimiothérapie 239
22- Principes et indications de l'hormonothérapie 245
23-Principes et indications de la thérapie ciblée 255
24-Principes et indications de l'immunothérapie 261
25-Principes de la stratégie thérapeutique en cancérologie 274
26-La douleur en cancérologie 279
27-Soins palliatifs en cancérologie 309
28-Urgences en cancérologie 334
29-Principes de surveillance en cancérologie 349
30- Alimentation et cancer 354

Deuxième partie : Localisations Cancéreuses

Cancers de la tête et du cou

31-Cancers du nasopharynx..... 371
32-Cancers de la cavité buccale 388
33-Cancers de l'oropharynx 401
34-Cancers de l'hypopharynx.....415
35-Cancers du larynx 422
36-Cancers de la thyroïde 437
37-Cancers des glandes salivaires 451

Préface

La société marocaine de cancérologie remercie vivement les auteurs et les co-auteurs d'avoir participé à cette 2ème édition. L'objectif est d'avoir un continuum d'informations et de stratégies diagnostiques et thérapeutiques basé sur l'évidence based médecine.

Cet ouvrage est le fruit d'un travail réalisé en parfaite symbiose et d'un esprit collégial entre les différents intervenants à l'échelle nationale avec la participation de pratiquement tous les centres publics et privés.

C'est un outil didactique, une référence nationale et internationale, susceptible de nous aider ainsi que les générations futures, à mieux maitriser et améliorer les pratiques, tout en assurant la sécurité des soins prescrits à nos patients, qui attendent de nous l'excellence. D'où la nécessité et l'importance de la concertation multidisciplinaire entre les différents piliers de la cancérologie marocaine.

Sans oublier le rôle initiateur des pionniers de la cancérologie au Maroc à qui nous rendons un grand hommage, pour leurs efforts inestimables, leurs valeureuses contributions à l'évolution et à l'amélioration de la cancérologie au Maroc.

Un grand hommage également à la fondation LALLA SALMA de lutte contre le cancer qui s'est investie par tous les moyens pour lutter contre cette maladie avec l'adoption d'un plan National de prévention et de traitement du cancer.

Nous comptons sur la nouvelle génération pour la continuité. A vos plumes, prenez la relève …

Bureau de la SMC

Avant propos

La société marocaine de Cancérologie (SMC), a reçu des remerciements et des éloges de la part de la communauté des médecins aussi bien nationaux qu'internationaux francophones, concernant la publication en 2013 de la première édition de son manuel de cancérologie qui a vu le jour grâce à l'effort de tout le monde.

Ce manuel qui traite de la cancérologie fondamentale et pratique réunit plus de 900 pages, rédigés par plusieurs auteurs et co-auteurs de différentes spécialités comme le témoigne la diversité de son contenu. Cependant, l'oncologie connait une évolution tellement rapide qu'une référence bibliographique de 3 à 4 ans d'ancienneté devient obsolète.

Dans un temps record et grâce à la mobilisation de tous les auteurs et leurs collaborateurs, cette 2ème édition du manuel vient de voir le jour. Elle a la particularité d'actualiser les chapitres existants mais aussi d'en ajouter d'autres : la curiethérapie, les nouvelles techniques d'irradiation, l'immunothérapie, l'alimentation et cancer et l'approche psychologiques de la maladie cancéreuse. Plus de 130 auteurs ont participé à cet ouvrage, 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 la réussite de ce projet ambitieux.

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

A travers le recueil de plusieurs témoignages et suggestions des cancérologues en particulier, cette 2ème édition est subdivisée en deux tomes pour faciliter sa lecture.

Nous espérons avec l'engagement de vous tous, continuer notre chemin vers l'excellence en réalisant inchaallah une troisième édition quand le besoin sera ressenti en fonction des progrès qui seront observés dans le domaine de la cancérologie.

Bonne lecture

Pr Tahri Ali

Président de la SMC

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 « Vème 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 centre 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, et dans le but d'une amélioration de la qualité des soins des patients cancéreux. Si dans le monde entier, elle existe depuis une quarantaine d'années ; au Maroc, elle ne date que de 12 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 du diplôme. 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 12 ans, 8 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 80 actuellement entre enseignants et spécialistes. Sur le plan universitaire, il faudra retenir l'agrégation de 7 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, le nombre de résidents en formation s'est vu alors augmenté à une quarantaine entre ces trois services. Le service de rabat a été, et est toujours le berceau de l'oncologie médicale Marocaine ; il contribua de manière prépondérante durant ces 12 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 sont répartis dans tout le territoire Marocain exerçant dans les centres régionaux d'oncologie d'Agadir, Oujda, Al Hoceima, Marrakech, Meknès et Tanger. 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 l'adaptation aux guidelines internationaux. 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. 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. Certes, l'oncologie médicale a fait des pas de géant en l'espace bref de 12 ans, mais beaucoup reste à faire pour une spécialité indispensable et incontournable dans le traitement des cancers : création de services indépendants dans les autres CHU (Casablanca, Marrakech), 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. 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 moleculaires 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.

1 - 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

2- 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 antiapoptotiques (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 (G0). 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 d'amplification des acides nucléaires par réaction de PCR (Polymerase Chain Reaction) deviennent maintenant de pratique courante en pathologie diagnostique tumorale, elle peut 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 présence d'une mutation du gène KRAS dans les cancers colorectaux a quant à elle, une valeur prédictive dans la réponse au traitement par les anti-EGFR.

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, 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...)
- 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.

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 déscriptives comparatives avec une autre population.

B- Méthodes

1- Recueil des données

Ce receuil 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 rapporté 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.

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 se 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) 2008-2012 (1), le cancer du sein représente 35,8% des cancers de la femme et le cancer du col vient en 2ème avec 11,2%, de même chez les hommes le cancer du poumon vient en premier, il représente 23% de l'ensemble des cancers de l'homme suivi du cancer de la prostate qui représente 12,6%.

b- Incidence:

Elle concerne le nombre de cancers observés chaque année rapporté 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 chez l'homme est de 138,5 nouveaux cas par 100.000 habitants, et de 143,1 chez la femme (1).

Ces chiffres d'incidence sont comparables à ceux observés dans les différents registres du Maghreb (l'incidence est de 102,5 chez l'homme et 122,2 chez la femme en Algérie, 133,2 chez l'homme et de 101,4 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 541 chez l'homme et 411,6 chez la femme aux USA et 376,1 chez l'homme et 251,9 chez la femme en France)(1-5).

c- Prévalence

Elle a un Intérêt pour quantifier les besoins de soins liés aux pathologies chroniques, mais peu de résultats concernant la prévalence ont été publiés.

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), 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'éstimation 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 233,8/100,000 hommes versus 149,5/100,000 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)

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 necéssitent la résection Récto-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

- **GPHR cancer sein:**

Selon le dernier RCGC, l'incidence du cancer du sein est de 49,5, ce chiffre reste toutefois plus faible à celui observé dans les pays à haut niveau de vie comme la France (l'incidence standarisée est de 101,05) et les Etats Unis où les taux d'incidence sont les plus élevés (l'incidence standarisée est de 124) (1, 3, 4).

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. (7)

- **GPHR cancer col utérin:**

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme selon RCGC. L'incidence standarisée enregistrée est de 16,3 , elle est plus faible comparée à l'Algérie (20,2), par contre elle est plus élevée en comparaison avec la tunisie (5,4), la France (7,1), Canada (7,7) ou USA (8,1) (1, 3-5, 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.

- **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

- **GPHR cancer poumon**

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

- **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 joue un role 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'interet 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 grace aux études épidémiologiques que plusieurs pays ont lancé des plans cancer. Le Maroc aussi s'inscrit dans ce cadre par la plan élaboré entre 2010-2019 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 permettera 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 (9).

Les auteurs (9) soulignent que l'administration Americaine 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. (9)

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.

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 mise en place de l'Initiative « Hôpital Sans Tabac», la mise en oeuvre de l'initiative « Collège, Lycée et Entreprise Sans Tabac » l'Evaluation de l'ampleur du tabagisme à 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, interdire la conduite en état d'ébriété et aider les alcooliques à arrêter par des professionnels de santé. Au Maroc la construction recemment d'un nouveau centre d'addictologie à Casablanca permettera d'évoluer dans ce sens.

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 proumouvoir 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.

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

e- Lutte contre les cancers professionnels

Elle consiste en l'information des employés sur le risque du métier, l'éducation professionnelle et surtout la reconnaîssance du risque professionnel par les responsables et le prévenir.

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 oeuvre 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…)

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 etre 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 tarvers 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.

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- Registre des cancers du Grand Casablanca, 2008-2012, Edition 2016

2- Registre des cancers Nord-Tunisie : 1999 – 2003

3- SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. National Cancer Institute

4- Belot A et al. Incidence et mortalité des cancers en France durant la période 1980-2005. Revue d'épidémiologie et de santé Publique 2008 ; 56 : 159-175

5- Registre des cancer d'Oran(Algérie), 13ème rapport Mars 2006, Résultats 1996-2005

6- 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.)

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

8- Cancer Incidence in Canada 2003-2004. Second edition

9- Steven A. Schroeder, M. D. , and Kenneth E. Warner, Ph. D. Don't Forget Tobacco N Engl J Med 2010; 363:201-204July 15, 2010)

Les facteurs de la carcinogenèse

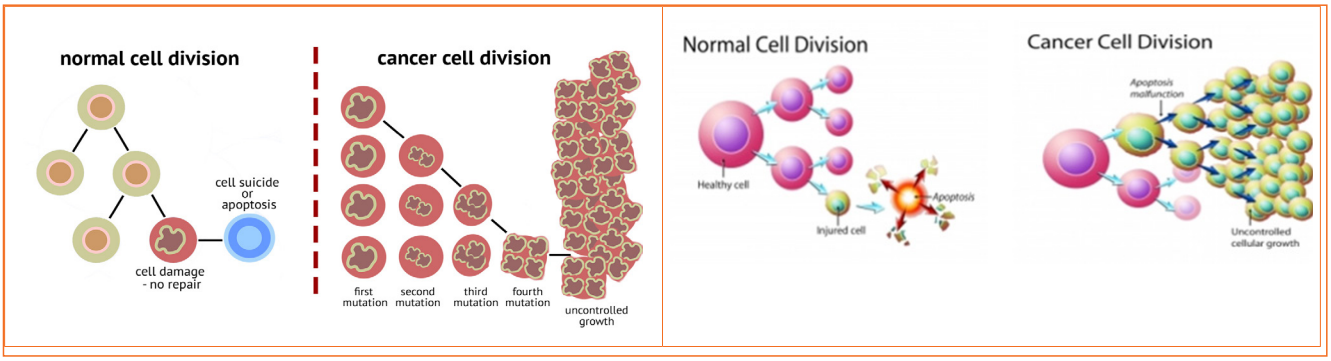
T. Kebdani1, K. Hadadi2, H. Sifat2, H. Chenna1, H. Mansouri2, N. Benjaafar1, B. K. El Gueddari3

1- Service de radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
2- Service de radiothérapie, hopital militaire Mohammed V, Rabat
3- Service de radiothérapie, Hôpital Cheikh Zaied, Rabat

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. Ces cellules 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 pour lesquelles certaines cellules d'un organisme adoptent un comportement anormal caractérisé par une indépendance vis-à-vis des signaux qui stimulent normalement la prolifération cellulaire ; une insensibilité aux signaux et mécanismes anti-prolifératifs ; une capacité proliférative qui n'est plus limitée (croissance à l'infini) ; la disparition du phénomène d'apoptose ; une capacité anormale à susciter l'angiogénèse ; et l'acquisition d'un pouvoir invasif et de production de métastase.
- Les nouvelles cellules résultantes, dites cancéreuses ou tumorales peuvent former une tumeur maligne (un néoplasme) ou se propager à travers le corps.
- Les facteurs de risques sont internes (génome, mutation), induction par un agent infectieux, et/ou externes (alimentation, exposition à des substances cancérigènes ou à des conditions telles que l'irradiation). Des facteurs hormonaux, épigénétiques et psychosomatiques sont possibles. 90 à 95 % des cas de cancers ne sont pas attribuables à des mutations génétiques.
- Durant les dernières décennies, plusieurs types de cancers semblent en augmentation, si dans certains cas cette progression est facilement liée à des facteurs de risque identifiés (tabac, alcool, polluants industriels reconnus cancérigènes, obésité, sédentarité, exposition au soleil) dans certains cas il est difficile d'attribuer à des facteurs précis l'augmentation observée. L'amélioration des outils de diagnostic et le vieillissement de la population explique une part importante de la progression de l'incidence de certains cancers.
- C'est une maladie universelle, touchant à des degrés divers, tous les âges et toutes les populations.
- Le cancer est une maladie plurifactorielle, à latence longue, dont le pronostic reste sombre mais qui peut en grande partie être évitée.
- C'est un problème de santé publique : (OMS - World Cancer Report 2014)
  - » 14,1 M nouveaux cas en 2012, plus de la moitié se voient dans les pays en voie de développement (Afrique, Asie, Amérique centrale et du sud).
  - » 8,2 M de décès en 2012, plus de 70% est enregistrée dans les pays en voie de développement. Environ 1 décès /5 est dû au cancer du poumon.
  - » Il est attendu que le nombre de nouveaux cas de cancer va augmenter de 70% durant les deux prochaines décennies

- 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)

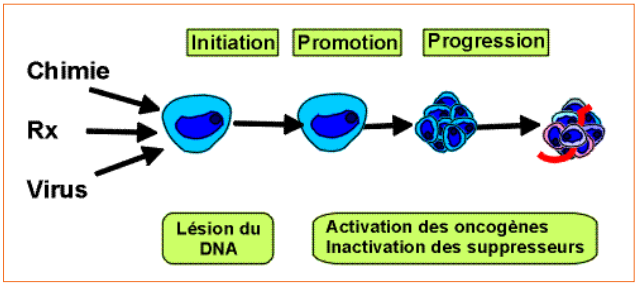
♦ L'ADN est altéré par un cancérogène génotoxique dit initiateur. C'est un phénomène irréversible. Les cellules endommagées (initiées) échappent au contrôle normal de division cellulaire. Les agents génotoxiques initiateurs peuvent être chimiques (les plus nombreux), biologiques (virus, parasites) ou physiques (radiations ionisantes, UV) ;

2 - La promotion : (facteurs endogènes)

♦ Phénomène potentiellement réversible qui ne résulte pas de la modification de l'ADN (processus épigénétique). Un promoteur de carcinogenèse stimule le développement de cellules initiées agissant préférentiellement sur certains tissus, et le plus souvent s'il est administré de façon répétée pendant une longue durée.

3- La progression :

♦ Etape 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.

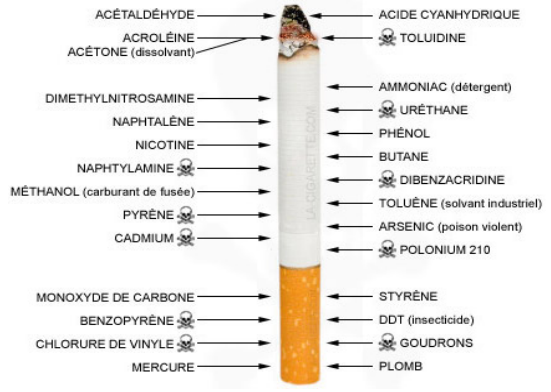
◗ Le tabagisme passif :

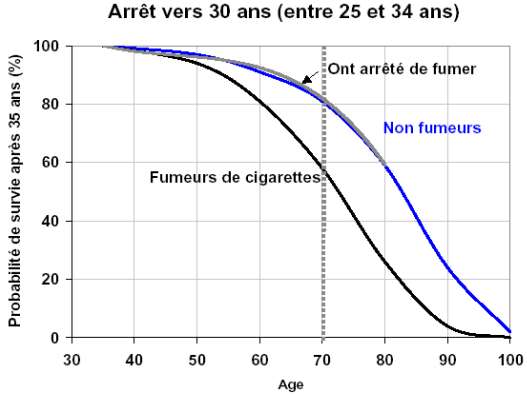
Le tabagisme passif est défini comme l'exposition à la fumée de tabac dans son environnement. Même s'ils sont moins élevés que pour le fumeur actif, ses dangers sont prouvés et largement reconnus : chaque année dans le monde, plus de 630 000 décès y sont imputables, selon l'OMS.

Les enfants de fumeurs y sont particulièrement exposés.

➜ le sevrage tabagique, toujours bénéfique :

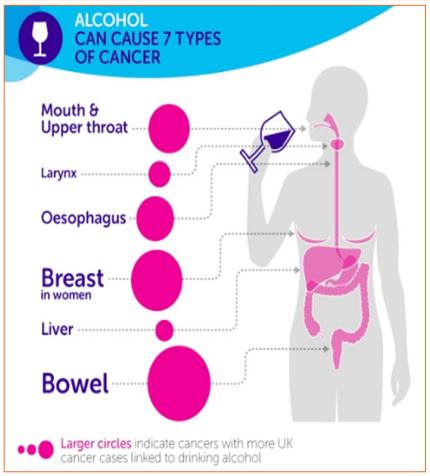
- Il existe toujours un bénéfice à l'arrêt du tabac, quels que soient l'âge du patient, la durée et l'importance de sa consommation de tabac. Ce gain s'avère d'autant plus important que le sevrage tabagique intervient tôt. Une étude a ainsi estimé, en moyenne, le gain d'espérance de vie à 3 ans chez 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. [Wynder EL. The epidemiology of cancers of the upper alimentary and upper respiratory tracts. Laryngoscope 1978;88(1 Pt 2, Suppl 8): 50–51.]





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 études cas contrôle 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 p**ires 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 pour cent du risque de cancer du sein chez les femmes.
- Les s**ucres raffinés** ont tendance à augmenter rapidement les niveaux d'insuline et à accélérer la croissance des cellules cancéreuses.
- Les a**liments conventionnels** sont dans 98 pour cent 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 **graisse 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: conditions de conservation :
  - » Contamination par des aflatoxines et cancer du foie
  - » Aliments conservés par salaison et nitrates/ nitrites (cancer de l'estomac, oesophage)
- 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)
- Cancers hormono-dépendants:
  - » sein, endomètre, ovaire, prostate
- Cancer du sein :
  - » puberté précoce (<12 ans)
  - » nulliparité
  - » âge tardif à la première grossesse (>30 ans)
  - » Infertilité
  - » absence d'allaitement
  - » ménopause tardive (>55 ans)

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.

» Facteur de l'irradiation,

» Nature du rayonnement,

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.

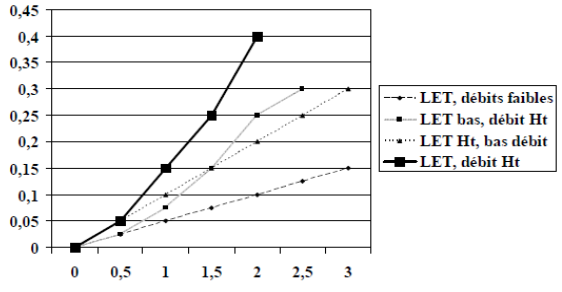
» L'adjonction d'autres facteurs, chimiques en particulier.

❒ 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 développement. Pour les pays dits « développés », 7 % des cancers seraient causés par des agents infectieux [Martel, C. (2012) Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncology 2012; 13: 607-15]

• Virus

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

• Bactéries

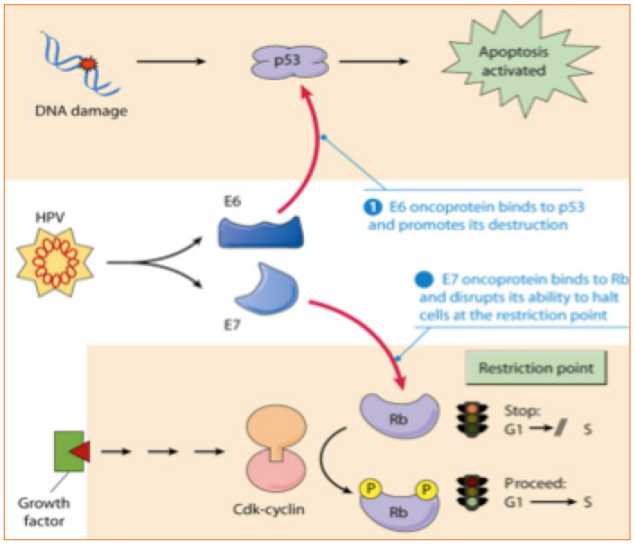
Helicobacter pylori (cancer gastrique, lymphome du MALT)

• Parasites

Schistosomes : Parasitose à bilharzies (cancer de vessie),

❒ Virus du Papillome Humain :

- Lié aux cancers du col utérin, de la vulve, du vagin, du penis, 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 ôte et produit des oncoprotéines dont les plus importantes sont E5, E6,et E7.



- Difficulté d'assurer une vaccination efficace : actuellement on ne dispose de vaccin que 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.

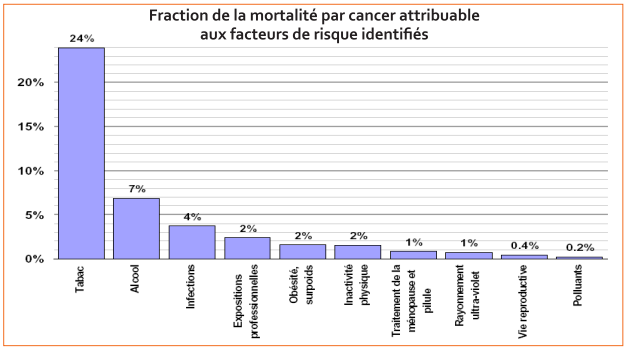
Carcinogènes viraux : homme

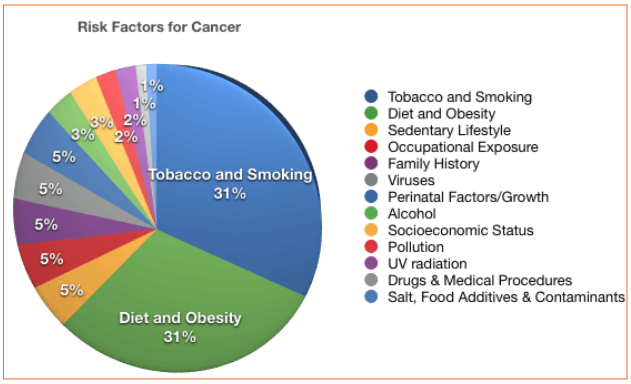
Famille	Type	Cancer	Cofacteurs
Hepadnavirus	HBV	Hépatome	Aflatoxine Alcool
Herpes	EBV	Burkitt UCNT LA immunoblastique	Paludisme Nitrosamines Déficit immun
HPV	16,18,33,39 5,8,17	Anogénit. Peau	? UV, génétique
Retrovirus	HTLV-1	T Cell LA	

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.

Exp :

- ♦ Cancer de la prostate : les androgènes
- ♦ Cancerdelathyroïde:hyperthyréostimulinémie (TSh) prolongée secondaire à une hypothyroïdie.
- ♦ Cancer du sein et de l'endomètre : terrain d'hyperoestrogénie.

- A l'inverse, une privation hormonale peut avoir un rôle oncogène

Exp : 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.

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 - Mecanismes generaux de la proliferation cellulaire Normale et tumorale :

Normalement 2 catégories de gènes régulateurs: stimulants et inhibant. Le processus cancéreux résulte d'un déséquilibre entre l'action des 2 types de gènes soit par :

- Amplification ou hyperactivation d'un gène stimulant : mécanisme à effet dominant:
  - ♦ Une seule des 2 copies géniques a besoin d'être modifiée.
  - ♦ Gène altéré= oncogène et son allèle normale= proto-oncogène.
- Inactivation d'un gène inhibant: à effet récessif:
  - ♦ Les 2 allèles doivent être inactivés pour libérer la cellule de l'inhibition.
  - ♦ Gène perdu = anti-oncogène ou gène suppresseur de la tumeur.

VI- Prévention

A - Prévention primaire :

1. Connaissance des FDR :

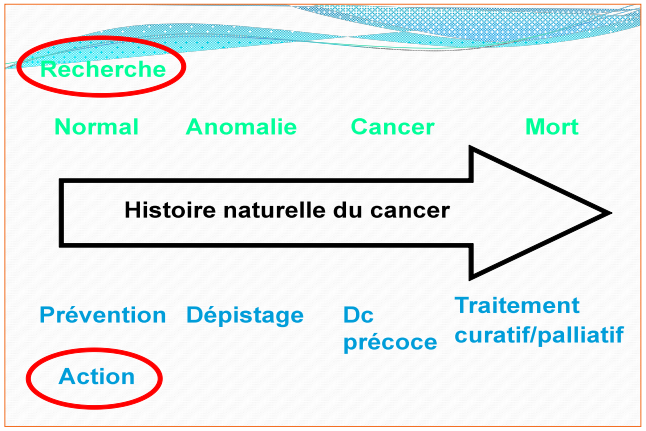
- recherche épidémiologique étiologique

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
    - s Problème : Femmes jeunes
    - s Dépistage génétique
  - » Col utérin
  - » Autres
    - s Diagnostic précoce
  - » Education :
    - s Médecins
    - s Personnels de santé
    - s Population dans son ensemble



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 du 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.

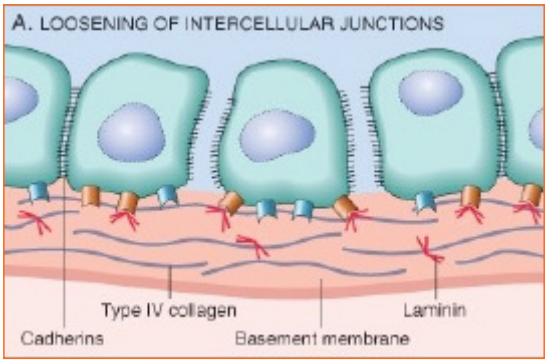
Les cellules tumorales peuvent envahir les vaisseaux (veines ou lymphatiques) ou les gaines nerveuses (cancer de la prostate, en particulier). Leur migration le long de ces axes peut être à l'origine de foyers tumoraux accessoires, formant des masses multiples dans l'organe intéressé.

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)

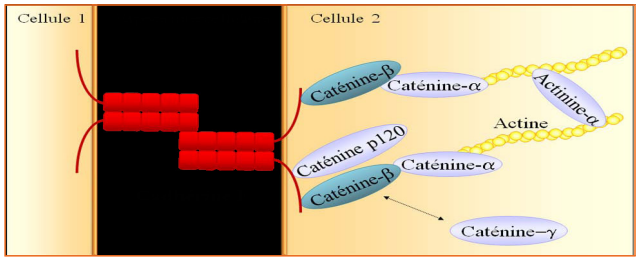


A. Perte des jonctions intercellulaires

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

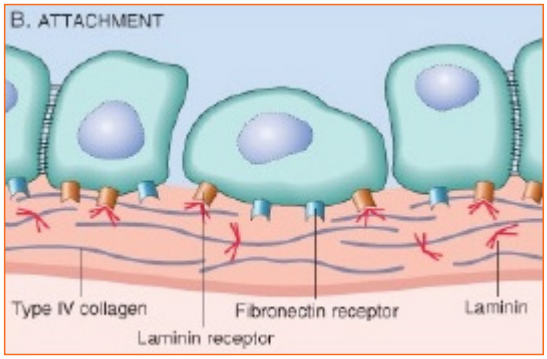
Les cadhérines font partie de la superfamille des CAM (Cell adhesion molecules). La cadhérine E (E pour épithéliale) est une glycoprotéine transmembranaire, impliquée dans l'adhésion intercellulaire et s'oppose donc à la mobilité cellulaire, à l'invasion et à la métastase. C'est ainsi qu'elle est considérée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

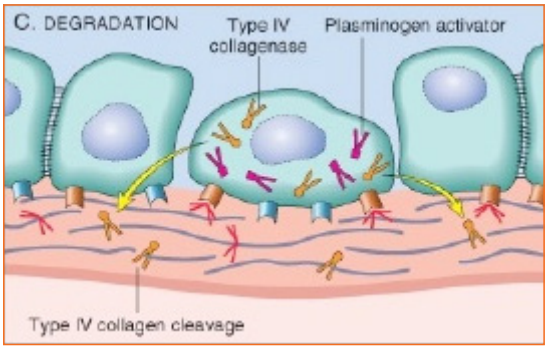


B. Attachement

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)

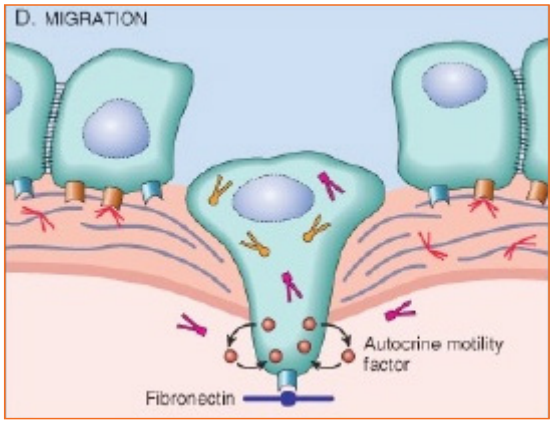


C. Dégradation

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.

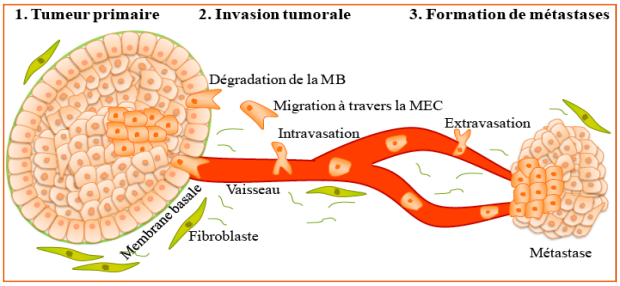


Schéma général de la progression métastatique.
(D'après Peinado et al, 2007).

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, de 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 meilleur 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%.

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 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, pendent 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, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique, et en cas de choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitement conservateur ou mastectomie, traitement néo-adjuvant) (recommandations de la Haute Autorité de Santé en France).

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 métabolique, 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 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-FluoroDéoxyGlucose 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.

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.

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

b1- Extension ganglionnaire

La TEP-FDG 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.
  - 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.
- **Lymphome :** Indication pour le bilan d'extension initial des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens (LNH agressifs, LNH folliculaires).
- **Cancer des VADS** : Indication Chez les patients ayant une maladie localement avancée (Stade III ou IV) 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 en complément du TDM et/ou de l'echoendoscopie, chez les malades potentiellement opérables, résécables et sans métastases.
- **Cancers colorectal :** Le Pet-scan est recommandé 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 sein :** Indication optionnelle pour les stades localement avancées ou métastatiques lorsque le bilan conventionnel est incertain ou suspect.

- **Cancer du col :** Le Pet scan est le meilleur moyen d'imagerie pour évaluer l'atteinte ganglionnaire extrapelvienne et les métastases osseuses. Il est recommandé pour les stades localement avancés (IB2 et plus de la FIGO).
- **Mélanome :** Indication pour la détection des métastases extra ganglionnaires chez les malades avec des stades avancés.

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 histopatologiques 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. 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
2. 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.
3. Cancer du poumon, Bilan initial, collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'inca, Boulogne-Billancourt, juin 2011.
4. 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.
5. Choi J. Imaging of hepatic metastases .Cancer Control 2006; 13 (1): 6–12.
6. Costes V, Guyetant S. (Consulté le 2 février 2012). Histoire naturelle du cancer. Chapitre 9, 2005.
7. Daly-schveitzer N, Cancérologie clinique, Paris, Masson, 1998.
8. 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
9. 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
10. Groheux D, Moretti J.L. Indications TEP-TDM dans le cancer du sein. Réalités en Gynécologie Obstétrique 2009 ; 41 Novembre/Décembre.
11. 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.
12. 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
13. Laurent v, Olivier P. Imagerie et TEP scanner dans les cancers du tube digestif. J Radial 2008; 89:413-39.
14. 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.
15. Maunoury C, Halimi P. Imagerie radiologique et TEP scanner dans les cancers ORL. 2008 ; 89 :403-12.
16. Méjean A, Lebret T. Diffusion métastatique, angiogenèse et métastasogenèse .Progrès en urologie 2010 ; 20 Suppl. 1 : 56-60.
17. 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
18. NCCN Practice Guidelines Narrative Summary. PET and PET/CT. 2013
19. National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology.2016.
20. Peinado H-C, Portillo F & Cano A. 2004c. Transcriptional regulation of cadherins during development and carcinogenesis. International Journal of Developmental Biology, 48, 365-375.

21. Poupon MF. Biologie des cancers. Paris, Ellipses, 1991, 135-149.
22. Poupon MF. Biologie des métastases des cancers. Bulletin du Cancer 2006; 93:165-74.
23. Poupon MF. La métastase des cancers. Bulletin du Cancer 1995 ; suppl. 2 : 93-100
24. Radvanyi F. Evénement moléculaires impliqués dans le processus métastatique. Progrès en Urologie 2008, Suppl. 7, S167–S172.
25. Scotté F, Colonna P, Andrieu J-M. Cancérologie. Paris, Ellipses, 2002, chapitre 1et2
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.

Les syndromes paranéoplasiques

FZ. Elmrabet, M. Benhami , H. Ouahbi, FZ. Ziani , N. Bouyahia , Z. Benbrahim , S. Arifi , N. Mellas

Service d'oncologie médicale, CHU HASSAN II, Fès.

Introduction

Les syndromes paranéoplasiques sont définis par un ensemble de signes et symptômes secondaires associés à une néoplasie, indépendamment de la localisation primaire de celle-ci ou de ses métastases.

Les syndromes paranéoplasiques ou ectopiques sont la conséquence d'une production hormonale aberrante, ou de substances à effet hormonal, par la tumeur.

La connaissance des complications paranéoplasiques est utile pour le diagnostic précoce de la tumeur et pour évaluer le pronostic du patient.

Les données sur la fréquence des syndromes paranéoplasiques varient entre 2 et 15% des patients cancéreux [1, 2]. Les cancers bronchiques et mammaires ainsi que les tumeurs digestives comptent parmi les tumeurs les plus fréquemment associées à un SPN.

Nous présentons la majorité des syndromes paranéoplasiques décrits jusqu'à présent. Nous discutons leur prévalence, leur diagnostic clinique et biologique, et leur prise en charge.

I- Syndromes paranéoplasiques endocriniens :

A- Syndrome biologique paranéoplasique endocrinien :

a- Hypercalcémie :

Décrite 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, hypernéphrome) et hématologiques (myélome multiple).

L'hypercalcémie se traduit cliniquement par une polyurie (diabète calcique) et des troubles neurologiques secondaires à la déshydratation (confusion, irritabilité).

Elle se complique souvent de lithiases rénales.

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.15 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 pamidronate, un bisphosphonate administré par voie intraveineuse (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 pulmo-

naire, une tumeur primitive neuroectodermique, le rhabdomyosarcome métastatique, ou les tumeurs pancréatiques (7).

Le traitement de l'hypercalcémie relève, en aigu, de l'hyperhydration, de l'administration de diurétiques de l'anse de Henlé (furosémide) et de calcitonine (8).

L'administration intraveineuse de corticoïdes est particulièrement efficace dans le cadre de l'hypersécrétion de 1,25dihydroxyvitamine D dans les maladies lymphoprolifératives. L'utilisation des bisphosphonates est courante dans l'hypercalcémie maligne.

Le pamidronate (60 à 90 mg en perfusion) s'est montré particulièrement efficace dans la prévention des complications osseuses, avec amélioration de la survie chez les patients avec myélome multiple et cancer du sein.

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 la bigIGFII (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 diazoxidehydrochlorothiazide ou de glucagon (9).

Quelques tumeurs hypersécrétant 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).

Il 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 un épaississement velouté de peau hyper pigmentée atteignant en prédilection les régions du cou, des aisselles et inguinales. Les lésions peuvent également atteindre les lèvres et les muqueuses des joues (Figure N° 1).

Le principe thérapeutique consiste dans le traitement de la tumeur primaire. Un traitement symptomatique topique local ou systémique peut soulager le prurit (22- 23).



Figure N°1 : Acanthosis nigricans

b- Dermatomyosite

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 fait appel à l'utilisation de la corticothérapie, des immunosuppresseurs et des 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).

c. Erythrodermie paranéoplasique :

Les érythrodermies 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).

d. Le syndrome de sweet :

Ce syndrome survient chez 20% de patient atteint 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 accompagnée de fièvre, d'un syndrome inflammatoire. Elle se caractérisée 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 minimal change, 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 leurs diagnostics se fait souvent après celui de la tumeur primitive ; Leurs traitements 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]. L'anticorps 17–109 est présent chez tous ces patients.

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 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'Hogkin. 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 (54).

Conclusion

Les syndromes paranéoplasiques peuvent précéder, apparaître simultanément ou après la découverte et le traitement d'une tumeur.

Bien qu'un syndrome paranéoplasique n'apparaisse que chez une minorité des patients cancéreux (estimation maximale de 15% leur reconnaissance a parfois une grande importance pour permettre un diagnostic précoce.

Le concept de syndrome paranéoplasique a connu un vif succès et reste d'actualité malgré l'imprécision de ses limites. En effet, à côté de l'extension locorégionale ou métastatique du cancer, la constatation de manifestations à distance, générales, systémiques ou focalisées sur un organe non atteint par le processus prolifératif cellulaire a attiré de longue date l'attention des cliniciens, entraîné leur perplexité et suscité leur réflexion. Mécanismes auto-immuns ? Productions hormonales ? Sécrétions de cytokines ? Nombreux sont les mécanismes supposés mais rares sont ceux qui sont identifiés. Il est donc stimulant pour la recherche d'essayer de mieux comprendre la genèse des manifestations pathologiques constatées dans l'espoir de retombées thérapeutiques efficaces.

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- Erdmann H. Paraneoplastische Syndrome. Onkologie 1984;7 (Suppl. 1): 46–54.

9- 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

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

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

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

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

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

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

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

17- 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.

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

19- 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.

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

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

22- 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.

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

24- 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.

25- 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.

26- 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.

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

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

29- 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.

30- 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.

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

32- 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.

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

34- 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.

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

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

37- 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.

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

39- 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.

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

41- 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.

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

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

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

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

46- 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.

47- 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.

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

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

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

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

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

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

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

Les marqueurs tumoraux en cancérologie

A. El Omrani, M. Khouchani, R. Belbaraka, A. Tahri
Service D'oncologie Radiothérapie, CHU Mohamed VI - Marrakech

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 ou une progression tumorale.

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-jones dans 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'hyper expression de certains oncogènes.

C- Nature et classification

La majorité des marqueurs tumoraux sont des protéines ou des glycoprotéines. Ils peuvent être classés selon leurs 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 (bHCG, 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 la 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)

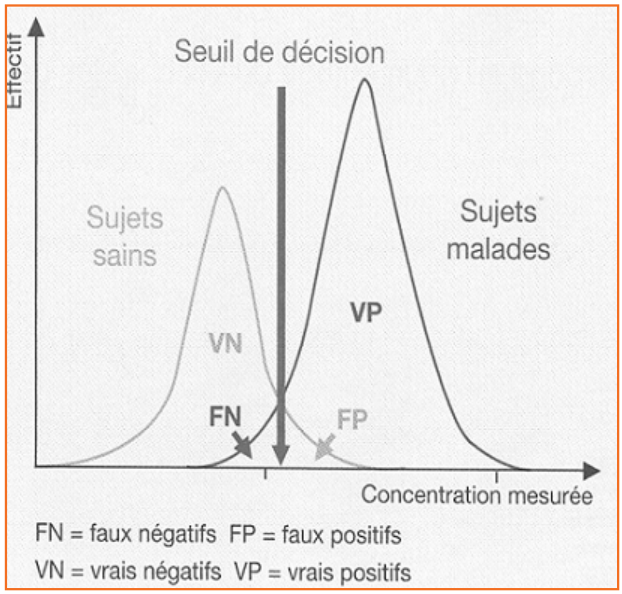


Fig 1 : variabilité biologique d'un MT

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)

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)

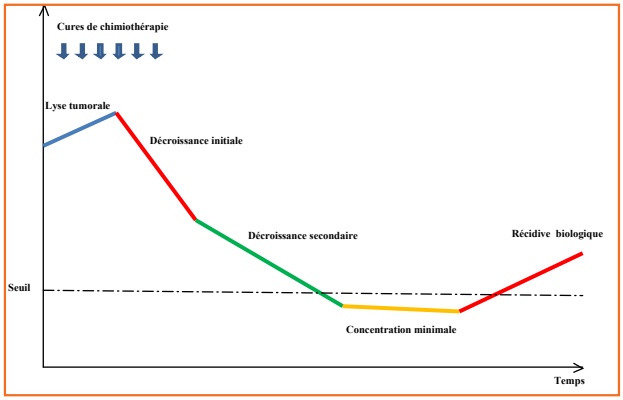


Fig 2: Profil de la cinétique d'un MT sous chimiothérapie

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 (le médecin propose et le patient clairement informé accepte ou refuse)

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 des 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

- PSA et cancer de la prostate (avec le TR, la vélocité du PSA, ...)
- 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
- L'hépatocarcinome chez un patient cirrhotique : AFP

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 100 ng/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 du 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 : **< 35 ng/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 180kDa 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 : **< 5 ng/ml**

- La demi-vie **: 2 à 8 jours.**
- Se et Sp **:** élévation non spécifique jusqu'à 12 à 15ng/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 du cancer colorectal mais il a un intérêt pronostique ainsi que dans d'évaluation de la réponse au traitement et la détection précoce des rechutes

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 : pas d'intérêt dans le dépistage ni le diagnostic mais il permet le suivi thérapeutique.

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 : < 10 mUI/ml
- La demi-vie plasmatique du bHCG 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: le dosage d'AFP est recommandé pour le dépistage d'hépatocarcinome, en association avec l'échographie du foie, chez les patients à risque (hépatite B ou C chronique, hémochromatose avec cirrhose hépatique). Il permet aussi de suivre l'efficacité du traitement.

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 2,5 ng/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.

Calcitonine

- Nature : hormone polypeptedique de moins de 5 kDa, 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 :<10pg/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.

Thyroglobuline

- Nature : Glycoprotéine.
- Indication : cancers folliculaires et papillaires de la thyroïde
- Valeur de référence : <25ng/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 γ enolase
- Indication : Carcinomes bronchiques à petites cellules
- Valeur de référence < 12.5ng/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, permet aux cliniciens d'identifier un groupe à haut risque de maladie métastatique et d'indiquer des traitements adjuvants. L'énumération des CTC dans certains cancers (sein, colon, prostate) serait un marqueur de la réponse tumorale

La découverte des bio marqueurs moléculaires associés à des anomalies de régulation, de prolifération et de la mort cellulaire (oncogènes, récepteurs de facteurs de croissance, ou d'angiogenèse...) a permis d'identifier d'autres classes thérapeutiques et d'autres facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement :

- 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

Cette nouvelle approche vise à améliorer la qualité des soins et à éviter les traitements inutiles et également d'anticiper l'évolution probable de la maladie.

V- Recommandations et bonnes pratiques :

Le dosage des marqueurs biologiques est devenu une prescription clinique courante. La difficulté que pose 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 a un impact médico économique 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 para cliniques. L'apport des MT reste limité dans le dépistage et le diagnostic des pathologies malignes, néanmoins ils trouvent tout leur intérêt dans l'évaluation du traitement et dans le suivi post thérapeutique.

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	ACE cyphra21-1	+ 	0 	+ 	+++ 	Idem
	CPC	NSE	+	+	++	+++	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	AFP HCG LDH	++	++	+++	+++	Idem
	séminome	HCG	++	++	+++	+++	grossesse

Références Bibliographies

1. American society of clinical oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J clin oncol . 1996 ; 14/10 : 2843-2877

2. B. You : Principaux marqueurs circulants utilisables en cancérologie. Oncomagazine - trimestriel décembre 2007 - vol. 1 – n° ¾

3. Cahier de formation biologie medicale : les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides nr 32; 2005

4. D Bellet : Utilisation raisonnée des marqueurs tumoraux. Akos encyclopédie pratique de médecine 2-0120

5. J. M. Riedinger ; N. Eche2 : cinétique des marqueurs tumoraux au quotidien : Mises en situation. Spectra biologie n° 152 ; mai 2006

6. J.M. Riedinger, A.S. Gauchez : les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein, observations, recommandations, perspectives, médecine nucléaire - imagerie fonctionnelle et métabolique - 2002 - vol.26 - n°1

7. M. Bernardeaumozer, s. Chaussade : Place des marqueurs en Cancérologie digestive

8. N. Eche, M.F. Pichon, V. Quillien, G. Gory-Delabaere g Et al. [standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal Cancer]. Bull cancer 2001 ; 88 : 1177-206

9. P. S. Frenette, M.P. Thirlwell, J.S. Shuster. The diagnostic value of ca 27-29, ca 15-3, mucin-like carcinoma antigen, Carcinoembryonic antigen and ca 19-9 in breast and gastrointestinal malignancies. Tumour biol 1994 ; 15 : 247-54.

10. Y. Humblet : Intérêt de quelques marqueurs tumoraux. Louvain med.121: 328-331, 2002.

Dépistage et prévention des cancers

M. Moukhlissi1, N. Benchakroun2, A. Benider2, Z. Bouchbika2, H. Jouhadi2, N. Tawfiq2, S. Sahraoui2

Centre d'oncologie -Oujda-

2Centre de Radiothérapie et d'Oncologie CHU Ibn Rochd- Casablanca

Définitions

Le dépistage est une démarche qui vise à détecter, au plus tôt, en l'absence de symptômes, des lésions susceptibles d'être cancéreuses ou d'évoluer vers un cancer. Alan S. Morrison dans la seconde édition de son ouvrage «Screening in chronic disease» : a défini 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».

Le dépistage est différent du diagnostic dans lequel les examens sont réalisés en raison de symptômes (ou d'un test de dépistage positif) en vue d'un traitement.

L'intérêt du dépistage est de pouvoir ainsi détecter plus précocement un cancer, de mieux soigner le patient et de limiter la lourdeur des traitements et des séquelles éventuelles. Il est aujourd'hui possible de dépister ou de détecter précocement certains cancers. Parce que les individus ciblés par un dépistage sont asymptomatiques de leur condition, le dépistage est une prévention secondaire. Les principes du dépistage sont souvent discutés en utilisant les critères proposés il y a plus de 40 ans par Wilson et Junger, ces critères sont ceux adoptés par l'OMS (1, 2).

1) La maladie constitue une menace grave pour la santé publique

2) L'histoire naturelle de la maladie est connue

3) Il existe des recommandations fondées sur des preuves permettant de déterminer quelles personnes devraient recevoir d'autres services d'investigation diagnostique et/ou des traitements ainsi que les choix qui s'offrent à elles.

4) Les patients atteints de la maladie peuvent recevoir un traitement ou une intervention qui améliore leur survie ou leur qualité de vie par rapport à l'absence de dépistage.

5) Il existe une épreuve ou un examen de dépistage efficace : simple à mettre en oeuvre, fiable, reproductible et valide.

6) L'épreuve utilisée et le programme de dépistage sont acceptables pour la population, simple et facile à exécuter, le moins invasif possible, sans danger, facilement réalisable

7) Les avantages globaux du programme de dépistage éclipsent les effets nocifs possibles associés à sa mise en œuvre.

8) Le personnel et les installations nécessaires pour recrutement, les tests, le diagnostic, le suivi, le traitement et la gestion des programmes sont disponibles.

9) 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.

10) La recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

- La maladie étudiée doit présenter un problème majeur de santé publique
- L'histoire naturelle de la maladie doit être connue
- Une technique diagnostique doit permettre de visualiser le stade précoce de la maladie

- Les résultats du traitement à un stade précoce de la maladie doivent être supérieurs à ceux obtenus à un stade avancé
- La sensibilité et la spécificité du test de dépistage doivent être optimales
- Le test de dépistage doit être acceptable pour la population
- Les moyens pour le diagnostic et le traitement des anomalies découvertes dans le cadre du dépistage doivent être acceptables
- Le test de dépistage doit pouvoir être répété à intervalle régulier si nécessaire
- Les nuisances physiques et psychologiques engendrées par le dépistage doivent être inférieures aux bénéfices attendus
- Le coût économique d'un programme de dépistage doit être compensé par les bénéfices attendus

I- Principes liés à la pathologie dépistée et au test (1, 3)

Ne sont concernés par un dépistage que les individus durant la phase préclinique durant laquelle la maladie est détectable mais cliniquement silencieuse. Toutes les maladies présentent une phase préclinique. Mais le dépistage ne s'intéresse qu'aux maladies dont cette phase est suffisamment longue, comme c'est le cas de la plupart des cancers.

L'existence d'une phase préclinique dans l'histoire naturelle d'un processus pathologique est centrale dans la théorie du dépistage. Ce qui permet de définir le temps de devancement.

Le temps de devancement (lead time) est l'intervalle entre le moment du diagnostic fait dans le cadre du dépistage et le moment du diagnostic fait sans dépistage suite à une symptomatologie d'appel. Etablir un temps de devancement est un objectif du dépistage, qu'il ne faut pas confondre avec le biais de temps de devancement : ce dernier est une erreur systématique sur la mesure de l'efficacité du dépistage.

II- Tests de dépistage

Technique spécifique (questionnaire d'enquête, examen ou mesure physique, test de laboratoire, examen radiologique, etc.) utilisée pour aider à identifier des personnes avec une maladie ou un facteur de risque non apparent.

Les caractéristiques du test de dépistage sont aussi importantes que celles de la maladie. Les tests de dépistage se distinguent des tests diagnostiques d'au moins deux façons. Premièrement, l'objectif d'un test de dépistage est d'estimer la probabilité d'existence d'une maladie, et non pas de déterminer la présence ou l'absence d'une maladie (test diagnostique). Une deuxième différence est que les tests de dépistage sont conçus pour s'appliquer aux individus asymptomatiques. En revanche, les tests diagnostiques peuvent s'appliquer aux individus asymptomatiques et symptomatiques.

La performance d'un test de dépistage est, comme pour les tests diagnostiques, 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 prédictives 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).

Ces deux critères, sensibilité et spécificité, varient en sens inverse et le choix du seuil (positif / négatif) permet de privilégier :

- soit la sensibilité : presque tous les malades seront détectés : très peu de faux négatifs
- soit la spécificité : presque tous les non malades auront un test négatif : très peu de faux positifs.

Plus le seuil est bas, plus on dépiste tous les vrais malades (VP) et plus la Sensibilité est élevée mais plus on a aussi de Faux Positifs (FP) et la Spécificité est basse

Plus le seuil est haut, plus on reconnaît les sujets non malades (VN) et plus la Spécificité est élevée mais plus on a aussi de Faux négatifs (FN) et la Sensibilité est donc basse.

- On privilégie la sensibilité pour ne «laisser passer» aucun malade si on estime une affection très grave.
- On privilégie la spécificité si on veut limiter le nombre de faux positifs pour ne pas inquiéter les sujets à tort, ne pas leur imposer des tests de confirmation diagnostique.. .

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).

La sensibilité et la spécificité sont des caractéristiques propres au test, indépendantes de la prévalence de la maladie dépistée.

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).

III- Principes d'organisation et d'évaluation du dépistage (1, 4, 5, 6)

A- Programme de dépistage

Ensemble des activités de contrôle d'une maladie basé sur l'identification et le traitement de personnes souffrant d'une maladie non apparente ou d'un facteur de risque de cette maladie.

Pour être efficace, la détection précoce d'une maladie doit être suivie d'une procédure diagnostique, puis, le cas échéant, d'une intervention appropriée. Il faut en particulier que les cas diagnostiqués bénéficient de l'intervention dans des délais raisonnables.

D'une façon générale, parce que le dépistage s'adresse à des individus qui n'ont rien demandé, le prestataire doit informer le participant des risques et des bénéfices du programme de dépistage, depuis le test de dépistage jusqu'à l'éventuelle intervention , assurer le suivi des participants testés positifs et soutenir les individus qui développent la maladie malgré le dépistage ainsi que les faux-positifs.

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.

1- Biais du temps de devancement (Lead time bias)

Diagnostic précoce raccourcit la phase préclinique sans modifier l'âge au décès (sans diminuer la mortalité): 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, 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.

2- Biais de sélection pronostique (Length-time bias)

Les formes «lentes» des maladies (phase préclinique longue) sont plus susceptibles d'être dépistées que les formes les plus rapides. 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.

Les effets de ces deux biais sont difficiles à distinguer des effets du traitement. C'est pourquoi les essais comparent l'impact chez les personnes exposées au dépistage à l'impact chez les personnes non exposées au dépistage.

3- 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.

Dans la plupart des dépistages, il n'existe actuellement pas de méthodes permettant de différencier les lésions dormantes de celles qui se manifesteront cliniquement. Là encore, la randomisation des groupes dans les études d'évaluation permet de diminuer le biais de surdiagnostic.

Au Maroc, il a été lancé l'élaboration d'un plan national de prévention et de contrôle du cancer, conformément à la stratégie mondiale de l'OMS.

L'objectif de ce plan est de réduire la morbidité et la mortalité imputable au cancer et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches dans un cadre global et intégré basé sur la mobilisation sociale. Ce plan a pour caractéristique de vouloir assurer la mise en œuvre des droits des patients atteints de cancer en proposant un programme basé sur l'impartialité planifiant un service humain.

Ce plan est fondé sur une approche intégrée multisectorielle, proposant des actions concrètes, durables et régulièrement réadaptées selon les priorités avec une vision à long terme, tirant le meilleur parti possible des ressources disponibles tout en étant adaptées au contexte socio-économique et culturel de notre pays.

Les stratégies d'intervention du plan sont développées en privilégiant le coté prévention et dépistage avec de grandes compagnes de communication et une forte mobilisation sociale.

Plusieurs actions ont été réalisées dans ce sens depuis trois ans par l'Association Lalla Salma de lutte contre le cancer en partenariat avec le ministère de la Santé, les collectivités locales et la société civile.

IV- Exemples de dépistage et diagnostic précoce

A- Cancer du Sein

Selon le dernier 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) (7).

En France 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 réalisent 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.

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 (7)

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 liquidien (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.

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 qu'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 (7).

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.

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 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 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 (7).

Il peut être détecté par le toucher rectal (qui permet de dépister 15% des cas) associé au dosage des 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), il 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.

F- Cancer du Poumon (7, 8)

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 ex-fumeurs par rapport à un 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.

Conclusion :

Le dépistage a une grande importance dans la prévention de certains cancers ce qui permet de les traiter mieux, en proposant des traitements moins lourds, et avec plus de chance de guérison.

Références

1- Idris Guessous, Jean-Michel Gaspoz, Fred Paccaud, Jacques Cornuz : Dépistage : principes et méthodes ; Rev Med Suisse 2010;6:1390-1394

2- Wilson JMP, Junger G. Principles and practices of screening for disease. Geneva, Switzerland, World Health Organization. Public health papers, number 39.

3- Guessous I, Cornuz J, Paccaud F, Lung cancer screening : Current situation and perspectives. Swiss Med Wkly 2007;137:304-11.

4- 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.

5- 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.

6- Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical epidemiology : The essentials. 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 252 p.

7- Registre des cancers du Grand Casablanca, Edition 2012

8- Berg Christine D, Aberle Denise R, Aberle Denise R CT screening for lung cancer. The New England journal of medicine, 2007; 356(7): 743-4; author reply 746-7.

Place de l'anatomie pathologie dans le diagnostic et le traitement des cancers

M. Amrani
Service d'anatomie pathologique,
Institut National d'Oncologie, Rabat

Introduction

Souvent répertoriée avec les disciplines précliniques ou encore les sciences fondamentales, 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.

Ces différentes étapes doivent répondre à des normes de qualité et il est souhaitable qu'elles fassent l'objet d'évaluation interne et externe régulière pour assurer la fiabilité des résultats.

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, non exhaustif, 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.
- Etre capable d'acheminer un prélèvement pour examen histo ou cytopathologique dans des conditions qui permettront une interprétation correcte.
- Etre 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.

I- 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 et le côté droit ou gauche.
- Accompagné d'une fiche de renseignements portant, en plus des renseignements de l'étiquette, 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 par le pathologiste.

En arrivant dans le service d'anatomie pathologique, le prélèvement sera obligatoirement enregistré dans un registre en lui attribuant un numéro de référence qui sera inscrit dans le registre, sur l'étiquette et le bon d'examen pour éviter toute confusion avec d'autres prélèvements.

Ainsi, tout prélèvement mal ou non identifié ne doit pas être enregistré et justifie un contact direct entre le clinicien et le pathologiste.

Cette étape « pré-analytique » est primordiale et constitue le garant de la pertinence et de la fiabilité des résultats anatomopathologiques. Elle nécessite une bonne communication entre les différends services impliqués selon des procédures écrites préétablies, incluant la vérification régulière de leur respect.

A- L'examen extemporané (bénin/malin/type de tumeur/limites macroscopiques)

L'examen extemporané est un examen en per-opératoire qui nécessite un prélèvement frais envoyé sans délai par le chirurgien ou le radiologue après concertation avec le pathologiste.

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 extemporanée.

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, microinvasion) le diagnostic sera différé après inclusion en paraffine et le clinicien en sera informé.

L'examen extemporané sert également à évaluer si un prélèvement est suffisant et approprié pour la conservation dans une tumorothèque à des fins de diagnostic ou de recherche.

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/ liquide/frottis)

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.

Les liquides d'épanchement ou des formations kystiques doivent arrivés au laboratoire de pathologie dès leur prélèvement pour éviter la lyse des cellules.

Ils seront centrifugés immédiatement, étalés sur lames et le culot sera inclus en paraffine pour réaliser des coupes.

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.

Selon les indications, les lames seront séchées à l'air libre ou fixées dans de l'alcool absolu ou avec un spray fixant. Dans ce cas il est impératif de fixer les lames une à une dès la réalisation de l'étalement (ne pas attendre la réalisation de tous les étalements pour fixer).

C- Biopsies

Plusieurs types de biopsies peuvent être réalisés selon des indications précises. Il peut s'agir de biopsies au « Trucut », de micro et macrobiopsies (mammaires

par exemple) sous échographie, mammographie ou scannographie et de biopsie chirurgicale qui ramène le plus de matériel. Il peut s'agir aussi d'une biopsie-exérèse diagnostique et thérapeutique emportant toute la lésion avec une marge d'exérèse (comme dans les résections de mélanome ou d'épithélioma basocellulaire).

Leur taille peut donc varier d'un millimètre à quelques centimètres.

Ce sont des prélèvements qui permettent un premier diagnostic qui sera complété après analyse de la pièce opératoire quand la chirurgie est indiquée.

La fixation rapide est recommandée d'autant plus que certains marqueurs prédictifs de réponse au traitement (comme les récepteurs hormonaux et le statut Her2 neu 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 un résultat sous-estimé pouvant priver une patiente d'un traitement hormonal ou ciblé.

D- Pièces opératoires

Le pathologiste est le seul responsable de l'étude des pièces opératoires et des prélèvements à leur niveau.

Aussi, et pour éviter les phénomènes d'ischémie, les pièces opératoires doivent arriver entières et orientées au laboratoire de pathologie dans l'heure qui suit l'intervention ; et plus le prélèvement est petit plus ce délai est raccourci.

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 Scarff et Bloom dans le cancer du sein).

Ceci permettra également au pathologiste de faire :

- Une appréciation à l'état frais des limites d'exérèses qui subissent une rétraction après la fixation avec pour conséquence une sous-estimation de la distance de la tumeur par rapport aux sections chirurgicales.
- De pratiquer des tranches de section selon des protocoles spécifiques pour chaque organe afin de permettre une fixation homogène de la pièce sachant que la fixation se fait d'1 cm/24 heures.
- De faire les prélèvements pour la congélation éventuelle. En effet, 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.

Ces prélèvements seront donc immédiatement congelés dans de l'azote liquide ou dans un congélateur à -80°C. Ils pourront également être recueillis dans un liquide qui bloque l'action des RNAses (RNA later) et conservés à +4°C en attendant leur congélation.

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.

E- Relecture

La relecture consiste à confirmer ou infirmer un diagnostic anatomopathologique déjà établi dans une structure externe de pathologie (hôpital ou laboratoire du secteur libéral) ou interne.

A cet effet, le laboratoire reçoit des lames blanches ou mieux les blocs de paraffine à partir desquels seront réalisées des coupes pour l'étude morphologique et immunohistochimique éventuelle. Ce matériel peut-être envoyé par voie postale dans des contenants rigides pour éviter sa détérioration.

La pratique de la relecture par les centres de cancérologie peut-être systématique avant tout traitement ; il est toutefois recommandé dans certaines pathologies notamment quand il s'agit par exemple de cancer indifférencié et de lymphomes.

II- Moyens de diagnostic

L'étude macroscopique, les techniques de coloration et d'immunohistochimie vont permettre au pathologiste d'établir un compte-rendu avec toutes les données pertinentes destinées au clinicien pour une prise en charge optimale du patient.

Les principes de la technique histopathologique imposent de transformer un prélèvement d'organe, masse tissulaire opaque aux rayons lumineux, en préparations fines, translucides permettant l'étude microscopique détaillée des structures. On arrive à ce but en réalisant des coupes minces de quelques microns qui sont ensuite colorées.

Avant leur réalisation, le prélèvement doit subir une série de manipulations successives: la fixation, l'inclusion, la microtomie, l'étalement, la coloration et le montage.

Le produit final est une préparation histologique permanente colorée qui doit être aussi parfaite que possible si on veut une interprétation correcte des altérations pathologiques permettant un diagnostic précis des lésions. La qualité des produits chimiques utilisés est donc d'une grande importance.

Il importe donc que toutes les étapes soient réalisées dans les meilleures conditions possibles avec une évaluation régulière du respect de ces étapes.

A- Macroscopie

Cette étape « à l'œil nu » est de la responsabilité du pathologiste et répond à des protocoles consensuels nécessitant une mise à jour régulière en fonction des recommandations nationales et internationales.

Après leur enregistrement, les prélèvements sont déposés avec leur bon d'examen dans la salle de macroscopie.

Tout prélèvement (liquide, biopsie ou pièce opératoire) sera donc quantifié (nombre de ml), mesurer (biopsie, pièce opératoire), pesé et éventuellement photographié ou radiographié, à l'état frais, dans un service de radiologie en particulier pour les lésions infra-cliniques mammaires. La radiographie servira de guide au pathologiste lors des prélèvements.

Pour les pièces opératoires seront également précisés l'aspect externe, le siège des lésions par rapport aux différents repères anatomiques disponibles sur la pièce ou des fils d'orientation posés par le chirurgien, et notamment par rapport aux limites d'exérèse.

La description des lésions doit être objective et précise et ses caractéristiques pourront être consignées sur un schéma permettant au lecteur d'imaginer la pièce; en effet, les résidus macroscopiques sont incinérés quelques temps après l'envoi du compte-rendu.

Les prélèvements frais seront fixés pour éviter leur altération par les phénomènes d'autolyse. Cette fixation est le fondement de toute bonne histologie : elle consiste à « tuer » les cellules en les maintenant autant que possible dans l'état où elles se trouvaient pendant la vie.

Il existe plusieurs types de fixateurs et 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.

A cause de l'acide picrique contenu dans le liquide de Bouin, ce dernier est à éviter car il peut compromettre les études moléculaires ultérieures.

La fixation se fait à température ambiante, le volume de fixateur doit être égal à au moins 10 fois le volume du prélèvement à fixer et la durée de fixation est de 3 à 12 heures pour les petits prélèvements biopsiques à 24-48 heures pour les pièces volumineuses. Les fragments osseux seront décalcifiés après la fixation pour éliminer le calcium qui durcit le tissu et empêche sa coupe ultérieure. Au delà de ces temps, il y'a risque de surfixation (fixation trop prolongée) ce qui risque d'altérer les structures tissulaires.

L'anatomopathologiste coupes les prélèvements fixés, décrit l'aspect des tranches de section et prélève des échantillons d'environ 2 cm x 1 cm x 0,3 cm représentatifs de toutes les lésions macroscopiques

et les place dans des cassettes standards pour l'étape suivante.

B- L'inclusion, la microtomie et la confection des coupes

Cette partie technique nécessite 24 heures avec une partie automatisée qui sera programmée et se déroulera la nuit pour l'inclusion, des étapes manuelles qui seront exécutées par le technicien (microtomie, étalement et montage des coupes) et la coloration des coupes pouvant être automatisée.

1- L'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.

2- La microtomie: consiste à débiter les prélèvements inclus en paraffine en coupes minces de quelques microns d'épaisseur avec un rasoir spécialement adapté monté sur un microtome.

3- L'étalement des coupes: les rubans de paraffine obtenus au microtome sont plissés et doivent être étalés sur un milieu liquide légèrement chauffé (plaque chauffante ou bain-marie). Le segment de ruban est alors recueilli sur une lame porte-objet qui est alors égouttée, essoré au papier filtre et mise à l'étuve à 60° pendant au moins une heure.

4- La coloration des coupes ainsi obtenues 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 de routine 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).

A côté des colorations de routine il existe des colorations histochimiques qui mettent en évidence des fonctions chimiques précises (par exemple la coloration de Perls pour mettre en évidence le fer, le PAS pour le glycogène, le Bleu Alcian pour les mucines).

5- Le montage permet de protéger et de préserver les préparations colorées en couvrant l'objet par une lamelle. Ceci fournit des préparations définitives qui doivent être conservées plusieurs années.

C- Immunohistochimie (IHC):

L'analyse immunohistochimique des coupes en congélation ou en paraffine a pour principe de détecter des antigènes spécifiques en utilisant des anticorps marqués dirigés contre ces antigènes. Exemple: anticorps anticytokératine caractéristique des cellules épithéliales, anticorps anti-actine caractéristique des fibres musculaires lisses.

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.

C'est le cas par exemple devant une tumeur indifférenciée où une batterie d'anticorps permettra dans un premier temps de préciser s'il s'agit d'un carcinome (Anticorps anti-cytokératines comme l'AE1AE3), d'un lymphome (anticorps anti CD45), d'un sarcome (anticorps anti-Vimentine) ou d'un mélanome (anticorps anti-HMB45). Selon le résultat, d'autres anticorps seront utilisés 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 leiomyosarcome (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).

L'IHC permettra également de préciser le statut hormonal (récepteurs oestrogéniques et progestéroniques) et Her2neu 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 comme le Ki67 et le Bcl2.

La technique IHC peut-être appliquée aux étalements cytologiques et aux coupes en congélation ou en paraffine de préférence sur lames préalablement silanées pour éviter le décollement du matériel à analyser.

C'est pour cette raison qu'il est préférable de recevoir les blocs de paraffine lorsqu'une relecture est demandée.

D- Hybridation in situ

C'est une technique moléculaire qui permet de détecter in situ, c'est à dire dans le tissu tumoral sur coupes en paraffine, la présence de virus grâce à des sondes d'acides nucléiques s'hybridant de façon complémentaire avec le matériel génétique viral présent dans les cellules infectées.

L'intérêt de la technique est pathogénique, diagnostique et épidémiologique en permettant la détection de l'agent causal dans la survenue d'une pathologie : exemple du virus Epstein-barr dont la présence est étroitement liée à la genèse des cancers du cavum et des lymphomes.

Cette technique permet également de détecter les récepteurs Her2 neu grâce à une coloration chromogénique (CISH) ou son amplification grâce au FISH au microscope à fluorescence.

E - La biologie moléculaire

permet la mise en évidence d'altérations (mutation, amplification...) qui permettent une classification moléculaire de certaines tumeurs (exemple les tumeurs du rein) et de mieux personnaliser les traitements (exemple les anti-EGFR dans les cancers qui ne renferment pas une mutation de ce récepteur). Ces examens se font pour la plupart à partir des échantillons inclus en paraffine disponibles dans les laboratoires d'anatomie pathologique. C'est dire le rôle de l'anatomopathologiste qui doit s'assurer de la qualité des échantillons à examiner soit au sein d'une unité de biologie moléculaire au sein du laboratoire d'anatomie pathologique soit en l'adressant à un laboratoire de biologie moléculaire externe.

F- 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.....).

III- Le compte rendu anatomo-pathologique

A- Contenu

Le compte-rendu anatomopathologique constitue un document indispensable dans le dossier du patient cancéreux. Il engage la responsabilité personnelle et professionnelle du pathologiste.

Il doit rappeler les renseignements cliniques et contenir toutes les données de l'examen extemporané, la vérification après inclusion en paraffine et les données de l'examen macroscopique, microscopique, histochimiques et immunohistochimiques. La conclusion doit-être une synthèse de ces données en reprenant les éléments diagnostiques et pronostiques conformément aux classifications internationales (OMS, FNCLCC, Grading de Scarff et Bloom, pTNM , Bethesda par exemple) et signaler les résultats nécessaires au traitement.

Il est recommandé de le rédiger de façon rigoureuse, claire, concise et compréhensible selon une chronologie déterminée en commençant par l'identité du patient, le médecin prescripteur, la date de prélèvement et la nature du prélèvement.

Suivent ensuite les descriptions macroscopique et microscopique et la conclusion. Une standardisation des comptes-rendus est souhaitable pour en faciliter l'usage par les cliniciens, les épidémiologistes, les chercheurs et les pathologistes.

Il est, par ailleurs, de la responsabilité de l'anatomopathologiste de joindre le compte rendu de biologie moléculaire au compte rendu anatomopathologique et de faire en sorte que les résultats soient transmis dans les meilleurs délais au clinicien (dans les 10 jours selon les recommandations).

B- Types de compte-rendu

Quand tous les éléments sont réunis, le pathologiste adressera au clinicien un « compte-rendu final ». Quand des examens complémentaires sont nécessaires et nécessitent du temps pour leur réalisation, un « compte-rendu provisoire » sera rédigé pour donner une idée préliminaire du diagnostic et sera complété par un « compte-rendu complémentaire » qui peut corroborer ou non le diagnostic provisoire. Toutefois, la décision thérapeutique ne se basera que sur le compte-rendu final.

Quand un diagnostic final est modifié, il doit faire l'objet d'un « compte-rendu rectificatif ».

Le laboratoire de pathologie a l'obligation d'archiver et de conserver tous les compte-rendus. Il est par ailleurs recommandé de procéder à l'évaluation de la qualité des compte-rendus et de la qualité de leur archivage selon une procédure écrite.

1- 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.

2- 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.

Seront ainsi précisés :

- Les renseignements cliniques qui permettront d'orienter le diagnostic et d'évaluer la réponse aux traitements reçus notamment la chimiothérapie et la radiothérapie. Ex : classification de Chevalier et Sataloff dans le cancer du sein post-chimiothérapie.
- Les renseignements paracliniques notamment biologiques (marqueurs tumoraux) et radiologiques (exemple des microcalcifications du sein) où la radiologie fait partie de l'examen macroscopique.
- Le siège, le type et l'orientation du prélèvement ce qui permettra d'étudier les limites d'exérèse chirurgicale
- En cas de relecture : le ou les diagnostics antérieurs avec une copie du compte-rendu.

Le manque de renseignements obligera à consulter le dossier du patient ce qui a pour conséquence de retarder la délivrance du résultat.

Conclusion

Pour une prise en charge optimale du patient cancéreux, il est indispensable qu'une communication fluide soit instaurée entre les cliniciens et les pathologistes dans un esprit multidisciplinaire.

Références

1- Arnould L. , Fiche M. , Blanc-Vincent M. P. Le Doussal V. , B. Zafrani S. , Gory-Delaboere G. , Briffod M. , Vielh P. , Voigt J. J. Standards, Options et Recommandations pour la rédaction d'un compte rendu d'anatomie et cytologie pathologiques en cancérologie. A n n P a t h o l 2 0 0 3; 2 3 : 7 9 - 9 5

2- Bussolati G. and Leonardo E. Technical pitfalls potentially affecting diagnoses in immunohistochemistry. J. Clin. Pathol. 2008;61;1184-1192

3- Coindre J. M. , Blanc-Vincent M. P. , Collin F. , Mac Grogan G. , Balaton A. , Voigt J. J. Standards, Options et Recommandations 2001 bonnes pratiques pour la conduite à tenir devant une lésion de diagnostic anatomocytopathologique difficile en cancérologie. Ann. Pat hol 2003; 23 : 460-70.

4- Denoux Y. , Blanc-Vincent M. P. , Simony-Lafontaine J. , Verriele-Beurrier V. , Briffod M. , Voigt J. J. Standards, Options et Recommandations 2002 bonnes pratiques de l'acheminement et de la prise en charge initiale d'un prélèvement en anatomie et cytologie pathologique en cancérologie (rapport intégral). Ann. Pathol. 12003, 23 : 266-78

5- Document préparé par la commission Organisation et fonctionnement des structures ACP de l'AFAQAP (coordonnateur de la commission : Dominique Hénin).

Recommandations de Bonnes Pratiques en Anatomie et Cytologie Pathologiques

Document réalisé par l'Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques. AFAQAP 2009.

6- Khoury T. , Sait S. , Hwang H. , Chandrasekhar R. , Wilding G. , Tan D. and Kulkarni S.. Delay to formalin fixation effect on breast biomarkers. Modern Pathology (2009) 22, 1457-1467.

7- Standards, Options et Recommandations 2002 pour la prise en charge des patients atteints de carcinome de site primitif inconnu (rapport intégral) Site Web : http://www. fnclcc. fr/sor. htm

8- Wendum D. , Fléjou J-F. Évaluation qualitative des examens extemporanés dans un service hospitalo-

universitaire : analyse de 847 examens consécutifs. Ann. Pathol. 12003, 23 : 393-9

Annexes

Formule de préparation du formaldéhyde tamponné.

TAMPON PHOSPHATE

PHOSPHATE MONOSODIQUE ANHYDRE : 40g (Na H2 P04)

PHOSPHATE DISODIQUE ANHYDRE : 65 g

Mettre le tout dans 1 flacon de 1 litre

Ajouter 1 litre d'eau distillée

Agiter jusqu' à dissolution conserver à Température ambiante

FORMALDEHYDE TAMPONNE

Pour 10 litres

4 Litres de formaldehyde à 40%

1 litre de tampon phosphate

5 litres d'eau Distillée

DEMANDE D'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

IDENTITE :

Nom et Prénom			
N° d'entrée	Année	N° dossier	Age
Service			
Médecin demandeur			

PRELEVEMENT

Siège du prélèvement	
Nature du prélèvement	☐ Cytologie ☐ Biopsie ☐ Biopsie exérèse ☐ Extemporané ☐ Pièce opératoire
Orientation du prélèvement	

Récepteurs hormonaux	☐	Hercept test	☐

RELECTURE

Indication	☐ Systématique ☐ Discordance ☐ Complément immunohistochimique
Premier diagnostic posé	
Nom du premier médecin répondeur	

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Antécédents.....

Histoire de la maladie et examen clinique

.....

.....

Bilan biologique

.....

Bilan radiologique.....

.....

.....

Examens anatomo-pathologiques antérieurs : (prière de joindre une copie ou les références)

.....

Traitements antérieurs ou en cours :

☐ chimiothérapie ☐ radiothérapie

☐ autres :

Signature du médecin demandeur

L'imagerie médicale dans le diagnostic et la surveillance des cancers

N. Cherif Idrissi El Ganouni1, A. Mrani Zentar1, M. El Hajjam2, S. Alj1, M. Ouali Idrissi1
1 : Service de radiologie, CHU mohamed 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 biodistribution 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 - Tomosynthése 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 mamographie, 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'utilisation 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

Basée sur les ultrasons constitue une technique 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 (Fig3).
- 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 cancers gynécologiques peuvent être détectées 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 (exemple du tronc porte dans le carcinome hépatocellulaire 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 avec injection de produit de contraste à base de microbulles permet l'étude de l'angiogénèse 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- 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 6).

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).

8- 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 4 Tesla. L'IRM présente de nombreux avantages par rapport aux autres techniques, notamment la possibilité d'étude multiplanaire 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, 10).

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 7). Elle permet la caractérisation des tumeurs hépatiques, biliaires, rénales, surrénaliennes, mammaires et des parties molles (Fig 8). 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 cancers de l'os (1, 10).

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 (11). L'IRM corps entier est en plein essor dans le dépistage et le bilan d'extension en cancérologie (12).

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? (13)

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 prétraitement 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 9, 10 et 11) (11).

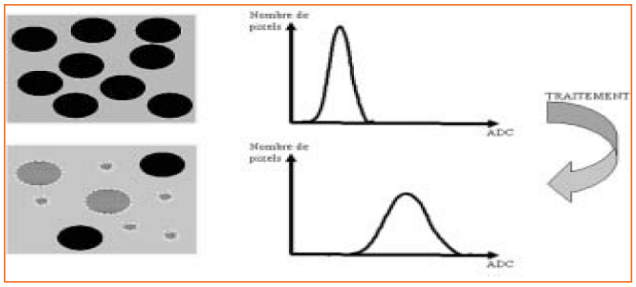


Fig 9 : Effet de traitement cytotoxique en IRM de diffusion. Le coefficient de diffusion reflète le rapport entre eau intra et extracellulaire (11).

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.

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 (14).

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. 12). 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 (16).

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 (14).

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 (13, 15).

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 (12).

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 (12). 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 (12).

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 supracentimétriques 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 (14).

Les critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides (Response Evaluation Criteria inSolid 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 (17). 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 (18).

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 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) (19).

Les critères RECIST ont fait l'objet d'une actualisation début 2009 (20). 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 le suivi : détermination des lésion cible

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 (20).

◗ 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) (20).

◗ Ainsi on distingue (20) :

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.

B- Principes des critères mRECIST :

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 (21). 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.

B- Principes des critères de Cheson

En 1999, un groupe de travail international constitué de cliniciens, radiologues, anatomo-pathologistes 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 (22). 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 (18). 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). Les lésions cibles sont mesurées dans deux axes perpendiculaires, leur plus grand diamètre (grand axe) et leur plus grande perpendiculaire (petit axe). La somme des produits des diamètres (grand axe x petit axe en mm2) 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.

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.



Fig 1: radiographie du genou : lésion ostéolytique métaphyso-épiphysaire du 1/3 inférieur du fémur agressive en faveur d'un ostéosarcome



Fig 2 : mammographie de profil objectivant une opacité de contours spiculés du quadrant supérieur : lésion maligne classée ACR5.

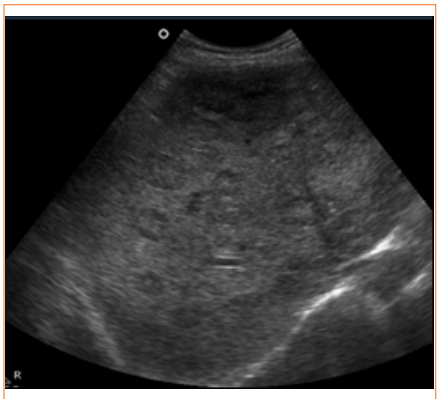


Fig 3 : échographie hépatique montrant de multiples métastases hépatiques en cible.

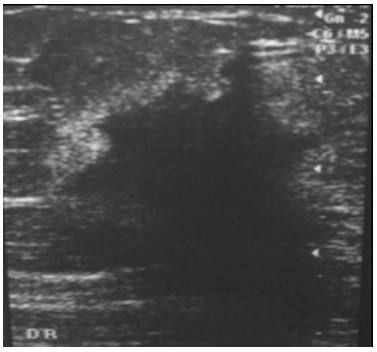


Fig 4 : échographie mammaire objectivant une masse tumorale maligne d'aspect étoilé.

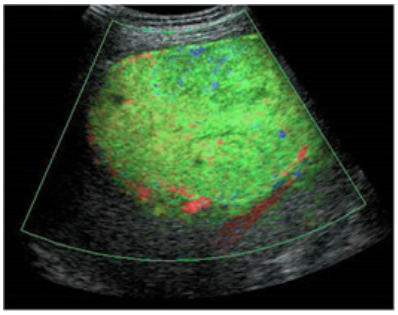


Fig 5 : Lésion hypervasculairée en écho de cointraste (mode VRI) : métastase de tumeur neuroendocrine du pancréas



Fig 6 : angioscanner hépatique : deux métastases hépatiques droites vascularisées par une artère hépatique droite accessoire



Fig 7 : IRM du rachis lombaire : métastases vertébrales diffuses.

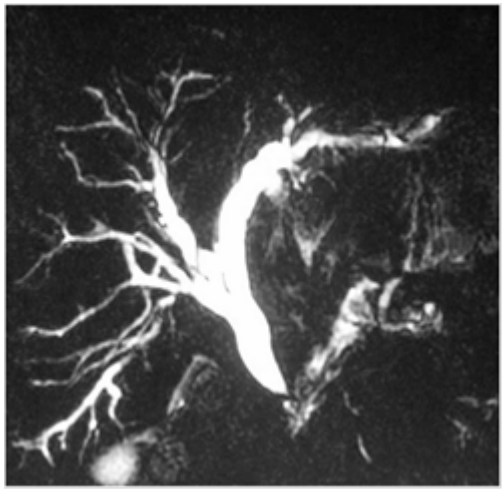


Fig 8 : CholangioIRM : dilatation des voies biliaires intra et extra hépatiques en amont d'une sténose par récidive après duodéno-pancréatectomie céphalique.

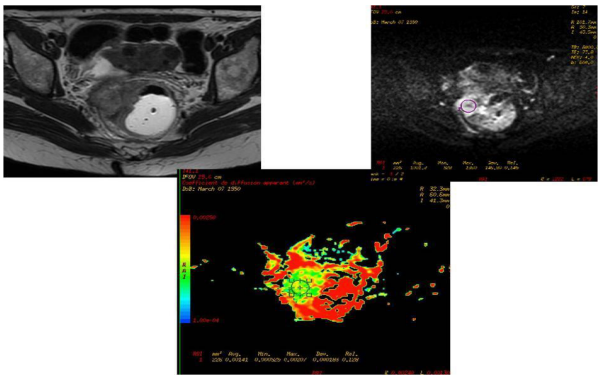


Fig 10 : IRM pelvienne en séquences T2 et diffusion : processus tumoral de la paroi latérale gauche du rectum en hypersignal sur la séquence de diffusion avec baisse de l'ADC.

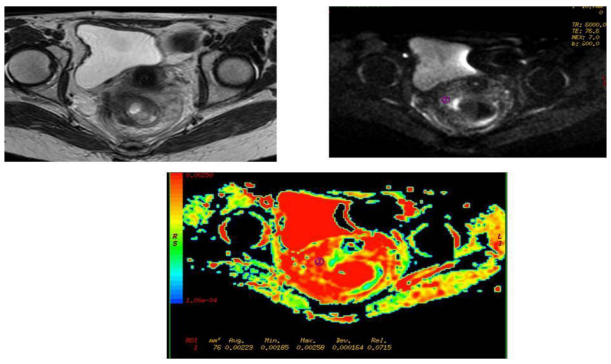


Fig 11 : IRM de contrôle après traitement : diminution du processus tumoral qui est en hyposignal diffusion avec augmentation de l'ADC témoignant d'une baisse de la cellularité tumorale

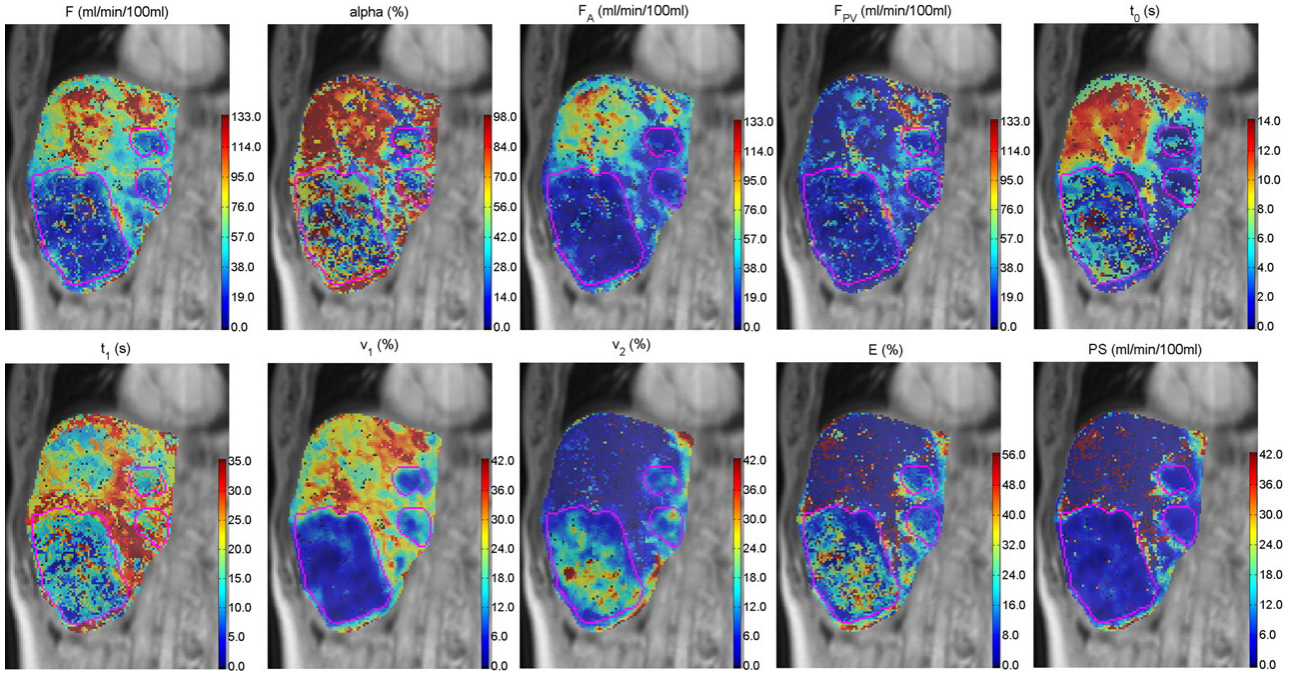


Fig. 12 : Cartographies paramétriques de Perfusion hépatique (F), raction artérielle (alpha), perfusion artérielle (FA), perfusion veineuse portale (FPV), Temps bolus(to), t1, v1, v2

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- Fishman EK, Urban BA. Cancer Diagnosis: imaging. Computed Tomography. In: DeVita VT, Hellman SJ, Rosenberg SA, Cancer: principles and practice of oncology, 6th edition, vol 1. Lippincott , Wilkins. Philadelphia 2001: 659-669.

10- 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.

11- 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.

12- 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.

13- Castellino 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.

14- Fournier LS, Cuénod CA, Clément O, Siauve N, Frija G. imagerie de la réponse aux traitements en cancérologie. J Radiol 2007 ; 88 : 829-43.

15- 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.

16- Montet X. IRM moléculaire en cancérologie. Journal de Radiologie 2009 (10) ; 90 : 1321.

17- 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.

18- 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.

19- 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.

20- 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.

21- 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.

22- 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.

Applications thérapeutiques de la radiologie interventionnelle en oncologie

A. Mrani Zentar1, M. Ouali Idrissi1, N. Cherif Idrissi Ganouni1, M. El Hajjam2, P. Lacombe2, T. De Baere3

1- CHU Mohamed VI, Marrakech, Maroc

2- Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France

3 -Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

I - Introduction

La Radiologie Interventionnelle (RI) comprend l'ensemble des actes médicaux invasifs ayant pour but le diagnostic et/ou le traitement d'une pathologie et réalisée sous guidage et sous contrôle d'un moyen d'imagerie (Rx, ultrasons, scanner, IRM).

Le principe de la RI est d'accéder à une « cible » située à l'intérieur de l'organisme et à effectuer, soit un acte diagnostique (prélèvement par exemple), soit un acte thérapeutique. Le repérage de la « cible» et les multiples voies d'accès sont rendus possible par le guidage radiologique.

Schématiquement cet accès à la cible peut se faire selon trois modalités :

- Par voie transcutanée directe.
- Par un orifice naturel de l'organisme (tube digestif, voies urinaires, voies génitales...).
- Par le réseau vasculaire après cathétérisme d'un vaisseau périphérique.

A. La voie percutanée directe

Bien que de multiples techniques de ponction aient été réalisées auparavant (sous le contrôle de la vue, ou guidés par les Rx), 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 des 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 (endoprothèses).
- Accès aux voies urinaires supérieures pour cathétérisme percutané, drainage et traitement des rétrécissements urétéraux par voie percutanée (sonde JJ).
- 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 maintenant thermo-ablation (radiofréquence, cryothérapie, éléctroporation, microondes...)
  - Techniques d'infiltration radioguidée des structures nerveuses.
  - Techniques de consolidation du squelette par cimentoplastie.
  - Macro-biopsie exérèse tumorale en sénologie.

L'ensemble de ces techniques sont aujourd'hui validées et font partie de l'arsenal diagnostique et thérapeutique, en particulier dans le domaine de la cancérologie où elles sont systématiquement proposées au cours des Réunions de Concertation Pluri-disciplinaire.

B. Les orifices naturels

Ils sont plus rarement utilisés mais permettent toutefois d'accéder aux voies digestives supérieures (oesophage, 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

Par l'abord percutané d'un vaisseau périphérique (artère ou veine) selon la technique décrite en 1952 par Seldinger, il est possible d'introduire un cathéter dans le système vasculaire et de « naviguer » dans l'ensemble de ce système vasculaire en utilisant des moyens de cathétérisme adapté. Ainsi, à partir des artères ou veines fémorales, brachiales, ou encore cervicales, il est ainsi 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 (Polytrauma, hémorragie de la délivrance, hémoptysie, hémopéritoine, hémorragie digestive, urinaire ou ORL...) qui est devenu au fil des ans le traitement de choix dans ce domaine.
- Le traitement par embolisation de certaines pathologies tumorales (éventuellement en association avec des injections médicamenteuses : chimioembolisation, radioembolisation).

D. Les applications en oncologie

I - Biopsies en oncologie

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 hydrodissections et un bon positionnement des patients. La discussion entre cancérologue, chirurgien et radiologue en RCP permet de bien définir les indications pour améliorer les stratégies thérapeutiques (1).

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 (2-14). 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 (22

G 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 (20 G ou supérieur) dotée d'un mécanisme pouvant sectionner une carotte de tissu qui permet une analyse histologique. On distingue les procédures superficielles des ponctions profondes en raison du plus fort risque de complications de ces dernières (saignements incompressibles, ponction accidentelles) :

- 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 (15):

- 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.

b- Contre-indication

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 (16).

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® (20 mL maximum). Les cytoponctions sont réalisées à l'aide d'une aiguille fine (22 G ou 24 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 (Figure 1a). 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 (17).

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 : 18 G, rein : 16 G, graisse 14 G
- diamètre < 10 mm : 18 G, de 10 à 20 mm : 16G,> 20 mm :14 G.

d- Complications

Les principales complications regroupent les saignements, les infections, les perforations et les ponctions accidentelles d'organes pleins (15). 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 (18,19). 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 (15).

II- Ablation percutané en oncologie

Au cours des deux dernières décennies, les traitements percutanés des tumeurs malignes hépatiques se sont considérablement développés. Mieux tolérés que l'hépatectomie partielle (20-22), les traitements percutanés permettent de traiter radicalement des tumeurs limitées en taille et en nombre avec très peu de contre-indications (23,24). Parmi les méthodes disponibles, la radiofréquence monopolaire a été la technique la plus largement utilisée. Depuis quatre ans elle est sérieusement concurrencée par les micro-ondes dont la technologie a connu des développements importants.

D'autres techniques, comme la radiofréquence multipolaire (25) et l'électroporation irréversible (26), reposent sur l'implantation de plusieurs électrodes fonctionnant deux à deux en mode bipolaire. Ces méthodes conceptuellement très différentes de la radiofréquence monopolaire et des micro-ondes ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques. D'une façon générale, comparés aux méthodes chimiques plus anciennes comme l'alcoolisation, les résultats des techniques d'ablations physiques sont plus prédictibles et quasi indépendants de la nature tumorale. De fait, plusieurs essais randomisés (27-29) ont confirmé la supériorité de la radiofréquence pour le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC). Depuis plusieurs années on observe une tendance de fond plaçant les techniques physiques d'ablation percutanée en première intention pour le traitement des petites tumeurs hépatiques malignes devant la chirurgie de résection (22,24, 30-32).

A - Guidage et monitoring des ablations percutanées

L'échographie, la tomodensitométrie (TDM) et plus accessoirement l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être utilisées pour réaliser une ablation percutanée. Le choix devrait dépendre moins des habitudes des opérateurs que des propriétés intrinsèques de chacune de ces modalités. En effet, si à ce jour il n'existe aucune étude comparative disponible concernant ce point, il est tout de même remarquable de constater que la quasi-totalité des grandes séries publiées ont été réalisées sous guidage et monitoring échographiques (23,24,30). Le faible coût et la grande disponibilité de

l'échographie participent sans aucun doute à ce choix préférentiel des centres experts. Mais plus encore, ce sont ses propriétés intrinsèques : multi-planarité, temps réel et excellente résolution en contraste tissulaire spontané qui rendent l'échographie particulièrement performante pour le guidage et le monitoring des destructions percutanées des tumeurs hépatiques (33). L'utilisation des produits de contraste micro-bullaires, les avancées considérables accomplies dans le domaine de l'imagerie 3D, de fusion et de géolocalisation des instruments devraient encore renforcer la prééminence de l'échographie dans cette indication (34). Les nouvelles tables angiographiques à capteurs plans permettant des acquisitions 3D CT-like devraient aussi rapidement s'imposer comme des outils de guidage et d'évaluation précoce des techniques d'ablation percutanées. En outre, contrairement au scanner, elles offrent une accessibilité maximale au patient, ce qui permet d'utiliser très facilement et simultanément l'échographie pour le guidage et le monitoring des procédures.

B - Technologies de la radiofréquence

Le terme générique de « radiofréquence » rend en réalité assez mal compte des grandes différences technologiques qui existent d'un matériel à l'autre. Ainsi, le mode mono-polaire qui encore aujourd'hui est de loin le plus employé (générateur alimentant deux électrodes : l'une active est implantée au centre de la zone à traiter, la seconde « passive » est une plaque de dispersion collée sur la peau du patient) regroupe plusieurs dispositifs de conceptions très différentes (Figure 3). Avec ces systèmes, pour augmenter le volume de tissu détruit par impact, il faut améliorer la diffusion de l'énergie à partir de l'électrode active implantée dans la tumeur (Figure 4). Pour y parvenir, trois grands concepts ont été développés ; ils se différencient essentiellement par le design des électrodes qui peuvent être soit linéaires, soit déployables. Quelques études sur modèle animal ont montré que la forme et le volume des zones de destruction obtenus dans le foie pouvaient varier selon le dispositif monopolaire utilisé (35,36). En intention de traitement, des différences pourraient être également mises en évidence car la faisabilité du traitement selon le design de l'électrode n'est pas la même pour une localisation donnée. Les électrodes déployables sont d'utilisation plus délicate en cas de tumeur superficielle. Contrairement aux systèmes monopolaires, les systèmes multipolaires permettent une destruction tissulaire par diffusion centrifuge de la chaleur à partir de l'électrode, mais de façon centripète dans les espaces séparant chaque couple d'électrodes. En comparaison avec les dispositifs monopolaires classiques, ce système présente d'emblée plusieurs avantages : à puissance égale, une meilleure efficience énergétique et surtout une meilleure prédictibilité des limites des zones d'ablation induites (déterminée par l'implantation des électrodes). Ces avantages se sont concrétisés dans plusieurs études pilotes qui ont montré notamment qu'il devenait possible d'obtenir des destructions complètes de tumeur dépassant largement les trois centimètres de diamètre (37,38).

Les principales indications de la RF hépatique validées sont des actes à visée curative indiqués (37,38) :

- En cas de tumeurs malignes non résécables du foie (tumeurs bilobaires ou situées à proximité des grosses structures biliaires ou vasculaires, réserve fonctionnelle hépatique prévisible insuffisante)
- En complément d'une résection hépatique, afin de réaliser un traitement complet de la tumeur.
- Le diamètre des lésions à traiter doit être inférieur ou égal à 3 cm en utilisant un mode monopolaire et inférieure à 5 cm en mode multipolaire
- Le nombre de lésions ne doit pas dépasser pas 3 à 5 lésions.

L'ablation par RF est de plus en plus appliquée également aux tumeurs rénales. L'incidence de ces tumeurs augmente dans tous les pays et 60 à 70% sont de découverte fortuite (39). 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 35 mm chez des patients avec des contres indications connues aux néphrectomies partielles ou complètes en raison

de comorbidités associées et chez des patients âgés (39). 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 5 ans et 10 ans.

L'ablation par RF se développe pour le traitement des tumeurs primitives ou métastatiques du poumon (Figure 4). Les premiers résultats montrent que la technique est efficace avec une morbidité acceptable et peu de complications. Les indications actuelles concernent les tumeurs stade I, les tumeurs du poumon chez des patients non opérables (patients âgées ou avec des comorbidités associées) et les petites métastases (40). Il manque encore des données sur la survie à long terme des patients, faute de recul.

Les principales contre-indications 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 (38).

C- Technologies des micro-ondes

Comme la radiofréquence, les micro-ondes sont une technique d'ablation par hyperthermie. L'équation de bio-thermodynamique de Penn (41) s'applique aussi dans la modélisation du résultat final des destructions tissulaires par ablations micro-ondes. En outre, comme en radiofréquence monopolaire, la propagation de l'énergie se fait de façon centrifuge à partir de l'électrode (antenne). L'utilisation simultanée de plusieurs électrodes permet là encore, comme en radiofréquence monopolaire, d'augmenter le volume d'ablation, principalement par sommation des zones de destruction induites autour de chaque électrode. Les dispositifs micro-ondes de seconde génération récemment mis à disposition ont relancé l'intérêt pour cette technologie. C'est que le transfert de l'énergie micro-ondes au tissu, et donc l'effet Joule induit, est plus efficient qu'en radiofréquence. Une onde électromagnétique micro-ondes excite les molécules d'eau sur un rayon d'environ 2 cm (à partir du centre de l'antenne) tandis qu'une onde de radiofréquence mobilise les charges ioniques situées sur un rayon de quelques millimètres autour de l'électrode. Ainsi, en micro-ondes, l'effet de conduction tissulaire thermique passive contribue pour une proportion plus faible qu'en radiofréquence au volume final de la zone de destruction induite. Les pics de température en micro-ondes sont plus élevés et atteints plus rapidement qu'en radiofréquence. De plus, contrairement à la radiofréquence, la carbonisation des tissus en contact de l'antenne de micro-ondes (qui est de règle car les températures atteintes sont > 100 °C) ne stoppe pas le processus de transfert d'énergie au tissus (Figure 5).

Qu'en est-il en pratique clinique ? Il est clair qu'à volume de destruction tissulaire équivalent, les micro-ondes sont sensiblement plus rapides que la radiofréquence (42). L'augmentation des volumes d'ablation obtenus par micro-ondes rapportée dans certaines études cliniques est davantage due aux repositionnements fréquents des antennes au cours des procédures (facilités par la rapidité des cycles de dépôts d'énergie : 1/3 à 1/2 par rapport à la RF) qu'à la plus grande efficience intrinsèque des micro-ondes (43). Il n'existe donc pas, à ce jour, d'argument sérieux pour préconiser en routine l'utilisation des micro-ondes pour le traitement de tumeurs de plus de 3 cm. Au-delà de ce diamètre comme en radiofréquence monopolaire, la nécessité de repositionner les électrodes rend les ablations micro-ondes moins prédictibles et plus risquées.

Les contres indications de cette technique sont comparable à ce de la RF avec une contre-indication absolue en cas de port de neurostimulateurs ou d'électrodes implantées dans le tissu neurologique.

D - Technologie de l'électroporation

L'électroporation irréversible entraîne une mort cellulaire retardée ou immédiate par altération définitive de la fonction membranaire des cellules soumises à un champ électrique pulsé de quelques microsecondes (50—90 ms) à très haut potentiel (1000—3000 V) et forte intensité (20—50 A) (26). Ces pulses de champ électromagnétique induisent localement une mobilisation massive des charges ioniques tissulaire au-delà des capacités physiologiques de transport transmembranaire des

cellules, dont l'homéostasie est ainsi définitivement rompue. Contrairement aux autres techniques de destruction physique, l'électroporation n'est donc pas une thermothérapie, bien qu'il existe un petit effet Joule. Ses résultats ne sont donc par essence pas affectés par l'effet de convection thermique des flux sanguins. En outre, l'effet Joule de l'électroporation étant négligeable, cette méthode n'induit pas de dénaturation des macroprotéines telles que les fibres collagènes. Bien que leur composante cellulaire soit «dévitalisée », les tissus « électroporés » conservent par conséquent une architecture conjonctive intègre. Ainsi, les petits canalicules biliaires et les petits vaisseaux inclus dans les zones électroporées demeurent souvent perméables. L'électroporation est donc particulièrement prometteuse pour le traitement des tumeurs hépatiques hilaires centrales, contre-indiquées aux thermothérapies en raison des risques de sténose biliaire. D'un point de vue pratique, l'électroporation partage avec la radiofréquence multipolaire le principe de l'implantation de plusieurs électrodes (2 à 6) activées de façon séquentielles deux à deux en mode bipolaire. L'électrolocation est une technique encore peu répandue. 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 (44).

E - Autres technologies

D'autres méthodes de destruction physique sont utilisées. Il s'agit de la photocoagulation au laser, de la cryothérapie et des ultrasons focalisés. Bien que ces techniques aient aussi connu, ces dernières années, des améliorations technologiques certaines, leur utilisation dans le traitement des tumeurs hépatiques reste marginale. Elles n'ont pas encore montré suffisamment d'avantages sur les autres méthodes thermiques pour justifier une diffusion plus large.

III - Traitement endovasculaire

Au cours des pathologies néoplasiques, plusieurs mécanismes favorisent la survenue d'une hémorragie. Elles sont d'autant plus graves qu'elles surviennent sur un terrain souvent fragilisé et leur abondance peut entraîner la survenue d'un choc hémorragique ou d'une détresse respiratoire aiguë en cas d'hémoptysie. Le pronostic reste souvent sombre, même lorsque l'épisode aigu a été contrôlé, parce que la survenue d'une hémorragie par rupture tumorale témoigne souvent d'un stade avancé de la maladie et aussi parce qu'une rupture tumorale entraîne un risque de dissémination métastatique, par exemple de carcinose péritonéale. Enfin, le risque de récidive hémorragique n'est pas négligeable. Dans la majorité des cas, l'embolisation d'hémostase par voie endovasculaire représente la technique palliative de première intention. Nous rapportons les situations les plus fréquemment rencontrés.

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 utilisées.

A- Application de l'embolisation d'hémostase en oncologie

1 - Hémoptysie

a- Généralités

La gravité d'une hémoptysie découle de plusieurs paramètres : le terrain, l'abondance, le retentissement sur l'hématose et, bien plus rarement, la survenue d'un choc hémorragique. Les tumeurs malignes sont responsables d'environ 30 % des hémoptysies (44); de plus, 30 % des patients atteints de cancer pulmonaire développeront une hémoptysie, dont 10 % seront massives (45). Les artères bronchiques sont responsables de plus de 90 % des hémoptysies requérant un traitement interventionnel endovasculaire ou chirurgical (46). La vascularisation d'origine systémique du parenchyme pulmonaire présente une grande variabilité. Elle est constituée d'artères bronchiques, mais également d'artères non bronchiques. La disposition artérielle bronchique dite modale, faite d'une artère bronchique droite

naissant d'un tronc broncho-intercostal droit et de deux artères bronchiques gauches naissant de l'aorte thoracique descendante à l'étage T5—T6, ne représente que 25 % des cas (47). D'autres artères systémiques non bronchiques peuvent participer à la vascularisation pulmonaire.

b- Embolisation

La taille des vaisseaux cibles impose fréquemment l'usage de microcathéters. Lors de l'embolisation, il convient d'être suffisamment sélectif (Figure 6), pour éviter la réalimentation par des anastomoses artérielles qui favoriseraient la récidive hémorragique et dont l'accès endovasculaire est parfois plus difficile (47).

Cependant, le site d'embolisation ne doit pas être trop périphérique pour réduire le risque de complications ischémiques. Inversement, il convient de préserver l'accès à la partie proximale du tronc artériel embolisé, dans l'éventualité d'une récidive de l'hémoptysie (Figure 6). Les agents d'embolisation utilisés sont essentiellementles microparticules non résorbables (de diamètre supérieur à 300 µm) (Figure 6) et l'onyx (46, 48,49). L'usage seul des spires métalliques doit être évité dans cette indication, d'une part parce qu'elles exposent au risque de reprise en charge anastomotique d'aval et donc de récidive hémorragique et, d'autre part, parce qu'elles représentent un obstacle si le traitement endovasculaire doit être répété. Elles peuvent éventuellement être employées en complément, lorsque le flux n'est pas entièrement tari par les autres techniques.

2- Rupture de carcinome hépatocellulaire

a- Généralités

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) constitue la troisième cause de décès par cancer dans le monde (50,51). Son incidence mondiale croît en raison de la diffusion des infections par les virus des hépatites B et C (52,53). 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 36,9 et 79,4/100 000 hommes en 2002, contre seulement 1,8/100 000 hommes en Hollande (54). 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 (55,56). Elle est cependant grave, la médiane de survie ne dépassant pas 1 mois si aucun traitement étiologique n'est mis en place (57). 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 (58). 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 (59).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 (57-60). 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 Jin et al., seuls 6 patients sur 54 (11,1 %) étaient éligibles à ce traitement (61). 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 (61). 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 (62), 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 (60).

3- Rupture de métastases intra- et extrahépatiques

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 (63). 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 (64). 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 (65). 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—60 unitésHounsfield, témoigne d'un caillot sentinelle et donc d'un saignement récent (63, 66, 67). 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 lorsqu'une imagerie antérieure montre qu'une métastase préexistait.

B - Application des traitements intra artériels en pathologie tumorale hépatique

1 - La chimioembolisation (CHE)

La CHE est le traitement recommandé chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire B (68). En dépit d'un avantage pharmacocinétique certain, la CHE avec microsphères 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 (69).

a- Principe

La CHE est une technique de radiologie interventionnelle loco-régionale qui associe l'injection intra-artériel d'un agent anti-cancéreux à l'aide d'un vecteur (lipiodol ou microsphères d'embolisation chargeables) 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 (Figure 7). 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 (70).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 (68).

b- Complications

La mortalité liée à la CHE 1 mois après la procédure était de 4 % dans l'essai Precision V (2/93 dans le bras microsphères chargées, 6/108 dans le bras lipiodol) (71). Les causes les plus fréquentes de décès lié à la CHE sont une insuffisance hépatocellulaire aiguë (> 60 % des cas), 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 (71). Ce syndrome, fréquemment associé à une augmentation des transaminases persiste rarement au-delà de 72 h. 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 (72). 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 (72). 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 selective 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 (73).

3- Chimiothérapie intra-artériel

Le principe de l'administration de la chimiothérapie en 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 8). 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 (74).

4 - Embolisation portale (EP)

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 hypertrophie compensatrice, d'augmenter le volume du parenchyme qui persistera 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 (Figure 9). 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 (75).

IV - 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 filin 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 (76).

V - Drainages et stomies 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 tube ou d'une prothèse assurant un drainage continu de la bile (Figure 10). 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 ...) (77).

La gastrostomie percutanée consiste à mettre en place dans l'estomac, à travers la paroi abdominale, une sonde d'alimentation parentérale guidée par imagerie avec une anesthésie locale. Elle est fréquemment pratiquée pour les patients qui ne peuvent s'alimenter normalement, par exemple en raison de tumeur du cou ou de la tête. Cette

intervention permet d'éviter l'inconfort des tubes nasogastriques ou intraveineux. Une hospitalisation de deux jours est nécessaire après l'intervention pour une surveillance (78).

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 personne, essentiellement en cas d'urgence (79).

VI. Traitement des douleurs en oncologie

Les métastases osseuses sont la cause la plus fréquente de douleur chez les patients atteints de cancer. La prise en charge sur le plan antalgique de la douleur cancéreuse souvent révélatrice et toujours présente à un moment donné de la maladie est un challenge thérapeutique en particulier à un stade évolué. La composante douloureuse ne répond pas toujours aux antalgiques majeurs, à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Quand ces traitements sont dépassés, ont été proposées par voie percutanée les infiltrations, neurolyses, alcoolisations et cimentoplastie (Figure 11). La radiofréquence est d'introduction plus récente. Sur les os porteurs, elle peut être combinée à une injection de ciment acrylique (80).

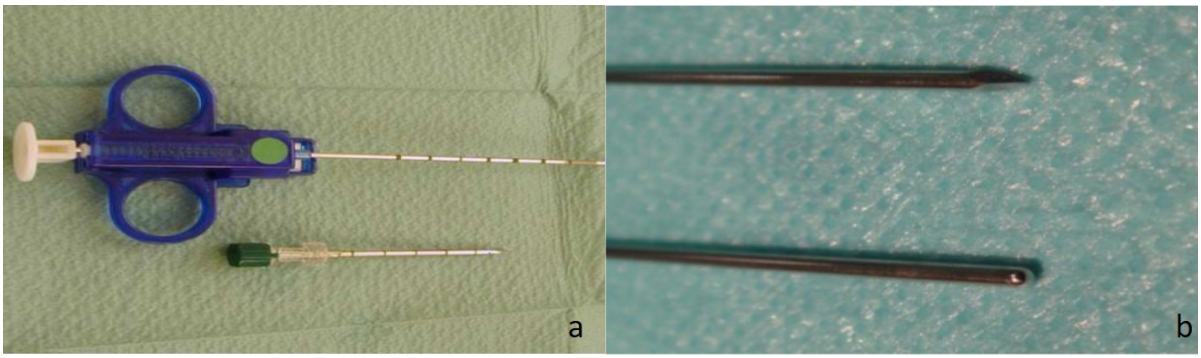


Figure 1 : (a) Pistolet de biopsie semi-automatique avec son guide coaxial. (b) Coaxial à bout mousse



Figure 2 : Biopsie d'une masse tumorale du Fowler droit en procubitus avec contrôle du déploiement du pistolet semi-automatique qui parait au niveau de la portion charnue de la masse.



Figure 3 : (a) Générateur de radiofréquence monopolaire, (b) applicateur de radiofréquence monopolaire dit en « umbrelle ».

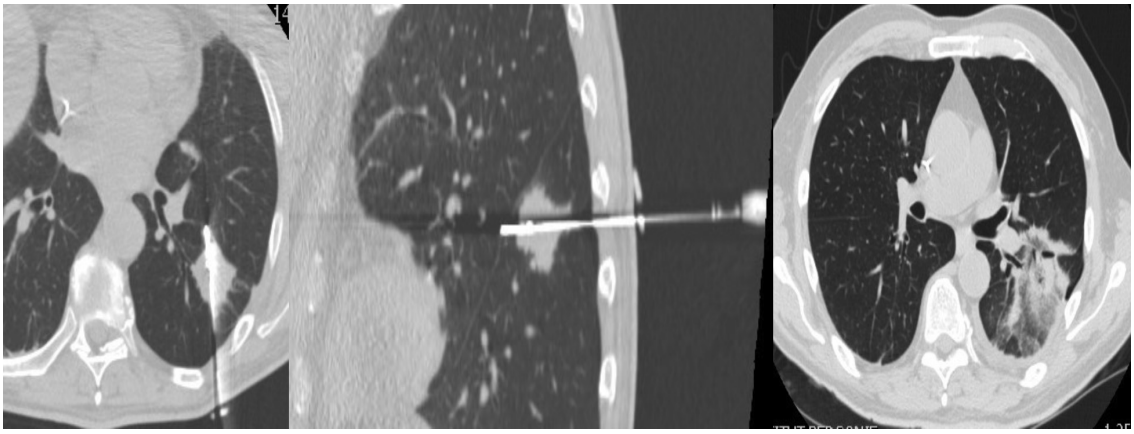


Figure 4 : Déploiement d'un applicateur monopolaire au sein d'une métastase pulmonaire d'un carcinome peu différencié du rectum, sous forme d'un nodule lobaire moyen de 20 mm de diamètre. On voit que l'applicateur est centré sur la lésion pour couvrir un maximum de volume.

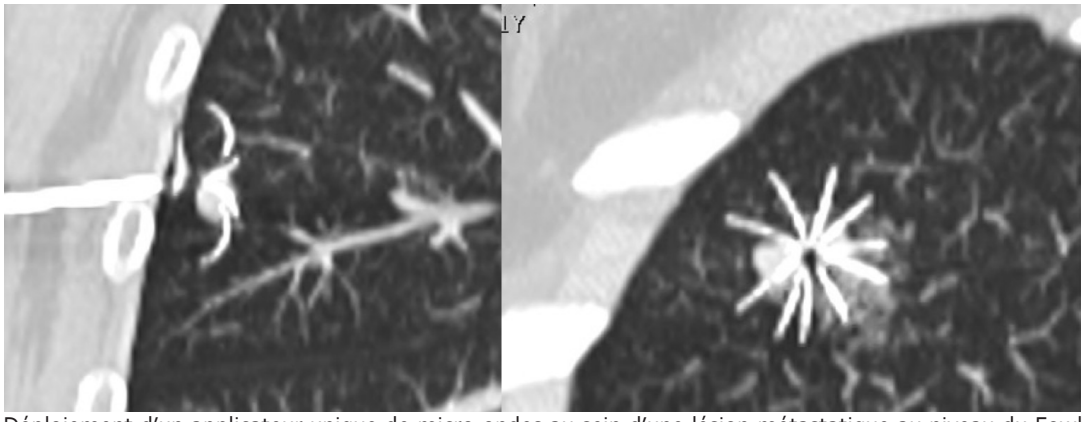


Figure 5 : Déploiement d'un applicateur unique de micro-ondes au sein d'une lésion métastatique au niveau du Fowler gauche. L'image de droite montre le contrôle post-thérapeutique à 1 jour de traitement mettant en évidence la disparition de la lésion et l'apparition d'une plage de verre dépoli caractéristique post-thérapeutique.



Figure 6 : Patient de 39 ans, suivi pour tumeur colique, se présente pour des hémoptysies de moyenne abondance (a) Reconstruction coronale en mode MIP, objectivant une masse para-hilaire droite en rapport avec une métastase endobronchique du lobe supérieure droit. On remarque des artères bronchiques fines, (b) Cathétérisme sélectif de l'artère bronchique droite avec injection iodé objective un tronc inter-costo-bronchique droit avec un blush hémorragique, (C) Cathétérisme supra-sélectif par micro cathéter de la bronchique droite, (d) contrôle après injection de microparticules de 300 à 500 µm qui objective l'occlusion distale de l'artère bronchique avec disparition du Blush.

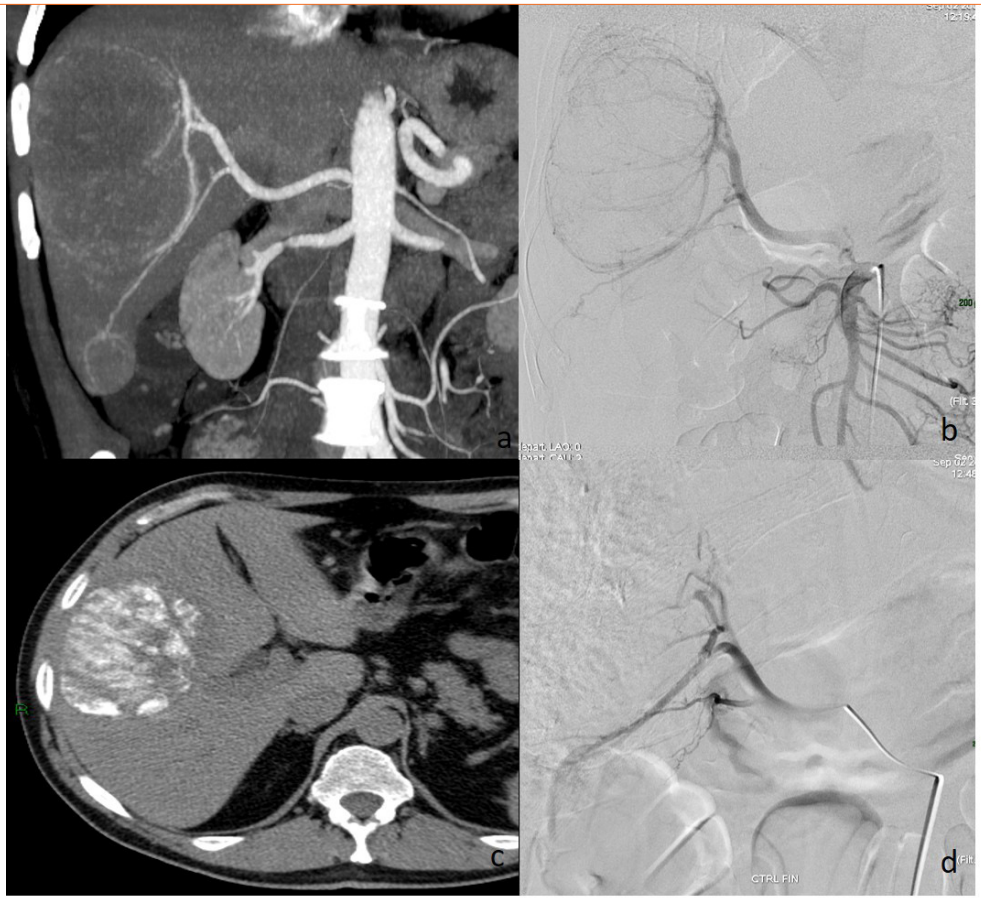


Figure 7 : Patiente âgé de 60 ans suivie pour TNE présentant des métastases hépatiques hypervasculaires. (a,b) Corrélation entre une reconstruction coronale en mode MIP (a) et une artériographie par cathétérisme du tronc cœliaque (b) objectivant deux métastases hépatiques vascularisées par une artère hépatique accessoire, (c,d) le contrôle après chimioembolisation Lipiodolé par la Streptozocine et microparticules de 300 à 500 µm objective l'obstruction total des artères vascularisant les deux métastases (d) et l'importante fixation Lipiodolée sur le CT (c) témoignant de la réussite de la CHE.



Figure 8 : Cathéter intrahépatique mis après obstruction par coils de l'artère gastro-doudénale et de l'artère gastrique gauche 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.

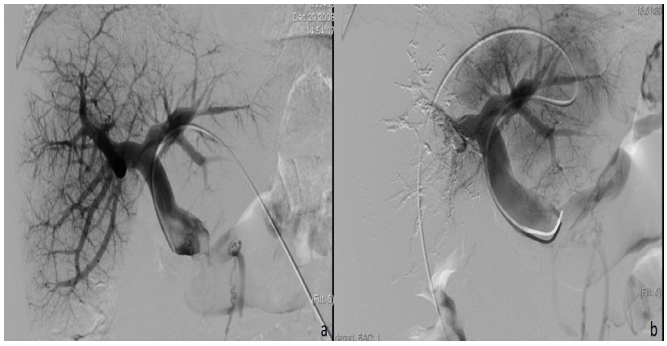


Figure 9 : (a) Artériographie portale après cathétérisme de la branche portale gauche et injection iodée au niveau du tronc porte objectivant une distribution portale modale. (b) contrôle après embolisation par la colle des branches portales droites objectivant l'absence de flux au niveau de ces dernières.

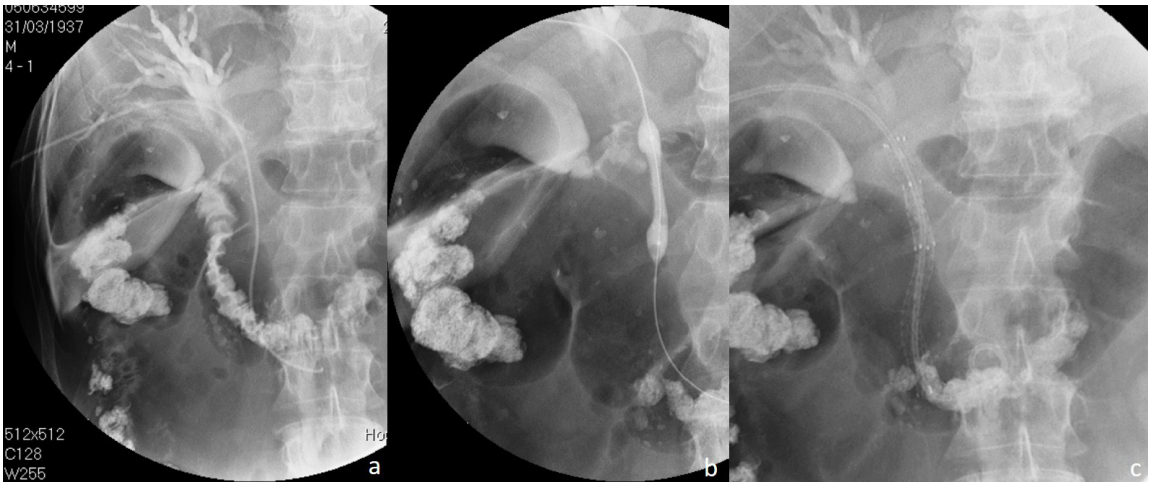


Figure 10 : (a) Sténose tumorale du tiers supérieur du cholédoque marquée par un arrêt brutal de l'opacification du cholédoque au niveau de son tiers supérieur, (b) Passage à travers la sténose réussi avec mise en place d'un ballonnet pour dilatation de la sténose, (c) Mise en place d'une prothèse biliaire avec un drain assurant un drainage interne-externe laissé en place pendant 48 à 72h.

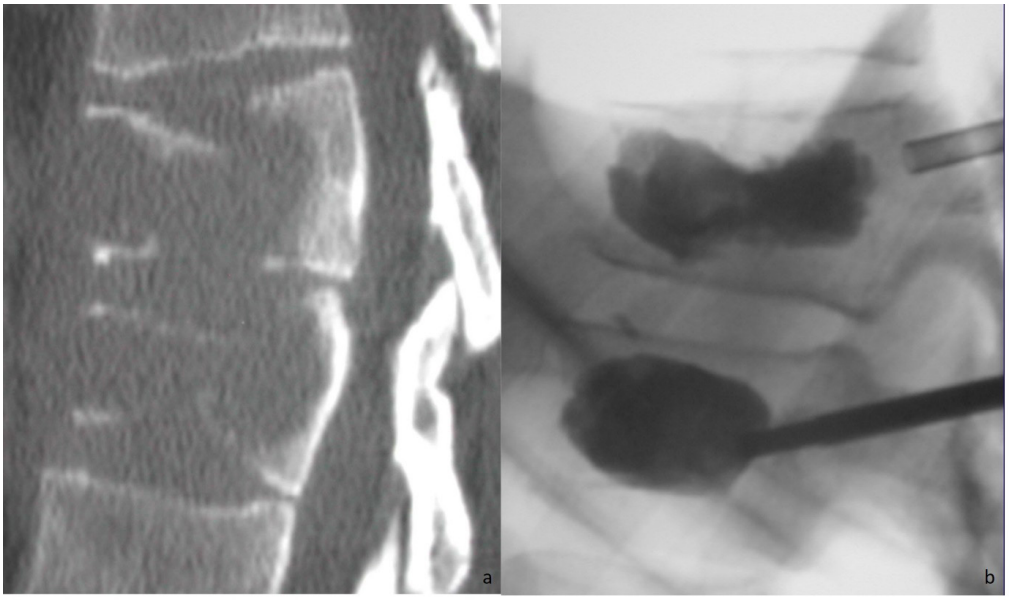


Figure 11 : (a) Métastases vertébrales ostéolytiques responsables de tassement des corps vertébraux de T9 et T10, (b) Injection de ciment acrylique dans les corps vertébraux sous contrôle scopique.

Références

1. 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
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Gong Y, Sneige N, Guo M, Hicks ME, Moran CA. Transthora-cic fine-needle aspiration vs. concurrent core needle biopsy indiagnosis of intrathoracic lesions: a retrospective comparisonof diagnostic accuracy. Am J Clin Pathol 2006;125:438-44.
8. 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.
9. 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.
10. Jaff A, Molinie V, Mellot F, Guth A, Lebret T, Scherrer A. Eva-luation of imaging-guided fine-needle percutaneous biopsy ofrenal masses. Eur Radiol 2005;15:1721-6.
11. Paulsen SD, Nghiem HV, 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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
17. 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.
18. 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.
19. 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].
20. De Baere T, Risse O, Kuoch V, Dromain C, Sengel C,Smayra T, et al. Adverse events during radiofrequencytreatment of 582 hepatic tumors. AJR Am J Roentgenol 2003;181(3):695-700.
21. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Gold-berg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneousradio-frequency ablation: complications encountered in a mul-ticenter study. Radiology 2003;226(2):441-51.
22. Song I, Rhim H, Lim HK, Kim YS, Choi D. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting thediaphragm and gastrointestinal

tracts with the use of artificialascites: safety and technical efficacy in 143 patients. Eur Radiol2009;19(11):2630—40.

23. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al.Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular car-cinoma. An analysis of 1000 cases. Cancer 2005;103(6):1201—9.
24. Gillams AR, Lees WR. Radiofrequency ablation of colorectalliver metastases. Abdom Imaging 2005;30(4):419-26
25. Stoffner R, Kremser C, Schullian P, Haidu M, Widmann G, BaleRJ. Multipolar radiofrequency ablation using 4-6 applicatorssimultaneously: a study in the ex vivo bovine liver. Eur J Radiol2012;81(10):2568-75.
26. Golberg A, Yarmush ML. Nonthermal irreversible electropora-tion: fundamentals, applications, and challenges. IEEE TransBiomed Eng 2013;60(3):707-14.
27. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, DeibertP, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cir-rhosis: randomized comparison of radio-frequency thermalablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 2003;228(1):235-40.
28. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlledtrial comparing percutaneous radiofrequency thermal abla-tion, percutaneous ethanol injection, and percutaneous aceticacid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less.Gut 2005;54(8):1151-6.
29. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T,et al. A randomized controlled trial of radiofrequency abla-tion with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma.Gastroenterology 2005;129(1):122-30.
30. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C,et al. Sustained complete response and complications ratesafter radiofrequency ablation of very early hepatocellular car-cinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice?Hepatology 2008;47(1):82-9.
31. Hong SN, Lee SY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, et al.Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and sur-gery in patients with a single small hepatocellular carcinomaand well-preserved hepatic function. J Clin Gastroenterol 2005;39(3):247-52.
32. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Compa-rison of resection and radiofrequency abla-tion for treatmentof solitary colorectal liver metas-tases. Br J Surg 2003;90(10):1240-3.
33. Uehara T, Hirooka M, Kisaka Y, Abe M, Hiasa Y, Onji M. Use-fulness of the hyperechoic rim for assessing the therapeuticefficacy of radiofrequency ablation in hepatocellular carci-noma patients. Hepatol Res 2009;39(10):954-62.
34. Lassau N, Lamuraglia M, Chawi I, Smayra T, Dromain C,Koscielny S, et al. Role of contrast-enhanced color Dop-pler ultrasonography and dynamic flow in the evaluation ofhepatic tumors treated with radiofre-quency. Cancer Imaging2005;5(1):39-45.
35. Brieger J, Pereira PL, Trubenbach J, Schenk M, Kro-ber SM, Schmidt D, et al. In vivo efficiency of fourcom-mercial monopolar radiofrequency ablation systems: acomparative experimental study in pig liver. Invest Radiol2003;38(10):609-16.
36. Denys AL, De Baere T, Kuoch V, Dupas B, Chevallier P, MadoffDC, et al. Radio-frequency tissue ablation of the liver: in vivoand ex vivo experiments with four dif-ferent systems. Eur Radiol2003;13(10):2346-52.
37. N'Kontchou G, Aout M, Laurent A, Nahon P, Ganne-Carrie N,Grando V, et al. Survival after radiofrequency ablation and sal-vage transplantation in patients with hepatocellular carcinomaand Child-Pugh A cirrhosis. J Hepatol 2012;56(1):160-6.
38. Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, Wolf KJ, Albrecht T. Multipolarradiofrequency ablation of hepatic tumors: initial experience. Radiology 2005;237(3):1056-62.
39. 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
40. De Baere T, Deschamps F. Traitement par radiofré-quence de métastases hépatiques et pulmonaires. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle2014, 95, 7–8 : 672-677
41. Ji Z, Brace CL. Expanded modeling of temperature-dependentdielectric properties for microwave thermal ablation. Phys MedBiol 2011;56(16):5249-64.
42. Dodd GD3rd, Dodd NA, Lanctot AC, Glueck DA. Effect ofvariation of portal venous blood flow on radiofrequency andmicrowave ablations in a blood-perfused bovine liver model.Radiology 2013;267(1):129-36.
43. Poggi G, Montagna B, Di Cesare P, Riva G, Bernardo G, MazzuccoG, et al. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma usinga new percutaneous device: preliminary results. Anticancer Res2013;33(3):1221-7.
44. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etio-logy, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital.Chest 1997;112:440-4.
45. Park HS, Kim YI, Kim HY, Zo JI, Lee JH, Lee JS. Bronchialartery and systemic artery embolization in the

managementof primary lung cancer patients with hemoptysis. CardiovascIntervent Radiol 2007;30:638-43.

46. Yoon W, Kim JK, Kim YH, Chung TW, Kang HK. Bronchial and non-bronchial systemic artery embolization forlife-threatening hemoptysis: a comprehensive review. Radio-Graphics 2002;22:1395-409.
47. Lacombe P, El Hajjam M, Lagrange C, Boru B, Binsse S, ChinetT, et al. Angiographie interventionnelle bronchopulmonaire etcave supérieure. In: EMC - Pneumologie. Paris: Elsevier MassonSAS; 2006. p. 1-23 [6-000-F-21].
48. Burke CT, Mauro MA. Bronchial artery embolization. SeminInterv Radiol 2004;2:43-8.
49. Bommart S, Micheau A, Bousquet C, Vernhet-Kovacsik H.Utilisation de l'onyx pour le traitement par embolization bron-chique des hémoptysies massives: étude de faisabilité. J Radiol2009;90:1419-20.
50. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. LancetOncol 2001;2:533v43.
51. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cléries R. Primary liver can-cer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology2004;127:S5-16.
52. 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.
53. Health, Welfare Statistics Association. Health and welfare sta-tistics. J Health Welfare Stat 2000;47:421.
54. Lambert R. Épidémiologie du carcinome hépatocellulaire dansle monde. Canero Dig 2009;1(2):86-90.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Zhu LX, Wang GS, Fan ST. Spontaneous rupture of hepatocellu-lar carcinoma. Br J Surg 1996;83:602-7.
60. 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.
61. 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 Gastroenterol 2013;19:4537-44.
62. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma:an update. Hepatology 2011;53:1020-2.
63. Casillas VJ, Amendola MA, Gascue A, Pinnar N, Levi JU, PerezJM. Imaging of nontraumatic hemorrhagic hepatic lesions.Radiographics 2000;20:367-78.
64. Urdaneta LF, Nielsen JV. Massive hemoperitoneum secondaryto spontaneous rupture of hepatic metastases: report of twocases and review of the literature. J Surg Oncol 1986;31:104v7.
65. Van Caneghem A, Gelb AM. Rupture and hemorrhage frommetastatic carcinoma of liver. NY State J Med 1970;70:303v5.
66. 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 following blunt trauma. Korean J Radiol 2007;8:492-7.
67. Orwig D, Federle MP. Localized clotted blood as evidence of vis-ceral trauma on CT: the sentinel clot sign. AJR Am J Roentgenol1989;153:747-9.
68. M. Boulin, E. Delhom, M.-A. Pierredon-Foulongne, J.-P. Cercueil, B. Guiu. Chimioembolisation des carcinomes hépatocellulaires : une vieille méthode au goût du jour. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle 2015, 96, 2 : 162-171
69. L.S. Fournier, S. Ammari, R. Thiam, C.-A. Cuénod. Critères de la réponse tumorale en imagerie : RECIST, mRECIST, Cheson. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle 2014, 95, 7–8 : 678-692.
70. EASL-EORTC clinical practice guidelines. Management of hepa-tocellular carcinoma. J Hepatol 2012;56:908-43.
71. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, WatkinsonA, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of

hepatocellularcarcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Inter-vent Radiol 2010;33:41-52.

72. Sun Z, Li G, Ai X, Luo B, Wen Y, Zhao Z, et al. Hepatic and biliarydamage after transarterial chemoembolization for malignanthepatic tumors: incidence, diagnosis, treatment, outcome andmechanism. Crit Rev Oncol Hematol 2011;79:164-74.
73. G. Vesselle, I. Petit, S. Boucebci, T. Rocher, S. Velasco, J.-P. Tasu. Radioembolisation hépatique à l'Yttrium-90 : guide pratique et revue de littérature. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle 2015, 96, 2 : 119-134
74. T. De Baere, P. Mariani. Surgical or percutaneous hepatic artery cannulation for chemotherapy. Journal of Visceral Surgery 2014, 151 : S17-S20.
75. C. Lim, O. Farges. Embolisation portale avant hépatectomie majeure pour métastases hépatiques d'origine colorectale : rationnel, indications, techniques, complications et résultats. Journal de Chirurgie Viscérale 2012, 149, 2 : 94-106
76. 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
77. Valette P.J. Place de la radiologie interventionnelle en pathologie tumorale biliaire. Journal de Radiologie 2009, 90, 10 : 1225
78. Blond A. et and all. Gastrostomie Percutanée Radiologique. Journal de Radiologie 2008, 89, 9 :1065-1075
79. Botet JF, DeVita VT, Hellman SJ, Rosenberg SA, Interventional radiology In Cancer: principles and practice of oncology, 5th edition, vol 1. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997: 682-696.
80. Deschamps F, De Baere T. Cementoplasty of bone metastases. Diagnostic and Interventional Imaging 2012, 93, 9: 685-689.

Place de la médecine nucléaire dans le diagnostic et le traitement des cancers

A. Matrane, M. A. Bsiss
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 à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Les utilisations diagnostiques se décomposent en techniques in vivo, fondées sur l'administration de radionucléides au patient, et en applications exclusivement in vitro.

In vivo, l'isotope est choisi en fonction de son affinité pour l'organe cible, dans lequel il va se concentrer naturellement. La nature du radiopharmaceutique, qui a un statut de médicament, dépend de l'organe étudié. Le radionucléide peut être utilisé soit directement soit fixé sur un vecteur (molécule, hormone, anticorps...).

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 anticorps-antigènes 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, on injecte l'isotope radioactif soit directement dans la partie du corps à irradier (par exemple la synoviorthèse isotopique), soit par voie sanguine ou orale. L'isotope est ensuite capté par le tissu cible, s'y concentre et concentre par la même occasion l'irradiation à son niveau. C'est la radiothérapie métabolique ou radiothérapie interne vectorisée [2].

Différents appareillages (Gamma caméra pour les scintigraphies, Tomographie par émission de positons ou TEP) 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 : la TEP-TDM et les gamma-caméras couplées à un scanner (TEMP-TDM). Cet équipement permet d'obtenir des images du fonctionnement des organes explorés, une quantification des processus physiologiques ainsi qu'une reconstruction tridimensionnelle des organes.

En cancérologie, la médecine nucléaire a pris une place importante dans le diagnostic de la maladie, la détermination de son degré d'extension (staging), le contrôle de l'efficacité thérapeutique et l'étude des complications dues au cancer ou aux traitements. Elle intervient également comme moyen de traitement (radiothérapie métabolique, interstitielle ou intra-cavitaire).

I- Les utilisations diagnostiques de la médecine nucléaire en cancérologie

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, il 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).

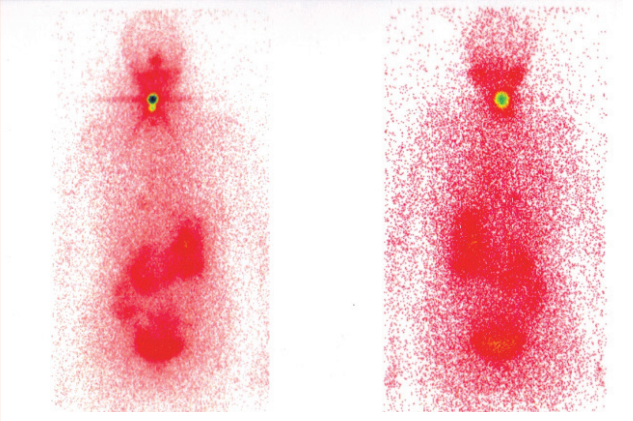


Figure 1 : Femme 42 ans, carcinome papillaire thyroïdien. La scintigraphie à l'iode 131 diagnostique sur dose traceuse (3 mCi) montre de gros résidus thyroïdiens avec absence de fixation ectopique sur le reste du corps.

La scintigraphie du corps entier sur dose thérapeutique (3,7 GBq d'iode 131) est systématiquement réalisée 3 à 7 jours après traitement. Cet examen est beaucoup plus sensible que la scintigraphie du corps entier diagnostic, 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. L'utilisation d'une Gamma Caméra hybride TEMP-TDM ou SPECT-CT facilite la localisation des foyers fixants en cas de localisation extra-thyroïdienne [3,4].

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). La scintigraphie est contre-indiquée 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 est un examen qui reflète 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, rhumatismale ou infectieuse. La scintigraphie permet de mettre en évidence une des ces causes, parfois même avant que ne surviennent les premiers symptômes. C'est est un examen complémentaire morpho-fonctionnel non invasif, d'indication fréquente en pathologie ostéoarticulaire.

L'exploration scintigraphique est basée sur le principe d'imagerie par émission de photons. Elle consiste à visualiser une structure anatomique ou fonctionnelle de l'organisme en localisant la répartition spatiale et temporelle d'un traceur radioactif (radiopharmaceutique) au moyen d'un détecteur externe appelé caméra à scintillation.

Les traceurs utilisés sont les dérivés phosphorés marqués au technétium 99m. Les plus utilisés actuellement sont le méthylène diphosphonate (MDP) ou le médronate et l'acide hydroxyméthylène diphosphonate (HMDP) ou l'oxydronate. Ces molécules se fixent sur les cristaux d'hydroxyapatite et la fixation est plus intense sur les zones qui ont une activité ostéoblastique 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 de lésions osseuses secondaires sans lésion primitive connue [5,6].

L'isotope est éliminé par l'organisme en quelques heures et ne provoque pas d'effets secondaires connus. Par contre, l'examen est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement.

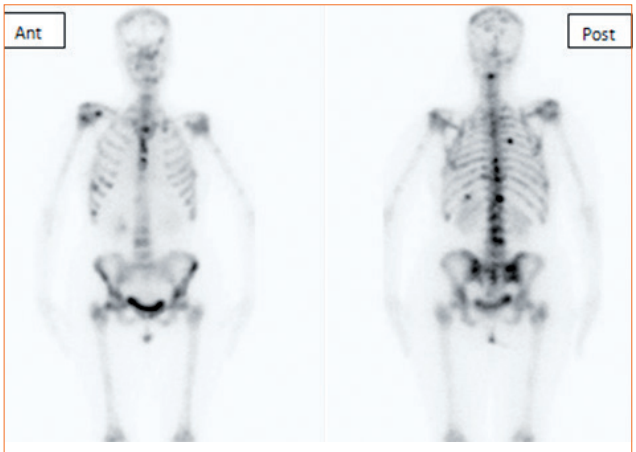


Figure 2 : Carcinome canalaire infiltrant du sein gauche. Bilan d'extension montrant des métastases multiples de tailles et de topographies différentes.

C- Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positrons (TEP) est un examen d'imagerie en médecine nucléaire qui emploie une forme de sucre radioactif pour créer des images des fonctions du corps et du métabolisme. On peut avoir recours à l'imagerie par TEP pour évaluer la fonction biologique des cellules et des organes, qu'elle soit normale ou anormale. La TEP fournit une image précise de l'activité cellulaire à l'intérieur du tissu observé.

C'est une technique d'imagerie médicale qui 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 est 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 et des informations anatomiques grâce au couplage à la TDM.

L'isotope le plus utilisé est le Fluor-18 (18F) d'une demi-vie d'environ 120 minutes, est un radio-isotope idéal pour la TEP car la faible énergie de son émission particulaire bêta+ permet une haute résolution des images TEP et limite la dose d'irradiation reçue par le patient [7].

L'AMM n'est actuellement 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 3), 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].

L'examen est contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Le diabète sucré constitue une contre-indication relative de l'examen, car l'hyperglycémie lors de l'injection du traceur réduit considérablement sa fixation dans les lésions malignes et diminue la sensibilité de la technique.

Il existe d'autres traceurs en cancérologie mais qui sont, pour l'instant, peu utilisés en raison de leur coût et surtout de leur manque de disponibilité quotidienne. Il s'agit de : la 18F FCH (fluorocholine marquée au fluor 18), le 18F FNa (fluorure de sodium marqué au fluor 18), la 18F FDOPA (« dopamine » marquée au fluor 18).

De nombreux autres traceurs marqués au 99mTc et au 18F (99mTc RGD-peptide, 99mTc C2AcH, 99mTc His6-HER2, 18F-éthyl thyrosine, 18F-galacto-RGD, ...) 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) [9].

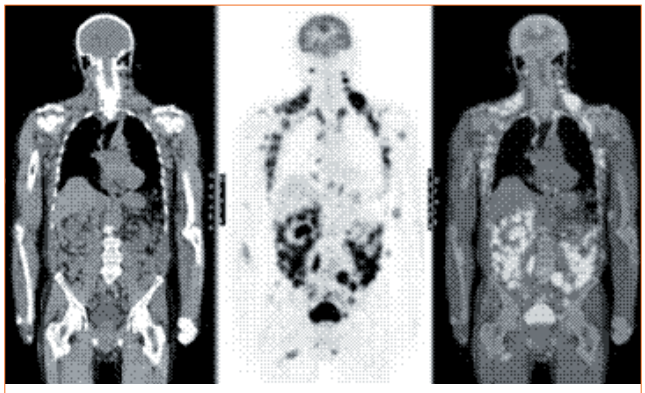


Figure 3 : Lymphome folliculaire. Bilan initial. Atteinte diffuse des aires ganglionnaires cervicales axillaires, mésentériques et inguinales.

D- 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 corticosurrénalienne

La scintigraphie corticosurrénalienne au 131I-6β-iodomethyl-19-norcholesterol permet de mettre en évidence une glande surrénale hyperfonctionnelle responsable d'une sécrétion accrue de cortisol ou d'aldostérone.

Le 131I-6β-iodomethyl-19-norcholesterol 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 produit) ou d'iodure de potassium (une gélule par jour en débutant la veille de l'administration du 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 et malin de la tumeur. L'examen est particulièrement utile en cas de sécrétion 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 n'a pas d'indication. Par contre 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 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 peut aider à la différentiation entre Adénome de Conn et Hyperplasie surrénalienne bilatérale [10,11].

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 des phéochromocytomes extrasurrénaliens (ou paragangliomes) [10,12] (Figure 4). La métaiodobenzyl guanidine (MIBG) est un analogue de la guanéthidine, marquée idéalement par l'iode 123 ou par l'iode 131. 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.

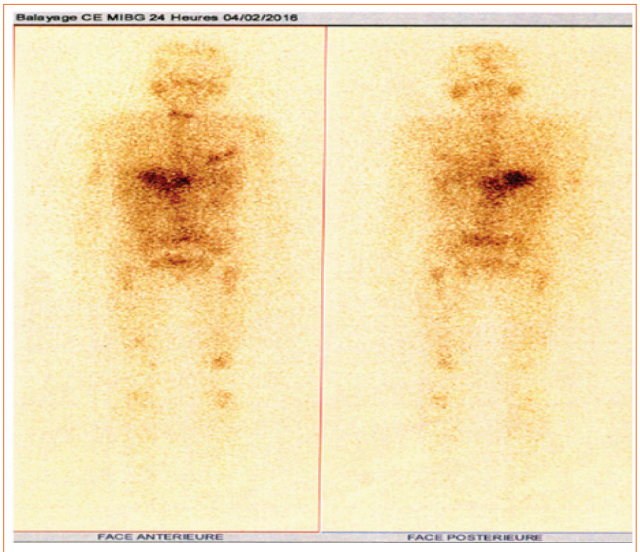


Figure 4 : Scintigraphie médullossurrénalienne à la MIBG $^{-131}$: Neuroblastome surrénalien droit chez un garçon de 10 ans avec extension ganglionnaire rétro-péritonéale, pleurale gauche et Ostéomédullaire diffuse.

E- Détection du ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle (GS) consiste à rechercher 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 est indiquée essentiellement dans le repérage du ganglion sentinelle du mélanome et du cancer du sein aux stades infra cliniques (T0) ou de petite taille (T1,T2) sans envahissement ganglionnaire (N0) ou de généralisation métastatique (M0) (Figure 5).

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 (scintigraphie) qui montrera où se trouve le ganglion à enlever. Orienté par l'image scintigraphique, le chirurgien utilise une sonde de détection de la radioactivité (compteur Geiger) émise par le ganglion pour le localiser précisément. Il fait une petite incision en regard jusqu'à visualiser le ganglion (bleuté) qu'il enlève. Cette intervention 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 à la périphérie de la cicatrice. Dans le cancer du sein, les choix du site d'injection sont les injections péritumorale, sous-aréolaire, sous-cutanée et intradermique. L'injection intra tumorale a une médiocre fiabilité du fait du caractère traumatisant et de la possibilité de séquestration du traceur [13].

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 [14].

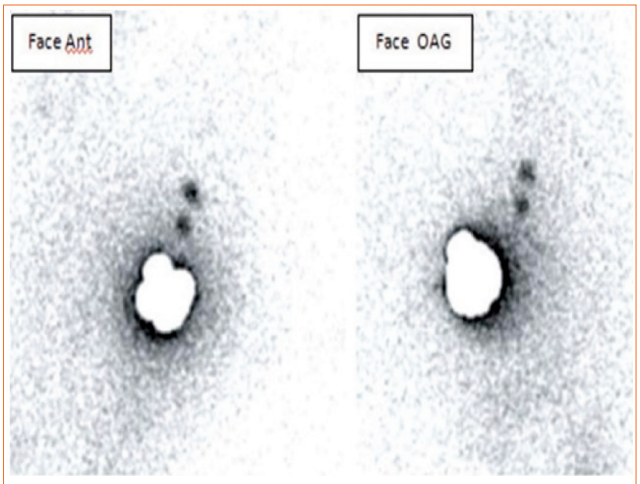


Figure 5 : Carcinome canalaire du quadrant supéro-externe du sein gauche T1No. Présence de deux DS axillaires gauches.

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, scintigraphie à l'octréotide In-111 .... etc).

II-Les utilisations thérapeutiques de la médecine nucléaire en cancérologie

La radiothérapie métabolique ou radiothérapie interne vectorisée est une modalité thérapeutique qui consiste à irradier des cibles tumorales de petite taille et disséminées dans l'organisme au moyen de médicaments radioactifs (radiopharmaceutiques) injectés par voie intraveineuse, marqués par des radionucléides émetteurs de rayonnement particulaires, et dont les propriétés biologiques conduisent à un ciblage sélectif des cellules tumorales. Ces radiopharmaceutiques vont se fixer sur un tissu cible pour y délivrer une irradiation Bêta dans un but thérapeutique, curatif ou palliatif.

A- L'iode 131 dans le traitement des cancers différenciés de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde est rare parmi les tumeurs malignes humaines (<1%) 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 [15].

La totalisation isotopique correspond à la destruction des reliquats thyroïdiens restant après une thyroïdectomie totale (Figure 6). 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 [16].

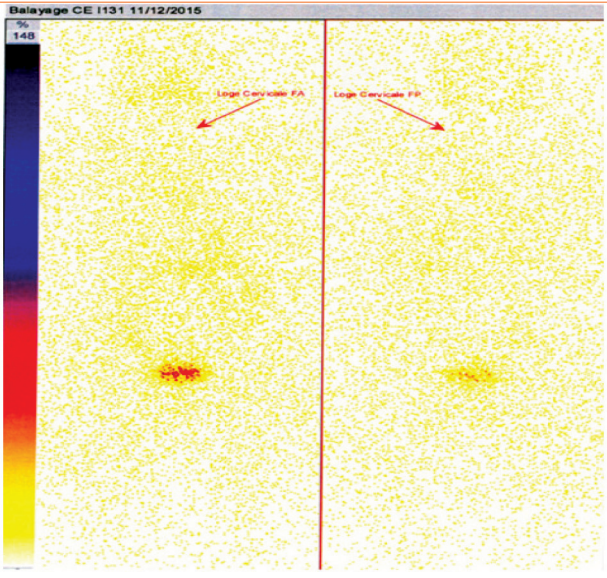


Figure 6 : Femme de 35 ans, carcinome papillaire à différenciation vésiculaire Thyroïdectomie totale et totalisation isotopique à l'iode 131 (100 mCi). La Scintigraphie à l'iode 131 réalisée 9 mois après l'irathérapie montre une carte blanche isotopique.

Ce traitement ne doit être administré que dans les centres convenablement équipés pour cela, disposant de chambres radio-protégées et 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 [17].

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 entraîner des 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 [18].

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 deux radiopharmaceutiques sont disponibles en pratique clinique et autorisées (AMM): le chlorure de strontium 89 (Metastron®) et le samarium-153-éthylène diamine tétra-méthylène diphosphonate ou (Quadramet®) (Tableau I). 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 [19].

Tableau I : Caractéristiques physiques du de strontium 89 et samarium-153.

Radio-isotopes	Sr 89 (A. M. M)	Sm 153 (A. M. M)
Emission	Béta -	Béta -, Gamma (103 Kev)
Énergie ß maximum	1,46 Mev	640 Kev 710 Kev 810 Kev
Parcours maximum (tissu)	7 mm	3 mm
Parcours moyen (tissu)	3 mm	0,83 mm
Période physique	50,5 jours	1,93 jours
Présentation, vecteur	Chlorure	E. D. T. M. P (Ethylène Diamine Tétra Méthylène Phosphonic acid)

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 [20].

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 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 par 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) [21].

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 sélective 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 [22].

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 II).

Tableau II : 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-entéropancréatiques).

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 [23].

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 [24].

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-entéropancréatiques (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 [25].

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 III).

Tableau III : 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 marqué [26].

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 court, expliquant une efficacité limitée sur les tumeurs de grande taille [27].

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 [28].

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 radiopharmaceutiques (les émetteurs beta ou alpha) et à l'utilisation de la thérapie génique pour élargir les applications cliniques de la radiothérapie métabolique.

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- M. Guyot. Modalités de la totalisation isotopique par l'Iode 131. Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique 2003, 27(3): 143-147.

4- R. C. Munsch. 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.

5- B. Moyen, J. Chouteau. Scintigraphie osseuse de l'appareil locomoteur. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique – 2003, 27(11): 596-599.

6- F. Paycha, B. Richard. Exploration scintigraphique du squelette. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 30-480-A-10.

7- 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.

8- 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.

9- 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.

10- T. Vander Borght. Les tumeurs surrénaliennes: le bilan scintigraphique. Louvain Médical 123 : 64¬70.

11- L. Brunaud, L. Bresler, J. L. Descotes, F. Joffre, J. Hubert. Imagerie des incidentalomes surrénaliens. Progrès en Urologie 2003, 13 : 921¬930.

12- M. Noblet-Dick, F. Grunenberger, B. Brunot, D. Jaeck, J. L. Schlienger. Le phéochromocytome en médecine interne : particularités et place de la scintigraphie à la MIBG 123. La revue de médecine interne 2003, 24 : 358-365.

13- J. C. Bourre et al. Intérêt de l'injection péritumorale de nanocolloïdes technétiés pour la détection du ganglion sentinelle mammaire interne. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2008, 32 : 300-307.

14- I. Brenot-Rossi. La pratique de la technique du ganglion sentinelle dans diverses indications : sein, col utérin, prostate, vulve et verge. Méthodologie pratique.

Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2008, 32 : 418-424.

15- N. R. Caron, O. H. Clark. Well differentiated thyroid cancer. Scandinavian Journal of Surgery 2004, 93: 261-271.

16- 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.

17- 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.

18- 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.

19- 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.

20- 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.

21- C. Bodet-Milin, A. Oudoux, F. Kraeber-Bodéré. La radio-immunothérapie.

Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2009, 33 : 148-151.

22- 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.

23- 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.

24- F. Giammarile, P. Chauvot. Le traitement du neuroblastome par radiothérapie métabolique. Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique 2001, 25(4): 221-225.

25- 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.

26- L. Bodei, F. Giammarile. Traitement des tumeurs neuro-endocrines par les peptides radiomarqués. Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique 2009, 33 : 142-147.

27- 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.

28- 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.

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, dés 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 avecdes 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 administrées et surtout des expériences vécues.

Les maladies cancéreuses sont devenus 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 découvre 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 (le 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 vécu 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, K. Slimani, S. Boutayeb, 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/0, II et III.

Leur objectif est de fournir des données suffisamment fiables concernant la dose, la toxicité (phase 0/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.

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.

Il repose sur des études de pharmacocinétique (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.

Le critère de jugement principal est 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.

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

Principes et indications de la chirurgie oncologique

A. Jalil
Service de chirurgie carcinologique, Institut national d'oncologie, 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 (j Dauplat). 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 concértation Plurédisciplinaire (RCP) avec élaboration d'un programme personnalisé des soins. La chirurgie doit être bien faite car sa qualité est actuellement un important facteur pronostique et 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. (Rénutrition, 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.

La chirurgie 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) et doit être complète pour éviter la reprise chirurgicale.(fig 1et2)

La chirurgie à visée diagnostique et thérapeutique occupe une place importante dans la prise en charge des anomalies radiologiques infra cliniques du sein. L'exérèse chirurgicale des lésions infracliniques se fait après repérage radiologique (harpon) et doit être complète pour éviter la reprise chirurgicale.

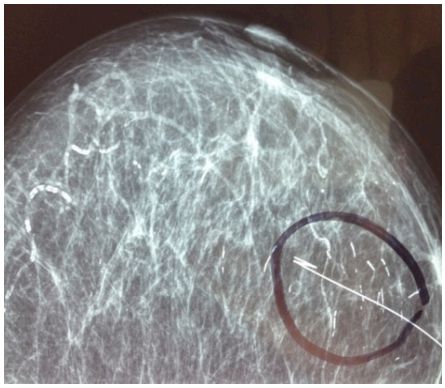


Fig 1 : reperage par harpon

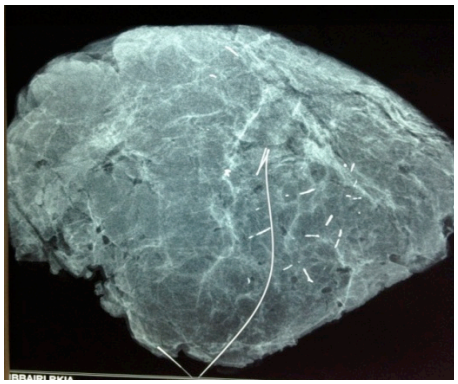


fig 2 : radiographie per opératoire pour vérifier la qualité de l'exérèsæe

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 1) 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.



Fig 1 : pièce d'exentération postérieure pour adénocarcinome du bas rectum envahissant la cloison recto vaginale

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 (2). 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 (3,. 4). 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 R0. 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.

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 a 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 2).

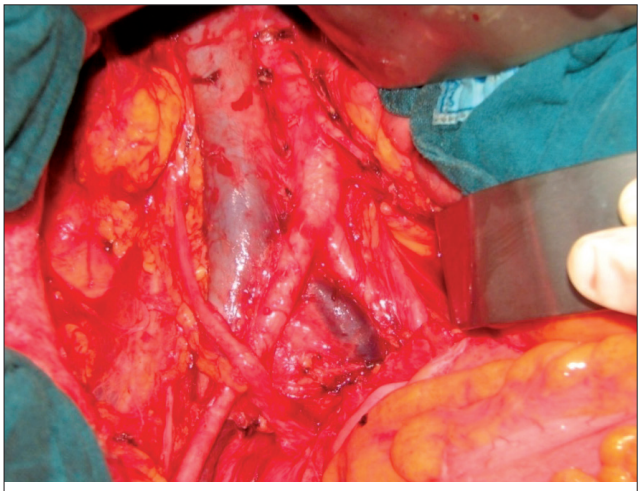


Fig 2 : curage iliaque et lombo-aortique

- 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 (4). 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 (technicium 99 m) ou colorimétrique (bleu patenté) (fig 3). La méthode combinée allie les deux techniques et permet d'avoir un taux très faible de faux négatifs. L'injection du traceur en péri et sous aréolaire offre des taux d'identification supérieurs à l'injection peritumorale.

Les résultats publiés à l'ASCO 2010 vont dans le sens de la désescalade thérapeutique lors de la prise en charge des cancers du sein au stade localisé. L'essai ACOSOG 0010 a montré l'absence d'impact sur la survie en analyse multivariée des GS IHC+ et de l'atteinte médullaire et a conclu à l'inutilité de ces examens en pratique courante. L'essai NSABP B32 et ACOSOG 0011 ont montré que la survie et le taux de récidive ne sont pas améliorés par l'adjonction du curage axillaire en cas de GS positif. Néanmoins, l'essai ACOSCG 0011 présente plusieurs biais dont l'inclusion du nombre prévu de patientes; les hypothèses statistiques initiales et le suivi relativement court.



Fig 3 : Identification colorimétrique et prélèvement du GS

3- Classification selon le résidu tumoral

La résection chirurgicale est classée à la fin de l'intervention en 3 catégories :

- RO : 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 de l'étage sus mésocolique.

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.

B- La chirurgie reconstructive

Dans le cancer du sein, la reconstruction mammaire fait partie intégrante du traitement et doit être évoquée dès la consultation d'annonce. La reconstruction peut être prothétique ou autologue par lambeau myocutané du grand dorsal (fig 4), du grand droit de l'abdomen ou lambeaux glutéaux supérieur ou inferieur. 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 est le DIEP (Deep inferior epigastrique perforator). 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 4 : RMI par LGD type round block

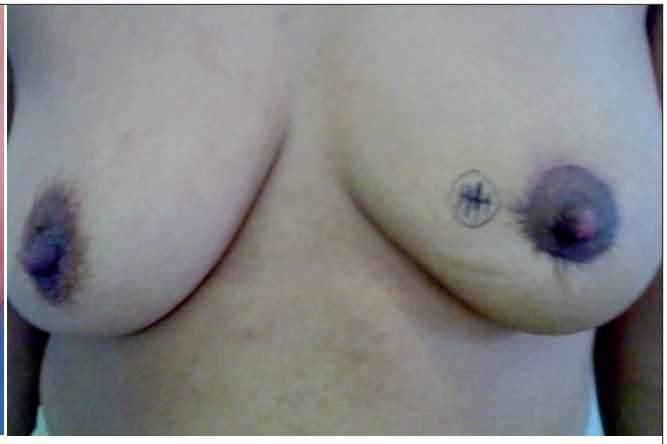


Fig5 : chirurgie conservatrice avec oncoplastie

C- 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% (5).

D- 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.

E- 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% (6). 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 (7).

- **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 (fig 5) et de reconstruction mammaire ...

- **Qualité de la chirurgie carcinologique**

Une métanalyse (9) 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- Cutuli1289 cas CIC Bull cancer 2010

2- SlimK ;blay J et al Digestive oncology :surgical practices. J chir 2009;146(suppl 2);511-80

3- Syngletary ,metaanalyse15000patientes Am J Surgery 2002

4- 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

5- Elias et coll. Gastroenterol Clin Biol 2006

6- Goldberg GL, Sukumvanich P, , Fields AL. Total pelvic exenteration: Gynecol Oncol 2006;101:261-8.

7- 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

8- 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

9- Vernooij F Gyn Onc 2007

Principes et indications de la radiothérapie

K. Hadadi1,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 ».

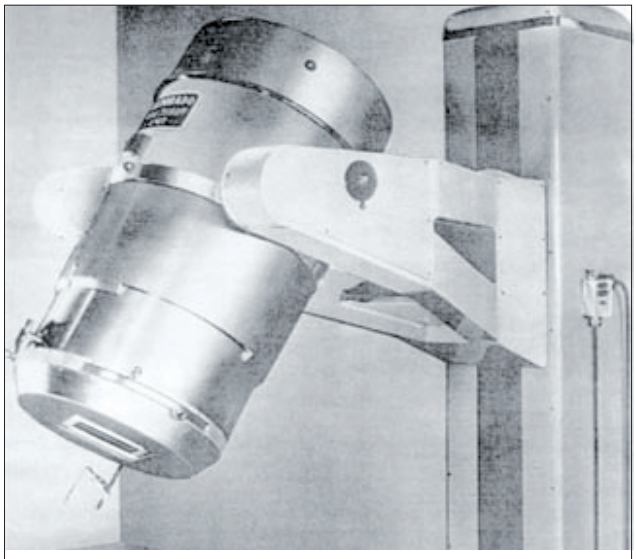
C'est une arme majeure pour le traitement du cancer, à côté de l'oncologie médicale et de la chirurgie, qui agit au niveau locorégional pour éradiquer les cellules et tissus cancéreux. Les deux tiers des malades cancéreux ont besoin à un moment donné de l'évolution de leur maladie d'un traitement par 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 Roentgen 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 raduim" 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 Bétatron.



Bombe de Cobalt

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 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 100 cm).
- **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 (avec l'iode 131) 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 électro-magnétiques : 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. 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 électro-magnétiques. 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 électro-statique 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 protonthérapie 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 lesquelles celles de l'ADN 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 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 reoxygénation 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).

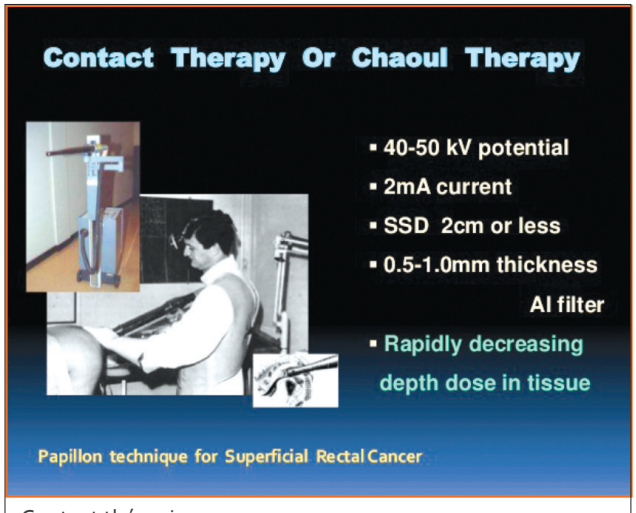
d- Radiosensibilité intrinsèque

Il existe des tissus à faible capacité de restauration, donc relativement radio sensibles 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 e-aD 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 a/b qui est une dose en Gy et reflète l'importance respective de ces deux mécanismes de mort cellulaire, donc la capacité de restauration cellulaire.



Contact thérapie

On distingue donc :

- Des tissus à faible capacité de réparation, donc relativement radio sensibles avec un rapport a/b 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 a/b 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 3 cm.

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 de la position des lames du collimateur multilame 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 Arc Therapy : 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 1re fois en 1993, consiste à embarquer sur un même statif de scanner un petit accélérateur de moyenne énergie (6 MV) 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 été 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.

2- Conduite d'une irradiation externe

a- Prescription médicale en radiothérapie

L'indication d'un traitement par radiothérapie étant 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'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 externes et des erreurs de positionnement du malade.
- 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 par plusieurs étapes :

- Choix de la position du patient et du moyen de contention adéquat pour assurer une 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 :
    - s Mucite
    - s Dysphonie par atteinte de la muqueuse laryngée
    - s Dysphagie par atteinte de la muqueuse œsophagienne
  - » Irradiation pulmonaire :
    - s Alvéolite inflammatoire survenant un mois après l'irradiation
  - » Irradiation de l'abdomen et du pelvis :
    - s Iléite radique : douleurs, diarrhée, état fébrile voire même sub-occlusion
    - s 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 : pour 100 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- Post-opératoire

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- Pré-opératoire

La radiothérapie peut être préopératoire dans le but de rendre opérables des tumeurs initialement inopérables (épithéliomas bronchiques), pour permettre 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 5fluorouracil.

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. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia : JB Lippincot, 1992 : 1-1544.
3- Mazeron JJ, Locoche T, Maugis A. Techniques d'irradiation des cancers. Paris: Vigot, 2005 : 1-331.
4- Le bourgeois JP, Chavaudra J, Eschwege F. Radiothérapie oncologique. Paris : Hermann, 1992 : 1-596.
5- Michel-Langlet P, RaoulY, Martin D. Oncologie radiothérapique. Paris : Masson, 1996: 1-297

Principes et indications de La curiethérapie

H. Bakkali, S. Loughmari, M. Afif, 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).

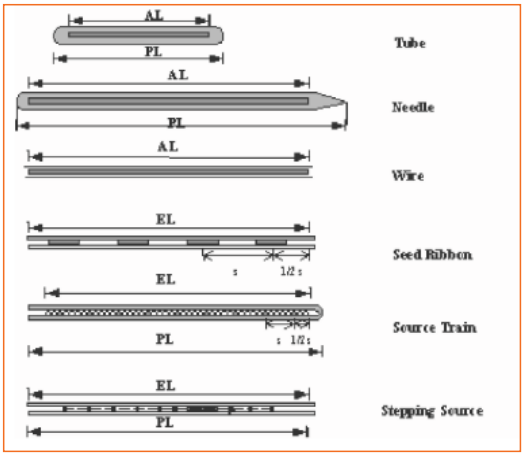


Figure 2 : Formes géométriques des sources radioactives en curiethérapie

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 ophtalmiques, sous forme de trains de source.

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 (^{137}Cs)	Rayons γ	30,17 ans	0,662 MeV	Entre 20 et 70 mCi
Cobalt 60 (^{60}Co)	Rayons γ	5,26 ans	1,253 MeV	2 Ci
Iridium 192 (^{192}Ir)	Rayons γ	74,0 jours	0,355 MeV	BDD : entre 2 et 10 mCi par cm HDD : 10 Ci PDR : 500 mCi
Iode 125 (^{125}I)	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 le plus souvent ou 60Co plus récemment), 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).

Tableau 2 : Valeurs d'épaisseurs moitié et dixième en mm

	$X_{1/2}$		$X_{1/10}$	
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.
- **Vérifier** périodiquement l'étanchéité de l'enveloppe de la source pour prévenir tout risque de contamination externe.
- Sans 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% / 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).

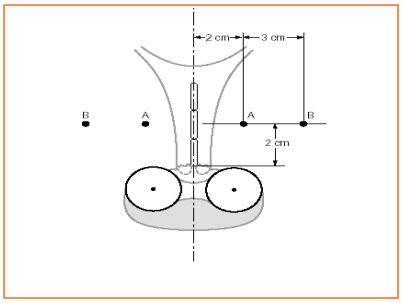


Figure 5 : système de Manchester en curiethérapie endocavitaire (définition des points A et B)

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).

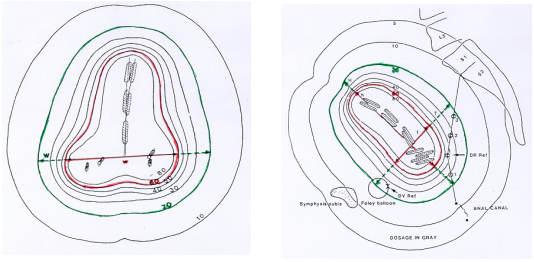


Figure 6 : recommandations de l'ICRU en curiethérapie endocavitaire : description d'un volume de référence entouré par une isodose de référence 60Gy.

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 différent 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.

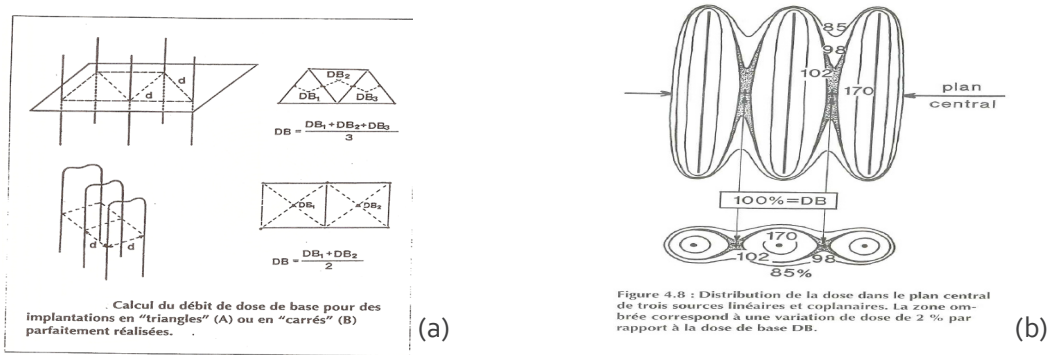


Figure 7 : Système de Paris, calcul du débit de dose dans une implantation en triangles ou en carrés (a), distribution de la dose dans le plan central de trois sources linéaires et coplanaires (b).

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 dés 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.
- 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-vaginale 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 composés 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 trans-vaginal, supplémentaires à l'application endocavitaire.

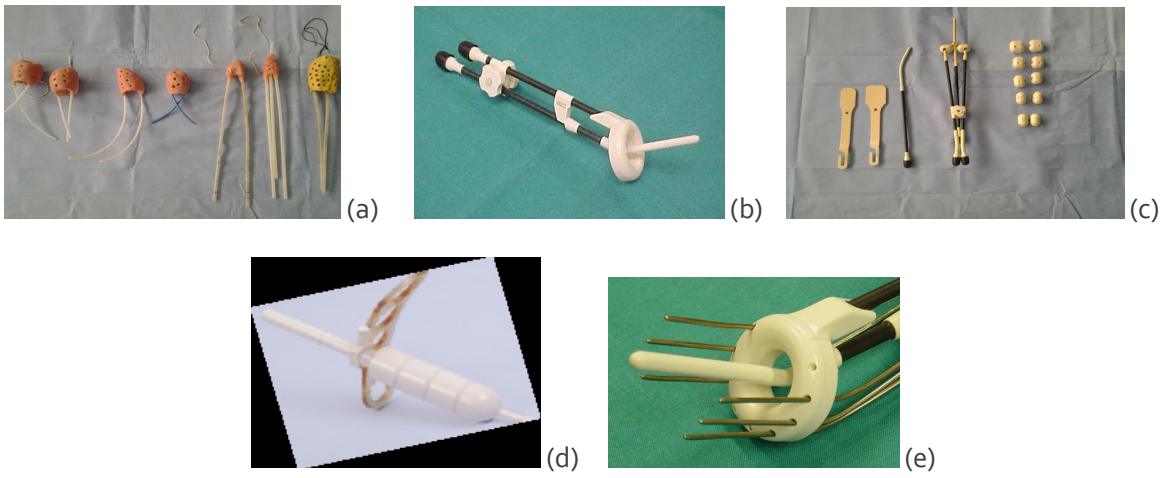


Figure 8 : applicateurs endocavitaires pour applications cervico-utérines : (a) applicateur moulé vaginal, (b) applicateur en anneau, (c) applicateur avec sonde utérine et ovoïdes, (d) applicateur cylindrique avec sonde intra-utérine, (e) applicateur cervico-utérin avec aiguilles interstitielles.

◗ 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 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.

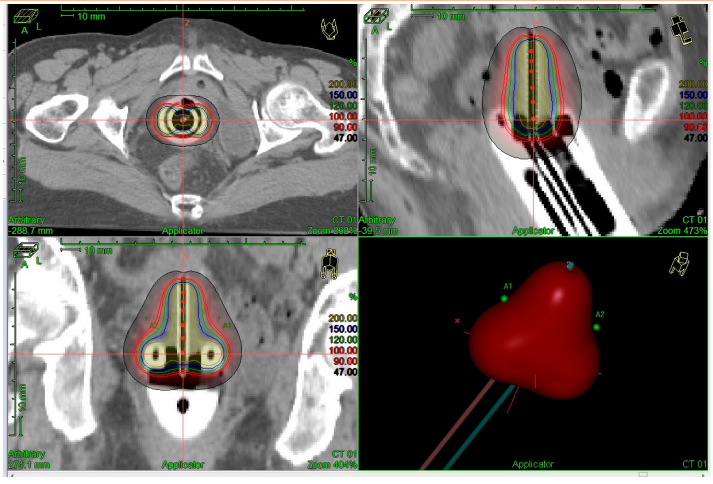


Figure 9 : Dosimétrie 3D pour une curiethérapie utérovaginale d'un cancer du col utérin avec un applicateur composé d'une sonde utérine et d'un anneau.

2 - Curiethérapie 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

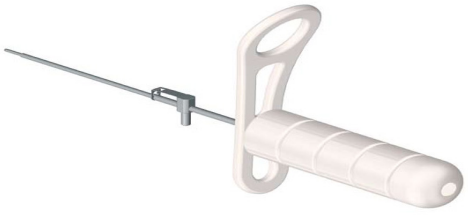
L'applicateur est un dispositif adapté endovaginal sous la forme d'un cylindre muni d'un canal central ou de multiples canaux vaginaux si une curiethérapie interstitielle vaginale est envisagée, soit sous la forme de deux sondes vaginales munies de deux ovoïdes de différente taille. La surface de l'applicateur 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 5) 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.



Figure 11 : Curiethérapie interstitielle de sein en trois plans

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). 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.

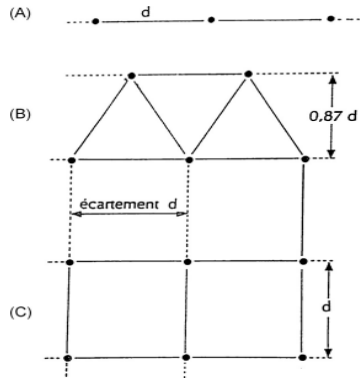


Figure 12 : Principes d'implantation selon le système de Paris

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.

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 cas d'irradiation partielle et accélérée du sein ou de second traitement conservateur.

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.

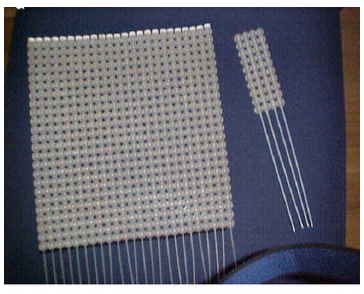
2- Techniques

La curiethérapie est le plus souvent effectuée à bas débit de dose, mais peut aussi être réalisée à débit pulsé ou à haut débit de dose. 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, 50 Gy 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 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.

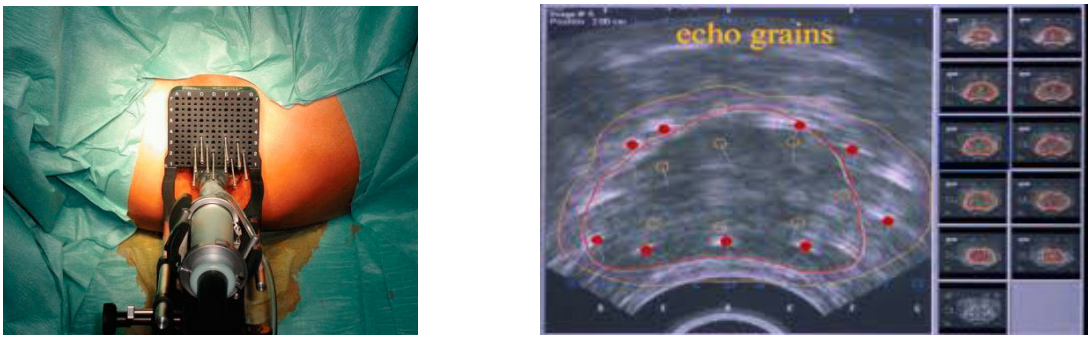


Figure 14 : application des grains d'iode en curiethérapie prostatique avec dosimétrie sur échographie.

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 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.

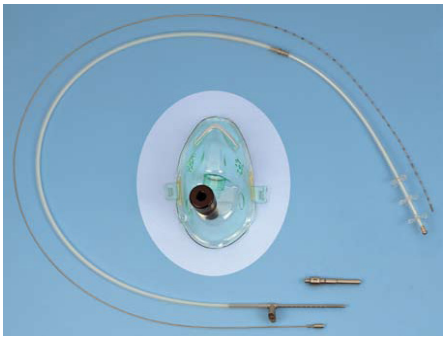


Figure 15 : type de cathéter conçu pour une application de bronches

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 endooesophagiennes.

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.

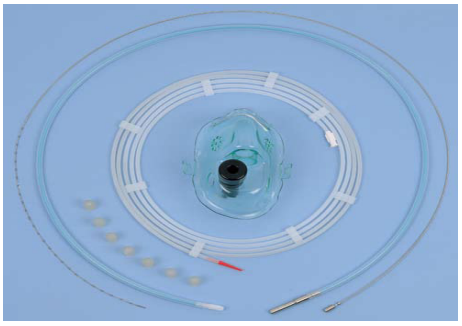


Figure 16 : type d'applicateur pour curiethérapie oesophagienne

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.

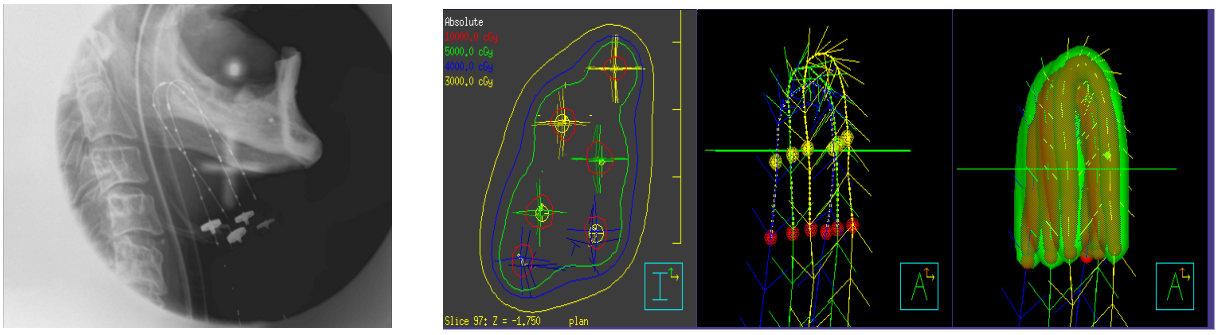


Figure 17 : application interstitielle en curie HDD d'une base de langue

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.

Effets secondaires

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

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

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 brachytherapy. 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 nouvelles techniques de radiothérapie : principe, technologie et applications cliniques

L. Mesbah
Centre hospitalier régional de Rabat

Introduction

Au-delà des progrès médicamenteux, la recherche contre le cancer progresse dans bien des domaines. Parmi eux, la radiothérapie a récemment vécu une révolution grâce notamment aux progrès conjoints de l'imagerie (meilleure définition de la cible), de l'informatique (progrès de la dosimétrie) et de l'innovation technologique (nouvelles machines de traitement). La radiothérapie moderne se révèle plus précise, plus efficace et moins toxique pour les organes et tissus sains environnants.

De la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, désormais passée dans la semi-routine, à l'imagerie «embarquée» déjà présente, en passant par la tomothérapie ou le cyberknife, sans oublier les nouvelles «étoiles montantes» comme l'hadronthérapie : Il est impossible de décrire dans le détail la totalité des techniques en développement.

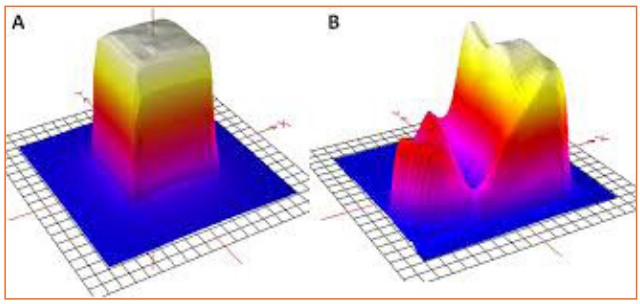
Autant d'avancées qui transforment les pratiques et élargissent les indications et laisse entrevoir un avenir à cette discipline permettant d'offrir à chaque patient une radiothérapie sur mesure adaptée à la tumeur mais aussi à la radiosensibilité des tumeurs.

I - La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT)

A - Les techniques de l'IMRT

‹‹Conformal Radiotherapy›› est la dénomination américaine traduite par Radiothérapie Conformationelle, c'est-à-dire irradier suivant la forme de la tumeur ou plus généralement du volume cible. C'est grâce à l'avènement de l'ordinateur et le développement du collimateur multilâmes que la radiothérapie conformationnelle (RT-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. Les logiciels de Beam Eye View (BEV), vue depuis la cible, permettent de réaliser de façon virtuelle des plans de traitement en 3D qui contourent plus précisément la tumeur. La vue depuis la source (BEV) permet non seulement de suivre la forme du volume cible mais aussi de visualiser les volumes adjacents. 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 RT-3D, il faut noter que cette technique est moins précise dans le cas où la tumeur présente des formes concaves avec en plus des organes à risque dans ces concavités. D'où le développement de la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité que nous allons présenter dans ce chapitre.

La Radiothérapie de Conformation avec Modulation d'Intensité (IMRT) est une technique de radiothérapie qui consiste à délivrer la dose au volume cible en variant l'intensité émise à l'intérieur de chaque faisceau (Fig.1). Cette technique permet d'augmenter la dose au volume cible, de diminuer la dose au tissus sains avoisinant 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.

En autre terme l'IMRT est une modulation volontaire de l'intensité de l'irradiation. Cette modulation est rendue possible grâce au développement des collimateurs multilames. La première utilisation d'un collimateur multilames pour la modulation du faisceau est introduite par la société NOMOS. C'est un collimateur binaire utilisé dans la tomothérapie, nous allons le détailler ultérieurement.

Aujourd'hui, la plupart des traitements en IMRT sont réalisés à l'aide des collimateurs multilames (Fig. 2). Il s'agit d'un élément mécanique fixé à la tête de l'accélérateur linéaire (Varian Medical Systems) ou intégré (Elekta, Siemens) qui permet, à l'aide de lames mobiles effectuant des mouvement continus et asynchrones, de définir précisément la forme du champ et d'atténuer les rayonnements en dehors du champ.

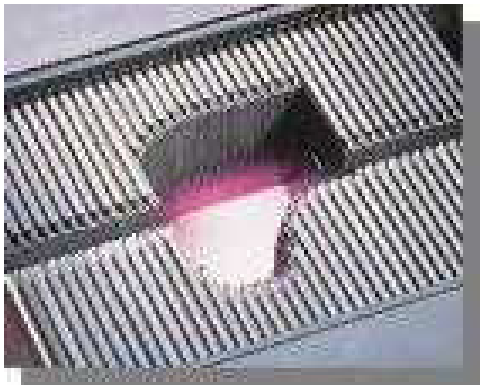


Figure 2 : Collimateur multilames Millenium Varian

Grâce à ces collimateurs, la dose est délivrée en deux modes distincts. Mode stationnaire : le bras est fixé pendant l'irradiation. Mode dynamique : le bras se déplace en continue pendant l'irradiation.

1.L'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 douze faisceaux sont utilisés. Ces faisceaux provenant des angles différents convergent vers un même point. À chaque emplacement fixe, le patient est irradié par des faisceaux de formes spécifiques (segment) définies par le collimateur. La modulation d'intensité est réalisée par la superposition de segments. Chaque segment possède sa propre pondération en dose : un certain nombre d'unités moniteurs (UM) est associé à chaque segment. 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).

a. Mode Step and shoot

En IMRT type S&S, 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. En Figure 3, un champ d'irradiation hétérogène (à droite) est 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'efficacité 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 moniteur minimal par segment. Il importe d'avoir un algorithme de segmentation qui limite la quantité de segments ainsi que le nombre d'unités moniteur total.

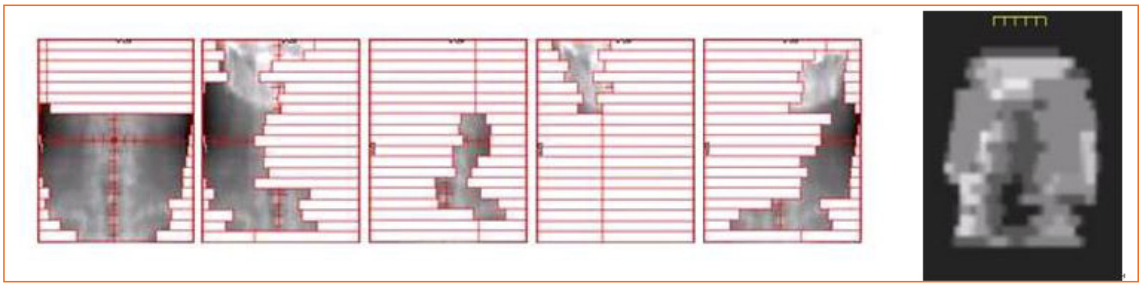


Figure 3 : Exemple de faisceau possédant 5 segments en technique d'IMRT type Step and shoot (Bey, 2010)

b. Mode Sliding window

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 4. Dans ce cas, le faisceau modulé en intensité résulte du balayage du champ par une fente glissante de forme variable définie par le collimateur mutilâmes. 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.

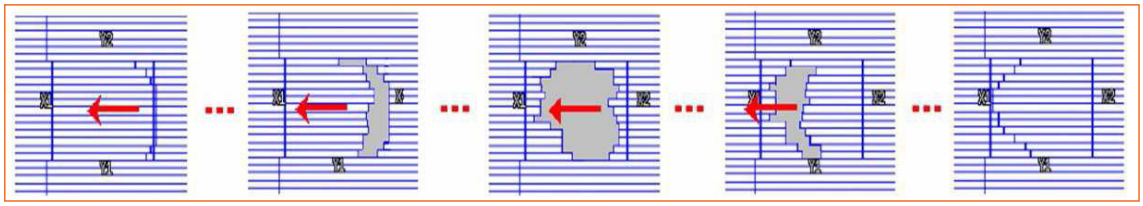


Figure 4 : Exemple de faisceau modulé délivré en mode Sliding window (Lafond, 2013)

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 équi-répartis 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. La plupart des logiciels de planification ne procèdent pas à la sélection automatique des faisceaux, l'utilisateur doit les définir au préalable.

2. L'IMRT par faisceaux mobiles en rotation (arcthérapie)

a. IMAT/VMAT

L'arcthérapie avec modulation d'intensité, appelée Intensity Modulated Arc Therapy (IMAT) a été introduite par (Yu, 1995). Elle est une technique en plein essor, C'est une approche dynamique qui consiste à une irradiation avec mouvement continue du bras et de la position des lames. Pour les cas complexes, le temps de traitement pourra être réduit considérablement car l'irradiation est continue pendant la séance de traitement.

Un arc est défini par deux positions extrêmes entre lesquelles le faisceau est présent tout au long de l'irradiation. L'arc complet est approximé par une série de champs fixes uniformément espacés que l'on appelle les points de contrôle (CP). En pratique, chaque CP est espacé de 5 à 10 degré. Pour chaque CP, une intensité est optimisée à l'aide de la même technique utilisée en IMRT stationnaire. L'intensité de la fluence de chaque faisceau incident dépend de la pondération en dose de chaque CP et la forme dépend de la position des lames du MLC (fig. 5).

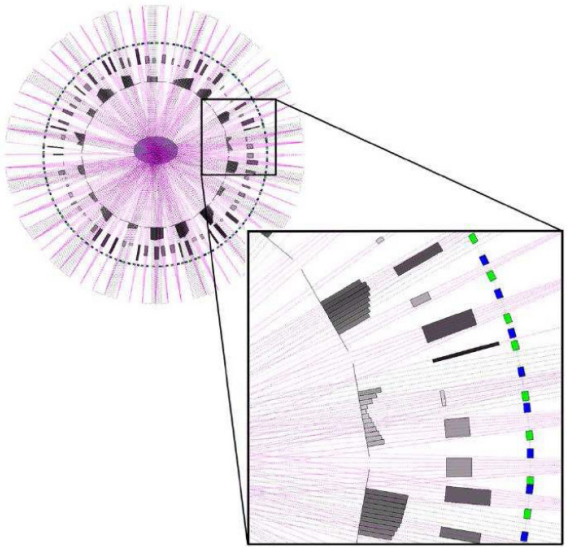


Figure 5 : Illustration de la modulation des faisceaux en VMAT selon Webb et Mc Quaid ; ovale gris central : patient; lignes roses: faisceaux de l'arc de 360° discrétisé en 72 CP ; rectangles bleus et verts : positions des deux bancs de lames du MLC pour chaque CP ; rectangle gris à chaque CP: fluence incidente ; barres grises (cercle intérieur) : fluence incidente modulée par la combinaison de plusieurs CP.

En 2008, une nouvelle méthode d'optimisation des plans de traitement pour IMAT fait son apparition en introduisant la variation d'autres paramètres de parcours sur un seul arc. Il a alors apparu le terme VMAT, pour Volumetric Modulated Arc Therapy. En comparant avec IMAT, il est maintenant possible de faire varier la vitesse de rotation du bras ainsi que le débit de dose de l'appareil pendant l'irradiation. Cette technique apporte la fois un haut niveau de conformation de la dose au volume cible et une diminution du temps de traitement par rapport à IMRT stationnaire (fig. 6).

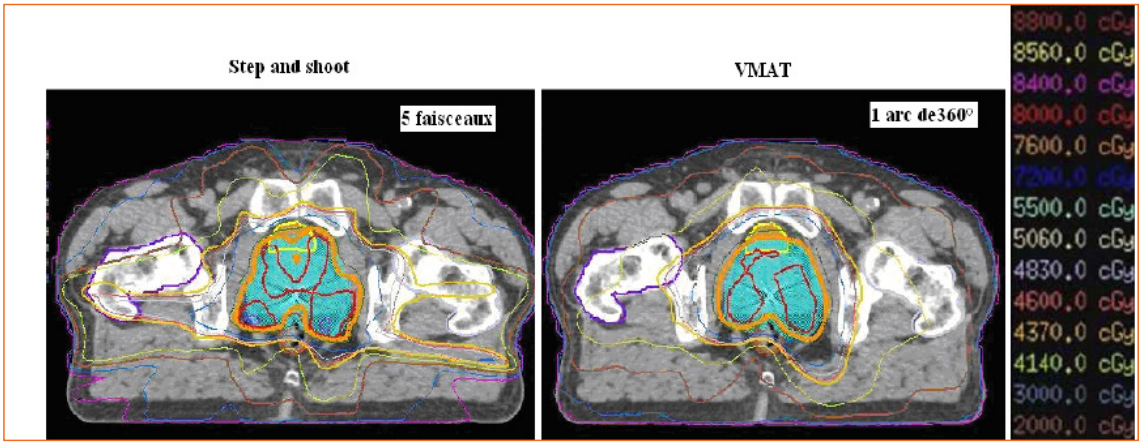


Figure .6: Distribution de la dose dans un plan axial obtenue en S&S (à gauche) et en VMAT (à droite) pour un patient type traité pour un cancer de la prostate. Le PTV est représenté en bleu, la paroi rectale en marron, la paroi vésicale en jaune.

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).

b. Tomothérapie

Le système de tomothérapie hélicoïdale a été conçu et développé par le groupe de recherche dirigé par R. Mackie et P. Reckwerdt, University of 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 (fig.7). 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 (Fig.8). La collimation primaire et secondaire a été conçue pour assurer toute fuite dans la tête de traitement. Le 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 (Fig. 9). 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.



Figure 7 : Hi-ART II. La rotation du bras combinée au déplacement continu de la table permet de délivrer un traitement en hélice

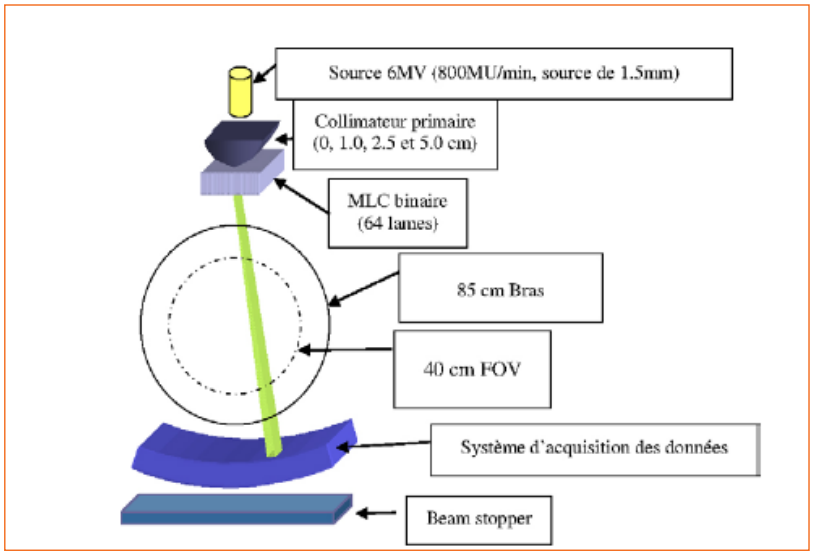


Figure .8 : schéma de la tête de l'appareil de tomothérapie

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.



Figure 9 : Un collimateur mutilâmes de la tomothérapie

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.

B. Processus d'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 RT-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 (fig.10).

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 apparu nécessaire. Ces programmes comprennent généralement un algorithme de calcul de dose associé à un algorithme d'optimisation. 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 construire et 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».

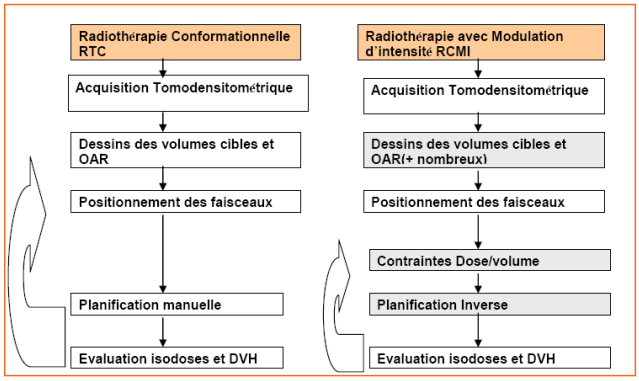


Figure 10 : Différence entre un processus de RT-3D et un processus d'IMRT.

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 cette fonction objectif.

♦ La fonction objectif

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 :

$$F_{obj} = \alpha \cdot \sum_{i \in \text{volumes Cibles}} (D_i(x) - D_p)^2 + \beta \cdot \sum_{i \in \text{Organes à risque}} (D_i(x) - D_t)^2$$

Avec Di(x) = dose calculée au point i pour l'ensemble des profils modulés x,
Dp = dose prescrite aux volumes cibles et Dt = dose tolérée par les OAR.

Le premier terme de cette expression traduit la distribution dans le volume cible 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 (fig. 11). 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 type 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.

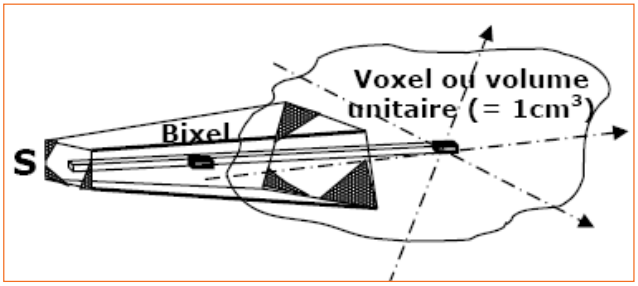


Figure 11 : Schématisation graphique du Bixel et Voxel

♦ 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), il s'agit typiquement des intensités de faisceaux négatives et celles qui peuvent l'être (contraintes souples).

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.

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.

Ainsi, pour évaluer

- la couverture au niveau du volume cible on utilise : D98% ; D95% et D50%. (où : Dn% représente la dose reçue par au moins n% du PTV).
- Pour évaluer l'homogénéité on utilise D2% ; 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 : VD : 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. Nous allons voir quatre types d'indices au sujet des différents volumes d'intérêt : indice d'homogénéité et l'indice de conformation pour le volume cible (PTV), indice pour la protection de l'OAR, indice pour les tissus sains (TS).

(ICRU 83, 2010) 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 0 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 0.

Les indices suivants sont fondés sur les valeurs des isodoses de référence (IR), le volume de l'isodose de référence et le volume d'intérêt (PTV, OAR). Ces différents volumes en question sont simplifiés en 2D et schématisé en Figure 12. Notons que VPTV (cercle vert), VOAR (cercle rouge) représentent le volume du PTV, de l'OAR respectivement, VIR(cercle bleu en pointillé) représente le volume de l'isodose de référence, V_{IR}^{PTV}et V_{IR}^{OAR} représente le volume d'intérêt (PTV, OAR) couvert par l'isodose de référence (IR).

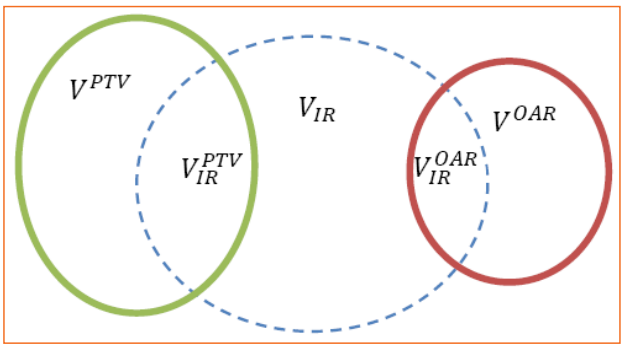


Figure 12 : Les volumes dans la définition des indices dosimétriques

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) 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.

De manière similaire, l'indice de protection de l'OAR est défini:

$$PI_{OAR} = 1 - \frac{V_{95\%}^{OAR}}{V^{OAR}}$$

La valeur idéale de PI_{OAR} est de 1.

L'indice de protection des tissus sains est défini :

$$PI_{TS} = 1 - \frac{V_{95\%}^{PTV}}{V_{95\%}}$$

La valeur idéale de PI_{TS} est de 0.

c. Les critères biologiques

Depuis quelques années, sont apparus dans l'évaluation des plans de traitement des outils radiobiologique (fig.13):

- Les probabilités de complication aux tissus sains (NTCP ou Normal Tissue Complication Probability),
- Les probabilités de contrôle tumoral (TCP ou Tumor Control Probability),
- Les doses équivalentes uniformes (EUD ou Equivalent Uniform Dose).

Ces derniers paramètres font encore l'objet de débats quant à leur utilisation en routine dans la

décision clinique. Même s'ils ne donnent pas de valeurs de probabilités absolues, ils semblent être de bons indicateurs pour comparer de façon pertinente plusieurs traitements en réduisant à une seule valeur l'information contenue dans un histogramme dose-volume.

La place de critères radiobiologiques va aller en augmentant afin d'optimiser la distribution de dose physique, notamment si celle-ci n'est plus par définition homogène (modulation d'intensité). Pour cela, l'utilisation des modèles de TCP et NTCP reste à valider dans des études cliniques. Ils ne sont pas encore une aide à la prescription mais uniquement des systèmes en cours d'évaluation dont la validité reposera sur une amélioration de l'index thérapeutique post-radiothérapie à long terme. En conséquence, l'évaluation de distributions de doses inhomogènes est essentielle car même si une distribution de dose homogène dans le volume cible est, en règle générale, considérée comme préférable, une distribution partiellement inhomogène peut améliorer l'index thérapeutique en diminuant la dose aux OARs.

Par ailleurs, le paramètre EUD permet d'évaluer cette distribution inhomogène, puisqu'il correspond à la dose uniforme équivalente à une distribution de dose inhomogène donnant le même nombre de cellules clonogènes survivantes.

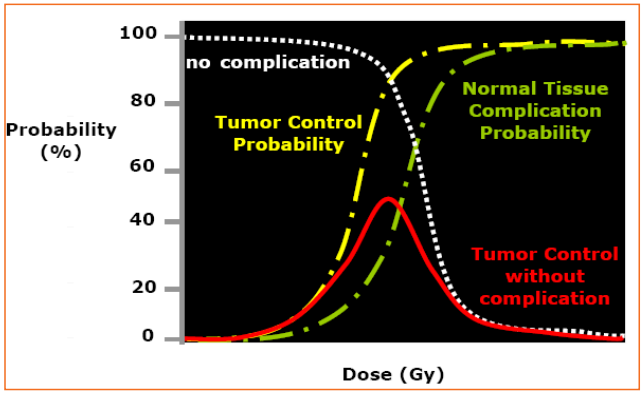


Figure 13 : représentation de deux courbes de TCP et de NTCP décalées. La courbe blanche représente alors la probabilité de contrôler la tumeur sans complication

C. Les applications cliniques

L'IMRT permet de réaliser une irradiation très conformationnelle où les courbes isodoses moulent la forme géométrique des volumes cibles. Elle rend possible la création de gradients de dose très importants et réduit ainsi la dose reçue par les tissus sains, même s'ils sont proches du tissu tumoral. L'IMRT offre également la possibilité d'irradier, en ayant recours à des doses par fractions différentes, les volumes cibles en fonction du risque respectif qu'ils encourent. En conséquence, la tumeur peut recevoir une dose totale et une dose par fraction supérieures à celles reçues par les aires ganglionnaires à risque ou prophylactiques, et surtout aux organes voisins à risque. Il résulte de cette différence de fractionnement la délivrance d'une dose équivalente biologique plus élevée dans la tumeur, ce qui augmente l'index thérapeutique en s'assortissant d'une meilleure protection des tissus sains.

Deux stratégies sont possibles :

- Le SIB (Simultaneous Integrated Boost) : la dose par fraction (fr) standard (soit 1,8-2 Gy) est délivrée au volume cible tumoral, tandis que le volume cible à bas risque (maladie microscopique) reçoit une dose par fraction inférieure (1,6 à 1,8 Gy/fr). Cette approche privilégie la réduction de la morbidité des tissus sains et peut être appliquée lors des traitements associant une chimiothérapie concomitante. Pour compenser la réduction de la dose par fraction, la dose totale délivrée au volume cible à bas risque est augmentée de 56 à 63 Gy.
- Le SMART (Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy): la dose par fraction reçue par le volume cible tumoral est de l'ordre de 2,2 à 2,4 Gy; le volume cible à bas risque reçoit une dose par fraction standard, habituellement 1,8 Gy/fr. Ici, la réponse tumorale est privilégiée, cette stratégie correspondant à une accélération du traitement.

IMRT permet aussi une escalade de dose c'est-à-dire une augmentation de la dose dans le volume

cible sans toutefois augmenter la dose au niveau des organes è risque.

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.

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 aiguë comprenant des: Mucite, dysphagie, xérostomie, la dermatite et la douleur, 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 associe 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'étude non randomisée comparant IMRT avec RT classique ou RT-3D.
- Dans les Cancers de 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 (Likewise, Nutting et al et Gupta et al). Le bénéfice sur la xérostomie tardive a été également retrouvé dans les études de radiothérapie post opératoire.

Une méta-analyse incluant uniquement les essaies de phase III comparant L'IMRT à la RTH 2D-3D dans les cancers ORL a été publié. Les auteurs ont conclue que l'IMRT réduit significativement la xerostomie 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				–	–	–	–	–	–
	IMRT	xerostomia scores									
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 grâce à 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 RT-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 après IMRT réduite de près de 10% par rapport à la même dose délivrée par RT-3D. Seules des données rétrospectives comparant RT-3D et IMRT on 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 DRT-3D. De plus, l'IMRT permet de maintenir une qualité de vie à moyen et très longs termes comparables à celle antérieure à la radiothérapie. C'est pour ces raisons et malgré l'absence d'essaies randomisées de comparaison directe entre RT-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 RT-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 genito-urinaire de grade 2 (91% vs 60 %) , et la toxicité gastro-intestinale chronique (20% vs 3 %) avec l'utilisation d' 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 la toxicité aigüe et chronique gastrointestinales et génito urinaire en particulier en post-opératoire avec des taux de contrôle local comparables à ceux de la RT-3D. Elle permet également l'escalade de dose au niveau des adénopathies lomboaortiques 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...

D. Les inconvénient de l'IMRT

Bien que l'avantage de l'IMRT soit évident dans plusieurs localisations, certains inconvénients de cette technique mérite d'être rapportés :

- Risques inhérents aux mouvements du patient et mouvements d'organes : de petits mouvements peuvent avoir des conséquences dosimétrique 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 den contrôle par patient)
- Coût du contrôle de qualité
- Le nombre d'unités moniteur est multiplié par un facteur de 2 à 3 (tableau), de même que 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 cancer secondaire en particulier chez l'enfant.

	6 MV		18 MV		25 MV	
	no wedges	*wedges*	*no wedges*	*wedges*	*no wedges*	*wedges*
Conventional	67.	134.	326.	488.	602.	903.
MLC Modulated	190.	----	911.	----	1686.	----
Tomotherapy	543.	----	2637.	----	4876.	----

Tableau 3 : Irradiation corporelle totale (en mSv pour 70Gy prescrits)

E. 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 RT-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.

Deux moyens de mesures sont possibles :

- Les fluences des faisceaux associés au plan de traitement calculé pour le patient sont appliquées à un fantôme préalablement scanné. Les distributions de dose recalculées seront alors vérifiées expérimentalement dans ce même fantôme par films, détecteurs 2D ou gels.
- Les fluences des faisceaux associées au plan de traitement calculé pour le patient sont appliquées au système d'imagerie portale. La distribution de dose au niveau du détecteur de l'EPID est calculée à l'aide d'un module spécifique inclus dans le TPS. Les distributions de dose calculées sont comparées aux distributions de dose mesurées par l'EPID préalablement étalonné.

Enfin, le dernier pré-requis au développement de l'IMRT concerne l'organisation institutionnelle et les ressources humaines de chaque service. Une dotation en nombre suffisant de l'équipe en personnels qualifiés (médecins, physiciens, techniciens) ainsi que l'acquisition d'équipements adaptés sont indispensables. La maîtrise de la RT-3D est un pré-requis au démarrage d'une activité de l'IMRT. En particulier, il est indispensable de maitriser les techniques de contention et de repositionnement des patients, de contourage des volumes cibles et organes à risques ainsi que la définition des objectifs dosimétriques.

Référence

1. 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.

II - Radiotherapie guidee 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 cependant montré que la prostate peut se déplacer jusqu'à 2 cm à l'intérieur du pelvis, exposant la prostate 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 en début ou au cours de la séance d'irradiation, 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 Echographie 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. Système irradiants

Ceux-ci comprennent des systèmes statiques ainsi que ceux permettant un suivi en temps réel de la cible, en utilisant soit kilovoltage (KV) , mégavoltage(MV), ou des méthodes hybride.

a. Imagerie portale (EPID)

Electronic Portal Imaging Devices (EPID). EPID était développé en remplacement du film dosimétrique pour vérifier le champ de traitement sur le terrain, Ils sont offerts comme équipement standard par presque tous les vendeurs d'accélérateur linéaire. C'est un moyen à la fois de vérification du champ et l'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 supérieure avec des images KV alors qu'il ya moins distorsion des implants métalliques (dentaires, prothèses de la hanche) dans images MV. Les systèmes EPID sont incapables de détecter ou quantifier les rotations. La dose moyenne par image est 1-3 mGy pour les systèmes de KV tandis qu'il est aussi élevé que 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

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 interfractionnels. 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 tomotherapie peut générer des images scanographiques en utilisant le même faisceau d'irradiation de haute énergie (MV) utilisé pour le traitement.

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 le comparant à celui déduit de la scanographie de planification. Les faisceaux de haute (MV) et basse (kV) énergies sont utilisés pour cette technique.

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 (fig. 1).

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.

- **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.

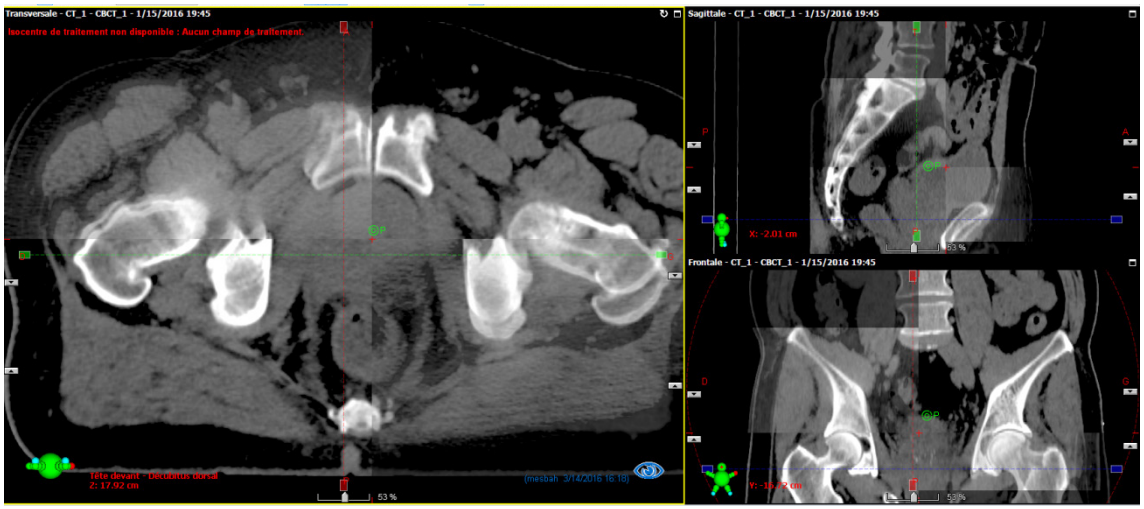


Figure 1 : interface de recalage des images en coupes axiales ; coronales et sagittales entre TDM de planification et KV-CBCT dans un cas de cancer de prostate.

- **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 intrafractionnelles 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 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 CyberKnifeTM 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 radioémetteurs 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 tridimensionnelle : photographe de surface cutanée

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 autre 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. Une dizaine de 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 interventions RT-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 du volume cible et des organes à risque obtenue classiquement à partir d'un unique examen 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 toxicité [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'erreur : systématique et aléatoire. Les erreurs systématiques sont propagées 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 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 (fig.2). 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).

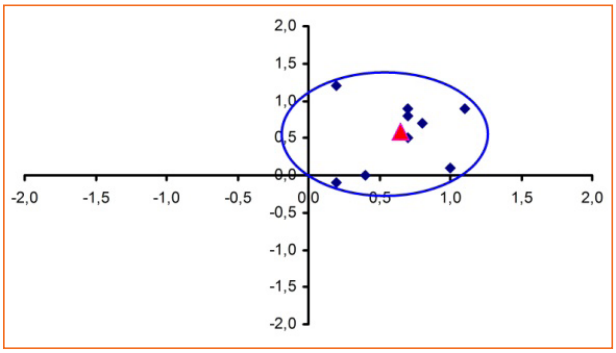


Figure 2 : Représentation graphique des erreurs systématiques et aléatoires qui se produisent pour un patient dans le cas de 9 fractions de traitement. Le losange bleu illustré les erreurs aléatoires quotidiennes et les triangles rouges indiquent l'erreur systématique.

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 (fig.3).

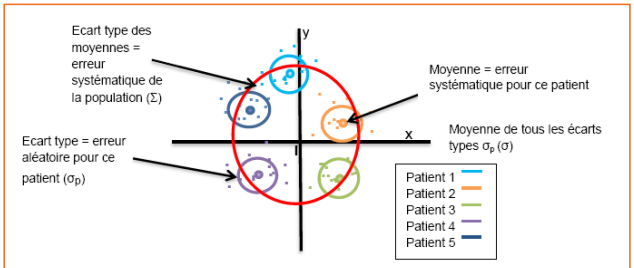


Figure 3 : Schéma présentant un aperçu des erreurs aléatoires et systématiques pour une population de cinq patients. Chaque point représente une déviation géométrique (par rapport à l'isocentre) pour une séance donnée. La déviation moyenne est indiquée par un petit cercle et correspond à l'erreur systématique 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 le

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. Aussi, il faut lui 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)**, où 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 ces 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 intrafraction : les corrections sont apportées au cours de la fraction.

• Stratégie offline

Le rational 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 traitées avec l'imagerie portale électronique. Des protocoles de niveau non-action (No action level (NAL))ont été publiés. Typiquement, le protocole NAL requis des mesures de déplacement au cours des trois fractions de traitement initial pour réduire de moitié l'erreur systématique. Les résultats cliniques ont bien démontré aussi bien pour les repères osseux et le mouvement interne des organes. 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 (eNAL et optimized shrinking action level (SAL))

• 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 para-vertébrales, 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 mineurs 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. Application 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 antéropostérieur et craniospinal, 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 montré 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. Dans radiothérapie prostatique, Il est recommandée faire un guidage par imagerie quotidienne, particulièrement en cas de haute dose dans la prostate (76 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 standard de 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 hypofractionné, 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 cependant pour objectif d'évaluer le bénéfice de l'IGRT. Ces études ont comparé en effet deux expériences de radiothérapie prostatique, avec ou sans IGRT, avec aussi le plus souvent une hétérogénéité entre les deux bras portant sur l'IMRT, la dose totale et le recul. Au total, 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 dont la haute conformation de dose et le gradient de dose important permet une meilleure épargne des tissus sains et une diminution de la toxicité. Dans ce contexte, une très faible variation de position peut cependant entraîner un sous-dosage du volume cible et/ou un surdosage des organes à risque en particulier de la moelle. Classiquement, pour les cancers ORL, il est utilisé un masque plastique thermoformé avec cinq points d'attache pour immobiliser le patient. Même si un tel système est utilisé des déplacements importants peuvent de ce fait 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 trouble de la déglutition).Pour ce qui concerne la fréquence des contrôles, la réalisation d'une imagerie quotidienne apparaît supérieure à une approche hebdomadaire, même dans le cas de marge 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 National Health Service préconise depuis 2012 une imagerie bidimensionnelle orthogonale quotidienne avec recalage osseux à la place de l'imagerie hebdomadaire conseillée auparavant. Les derniers essais du Groupe d'oncologie radiothérapie tête et cou (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 tel que une fente tumoral, 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, de

plus en plus délivrée avec modulation d'intensité. 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. La radiothérapie adaptative (que nous allons voir dans le chapitre suivant) basée sur une bibliothèque de plans de traitement est une réponse correctrice des mouvements de bascule de l'utérus. Une bibliothèque de plans de traitement peut être ainsi générée avec plusieurs planifications basées sur des volumes de vessie variables et des positions d'utérus plus ou moins antéversé. Lors de la séance d'irradiation, la projection du PTV , éventuellement à marges réduites dans une perspective de traitement personnalisé, correspondant à chacune des planifications, sur la tomographie conique, conduit ainsi à une diminution de volume des tissus sains irradiés et à une augmentation de dose dans le CTV. Avec une telle stratégie, la diminution des marges autour du CTV permet de diviser le volume du PTV d'un facteur 2 (de 1702 mL avec une marge de 38 mm à 764 mL avec une marge de 7 mm).

III. 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 sophistiquée (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, 2cm3 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. Cette "migration" des parotides est illustrée dans la figure1.

Plusieurs groupes de travaux ont étudié les variations anatomiques et leurs conséquences dosimétriques au cours du traitement en particulier dans les cancers ORL. 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 seront par la suite, nommés plans hybrides. Ils ont comparé ces plans hybrides avec des plans de traitement ré-optimisés (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 à conduit à l'apparition de la radiothérapie adaptative.

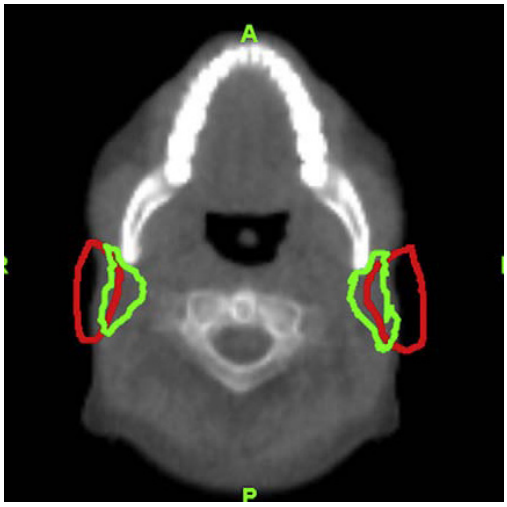


Figure 1 : Coupe anatomique axiale d'une image répétée au cours du traitement avec la délinéation des glandes parotidiennes. En rouge les contours initiaux de simulation fusionnés sur cette image et en vert les contours redessinés sur cette image.

A. Différentes stratégies de la radiothérapie adaptative

La radiothérapie adaptative vise à individualiser le traitement vis à vis de changements de position, de forme et/ou de taille de la tumeur ainsi que des variations anatomiques du patient afin que le traitement délivré le soit le plus fidèlement 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 plus faible de 51,6% (± 7%) 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. Ils utilisaient ensuite un CBCT couplé au cycle respiratoire (4D) afin de délinéer d'une part, un PTV issus 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. Ils montraient l'avantage de la stratégie adaptative qui permet 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-CT et l'image 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.

Hwang et al. ont mené une étude sur cinq patients traités pour un cancer de la prostate incluant l'irradiation des aires ganglionnaires lymphatiques pelviennes. Une méthode de radiothérapie adaptative développée par Ahunbay et al. a été testée et a permis de modifier les plans de traitement IMRT online afin de compenser des mouvements inter-fraction indépendant 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. Ils ont 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 chacun des patients, à partir de plusieurs acquisitions kV-CT 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 et 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 figure2.

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 montré 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.

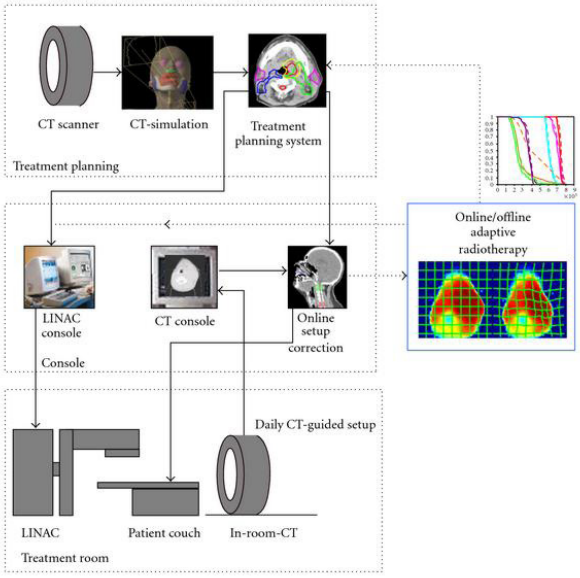


Figure 2 : représentation graphique du processus de radiothérapie adaptative.

Références

1. 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.
2. 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.
3. D. Lefkopoulosa & al. Présent et avenir de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) et ses applications possibles dans le traitement des cancers bronchiques. Cancer/Radiothérapie 11 (2007) 23–31.
4. Marcel van Herk. Different Styles of Image-Guided Radiotherapy. Semin Radiat Oncol. 17:258-267 © 2007.
5. S. Månsson. Patient positioning correction strategies in radiotherapy: A portal imaging study. Master of Science Thesis. Lund university.2004.
6. 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.
7. 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

IV - 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 haute précision, lors d'un traitement en une seule fraction (radiochirurgie/ SRS) ou en un petit nombre de fractions, utilisant de multiples minifaisceaux coplanaires ou non coplanaires.

RTOG a défini la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne (SBRT) comme:

"SBRT is a technique that allows delivery of very high doses of radiation, usually in several large fractions (hypofractionated), 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 minifaisceaux 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 cérébrales.

La radiothérapie stéréotaxique correspond à l'irradiation de localisations intracrâniennes ou extracrâniennes 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 plut 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 minifaisceau 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 arcthérapie isocentrique 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 extracrâniennes 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 extracrâniennes 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 extracrânienne.

1. Machines équipées : les accélérateurs

A fin de répondre aux exigences en matière de performance mécanique et dosimétrique nécessaire à la RT en condition stéréotaxique, des modifications ont été implanté sur les accélérateurs classique :

• L'intégration d'un collimateur adapté à la radiochirurgie directement dans la tête d'irradiation le collimateur multilames. 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 RT 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 des lames centrales de largeur 3 mm à l'isocentre, mais a 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. Des collimateurs tels que le Beam Modulator (Elekta) et le HD120 (BrainLAB/Varian) des lames inférieure à 5 mm aboutit à une conformation satisfaisante et les tailles de champ sont compatibles avec une très grande majorité des localisations de radiothérapie externe. TrueBeam STXTM (Varian Medical Systems) et Versa HDTM (Elekta AB, Stockholm,Suède) disposent d'un collimateur multilames à faible largeur de lames (2,5 mm au centre du champ),

• La motorisation perfectionnée du déplacement des lames ; de la rotation de la tète et de déplacement de la table permet d'atteindre une précision de l'ordre de 1 à 2 mm,

• des faisceaux sans cônes égalisateurs à haut débit de dose (2200 UM/min à 2400 UM/min) 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, seul un repositionnement performant et réalisé à chaque séance est envisageable 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 et la capacité de la reproduire lors des séances de traitement sont des éléments déterminants. L'utilisation d'accessoires permettant l'immobilisation est recommandée, 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 (fiduciaire) peut être nécessaire, l'évaluation par repères osseux n'étant souvent pas suffisante pour atteindre la précision requise par 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 façon de respirer pendant la séance et à la corrélation entre l'image de positionnement et la place réelle de la cible.

2. Appareils dédies

a. le Cyberknife

Le Cyberknife® est un système non invasif de radiochirurgie et de radiothérapie stéréotaxique fractionnée (Fig. 5.1). 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 (noeuds) 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. Il 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.

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 fiduciaires.

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 path, décomposée en plusieurs étapes (110 généralement) ou « noeuds ». À chaque noeud, l'accélérateur peut s'orienter selon 12 angles différents, soit 1320 positions différentes.

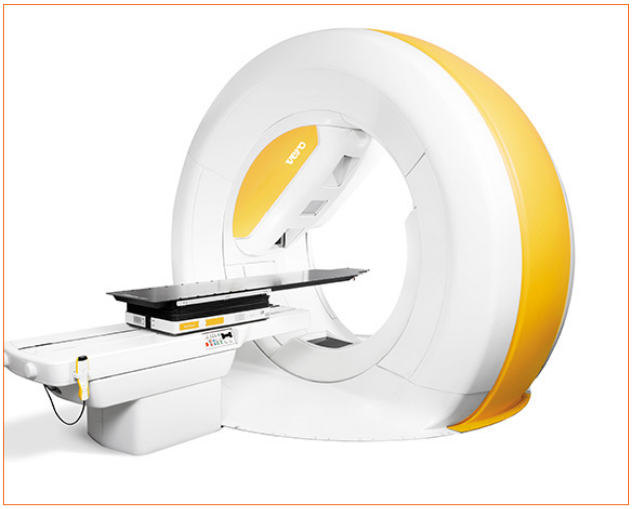


Figure 5.1 : Architecture du CyberKnife® de quatrième génération : table de traitement, robot et sa section accélératrice, tubes à rayons X et détecteurs. : 1-bras robotisé, 2-accélérateur, 3-collimateur, 4-imagerie par rayons X, 5-laser, 6-caméras infrarouges (Synchrony™), 7-table « Robocouch.™

b. Accélérateur monté sur anneau : Vero®

TechnologiesVero®, 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 autours d'un axe vertical de ±60°avec 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 gim-bals 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 (fig. 5.2)

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, du dispositif de pré-positionnement ExacTrac®fondé sur le suivi de marqueurs infrarouges, et 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, 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 déjà décrit dans le chapitre IGRT.



c. Arcthérapie hélicoïdale

Latomothérapie(AccurayInc.)n'estpasunappareil dédié à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques extracrânienne et rares sont les utilisations de cette machine rapportées dans la littérature. Le principal inconvénient de la tomothérapie est l'absence de système de suivi respiratoire ou de gating, ce qui réserve l'utilisation de cet appareil à des cibles fixes. La largeur des lames du collimateur peut être un inconvénient également dans le cas de lésion de très petit volume. L'impossibilité de réaliser des faisceaux non coplanaires ne permet pas la réalisation de gradients de dose aussi élevés qu'avec les autres techniques.

3. Applications cliniques de SBRT

Aujourd'hui la SBRT est utilisée pour délivrer une radiothérapie hypofraccionnée sur un petit volume utilisant de large dose par fraction (dose ablative) en un petit nombre de séances. Sans utilisation dans la pratique a été étendu pour le traitement de la tumeur primitive et des métastases. Les lésions pulmonaires et hépatiques primitives et secondaires ; les métastases rachidiennes et les reirradiations sont les indications les plus commune.

◗ 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 dans le contrôle local et en survie. L'étude japonaise publiée par Onishi a intéressé 245 patients, dont 158 (65%) étaient inopérables. La dose administrée était 18-75 Gy en 122 fractions. 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 a montré que les patients traités avec SBRT avec dose équivalente biologique (BED) > 100Gy avaient des taux de survie globale meilleurs, et a 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 NSCLC. C'est une étude de faisabilité qui a incluse 47 patients avec un NSCLC stade I médicalement inopérable. Cette étude a montré que la dose maximale tolérée 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, Timmermann 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 de tumeurs périphériques.

Plusieurs études et expérience multicentrique confirmant l'apport de SBRT dans NSCLC au stade précoce non opérable (voir tableau 1) on été publié, 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. Les études de phase III ont des difficultés au recrutement.

Tableau 1 : rétrospectives et étude de phase I/II dans le NSCL de stade précose

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

◗ SBRT dans les tumeurs hépatiques

♦ Carcinome hépatocellulaire

Les tumeurs primitives hépatiques représentent une incidence et une mortalité élevée, avec environ700000 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, bien que cette modalité thérapeutique soit principalement limitée par l'impossibilité fréquente de réaliser une résection chirurgicale

en raison d'un envahissement local important, d'infiltration vasculaire ou d'une insuffisance hépatique sous-jacente. En conséquence, plusieurs traitements locaux ont émergé comme alternatives à la chirurgie: la radiofréquence, la cryoablation, la chimio-embolisation et 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 2 résume plusieurs études récentes pour la radiothérapie stéréotaxique des carcinomes hépatocellulaires, rapportant des taux de contrôle local à 1an de 64 à100%,des taux de survie globale à1an de 48 à100% et une durée médiane de survie globale entre11,6 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.

Tableau 2 : rétrospéctive et phase I/II dans le carcinome hépatocellulaire

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

♦ 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 expériences 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 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. La plupart des patients (58%) 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 à180). Le taux de contrôle local des lésions était significativement lié à la dose totale à la dose par fraction, et à la BED (supérieure ou égale à 75 contre inférieure à 75Gy), les taux de contrôle local à 12 et 24 mois étaient respectivement de 86 et 71%contre 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 varient entre 50 et 100 (tous primitifs confondus).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 reirradiations des tumeurs ORL et les reirradiations pelviennes, le cancer du pancréas non opérable, les sarcomes. Etc..

Si aujourd'hui le champ d'action de la SBRT regroupe des situations cliniques diverses avec des résultatsencourageants.Ilestimportantd'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.

References

1. 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.
2. Laura Kollar & Ramesh Rengan.Stereotactic Body Radiotherapy. Semin Oncol 41:776-789.
3. Y. Bondiau & al. Radiothérapie stéréotaxique robotisée par CyberKnife® :

   Aspects techniques et indications. Cancer/Radiothérapie 11 (2007) 338–344.
4. 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.

V - Hardronthérapie

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 linéaire 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 classique puisqu'elles permettent d'obtenir une meilleure conformation de la dose dans 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 particule (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 carbones 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 d es 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 régit par le pouvoir d'arrêt [Sigmund 2004]. C e mode de perte d'énergie conduit à un profil de dose relativement constant et faible à l'entrée dans le patient 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 patient dans les tissus sains (équilibre électronique) et est suivi par une décroissance exponentielle de la dose. La figure 1, illustre ces propriétés pour les deux types de particules. 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.

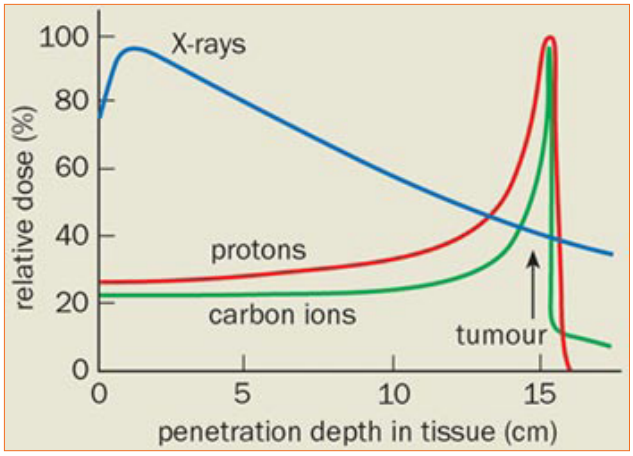


Figure 1: comparaison de dépôt de dose entre les différentes particules utilisées en radiothérapie.

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, 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). Le RBE 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, le RBE 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 chargée. 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 conte à eux sont produits par des synchtrons (Un synchrotron est un cyclotron qui produit aussi un rayonnement électromagnétique).

Dans une installation d'hardonthérapie, 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 ont 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 (analogues à ceux des accélérateurs classiques d'électrons), qui permet ainsi d'irradier le patient en position couchée dans toutes les incidences, comme ceci est pratiqué en radiothérapie classique. 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 a 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 courbure rapides. Il a été démontré que cette technique est supérieure à l'irradiation passive sur le plan dosimétrique (fig.2).

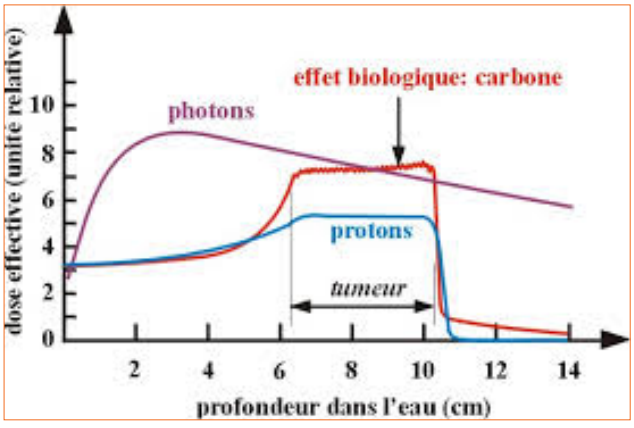


Figure 2: pic de Bragg étalé

Parmi les avancées technologiques de ces dernières années, il convient de citer 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 radiorésistantes ; à faible potentiel métastatique ; profondes et inopérables. Dans ces conditions l'hadrothérapie offre un gain thérapeutique significatif par rapport à la radiothérapie conventionnelle. Quoique, il n'y a aucune étude de phase III publiée prouvant une amélioration de la prise en charge thérapeutique par 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 pédiatrique. 2 revues systématiques ont mis le point sur la question. 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. Bouyon-Monteau et al. La protonthérapie avenir de la radiothérapie ? Première partie: aspects cliniques. Cancer/Radiothérapie 14 (2010) 727–738.

2. Dirk De Ruysscher & al. Charged particles in radiotherapy: A 5-year update of a systematic review. Radiotherapy and Oncology 103 (2012) 5–7.

3 . 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, les anthracyclines et le 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 G0

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 G0, 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 évolué 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.

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.

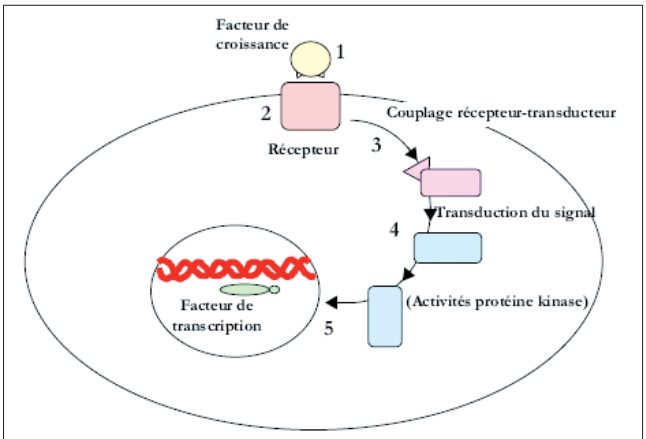


Figure 1 : Étapes de la transduction des signaux de prolifération, du facteur de croissance au facteur de transcription

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 différencié
- Cibles plus électives : os, parties molles, poumon.

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).

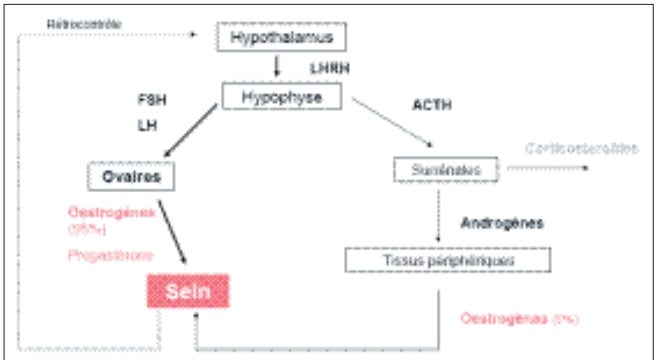


Fig 2 : régulation de la secretion des hormones sexuelles chez l'homme

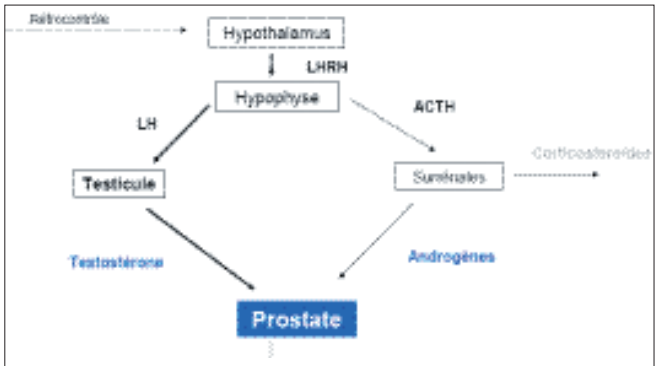


Fig 3 : régulation de la secretion des hormones sexuelles chez la femme

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

Ces récepteurs sont surtout utilisés dans le cancer du sein et en pratique on ne dose que les récepteurs d'œstrogènes et de progestérone. Ce dosage se fait par technique immunohistochimique.

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 lymphopathies 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 des TSH dans le cancer de la thyroïde

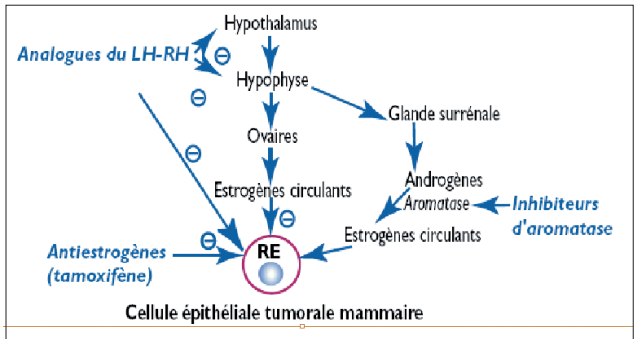


Fig 4 : Les médicaments utilisés dans le traitement hormonal du cancer du sein

A- Hormonothérapie suppressive

1- Cancer du sein

a- Techniques destinées à supprimer la production d'estrogènes d'origine ovarienne :

Ne sont indiquées que chez les femmes non ménopausées.

- Suppression directe de la production ovarienne : Castration chirurgicale
- Castration médicale par agonistes de la LHRH : Suppression de la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines (FSH, LH), et de ce fait la sécrétion d'estrogènes par les ovaires.
- Blocage de l'axe hypophyso-gonadique par rétrocontrôle 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- Techniques visant à supprimer la production d'estrogènes d'origine périphérique (aromatisation des androgènes en estrogènes au niveau des tissus périphériques).

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).

	1re 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'estradiolémie 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

c- Techniques d'hormonothérapie compétitive :

anti-estrogènes

- Tamoxifène: principale substance utilisée. Il se lie aux récepteurs cytosoliques des estrogènes dans les cellules tumorales. C'est un agoniste-antogoniste:
  - » Effet antagoniste sur l'épithélium mammaire normal et tumoral
  - » Effet agoniste sur l'os et endomètre.

- Raloxifène: Agoniste-Antagoniste mais sans stimulation des cellules endométriales.
- Fulvestrant : Anti-estrogène antagoniste pur. Il diminue l'expression du récepteur pour les estrogènes dans les cellules et sans aucun effet agoniste.
- 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.

Dans une étude de phase I/II [5] portant sur 32 patientes RE+/RA+ et 6 patientes RE−/RA+, le taux de réponse était de 4 %, et le taux de bénéfice clinique était de 22 % pour les formes RE+/RA+ (prétraitées par hormonothérapie). Pour les tumeurs RE−/RA+, on observe une réponse mineure et un bénéfice clinique. On notera que l'acétate d'abiratérone, inhibiteur du CYP17, inhibe conjointement la synthèse des androgènes et des estrogènes, ce qui pourrait expliquer la plus grande efficacité en cas de coexpression de RE et de RA. D'autres études sont en cours avec l'acétate d'abiratérone.

2- Cancer de la prostate

a- Techniques visant à supprimer la production d'androgènes d'origine testiculaire

- Suppression directe de la production testiculaire: Castration chirurgicale par orchidectomie ou pulpectomie.
- Castration médicale par agonistes de la LHRH: Décapeptides de synthèse, analogues agonistes de la LHRH naturelle. L'administration continue à fortes doses entraîne après une phase transitoire d'hypersécrétion, un blocage de la sécrétion hypophysaire de LH et de FSH, par désensibilisation des récepteurs hypophysaires et par conséquent un arrêt de la sécrétion testiculaire, réversible à l'arrêt du traitement. On distingue : Leuproréline, tritoréline, goséréline, buséréline.
- **Problème :** phénomène du Flare up (hyperproduction transitoire de testostérone liée à l'hyperstimulation par LH, risque d'aggravation des dlrs, des sx urinaires, compression médullaire) [anti-androgène 15 jours avant 15 jours après (casodex*50mg/j),
- 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 secondaires 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 tumorales.

b- Techniques visant à supprimer ou diminuer la production de précurseurs de stéroïdes sexuels d'origine surrénalienne

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 dehydroepiandrosterone (DHEA) et d'androstène-dione, et diminution de la testostéronémie.
- **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.

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 empêchent la fixation de la dihydrotestostérone.

Ils sont de deux types :

» **Stéroïdiens :** acétate de cyprotérone

» **Non stéroïdiens de première génération**: flutamide, bicalutamide et nilutamid

» **non stéroïdiens de deuxième génération :** Enzalutamide : Nouvel anti-androgène dont l'affinité pour son récepteur aux androgènes est 5 à 8 fois supérieure à celle du bicalutamide.

Les rémissions obtenues sont de plus courte durée que celles observées par castration physique ou chimique et de ce fait, ces médicaments sont de préférence utilisés en association à une castration médicale ou chirurgicale. Cette association est qualifiée : «blocage androgénique complet»

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.

B- Hormonothérapie additive

- **Progestatifs à forte dose :** Utilisés dans le traitement des cancers avancés de l'endomètre (effet anti-prolifératif)
- **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.

IV- Effets secondaires

Les principaux effets secondaires suivant le type d'hormonothérapie sont:

- **Castration chimique ou chirurgicale :** bouffées de chaleur, perte de la libido, troubles psychologiques.
  - » Chez les femmes : sécheresse vaginale, amenorrhée, prise de poids, ostéoporose précoce, risque d'athérome plus précoce
  - » Chez les hommes : ostéoporose, l'effet «flare-up» correspondant à une exacerbation des symptômes.
- **Blocage au niveau des récepteurs :** les anti-œstrogènes
  - » Action générale : bouffées de chaleur, rétention hydrosodée, prise de poids
  - » Action sur la sphère gynécologique : prurit vulvaire, sécheresse vaginale, kystes ovariens, leucorrhées, métrorragies, cancer de l'endomètre
  - » Action sur le système vasculaire : risques thromboemboliques
  - » Mais : certains effets peuvent être bénéfiques comme l'absence d'ostéoporose et de dyslipidémie.
- **Blocage au niveau des récepteurs :** les anti-androgènes non stéroïdiens.

  Baisse de la libido, impuissance, bouffées de chaleur, sueurs, alopécie, nausées, douleurs abdominales, gynécomastie.
- **Inhibition de la synthèse des œstrogènes :** les inhibiteurs de l'aromatase

» Action générale : bouffées de chaleur, rétention hydrosodée, prise de poids, raréfaction des cheveux

» Troubles psychologiques

» Action sur le système musculo-squelettique: arthralgies, myalgies, décalcification, ostéoporose

» Action sur la sphère gynécologique: troubles de la libido, sécheresse vaginale

» Action sur le système cardiovasculaire : dyslipidémie.

V- Mécanismes de résistance à l'hormonothérapie

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- Indications d'hormonothérapie

L'hormonothérapie est indiquée dans deux types de situations : soit dans la maladie avancée, soit en situation adjuvante à la maladie résiduelle.

A- Indication de l'hormonothérapie en phase avancée de la maladie

1- Cancer du sein

- **Avant la ménopause :**

» En 1ère ligne : Les moyens thérapeutiques dont on dispose sont : Suppression ovarienne, Tamoxifène, Tamoxifène + Castration.

Une métaanalyse [5] combinant 4 études de faible effectif semble montrer une supériorité du bras combiné : en terme de survie globale (SG), survie sans récidives (SSP), et réponse objective (RO).

» En seconde ligne : L'ovariectomie après échappement au Tam : RO varie suivant la réponse initiale au Tam, elle peut atteindre 35% si bonne réponse initiale.

- **Après la ménopause :**

» En 1ère ligne : Le Tamoxifène à été considéré pendant presque 30 ans comme le standard thérapeutique; avec comme hormonothérapies de deuxième ligne : les antiaromatases non spécifiques de 1ère génération (aminoglutéthimide) ou les progestatifs (Acétate de mégestrol, Medroxyprogesterone acétate), ces traitement n'étant pas supérieurs au Tamoxifène testées en 1ère ligne.

De nouveaux choix thérapeutiques sont actuellement disponibles : antiaromatases de 3ème génération et le fulvestrant.

» Tam vs fulvestrant : Une étude Phase III randomisée [6] n'a pas montré de différence en RO et temps jusqu'à progression (TTP) en 1ére ligne, avec cependant un bénéfice en SG pour le bras Tam.

» Tam vs progestatifs : pas de différence. La tolérance est en faveur du Tam, sauf pour les situations où la prise de poids et le caractère euphorisant étaient recherchés.

» Tam vs Antiaromatase

s Anastrozole : Deux études phases III randomisées [7,8] montrent un bénéfice en RO, et TTP, sans supériorité en SG dans les deux.

s Létrozole : Bénéfice en RO, BC et TTP dans une étude phase III randomisée sans bénéfice en SG. [9]

s Exémestane : Bénéfice en RO, TTP dans une étude phase III randomisée multicentrique, pas de différence en survie. [10]

Associations d'hormonothérapie : Aucune association d'HT n'a démontré de supériorité au Tam donné seul.

» **En seconde ligne :**

s Après échec de Tamoxifène, une deuxième ligne par IA 3ème génération ou Fulvestrant est recommandée en fonction du profil de toxicité.

Anastrozole vs Létrozole : Pas de différence en OS, TTP, mais avantage en RO pour le Létrozole. [11]

Anastrozole vs Fulvestrant : Pas de différence en TTP et RO dans 2 études de phase III les testant après échec du Tamoxifène. [12,13]

s Après Echec des IA, il n'existe pas de standard, mais plusieurs options.

IA Stéroïdiens (Exemestane) : 3 études disponibles testant l'Exemestane après échec des IA non stéroidiens montrant un bénéfice clinique de 20-40%. [14]

Tamoxifène qui donne une RO de 9. 4% et bénéfice clinique de 50. 6%.

Fulvestrant : nouvelle alternative thérapeutique.

2- Cancer de la prostate

- **En 1ère ligne :**

Castration médicale ou chirurgicale.

On associe souvent un anti -androgène non stéroïdien pour inhiber, au niveau des cellules tumorales les effets des androgènes d'origine surrénalienne avec des durées de rémission plus courtes : RO =70%

- **Après échappement à une 1ère ligne :**

» RO à 2ème ligne sont rares (< 20%)

» Les anti-androgènes sont généralement peu efficaces dans cette situation.

» Les corticoïdes, ou le kétoconazole (rarement utilisé en raison des effets secondaires) donnent des améliorations subjectives dans 20 - 50% des cas, et de rares réponses objectives.

» Les estrogènes peuvent être tentés en 3ème ligne.

» Acetate d'Abiraterone : a obtenu l'approbation de la FDA (Food and Droug Administration) en Avril 2011 dans le cancer de prostate hormono-résistant en progression après Docetaxel [16] et chimio-naifs [17] .

» MDV3100 (Enzalutamide) : 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[19]

3- Cancer de l'endomètre

On utilise les progestatifs, surtout médroxyprogestérone qui donne une Ro= 25 à 30%. [16].

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. [17].

B- Hormonothérapie adjuvante

1- Cancer du sein

- **Avant la ménopause :**

Le tamoxifène est considéré depuis de nombreuses années comme le traitement hormonal de référence du cancer du sein hormono-dépendant en adjuvant.

Plusieurs études, notamment la méta analyse d'oxford [18], avec un suivi médian de 10 ans ont en effet démontré qu'un traitement de 5 ans par le tamoxifène (20 mg) entraîne une diminution de la mortalité de 10,9% à 10 ans si N+ et de 5,6% si N-, une réduction des récidives de 40% et une réduction des cancers controlatéraux de 47%.

Il n'est pas prouvé qu'une durée de traitement plus longue ou que des doses supérieures à 20 mg par jour apportent un bénéfice supplémentaire.

Selon les recommandations de Saint Gallen 2011 [19] :

» Standard =tamoxifène seul ou Castration + Tamoxifène

» Option : antiaromatases + castration si contre indication au tamoxifène

- **Après la ménopause :**

Plusieurs études récentes chez des femmes ménopausées ont analysé leur efficacité dans le traitement adjuvant du cancer du sein.

Selon les études, l'inhibiteur de l'aromatase était administré soit en remplacement du tamoxifène (monothérapie pendant 5 ans), soit après 2 à 3 ans de traitement par le tamoxifène avec une durée totale de l'hormonothérapie de 5 ans (hormonothérapie séquentielle), soit après 5 ans de traitement par le tamoxifène pendant 5 années supplémentaires (hormonothérapie adjuvante étendue).

» Monothérapie : Dans l'étude ATAC [20], l'anastrozole administré pendant 5 ans est apparu, après un suivi de 100 mois plus efficace que le tamoxifène en terme de survie sans récidive, de risque de métastases et de risque de cancer du sein controlatéral. La survie globale était similaire dans les deux groupes. L'association des deux médicaments n'était pas plus efficace que l'anastrazole seul ou le tamoxifène seul.

L'étude BIG 1-98 [21] a analysé l'efficacité du létrozole administré pendant 5 ans en remplacement du tamoxifène. Elle a montré une plus grande efficacité du létrozole par rapport au tamoxifène en termes de survie sans récidive, de survie sans métastase. Après un suivi de 76 mois, l'efficacité du létrozole semble diminuer avec le temps concernant le bénéfice en SSR.

L'exémestane a été testé dans une étude phase II randomisée : RO en faveur de l'Exémestane (40. 9 vs 13. 6%). La phase III [22] ne montre pas de différence en terme de PFS.

» Hormonothérapie séquentielle : Quatre études (ITA, IES, ABCSG8 et ARNO95) ont montré qu'un traitement par l'anastrozole ou par l'exémestane instauré après 2 à 3 ans de traitement par le tamoxifène pour atteindre 5 ans d'hormonothérapie au total était plus efficace en terme de survie sans récidive que le tamoxifène seul.

Elles n'ont pas montré d'augmentation statistiquement significative de la survie globale. [23]

Hormonothérapie adjuvante prolongée : Dans l'étude MA17, un traitement par le tamoxifène pendant 5 ans suivi d'un traitement par le létrozole pendant 5 ans est plus efficace en terme de survie sans récidive que le tamoxifène pendant 5 ans. Une diminution statistiquement significative de la mortalité a été observée dans le groupe N+. [24]

Dans l'étude ABCSG6, un traitement par 5 ans de tamoxifène + 3 ans d'anastrozole entraine une amélioration significative de la survie sans récidive. [25].

2- Cancer de la prostate

La castration chirurgicale ou médicale associée à titre systématique au traitement local des formes présentant un risque métastatique élevé a des justifications théoriques.

Quatre essais différents ont montré qu'un traitement par agoniste LH-RH débuté avant ou au début d'une radiothérapie à visée curative pour des stades T3, T4 ou N+ présentait un bénéfice en terme de survie sans rechute et pour l'un des essais en terme de survie globale. [26-29]

La durée optimale de cette hormonothérapie, généralement menée dans les essais entre 6 mois et 3 ans, n'est pas définie.

L'analyse des résultats de l'essai de D'Amico [30] peut conduire à conclure qu'une hormonothérapie de 6 mois serait suffisante. Cependant, l'essai EORTC 22961, qui comparait, pour les cancers localement avancés, une hormonothérapie courte de 6 mois à une hormonothérapie de 3 ans, a montré un gain statistiquement significatif à 5 ans en terme de survie globale, de survie sans récidive clinique et de survie sans récidive biologique dans le bras hormonothérapie longue. [31]

Les effets secondaires (impuissance, perte de la libido,bouffées de chaleur) sont une limitation très importante à l'introduction précoce de l'hormonothérapie

3- Cancer de l'endomètre

Les essais avec progestatifs en adjuvant dans les cancers de l'endomètre opéré sont négatifs.

C- Hormonothérapie préventive

Des essais comparatifs versus placebo de traitement préventif par tamoxifène ou raloxifène pendant 5 ans chez des patientes à risque élevé de cancers du sein (contexte familial, antécédents d'intervention pour hyperplasie atypique, néoplasie lobulaire ou canalaire in situ) montrent une diminution spectaculaire de 40-50% du taux d'apparition de cancers invasifs à 5 ans et 10 ans.

Un essai randomisé publié dans le NEJM 2011 a montré que l'exemestane utilisé en préventif chez des femmes ménopausées à haut risque a permis une diminution significative de l'incidence de cancer invasif du sein. [32]

Des essais de prévention par le finastéride (inhibiteur de la 5 alpha-réductase) dans le cancer de prostate sont en cours aux Etats-Unis. [33]

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.

De nouvelles perspectives s'ouvrent avec les effets de prévention de certaines molécules, une meilleure connaissance des modes d'action des anti-aromatases qui ont pris une place de premier rang.

Enfin certaines actions font entrevoir une amélioration de la qualité de vie des patients cancéreux avec les effets anti-ostéoporotiques et vis à vis des maladies cardio-vasculaires. On peut encore attendre des nouveaux modificateurs spécifiques des récepteurs d'oestrogènes et des nouvelles anti-aromatases.

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- Abiratérone et cancer du sein, Chau N et al. ESMO 2012

6- Klinj J - JCO 2001

7- Howell JCO 2004.

8- TARGET, Bonneterre (Europe) JCO Nov 2000 et Cancer Nov 2001.

9- Arimidex study group, Naboltz (USA Canada) JCO Nov 2000, EJC Jui 2003

10- Int Létrozole Breast Cancer Group, Etude PO25, Mouridsen JCO Mai 2001, JCO Juin 2003.

11- EORTC Paridaens, Ann Oncol 2003, ASCO 2004, JCO 2008

12- Rose C, EJC 2003.

13- Howell A - JCO2002

14- Howell A, Cancer 2005

15- Lonning P JCO 2000

16- Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. NEJM 2011 May 26;364(21):1995-2005.

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- Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy, NEJM 2012,367:1187-1197

19- enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy, NEJM 2014, 371:424-433

20- Decruze SB, Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. International Journal of Gynecological Cancer 2007;17(5):964-78.

21- Biondi B, Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2005;1:32– 40.

22- Early breast cancer trialist's collaborative group. Systemic treatment of early breast cacer by hormonal cytotoxic or immunotherapy. Lancet 1992;339 : 1-15, 71-84.

23- A. Goldhirsch, Annals of Oncology June 27, 2011

24- ATAC Trialists' Group Lancet 359: 2131, 2002

25- BIG 1-98 Collaborative group. Breast 2005; 14: S3- abs S4

26- Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011 Jan 22;377(9762):321-31.

27- Jakesz R: Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3.123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 trial. Breast Cancer Res Treat 2004; 88 (Suppl. 1): S7- abs. 2

28- Goss P. Outcomes of women who were premenopausal at diagnosis of early stage breast cancer in the NCIC CTG MA17 Trial. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, 8–12 December 2010 (Abstr S 1-1).

29- James N. Clin Cancer Res February 1, 2006 12; 1031s

30- Bolla M et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet. 2002 Jul 13;360(9327):103-6.EORTC.

31- essai 85-31 du ROTG

32- essai 86-10 du ROTG

33- essai 92-02 du ROTG

34- D'Amico AV. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs. radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer : a randomised controlled trial. JAMA 2004

35- Bolla M. Concomitant and adjuvant androgen deprivation (ADT) xith external beam irradiation for locally advanced prostate cancer: 6 months versus 3 years ADT, results of the randomized EORTC phase III trial 22961. J Clin Oncol 2007

36- Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women NEJM2011 364:2381-2391

37- D'Amico AV, Prostate cancer prevention and finasteride. J Urol.2006 Nov;176(5):2010-2

Principes et indications de la thérapie ciblée

S. Boutayeb, I. El Ghissassi, S. Naceri, K.El Hassani, N. Berrada, H. Abahssain, H. Inghaouen, H.Mrabti, H. Errihani

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.

Rappelons que la transduction du signal est impliquée aussi bien dans la prolifération cellulaire normale que dans la transformation maligne. Le rôle de l'emballement de ce processus dans la genèse du cancer est connu depuis la mise en évidence d'une augmentation de l'activité tyrosine kinase au sein des cellules néoplasiques.

Dans ce sens, les différentes anomalies impliquées dans l'initiation, la croissance et la genèse des tumeurs humaines sont de mieux en mieux identifiées pour chaque type de cancer.

Du fait de la spécificité des cibles, la grande majorité des effets secondaires des TC est «classe dépendante ». Cependant, bien que ces agents soit, en règle, mieux tolérés que les drogues de chimiothérapie classique, l'expérience clinique a clairement démontré qu'ils ne sont pas exempts d'effets toxiques. La plus part sont mineurs mais il existe bel et bien des toxicités graves et/ou sévères qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Dans le même sens, l'apparition dans l'arsenal thérapeutique de ces nouvelles drogues impose aux thérapeutes une maitrise des contre-indications, des interactions médicamenteuses, des adaptations posologiques et des prémédications.

Dans ce chapitre, nous avons délibérément choisi, par souci de simplification, d'exclure l'immunothérapie et de détailler essentiellement les classes thérapeutiques ayant déjà obtenu une validation pour une utilisation en pratique clinique.

I- Les principales classes des thérapies ciblées

Les TC sont des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires qui jouent un rôle dans la cancérisation et la prolifération tumorale.

On distingue deux grandes catégories de TC, les anticorps monoclonaux (AM) et les drogues agissant en intracellulaire.

A- Les anticorps monoclonaux [3] [4] [5] [6] [7]

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.

Un grand nombre d'AM sont en cours de développement même si la liste de ceux qui ont fait l'objet d'une AMM est encore restreinte. Nous détaillerons essentiellement ceux d'usage courant en oncologie.

1. AC dirigés contre les lymphocytes :

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).

1.1. 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 fil 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 leucoencéphalopathies 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.

1.2. Les anticorps anti-CD52 :

Le chef de fil est l'alentuzumab. 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. 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 du récepteur de l'EGF. Selon la nomenclature en usage, le gène viral est v-Erb-B (oncogène) et sa contre partie 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 :

- Les AM à activité anti-EGFR1 :
  - Cétuximab: anti-EGFR, AMM essentiellement dans le cancer colorectal métastasé avec un statut RAS sauvage et les cancers ORL.
  - Panitumumab: anti-EGFR, AMM essentiellement dans le cancer colorectal métastasé avec un statut RAS sauvage.

Les principales toxicités dites de classe des anti-EGFR sont les manifestations cutanées sous forme 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.

♦ Les AM à activité anti-HER :

- Le trastuzumab: anti-HER2, AMM dans le cancer du sein (localisé et métastatique) et le cancer gastrique métastatique surexprimant HER-2.

Son principal effet indésirable est cardiaque à type d'insuffisance cardiaque congestive chez les patients traités par anthracyclines

- Le pertuzumab : Il cible la protéine HER2, dont il bloque la dimérisation. Après la phase III pivotal Cleopatra, Il est devenu le gold standard en association avec le trastuzumab et le docetaxel chez les patientes atteints d'un cancer métastatique HER2+ qui n'ont pas reçu de chimiothérapie ou de thérapie ciblée auparavant. Sur le plan de la toxicité, l'adjonction du pertuzumab au doublet trastuzumab/docetaxel n'a pas été associée à une plus grande incidence de dysfonction systolique ventriculaire gauche (DVG) symptomatique ou à une diminution de la FEVG dans l' étude Cleopatra.
- Le TDM-1 : cette molécule dont la DCI est trastuzumab emtansine est un produit mixte anticorps-médicament. Il se compose du trastuzumab (anticorps) et du DM1 (agent chimiothérapique) unis par un ligand stable. Le trastuzumab emtansine est conçu pour cibler le récepteur HER2 et délivre l'agent chimiothérapique DM1 à l'intérieur des cellules cancéreuses HER2-positives.

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 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%).

3.AC dirigés contre l'angiogénèse :

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 anti-VEGF (vasculoendothélial growth factor) 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. Des résultats positifs dans le cancer du col et le mesothéliome malin devraient aboutir à des extensions d'indications.

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 (imposant un intervalle de 6 semaines au moins entre la chirurgie et la chimiothérapie)
- La protéinurie.
- L'hypertension artérielle.
- L'hémorragie.
- La thrombose artérielle.
- L'insuffisance cardiaque gauche.
- La perforation gastro-intestinale.
- Le syndrome de leuco encéphalopathie postérieure.

Les autres AM anti-VEGF sont principalement :

- Le VEGF-Trap (DCI Aflibercept) : Il s'agit en fait d'une molécule hybdride obtenue par la fusion de domaines extracellulaires du VEGFR1et 2 avec la fraction FC d'une immunoglobuline humaine IgG1. L' aflibercept est indiqué dans le traitement des cancers coliques métastatiques en 2ème ligne en association avec le FOLFIRI.
- 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.

Les essais positifs ont portés sur le cancer gastrique et de la jonction œsogastrique en deuxième ligne en monothérapie ou en association avec le paclitaxel et sur le cancer colique en deuxième ligne. Les AMM sont en cours.

B- Les thérapies à cible intracellulaire [5] [6] [8] [9] [10] [11]

Parmi ces dernières, 2 classes thérapeutiques occupent une place prépondérante :

1- Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) :

Ce sont les agents les plus nombreux et les plus développés en pratique clinique.

Les ITK sont classés :

- selon leur sélectivité en agents monofonctionnels avec spécificité pour un récepteur particulier ou multifonctionnels ciblant plusieurs TK de récepteurs différents (Sorafenib, Sunitinib).
- Selon la réversibilité de leur interaction avec leur cible en inhibiteurs réversibles ou irréversibles.

Les ITK sont reconnaissables à leur terminaisons par «-inib» (imatinib, gefitinig, erlotinib, sorafenib .....)

On distingue plusieurs grandes familles de ITK :

1.1. Les antiangiogéniques qui bloquent la partie intracellulaire du VEGF-R (Vascular Endothelial Growth Factor 1 et 2) :

- Les principaux ITK sont : le sorafenib, le sunitinib, le pazopanib, l'axitinib, le regorafenib, le vandetanib.
- Leurs indications sont respectivement :

La molécule	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, GIST
Vandetanib	Cancer médullaire de la thyroide

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

1.2. Les anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) :

1.2.1. Les anti-EGFR1 [1] [12]

- De première génération (réversibles) : L'erlotinib et le gefitinib inhibiteur de l'EGFR1 (AMM : cancer bronchique pour les deux, cancer du pancréas pour l'erlotinib)
- De deuxième génération (irréversibles): L'afatinib a démontré un bénéfice en survie chez les patients porteurs d'une mutation EGFR après progression sous ITK de première génération.

Les principaux effets secondaires sont le rash acnéiforme, fatigue et diarrhée.

1.2.2. Les anti-HER

Le lapatinib est en fait un inhibiteur double de l'EGFR1 et 2. Il possède une AMM pour le cancer du sein métastatique surexprimant l'HER après double échec du trastuzumab. Son profil de toxicité est dominé par les diarrhées et le syndrome main-pied.

1.3. Les ITK ciblant une anomalie moléculaire précoce ou initiale : [1] [13] [14] [15] [16]

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
- 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. Le crizotinib fut la première molécule à s'imposer d'abord en deuxième ligne puis première ligne.

L'alectinib et le ceretinib ont fait également l'objet de publications prometteuses.

2- Les inhibiteurs de la voie mTOR (mammalian target of rapamycin) [17]

Les inhibiteurs de mTOR constituent une nouvelle classe de thérapie ciblée. Ce sont des analogues de la rapamycine, connue pour ses propriétés immunosuppressives.

Ils agissent au niveau de la proteine mtor au sein de la voie de transduction Pi3K-akt-mtor. Actuellement, 2 inhibiteurs de mTOR ont l'AMM en cancérologie : le temsirolimus (AMM cancer du rein métastatique et LMNH du manteau) et l'everolimus (AMM cancer du rein et tumeur neuroendocrine digestive)

Avec les inhibiteurs de mTOR, les effets secondaires les plus fréquents sont :

- Toxicité pulmonaire allant de la simple toux à la pneumopathie interstitielle
- Mucite
- Anémie
- Hyperglycémie
- Hypercholestérolémie
- Toxicité cutanée à type de rash cutané et d'acné

3- Les autres familles de thérapies ciblées : [3] [5]

A ce jour, la grande majorité des thérapies ciblées est constituée par les anticorps monoclonaux et les ITK. Néanmoins, de multiples molécules ciblant les autres étapes de la transduction du signal ou encore les processus nucléaire de l'oncogenèse sont à l'essai :

- Le ciblage du SRC
- Le ciblage RAF-MEK
- Le ciblage des protéines C
- Le ciblage nucléaire et du cycle cellulaire
- Le ciblage des mécanismes de la mitose : notamment à travers l'inhibition des Kinases Aurora impliqué dans le processus de division cellulaire.
- Le ciblage de l'immortalité : A travers l'inhibition de l'activité h TERT de la télomérase et les ligands des télomères.
- Le ciblage de la régulation épigénétique : Les deux principaux mécanismes mis en œuvre dans ce processus sont la méthylation de l'ADN et l'Acétylation de protéines histones.
- Les ciblages des interactions tumeur-stroma par des mécanismes autres que l'inhibition du VEGF : par l'inhibition des integrines, les agents anti vasculaires, 'inhibition des métalloprotéases
- Le blocage post-ADN : utilisant essentiellement les inhibiteurs du protéasome (Le brotezomib en est le chef de fil et a déjà obtenu l'AMM entres autres dans le myélome multiple) et les oligonucléotides antisens.

Conclusion

L'usage des thérapies ciblées en oncologie a permis des progrès considérables en terme 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] Christoffersen T. Cancer therapy targeted at cellular signal transduction mechanisms: Strategies, clinical results, and unresolved issuesT. European Journal of Pharmacology 2009; 625:6–22

[2] Cantley LC, Auger KR, Carpenter C, Duckworth B, Graziani A, Kapeller R. Oncogenes and signal transduction. Cell 1991;64: 281–302.

[3] A.J. Scheen, Nomenclature internationale simplifiée des anticorps monoclonaux. Rev Med Liège 2009; 64 : 5-6 : 244-247

[4] Reichert J, Valge-Archer V. Development trends for monoclonal antibody cancer therapeutics. Nature Reviews Drug Discovery 2007; 6:349-356 .

[5] Vignot S, Soria JC. Thérapies moléculaires ciblées : De la biologie aux applications cliniques. John Libbey Eurotext,2008.

[6] Goldwasser F. Prise en charge des toxicités des thérapies ciblées. John Libbey Eurotext 2011, pp. 233-234

[6] Carter P, Smith L, Ryan M. Identification and validation of cell surface antigens for antibody targeting in oncology. Endocr Relat Cancer 2004;11: 659–687.

[7] Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. N Engl J Med 1971;285:1182-1186

[8] Felice G, Horvath AR, Kellie S. Tyrosine kinase activities and neoplastic transformation. Biochem Soc Trans 1990;18:69–72.

[9] Nielka P. van Erp, Hans Gelderblom, Henk-Jan Guchelaar. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. Cancer Treatment Reviews 2009; 35: 692–70.

[10] Torino F, Corsello SM, Longo R. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: An emerging toxic effect of targeted therapy. Nat Rev Clin Oncol 2009;6:219-228.

[11] Scagliotti C, Ganvidan R. Targeting angiogenesis with multitarget tyrosine kinase inhibitors in NSCLC. Oncologist 2010;15: 436-446.

[12] Cheng H, Nair SK, Murray BW. Recent progress on third generation covalent EGFR inhibitors.Bioorg Med Chem Lett. 2016;26:1861-8

[13] 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.

[14] 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.

[15] Ou SI, Ahn JS, De Petris L, et al: Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: A phase II global study. J Clin Oncol. 23, 2015

[16] Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al: Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: A single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 18, 2015

[17] Xuerong W, Shi-Yong S. Enhancing mTOR-targeted cancer therapy. Expert Opin Ther Targets 2009; 13: 1193–1203.

Principes et indications de l'immunothérapie

EM. Tazi, M. Iraqi
Centre d'oncologie AL KAWTAR, Fès

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 pyogenes, 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 XXème 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'immunité 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 immunité dirigée 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'immunité 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].

Antigènes associés 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].

- 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.
- 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.
- 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.
- 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 pédictif de cette charge mutationnelle sur la réponse au pembrolizumab chez des patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules [23].
- Enfin, certains antigènes proviennent d'agents pathogènes, il faut rappeler que dans 15 à 20% des cas, les cancers sont secondaires à des infections, quelles soient virales (ex : HPV), bactériennes (ex : helicobacter pylori) ou parasitaires (ex : bilharziose).

Tableau 1

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

Mecanismes d'échappement tumoraux à l'immunité 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 :

Altération 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 colon 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].

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.

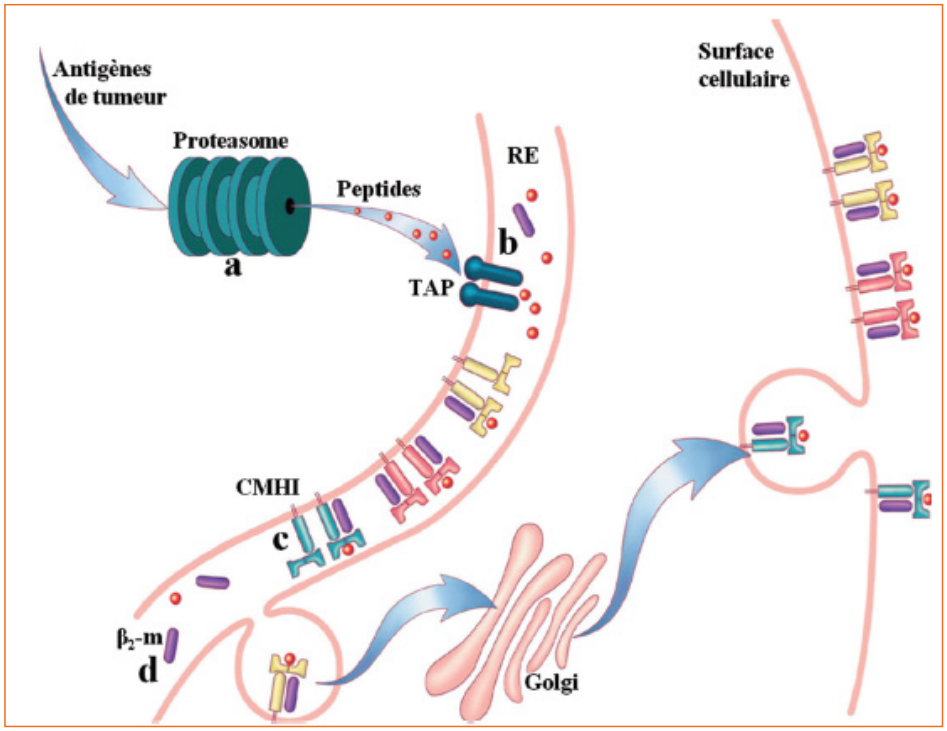


Figure 1 : Mécanismes moléculaires responsables de la déficience d'expression de molécules du CMH. **a :** dérégulations dans les composantes du protéasome; **b:** dérégulations des transporteurs peptidiques TAP1 et TAP2 ; **c :** perte d'hétérozygotie sur le chromosome 6; dérégulation transcriptionnelle, mutations ponctuelles ou délétions sur le gène codant le CMH ; **d :** mutations ou délétions du gène codant la bêta-2 microglobuline.

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].

Dérégulation 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 thérapeutiques

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 ».

Immunothérapies classiques

Immunothérapie passive

L'immunothérapie passive peut être :

- **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 »

- **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 :

- **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.
- **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 immunothérapies 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 contrôle de la réponse 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.

- **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 contraire l'effet activateur et entraîne une inhibition du lymphocyte [45].
- **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)

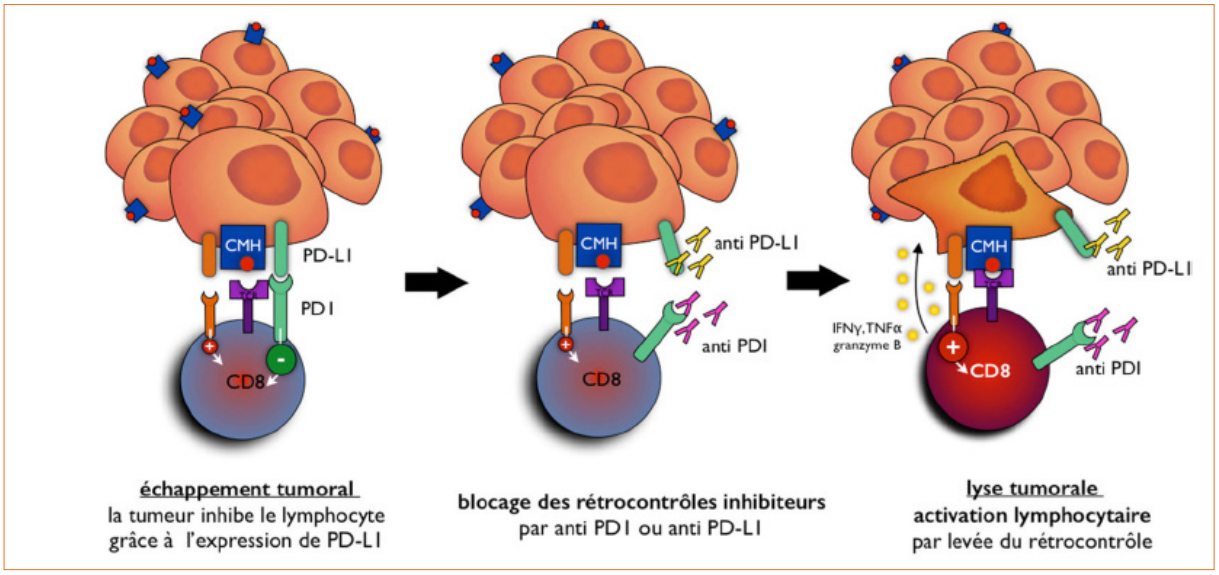


Figure 2 : Mécanisme d'action des anti-PD1 et anti-PD-L1 La cellule tumorale est capable de maintenir les lymphocytes T dans un état d'anergie en exprimant le ligand PD-L1 afin d'échapper à la réponse immunitaire. Les traitements ciblant le récepteur PD1 ou son ligand PD-L1 empêchent le récepteur PD-1 d'inhiber le lymphocyte T.

Molecules immunomodulatrices en pratique clinique

1. Le mélanome

L'Ipilimumab (anticorps anti-CTLA4) est le premier agent ciblant un checkpoint immunologique qui a été approuvé par la FDA et l'EMA en 2011 dans le mélanome métastatique. Une étude de phase III dans le mélanome métastatique 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 [47].

Le Nivolumab (anticorps anti-PD1) 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 [48].

L'association des 2 molécules a été récemment rapportée dans le NEJM en 2015, cette publication comparait l'association Ipilimumab/Nivolumab à chacun des 2 anticorps en monothérapie, la bithérapie améliorait la survie sans progression chez des patients porteurs d'un mélanome métastatique mais au prix d'une toxicité grade 3 et 4 assez élevée [49].

Le Pembrolizumab (anticorps anti-PD1), dans l'étude KEYNOTE 006 a démontré sa supériorité en survie globale et survie sans progression en comparaison avec l'Ipilimumab avec un meilleur index de tolérance [50].

2. Carcinomes bronchiques non à petites cellules.

Le Nivolumab a démontré sa supériorité dans une étude de phase III en 2ème ligne métastatique des carcinomes épidermoides bronchiques en matière de survie globale par rapport au Docétaxel avec un gain en survie qui dépasse 3 mois au prix d'une meilleure tolérance [51].

La même molécule a été validée dans la même ligne thérapeutique mais cette fois ci dans les carcinomes bronchiques non épidermoides avec un gain en survie globale et un meilleur profil de tolérance toujours en comparaison au Docétaxel [52].

Le Pembrolizumab, un autre anticorps anti-PD1, a démontré une activité intéressante dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules, ces résultats rapportés dans l'étude KEYNOTE-001, objectivaient des taux de survie globale avoisinants les 16 mois qui restent à confirmer en comparaison aux thérapeutiques conventionnelles [53].

3. Mésothéliome

Le Tremelimumab (anticorps antiCTLA4) a été approuvé récemment dans le traitement du mésothéliome non résécable après échec d'une première ligne a base de sels de platine, malgré le fait que cette étude n'a pas atteint son objectif primaire qui était le taux de réponse objective, cependant, il a été observé un taux de contrôle de la maladie de 31% [54], ce qui a motivé un processus accéléré de sa mise sur le marché américain.

4. Cancer du rein

Le nivolumab a démontré sa supériorité en 2ème ligne métastatique après échec des antiangiogéniques en comparaison avec l'évérolimus chez les patients porteurs d'un carcinome à cellules claires du rein dans une étude de phase III avec une amélioration de la survie globale de l'ordre de 5 mois [55].

5. Cancer de vessie

Jusqu'à ces dernières années les résultats de la chimiothérapie en 2ème ligne métastatique étaient très décevants dans les cancers de vessie, surtout avec la vinflunine. Tous les espoirs se tournent maintenant vers l'immunothérapie, avec des résultats encourageants du Pembrolizumab (anti-PD-1), présentés à l'ESMO en 2014, avec un taux de réponse de 24,1% et 10,3% de réponse complète [56].

Des études de phase III en seconde ligne avec le MPDL3280 et le MK3475 (inhibiteurs de PD-L1) les comparent à des chimiothérapies conventionnelles (paclitaxel, docétaxel ou vinflunine).

6. Cancers gynécologiques

Le Nivolumab a été testé en phase I dans les cancers de l'ovaire avancés ou résistants aux sels de platine avec des taux de réponses de 17% dont 2 réponses complètes [57].

A l'occasion du SABCS 2014, une étude de phase Ib, le Pembrolizumab a démontré 18,5 % de réponse objective chez des patientes lourdement prétraitées présentant un cancer du sein triple négatif [58].

7. Cancers digestifs

En 2015, le Pembrolizumab a démontré des taux de réponse de 40% chez des patients avec cancer colorectal « MSI » avec instabilité micro satellitaire [59].

D'autres études sont actuellement en cours dans les carcinomes épidermoides de l'œsophage où des biomarqueurs sont en train d'être mis en évidence, notamment l'étude KEYNOTE-028 qui est une phase Ib qui a démontré des résultats très prometteurs du Pembrolizumab dans cette indication.

8. Lymphome de Hodgkin

Une étude de phase I a évalué le Nivolumab chez 23 patients souffrant de lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire. Soixante-dix-huit pour cent de ces patients étaient en rechute après une autogreffe et 78 % avaient reçu du brentuximab. Le taux de réponse a été de 87 %, dont quatre réponses complètes [60].

Moskowitz a rapporté à l'ASH 2014 les résultats préliminaires d'une étude de phase Ib avec le Pembrolizumab. Sur les 23 patients évalués, 48 % avaient reçu au moins cinq lignes de traitement, tous étaient en rechute après brentuximab et 70 % après autogreffe. Le taux de réponse a été de 65 %, dont cinq réponses complètes [61].

Toxicité des nouvelles immunothérapies

Toxicité des anti-CTLA4 : soixante dix pour cent 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 [62]. 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 [63, 64]. 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 prédictifs de réponse 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 [65].

Immunogénicité de la chimiothérapie

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 [66].

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 [67, 68].

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 [69]. 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 surisque de cancer d'un facteur de 2 à 3 par rapport à la population générale.

Comment prendre en charge le cancer chez l'immunodeprimé

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 [70], et ceci pour réduire le risque de second cancer cutané observée dans cette situation.

Bases thérapeutiques : d'abord l'amélioration du statut immunitaire, la restauration immunitaire peuvent 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 [71].

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 [72].

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] : deVriesTJ, Fourkour A, WobbesT, 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]: Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010, 363:711-723.

[48]: Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 2014,. Doi: 10.1056/NEJMoa 1412082.

[49]: 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.

[50] : Robert C, Schachter J, Long G, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015, 372; 26.

[51] : Brahmer J, Reckamp K, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015, 373; 2.

[52]: 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; 17.

[53] : Garon EB, Naiyer A, Rizvi A, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med, 2015, 372;21.

[54] : Calabro L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Oncol 2013, Volume 14, No. 11, p1104–1111.

[55] : Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015, 373; 19.

[56] : Plimack ER, Gupta S, Bellmunt J, et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK34-75) in patients witn advanced urothelial tract cancer. ESMO 2014, LBA 23.

[57] : Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 antibody (Nivolumab : BMS-936558, ONO-4538) in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2014, 32: 5s (suppl. Abstr. 5511).

[58]: Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. A phase Ib study of MK-3475 in patients with advanced triple-negative breast cancer. Presented at 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium (December 9-13, 2014, San Antonio, Texas) Abstract S1-09.

[59] : Dung T, Uram J, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med 2015; 372:2509-2520.

[60]: Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2014, 372: 311-319.

[61] : Moskowitz H, Ribrag V, Michot JM, et al. PD-1 Blockade with the Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure : Preliminary Results from a phase Ib Study (KEYNOTE-013). Presented at 2014 American Society of Hematology Annual Meeting (December 6-9, 2014, San Francisco, California) Abstract 290.

[62]: 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.

[63] : 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.

[64]: 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.

[65]: 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.

[67]: Hoover r, Fraumeni JF. Risk of cancer in renal-transplant recipients. Lancet Lond Engl 1973, 2: 55-57.

[68]: Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ tranplant recipients. JAMA 2011, 306: 1891-1901.

[69]: 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.

[70] : 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.

[71] : Gobert A, Spano JP. Cancer and Immune Suppression : from Epidemiology to Therapeutic Challenges. Oncologie 2015, 17: 390-396.

[72] : 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'immense mérite 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 autres méthodes 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 le plus souvent, il permet d'extirper la 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 desiminée 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), particularités 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.

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- Bremond. A, Rouersé. J, Kerbrat. P, Fumoleau. P; Cancer du sein. 20 ans de progrés Tome 2; Bellon – Rhone poulenc rorer. 1994
3- Gerard J. P; Guérir le cancer sans mutiler; HORVATH, 1995
4- Tubiana. M.; Le cancer Hier, aujourd'hui, demain; Editions Odile Jacob, 1998

La douleur en cancérologie

M. Moukhlissi, N. Tawfiq, I. Bouamama, Z. Bouchbika, N. Benchakroun, H. Jouhadi, S. Sahraoui, A. Benider
Centre d'Oncologie et Radiothérapie Ibn Rochd Casablanca

Introduction

La douleur est un motif très fréquent de consultation en cancérologie. C'est une notion subjective, et difficile à communiquer, elle a été longtemps négligée et sous traitée, ou du moins considérée comme inévitable. Cependant l'avancée des connaissances neurophysiologiques acquises ces quinze dernières années a complètement invalidé ces dogmes médicaux qui ont justifié pendant très longtemps de ne pas traiter la douleur.

Des études récentes ont permis de développer une véritable sémiologie de la douleur et d'établir des méthodes d'évaluation consensuelles.

La reconnaissance de la douleur ainsi que sa prise en charge doit impliquer l'ensemble des acteurs des soins. Elle nécessite initialement et obligatoirement d'admettre sa réalité. Elle ne doit plus reposer sur une appréciation intuitive des soignants.

Le patient atteint de cancer présentera un jour une expérience douloureuse, liée à l'histoire naturelle de sa maladie, aux traitements contre le cancer, ou aux examens complémentaires qui permettront d'évaluer l'efficacité des traitements et sa toxicité.

Ce chapitre permettra de comprendre les mécanismes physiopathologiques de la douleur, les méthodes d'évaluation et les différents aspects de la prise en charge thérapeutique de la douleur.

I- Physiopathologie de la douleur

A- Généralités sur la douleur

1- Historique et définitions de la douleur

«Onneconnaîtpascomplètementunesciencetant qu'on n'en sait pas l'histoire »

Auguste COMTE.

a- Evolution historique du concept de la douleur (1, 2)

Durant des siècles, l'homme a accepté la douleur parce qu'elle faisait partie intégrante de son héritage socio-culturel. Il la vivait comme une épreuve de divine. De ce fait elle ne constituait pas une préoccupation pour les hommes du savoir. Jusqu'au milieu du XXème siècle, on considérait avant tout la douleur comme un symptôme de maladie ou de blessure. Nous savons aujourd'hui que la douleur est un problème en soit, souvent plus démoralisant et intolérable que la maladie qui lui a donné naissance. Le problème de la douleur a donc subi une mutation, de simple symptôme relevant des diverses branches de la médecine, elle s'est élevée au rang d'une spécialité propre, qui constitue actuellement un des domaines les plus stimulants de la science et de la médecine et qui progresse à pas de géants. La médicalisation du concept «douleur» débutera avec celui qui apparaît comme le plus grand médecin de l'antiquité : hippocrate. Pour ce dernier, la maladie est définie comme un processus dont la progression permet de poser le diagnostic. La douleur comme tout autre symptôme constitue un élément diagnostique important. Ainsi son siège joue un rôle dans l'identification de la maladie. Alcméon (Vème siècle avant J-C) considère la sensation comme l'invasion d'éléments extérieurs à l'intérieur des canaux sensoriels (nerfs, vaisseaux ou cavités osseuses). Pour anaxagoras (IVème siècle avant J-C), les sensations correspondent à un changement quantitatif de l'individu, résultant du «contraste des Opposés» : à toute sensation, est associée une douleur, et plus le sujet est contrarié par l'objet perçu, plus intense est la sensation douloureuse. Son contemporain Boudha le rejoint dans son idée. Erasis trate (304 à 245 avant J-C) contemporain d'hérophile, étudie la médecine à Athènes et à Cos,

puis se rend lui aussi à Alexandrie, où ses études lui permettront de confirmer la distinction entre nerfs sensitifs (aisthetika) et moteurs (kinetika). Diogène (460 ans avant J-C) attache une importance capitale à l'air résultant des deux forces primaires de la matière, le froid et la chaleur. Pour celui-ci, le plaisir et la douleur dépendent des proportions du mélange de sang chaud et d'air, dont dépend la santé elle-même. Pour Platon, le phénomène douloureux peut provenir non seulement de la stimulation périphérique, c'est à dire des sensations mais aussi de l'émotion: «quand une affection violente et contre nature survient en nous avec intensité, elle est douloureuse, tandis que le retour à l'état normal est agréable « (dialogue du timo, platon). Aristote présente le dernier essai d'une conception cardio-vasculaire de la douleur et marque, en quelque sorte, la fin de plusieurs millénaires de pensée philosophique avant la découverte du système nerveux central. Le coeur, selon Aristote, est dénommé le «sensorium commun» où réside l'organe sensoriel spécial où sont comparées et jugées toutes les impressions sensorielles. A Athènes, son successeur direct, théophreste met en doute la théorie de son maître et admet que le centre des sensations se trouve bien dans la tête. Celse, au 1er siècle de notre ère, fait de la douleur un signe important en termes de pronostic des maladies. C'est lui, le premier, qui décrira les quatre signes classiques de l'inflammation : rubor, calor, dolor et tumor. Le moyen âge est marqué par l'épanouissement de la médecine arabe à travers, notamment, des hommes comme Avicenne et Rhazes. Pour Avicenne, si la douleur joue un rôle important dans le pronostic des maladies, elle indique aussi le territoire atteint. A la renaissance; grâce à la découverte du nouveau monde et à l'enrichissement de la pharmacopée, le médecin-chirurgien disposa de moyens thérapeutiques diversifiés. En France, Ambroise pare (1509-1590) et pour combattre les douleurs, instaura l'insensibilité de la zone corporelle concernée par l'interruption de la circulation sanguine.

Pendant le XVI^{ème} siècle, apparaît l'anatomie macroscopique des structures nerveuses impliquées dans la sensation douloureuse. Descartes (1596-1650) aborde les problèmes physiologiques avec des composantes philosophiques et souligne combien le plaisir et la douleur sont proches dans leur causalité (degré d'étirement des fibres nerveuses). Willis (1622 -1675) pense également à une interrelation étroite plaisir-douleur. La première moitié du XIXème siècle va être marquée par l'acquisition de données anatomiques et physiologiques très importantes. Les noms de Walker, Bell et Magendie sont parmi les plus célèbres et leurs recherches permettront à Muller d'énoncer ses dix lois fondamentales de la sensation et d'amorcer d'innombrables travaux. Il y a aussi les travaux de Sherrington (1906) sur l'action intégrative du système nerveux, démontrant que l'apport expressionnel, psychique de la douleur, dépend des faisceaux latéro-médullaires et du thalamus, dans l'arc réflexe nociceptif. Actuellement, on peut proposer plusieurs définitions de la douleur: Ternback 1968 : présente la douleur comme « une abstraction qui désigne (3) :

- Une sensation personnelle et intime de mal.
- Un stimulus nocif qui signale un dommage tissulaire actuel ou imminent
- Un schéma de réaction destinée à préserver l'organisme du mal »

La définition de mersley et coll. 1979 : est celle adoptée par l'association internationale pour l'étude de la douleur (iasp) « **la Douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, Associée à un dommage tissulaire réel ou virtuel, ou décrite en terme d'un tel dommage** » (4-6). Cette définition intègre des notions essentielles encore souvent incomprises ou négligées.

Mont Castle 1980 : déclare que «la douleur est cette expérience sensorielle provoquée par des stimuli qui lèsent les tissus ou menacent de les détruire, expérience définie introspéctivement par chacun comme ce qui fait mal ».

Selon louis et Michelsen, 1994, «la douleur est une sensation désagréable qui résulte de l'action de différents stimuli sur un tissu innervé ou sensoriel».

b- Définitions actuelles de la douleur

En 1979 l'IASP a définit la douleur comme étant une «expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire réel ou virtuel, ou

décrite en terme d'un tel dommage ». Sur le plan physiologique, il importe d'éviter toute confusion avec d'autres termes qui sont mal définis, tels que la souffrance ou le stress (qui peuvent cependant être également liés à la douleur) (7).

La douleur comprend trois aspects (8, 9) :

b1- L'aspect sensoriel

Il est généré, en grande partie, par une stimulation importante des récepteurs périphériques. Puis la transmission se fait par l'intermédiaire d'influx nerveux et de neurotransmetteurs qui sont capables de moduler l'information nociceptive jusqu'aux centres supérieurs.

b2- L'aspect affectif

Il confie à la douleur sa tonalité désagréable et pénible. En cas de négligence de cet aspect, il peut y avoir des conséquences sur le psychisme du patient pouvant atteindre l'anxiété voire même la dépression et peut retentir aussi sur la prise en charge notamment lors des soins ultérieurs.

b3- l'aspect cognitif

Il fait appel à un acquis éducatif, culturel et social dont le contenu conduit l'individu à accumuler une signification propre à la douleur.

2- Physiopathologie de la douleur (10, 11)

a- Voies de la douleur

Les voies de la douleur assurent la transmission d'un stimulus depuis des récepteurs périphériques (les nocicepteurs) jusqu'à une aire spécialisée du cerveau, à travers des fibres afférentes en faisant appel à de nombreuses substances citons entre autres la bradykinine, la sérotonine, les ions potassium et hydrogène issus des lésions tissulaires, les prostaglandines, la substance p.... Suite à une stimulation nociceptive, il y aura création des messages en périphérie, puis transfert de l'information vers la moelle et le cerveau, Ensuite le message sera modulé à tous les étages.

• L'origine de la douleur

A la suite d'une agression tissulaire, de quelque type qu'elle soit, les messages nociceptifs sont transmis à partir de fibres sensitives de petit calibre vers les racines rachidiennes. Un certain nombre de substances algogènes sont impliquées dans cette genèse douloureuse : bradykinine, ions H+ ou K+, histamine, sérotonine, dérivés divers l'acide arachidonique (prostaglandines, prostacyclines, leucotriènes). Les prostaglandines sensibilisent les récepteurs vis à vis les autres substances algogènes. De ce fait, l'utilisation d'anti-inflammatoires, d'aspirine ou de gluco-corticoïdes a souvent un effet bénéfique. (Figure 1)

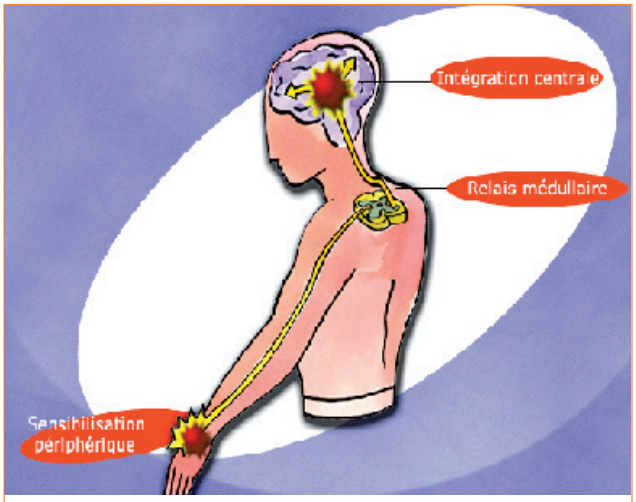


Figure 1 : Etapes de la transmission du message douloureux.

• La transmission au niveau du rachis

La corne postérieure de la moelle constitue la première étape essentielle de transmission et de modulation de la douleur. Les neurones nociceptifs vont transmettre l'information vers les neurones convergents, puis le faisceau spino-thalamique.

A ce niveau, un grand nombre de peptides interviennent dans la transmission de la douleur : substance P, peptide intestinal vasoactif (VIP), ocytocine, galanine, angiotensine 2, dynorphine, enképhaline.. .

La théorie classique est de considérer que l'ensemble de ces molécules chimiques constitue

une sorte de portillon filtrant la transmission de la douleur vers les centres supérieurs. La douleur est transmise :

» Soit quand il existe une stimulation trop importante pour être inhibée au niveau de la moelle,

» Soit quand il existe une altération du filtre de la moelle.

On distingue ainsi les douleurs de nociception (trop de stimulus) des douleurs de désafférentation (pas d'inhibition), avec des déductions thérapeutiques importantes.

La présence de ce filtre médullaire permet aussi d'envisager une thérapeutique au niveau médullaire (voie péridurale ou intrathécale), notamment par morphinique, permettant de réduire la posologie et de diminuer les effets secondaires.

• Le transfert vers le cerveau

Les voies de la douleur sont transmises le long du faisceau spinothalamique (cordon antéro-latéral de la moelle), vers la formation réticulée bulbaire et le thalamus.

Le thalamus latéral traite les informations sensitives discriminantes du point de vue de la localisation.

Le thalamus central est le siège d'informations plus vagues, mal systématisées, à l'origine des réactions motrices et des réactions émotionnelles à la douleur.

De là, l'information douloureuse est transmise vers l'aire pariétale ascendante (permettant une bonne discrimination du lieu douloureux), mais aussi vers le système limbique, à l'origine des réactions émotionnelles et comportementales habituellement rencontrées, et vers l'hypothalamus à l'origine des manifestations neurovégétatives et endocriniennes. Site Internet oncoprof soins palliatifs traitement de la douleur. (Figure 2)

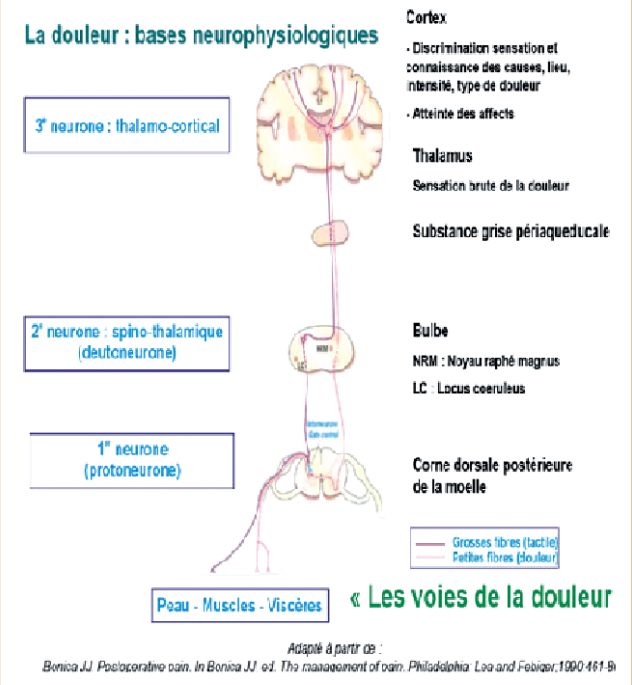


Figure 2 : Schéma récapitulatif des bases neurophysiologiques de la douleu

b- Classification de la douleur

On peut classer les douleurs selon :

• Le mécanisme physiopathologique (excès de nociception, neurogène, psychogène).

• La durée d'évolution (aiguë, chronique).

b1- Classification en fonction des mécanismes de la douleur (12-17)

En fonction de leur genèse, les douleurs peuvent prendre différents aspects (tableau 1) dont la connaissance est essentielle puisque le choix des traitements antalgiques va en dépendre. Trois grands types de douleur peuvent être distingués :

• **Douleur nociceptive :**

Elle est liée à la mise en jeu excessive des nocicepteurs ou à la stimulation des voies de conduction qui est de loin la plus fréquente. Elle signale donc une lésion tissulaire par l'intermédiaire de nerfs et de voies de conduction par ailleurs intacts. La douleur nociceptive s'exprime sur le plan sémiologique selon un rythme mécanique (augmentation de la douleur par l'activité physique)

ou inflammatoire (réveil nocturne par la douleur). A l'examen clinique, on peut souvent trouver une manœuvre reproduisant la douleur. L'examen neurologique est généralement normal.

- **Douleur neuropathique ou douleur par défaut d'inhibition ou désafferation (18-20) :**

Ces douleurs sont secondaires à une lésion des fibres nerveuses de gros calibre qui interviennent dans le contrôle inhibiteur de la douleur. Elles ont des caractéristiques sémiologiques particulières. La description verbale qu'en fait le malade est relativement stéréotypée, ce qui permet leur identification: douleur continue sans rythme mécanique ou Inflammatoire, à type de brûlures associées à des paresthésies (fourmillement, picotement). L'examen neurologique confirme l'atteinte neurogène en montrant des signes d'hypo sensibilité (hypoesthésie, anesthésie) ou d'hyper sensibilité (allodynie : réaction douloureuse à des stimulations qui normalement ne le sont pas ou peu). Les douleurs neuropathiques du cancer sont plus rares que les douleurs cancéreuses nociceptives: 30 à 40% des douleurs liées au cancer. La maladie cancéreuse est à l'origine de nombreux types de douleurs neuropathiques :

  - » d'origine tumorale: extension tumorale, métastases, syndromes paranéoplasiques
  - » d'origine iatrogène: traitement spécifique du cancer (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie)

- Douleur psychogène : Regroupent toutes les douleurs que l'on ne sait pas classer dans une des deux catégories précédentes. Ce sont des douleurs qui se manifestent en l'absence d'atteinte organique, malgré un bilan médical approfondi.

En général la douleur en cancérologie est une intrication des différents types de douleurs (nociceptives, neuropathiques et psychogènes). On parle de douleur mixte (21).

Tableau 1 : comparaison douleur neurogène et douleur par excès de noceception

	Douleur par excès de nociception	Douleur neurogène
Physiopathologie	Stimulation des nocicepteurs	Lésion nerveuse périphérique ou centrale
Sémiologie	Rythme mécanique ou inflammatoire	Composante continue (brûlure) Composante fulgurante, intermittente (décharges électriques) Dysesthésies (fourmillements, picotements)
Topographie	Régionale, sans topographie neurologique	Compatible avec une origine neurologique périphérique (tronc, racine) ou centrale (douleur hémicorporelle) neurologique systématisée
Examen clinique	Examen neurologique normal	Signes d'hyposensibilité (hypoesthésie, anesthésie) Signes d'hypersensibilité (allodynie)

b2- Classification selon la durée d'évolution (Tableau 2)

- **La douleur aiguë : douleur signal d'alarme**

La principale caractéristique de la douleur aiguë, est la place qu'elle occupe dans le temps : elle est récente, transitoire et disparaît rapidement. Un traitement étiologique va, en général, la faire disparaître. C'est un symptôme, une sensation déclenchée par le système nerveux pour alerter l'ensemble de l'organisme et évoluant depuis moins de trois mois.

• La douleur chronique : douleur maladie

Qu'elle reste symptomatique d'une maladie encore évolutive (cancer, pathologie rhumatismale) ou qu'elle résulte de séquelles traumatique ou chirurgicale, ou d'une maladie guérie. La douleur chronique n'a plus aucune fonction, ni aucun objectif biologique : elle est devenue « maladie «. Elle va retentir sur le vécu quotidien avec des répercussions sociales, professionnelles et familiales. Elle va mobiliser la totalité des structures nerveuses et va devenir la préoccupation dominante. On admet, de façon arbitraire, qu'une douleur devient chronique lorsqu'elle dure au-delà de trois à six mois.

Tableau 2 : Comparaison douleur aigue et douleur chronique.

	Aiguë (douleur symptôme)	Chronique (douleur maladie)
	Signal d'alarme, utile, protectrice, oriente le diagnostic	Inutile, détruit physiquement, psychologiquement et socialement
Aspect évolutif	Douleur transitoire	Douleur permanente, récurrente ou répétitive
Mécanisme générateur	Unifactoriel	Plurifactoriel
Réactions végétatives	Réactionnelle (tachycardie, polypnée, mydriase, sueurs)	Entretien (cercle vicieux)
Retentissement psychologique	Anxiété	Dépression
Objectif thérapeutique	Curatif	Pluridimensionnel (somato-psycho-social)

B- Epidémiologie de la douleur cancéreuse (22, 23)

La douleur représente un des motifs les plus fréquents de consultation médicale en général. La majorité des patients cancéreux se plaignent de douleur. Ce maître symptôme est présent chez 57% des patients cancéreux dont 69% d'entre eux ont une douleur invalidante. 75% des patients cancéreux vont recevoir des morphiniques au cours de l'évolution de leur maladie.

La douleur est le plus souvent due à la tumeur cancéreuse elle-même dans 65 à 78% ou aux thérapeutique du cancer dans 19 à 25%.

N. B : La transmission du message douloureux est soumise à des différents contrôles inhibiteurs : (Figure 3)

• Contrôles suprasegmentaires.

• Contrôles segmentaires.

II- Evalluation de la douleur

Devant un patient atteint de cancer, il faut toujours poser l'hypothèse qu'il peut avoir une douleur et donc orienter l'interrogatoire et l'examen dans ce sens.

Ce temps préliminaire est indispensable et obligatoire pour une mesure chiffrée et reproductible mais aussi une base pour l'adaptation du traitement antalgique et assurer un suivi évolutif sous traitement.

Plusieurs types d'échelles en fonction de l'âge ont été mis à la disposition (24-27).

A- Douleur par excès de nocicéption

1- Les échelles d'auto-évaluation

Elles s'adressent aux personnes qui peuvent communiquer. On distingue trois types :

a- Echelle verbale simple

Le procédé habituel consiste à employer des qualificatifs présentés dans un ordre croissant, pouvant être le reflet soit de l'intensité de la douleur soit du soulagement apporté par un traitement.

C'est une échelle de type nominal ordinal. Les descripteurs de chaque catégorie sont rangés par ordre croissant et à chaque catégorie correspond un score de 1 à 4. Chaque terme est laissé à la libre compréhension du patient.

Exemple d'EVS :

« Quel est le niveau de votre douleur ? »

- Pas de douleur
- Faible
- Modérée
- Intense
- Extrêmement intense

« Quelle est l'importance du soulagement de votre douleur ? »

- Nul
- Léger
- Modéré
- Partiel
- Complet

Ou encore EVS de la douleur actuelle selon MACGILL et MELZACK avec 5 scores :

- Absence de douleur
- Douleur légère
- Douleur gênante
- Douleur pénible
- Douleur terrible
- Douleur atroce

Cette échelle est facilement comprise par le patient, de mesure rapide et peut être répétée dans le temps.

b- Echelle Numérique : (Annexe 1)

Le patient donne une note de 0 à 10 pour indiquer l'intensité de la douleur. La réponse par le malade peut être donnée par écrit ou orale.

- La note 0 est définie par « douleur absente ».
- La note 10 est définie par « douleur maximale imaginable ».

C'est une échelle sensible, de compréhension facile et ayant l'avantage de se prêter à des réponses orales. Elle est utile dans la pratique quotidienne surtout en cas d'évaluation urgente.

c- Echelle visuelle analogique (EVA) : (Annexe 2)

C'est l'échelle la plus utilisée et l'outil de référence à partir de l'âge de six ans car elle est la plus fiable et la plus sensible. Elle se compose d'une ligne droite symbolisant une intensité croissante de douleur avec à une extrémité la mention « pas mal du tout » et à l'autre « très très mal ». On peut se déplacer d'une extrémité à l'autre à l'aide d'un curseur. Le seuil d'intervention thérapeutique est de 3/10.

2- Les échelles pluridimensionnelles (Annexes 3a, 3b)

Elles portent sur de nombreuses dimensions : sensorielles, affectives, émotionnelles et comportementales. Elles apprécient quantitativement et qualitativement les différents aspects de la douleur chronique (Le questionnaire douleur Saint Antoine, Le MacGill Pain questionnaire).

3- Les échelles d'hétéroévaluation

Elles quantifient la douleur par des modifications observables tel que le retentissement sur le comportement général du patient…comme L'OPS et CHEOPS, surtout utilisées chez l'enfant.

4- Particularités de l'enfant

L'évaluation de la douleur chez l'enfant présente quelques particularités en comparaison avec l'adulte.

- Enfant de plus de 5 ans :

En effet, pour les enfants de plus de 5 ans, on retient le principe de l'auto évaluation dont la fiabilité a été démontrée. Les échelles les plus utilisées sont :

- L'EVA+++
- Les planches de visage (Annexe 4): dont la plus connue est la Faces Pain Scale Revised, comporte 6 visages exprimant une intensité croissante de douleur.

Il faut expliquer à l'enfant ce que représente ces visages en les montrant un à un de gauche à droite, et on lui demande de choisir le visage montrant le mieux combien il a mal. Cette échelle est recommandée par l'ANAES à partir de 4 ans et le seuil d'intervention est 4/10 (les scores des visages sont de gauche à droite : 0, 2, 4, 6, 8,10).

Le dessin du bonhomme (Annexe 5) est une silhouette humaine, sur laquelle on demande à l'enfant de représenter la ou les zones douloureuses. Il sert d'outil de communication qui aide au diagnostic et au suivi.

- Les enfants de moins de 5 ans :

L'évaluation se réfère à l'observation de l'enfant et de la douleur qu'il exprime en utilisant des scores comportementaux et parfois des critères physiologiques. Pour cela, on se base essentiellement sur le recueil des renseignements auprès de la famille et sur la recherche des symptômes de la douleur lors de l'examen clinique.

On dispose tout d'abord de plusieurs échelles.

» **Score d'Amie1 Tison :** recommandé par l'ANAES 2000 pour les enfants de 1 mois à 3 ans. Son seuil de décision est 15/20. Il comporte 10 items évaluant la qualité du sommeil, la mimique, le cri, la motricité, l'excitabilité, la crispation des extrémités, la succion, le tonus, la consolabilité et la sociabilité. Chaque item comprend 3 qualificatifs exprimant l'intensité de la douleur notée de 0 à 3.

» **L'Objective Pain Scale (OPS) (Annexe 6) :** est utilisable de 8 mois à 13 ans. Elle évalue la tension artérielle, les pleurs, les mouvements, le comportement et l'expression verbale ou corporelle. Chaque item comprend 3 qualificatifs notés de 0 à 3, mais la majorité des équipes utilisent cette grille sans l'item pression artérielle.

» **La Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) (Annexe 7) :** est recommandée par l'ANAES de 1 à 6 ans. Elle évalue l'expression du visage ainsi que les plaintes verbales (notés de 0 à 2), les cris et pleurs (notés de 1 à 3), l'expression du corps, l'attitude des jambes et enfin la réaction des mains à la palpation de la zone opérée (notés de 1 à 2). On obtient un score qui varie de 4 à 13 dont le seuil fixé par l'ANAES est de 9/13.

» **L'échelle de Douleur Enfants Gustave Roussy (DEGR) (Annexe 8),** est recommandée par l'ANAES pour l'enfant de 2 à 6 ans. Elle comporte 10 items notés de 0 à 4. Elle est plutôt utilisée pour les douleurs prolongées ou chroniques.

» **L'échelle HEDEN (Hétéro-Evaluation-Douleur-Enfant) (Annexe 9),** est simple à utiliser car les items sont au nombre de 5 seulement. Elle a été adaptée à partir de l'échelle de DEGR.

Bien que ces outils constituent une simplification de la complexité de l'expérience de la douleur et de son aspect multidimensionnel, ils s'imposent pour évaluer et titrer les traitements analgésiques. Il faut, cependant, garder un sens critique car l'intensité douloureuse n'est qu'une des dimensions de l'expérience douloureuse que sont l'impact affectif (détresse et peur), l'interprétation cognitive (catastrophisme, contrôle de soi et acceptation) et le désordre fonctionnel qu'elle produit (réduction d'activité et absentéisme scolaire). Finalement s'il y a douleur, la certitude clinique sera acquise selon quatre grands points : regarder, écouter, dialoguer et rechercher.

B- Douleur par désafférentation ou douleur neuropathique

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique on utilise « QUESTIONNAIRE DN4 » qui comprend quatre questions.

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

III- Traitements de la douleur

Le but du traitement est d'obtenir le contrôle des manifestations physiques et psychiques de la douleur. Il existe plusieurs types de traitement qui agissent sur la douleur cancéreuse (28, 29).

A- Douleur par excès de nocicéption

1- Traitements spécifiques

a- La chirurgie

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 (laminectomie pour une compression médullaire) et enfin de faire l'ostéosynthèse en cas d'une fracture pathologique d'un os long.

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 (Figure 4).

2- Médicaments analgésiques (29-37)

Les analgésiques sont classés par l'OMS en 3 paliers d'intensité croissante, pour une utilisation plus rationnelle.

- **Palier I :** les douleurs légères peuvent être soulagées par des antalgiques périphériques tels que le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- **Palier II :** les douleurs modérées peuvent être traitées par des antalgiques centraux faibles regroupant la codéine et le Tramadol, et au niveau supérieur de ce palier se situent des agonistes antagonistes tel la buprénorphine.
- **Palier III :** les douleurs intenses nécessitent des antalgiques centraux tels que la morphine, le fentanyl ou l'hydromorphone.

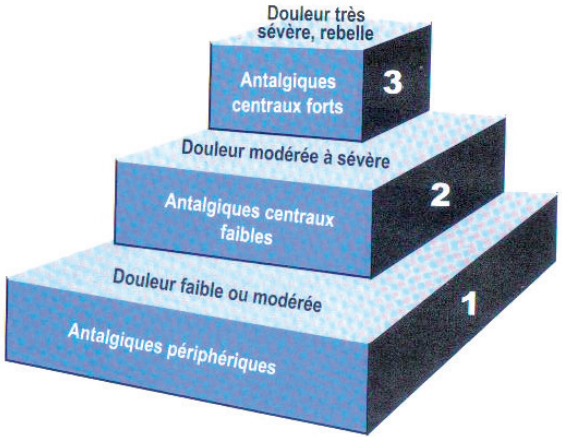


Figure 4 : Pallier de l'OMS

a- Les antalgiques du palier I

Leurs indications, sont les douleurs faibles à modérée, EVA inférieur à 4. Ils sont prescrits seuls ou en association à des antalgiques des paliers II ou III.

- **Le paracétamol** :

Largement utilisé seul ou en association, il possède des propriétés antalgiques et antipyrétiques. Il est considéré comme l'antalgique de première intention vue sa facilité d'utilisation et l'absence d'effets secondaires à posologie normale.

Présentations :

» **Posologie**

s Chez l'adulte :

Doses usuelles orales :

- Par prise : 500 mg
- Par 24 heures : 1 g à 1. 5 g

Doses maximales orales :

- Par prise : 1 g
- Par 24 heures : 4 g

s Chez l'enfant :

Voie orale et rectale :

- Doses usuelles v: 20 à 80 mg/kg/24 h

- Rythme des prises : 3 à 5 heures
- Dose toxique v: 150 mg/kg/24 h

» **Précautions d'emploi :**

En prescription prolongée, la surveillance des transaminases s'impose.

Chez l'alcoolique, il est nécessaire de respecter les doses usuelles.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera espacé au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour.

» **Effets secondaires :**

Seule la toxicité hépatique est à craindre au delà de 10 g. L'antidote en cas d'intoxication est la N-acétylcystéine orale ou injectable.

Il faut se méfier de l'automédication et des associations contenant le paracétamol.

• L'acide acétylsalicylique :

Il a des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Celui-ci n'est actuellement presque plus utilisé du fait de ses effets secondaires importants : allergie grave, ulcère gastrique, hémorragie du fait de son action sur l'agrégation plaquettaire.

• Néfopam (Acupan*) :

Analgésique central non morphinique de la classe des benzoxazocines, son mécanisme d'action serait surtout central, mais ne met pas en jeu les récepteurs opiacés. Il possède une structure chimique non apparentée à celle des antalgiques actuellement connus. Sa puissance antalgique est intéressante, supérieure à l'aspirine et le paracétamol et proche des antalgiques de palier 2 bien qu'il soit classé en palier I car antalgique non opioïde.

Propriétés pharmacologiques :

Elles sont nombreuses :

» In vitro, sur des synaptosomes de rat, une inhibition de la recapture des catécholamines et de la sérotonine est évoquée.

» In vivo, chez l'animal, le Néfopam a montré des propriétés antinociceptives. Il a également été démontré une activité antihyperalgésique par un mécanisme qui n'est pas complètement élucidé.

» Acupan a montré un effet sur le frisson post-opératoire au cours d'études cliniques.

» Acupan n'a aucune action anti-inflammatoire ou antipyrétique. Il n'entraîne pas de dépression respiratoire et ne ralentit pas le transit intestinal.

» Acupan possède une activité anticholinergique.

» Sur le plan hémodynamique, il a été observé une augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

Présentations :

» **Posologie :**

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient.

s **Voie IM :** Acupan doit être administré en IM profonde. La dose usuelle recommandée est de 20 mg par injection. Si nécessaire, elle peut être répétée toutes les 6 heures sans dépasser une dose totale de 120 mg/24 heures.

s **Voie IV :** Acupan doit être administré en perfusion IV lente sur plus de 15 minutes, le patient étant en décubitus, afin d'éviter la survenue d'effets indésirables (nausées, vertiges, sueurs). La dose unique usuelle recommandée est de 20 mg par injection, répétée toutes les 4 heures, si nécessaire, sans dépasser une dose totale de 120 mg/24 heures.

» **Mode d'administration :**

Acupan peut être administré dans les solutions usuelles pour perfusion (solution isotonique de chlorure de sodium ou glucosée). Il est recommandé d'éviter de mélanger dans la même seringue Acupan et d'autres spécialités injectables.

» **Précautions d'emploi :**

- Il existe un risque de pharmacodépendance avec Acupan.
- Acupan n'est ni un morphinique, ni un antagoniste des morphiniques. De ce fait, arrêter un morphinique chez un patient physiquement dépendant, et traité par Acupan, risque d'aboutir à un syndrome de sevrage.
- Acupan n'est pas indiqué dans le traitement des affections douloureuses chroniques.

Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas :

d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale, en raison du risque d'accumulation et donc du risque augmenté d'effet indésirable,

chez tous les patients avec pathologie cardiovasculaire en raison de l'effet tachycardisant du produit (voir rubriques interactions et effets indésirables),

en raison de ces effets anticholinergiques, le traitement par Acupan est déconseillé chez le sujet âgé.

» **Effets indésirables :**

Les effets indésirables qui ont été rapportés sont : sueurs, somnolence, nausées ou vomissements ainsi que des réactions atropiniques (sécheresse buccale, palpitations). Elles sont observées surtout en cas d'injection IV trop rapide et chez le sujet âgé.

Conclusion :

Les antalgiques périphériques de palier I sont souvent associés aux antalgiques de palier 2 et 3 car ils potentialisent leur action analgésique.

b- Les antalgiques du palier II

Ce sont des antalgiques morphiniques mineurs. Leurs indications sont les douleurs modérées à intenses (4 <EVA< 7). Autant ils sont intéressants dans le traitement des douleurs non malignes autant ils le sont moins dans la pathologie cancéreuse.

La deuxième réserve à leur utilisation est la fréquence des effets secondaires chez le sujet âgé chez qui un passage immédiat aux antalgiques de palier III se doit d'être discuté. En pratique, selon les recommandations de l'OMS, il n'y a pas d'intérêt sur la douleur à associer entre eux les antalgiques de palier 2 ou des antalgiques de niveau 2 et 3. Ex : codéine et Tramadol.

- Codéine (méthylmorphine) :

Analgésique morphinique mineur, à effet analgésique modéré, six à dix fois moindre que la morphine à doses égales. Elle constitue un palier intermédiaire avant la morphine.

» **Indications thérapeutiques :**

La codéine est employée pour soulager les douleurs d'intensité faible ou modérée. Elle est alors souvent associée à un analgésique non narcotique.

» **Présentations :** La codéine existe sous forme de sirop pour les enfants, et sous forme de comprimés en association avec le Paracétamol pour l'adulte.

	Codoliprane*	Migralgine*	Oralgan*
Codiène	20 mg	20 mg	25 mg
Paracétamol	400 mg	400 mg	300 mg
Cafiène	-	62,5 mg	-

La codéine existe aussi au Maroc en monothérapie comme antalgique pédiatrique à partir d'un an : le CODENFAN en sirop dosé à 1mg/ml avec une posologie recommandée de 0,5 à 0,75 mg/kg par prise renouvelable toutes les 6 heurs.

» **Posologie habituelle :**

- Si on est un adulte, on prendra entre 30 et 60 mg aux 4 à 6 heures, contre la douleur.
- Pour les enfants, on calcule la quantité de médicament requise selon leur poids corporel.
- En général; 0,6 à 1 mg/kg/prise de codéine de base, avec des prises espacées de 4 à 6 heures, sans dépasser 6 Mg/kg/J. L'activité de la codéine se manifeste en 30 à 45 minutes et dure environ 4 heures.

- Le seuil toxique est à 2 mg/kg en une prise, avec un risque vital à 5mg/kg en une prise.

» **Effets secondaires possibles :**

Les effets secondaires les plus fréquents associés à l'usage de la codéine sont les suivants : la somnolence, des nausées, des vomissements, la constipation, une sensation de légèreté dans la tête, des étourdissements, de l'hypotension, de la faiblesse et une augmentation de la sudation.

Elle provoque parfois un embrouillement de la vision, de la difficulté à uriner, une perte d'appétit, des maux de tête. Toutes ces réactions n'empêchent habituellement pas l'usage du médicament, à moins qu'elles ne soient trop importantes.

D'autres effets secondaires moins fréquents : ce sont les tremblements, la confusion ou l'agitation, une augmentation de la pression artérielle une perturbation du rythme cardiaque.

• **Chlorhydrate de TRAMADOL :**

» **Indications thérapeutiques :**

Antalgique opiacé mineur ayant une activité proche de celle de la codéine. Cependant il est un analogue de celle-ci. C'est un agoniste des récepteurs morphiniques et sérotoninergiques. Il est indiqué de façon préférentielle dans les douleurs mixtes, modérées à sévères. Son AMM est actuellement à partir de 12 ans.

» **Présentation :**

Au Maroc le tramadol est disponible non associé dans les spécialités suivantes : Tromadol 50 mg CP (boite de 20) Tramal 50 mg CP (boite 10) Tramal 100 mg suppositoires (boite de 5).

La délai d'action est de 20 à 30 min, pour une durée d'action d'environ 6 heures, c'est pour cela les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

» **Posologie habituelle :**

La posologie est de 1 à 2 mg/kg/prise 3 à 4 fois par jour, sans dépasser 8mg/kg/j (400 mg par jour).

» **Effets secondaires possibles :**

L'utilisation de ce médicament peut entraîner ; urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme convulsions, nausées, vomissement, céphalées, somnolence, vertiges, sécheresse buccale, hypersudation, constipation et rarement : douleurs abdominales, rash, euphorie, troubles mineurs de la vision.

» **Association Tramadol et Paracetamol :**

- Depuis janvier 2011 le Tramadol existe au Maroc aussi en association fixe avec le paracétamol sous l'appellation Myantalgic avec le dosage suivant par CP : Tramadol 37,5 mg + paracétamol 325 mg, deux présentations existent : boite de 20 CP, boite de 20 CP effervescent.
- Réservé à l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.
- L'utilisation de Myantalgic doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de Tramadol.
- La dose doit être individuellement adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle du patient.
- La dose initiale recommandée est de 2 comprimés ou comprimés effervescents. Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8 comprimés par jour (soit 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol).
- Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.
- Dose à adapter en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

NB : Les médicaments du palier II sont caractérisés par la constipation comme principal effet secondaire. Ils peuvent être associés aux médicaments du palier I et aux co-analgésiques en tenant compte des interactions médicamenteuses. Ils ne doivent jamais être associés entre eux ni aux médicaments de palier III (risque d'antagonisme ou de synergie et d'effets secondaires).

c- Les antalgiques du palier III

Leurs indications sont les douleurs intenses à très intenses (EVA > à 7).

• **Nalbuphine (Nubain*, Nalbuphine*) :**

C'est un agoniste antagoniste morphinique, utilisé pour les douleurs intenses (douleurs en post opératoire ou douleurs néoplasiques). Il est utilisé dans le bloc opératoire et pour les urgences. Il entraîne moins d'effets secondaires que la morphine. Il est donné soit en discontinu, à 0,2 mg/kg toutes les 4 heures, en IVL, soit en continu à 1,2 mg/kg/j à la suite d'une dose de charge de 0,2mg/kg.

• **Buprénorphine (TEMGESIC*) :**

C'est un agoniste partiel des récepteurs morphiniques. L'AMM n'existe que pour les patients de plus de 7 ans. La buprénorphine est un agoniste partiel inefficace par voie orale : elle ne doit jamais être associée à la morphine, ni administrée à un patient récemment traité par la morphine car les effets résultants sont imprévisibles (synergie ou antagonisme).

Spécialités pharmaceutiques :

Désignation	DCI	Présentation	Délai et durée d'action
Temgesic ®	Buprénorphine	Sol. Inj : 0,3mg/ml Bte 10 Cps sublinguaux : 0,2 mg Bte 50 (à partir de l'âge de 7 ans)	Par voie IV : action en 10 à 15 mn durant 8 heures environ. Par voie IM ou SC : action en 10 à 20 mn pendant 6 à 8 heures

» **Posologie :**

s Voie IM, ou SC : 0,3 mg de buprénorphine correspondant à 10 mg de morphine.

- douleurs aiguës : 0,3 à 0,6 toutes les 6 à 8 h.

- douleurs chroniques : 0,3 mg toutes les 12h.

s Voie épidurale : 1,2 à 1,5 µg/kg, en sol. Dans 4 ml de sérum glucosé à 10%.

s Voie sublinguale : 0,2 mg de buprénorphine correspondent à 10 mg de morphine.

N. B : L'effet plafond limite son utilisation en cancérologie : au-delà d'une certaine dose (classiquement 1 mg par prise), l'effet antalgique n'augmente plus.

» **Effets indésirables possibles :**

Somnolence, nausées, vomissements, sueurs, lipothymie et sensations vértigineuses.

Dépression respiratoire est possible.

» **Surdosage :**

Le surdosage est possible en cas de fortes posologies. A traiter par une réanimation médicale.

• **Morphine :**

» **Propriétés** :

C'est l'antalgique le plus puissant utilisé en pathologie cancéreuse devant une douleur sévère ou après échec des autres antalgiques. Elle agit par diminution de la perception de la douleur sans effet plafond de l'action antalgique. Elle représente avec ses dérivés le médicament de référence. Elle est utilisée sous toutes ses formes et par diverses voies, mais la voie la plus intéressante, dans le cadre des douleurs aigues sévères, reste la voie intraveineuse. La dose maximale n'est limitée que par l'apparition des effets secondaires inacceptables qui sont de vrais risques en cancérologie.

» **Indication :**

Traitement symptomatique des douleurs sévères ou non soulagées par les antalgiques des paliers I et II.

» **Présentations et Pharmacocénitiques :**

Désignation	DCI	Délai d'action	Durée d'action	Présentation
Chlorhydrate de Morphine	Chlorhydrate de morphine	IV : 5-10 min SC : 30-60 min	23 h 46 h	Sol. inj. 10 mg /ml Bte 7
Moscontin®	Sulfate de morphine (à libération retardée)	2h 30 min	12 h	Cps Lp 10 mg Bte 14 Cps Lp 30 mg Bte 14 Cps Lp 60 mg Bte 14 Cps Lp 100 mg Bte 14
Sevredol®	Sulfate de morphine (à libération immédiate)	20-30 min	4 h	Cps 10 mg bte 14 Cps 20 mg bte 14 Cps pelliculés
Morphine buvable (ampoules)		30-60 min	4 h	
Actiskénan		20-30 min	4 h	gélules de 5, 10, 20 et 30 mg
Oramorph		30-60 min	4 h	soluté unidose à 10, 30 et 100 mg/5 ml, soit de gouttes (1,25 mg/goutte)
Moscontin®	Sulfate de morphine (à libération retardée)	2h 30 min	12 h	Cps Lp 10 mg Bte 14 Cps Lp 30 mg Bte 14 Cps Lp 60 mg Bte 14 Cps Lp 100 mg Bte 14
Skénan*	Sulfate de morphine à libération prolongée	2h 30 min		gélules dosées à 10, 30, 60, 100 et 200 mg
Kapanol LP*	(Sulfate de morphine à libération prolongée	2h 30 min	24h	gélules dosées à 20, 50 et 100 mg

NB : Chlorhydrate de morphine en solution buvable :

- Préparation magistrale à partir des ampoules de morphine à 10 mg; le goût amer doit faire préparer un sirop sucré à froid pour permettre son acceptation.
- Ampoules buvables dosées à 10 mg et 20 mg absorbées sur un sucre : n'est pas commercialisé au Maroc.
- Les comprimés (Moscontin®) doivent être avalés sans être ni croqués ni écrasés et sont donc adaptés à partir d'un poids de 20 kg (cp à 10 mg) et à partir de l'âge de 6 ans.
- Seuls Moscontin et Sevredol sont commercialisés au Maroc

» **Posologie :**

La morphine orale n'a l'AMM qu'à partir de 6 mois. Chez le plus petit, un début de traitement peut être instauré à l'hôpital.

La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre. Il est donc important d'évaluer fréquemment l'efficacité et la tolérance, et d'adapter la posologie progressivement en fonction des besoins du patient. Il n'y a pas de dose maximale, tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés. L'administration simultanée de morphine par deux voies d'administration différentes est à éviter car elle expose à un risque de surdosage en raison des différences cinétiques entre les différentes voies d'administration.

» **Titration de la Morphine :**

La titration (c'est à dire l'administration progressive de doses limitées et cumulatives) est basée sur l'évaluation de la douleur du patient après chaque dose. Elle se fait idéalement avec de la morphine d'action rapide et brève : 0,3 à 0,5 mg/kg en dose de charge, puis 0,2 mg/kg toutes les quatre heures. L'efficacité est évaluée après 2 prises. Si elle est insuffisante, les doses sont augmentées par paliers de 30 à 50%.

» **Voie injectable :**

La morphine injectable (chlorydrate de morphine) a l'AMM dès la naissance ; elle est indiquée quand la voie orale est impossible ou quand une douleur excessivement intense nécessite une action très rapide. L'injection sous cutanée est douloureuse, donc généralement évitée chez l'enfant (1 mg de morphine SC équivaut à 2 mg de morphine orale). La morphine est donc le plus souvent injectée en intraveineux. Le délai d'action est 10 à 20 minutes ; 1 mg de morphine IV équivaut à 2 à 3 mg de morphine orale ; pour ces deux voies, la durée d'action est de 4 heures. La titration se fait en injectant 0,1 mg/kg en IVD en dose de charge, suivie de réinjections de 0,025 mg/kg espacées de 10 minutes, en surveillant à la fois l'évolution de l'intensité douloureuse et l'apparition d'éventuels effets secondaires, jusqu'à l'obtention d'une analgésie satisfaisante ; la dose totale injectée correspond approximativement à la dose nécessaire pour les 4 heures suivantes.

s **Douleur aiguë :** voies SC, IV

Débuter par 0,025 à 0,1 mg/kg en IV. Puis 0,025 mg/kg en bolus IV toutes les 5 à 10 mn. Si besoin, relayer par 0,01 à 0,02 mg/kg/h en IV.

s **Douleur chronique :**

Dose initiale :

- Patients n'ayant pas reçu de traitement préalable par la morphine orale : 0,3 0,5 mg/kg/j en perfusion IV continue.

- Patients ayant reçu un traitement préalable par la morphine orale : 1/3 dose orale en IV.

Dose d'entretien : augmenter la posologie quotidienne d'environ 30 à 50%, sans limite supérieure.

NB : Le passage d'une voie d'administration à une autre est possible. il permet de tenir compte des différentes situations ou le traitement morphinique peut être administré (vomissements incoercibles, dysphagie, intervention chirurgicale et autres ....). Le changement de voie d'administration doit se faire en tenant compte de la pharmacociéntique de la morphine :

Ordre d'équivalence des doses selon la voie d'administration, à titre indicatif:

» Voie orale : 1 mg.

» Sous-cutanée : 1/2 à 1/3 mg.

» Intraveineuse : 1/2à1/3 mg.

» Péridurale : 1/10 à 1/20 mg.

» Intrathécale : 1/50 à 1/200 mg

NB : Les voies péridurales, intrathécales et intraventriculaires sont utilisées à titre exceptionnel

» **La voie orale :**

La titration peut être faite par la morphine prise par voie orale. Une dose initiale de 1 mg/kg/jour pour un adulte sans tares connues (hépatique ou rénale) correspond à 60 mg par jour de morphine LP. La morphine à libération immédiate sera donnée à la dose de 10 mg par prise au besoin en cas de douleur persistante pendant le premier jour. Un intervalle minimum de 4 heures sera respecté entre les prises de morphine à libération immédiate pour éviter tout risque de surdosage. Au bout de 24 heures la somme de la dose de morphine à libération immédiate et la forme LP consommée sera faite. La dose obtenue sera repartie en deux prises en morphine à libération prolongée. Le patient aura la possibilité de prendre des interdoses de morphine à libération immédiate en cas de douleur selon les mêmes précautions que le premier jour (10 mg par prise et respect de l'intervalle minimum de 4 heures entre les prises). Le troisième jour, on calcule la dose de morphine à libération immédiate et prolongée) consommée la veille. Quand la posologie journalière est trouvée, on peut la remplacer par la morphine d'action retardée et prolongée (LP), en 2 prises quotidiennes équivalentes espacées de 12 heures, en ménageant toujours la possibilité d'interdoses de forme rapide en cas de pic

douloureux, mais aussi préventivement, 45 minutes avant les gestes douloureux et les déplacements. Chaque interdose est l'équivalant du 1/6 à 1/10 de la dose journalière.

Exemple de titration de la morphine par voie orale

L'arrêt de la morphine est possible quand la cause de la douleur a été contrôlée ou supprimée (traitement spécifique : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie). Le traitement doit être arrêté progressivement. Une baisse de la dose journalière de 50% sera faite toutes les 48 heures jusqu'à la dose minimale de morphine. Cette dose sera substituée par un médicament de palier II à la dose équivalente en morphine (Tableau 3). Par la suite le traitement antalgique sera arrêté sans incidents.

Tableau 3 : Facteurs de conversion-doses équi-analgésiques.

	Coefficient	Doses équi-analgésiques estimées
Dextropropoxyphène	1/6	60 mg = 10 mg
Codéine	1/6	60 mg = 10 mg
Péthidine	1/5	50 mg = 10 mg
Tramadol	1/5	50 mg = 10 mg
Dihydrocodéine	1/3	60 mg = 20 mg
Morphine	1	
Buprénorphine	30	2 mg = 60 mg
Fentanyl	150	25 µg/h = 90 mg

» Règles de prescription de la morphine

La morphine est un médicament soumis aux règles de prescription :

- Ordonnance sur carnet à souche.
- Posologie en toutes lettres.
- Cordonnées du prescripteur.
- Prescription ne dépassant pas 7 jours.

Prise en charge des principaux effets secondaires :

- Les nausées : dompéridone
- Les vomissements : métoclopramide
- Le prurit : naloxone SC
- La transpiration : scopoderm
- Les autres effets secondaires seront traités au cas par cas.

- **Surdosage :**

Le surdosage de morphine est un événement grave dont les symptômes sont l'apparition d'un état de somnolence, d'hypothermie et d'hypotension, et rapidement une dépression respiratoire (difficulté à respirer). Les cas les plus sévères peuvent mener au coma et au décès. Le traitement débute en priorité par une ventilation assistée pour pallier la dépression respiratoire puis un lavage gastrique ou absorption de charbon actif pour éliminer le médicament non absorbé, lorsqu'une formule à libération modifiée a été avalée. Le traitement médicamenteux passe ensuite par l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs des opiacés, en général de la naloxone, antidote spécifique de la dépression respiratoire par les opiacés. Le traitement débute à 0,2 mg de naloxone par voie intraveineuse suivie par des administrations supplémentaires de 0,1 mg toutes les deux minutes.

• Fentanyl transdermique :patch (Durogesic*) :

C'est un analgésique morphinomimétique puissant qui a un effet sédatif associé. Sa présentation sous forme de patch est adaptée à la diffusion transcutanée avec une libération prolongée et la délivrance systémique continue pendant 72 h. il est reservé au traitement de fond de la douleur.

NB : Fentanyl injectable est un analgésique central réservé à l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée.

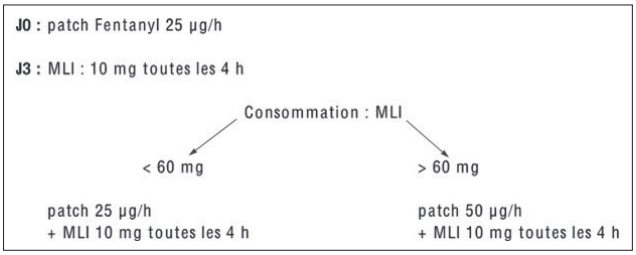
Il est utilisé dans les protocoles : de neuroleptanalgésie, d'anesthésie générale balancée, d'anesthésie analgésique à doses élevées.

Le fentanyl peut également être utilisé :

en analgésie post-opératoire exclusivement chez les patients soumis à une surveillance médicale intensive (unité de soins intensifs, salle de réveil) ;

par voie péridurale, soit de façon isolée, soit en association aux anesthésiques locaux.

s Titration avec le fentanyl :



» **Chez l'adulte :**

La posologie est individuelle et basée sur les traitements opioïdes antérieurs du patient et tient compte:

La dose requise de fentanyl est ajustée individuellement et doit être évaluée régulièrement après chaque administration.

Patients recevant pour la première fois un traitement par opioïdes : Utiliser le dispositif transdermique de DUROGESIC le plus faiblement dosé, soit 12 microgrammes/h pour l'initiation du traitement. Chez les patients très âgés ou faibles, il est déconseillé d'entreprendre un traitement par opioïdes en utilisant DUROGESIC, en raison de leur sensibilité connue aux traitements par opioïdes. Dans ces cas, il est préférable d'initier le traitement avec de faibles doses de morphine à libération immédiate et de prescrire DUROGESIC après détermination de la posologie optimale.

» **Mode d'administration :**

Immédiatement après avoir extrait le patch du sachet et avoir décollé la couche antiadhésive, appliquer le dispositif transdermique sur une région glabre de la peau du haut du corps (thorax, dos, partie supérieure du bras). Pour éliminer les poils, utiliser des ciseaux et non pas un rasoir.

Avant l'application, laver soigneusement la peau à l'eau propre (sans produits nettoyants) et la sécher parfaitement. Appliquer ensuite le dispositif transdermique en appuyant légèrement la paume de la main pendant environ 30 secondes.

La zone cutanée sur laquelle le patch est appliqué ne doit présenter ni microlésions (par exemple dues à une radiothérapie ou au rasage), ni irritation.

La date et l'heure de l'application seront notées sur le patch de fentanyl pour pouvoir l'enlever au moment convenu.

Comme le dispositif transdermique est protégé par un film externe postérieur imperméable, il peut être porté sous la douche.

» **Durée d'administration**

Il faut renouveler le patch au bout de 72 heures. S'il s'avère nécessaire de le renouveler plus rapidement chez un patient donné, il faut attendre au moins 48 heures pour le renouvellement faute de quoi les concentrations moyennes de fentanyl risquent de devenir excessives. Il faut changer de site d'application lors de chaque renouvellement du patch. Il faut respecter un intervalle de 7 jours avant d'appliquer un nouveau patch sur la même région de la peau. L'effet analgésique peut persister quelque temps après le retrait du dispositif transdermique.

» **Chez l'enfant (2 à 16 ans)**

DUROGESIC doit être administré uniquement aux enfants âgés de 2 à 16 ans tolérants aux opioïdes majeurs à dose stable et recevant une dose équivalente à au moins 30 mg de morphine orale par jour.

» **La rotation des opioïdes**

s **Définition :** "passage d'un opioïde à un

Autre à doses équianalgésiques, pour rechercher une efficacité optimale au prix d'effets secondaires minimaux" (Tableau 3 : Facteurs de conversion-doses équi-analgésiques.).

s **Mécanisme :**

Existence d'une tolérance croisée incomplète entre les opioïdes.

s **Indications :**

- Réduction d'effets secondaires :

confusion mentale : 39%

hallucination : 24%

myoclonies : 11%

nausées : 9%

Efficacité antalgique insuffisante : 16%

• Type d'opioïdes utilisés :

» morphine

» hydromorphine

» fentanyl

» oxycodéine

» méthadone

B- Douleur par déafferentation ou neuropathique (38-47)

Elle est due à une lésion neurologique au niveau du système de transmission de la douleur. Les antalgiques ne sont pas efficaces sur ce type de douleur. Les molécules les plus couramment prescrites sont représentées par les anticonvulsivants et les antidépresseurs. Ce sont des médicaments qui n'ont pas la vocation intrinsèque d'être des antalgiques, mais associés à d'autres produits, ils contribuent au soulagement de la douleur.

Le traitement des douleurs neuropathiques associe des traitements médicamenteux et non médicamenteux.

1- Traitements médicamenteux

Les antalgiques de palier 1 et 2 et les AINS sont en général inefficaces. Les règles générales de prescription sont : une titration par paliers de plusieurs jours selon l'efficacité et la tolérance, une durée de traitement d'au moins 6 mois, une prise en compte des comorbidités avec une monothérapie en première intention.

a- Les antalgiques

• **Tramadol :**

Aux doses de 300-400 mg/jour). Il est préférable d'éviter d'associer le tramadol à fortes doses avec des antidépresseurs agissant sur la recapture de la sérotonine, du fait du risque de syndrome sérotoninergique.

• **Opiacés :**

La douleur neuropathique peut être améliorée par les opioïdes de palier 3 à des posologies élevées.

b- Antidepresseurs

L'efficacité des antidépresseurs tricycliques est bien documentée dans la littérature dans le traitement des douleurs neuropathiques. L'amitriptyline et l'imipramine ont l'AMM dans les algies rebelles.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA) sont une bonne alternative aux tricycliques compte tenu des effets secondaires de ces derniers.

Au total, les tricycliques sont les antidépresseurs les plus efficaces mais les moins bien tolérés. Les inhibiteurs mixtes de la recapture NA/5HT (ISNRA) sont modérément efficaces mais mieux tolérés.

Enfin, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont peu, voire pas efficaces, mais bien tolérés (fluoxétine).

• **Caractéristiques des Anti-dépresseurs**

» Efficacité établie dans plusieurs étiologies

» Amitriptyline Laroxyl®, Imipramine Anafranil®

» Agissent sur tous les types de douleurs : aiguës, à type de brûlures, lancinantes et même l'allodynie..

» Commencer à doses faibles et augmenter progressivement par paliers de 5 à 7 jours ce qui permet :

s de titrer la dose efficace pour un patient donné (effet fenêtre) ;

s de limiter les effets indésirables = sédation, hypotension orthostatique, rétention urinaire, sécheresse buccale, constipation (contre-indications : glaucome, adénome prostatique).

» Une seule prise quotidienne au coucher.

c- Les antiépileptiques

La plupart des antiépileptiques ont une bonne efficacité sur la douleur neuropathique.

La gabapentine (AMM : douleur neuropathique périphique) et la prégabaline, (AMM : douleurs neuropathiques périphériques et centrales), ont fait la 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 (Tégrétol*) a l'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques. C'est un traitement très utile de la névralgie faciale. Du fait de ses effets indésirables, son utilisation se limite à cette indication

- Paliers de posologie croissante: 100 à 400 mg *3/j
- Effets II : ébriété / nausées / vomissements / somnolence
- Risques sanguins (leucopénie, agranulocytose....) ou hépatiques imposent une surveillance régulière.

d- Les anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux ont une efficacité sur les douleurs neuropathiques.

e- Les associations de traitements

Les associations de classes différentes d'analgésique sont possibles dans le traitement des douleurs neuropathiques rebelles.

Recommandations pour les traitements médicamenteux

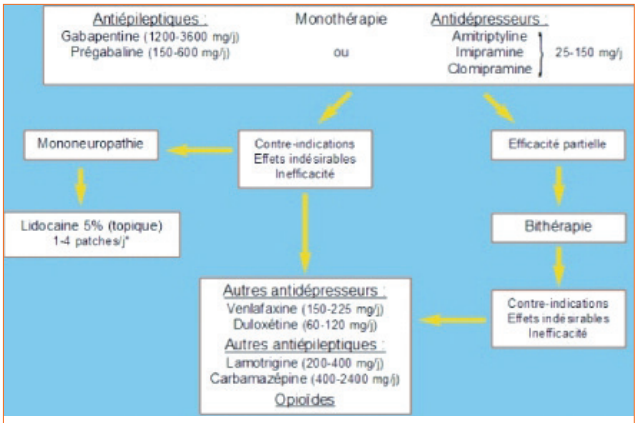


Fig 5 : Stratégie thérapeutique dans les douleurs neuropathiques (traitements de première et seconde intention).

2- Traitements non médicamenteux

a- Neurostimulation

a1-TENS

La neurostimulation transcutanée périphérique est un traitement largement utilisé par les spécialistes de la douleur pour les douleurs neuropathiques périphériques. Elle utilise la théorie du « gate control » en stimulant les grosses fibres sensitives, qui activent les interneurones inhibiteurs, qui inhibent à leur tour la conduction de l'influx douloureux par les fibres de la douleur (de petit calibre A delta et C).

- Principe : appliquer, au moyen d'électrodes fixées sur la peau, un courant de stimulation capable de provoquer des paresthésies dans le territoire algique
- Critères d'efficacité :
  - » Que la zone douloureuse soit fixe et de topographie limitée,
  - » Que le territoire douloureux et/ou le tronc nerveux desservant celui-ci soit accessible aux électrodes,
- Avantage : innocuité totale, efficacité dans 60 à 70% des cas (attention à la proximité d'un stimulateur cardiaque),
- Inconvénient potentiel: épuisement de l'efficacité au bout de quelques mois, mais

logiquement la réhabilitation du patient doit déjà être patente.

a2- Stimulation médullaire

La stimulation médullaire est de moins en moins utilisée. Il s'agit d'une technique relevant de centres spécialisés. Cette méthode de stimulation renforce les mécanismes de « gate control » et bloque la transmission des signaux douloureux dans le faisceau spino-thalamique.

Les indications sont la douleur neuropathique sévère, invalidante et rebelle au traitement médical bien conduit y compris la neurostimualtion transcutanée.

b- Autres

Compte tenu de la chronicisation fréquente de ces douleurs, une approche globale et multidisciplinaire est indispensable. Les approches non médicamenteuses sont variées. Il s'agit de l'approche cognitivo-comportementale, de la relaxation, de l'hypnose...

3- Les co-analgésiques

Ce sont des médicaments qui n'ont pas la vocation intrinsèque d'être des antalgiques, mais associés à d'autres produits, ils contribuent au soulagement de la douleur.

a- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils ont une action antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Ils sont efficaces dans les douleurs des métastases osseuses le plus souvent en association avec des morphiniques.

De nombreux effets secondaires rares sont notés par l'utilisation de ces molécules notamment sur le plan digestif (dyspepsie, constipation, nausées, vomisssements, douleurs abdominales, anorexie, diarrhée et parfois hémorragies digestives occultes) et neurologique (céphalées, somnolence, vertiges, amblyopie, vision floue, baisse de l'acuité auditive et bourdonnement d'oreille) ce qui nous amène à les recommander en cures courtes tout on respectant. La posologie, les indications et les contre indications (insuffisance hépatique ou rénale sévère, hypersensibilité aux AINS, ulcère gastro-duodénal (une protection gastrique est impérative en cas d'utilisation prolongée au delà de 10 jours) en évolution et en cas d'asthme.

Leur usage peut être contre indiqué s'il existe une thrombopénie inférieure à 100 000 plaquettes vue le risque hémorragique.

b- Les corticoïdes (48-50)

Anti-inflammatoires, antalgiques, psycho stimulants, anti-oedémateux, anti-nauséeux, ils présentent de multiples qualités en phase terminale.

Ce sont : la prednisone, la bétaméthasone. Ils sont inclus dans des protocoles chimiothérapiques pour leur action carcinostatique.

Leurs effets peuvent être bénéfiques dans le traitement de la cachexie et de l'anorexie en phase avancée. Ils sont essentiels dans le traitement des hypertensions intracrâniennes et des compressions médullaires.

c- Les antispasmodiques (36-37)

Certains médicaments ne sont pas des antalgiques vrais mais leur action spasmolytique agit sur la cause de la douleur viscérale. Ils sont de deux types : musculotropes non anticholinergiques agissant au niveau des fibres musculaires lisses du tube digestif et des voies urinaires, et anticholinergiques agissant en s'opposant aux effets de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques.

c1- Les antispasmodiques musculotropes non anticholinergiques

- **Propriétés**

Agissent au niveau des muscles lisses du tube digestif et des voies urinaires. En plus de l'effet antispasmodique musculotrope, la trimébutine a un effet anesthésique local par imprégnation de la muqueuse digestive.

- **Indications**

Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies digestives et urinaires.

- **Présentations et mode d'utilisation**

Spécialités pharmaceutiques

Désignation	Composition	Présentation	Posologie
SPASFON®	Phoroglucinol + triméthylphloroglucinol	Cps 80 mg Bte 30	6 cps/j
SPASFON®	Phoroglucinol + triméthylphloroglucinol	Supp. 150 mg Bte 20	3 supp/j
SPASFON® Sol. Inj.	Phoroglucinol + triméthylphloroglucinol	Sol. inj. IM, SC 40 mg/4 ml Bte 6	Traitement d'attaque : voie IM ou IV. 1 à 3 amp. /j. Traitement d'entretien : prendre le relai par la voie orale.
SPASFON LYOC®	Phoroglucinol	Lyophilisat oral 80 mg Bte 10	A dissoudre dans l'eau ou à laisser fondre sous la langue. Adulte : 2 lyophilisats au moment crise Enf. : 1 lyophilisat 2 fois/j à dissoudre dans un verre d'eau.
NoSpa®	Drotavérine	Cps 48 mg Bte 20 Sol. inj. IM, SC 40 mg/2 ml Bte 5	Adulte : 1 à 2 cp, 3 fois par jour ou 1 à 2 Amp 1 à 3 fois par jour Enf. > 6 ans : 1/4 à 1/2 cp, 2 à 3 fois/j. 2 à 4 ml 1 à 3 fois/j par voie IM ou SC ou en IV lente.
INDUCTAN®	Trimébutine (maléate)	Cps 100 mg Bte 20 Pdre p. susp. buv. 30 mg/5 ml Supp. 100 mg Bte 10	Adulte : 1 CP ou 1 càs 3 fois par jour ou 1 à 2 SUPP par jour Enf. > 5 ans : 2 c à c, 3 fois/j. , Enf. 1 à 5 ans : 1 c à c, 3 fois/j. Nourrisson 6 mois à 1 an : 1 c. à c 2 à 3 fois/j.
TRIMEDAT®	Trimébutine (maléate)	Gél. 150 mg Bte 20 Susp. buv. 250 ml.	Adulte : 1gel ou 1 càs 3 fois par jour Enf. > 5 ans : 2 c à c, 3 fois/j. Enf. 1 à 5 ans : 1 c à c, 3 fois/j. Nourrisson 6 mois à 1 an : 1 c. à c 2 à 3 fois/j.

• **Interactions médicamenteuses**

Les analgésiques morphiniques majeurs peuvent annuler les effets antispasmodiques du phloroglucionol.

• **Effets indésirables**

Hypotension (avec la drotavérine): en cas d'injection par voie IV, il est préférable que le patient soit allongé.

• **Contre indications**

Hypersensibilité, insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque (avec la drotavérine).

c2- Les antispasmodiques anticholinergiques

• **Propriétés**

Les antispasmodiques anticholinergiques agissent en s'opposant aux effets de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques ; il en résulte une action antispasmodique au niveau des fibres musculaires lisses du tube digestif et des voies biliaires et urinaires entraînant un ralentissement du transit gastrique et un tarissement des sécrétions salivaires, lacrymales, sudorales et gastriques.

• **Indications**

Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses de voies digestives et urinaires.

Présentations et mode d'emploi :

• **Spécialités pharmaceutiques**

Désignation	Composition	Présentation	Posologie
BUSCOPAN®	N. Butylhyoscine (bromure)	Cps enrobés 10 mg Bte 40 Supp. 10 mg Bte 6 Sol. inj. IM, SC 20 mg/ml Bte 6	Traitement de fond (adulte): 1 ou 2 cps 2 ou 3 fois/j ou 1 à 3 supp/j Enf. : 1/4 à 1/3 des doses adulte
SPASFON®	Phloroglucinol, Triméthyl phloroglucinol	Cps enrob. 10 mg Bte 40 Supp. 10 mg Bte 6 Sol. inj. IM, SC 20 mg/ml Bte 6	Adulte : 1 amp par voie IV L'injection pourra être renouvelée dans la journée par voie IM, IV ou SC
RIABAL®	Prifinium (bromure)	Sol. buv. enf 2 mg/pipette, Fl 50 ml + pipette graduée	3 mg/2 kg répartis en 3 prises (1 pipette remplie au trait rouge = 0,4 ml).

• **Effets indésirables**

Effets atropiniques : sécheresse buccale, diminution de la sécrétion lacrymale et épaississement des sécrétions bronchiques, mydriase, troubles de l'accommodation, tachycardie, constipation, rétention urinaire.

• **Surdosage**

L'antidote est la prostigmine: 0,5 à 2,5 mg par voie IM ou IV lente.

• **Contre indications**

Iléus paralytique et la cardiopathie décompensée.

4- Les anesthésiques locaux

Ils bloquent interrompent de façon transitoire l'influx nerveux, bloquant ainsi temporairement mais globalement le stimulus nociceptif, ce qui se traduit par une anesthésie complète de la zone sur laquelle s'exerce le stimulus douloureux.

a- Lidocaine:

C'est l'anesthésique local le plus couramment utilisé par rapport aux autres dérivés de la lidocaine utilisés en anesthésie. Il est très utilisé pour les sutures et se présente sous différentes formes : injectable, gel, nébulisation.

b- Crème ou patch anesthésiant

C'est un mélange de lidocaine et de prilocaine utilisable dès la naissance. Les indications d'utilisation sont particulièrement nombreuses. On l'applique sur peau saine pendant au moins soixante minutes avant tout geste douloureux tel qu'une ponction lombaire, une perfusion, ou un prélèvement veineux. L'ANAES recommande l'utilisation d'EMLA à titre systématique pour les ponctions veineuses et les injections à répétition.

c- Mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote : MEOPA

Le MEOPA est un gaz inodore permettant d'obtenir un analgésique de surface pour des gestes douloureux de courte durée. Il est contenu dans une bouteille de 170 bars, d'un volume de 5 ou 20 litres. Ce gaz est composé d'un mélange équimolaire de 50% d'oxygène et de 50% de protoxyde d'azote. Il a une double action anxiolytique et antalgique. Il est indiqué pour tous les gestes et soins douloureux ou anxiogènes.

Les principales indications sont les prélèvements de sang, la pose de perfusion périphérique, la ponction pleurale, la ponction lombaire et la ponction d'ascite.

5- Techniques locorégionales

Utilisées lors des échecs ou d'effets secondaires inacceptables de traitements par voie générale. On peut proposer la mise en place d'une péridurale à la hauteur métamériquement désignée par la localisation douloureuse.

6- Techniques de complément

- La radiothérapie antalgique.
- L'embolisation des grosses tumeurs compressives.
- L'immobilisation.
- La relaxation et la gestion du sommeil, permettant de diminuer l'anxiété, le stress et la douleur.
- La kinésithérapie et le massage sont utiles pour les douleurs de l'appareil locomoteur, et favorisent aussi, par le biais du contact physique, la relation thérapeutique avec l'enfant.
- L'hypnose, depuis les années 1980, de nombreuses études témoignent de l'efficacité de l'hypnose dans le traitement de la douleur surtout chez les patients cancéreux.
- L'éducation...

IV- Les régles de préscription (26, 32, 36, 37)

- Identifier le type de la douleur : les douleurs par excès de nociception sont généralement morphino-sensibles, par contre les douleurs neurogènes sont morphino-résistantes.
- Utiliser des voies d'administration simples à efficacité égales, la voie orale sera privilégiée pour préserver l'autonomie du patient.
- Choisir le médicament adapté : le choix d'un traitement dépend du type et de l'intensité de la douleur et non du pronostic.
- Le passage d'un palier à un autre se justifie quand le traitement correctement prescrit et administré est insuffisant.
- Prévenir la douleur et la contenir sur tout le nycthémère : il ne faut pas prescrire d'antalgiques à la demande mais préventivement à horaire fixe, de façon à éviter toute résurgence aigue de la douleur.
- A tout niveau, discuter toujours l'indication d'un traitement coantalgique pour optimiser l'antalgie.
- Le traitement antalgique doit être personnalisé et les doses adaptées individuellement grâce à une réévaluation rapprochée par le personnel soignant.
- Prévenir les effets secondaires inhérents au traitement antalgique prescrit, et les traiter de façon symptomatique.
- Réévaluer fréquemment les résultats et réajuster le traitement.

V- Recommandations

Bien que c'est un phénomène complexe, la douleur cancéreuse peut et doit être traitée en respectant certaines recommandations:

- Un interrogatoire axé sur la douleur devra systématiquement être pratiqué.
- Les médecins doivent évaluer la douleur des patients avec des méthodes disponibles et adaptées et ce dés la première consultation.
- Les informations sur la douleur : historique précis, descriptions sémiologiques, étiologies, évaluations par des échelles et examen clinique doivent être consignées dans un document accessible à toute l'équipe soignante. De même que toutes les modalités des traitements antalgiques devront être précisées.
- Les actes invasifs doivent être expliqués clairement au patient.
- Il faut prendre en charge l'anxiété et la douleur en même temps.
- L'avis des patients et de l'entourage sur la prise en charge doit être considéré.
- Une prise en charge psychologique doit être systématique
- Les différences culturelles, en particulier au niveau de l'expression de la souffrance doivent être respectées.
- Le recours à une équipe pluridisciplinaire pour diagnostiquer et gérer les symptômes est l'idéal.

Conclusion

La réalité de la douleur doit être présente à l'esprit de toute l'équipe soignante et à tout moment, et doit être considérée comme une constante à rechercher, évaluer, prévenir et traiter au même titre que toute autre manifestation.

Devant un patient douloureux il faut toujours le prendre en charge dans sa globalité de puis l'étape diagnostique jusqu'à la prescription du traitement adapté selon les recommandations de l'OMS.

A l'échelle nationale, il est temps de généraliser les modalités thérapeutiques de la douleur et de mettre en place un programme national de lutte contre la douleur en respectant les normes internationales en vigueur et en l'adaptant à notre contexte socioéconomique.

L'élaboration de ce programme impose une analyse rigoureuse des dysfonctionnements en matière d'équipements, ainsi qu'en matière de formation et de réactualisation des connaissances aussi bien au niveau médical que paramédical.

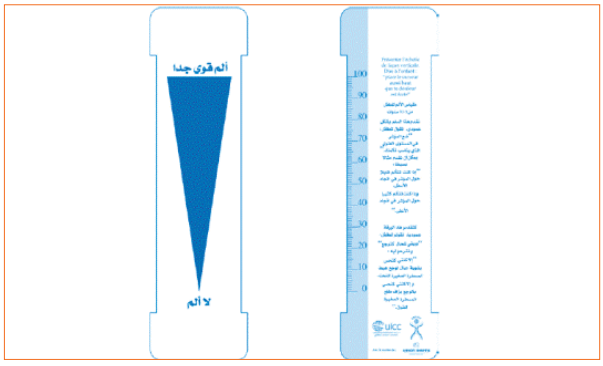
« si l'on ne peut plus donner des jours à la vie, il est encore possible de donner de la vie aux jours »

J. BERNARD

Annexes

Douleur	Cotation
Absente	0
Légère	1
Modérée	2
Importante	3
Très importante	4
Insupportable	5

Annexe 1 : Echelle numérique : on demande au patient de coter sa douleur.



Annex 2 : L'E. V. A traduite en arabe.

Comporte deux faces :

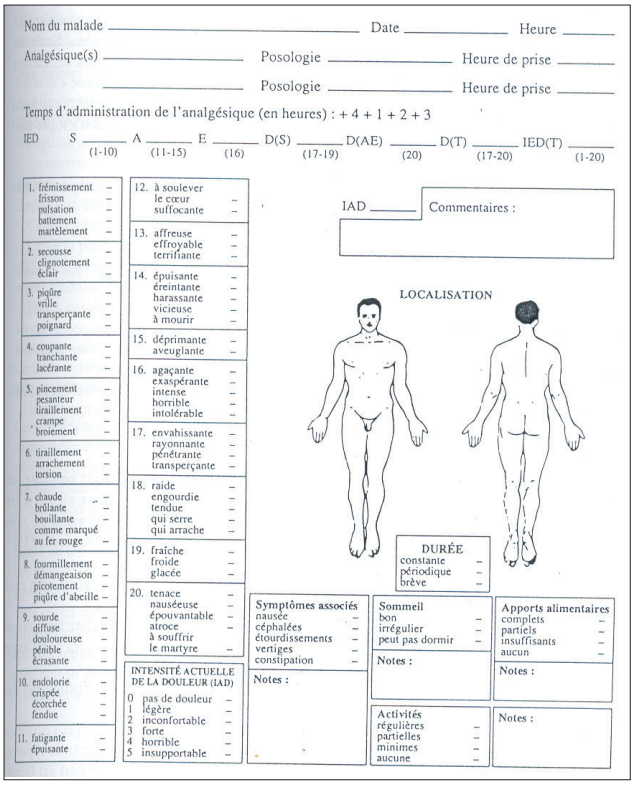
- sur la face que l'on présente au patient se trouve un trait horizontal de 10 cm avec à chaque extrémité un qualificatif, à gauche «pas de douleur», à droite «douleur maximale imimaginable»,
- sur la face évaluateur, il y a une graduation de 0 à 10 cm.

On demande au patient de déplacer le curseur figurant sur la réglette et le soignant relève le chiffre correspondant à l'endroit où le patient a placé ce curseur.

	A : critères cognitifs	B : critères évaluatifs	C : critères temporels	D : critères affectivo-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 3a : MAC GILL PAIN QUESTIONNAIRE

- Echelle utilisant des descripteurs verbaux
- 20 classes distribuées en quatre catégories
  - » Sensori-discriminative
  - » Affective et émotionnelle
  - » Évaluatifes
  - » cognitifes
- Utilisé principalement en douleur chronique


Nom du malade _____ Date _____ Heure _____

Analgésique(s) _____ Posologie _____ Heure de prise _____

_____ Posologie _____ Heure de prise _____

Temps d'administration de l'analgésique (en heures) : + 4 + 1 + 2 + 3

IED S _____ (1-10) A _____ (11-15) E _____ (16) D(S) _____ (17-19) D(AE) _____ (20) D(T) _____ (17-20) IED(T) _____ (1-20)

1. frémissement – frisson – pulsation – battement – martèlement –
2. secousse – clignotement – éclair –
3. piqûre – vrille – transperçante – poignard –
4. coupante – tranchante – lacérante –
5. pincement – pesanteur – tiraillement – crampe – broiement –
6. tiraillement – arrachement – torsion –
7. chaude – brûlante – bouillante – comme marqué au fer rouge –
8. fourmillement – démangeaison – picotement – piqûre d'abeille –
9. sourde – diffuse – douloureuse – pénible – écrasante –
10. endolorie – crispée – écorchée – fendue –
11. fatigante – épuisante –
12. à soulever le cœur – suffocante –
13. affreuse – effroyable – terrifiante –
14. épuisante – éreintante – harassante – vicieuse – à mourir –
15. déprimante – aveuglante –
16. agaçante – exaspérante – intense – horrible – intolérable –
17. envahissante – rayonnante – pénétrante – transperçante –
18. raide – engourdie – tendue – qui serre – qui arrache –
19. fraîche – froide – glacée –
20. tenace – nauséeuse – épouvantable – atroce – à souffrir le martyre –

IAD _____ Commentaires :

LOCALISATION

DURÉE
constante –
périodique –
brève –

Symptômes associés
nausée –
céphalées –
étourdissements –
vertiges –
constipation –
Notes :

Sommeil
bon –
irrégulier –
peut pas dormir –
Notes :

Apports alimentaires
complets –
partiels –
insuffisants –
aucun –
Notes :

Activités
régulières –
partielles –
minimes –
aucune –
Notes :

INTENSITÉ ACTUELLE DE LA DOULEUR (IAD)
0 pas de douleur –
1 légère –
2 inconfortable –
3 forte –
4 horrible –
5 insupportable –

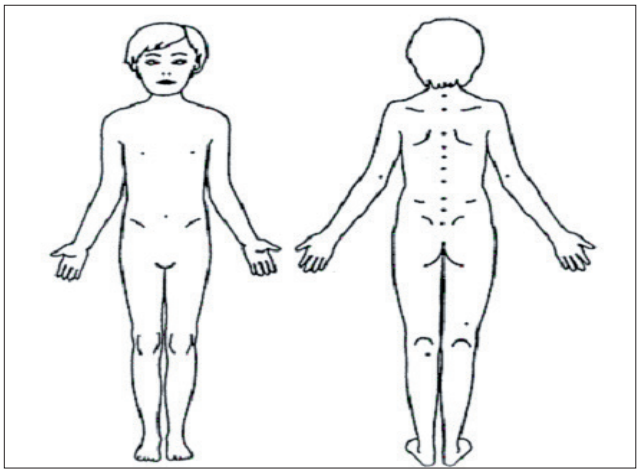
Annexe 3b : LE QUESTIONNAIRE DOULEUR SAINT ANTOINE : QDSA

- Version française du Mac Gill pain questionnaire
- Utilisée essentiellement pour les Douleurs chroniques +++



Annexe 4 : Les planches du visage.

A partir de quatre à six ans, une série de six visages est proposée à l'enfant. La consigne est la suivante : « ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage (celui de gauche) montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Ces visages (les montrer un à un de gauche à droite), montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci (celui de droite) qui montre quelqu'un qui a très très mal. Montre-moi le visage qui montre combien tu as mal en ce moment à l'intérieur de toi ».



Annexe 5 : Dessin du bonhomme :

- Age d'utilisation : A partir de 4 ans. Permet d'identifier les localisations de la douleur, le nombre de localisations et l'intensité de la douleur.
- Description : l'enfant colories les zone qui font mal en choisissant une couleur différente pour niveaux de douleur (un peu, moyen, modérée, très intense).

Echelle OPS

Jour
Heure
Pleurs
0 : Absents
1 : Présents mais enfant consolable
2 : Présents et enfant inconsolable
Mouvements
0 : Enfant éveillé et calme ou endormi
1 : Agitation modérée, ne tient pas en place, change de position sans cesse
2 : Agitation désordonnée et intense, risque de se faire mal
Comportement
0 : Enfant éveillé et calme ou endormi
1 : Contracté, voix tremblante, mais accessible aux questions et aux tentatives de réconfort
2 : Non accessible aux tentatives de réconfort, yeux écarquillés, accroché aux bras de ses parents ou d'un soignant
Expression verbale ou corporelle
0 : Enfant éveillé et calme ou endormi, sans position antalgique
1 : Se plaint d'une douleur faible, inconfort global, ou position jambes fléchies sur le tronc, bras croisés sur le corps
2 : Douleur moyenne, localisée verbalement ou désignée de la main, ou position jambes fléchies sur le tronc, poignes serrés, et porte la main vers une zone douloureuse, ou cherche à la protéger
Variation de la pression artérielle systolique par rapport à la valeur préopératoire
0 : Augmentation de moins de 10%
1 : Augmentation de 10 à 20%
2 : Augmentation de plus de 20%
Score global

Annexe 6 : L'Objectif Pain Scale : (OPS) douleur aigue chez enfant (1 à 6 ans).

Cris Pleurs	Absents Gémissements ou pleurs Cris perçants ou sanglots	1 2 3
Visage	Sourire Visage calme, neutre Grimaces	0 1 2
Plaints verbales	Parle de choses et d'autres sans se plaindre Ne parle pas ou se plaint mais pas de douleur Se plaint de douleur	0 1 2
Corps	Calme, au repos S'agite, arqué, raidi, tremblant, contention	1 2
Mains	N'avance pas la main vers la zone douloureuse Touche ou agrippe la zone douloureuse	1 2
Jambes	Relâchées ou mouvements doux Agitées, raidies, donnent des coups	1 2

Annexe 7: Children's hospital of ONTARIO PAIN SCALE (CHEOPS).

Echelle DEGR|

3 classes de signes regroupées en 10 items

1. Signes directs de douleur

Position antalgique au repos : Spontanément, l'enfant évite une position ou s'installe dans une posture particulière, malgré une certaine gêne, pour soulager la tension d'une zone douloureuse.

Protection spontanée des zones douloureuses : En permanence, l'enfant est attentif à éviter un contact sur la zone douloureuse.

Attitude antalgique dans le mouvement : Spontanément, l'enfant évite la mobilisation, ou l'utilisation d'une partie **de** son corps.

Contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise :

L'enfant que l'on doit remuer pour une raison banale surveille le geste, donne un conseil, arrête la main ou la tient.

Réactions à l'examen des zones douloureuses /L'examen de la zone douloureuse déclanche chez l'enfant un mouvement de défense ou de retrait et des réactions émotionnelles.

2. Expression volontaire de douleur

Plaintes somatiques : Cet item concerne la façon dont l'enfant dit qu'il a mal, à l'interrogatoire ou spontanément.

Localisation de zones douloureuses par l'enfant : A l'interrogatoire ou spontanément, l'enfant désigne dans quelle partie de son corps il éprouve une sensation pénible.

3. Atonie psychomotrice

Manque d'expressivité : Concerne la capacité de l'enfant à ressentir et à exprimer sentiments et émotions.

Désintérêt pour le monde extérieur: Concerne l'énergie disponible pour entrer en relation avec le monde environnant.

Lenteur et rareté des mouvements: Les mouvements de l'enfant sont lents, peu amples et un peu rigides, même à distance de la zone douloureuse.

Annexe 8 : Grille douleur enfant Gustave Roussy : douleur chronique chez l'enfant.

Signes de douleur	Cotation 0	Cotation 1	Cotation 2
Plaintes somatiques	Aucune	Se plaint d'avoir mal	Plainte avec geignements, cris, sanglots ou supplications
Intérêt pour le monde extérieur	L'enfant s'intéresse à son environnement	Perte d'enthousiasme, intérêt pour activité en y étant poussé	Inhibition totale, apathie, indifférent et se désintéresse de tout
Position antalgique	L'enfant peut se mettre n'importe comment, aucune position ne lui est désagréable	L'enfant choisit à l'évidence une position antalgique	Recherche sans succès une position antalgique, n'est jamais bien installé
Lenteur et rareté du mouvement	Mouvements larges, rapides, variés	Latence du geste, mouvements restreints, gestes lents et initiatives motrices rares	Enfant comme figé, immobile dans son lit alors que rien ne l'empêche de bouger
Contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise	Examen et mobilisation sans problème	Demande de faire attention, protège la zone douloureuse, retient ou guide la main du soignant	Accès impossible à la zone douloureuse ou opposition à toute initiative du soignant pour la mobilisation

Annexe 9 : Echelle HEDEN (Hétéro-Evaluation-Douleur-Enfant).

Références

1- Livier B. La douleur : de l'épreuve de Dieu. « Actualités thérapeutiques » supplément à l'édition française JAMA, septembre 1995.

2- Saloua Hmidy. Evaluation de la prise en charge de la douleur au Maroc. Thèse Med, Casablanca, 2003, numéro 261.

3- Nejmi M. La douleur cancéreux et son traitement. Espérance médicale, Décembre, 1995, tome 2, numéro spécial 2.

4- Cambier J. De la douleur symptôme à la douleur maladie. Rev. Prat. 1985, 35, 21 : 1189-90.

5- Krakowski I. Douleurs liées aux cancers : impact, mécanismes et causes. Pres. Méd. 1997, 26, 36 : 1740-5.

6- Barnabe D. , Vincey P. , Fillipini JF, CAL M. , Renard J. , Grollier R. L'évaluation de la douleur. Rev. Laryngol. Rhinol. , 1996, 117, 2 : 79-82.

7- Fournier–Charriere E, Dommergues JP. Les antalgiques en pratique pédiatrique courante. La Press Médicale 1997, 26, 918-932.

8- Le Bars. D, Willer J-C. Physiologie de la douleur. Anesthésie Réanimation 2004.

9- Annequin D. Douleur de l'enfant : une reconnaissance tardive. La Recherche 2000; 336; 42/47.

10- C. Saint-Maurice, A. Muller, Meynadier J. La douleur; diagnostic, traitement et prévention. Edition Marketing S. A, Paris, 1995.

11- Ducasse JL. Fuzier R. La prise en charge de la douleur aiguë dans les services d'urgences en 1998. Actualités en Réa et Urgences 1999.

12- Piguet V. , Desmeules J. , Allaz AF. , Constantin C. , Kand Destreicher M. , Dayer P. Douleurs chroniques et dépendance aux opioïdes : expérience d'une consultation spécialisée. Méd. Hyg. , 1997, 55 : 806. 9.

13- Pichard Leandri E, Gauvain Piquard A. Douleur et cancer chez l'enfant. Encycl Med Chir (pain France), pédiatrie 1994.

14- Eschalier A. Données récentes concernant la pharmacologie de la douleur. Lettre du neurologue. Hors série, 1997 : 30-2.

15- Nejmi M. Comprendre et reconnaître la douleur. Officinal, 1999, 11 : 1-2.

16- Perrot S. Physiopathologie de la douleur inflammatoire. Lettre du rhumatologue 1997; 221 : 12-3. Officinal, 1999, 11 : 1-2.

17- Boureau F. , Doubrere JF. , Luu M. Conduite à tenir vis à vis d'une douleur chronique. EMC, 1993, 36-551-A-10: 1-9.

18- Laurent B. , Queneau P. Douleurs neurologiques: douleurs par désafférentation périphériques et douleurs neurologiques centrales. In Queneau. P, Ostermann. G. Le médecin, le patient et sa douleur. Paris. Masson, 1994 : 60-70.

19- Laurent B, Safavian A. La topographie de la douleur est-elle un indicateur fidèle de l'organe qui souffre? In: Queneau P, Osterman G. Le médecin, le patient et sa douleur. Paris. Masson, 1994 : 26-30.

20- Bidani A. Traitement de la douleur en cancérologie : revue de littérature. Thèse Méd. , Casablanca, 1993, n° 109.

21- Safavian A. Approche du patient : démarche étiologique. In Queneau. P, Ostermann. G. Le médecin, le patient et sa douleur. Paris. Masson, 1994 : 33-43.

22- Larue F. Situation du traitement de la douleur en France. Rev Prat MG 1997. 11(n° 376) : 11-16.

23- Serre A et al. Nosologie des douleurs cancéreuses. Oncologie 2000 ; 2(4) : 132-141.

24- Bonica. Postoperative pain. In Bonica JJ, ED. The management of pain. Philadelphia, Lea and Febiger, 1999, 461-80.

25- Bleinchner G, Brunet F, Chavin M et aL. Douleurs aigues en situations d'urgence : des techniques à la démarche qualité. Rueil-Malmaison : Arnette, 2004 :1-2, 19-25, 115-122, 159-163, 221-291.

26- Poulin P. , Pichard Leandri E. Stratégie du traitement de la douleur cancéreuse chez l'enfant. Rev Med Interne 1995.

27- M. Moukhlissi. La prise en charge de la douleur chez l'enfant cancéreux : Expérience de l'unité d'hémato-oncologie du service de Pédiatrie III. Thèse Méd, Casablanca, 2010, n° 07.

28- Meignier M. Maniement des antalgiques chez l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture 1993; 3 : 156-64.

29- Bourmmani H. Le traitement des douleurs postopératoires et des douleurs cancéreuses irréductibles. Thèse Méd. , Casablanca, 1993, n° 267.

30- Pons G, Bavoux F, Olive G. Pharmacologie et utilisation des antalgiques non orphiniques. In Pichard Leandri, Gauvain Piquard. La douleur chez l'enfant 1989.

31- ColleE. Utilisation des morphiniques dans les douleurs chroniques. Soins 1999; 633.

32- B. Idali, A. Bensaid , L. BARROU. La prise en charge de la douleur. Onconews Numéro 28- mars 2008.

33- Binoche T. , Martineau C. Guide pratique de traitement des douleurs. MMI édition Masson, paris 2001 : 65-80.

34- Serrie A. Iangalade A. , Blanquet A. Les analgésiques périphériques : utilisation en pratique courante. La douleur en pratique quotidienne diagnostic et traitement. ed Arnette 2002 : 86-102.

35- Nejmi M. Les traitements antalgiques. Officinal, 1999, 11: 3-4-5.

36- Le Guide de la prescription médicale au Maroc. Les éditions LILAS 2009.

37- La douleur chez L'Enfant atteint de cancer, Guide à l'usage des soignants. Sosiété Marocaine d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, groupe douleur. Empreintes Edition, Casablanca, juillet 2009.

38- Bouhassira D, Attal N. Les neuropathies périphériques douloureuses, in Douleurs. Brasseur L, Chauvin M, Guilbaud G. Maloine ed. Paris, 1997, 851p.

39- Attal N. Traitements médicaux des douleurs neuropathiques, in les Douleurs Neuropathiques. Institut Upsa de la Douleur ed 2000, p125-178.

40 Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 2003; 60:1524-34.

41- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. Basic Clin Pharmacol Ther 2005; 96:399-409.

42- Attal N, Crruccu G, HAanpa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. E J Neurol 2006 ; 13 : 1153-1160.

43- Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. Eur J Pain. 2002; 6 Suppl A:61-8.

44- Gilron I, Flatters SJ. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence. Pain Res Manag. 2006 r;11 Suppl A:16A-29A.

45- Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, Hatfield AK, Miser A, Sloan JA et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. J Clin Oncol 1997; 15: 2974-80.

46- Gilron I, Bailey JM, TU D et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005; 352:1324-34.

47- Charlton J. La stimulation nerveuse électrique transcutanée (Tens). In ; Douleurs, Brasseur L. , Maloine Ed. Paris, 1997, 451p.

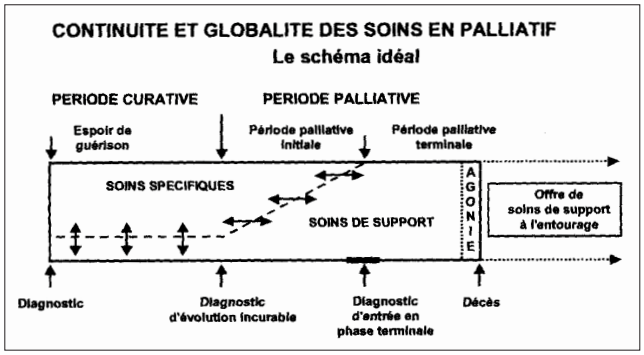
48- Brochet B. La neurostimulation transcutanée dans le traitement des douleurs chroniques. Doul et Analg 1996 ; 2 : 39-43.

Les soins palliatifs en cancérologie

N. Tawfiq, M. Moukhlissi, Z. Bouchbika, N. Benchakroun, H. Jouhadi, S. Sahraoui, A. Benider
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. Les soins palliatifs prennent alors une importance capitale pour améliorer la qualité de vie. Le développement des soins palliatifs en phase terminale du cancer a permis d'acquérir une expertise sur le contrôle des symptômes liés au cancer. 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 entre les soins de support et les soins palliatifs permet de prendre en charge le patient tout au long de son parcourt thérapeutique et d'éviter le sentiment d'abandon perçu par le patient en phase palliative quand les traitements spécifiques ne sont plus efficaces ou adaptés.



Les soins palliatifs regroupent les soins médicaux et infirmiers pour le traitement de la douleur et des autres symptômes (occlusion, agitation, dyspnée, etc.), les soins psychologiques du patient, de son entourage familial et amical et le soutien des équipes soignantes confrontées à des situations difficiles de malades en fin de vie. Ils font appel à l'interdisciplinarité et sont centrés sur la qualité de vie de la personne qui va bientôt mourir.

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'ou 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.

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.

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

- Nausées et vomissements sont fréquents (40%) en phase terminale :
  - » Par effet secondaire des morphines 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).

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

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

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 régles 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.
- Si le patient est déjà sous morphine, on peut prescrire une augmentation de 30% 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)
- En cas d'asphyxie avec sensation de mort imminente et attaque de panique, réaliser une sédation 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.

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 adapter 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™), nédocromil (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 en rapport avec un 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 (après une 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 fait avec 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

Deux 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

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. Seul le medroxyprogesterone acétate a l'AMM dans cette indication. En cas de bénéfice, la poursuite du traitement au delà de 3 mois se justifie.

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

Urgences en cancérologie

Z. Bourhaleb*, H. Haddad, S. Cherkaoui***, L. Mezouar******

*Centre Mohamed VI pour le traitement des Cancers -CHU IBN ROCHD,Casablanca
**Centre d'Oncologie de 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 collatérales veineuses, 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. Plus de 80% des cas sont attribuables spécifiquement aux cancers du poumon, particulièrement ceux à petites cellules. Les lymphomes malins non-hodgkiniens sont la seconde cause (2-4%) 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



Figure 1 : Dilatation veineuse superficielle du cou et de la paroi thoracique dans le cadre du syndrome cave supérieur

- **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

d- Examens complémentaires

Le diagnostic est principalement clinique. Le scanner thoracique 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 une biopsie à l'aiguille au besoin. En effet, plus de 50% de ces patients ne sont pas encore connus atteints de cancer, et un diagnostic histologique reste essentiel à l'introduction d'un traitement spécifique.

e- Traitement

Des mesures initiales telles que l'administration d'oxygène, de diurétiques et l'élévation de la tête (position semi assise) peuvent être d'une certaine utilité en terme de symptomatologie 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.

La mise en place d'un stent dans la veine cave supérieure permet une amélioration rapide des symptômes chez plus de 90% des patients, mais sa place dans la prise en charge reste controversée. Elle sera envisagée en l'absence de thrombose, dans les cas de récidive de SVC, lorsqu'un traitement de radiothérapie ou de chimiothérapie a peu de chance d'être efficace rapidement, ou si leurs effets secondaires ne sont pas tolérables pour le patient.

En cas de thrombose surajoutée, une anticoagulation thérapeutique devra être prescrite.

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 à des traitements de chimiothérapie systémique classique, avec une 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 cinq mois. Un traitement de chimiothérapie, avec ou sans radiothérapie, permettra d'obtenir une résolution du SVC chez 60% de ces patients. La radiothérapie seule peut être parfois envisagée pour des patients ne pouvant supporter une chimiothérapie.

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 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 leur mal de dos. 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 de l'ensemble du rachis. Cet examen doit être obtenu dans un délai de moins de 48 heures.

L'IRM du rachis va à la fois préciser le niveau, l'étendue et le mécanisme de la compression, avec une bonne sensibilité et spécificité (95%) (Figure 2).

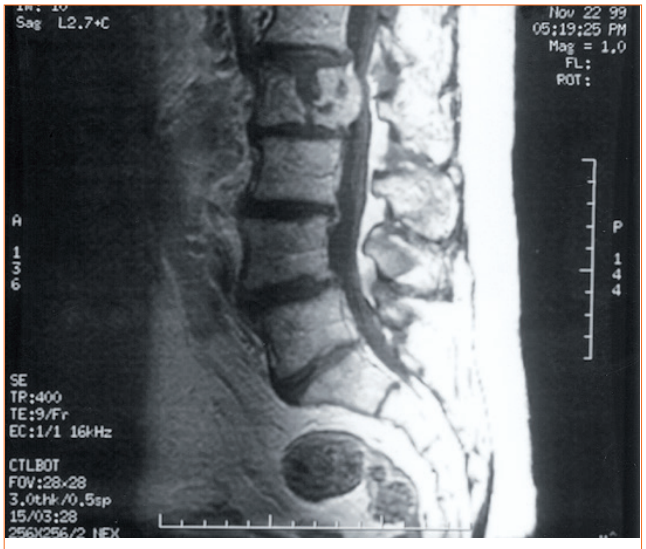


Figure 2 : Aspect de Compression médullaire à l'IRM rachidienne

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- Traitement

En cas de suspicion clinique de compression médullaire, la mise en œuvre d'un traitement doit être la plus précoce possible (Figure 3).

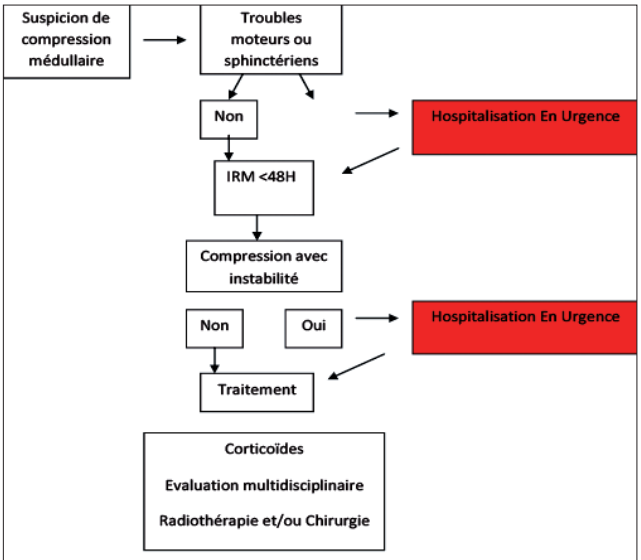


Figure 3 : Prise en charge lors de suspicion d'une compression médullaire

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 irradiation, une chimiothérapie ou une chirurgie décompressive doivent être rapidement mises en œuvre. Le choix thérapeutique fait l'objet d'une évaluation multidisciplinaire (neurochirurgien, orthopédiste, radio-oncologue et oncologue médical) qui dépend du contexte cancérologique : l'état clinique, la phase évolutive du cancer et l'extension des lésions.

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.

Des métastases cérébrales vont se développer 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.

Lorsque des métastases cérébrales sont suspectées, l'examen de choix reste l'IRM cérébrale qui est plus performante que le scanner cérébral.

b- Traitement

Le patient présentant un tableau d'HTIC doit bénéficier de corticostéroïdes dès la suspicion du Syndrome HTIC.

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 manifestation épileptique, un traitement spécifique doit être rapidement instauré.

Le traitement des lésions cérébrales dépend de la nature du cancer, de sa chimiosensibilité et/ou radiosensibilité et du nombre de lésions. La décision thérapeutique tient également compte 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 ou ≤3 et dont la taille ne dépasse pas 3-4cm ; chez un patient en bon état général ; un traitement par radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou par chirurgie peut être discuté notamment en présence de facteurs pronostiques favorables.

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.

A l'exception du lymphome, la chimiothérapie ne représente pas à elle seule la première ligne de traitement des métastases cérébrales.

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, grosse bronche.
- 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 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, souvent par laser, 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 (bassin 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.

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 base des hypercalcémies. Il en existent plusieurs (Pamidronate, Zoledronate, Ibandronate) ; ils agissent par inhibition ostéoclastique et sont d'une remarquable efficacité.

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 cancéreux :

- 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.

D- Autres

1- Syndromes hémorragiques

Les causes des hémorragies chez un malade cancéreux 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 :

a- 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

b- 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 trachéobronchique,
  - » 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.

c- 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.

d- 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.

e- 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.

2- 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.

3- Epanchements malins

a- 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.

b- 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.

c- 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.

4- 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 à modérée, il comporte :

L'acide acétylsalicylique : 0,5 à 1 g x 3 fois par jour.

Le paracétamol par voie orale : 1g toutes les 4 à 6 heures.

Les anti-inflammatoires non stéroidiens (AINS) : formes à libération immédiate ou prolongée.

- **Palier 2 :** il comporte :

Codéine : 30-60 mg/4-6h (Maximum 240mg/24h)

Tramadol: 50-100mg/6h (Maximum 400mg/24h)

Nombreuses associations de Paracétamol et :

Codéine (1g paracétamol/30-60mg codéine/ 4-6h)

Tramadol (325mg paracetamol/ 37.5mg tramadol/ /4-6h)

- **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).

II- Complications iatrogènes

A- Neutropénie fébrile

1- Physiopathologie

La diminution du taux des neutrophiles peut être secondaire à l'action directe du cancer sur l'hématopoïèse comme dans la leucémie ou dans l'envahissement métastatique de la moelle osseuse, mais la neutropénie est le plus communément considérée comme un effet secondaire des traitements cytotoxiques.

Pour la majorité des protocoles de chimiothérapie ambulatoire, le nadir (ou le chiffre le plus bas) des neutrophiles survient 5 à 10 jours après la dernière dose ; quant aux protocoles des patients hospitalisés, en particulier ceux utilisés pour traiter les hémopathies malignes, ils ont tendance à induire une neutropénie profonde et prolongée.

Les autres facteurs de risque incluent la rapidité d'installation de la neutropénie, une exposition antérieure à la chimiothérapie ou aux immunosuppresseurs; une élévation préthérapeutique des phosphatases alcalines, de la bilirubine ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT), une réduction du taux de filtration glomérulaire et la présence de comorbidités notamment cardiovasculaires.

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.

L'agent infectieux causal sera identifié dans une minorité de cas de neutropénies fébriles. Une multitude de micro-organismes peuvent être responsables : Cocci Gram-positif, qui sont responsables de la majorité des cas de cultures positives des neutropénies fébriles, notamment Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis (surtout chez les patients ayant des dispositifs à demeure), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogènes, Streptocoques viridans et Enterococcus faecalis et faecium. Corynebacterium est le Bacille gram positif le plus fréquent. Les Bacilles Gram négatifs responsables sont Escherichia coli, Klebsiella et Pseudomonas aeruginosa. Le Candida est l'agent fongique le plus fréquent.

2- Présentation clinique

L'infection est responsable d'au moins la moitié des cas des fièvres neutropéniques ; cette dernière se définit par une température unique par voie orale ≥ 38,3° C, ou deux températures ≥ 38,0° C mesurées sur une période de 3 heures. La dépression immunitaire

du patient l'empêche de développer la réaction inflammatoire ce qui peut limiter les signes de localisation et les symptômes, et donc la fièvre peut être le seul signe clinique révélateur. Exemple : les infections de la peau et des tissus mous peuvent ne pas être associées à un érythème ou une induration, et les abcès ne se collectent pas du fait de l'absence des neutrophiles producteurs de pus. Les infections pulmonaires peuvent ne pas entraîner des signes cliniques patents ou des infiltrats radiologiquement visibles.

3- Diagnostic

Lorsque le taux absolu des neutrophiles est inférieur à 500/mm3, ou quand celui-ci est inférieur à 1000/mm3 avec une baisse prévue de moins de 500/mm3 dans les 48 heures, le patient est considéré comme neutropénique. La vulnérabilité à l'infection augmente sensiblement une fois la neutropénie est inférieure à 1000 /mm3, mais le risque continue d'augmenter parallèlement à la neutropénie et à la durée de la neutropénie.

Un examen clinique complet et minutieux s'impose. 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.

Au minimum, deux séries d'hémocultures doivent être réalisées pour chaque patient. Si le patient porte un dispositif intravasculaire, des hémocultures doivent être aussi obtenues par cette voie. L'examen cyto bactériologique des urines avec culture doit également être demandé, mais le manque de neutrophiles peut empêcher une pyurie. La radiographie pulmonaire doit être indiquée pour évaluer les symptômes respiratoires complétée éventuellement par une TDM thoracique.

4- Traitement

Avant l'ère de l'antibiothérapie empirique, 50 à 75% de la mortalité secondaire à la chimiothérapie était d'origine infectieuse. Le traitement empirique est justifié par la rapidité avec laquelle le patient neutropénique peut développer une fièvre voire une septicémie. La couverture antimicrobienne peut ensuite être ajustée en fonction des données microbiologiques.

L'antibiothérapie empirique peut être administrée en hospitalisation ou en ambulatoire en fonction de l'évaluation initiale du risque (Figure 4).

« l'Infectious Disease Society of America » a récemment établi des guidelines afin de définir les cas de neutropénie fébrile à haut risque correspondant aux patients chez qui la neutropénie risque de durer plus d'une semaine avec un taux de neutrophiles de 100/mm3 ou moins, et / ou qui présentent des signes de gravité cliniques, dont une hypotension, un tableau abdominal aigu, des signes neurologiques, ou une suspicion d'une pneumonie. Ces patients nécessitent une hospitalisation pour une surveillance étroite et de l'administration d'un antibiotique par voie intra-veineuse. La monothérapie n'est autorisée qu'avec un agent à large spectre (céphalosporine de 4ème génération « céfépime », carbapénème, ou pipéracilline-tazobactam) qui offre des activités antipseudonomas. La vancomycine peut être associée en cas d'infections cutanées et des tissus mous ou de pneumonie, mais ne doit pas être utilisée en monothérapie. Le traitement antifongique doit être associé chez les patients à haut risque ; qui restent fébriles après 4 à 7 jours d'antibiothérapie à large spectre sans agent causal identifié.

Chez les patients à faible risque, sans comorbidités importantes (dont la durée de neutropénie est moins d'une semaine) et qui n'ont pas reçu de quinolones en prophylaxie, un traitement empirique par voie orale à base de ciprofloxacine et amoxicilline-acide clavulanique est approprié. Cependant, ces patients nécessitent un suivi ambulatoire quotidien pour s'assurer de l'amélioration clinique. Si la fièvre persiste au-delà de 48 heures, le patient doit être hospitalisé. L'antibiothérapie doit être poursuivie au moins jusqu'à ce que le taux de neutrophiles remonte au-delà de 500/mm.

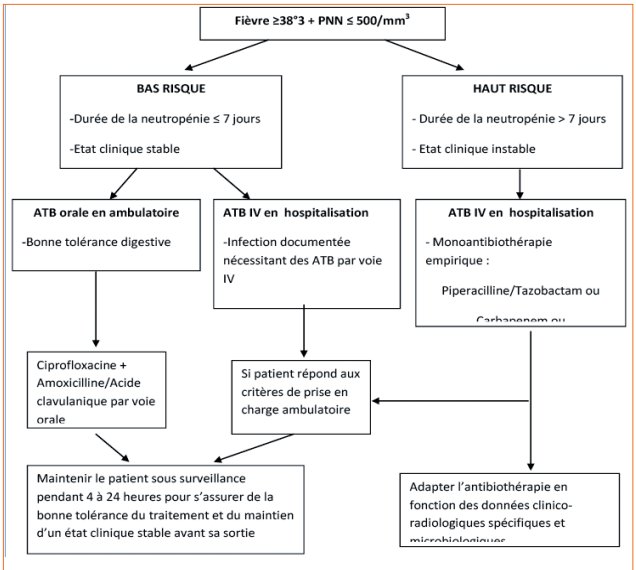


Figure 4 : Prise en charge initiale de la neutropénie fébrile

B- Syndrome de Lyse tumorale :

1- Physiopathologie

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) survient lorsque les cellules cancéreuses libèrent leurs contenus dans la circulation sanguine, spontanément, ou après un traitement anticancéreux, menant à un afflux d'électrolytes et d'acides nucléiques dans la circulation. La survenue brutale de l'hyperkaliémie, l'hyperuricémie, l'hyperphosphatémie et l'hypocalcémie peuvent être mortelles et engendrer des dégâts au niveau des organes cibles notamment le myocarde, les reins et le système nerveux central (SNC).

Le syndrome de lyse tumorale est plus fréquent dans les hémopathies hautement prolifératives tels que les leucémies aigües lymphoblastiques (LAL), les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et le lymphome de Burkitt, mais il a été rapporté dans les tumeurs solides, notamment les cancers du poumon à petites cellules, les tumeurs germinales, le cancer du sein inflammatoire et le mélanome. Le syndrome de lyse tumorale iatrogène peut survenir suite à une chimiothérapie, une corticothérapie dans les tumeurs corticosensibles, radiothérapie ou une chirurgie.

2- Diagnostic

Le SLT clinique est définie par la présence d'un SLT biologique associé à au moins un signe clinique de SLT.

- Le syndrome de lyse tumoral biologique (SLTB) se définit par une augmentation de 25% de l'uricémie, de la kaliémie et de la phosphatémie et/ou une diminution de 25% de la calcémie dans les 3 jours qui précédent et les 7 jours qui suivent le début du traitement. Les valeurs absolues de concentration sanguine de l'acide urique (≥ 8 mg / dl), du potassium (≥ 6 mEq / l), du phosphore (≥ 6,5 mg / dl), ou du calcium (≤ 7 mg /dl) sont également considérées comme significatives chez l'adulte. En raison de la nécessité d'établir une relation temporelle au traitement, les mêmes critères ne s'appliquent pas au syndrome de lyse tumorale spontané. Dans ce dernier, l'hyperphosphatémie est moins probable, peut-être à cause de la recapture du phosphore par les cellules tumorales qui se divisent rapidement.
- Les signes cliniques du SLT sont :
  - » Insuffisance rénale aiguë (définie comme une élévation de la créatinémie supérieure ou égale à 1,5 fois la limite supérieure de la normale et non attribuable aux médicaments). Elle peut se manifester par une diminution de la diurèse, ou par une uropathie obstructive cristalline.
  - » Arythmie (y compris une mort subite d'origine cardiaque)
  - » Convulsions

On distingue deux groupes de patients :

Groupe 1 : faible risque de SLT

- » Pas d'évidence de SLT (pas de signes biologiques ni de signes cliniques)
- » Absence d'hémopathies malignes
- » Tumeur de faible masse
- » Tumeur peu chimiosensible
- » Faible taux de LDH

Groupe 2 : haut risque de SLT

» Lymphome de Burkitt

» Lymphome lymphoblastique

» Forte masse tumorale

» Hyperleucocytose majeure

» Taux élevée de LDH

» Tumeur très chimiosensible

3- 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

- L'hyperdiurèse et l'alcalinisation des urines réduit le risque de précipitation de cristaux d'urate dans les voies urinaires, mais le bicarbonate de sodium ou de l'acétazolamide peut augmenter la cristallisation de phosphates et de calcium.

  » Hydratation: 3l/m2 /j

  » Diuretiques (si pas d'uropathie obstructive ni hypovolémie) : furosémides : 0. 5 à 1mg/kg

  » Maintenir une diurèse ≥ 100ml/m2/h.

- L'allopurinol diminue la production d'acide urique, et peut être administré de façon préventive 48 heures avant le traitement. L'allopurinol ne modifie pas l'acide urique qui a déjà été constituée et n'est pas recommandé comme traitement prophylactique chez les patients ayant un taux d'uricémie préthérapeutique ≥ 7,5 mg / dl ; Chez ces patients, le rasburicase peut être donné pour une durée maximale de 5 ou 7 jours.

- Les autres troubles électrolytiques du syndrome de lyse tumorale ne sont pas directement corrigés par l'allopurinol ou le rasburicase.

  » L'hyperkaliémie peut être traitée par les diurétiques de l'anse.

  » Une perfusion de gluconate de calcium peut stabiliser les membranes des myocytes et inverser les perturbations électrocardiographiques tel qu'un bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré ou un élargissement du complexe QRS.

  » L'hyperphosphatémie est contrebalancée par un régime alimentaire sans phosphores ou par des chélateurs de phosphate comme l'hydroxyde d'aluminium, carbonate d'aluminium ou l'acétate de calcium.

  s La dialyse peut finalement être nécessaire devant toute forme réfractaire, des troubles hydroélecrolytiques menaçant la vie, en particulier dans un contexte de surcharge volumique et d'insuffisance rénale.

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- Superior vena cava syndrome; Wudel LJ, Jr. , Nesbitt JC; Curr Treat Options Oncol 2001;2:77–91.

5- Les urgences en oncologie : Pr P. DUFOUR

6- Référentiels inter régionaux en soins oncologiques de support : Urgences chez le patient atteint de cancer ; 2010

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 chorio – carcinome 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 géni-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 - Ionogramme, créatininémie - ECBU - Bilan hépatique - Radiographie pulmonaire - Scanner abdominal	tous les 6 mois	- Examen clinique - Ionogramme, créatininémie - ECBU - Bilan hépatique - Radiographie pulmonaire - Cystoscopie	tous les 3 mois	tous les 6 mois
		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 Cancers

A. Ammor, 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.

En novembre 2007, à l'issue d'une expertise collective internationale de grande envergure, le rapport du WCRF/AICR « Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective »3 a été pu-blié. Actualisation complète du premier rapport publié en 1997, 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...).

Le rapport WCRF/AICR 2007 repose sur les revues systématiques et les centaines de méta-analyses réalisées par neuf centres internationaux à par-tir de 7 000 articles scientifiques originaux publiés jusqu'en 2006 et identi-fiés comme pertinents. Les résultats de ce travail scientifique considérable sont disponibles sur le CD-Rom accompagnant le rapport.

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 publique.

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



La consommation de boissons alcoolisées est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers: bouche, pharynx, larynx, œsophage, côlon-rectum, 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 dès 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 d l'augmentation du risque de cancers par verre d'alcool consommé par jour pour les relations jugées convaincantes (d'aprés les méta-analyses d'études de cohorte réalisasées dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2007).

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 auggmentation de risque de cancers de 10% pour les sujets consommant unverre 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 qui'a une consommation de sept verres une fois dans la semaine pendant une soirée le week-end par exemple.

** 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 (mo-lécule 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 réacti-ves 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 (VADS: bouche, pharynx, larynx et œsophage): il agirait localement comme un solvant et augmenterait la perméabilité de la muqueuse aux cancérogènes tels 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 telles que la stéatose, l'hépatite ou la cirrhose, qui sont elles mêmes facteurs de risque de can-cer du foie.

2- Obésité et surpoids:

L'augmentation de la corpulence est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers: œsophage, endomètre, rein, côlon rectum, pancréas, sein (après la ménopause) et vésicule biliaire.

Tableau 2 : La corpulence est généralement estimées par l'indice de masse corporelle [MC], qui est calculé par le rapport poids (kg/taille^{2}/m^{2})

Principales catégories d'IMC et corespondance en poids pour deux exemples de taille chez l'adulte

Principales catégories d'IMC [kg/g^{2}]		**Poids (enkg) 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'augmantation 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 (aprés la ménopause)	8

* Signficald pour ces localisations. Une augmentation de risque de cancers de 55% corespond à un risque relatif estimé à 1,55. Un IMC plus élevé de 5points correspond aproximativement à un chargement de catégorie d'IMC (Cl, 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 telles 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 tels 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 (aug-mentation 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 tels 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 les méta-analyse d'études de cohorte réalisées dans le cadre du rapports WCRF/AICR 2007)

	Pourcentage d'augmentation du risque de cancer corecta 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 sont conservées par tumaison, séchage, salage, ou addition de concervateurs (y compris les viandes hachées si elles sont conservées chimiquement, corned beef ...).

*** Sinificatif 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 nutri-tionnel car ils apportent des nutriments importants, notamment des protéi-nes, 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, lors-qu'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 tels 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 tels 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 cocancérogène en augmentant l'activation de procancérogènes 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 (Paolini et al., 2003).

Les conclusions du rapport WCRF/AICR 2007 sont confortées par la publication récente d'une méta analyse réalisée à partir de quatre études d'intervention présentant des données sur les fumeurs. Cette analyse 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 % (Tanvetyanon et al., 2008). 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 (Omenn et al., 1996).

Une autre méta-analyse récente a montré que l'utilisation de compléments en bêta- carotène, seul ou combiné à d'autres antioxydants, augmente (chez les fumeurs ou et al., 2008).

Contrairement à ce qui est observé avec la supplémentation à dose élevée en bêtacarotène, 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 considéré ou son intensité.

Tableau 5 : estimation de la diminution durisque de cancer du côlon pour les individus les plus acctifs par rapport au moins actifs pour less relations jugées convaincantes (d'aprés les méta-analyses d'études de cohorte réalisées dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2007)

Type d'activité physique*	Pourcentage de diminution du risque de cancer du côlon pour les individus les plus actif 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 (joging, danse...) et celle liée au transports (à pies, 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 sur-poids et d'obésité.

Plusieurs études ont montré que l'activité physique, et a contrario l'inactivité, influencent le risque de mortalité par cancers. En particulier, une étude prospective américaine récente, 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 (Leitzmann et al., 2007).

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 (8), 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 (tels 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 sou-frées...). 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 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 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 sélé-nium.

Vitamine Groupe B : L'acide folique (B9) qui participe à la formation du sang. De plus, 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 : 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 alli-cine. 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 sec, 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 tour-nesols	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 frau-des (DGCCRF).

Certaines informations interpellent et inquiètent les consommateurs (« liste de Villejuif » dénonçant l'emploi d'additifs « cancérogènes », informations circulant sur certains édulcorants), alors qu'elles s'avèrent erronées.

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 est-il 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 pu-blique. 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 nu-trition, 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.

Partie 2 :
Localisations Cancéreuses

Cancers du nasopharynx

A. El Mansouri*
N. Bouih, N. Bourhim, S. Tachfine, A. Bouih, M. El Morchid
A. Hessissen **, M. Karkouri ***

* Professeur en Oncologie Radiothérapie, Rabat
Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca
** Clinique Al Farabi, Casablanca
*** Service d'anatomo-pathologie, Centre Hospitalier Ibn Rochd, 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 !

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

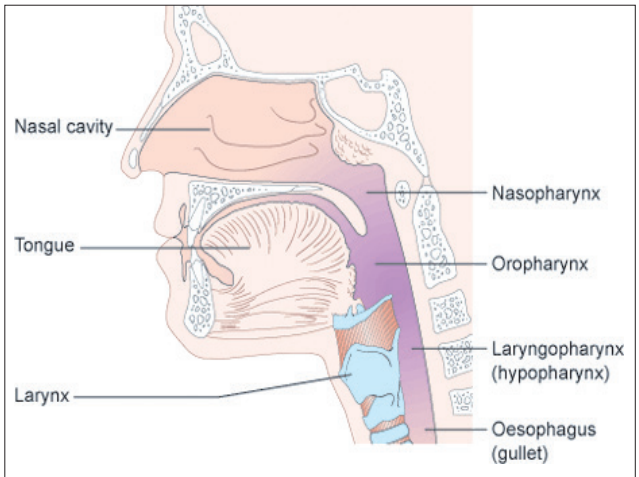


Schéma issu de" Decision Making in Radiation Oncology"

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 :
    - s Fosse cérébrale moyenne, sinus caverneux et les nerfs V, VI,
    - s Fosse cérébelleuse et le tronc cérébral
- **Rapports latéraux :**
  - » Directement :
    - s La trompe d'Eustache dont l'orifice s'ouvre directement dans le nasopharynx
    - s 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 et drainage lymphatique

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 a 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.

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 émigrés 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 témoigne 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 séchés et salés (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, un 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 retrouvé 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
- adénopathies sous mandibulaires dans l'étude

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 (7th ed. , 2010)

T : La tumeur primitive du nasopharynx

TX : La tumeur primitive ne peut être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'a aucune preuve

Tis : carcinome in situ

T1 : tumeur confinée au nasopharynx, ou la tumeur s'étend à l'oropharynx et / ou la cavité nasale sans extension parapharyngée

T2 : tumeur avec extension parapharyngée

T3 : tumeur envahissant les structures osseuses de la base du crâne et / ou des sinus paranasales

T4 : tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, ou avec extension à la fosse infra-temporale / l'espace masticateur.

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 se qui justifie l'utilisation d'un système de N classification différente

Nx : les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués

N0 : aucun ganglion lymphatique régional métastatique

N1 : atteinte ganglionnaire cervicale unilatérale ≤ à 6 cm dans sa plus grande dimension, au-dessus de la fosse sus-claviculaire, et / ou unilatérale ou bilatérale des ganglions lymphatiques rétropharyngiens de 6cm ou moins, dans sa plus grande dimension

N2 : atteinte ganglionnaire cervicale bilatérale ≤ à 6 cm dans sa plus grande dimension au-dessus de la fosse sus-claviculaire

N3 : métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm et / ou à la fosse sus-claviculaire.

N3a : plus de 6 cm dans la dimension

N3b : extension à la fosse sus-claviculaire

M : Métastase

Mo : pas de Métastase

M1 : Métastase

Classification en stades

STADE 0	Tis	No	Mo
STADE I	T1	No	Mo
STADE II	T1 T2	N1 No ou N1	Mo Mo
STADE III	T3	No	Mo
	T1	N2	Mo
	T2	N2	Mo
	T3	N1 ou N2	Mo
STADE IVa	T4	No, N1 ou N2	Mo
STADE IVb	ANY T	N3	Mo
STADE IVc	ANY T	ANY N	M1

VII-Traitement

A- Moyens

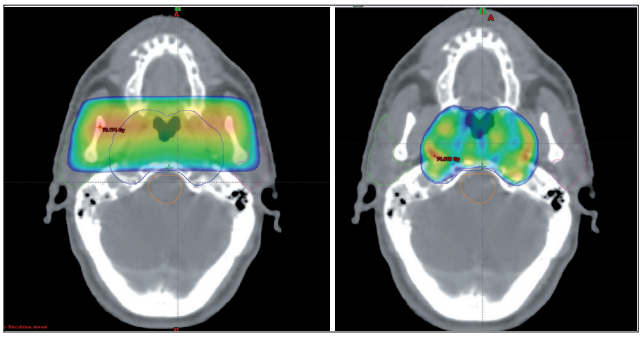
1- Radiothérapie

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

La radiothérapie 2D a permis de contrôler les T1 et T2 dans environ 75 à 90% des cas, mais ce taux passe à 50-75% pour les T3 et T4. Chez ces derniers, le taux de contrôle local est passé à 58 à 79% avec la radiothérapie conformationnelle. De part la proximité des organes à risque, cette irradiation est souvent responsable de séquelles invalidantes parfois graves.

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.



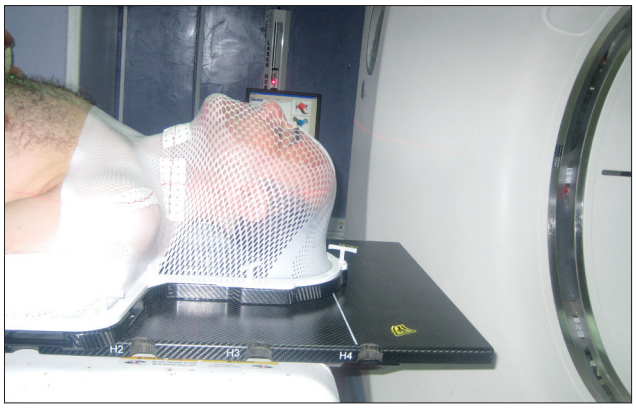
Distribution de dose (95% de la dose prescrite) chez le même patient, avec une technique 3D à gauche et en IMRT avec arcthérapie à droite.

- **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.

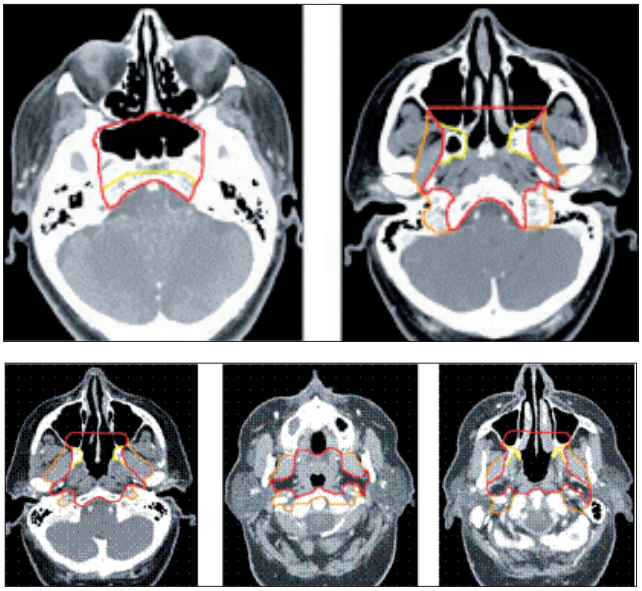
» CTV à haut risque : correspond au GTV T et N avec une marge de 3 à 5 mm

» CTV à bas risque

- N : comprend les rétropharyngés ainsi que niveaux II à V bilatéraux. Le niveau Ib homolatéral sera pris si atteinte du niveau IIa.
- T : comprend le nasopharynx en totalité, la moitié ou 2/3 du clivus, l'oropharynx, 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.

Article	Equipe	Limites du CTV tumoral				
		En haut	En bas	En avant	En arrière	Latéralement
Marcy et al., 2005 [13]	CAL, France	Sinus sphénoïdal (moitié inférieure) Base du crâne dont foramen lacerum, foramen ovale et ganglion de Gasser	Musculature pharyngée Voile du palais Ogive amygdalienne Ganglions rétropharyngés	Fosses nasales Fosses ptérygo-maxillaires Canal ptérygoïdien	Espace prévertébral Clivus	Espaces parapharyngés espaces carotidiens
Sultanem et al., 2000 [39]	UCSF, USA	Sinus sphénoïdal inférieur Base du crâne	Ganglions rétropharyngés	Fosses ptérygomaxillaires Tiers postérieur des cavités nasales et des sinus maxillaires	Clivus	Espaces parapharyngés
Lee et al., 2002 [28] Lee et al., 2003 [27]	UCSF, USA	Partie inférieure du sinus sphénoïde Base du crâne	Ganglions rétropharyngés	Fosses ptérygo maxillaires - Tiers postérieur des cavités nasales et des sinus maxillaires	Clivus	Espaces parapharyngés
Eisbruch et al., 2002 [11]	U. Michigan, USA	Sinus sphénoïdal Base du crâne dont sinus caverneux, foramen ovale, foramen épineux	Ganglions rétropharyngés	Apophyses ptérygoïdes Tiers postérieurs des cavités nasales et des sinus maxillaires	Clivus	Espaces parapharyngés (jusqu'à mi amygdales) Muscles ptérygoïdiens Espaces carotidiens
Kwong et al., 2006 [22] Kwong et al., 2004 [23]	QMH, Hong Kong	Sinus sphénoïdal Base du crâne dont pointe de l'os pétreux, fissure orbitaire inférieure, foramen ovale, foramen épineux, sinus caverneux	Moitié antérieur du corps vertébral de C1 Muscles pré vertébraux	Tiers postérieur des cavités nasales et des sinus maxillaires	Clivus Muscles prévertébraux	Espaces parapharyngés Trompe d'Eustache Muscles ptérygoïdiens médiaux
Tham et al., 2009 [41]	NCC, Singapourg	Sinus sphénoïde Sinus caverneux Pointe des rochers Foramen ovale	Ganglions rétropharyngés	- Fosses ptérygo maxillaires - Tiers postérieur des cavités nasales et des sinus maxillaires	Clivus (moitié antérieure si intact, en entier si envahi)	Espaces parapharyngés
Kam et al., 2004 [20]	PoWH, Hong Kong	Sinus sphénoïdal Sinus caverneux pointe des rochers	Ganglions rétropharyngés	- Fosses ptérygo maxillaires - Tiers postérieur des cavités nasales et des sinus maxillaires	Clivus (moitié antérieure si intact, en entier si envahi)	Espaces parapharyngés entiers

Définition du volume cible (CTV) par les équipes utilisant la modulation d'intensité. Issu de B. Fleury et al / Cancer/Radiothérapie 2010



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 de 1% 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%

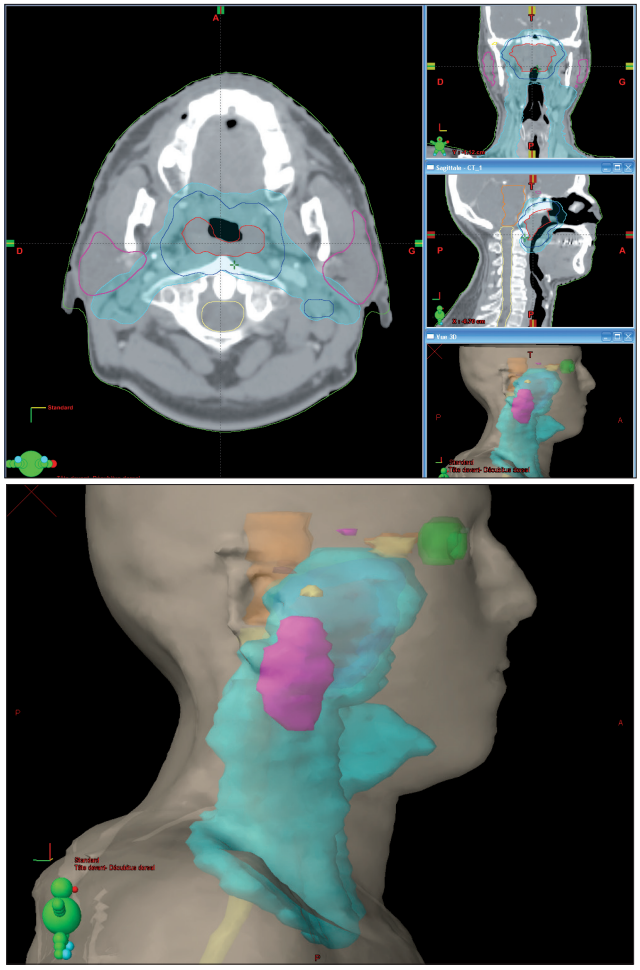
» Parotide homolatérale : dose la plus basse possible

» 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.

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

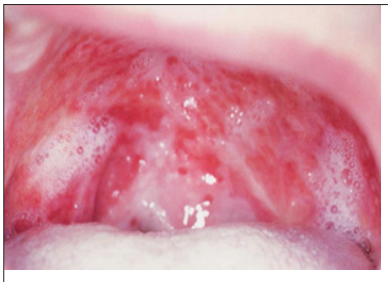
Dysgeusie avec anorexie aggravant la perte de poids

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 : actuellement rare avec les photons 4- 6 MeV (par rapport au cobalt).
- 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

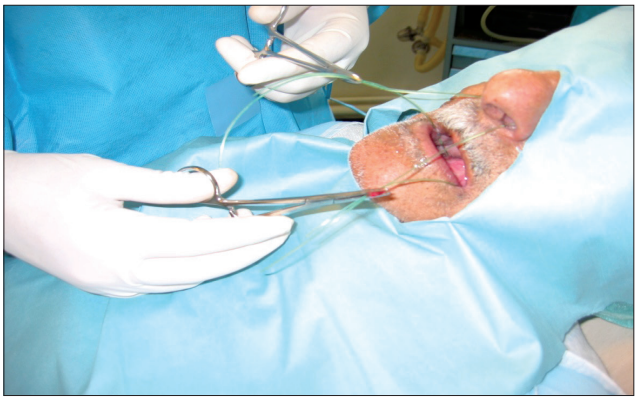


Radiodermite grade II sèche

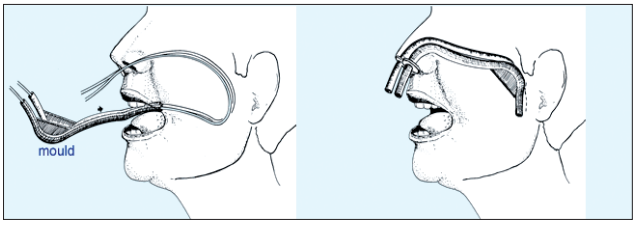
b- La curiethérapie

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. Certaines équipes l'utilisent aussi comme moyen de surimpression après radiothérapie externe, permettant ainsi une escalade de dose. L'IMRT prends de plus en plus de place dans ces indications.



Technique d'application de curiethérapie



Dosimétrie de La curiethérapie selon ABS 2001

1**er étape :** clichés radio orthogonaux ou TDM sur lesquels on reporte des points relatifs à la tumeur et aux tissus sains ou les contours de ces derniers.

2ème étape : étude dosimétrique :

La prescription de dose : à un point anatomique au niveau du toit du cavum au plan central généralement à 10 mm de la surface de la muqueuse. Généralement on prend des marges de 2 cm de la tumeur, la longueur à traiter dépend de l'extension de la tumeur.

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 dans les pays endémiques est le cisplatine hebdomadaire qui semble mieux toléré que le cisplatine toutes les 3 semaines.

D'autres études sont en cours avec une association radiothérapie et anti- EGFR , la dernière présentée à l'ASCO 2016 par l'équipe chinoise de Li Kong qui rapporte une meilleure tolérance et une non infériorité du Nimotuzumab comparé au cisplatine en concomitant à une radiothérapie par IMRT dans les stade III à IVb.

b- Chimiothérapie d'induction

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. Plusieurs essais randomisés de phase III ont compris 2 à 3 cures de chimiothérapie première à base de cisplatine (épirubicine/ cisplatine et bléomycine) ou (5FU / cisplatine et Bléomycine) ou (5FU et cisplatine). Les résultats étaient en faveur du bras chimiothérapie d'induction versus radiothérapie seule en termes de survie sans évènement mais sans bénéfice sur la survie globale.

La méta-analyse de Baujat (2006) confirme ces données : la chimiothérapie d'induction diminue les rechutes locorégionales de 24% et les rechutes à distance de 35%, améliorant la survie sans évènement de façon significative mais sans bénéfice sur la survie globale et ce comparé à la radiothérapie seule.

Plusieurs essais de phase II comprenant cette fois ci une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiochimiothérapie concomitante ont été publiés

avec des résultats encourageants. Les protocoles de chimiothérapie sont diverses, comprenant (cisplatine/ épirubicine/ 5FU) ou (5FU/ cisplatine) mais aussi de nouvelles drogues telles que l'association (Gemcitabine/ cisplatine), (carboplatine / paclitaxel) et (cisplatine / docetaxel +/- FU). Ce dernier protocole suivi de radiochimiothérapie avec du cisplatine hebdomadaire à la dose de 40 mg/m² a permis une augmentation significative de la survie globale à 3 ans (94%) vs 68% dans le bras radiochimiothérapie concomitante avec un p = 0.012 (HUI 2009).

Même si cette séquence thérapeutique est la plus populaire, il n'existe pas encore d'essais phase III ayant confirmé un gain en survie par rapport au bras radiochimiothérapie concomitante.

c- Chimiothérapie adjuvante

La séquence radiochimiothérapie concomitante suivie de chimiothérapie adjuvante a été jusqu'à ces dernières années le protocole de reference 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 exepté 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.

Au vue de ces données, de plus amples essais randomisés phase III avec les protocoles de chimiothérapie actuels et une technique d'irradiation moderne sont nécessaires afin d'établir la meilleure séquence thérapeutique pour chaque patient.

d- 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%

Le cetuximab associé au carboplatine est bien toléré mais son effet est modeste (taux de réponse de 12 %). Le gefitinib ainsi que le sorafenib n'ont pas montré d'action.

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

Stade I (T1- T2 No Mo) **:** radiothérapie exclusive

Stade II – III (T1 – T3, N0 – N2, M0) : radiochimiothérapie concomitante + /- CT adjuvante. Une chimiothérapie néoadjuvante est proposée en cas de N1 et N2

Stade IV a et b (T4 ou N3, M0) : 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 IVc (M1) : Chimiothérapie palliative +/- Radiothérapie sur T, N ou M

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.
- 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
- 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
- Radiographie thoracique: n'a plus d'intêret
- Scanner thoracique et / ou abdominal ou échographie abdominale peuvent être realisés une fois par an pendant 5 ans ou indiqués en cas de signes cliniques de rechute métastatique
- Surveillance endocrinienne : 1 fois par an à vie
- Consultation chez le dentiste : 2 fois par an à vie.

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

Cancers de la cavité buccale

M. Khouchani, H. Rida, A. El Omrani, R. Belbaraka, A. Tahri
*** H. Nouri, Y. Rochdi, L. Aderdour, A. Raji**
Service d'Oncologie Radiothérapie
* Service d'ORL
CHU Mohammed VI - Marrakech

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 retromalaire 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 hab/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 ethylo-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- 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 forme 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.

B- Microscopie

1- Les carcinomes

Constituent les tumeurs les plus fréquentes de la cavité buccale, ils représentent 96% des tumeurs malignes dont 91% sont des carcinomes épidermoïdes.

Il existe plusieurs variantes du CE de la cavité buccale dont :

- Le carcinome épidermoïde basaloïde : de mauvais pronostic par rapport au carcinome épidermoïde classique, avec des stades de présentations plus avancés et de plus fréquentes métastases à distance
- Le carcinome verruqueux : variante inhabituelle, considérée comme un carcinome de bas grade
- Le carcinome sarcomatoïde : de très mauvais pronostic, avec une médiane de survie ne dépassant pas 2 ans.

2- Les autres types histologiques

Ne dépassant pas 10% des cancers de la cavité buccale, le plus souvent il s'agit de tumeurs des glandes salivaires accessoires. Les autres types histologiques qu'on peut retrouver au niveau de la cavité buccale sont : adénocarcinomes, mélanomes, lymphomes et sarcomes ainsi que les tumeurs développées à partir du tissu de soutien (liposarcome, fibrosarcome, ostéosarcome, angiosarcomes) et les tumeurs naissant du système dentaire : adentinoblastome

3- Les Métastases

- Linguales d'origine rénale, digestive, bronchique : rares

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 aéro-digestives 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 bidigitale 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 aéro-digestives 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 (mieux appréciés après traitement antibiotique)

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 odentostomatologique :
- 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 2002

Fondée sur le statut clinique et le résultat des examens complémentaires

- **T : tumeur primitive :**
  - » Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
  - » To : pas de signes de tumeur primitive
  - » Tis : carcinome non invasif (in situ)
  - » T1: Tumeur ≤ 2 cm
  - » T2: 2< Tm ≤ 4cm
  - » T3 : Tm > 4 cm
  - » T4 :
  - » T4a :

Lèvre : Tumeur envahissant la corticale osseuse, le nerf dentaire inférieur, le plancher buccal ou la peau (joue ou nez)

Cavité buccale : tumeur envahissant la corticale osseuse, les muscles profonds et extrinsèques de la langue (génioglosse, hypoglosse, palatoglosse et styloglosse), le sinus maxillaire ou la peau du visage

  - » T4b : Lèvre ou cavité buccale : tumeur envahissant l'espace masticateur, les apophyses ptérygoïdes, la base du crâne ou englobant l'artère carotide interne.

- **N : adénopathies**
  - » Nx : renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
  - » No : pas de signes d'atteinte lymphatique régionale
  - » N1 : métastase d'un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ 3cm
  - » N2 :

    N2a : métastase d'un seul ganglion lymphatique > 3 cm mais ≤ à 6 cm

    N2b : métastases homolatérales multiples toutes ≤ à 6 cm

    N2c : métastase bilatérale ou controlatérale ≤ à 6 cm
  - » N3 : métastase d'un ganglion > 6cm

- **M : métastase :**
  - » Mx : renseignement insuffisant pour classer des métastases à distance
  - » Mo : pas de métastase à distance
  - » M1 : métastase à distance

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

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, deltopectoral

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 electrons)
- Volume cible :

La tumeur avec ses extensions infracliniques locorégionales et les aires ganglionnaires.

Déterminé sur un scanner dosimétrique, dépend de la localisation tumorale, les constats anatomopathologiques si post opératoire, le stade et l'envahissement ganglionnaire

CTV à haut risque :

- » CTV T correspond au GTV T ou lit tumoral et les zones à haut risque d'extension tumorale à généralement = GTV+marge d'au moins 1cm
- » CTV ganglionnaire : aires ganglionnaires atteintes et/ou aires à haut risque d'envahissement

CTV à bas risque : reçoit une dose prophylactique, comprend un volume tumoral à bas risque à déterminer selon la localisation et les voies de dissémination et les aires ganglionnaires de drainages non envahis

La délimitation du volume cible anatomoclinique global est fonction du site initial de la tumeur, de sa taille, de son extension et de son infiltration. Lapeyre et al ont publié une proposition de délimitation du CTV global qui comprend un ensemble de volumes cibles anatomocliniques plus petits correspondants soit à une structure ou à un compartiment anatomique « CTV structure ». Le principe de sélection du volume cible anatomoclinique global à délimiter repose sur le fait de prendre au moins un « volume cible anatomoclinique structure » de contiguïté supplémentaire par rapport à la tumeur macroscopique permettant d'obtenir une marge de sécurité :

Sous-localisations	Volumes à délimiter pour obtenir le CTV global
Plancher buccal	CTV racine de langue et plancher * bilat., CTV glande sous-mandibulaire homolat. (bilat. si ligne médiane dépassée), gencive et mandibule de proximité homolat. (bilat. si ligne médiane dépassée)
Langue mobile	CTV langue bilat., CTV racine de langue et plancher * bilat., CTV glande sous-mandibulaire bilat., CTV sillon amygdaloglosse et pilier antérieur homolat. (bilat. si ligne médiane dépassée). Atteinte du 1/3 post. : cf. Base de langue (Tableau 2)
Face interne de joue	CTV joue homolat., CTV glande sous-mandibulaire homolat., CTV trigone rétromolaire supérieur et inférieur homolat., CTVs espace graisseux buccal et infratemporal homolat., gencive supérieure et inférieure homolat. Tumeur avancée : prendre en plus : la joue in toto, l'espace parotidien homolat., le muscle ptérygoïdien médial homolat., CTV fosse ptérygomaxillaire homolat., CTV Gasser homolat.
Gencive inférieure	Trigone rétromolaire inférieur homolat., mandibule homolat.(2 cm), CTV plancher postérieur homolat. (2 cm), CTV glande sous-mandibulaire homolat., CTV joue homolat. (2 cm), la gencive inférieure homolat. (2 cm en avant de la tumeur)
Gencive supérieure	CTV trigone rétromolaire homolat., CTV joue homolat. (2 cm), CTV palais dur homolat. (2 cm), la gencive supérieure homolat. (2 cm en avant de la tumeur)
Palais dur	CTV palais dur bilat., CTV trigone rétromolaire bilat., gencives supérieures bilat., CTV voile bilat. En cas d'atteinte osseuse, les volumes correspondent à ceux du sinus maxillaire
Trigone rétromolaire supérieur	CTV trigone rétromolaire homolat., CTV joue homolat. (2 cm), CTV palais dur homolat. (2 cm), la gencive homolat. (2 cm), CTV pilier antérieur homolat., CTV amygdale homolat., CTV voile homolat., le muscle ptérygoïdien médial homolat., CTVs espaces graisseux buccal et infratemporal homolat., CTV espace parapharyngé homolat. Tumeur avancée : prendre en plus : CTV fosse ptérygomaxillaire homolat., CTV Gasser homolat.
Trigone rétromolaire inférieur	Trigone rétromolaire inférieur homolat., mandibule homolat. (2 cm), CTV plancher postérieur homolat. (2 cm), CTV glande sous-mandibulaire homolat., CTV joue homolat.(2 cm), la gencive homolat. (2 cm), CTV pilier antérieur homolat., CTV amygdale homolat., CTV voile homolat.

Homolat. : homolatéral ; bilat. : bilatéral ; CTV : volume cible anatomoclinique.
*muscles génioglosse, géniohyoïdien, mylohyoïdien et glandes sublinguales.

- Organes critiques :
  - » Glandes salivaires : dose moyenne < 26 Gy
  - » Mandibule : vascularisation terminale : risque de radionécrose, Dmax < 66 Gy
  - » Larynx : Dmax< 40-45 Gy
  - » Thyroïde : dose reçue à consigner
  - » Moelle épinière : protégée à partir de 45 Gray
  - » Plexus brachial : Ne pas dépasser 55 gray sur le sus-claviculaire (plexite +++)

- Technique
  - » Radiothrapie conformationelle tridimentionnelle
  - » IMRT

Position / contention :

Décubitus dorsal, cale sous la tête

Contention par un masque thermoformé, tete épaule

Bouchon buccal (afin d'éloigner le langue du plancher buccal)

Dosimétrie

La balistique est à adapter en fonction des volumes cibles et des OAR

Les énergies utilisées sont en gnéral 4 et 6 mev ainsi que les éléctrons pour les complement des spinaux

Le PTV doit être couvert par l'isodose 95% et les contraintes aux OAR respectées

La technique classique repose sur 2 faisceaux latéraux opposés horizontaux, les limites des champs sont à adapter en fonction du volume cible,

La limite postérieure sera réduite à la moitié des corps vertébraux pour exclure la moelle épinière à partir de 40 Grays, la partie postérieure sera complétée par un faicseau d'électrons

Le volume cible à haut risque sera traité par des champs réduits à celui-ci jusqu'à la dose prescrite

L'irradiation des aires ganglionnaires cervicales inférieures se fait par un faisceau antérieur vertical en DSP :

- limite supérieure : en jonction dosimétrique avec le faisceau latéral
- limite inférieure : au dessous des têtes des clavicules
- latéralement : jonction des 2/3 internes et 1/3 externe des clavicules

En IMRT, la dosimtrie inversée permet d'obtenir une distribution de dose conformée aux volumes cibles et d'épargner au maximun les organes à risques adjacents

Etalement fractionnement : classique

2 gray/ séance

5 séances/semaine

Dose :

- Radiothérapie exlusive :

Tumeur : 70 grays

Ganglion : 50-55 grays pour CTV ganglionnaire à faible risque

66-70 Gy pour CTV ganglionnaire à haut risque

- Radiothérapie postopératoire :

Tumeur :

50 gray si limites saines

66-70 gray si limites marginales ou envahies

Ganglions : 50-55Gy

Si N+R+ : 66 gray

Complications :

Aggravées par l'intoxication alcoolo-tabagique

- Générales :

Mal de rayons : source d'abandon : nausées, vomissement, céphalées

Traitement par les anxiolytiques, antiémétiques, antalgiques et soutien psychologique

- Locorégionales :
  - » Précoces : constantes, réversibles
    - s Cutanéo-muqueuses : Radiodermite
    - s Radiomucite : laryngée, buccale, œsophagienne
    - s Salivaires : hyposialie
    - s Dentaires et osseuses : ostéoradionécrose favorisée par le mauvais état bucco-dentaire, déclenchée par une extraction dentaire et aboutit à la douleur à l'infection et aux séquestres.

      Prévention : extraction avant l'irradiation

      Traitement : antibiotiques, antalgiques, exérèse des zones nécrotiques

» Tardives : irréversibles

s xérostomie

s Radiodermite chronique et Télangiectasie

s Surdité

s Trismus : par fibrose musculaire

s Neurologiques : rares si respect des doses

b2- La Curiethérapie

- **Indications** :

» N'importe quelle localisation dans la cavité buccale

Peut être :

» Exclusive : tumeur localisée, exemple : tumeur de la lèvre

» Complément à la chirurgie

» Surdosage 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 :

Néoadjuvant : 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

» 5FU 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 :

» 5FU cisplatine

» Methotrexate en monochimiothérapie pour le traitement des récidives et des métastases (50mg/semaine)

- Complications :

» Générales : hématologiques, digestives

» Spécifiques : - rénales : cisplatine

s Cardiaques : 5 Fluorouracile

4- Traitement non spécifique

- Antibiotique, anti inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes
- Sonde d'alimentation

B-Indications

1- langue mobile

- T1T2N0 :

» Chirurgie et curage sélectif cervical homo-latéral 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
- T3T4N0 ou N1-N3 :

» Chirurgie + curage cervical bilatéral

s Radiothérapie post-opératoire sur le lit tumoral par curiethérapie ou radiothérapie externe

s Radiothérapie sur les ganglions si N+

» Malade inopérable : chimiothérapie et radiothérapie

2- plancher buccal

- T1T2N0 :

» Sans contact osseux : chirurgie (Pelvectomie)

s Curiethérapie (si tumeur ≤3cm)

s Chirurgie + curiethérapie

» Si contact osseux ≤ 5mm : pelvimandibulectomie non interruptrice et radiothérapie post-opératoire

- T1T2N1-T3N0N1 : chirurgie et radiothérapie +/- curiethérapie
- T3T4 :

» Tumeurs opérables : pelvimandibulectomie interruptrice+curage bilatéral+radiothérapie post-opératoire

» Tumeurs non opérables : ARC ou radiothérapie exclusive

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 chimio-radiothérapie

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 chimio-radiothérapie

6- palais dur

- Tumeur opérable : maxillectomie partielle ou subtotale avec curage puis radiothérapie externe
- Tumeur non opérable : association chimio-radiothérapie

C- Résultats thérapeutiques

- Survie à 5 ans est approximativement :
  - » Selon le T :
    - s Plancher buccal : T1-T2 :50%
      T3-T4 :25%
    - Langue mobile : T1T2 :45%
      T3T4 :15-20%
  - » Selon le N :
    - s N0 : 50%
    - s N+ : RC - : 30%
      RC + : 15%

D- Facteurs pronostiques

- L'envahissement ganglionnaire constitue le principal facteur pronostic de survie
- Le stade T
- En post opératoire : l'effraction extra-capsulaire, 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 panendoscopie tous les ans

X- Perspectives d'avenir

Evolution des techniques chirurgicales et développement de la chirurgie de reconstruction

Association avec des traitements radiosensibilisants

Chimiothérapie : multiples essais

- Evaluation de l'efficacité de la chimiothérapie première
- Association chimio-radiothérapie
- Nouvelles drogues

Conclusion

Les cancers de la cavité buccale sont des tumeurs accessibles à l'examen clinique mais souvent diagnostiqués tardivement : intérêt de la sensibilisation des médecins généralistes et spécialistes

Amélioration du pronostic par :

- Diagnostic précoce
- Prise en charge multidisciplinaire
- 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- 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.

5- 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.

6- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

7- Mazeron JJ, Ardiet JM, Haie-Meder C, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. Radiother Oncol 2009;91:150-156.

8- 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.

9- 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.

10- 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.

11- 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 advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol 2004;22

12- 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

13- 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

14- 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. 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, J.Khalil, D. Filali, I .Nejjar ,T. Kebdani, N. Benjaafar ,B.K.EL Gueddari
Service de Radiothérapie
Institut National d'Oncologie,Rabat

I- Introduction

Le cancer de l'oropharynx représente 26,2 % des cancers buccopharyngés. Le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent .Il touche surtout l'homme alcoolo-tabagique. 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 du poumon.

Le traitement repose sur la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie .La décision thérapeutique doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le pronostic reste mauvais et dépend surtout du stade au moment du diagnostic.

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 prés 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 postérieur de l'oropharynx, située en avant des 2ème, 3ème vertèbres cervicales et des muscles prévertébraux .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 omohyoidien (III) et enfin vers les autres ganglions 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 submandibulaires. (IB)

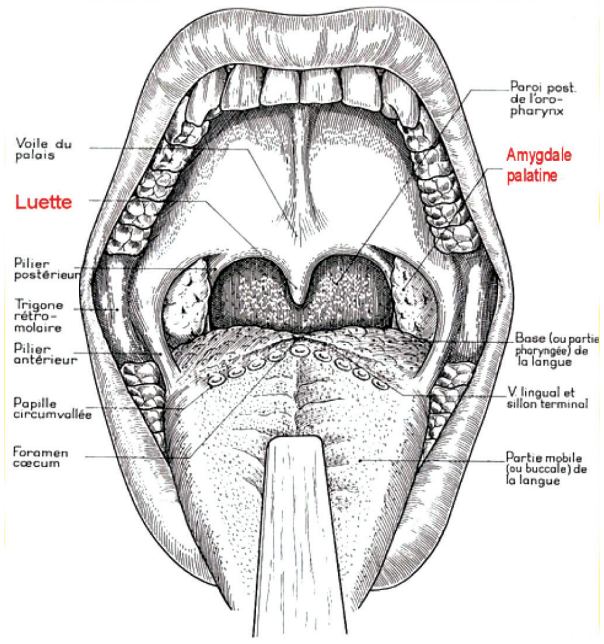


Fig 1 : Les parois de l'oropharynx

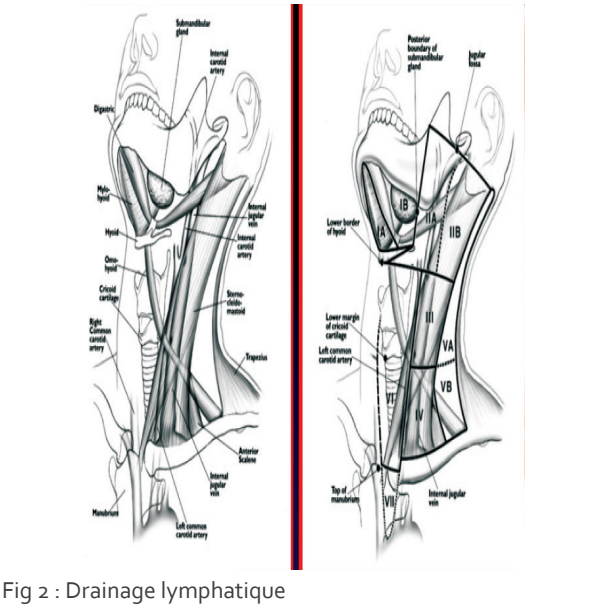


Fig 2 : Drainage lymphatique

III- Epidémiologie

A. Incidence et fréquence :

7000 nouveaux cas annuels en France. Il représente 25% des cancers des VADS, 1.5% de tous les cancers, alors qu'il est de 0.5% aux USA.

Le taux d'incidence est de 0.6% à 0.7% à l'ouest de l'Europe, 11.6% en France.

B. Âge :

L'âge moyen est de 55 ans.

C. Sexe :

L'homme est touché 3 à 5 fois plus que la femme.

D. Facteurs de risque :

Le tabac agit par son action directe cancérigène (benzopyrène) et indirecte par brulure chronique. L'alcool est un solvant des cancérigènes du tabac et agit aussi par son action irritative chronique.

NB : si l'on considère que le risque est de 1 pour un sujet sans habitudes alcoolo-tabagique, il passe respectivement de 5, 8, 40 pour un sujet fumeur et buveur modéré, fumeur modéré grand buveur, fumeur et buveur excessif.

Les autres facteurs sont :

- L'infection des voies aérodigestives supérieures par les papillomavirus humains qui constitue un facteur de risque indépendant du tabac et de l'alcool ;
- Le mauvais état bucco dentaire ;
- La carence en vit A, C, E (protecteurs) ;
- La dysplasie qui serait susceptible de dégénérer dans près de 30% des cas ;
- La consommation de marijuana.

IV-Anatomo-pathologie

A- Macroscopie :

Plusieurs aspects peuvent être retrouvés: ulcéro-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 ,rarement osseuses.

V- Diagnostic

A- Signes communs et symptômes :

- Stade précoce **:**
  - Gène modérée, adynophagie, 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 :

- ♦ Leucoplasie ou CIS asymptomatique diagnostiqué le plus souvent par le chirurgien dentiste ;
- ♦ Douleur ;
- ♦ Trismus.

◗ Base de langue :

- ♦ Peu de symptômes précoces ;
- ♦ Dysphagie, otalgie, mais surtout l'apparition d'ADP dans 70 à 85% ;
- ♦ Fixation linguale (infiltration des muscles profonds).

◗ Vallécule : Trouble rapide de la déglutition.

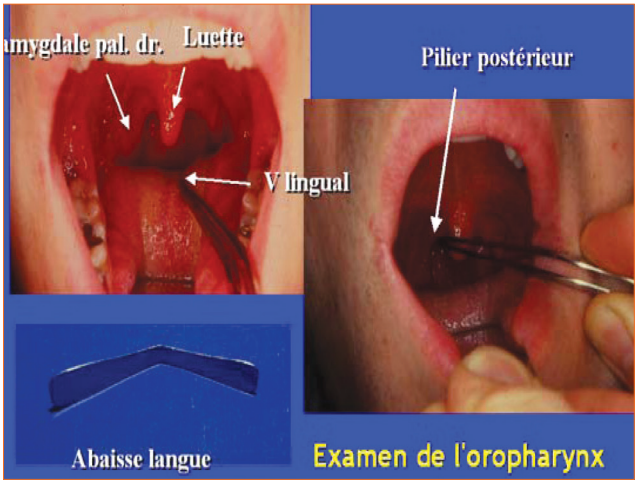
B- L'examen clinique:

1- L'examen locorégional :

- L'examen de l'oropharynx se fait à l'aide d'un éclairage frontal, avec deux abaisses langues. (figure3)
  - • En cas de réflexe nauséeux l'examen sera facilité par une anesthésie locale à la xylocaine
  - • Le toucher doit être digital soigneux, afin d'apprécier 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 bucco dentaire.
  - • 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. (Voir schéma).

Le tout doit être consigné sur un schéma précis et daté.

2- L'examen général



VI- Bilan d'extension et pré-thérapeutique :

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 les 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 (T1T2No), par contre pour les stades avancés, elle permet d'évaluer de façon plus précise l'extension ganglionnaire notamment en rétropharyngé.

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 bucco dentaire.
  - Rechercher un envahissement osseux.
- Recherche des tares associées.
- Bilan pré chimiothérapie : Fonction rénale, hépatique et hématologique

VII- Classification

- **T : La tumeur primitive**
  - Tx : Tumeur primitive non évaluable
  - To : Pas de tumeur primitive décelable
  - Tis : Carcinome in situ
  - T1 : T < 2 cm dans sa plus grande dimension
  - T2 : 2 cm < T < 4 cm dans sa plus grande dimension
  - T3 : T > 4 cm dans sa plus grande dimension
  - T4a : Tumeur étendue aux structures de voisinage (larynx, muscles extrinsèques de la langue ou muscle ptérygoïdien médial, palais dur, mandibule)
  - T4b : Extension à une des structures suivantes: muscle ptérygoïdien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne, artère carotide
- **N : Adénopathie**
  - No : Pas de ganglion métastatique régional
  - N1 : Un ganglion métastatique < 3 cm, homolatéral à la tumeur
  - N2a : Un ganglion métastatique > 3 cm et < 6 cm, homolatéral à la tumeur
  - N2b : Plusieurs ganglions métastatiques, tous < 6 cm, homolatéraux à la tumeur
  - N2c : Ganglion(s) métastatique(s) bilatéral (aux) ou controlatéral (aux) < 6 cm
  - N3 : Un ganglion (ou plus) métastatique > 6 cm
- **M : Métastases**
  - Mo : pas de signe de métastases à distance
  - M1 : métastases à distance
  - Mx : M inclassable
- **Stade TNM**
  - Stade 1: T1NoMo
  - Stade 2 : T2NoMo
  - Stade3 : T1T2N1Mo ; T3NoMo
  - Stade 4: correspond aux autres cas.

VIII- 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.

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, dysplasie sévère, carcinome in situ) avec localisation si possible, recoupes (orientées si possible en per-opératoire)

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) :

La radiothérapie externe peut être exclusive, post opératoire ou palliative.

Quelle soit conventionnelle en 2D ou conformationnelle en 3D avec ou sans modulation d'intensité la radiothérapie en ORL doit respecter plusieurs étapes indispensable pour toute planification thérapeutique.

a- 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 (5 points en cas de traitement avec modulation d'intensité).

Le scanner dosimétrique est réalisé (avec fusion TDM/IRM diagnostique si possible), idéalement en double injection (en l'absence d'allergie ou d'altération de la fonction rénale), les coupes réalisées sont de 3 mm d'épaisseur tous les 3 mm.

b- Rayonnement :

Idéalement le traitement est réalisé en radiothérapie conformationnelle avec ou sans modulation d' intensité pour mieux épargner les organes à risque en utilisant les photons X de 4 à 6 Mv des accélérateurs linéaires et les électrons afin de traiter à la fois la tumeur et les voies de drainage lymphatique .

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 haut risque d'envahissement.

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.

Exemples de dose maximale à respecter :

- Moelle épinière : 45 Gy ;
- Nerf optique : 54 Gy ;
- Chiasma : 54 Gy ;
- Tronc cérébral : 50 Gy ;
- Œil : dose moyenne < 35 Gy ;
- Cristallin : dose la plus basse possible ;
- Parotide controlatérale la dose moyenne < 30 Gy ;
- Articulation temporo-mandibulaire < 65 Gy ;
- Larynx :< 20 Gy ;
- Oreille interne : 60 Gy ;
- Plexus brachial : 55 Gy.

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. L'ensemble du volume cible doit être inclus dans l'isodose 95%. Les filtres en coins sont souvent nécessaires pour obtenir une dosimétrie homogène.

f- Prescription de dose, fractionnement, étalement :

En cas de RTE exclusive une dose de 70 Gy est prescrite sur la tumeur et les adénopathies ; si le malade est No clinique et radiologique une dose de 45 à 50 Gy est suffisante .En post-opératoire en cas de marges positives ou de résidu tumoral une dose de 65 Gy est nécessaire .Les aires ganglionnaires la dose varie de 45 à 65 Gy selon l'envahissement, la présence ou l'absence de rupture capsulaire.

Le fractionnement classique est de 2 Gy /fraction, 1fraction / jour ,5fractions /semaine. Le respect de l'étalement est primordial pour le contrôle de la maladie.

En cas de tumeurs localement évoluées un traitement hyperfractionné et accéléré peut être proposé.

g- Mise en place et surveillance :

La mise en place sous l'appareil de traitement est réalisée en présence du médecin et du technicien avec prise de clichés de contrôle par gammagraphie ou imagerie portale (IP).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 déclenchée 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'isodose 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.

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.

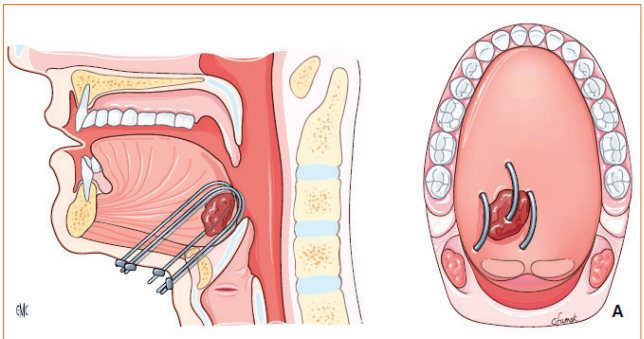


Fig. 4: Curiethérapie pour cancer de la base de langue

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 monochimiothérapie par cisplatine dérivée du schéma d'AlSarraf est le protocole utilisé.

La chimiothérapie d'induction avant la radiochimiothérapie 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.

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+.

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- Les complications :

Les complications générales sont d'ordres hématologiques, gastro-intestinales et phanèriennes ou spécifiques à chaque drogue le CDDP (rénales, neurologique), La 5FU (muqueuse, hématologique, cardiaque) ; le Docetaxel (muqueuse, neurologique) et le cetuximab (cutané).

C- Les indications :

- **Paroi pharyngée latérale (amygdales, piliers et sillon amygdalo-glosse**)

Option :

T1 superficiel : électro-exérèse ou radiothérapie exclusive,

T1, T2, No-1 : radiothérapie ou chirurgie ± 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 > o : 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, radiochimiothérapie 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 radiochimiothérapie 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.

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

Médecinebuccale

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.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

15.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

16. 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

17. 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

18. 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 rg i e c e r v i c o - f a c i a l e 12 6 (2 0 0 9)1 8 2 – 1 89

19. 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

20. 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

21. 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

22. 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

23. 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

24. Radiothérapie en ORL

Oto-rhino-laryngologie

F Eschwege

[20-901-G-10]

25. 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.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

36. 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

Cancers de l'hypopharynx

Y. El Kholti1, A. Tahri2, M. Khouchani3, A. El Omrani3, R. Belbaraka3

1- Cabinet d'Oncologie Elkholti

2-Clinique Menara

3-Service d'Oncologie Radiothérapie, CHU Mohamed VI - Marrakech

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++èrééducateurs, 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
- Les antécédents familiaux de cancer des voies aérodigestives supérieures
- Le syndrome de Plummer-Vincent,caractérisé par 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 infiltrante

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 2010) et de préciser les indications thérapeutiques.

T0	pas de signe de tumeur primitive
T1	Tumeur limitée à un des sites de l'hypopharinx, ≤ 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.

N0	pas de signe d'envahissement ganglionnaire regional
N1	1 ganglion homolatéral < 3 cm
N2a	1 ganglion homolatéral > 3 cm et < 6 cm
N2B	1 ou plusieurs ganglions du même côté > 3 cm et < 6 cm
N2c	1 ou plusieurs ganglions controlatéraux ou bilatéraux > 3 cm et < 6 cm
N3	1 ou plusieurs ganglions > 6 cm

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 tumeurs du larynx, mais elle peut être proposée pour certaines tumeurs du sinus piriforme. C'est une résection large larynx + 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 hyper protidique 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 : RT exclusive: T=70Gy, No=50Gy, N1àN3=70Gy
- RT post- opératoire: lit opératoire = 50Gy si résection saine et 66 Gy si résection incomplète.
- Fractionnement / étalement: classique : 1.8-2 Gy / fraction / j, 5j/7 sur 7 semaines

3-La chimiothérapie :

Les drogues qui sont efficaces sont **:** Cisplatine, Carboplatine, Methotrexate, 5-Fluorouracile, Docétaxel, Paclitaxel, Bléomycine, Mitomycine C, Epirubicine, Adriamycine, Ifosfamide….

Les associations à base de sel de platine sont plus efficace.

Elle 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

C-indications

1- Tumeurs résécables

Chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à la c hirurgie 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, 2, H. Rida1, A. Ammor2, N. Bouras2, R. Belbaraka1, M. Khouchani1, A. El Omrani1, L. Aderdour3, A. Raji3, A. Marnouch5, A. Acharki4, K. Hadadi5

1- Service d'Oncologie Radiothérapie. CHU Mohammed VI – Marrakech
2- Clinique spécialisée Menara, 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.

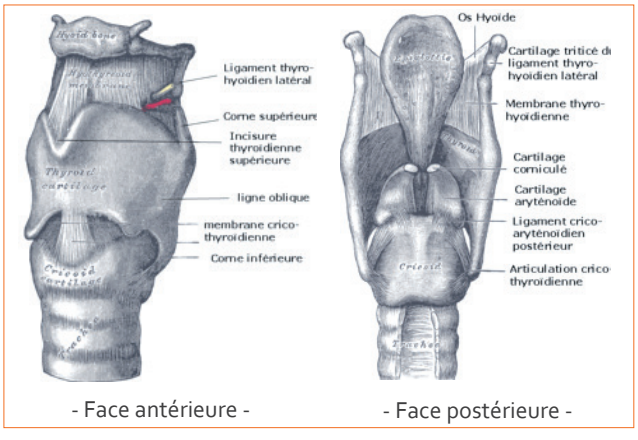
I- Rappel anatomique

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 -

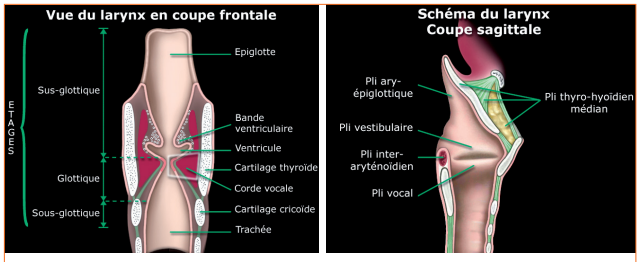


Figure 1 : Structure ostéo-cartilagineuse du larynx

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 prédominance masculine. 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'adénocarcinome et les 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 pré thérapeutique

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 2002

- T1 : Tumeur limitée à un seul étage avec corde vocale mobiles

  Pour l'étage glottique :

  » T1a : tumeur limitée à une corde vocale

  » T1b : tumeur envahissant les deux cordes vocales
- T2 : tumeur étendue à l'étage sus ou sous jacent avec mobilité des cordes vocales conservée
- T3 : tumeur limitée au larynx avec corde vocale fixée
- T4 : tumeur envahissant les cartilages thyroïdes ou cricoïdes ou étendus aux structures extra laryngés (SP, PM, thyroïde, trachée)
- N0 : Pas d'adénopathie palpable
- N1 : Adénopathie unique homolatérale ≤ 3 cm
- N2 :

  a/ Adénopathie unique homolatérale 3 cm-6cm

  b/ Adénopathies multiples homolatérales ≤ 6cm

  c/ Adénopathies bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm
- N3 : Adénopathies > 6 cm

- M0 : Pas de métastases
- M1 : Présence de métastases.

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 plusieur type de CP :

Chirurgie partielle verticale (cordectomie,hémigl ottectomie,glottectomie extracartilagineuse)

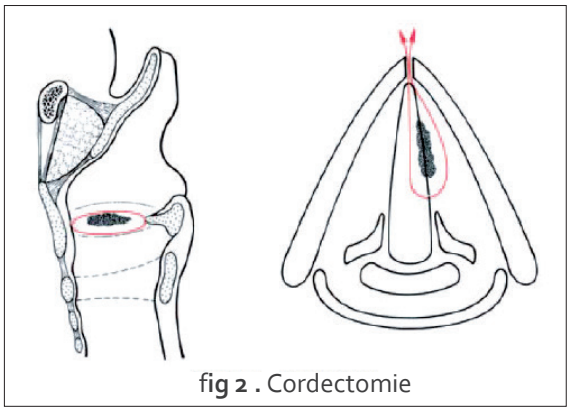


fig 2 . Cordectomie

Chirurgie partielle horizontale (laryngectomie supraglottique par voie antérieure ou latérale,hémi laryngectomie supra cricoidienne)

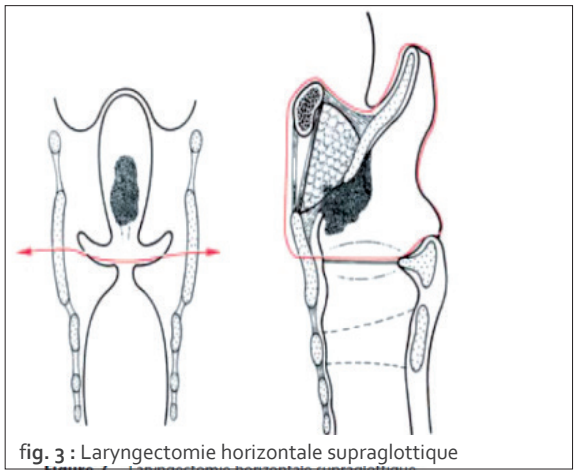


fig. 3 : Laryngectomie horizontale supraglottique

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

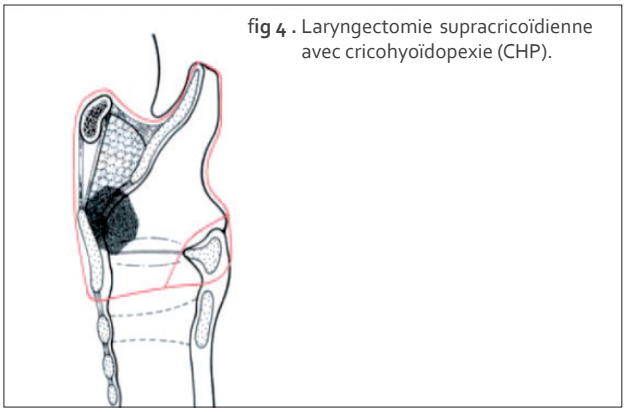


fig 4 . Laryngectomie supracricoïdienne avec cricohyoïdopexie (CHP).

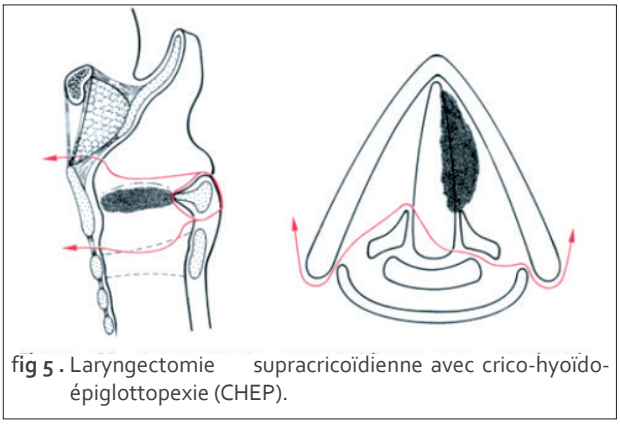


fig 5 . Laryngectomie supracricoïdienne avec crico-hyoïdo-épiglottopexie (CHEP).

◗ 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 T3-T4 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 T1No 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 risque 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 altéré**

• L'irradiation altérée 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 altérés 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

• Deux principales techniques sont possibles suivant les ressources dont on dispose en matière d'équipement ou d'accès à l'imagerie :

- Traitement par deux faisceaux parallèles opposés, réductions successives et champ antérieur sus-claviculaire, dont les limites sont déterminées par rapport à des repères cliniques et osseux (2D).
- Traitement avec simulation virtuelle : radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D).

• La technique conformationnelle est recommandée dans cette indication.

♦ Repérage par fils de plomb en cas de RTE 2D

• CAE

• Cerclage des ADP

• Cicatrices opératoires

• Trachéostome

♦ 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 :

• Simulateur ou 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 :

• Traitement par deux faisceaux opposés, réductions successives et champ antérieur sus claviculaire (2D) :

- Détermination des volumes à irradier par rapport à des repères cliniques et osseux, des organes à risques et des marges de sécurité.
- 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 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 absolue 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.

s 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

s 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

s 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 control 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 se 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 control 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- 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 grace 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 controle local pour les deux options.

» **TIS :**
- s résection endoscopique
- s Ou RTH exclusive

» **T1 T2 N0 glottique**
- s RTH exclusive (schéma hypofractionné préféré)
- s Ou Cordectomie endoscopique ou au laser
- s Ou laryngectomie partielle avec +/- curage ganglionnaire sélectif

  RTH adjuvante si R1, LVSI ou PNI

» **T1-T2N0 supraglottique :**
- s RTH exclusive
- s Ou laryngectomie partielle avec curage ganglionnaire sélectif

  RTH adjuvante si R1, LVSI ou PNI, RCC à considérer si R1

» **T1-T2N0 sousglottique :**
- s RTH exclusive
- s Ou laryngectomie totale avec curage ganglionnaire sélectif
- s RTH adjuvante si R1, LVSI ou PNI, RCC à considérer si R1

» **T3/N1-N3 résecables :**
- s protocole de préservation d'organe : chimiothérapie d'induction puis évaluation

  Si ≥ RP à RCC exclusive

  Si < RP ⟶ laryngectomie totale avec curage ganglionnaire
- s Ou RCC exclusive d'emblée
- s Ou Laryngectomie totale suivie de :

  RTH adjuvante si N_2-N_3, pT_3-T_4, LVSI, PNI,

  RCC si R1 ou ECE

» **T4 resecables :**
- s laryngectomie totale avec curage ganglionnaire suivie de RCC adjuvante
- s Ou RCC exclusive
- s Ou Chimiothérapie d'induction

» **T4 non resecables :**
- s RCC exlusive,
- s une chimiothérapie d'induction peut être considérée

» **M1 :** chimiothérapie palliative plus ou moins thérapie ciblée selon l'état général du patient

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 cancers; 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 radiation therapy versus conventional two-dimensional and 3D-conformal radiation therapy for early stage larynx cancer; Radiat Oncol. 2010; 5: 74.

Cancers de la thyroïde

M. Khouchani, S.Aloulou, H. Rida, S. Janati, I.Saadi, A. El Omrani, A. Tahri
***Y. Rochdi, H. Nouri, L. Aderdour, A. Raji**
****** H.Rais**
Service d'Oncologie Radiothérapie CHU Mohammed VI - Marrakech
* Service d'ORL CHU Mohammed VI - Marrakech
** Service d'anatomopathologie CHU Mohammed VI - Marrakech

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 à niveau de vie élevé

L'incidence des cancers le thyroïde a plus que doublée depuis la fin des années 1990

Le type histologique papillaire étant le plus fréquent (presque 80%).

La majorité des cancers de la thyroïde sont de bon pronostic. Leur survie relative à 5 ans, tous stades et tous types histologiques confondus, s'élève à 94 %.

I- Rappel 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

Seule cause démontrée: exposition aux radiations ionisantes pendant l'enfance.

D- Autres causes possibles:

- Prédisposition génétique, alimentation, poids corporel, fertilité
- En cas de carence iodée: Même incidence globale des cancers de la thyroïde, mais proportion plus importante des cancers folliculaires (et anaplasiques).

III- Anatomopathologie

A-Prise en charge des prélèvements :

• Prérequis

Les renseignements cliniques et paracliniques sont indispensables: âge, sexe, échographie, cytoponction thyroïdienne préopératoire, calcitoninémie...

• Examen extemporané

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 de un centimètre de diamètre.

• 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 10%). L'examen macroscopique devra mentionner décrire la nature des nodules : nombre, couleur, limitation, consistance et la présence de lésions diffuses associées (remaniements fibreux, calciques, kystiques). La limite isthmique doit être prélevée si hémithyroidectomie. Si présent, le curage ganglionnaire devra être étudié en totalité.

1- Carcinomes différenciés

• Carcinome papillaire :

Il s'agit d'un carcinome différencié à cellules vésiculaires comportant des critères nucléaires caractéristiques (OMS 2004). Le diagnostic de carcinome papillaire repose uniquement sur des critères nucléaires spécifiques, sans qu'il soit nécessaire de démontrer la présence de papilles ou de signes d'envahissement capsulaire ou vasculaire.

Les critères nucléaires du carcinome papillaire sont : Noyaux augmentés de volumes, clarification nucléaire (verre dépoli), superpositions ou chevauchements nucléaires, contours irréguliers, incisures et pseudo-inclusions cytoplasmiques.

Plusieurs variants histologiques du carcinome papillaires sont décrits (à préciser dans le compte rendu) : variant vésiculaire, variant oxyphile, variant à cellules hautes, variant à cellules cylindriques, sclérosant diffus, trabéculaire solide... Ils sont corrélés à un profil moléculaire particulier mais aussi à un pronostic et une évolution spécifique.

La terminologie microcarcinome papillaire est dédiée à un carcinome papillaire de découverte fortuite mesurant jusqu'à 1cm.

Sur le plan moléculaire, les carcinomes papillaires sont porteurs dans 60% des cas de réarrangements de la voie MAPkinase (mutation NRAS ou BRAF, réarrangement RET/PTC ou TRK).

Les facteurs histopronostiques à préciser sont : la variante, la présence d'un contingent solide, la nécrose tumorale, la classification pTNM, la multifocalité, le caractère encapsulé ou non

• Carcinome vésiculaire :

Il s'agit d'un carcinome différencié à cellules vésiculaires ne comportant pas les critères nucléaires caractéristiques du carcinome papillaire (OMS2004). Le diagnostic histologique est fondé sur la présence d'une infiltration capsulaire et/ou d'embole tumoral vasculaire.

L'invasion capsulaire doit être évaluée en fonction de son degré (absence d'invasion capsulaire, invasion capsulaire minime, largement invasif).

Plusieurs variantes existent en dehors de la forme classique : carcinome vésiculaire à cellules oxyphiles, à cellules claires... Il est aussi rapporté des formes carcinome vésiculaire associé à un carcinome peu différencié.

Il n'y a pas d'intérêt de l'étude immunohistochimique.

Sur le plan moléculaire, la mutation la plus fréquemment mise en évidence est celle du gène RAS (40 à 50% des carcinomes vésiculaires). D'autres sont retrouvées tels que le réarrangement de PAX8/PPARγ, les mutation de PI3CA et PTEN.

Les facteurs histopronostiques à préciser sont : le degré d'infiltration capsulaire et invasion vasculaire, la variante, la présence d'un contingent peu différencié, l'évaluation du tissu péri-thyroïdien et la classification pTNM.

- **Carcinome médullaire**

C'est une tumeur maligne de la thyroïde provenant des cellules C (OMS2004). Il existe deux formes : la forme sporadique (65% des cas) et la forme familiale qui peut être isolée ou associée à néoplasie endocrinienne multiple (NEM type 2a et 2b).

L'examen, histopathologique trouve une prolifération travées et massifs fait de cellules rondes avec un stroma fibro-hyalin abondant. Des dépôts amyloïdes sont retrouvés dans 80% des cas. L'hyperplasie des cellules c'est souvent associée (surtout dans les formes familiales).

L'étude immunohistochimique du marquage à l'Ac anti-calcitonine est nécessaire au diagnostic. Les cellules carcinomateuses expriment aussi la chromogranine A, l'ACE, Synaptophysine, TTF-1 et les kératines de bas poids moléculaire.

Les mutations germinales de RET sont le plus souvent retrouvées dans les formes familiales. Dans les formes sporadiques des mutations somatiques de RET ou RAS sont observées.

2-Carcinome peu différencié

C'est une tumeur maligne de souche vésiculaire limitée qui occupe, tant sur le plan morphologique qu'évolutif une position intermédiaire entre le carcinome différencié (papillaire et vésiculaire) et le carcinome indifférencié (anaplasique) (OMS2004).

Les critères diagnostiques du carcinome peu différencié sont définis et complétés par la conférence consensus de Turin. Ces critères comportent une architecture solide, trabéculaire ou insulaire, l'absence des caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire, la présence d'au moins un de ces 3 critères : Noyaux convolutés, index mitotique supérieur ou égal à 3 mitoses par 10 champs au fort grossissement et/ou nécrose tumorale

L'étude immunohistochimique a un intérêt dans la confirmation de l'origine vésiculaire de la prolifération carcinomateuse. Les marqueurs étudiés sont la thyroglobuline, TTF-1.

Les altérations moléculaires sont de deux types. Celles retrouvées dans les cancers différenciés, il s'agit des mutations de BRAF et RAS. Le second type de mutations est spécifique des cancers peu différenciés et anaplasiques. Elles concernent le TP53 et la βcatenine.

3- Carcinome anaplasique

C'est une tumeur thyroïdienne maligne hautement agressive composée, en partie ou en totalité, de cellules indifférenciées qui présentent des critères immunohistochimiques et ultrastructuraux de différenciation épithéliale (OMS 2004).

L'examen histopathologique trouve une tumeur mal limitée, extensive, d'architecture en massifs, en amas, fait de cellules pléomorphes riches en atypies cytonucléaires. Les emboles vasculaires sont fréquents.

L'étude immunohistochimique prouve la différenciation épithéliale par les Ac antiAE1/AE3, l'Ac anti-thyroglobuline est anti-TTF-1 sont rarement exprimés.

Les anomalies moléculaires retrouvées dans ces cancers sont celles de TP53, la βcatenine (CTNNB1), RAS, PIK3/PTEN/AKT.

4- Autres tumeurs épithéliales primitives malignes

Elles sont rares tels que le carcinome épidermoïde, la tumeur thyroïdienne de type CASTLE, carcinome mucoépidermoïde, carcinome mucoépidermoïde sclérosant avec éosinophilie, carcinome mucineux, tumeur SETTLE.

5- Autres tumeurs malignes thyroïdiennes :

Ces tumeurs malignes sont exceptionnelles, il s'agit des lymphomes, sarcomes et métastases.

IV- Diagnostic et traitement

1- Type de description : le cancer bien différencié de la thyroïde

a- Circonstances de découverte

- de la découverte fortuite d'un nodule thyroïdien (examen clinique, échographie doppler cervical, scanner thoracique, TEP au FDG,IRM) ;
- de la modification rapide de la consistance, de la sensibilité et/ou du volume d'un nodule préexistant
- de la surveillance d'un goitre (échographie)
- de la constatation d'une adénopathie cervicale (palpation d'une masse cervicale médiane ou latérale pseudo-kystique) justifiant parfois une cytoponction ganglionnaire
- de la constatation de signes fonctionnels tels qu'une dysphonie, une dysphagie ou une dyspnée en rapport avec une paralysie récurrentielle ou une compression
- de la découverte des symptômes en lien avec une localisation métastatique pulmonaire ou osseuse (fracture pathologique, métastase vertébrale pouvant occasionner une compression médullaire).

b- Diagnostic paraclinique

Examens d'imagerie

◆ **L'échographie cervicale et thyroïdienne**

- seul examen d'imagerie systématique, dans le bilan initial d'un cancer de la thyroïde.
- Elle est réalisée devant tout nodule thyroïdien palpable pour :
  - ❖ 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
- Classification radiologique des nodules TIRADS: choix des nodules à ponctionner(tableau 1)
- Rechercher les caractéristiques échographiques de malignité :
- Tissulaire hypoéchogène, Plus haut que large, Bords irréguliers, Microcalcifications, Fixation FDG
- 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.

Tableau 1 : Système TIRADS : ThyroidImaging Reportingand Data System

TIRADS		Risque de malignité	CAT
TIRADS 1	Examen normal		Pas de surveillance
TIRADS 2	Lésion bénigne	0%	Surveillance ECHO
TIRADS 3	Lésion très probablement bénigne	0.25%	Surveillance ECHO Ponction : > 20 mm ou progression
TIRADS 4 4A 4B	Lésion suspecte	6% 69%	Ponction
TIRADS 5	Carcinome quasi certain	100%	Ponction

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**

n'est indiquée qu'en cas de TSH basse, ce qui peut révéler un nodule hyperfonctionnel.

◆ **L'IRM et la TDM cervicales** ne sont 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).

◆ **La TEP au FDG** n'est pas indiquée dans le bilan diagnostique.

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.
- 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.
- Pour les nodules de taille > 2 cm, la cytoponction se justifie même en l'absence de risque lié au contexte ou aux caractéristiques échographiques du nodule.
- Pour les nodules ≥ 0,7 cm et ≤ 2 cm, la réalisation des ponctions cytologiques se fait en présence de contexte à risque ou du nodule à risque
- 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 [19]

Résultats cytologiques :	Risque de malignité
Bénin (thyroïdite, nodule dystrophique)	< 3%
Lésion vésiculaire de signification indéterminée	5 - 15%
Tumeur vésixulaire/ tumeur oncocytaire (à cellules de Hürthle)	15 - 30%
Lésion suspecte de malignité (suspecte de carcinome papillaire, carcinome médullaire, carcinome indifférencie, lymphome, métastase ou autre).	60 - 75%
Malin (carcinome papillaire, carcinome médullaire carcinome indifférencie, lymphome, métastase, autre).	97 - 99%
Non satisfaisant pour le diagnostic	Non déterminé

◆ **Biologie :**

Devant un nodule thyroïdien, les dosages suivants sont réalisés :

- TSH sérique pour évaluer la fonction thyroïdienne
- Calcémie en préopératoire pour éliminer une pathologie parathyroïdienne associée
- Calcitonine sérique systématiquement proposée en préopératoire.

c- Classification

Classification TNM des cancers thyroïdiens

Tableau 1 : Classification TNM des cancers thyroïdiens

Classification TNM des cancers thyroïdiens	
Tumeur	T1 : < 2 cm, intrathyroïdienne (T1a < 1 cm, T1b 1 à 2 cm)
	T2 : 2 à 4 cm, intrathyroïdienne
	T3 : > 4 cm ou invasion extra-thyroïdienne minime
	T4 : extension extra-thyroïdienne large T4a tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent, T4b : envahissement pré-vertébral ou carotidien)
Ganglion	No : absence d 'envahissement
	N1a : envahissement du secteur VI
	N1b : envahissement latéro-cervical ou médiastinal
Métastase	Mo : absence de métastase à distance
	M1 : présence de métastase à distance

Tableau 2 : Les stades TNM / AJCC

Les stades TNM / AJCC		
	< 45 ans	**> 45 ans**
Stade I	tout T, tout N, Mo	T1, No, Mo
Stade II	tout T, tout N, M1	T2, No, Mo
Stade III	NA	T3, No, Mo T1-3, N1a, Mo
Stade IV	NA	T1-3, N1b, Mo-1 T4, No-1, Mo-1

d- Facteurs pronostiques

- Taille tumorale
- Extension extra thyroïdienne
- Envahissement ganglionnaire
- Nombre de ganglions envahis
- Nombre de ganglions avec extension extra-capsulaire
- Taille des métastases ganglionnaires
- Critères histologiques
- Type histologique (Cellules hautes, cylindriques, trabéculaires, sclérosant diffus)
- Angioinvasion
- Nécrose

Classification des CTD :

◆ Faible ou Très faible risque de rechute:

T< 1cm,

Et unifocal,

Et intra-thyroïdien

et No

◆ Risque élevé de rechute:

T avec envahissement extrathyroïdien (pT3, pT4),

Ou N1 important

Ou Maladie résiduelle R1-R2

Ou M1

◆ Risque intermédiaire:

Tous les autres patients.

e- Traitement Initial du Cancer Différencié de la Thyroïde

e1- Chirurgie

• 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 :

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

Le curage ganglionnaire latéral :

- Si N+ central : curage latéral de principe homolatéral a la tumeur primitive (groupes IIA, III et IV) .
- 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.

• 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

e2- Administration post-chirurgicale d'iode radioactif

• Traitement par I 131 à visée ablative :

- Détruire le reliquat thyroïdien restant pour obtenir un taux plasmatique de thyroglobuline indétectable et faciliter la surveillance ultérieure
- Irradier les cellules cancéreuses résiduelles pour diminuer le risque de rechute
- Réaliser une scintigraphie corps entier pour diagnostiquer la maladie résiduelle

Recommandations européennes pour le traitement isotopique par iode 131

• Faible ou Très faible risque de rechute:

•T< 1cm,

• Et unifocal,

• Et intra-thyroïdien

• et No

Pas de traitement par iode 131

•Risque élevé de rechute:

T avec envahissement extrathyroïdien (pT3, pT4),

Ou N1 important

Ou Maladie résiduelle R1-R2

Ou M1

Traitement par iode 131, forte activité, stimulation max (sevrage)

• Risque intermédiaire: tous les autres patients.

Activité minimale d'iode 131, rhTSH

> sevrage

e3- 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).

e4- La radiothérapie externe

La radiothérapie externe cervico-médiastinale n'est pas un traitement curatif de première intention. Son indication doit être discutée en RCP devant :

- Résidu macroscopique inaccessible à la chirurgie ne fixant pas l›iode
- Résidu microscopique (TNM = T4) ne fixant pas l'iode
- N+R
- envahissement des parties molles
- atteinte trachéo-oesophagienne
- récidive fixant peu ou pas l ‹iode
- Dose : maladie microscopique => 45-50 Gy, 25 fractions, 5 semaines
- Possibilités de complément de dose de 10 à 20 Gy.
- La radiothérapie externe peut aussi être indiquée en cas de métastases osseuses ou cérébrales.

e5- Rôle de la chimiothérapie cytotoxique et des traitements expérimentaux

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. Le taux de réponse est faible, au mieux de 10-20% avec la doxorubicine seule ou avec l'association doxorubicine-cisplatinum. Dans tous les cas, les réponses ont été partielles et transitoires, sans prolongation de la survie.

Les thérapeutiques moléculaires ciblées, notamment avec des agents antiangiogéniques sont en cours d'étude dans le cadre d'essais contrôlés prospectifs, et représentent un espoir pour ces patients.

f- 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.

f1. Récidives cervicales :

Les récidives cervicales 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

f2. Métastases à distance

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 qui permettent d'obtenir des stabilisations, parfois prolongées, dans 30-50% des cas au prix d'effets secondaires importants. Dans tous les cas, il faut maintenir un traitement de LT_4 à dose frénatrice.

g- 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 T_3 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),

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

	Trés faible risque/ faible risquz	Haut risque
Clinique et Tg (+ Ac anti- Tg) sous	Tous les ans durant au moins 10 ans	Tous las ans
Echographie	Répétition non systématique[12]	A 1,3, 5 ,7 et ou 10 ans
Adaptation du traitement par LT_4 : objectif du taux de TSH	LT_4 substitutive 0,5 -2,5µU/mL	LT_4 frénatrice < 0,1 µU/mL pendant au moins 5 ans **Puis** LT_4 substitutive 0,5 - 2.5 µ U/mL

2- 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

a1- 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.

a2- 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 sous-muqueuse (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
  - » Dosage plasmatique et urinaire de la metanephrine et la normetanephrine (recherche de phéochromocytome)
  - » Dosage de la calcémie, parathormone
- Imagerie conventionnelle : recherche d'extension :
  - » Ganglionnaire cervicale (échographie),
  - » Médiastino-pulmonaire (TDM cervicothoracique ou IRM),
  - » Hépatique (échographie, TDM, IRM),
  - » Osseuse (scintigraphie).

c- Traitements du CMT

c1- Traitement chirurgical de première intention

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.

c2- Autres traitements

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.

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 motesanib diphosphate, vandetanib, sorafenib et le sunitinib, permettant des réponses objectives allant de 6-20%, mais surtout une stabilisation de la maladie dans 47-87% des cas avec une bonne tolérance.

d- 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.

3- Le cancer anaplasique

a- Définition – Epidémiologie

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.

b- Étiologie

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

c- 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.

d- 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.

d1- 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.

d2-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.

d3- 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.

e- Pronostic

Moyenne de survie : 12 mois

Mortalité spécifique 12 mois = 81%

f- 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.

•Anti-angiogénique

- Pazopanib: 15 pts évaluables. Pas de réponse.
- Combrestatine: pas d'efficacité
- Lenvatinib : pas d'efficacité
- Case report: RC/sorafenib avec mutation B raf
- Case report : RP/crizotinib avec réarrangement ALK

•Autres approches : Phase 1.

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 whole-body 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.

Cancers des glandes salivaires

M. Khouchani, S.Aloulou, H. Rida, A. El Omrani, N. Ismaili, A. Tahri
*** H. Nouri, Y. Rochdi, L. Aderdour, A. Raji**
**** H.Rais**

Service d'Oncologie Radiothérapie CHU Mohammed VI - Marrakech
* Service d'ORL CHU Mohammed VI - Marrakech
** Service d'anatomopathologie CHU Mohammed VI - Marrakech

Introduction

Ces tumeurs intéressent les glandes salivaires principales (parotides, glandes sousmandibulaires et sub-linguales) ou accessoires répartis dans la muqueuse des voies aérodigestives supérieures

Leur incidence est faible (inférieure à 1/100 000) et elles ne représentent que moins de 5 % des tumeurs de la tête et du cou

Il n'existe pas de facteur de risque connu.

La stratégie thérapeutique dépend de l'anatomie pathologique, qui distingue : les tumeurs de bas, les tumeurs de haut grade, et du niveau d'extension apprécié selon la classification TNM.

I- Rappels

Les glandes salivaires sont divisées en :

- Glandes principales : la parotide, la glande submandibulaire et la glande sublinguale
- Accessoires : ubiquitaires au niveau des voies aéro-digestives

1- la glande parotide

La parotide a une forme prismatique triangulaire imbriquée entre la branche montante de la mandibule et la mastoïde . On lui distingue trois faces :

- Externe : répond à la peau
- Antérieure : en rapport avec le muscle masseter, le bord postérieur de la branche montante de la mandibule et le muscle ptérygoïdien médial
- Postérieure : répond au muscle digastrique et au diaphragme stylien

La glande parotide a des rapports importants avec le nerf facial qui la traverse en la subdivisant en lobe superficiel et profond, elle a des rapports avec le nerf auriculo-temporal également

La glande parotide se draine dans la cavité buccale par le canal de Stenon qui s'abouche en regard de la deuxième molaire supérieure

2- la glande sous-maxillaire

Située dans le triangle formé par les deux ventres du digastrique et la mandibule, elle a une partie superficielle ou corps adjacente aux ganglions sous mandibulaire et une petite partie profonde qui siège entre le muscle myelohyoidien et le muscle hyoglosse

Elle répond médialement au nerf lingual V3 et hypoglosse et latéralement aux branches cervicales du nerf facial.

Elle s'abouche dans la cavité buccale par l'orifice du canal de warthon.

3- la glande sub-linguale

Se situe entre la muqueuse du plancher buccal et le muscle mylo-hyoïdien, la mandibule latéralement, et les muscles génioglosse en dedans. C'est un site rare de cancer et qui est difficile à distinguer des tumeurs du plancher buccal

4- les glandes salivaires accessoires

Les glandes salivaires sont largement distribuées dans les voies aéro-digestives supérieures : palais, muqueuse buccale, base de la langue, pharynx, trachée, joues, lèvres, gencives, plancher buccal, amygdales, cavité nasale et nasopharynx.

Drainage lymphatique :

Les glandes parotides : Se fait vers les ganglions parotidiens puis les aires ganglionnaires sous maxillaires et sous digastriques

La glande sous maxillaire : La glande sous maxillaire est entourée d'un riche réseau lymphatique, elle donne un ou deux rameaux qui se drainent vers les ganglions sous digastriques

La glande sous linguale : Se draine vers les ganglions sous mandibulaires et jugulocarotidiens profonds

Les glandes salivaires accessoires : Leur drainage dépend de leur siège.

II- Epidémiologie

A- Incidence – Fréquence

Ce sont des tumeurs rares

leur incidence est faible (inférieure à 1/100 000) et elles ne représentent que moins de 5 % des tumeurs de la tête et du cou.

70% localisation parotidienne

B- Age/ sexe

Age moyen : 54 ans (en fonction du type histologique)

Sex-ratio : 1

C- localisation

La localisation parotidienne est la plus fréquente suivie par la sous mandibulaire et celle des glandes salivaires accessoires .

La glande sublinguale est exceptionnellement atteinte.

D- Facte urs de risque

Certains **facteurs de risque** ont été évoqués : antécédent d'irradiation de la région cervico-faciale, tabac pour les carcinomes épidermoïdes .

III- Anatomopathologie

A- 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

B- Classification anatomo-clinique : OMS 2005

1 -Les tumeurs épithéliales malignes :

Elles constituent 30 % de l'ensemble des tumeurs épithéliales des glandes salivaires

a- Le carcinome à cellules acineuses : «1.2% des cancers des glandes salivaires » Plus fréquent chez la femme, «Localisation parotidienne la plus fréquente» Métastase ganglionnaire à distance : 5 à 10% .

Il représente 6 % des tumeurs salivaires et 5-15% des tumeurs malignes des glandes salivaires. Elle siège essentiellement au niveau de la parotide. Macroscopiquement il s'agit d'une tumeur charnue, généralement peu limitée. Sur le plan histologique il s'agit de tumeurs très bien différenciées, organoïdes, dont l'architecture est variable (acini, canaux, nappes cellulaires). Le risque de récidive est estimé de 25 % à 35 % et la mortalité due au carcinome à 16 %. Les métastases sont rares (10 %).

b- Le carcinome muco-épidermoïde (CME) «44% des cancers des glandes salivaires »De bas, haut et grade intermédiaire »Plus fréquent pour la parotide C'est le sous-type le plus fréquent. Il représente entre 3 et 10 % des tumeurs salivaires et 29 % des tumeurs malignes des glandes salivaires. Il survient le plus souvent chez l'adulte entre 40 et 70 ans. Il s'agit du cancer le plus fréquent dans la parotide. Ce carcinome est constitué de trois types cellulaires : les cellules mucineuses, les cellules malpighiennes et les cellules de type intermédiaire. Il est classé en :

CME de bas grade : les cellules mucosécrétantes sont prédominantes (> 50 %), bordant souvent des kystes. Les cellules malpighiennes sont bien différenciées et les cellules intermédiaires sont rares. Leurs noyaux sont réguliers et les mitoses sont rares ;

CME de haut grade : moins de 10 % des cellules sont mucosécrétantes, les cellules malpighiennes ou intermédiaires sont prédominantes. On observe des mitoses et des irrégularités nucléaires marquées ;

CME de grade intermédiaire : il s'agit de tumeur présentant des caractéristiques intermédiaires entre les deux types précédents

c- Carcinome adénoïde kystique :Cylindrome

9% des cancers des glandes salivaires Il constitue 10 % des tumeurs épithéliales des glandes salivaires. Il s'agit d'une tumeur constituée de deux types cellulaires : les cellules épithéliales et les cellules basales/myoépithéliales. Sa croissance est lente, mais avec une forte tendance à l'invasion périnerveuse, aux récidives et aux métastases.

Touche plus fréquemment les glandes périnerveuse.

Fréquence des récidives et des métastases.

d- carcinome L'adénocarcinome polymorphe de faible grade de malignité :

C'est une tumeur maligne au potentiel métastatique faible. Cette tumeur est retrouvée essentiellement dans les glandes salivaires accessoires, notamment palatines. La cytologie est très régulière (cellules de taille moyenne, au noyau ovalaire et peu hyperchromatique), l'architecture est très hétérogène et variable au sein d'une même tumeur : lobulaire, papillaire, kystique, cribriforme, ou trabéculaire. Le pronostic est excellent mais il existe un taux de récidive locale autour de 10 %. Les métastases ganglionnaires ou viscérales sont rares.

e- carcinome épithélial-myoépithélial ou adénocarcinome à cellules claires :

C'est une tumeur de grade bas ou intermédiaire avec un taux de survie à 10 ans de 70 % mais taux de récidive important (40 %). Elle est souvent plurinodulaire avec des plages de nécrose. Elle est constituée d'une double population cellulaire formant des structures canalaires. La couche interne est constituée d'un contingent épithélial de cellules peu atypiques de petite taille et la couche externe d'un contingent myoépithélial de cellules plus grandes au cytoplasme clair. Les métastases sont rares.

Bon pronostic, rarement métastatique, faible grade de malignité .

f-Adénocarcinome à cellules basales :

Il s'agit d'une tumeur dominée par des cellules épithéliales basaloides. Elle est similaire à l'adénome à cellules basales sur le plan cytologique et histopathologique, mais c'est un néoplasme infiltrant. Elle donne rarement des métastases et la mort des patients est rare.

g-Tumeurs sébacées malignes :

◗ Le carcinome sébacé :

C'est une tumeur maligne constituée de cellules sébacées de maturité variable qui sont disposés en feuilles et / ou des nids avec différents degrés de polymorphisme, atypies nucléaires et infiltration. Le taux global de survie à 5 ans est de 62%, Légèrement inférieur à la survie des tumeurs semblables provenant de la peau et de l'orbite (84,5%).

◗ Le lymphadénocarcinome sébacé :

C'est un carcinome provenant des lymphadénomes. Ce sont les tumeurs sébacées des glandes salivaires les plus rares. A ce jour, trois seulement ont été rapportées. Les trois patients étaient en 7éme décennie, deux hommes et une femme. Ces carcinomes sont partiellement encapsulés et localement invasive avec des foyers de lymphadénome sébacé entremêlées avec ou adjacentes aux régions de cellules de carcinome polymorphes présentant des degrés divers d'infiltration.

h- Le Cystadénocarcinome

C'est une tumeur maligne rare, à prédominance kystique qui présente souvent une croissance papillaire intra-luminale. C'est la contrepartie maligne du Cystadénome bénin. C'est un adénocarcinome de bas grade, traité par parotidectomie superficielle, glandectomie des tumeurs sous-maxillaires et sublinguales, et une large excision pour les tumeurs des petites glandes.

i- Le Cystadénocarcinomecribriforme de bas grade

C'est une prolifération kystique rare qui ressemble au spectre des lésions mammaires : l'hyperplasie canalaire atypique et le carcinome canalaire in situ de bas grade cribriforme et micropapillaire. Le traitement est l'exérèse chirurgicale complète. Le pronostic est excellent.

j- L'adénocarcinome : papillaire mucineux, indifférencié

C'est une tumeur rare qui survient habituellement chez les patients de plus de 50 ans. Les hommes sont plus touchés que les femmes. Macroscopiquement il s'agit d'une tumeur nodulaire mal limitée de couleur blanc grisâtre avec des cavités kystiques à contenu gélatineux. Elle est composée de cellules épithéliales néoplasiques organisées en nids ou en amas flottant dans des cavités kystiques à contenu mucineux. Elle a tendance à récidiver localement et à donner des métastases ganglionnaires régionales.

k- Le Carcinome oncocytaire

C'est une prolifération faite d'oncocytes malignes avec une architecture adénocarcinomateuse et un potentiel infiltrant. Elle peut survenir de novo, mais généralement en association avec un oncocytome préexistant. C'est une tumeur de haut grade caractérisée par des récidives locales et des métastases régionales ou à distance.

l- Le carcinome des canaux salivaires canalaire salivaire :

C'est une tumeur maligne rare mais constitue l'entité la plus agressive des tumeurs des glandes salivaires. Elle se caractérise par sa parenté morphologique avec le carcinome canalaire infiltrant du sein. L'architecture peut être trabéculaire, cribriforme, massive avec comédonécrose, ou micropapillaire voire même sarcomatoïde. On observe souvent, comme c'est habituellement le cas dans les tumeurs mammaires, une composante de type intra-canalaire, le plus souvent cribriforme. La récidive et la dissémination métastatique sont observées dans respectivement 33 % et 46 % des cas. La mortalité est de 65 %, le décès survient le plus souvent dans les 4 ans. Le pronostic est encore plus sombre dans la variante micropapillaire.

m- L'adénocarcinome sans autre indication (SAI) :

Il s'agit d'une tumeur maligne, souvent parotidienne, à différenciation canalaire ou glandulaire, qui ne présente aucune des caractéristiques histologiques des autres types des carcinomes des glandes salivaires. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Le pronostic, bon dans les tumeurs de bas grade, est réservé dans les tumeurs de grade intermédiaire et haut avec un taux respectif de survie à 15 ans d'environ 54, 31 et 3 %. Les récidives et métastases sont possibles.

n- Le Carcinome myoépithélial

Il s'agit d'une tumeur composée presque exclusivement de cellules tumorales avec une différenciation myoépithéliale. Elle est caractérisée par l'infiltration et le potentiel de donner des métastases. Cette tumeur représente la contrepartie maligne du myoépitheliome bénin. Elle représente moins de 2% des cancers des glandes salivaires.

o- Le carcinome développé sur adénome pléomorphe :

Il représente 2 à 5 % de l'ensemble des tumeurs des glandes salivaires et s'observe dans 2 à 10 % des adénomes. Il s'agit d'un carcinome apparaissant sur un adénome pléomorphe préexistant. Il est de diagnostic difficile, notamment lors d'un examen extemporané, car la composante maligne peut être très minime. Tous les types histologiques de carcinomes peuvent être observés. Le pronostic est variable en fonction de l'extension locale, avec un taux de survie entre 18 et 50 % à 10 ans.

- 17% des cancers des glandes salivaires
- Les récidives et les métastases sont fréquentes

p- Le Carcinome épidermoïde :

Il est rare et représente mois de 1% des tumeurs des glandes salivaires. Il est favorisé par la radiothérapie préalable de la région cervico-faciale.

- Rare : 0,9-2,7%

q- Le Carcinosarcome

C'est une tumeur maligne extrêmement rare composée des deux contingents carcinomateux et sarcomateux avec des proportions variables. Près de 60% des patients meurent de récidive locale et/ou d'une maladie métastatique (poumons, os, système nerveux central), habituellement dans un délai de trente mois.

r-L'Adénome pléomorphe métastasiant

C'est un adénome pléomorphe histologiquement bénin qui donne inexplicablement des métastases locales ou à distance. A ce jour environ 40 cas ont été décrits. 40% des patients sont décédés de la maladie; 47% étaient vivants et bien, et 13% étaient en vie avec la maladie.

s- Le carcinome à petites cellules

C'est une tumeur épithéliale maligne caractérisée par une prolifération de petites cellules anaplasiques. Elle est rare et représente mois de 1% des tumeurs des glandes salivaires. Les récidives locales et les métastases se développent dans plus de 50 % des cas.

t- Le carcinome à grandes cellules

Il s'agit d'une tumeur de haut grade de malignité, faite de cellules polymorphes à cytoplasme abondant avec absence de caractéristiques d'autres tumeurs spécifiques. C'est une tumeur exceptionnellement rare, ayant tendance aux récidives locales ; aux métastases ganglionnaires cervicales et à distance.

u-Le carcinome lymphoépithélial

Il s'agit d'un carcinome indifférencié accompagné d'un important infiltrat lympho-plasmocytaire non néoplasique. C'est une tumeur rare. Le pronostic est lié au stade de la tumeur.

v- Le sialoblastome

C'est une tumeur rare potentiellement agressive diagnostiquée à la naissance ou peu de temps après. Elle peut récidiver localement (20%) ou donner des métastases régionales (9%).

2-Tumeurs non épithéliales malignes :

- sarcomes : angiosarcome, fibrosarcome, lipo-sarcome, sarcomes embryonnaires, sarcomes de kaposi.

Les sarcomes des glandes salivaires surviennent dans une population plus âgée. Ils sont des tumeurs rares, ne représentant que 0,3% des néoplasmes des glandes salivaires. Presque tous les types de sarcome peuvent se produire dans la glande salivaire.

- Lymphomes malins : le lymphome hodgkinien et non hodgkinien.

Souvent de faible grade de malignité et de pronostic habituellement très favorable.

3 - tumeurs secondaires : très rares

- Métastases d'un carcinome cutané de la face ou buccopharyngé parfois d'un cancer viscéral (poumon, rein, pancréas, estomac) ou du sein.

C- 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.

IV- Diagnostic

A- Diagnostic positif

1- Type de description : cancer de la parotide

a- circonstances de découverte

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

b- Examen clinique

Inspection, palpation, toucher endobuccal permet de préciser :

Siège, taille de la tumeur

Consistance, mobilité, caractères de la douleur

Adénopathie

Paralysie faciale

2- Formes cliniques

a- Cancers de la glande sous maxillaire

10 à 15% des tumeurs de la glande salivaire

Circonstances de découverte :

» 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

b- les cancers de la glande sublinguale

Circonstances de découverte : tuméfaction du plancher antérieur de la bouche

c- cancers des glandes salivaires accessoires

Se manifestent par une tuméfaction isolée, douleur, ulcération muqueuse, infiltration osseuse, insuffisance vélaire et nasonnement si tumeur vélaire.

B- Diagnostics différentiels

- cancer de la parotide :

»Tumeur bénigne

»Hyperplasie lymphoïde

»Tumeur sous cutanée bénigne

- cancer des glandes sous maxillaires :

»Adénopathie sous maxillaire

» Infection ou inflammation sous maxillaire

- cancer de la glande sublinguale :

»Kyste mucoïde du plancher

- cancer des glandes salivaires accessoires

»Tumeur sinusienne

»Tumeur parapharyngée

» Kyste mucoïde »Angiome

C- Bilan paraclinique

1- IRM : est l'examen de choix

Précise les dimensions, les contours et l'extension de la tumeur .

Précise le caractère intra ou extra glandulaire de la tumeur permettant de la distinguer des tumeurs de l'espace parapharyngé.

Recherche les adénopathies .

2- TDM : précise la topographie de la lésion

Explore le lobe profond, l'envahissement osseux

Recherche les adénopathies.

3- Echographie

Peut être réalisée en première intention devant toute tumeur de la parotide.

Permet de différencier une tumeur de la sous maxillaire d'une adénopathie.

D- Confirmation diagnostic

Chirurgie exploratrice et examen extemporané.

V- Bilan d'extension et pré-thérapeutique

A- Bilan locorégional

1- Clinique

◗ **examen clinique standard avec évaluation :**

- des mensurations de la lésion.

- de l'extension locale et régionale (adénopathies cervicales).
- des manifestations évoquant la malignité (paralysie faciale, trismus, perméation cutanée).

◗ **un examen endocavitaire** en cas de tumeurs malignes des glandes salivaires accessoires (pharynx et larynx notamment). Il peut éventuellement être réalisé sous anesthésie général.

2- Paraclinique

IRM : précise l'extension locorégionale de la tumeur

TDM: extension locorégionale et envahissement osseux+++

B- Bilan général

1- clinique

Examen pleuro- pulmonaire et du foie

2- paraclinique

◗ **scanner du cou et du thorax est le standard** : il permet de rechercher l'atteinte métastatique (la plus fréquente étant l'atteinte parenchymateuse pulmonaire).

C- Bilan pré-thérapeutique

- Mise en état buccodentaire
- Recherche et correction des tares
- Appréciation de l'état général : poids, indice de Karnovsky
- Bilan préopératoire : »NFS + pq »Bilan d'hémostase »Bilan rénal »Bilan hydro-électrolytique

VI- ClassificationTNM :

Classification TNM (7ème édition 2009)

- **T-Tumeur primitive**

◆ TX Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

◆ To Pas de signe clinique de tumeur primitive

◆ T1 Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension sans extension extra-parenchymateuse

◆ T2 Tumeur >2 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension sans extension extra parenchymateuse*

◆ T3 Tumeur >4 cm et/ou tumeur avec extension extra-parenchymateuse*

◆ T4 T4a : tumeur envahissant la peau, la mandibule, le canal auditif et/ou le nerf facial

◆ T4b : tumeur envahissant la base du crâne et/ou les apophyses ptérygoïdes, et/ou englobant l'artère carotide.

- **N - Ganglions régionaux**

◆ 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

◆ 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.

- **M - Métastases à distance**

◆ Mo Pas de métastase à distance

◆ M1 Présence de métastase(s) à distance

Classification par stades

Stades	TNM		
Stade 0	Tis	No	Mo
Stade I	T1	No	Mo
Stade II	T2	No, N1	Mo
Stade III	T3 T1, T2, T3	No N1	Mo Mo
Stade IVA	T4a, T4b T1, T2, T3, T4a	No, N1 N2	Mo
Stade IVB	T4b tous T	tous N N3	Mo
Stade IVC	tous T	tous N	M1

VII- Traitement

A- Moyens

1- Chirurgie

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- Radiothérapie

a- But

Diminuer la fréquence des récidives locorégionales

b- Appareils

Pour la radiothérapie aux photons, le traitement en technique IMRT est souhaitable.

Il n'y a pas de technique d'irradiation standard. La technique d'irradiation de ces tumeurs doit être une irradiation conformationnelle avec dosimétrie prévisionnelle 3D (avec ou non modulation d'intensité).

L'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est recommandée pour les équipes bénéficiant de l'ensemble des techniques requises, dans toutes les indications de la radiothérapie aux photons

c-Position et contention

Décubitus dorsal, bras le long du corps

Masque thermoformé

Cale

d- Volume cible

La glande salivaire ou le lit tumoral

Le volume cible doit couvrir également la fosse infratemporale et l'espace parapharyngé

Si envahissement nerveux, inclure le nerf facial et son trajet jusqu'à la base du crane

Traitement de la cicatrice si tumeur très superficielle ou atteignant la peau, autrement

il n'est pas nécessaire de la traiter, vu que les récidives à ce niveau ne représentent que 1% des cas

» Les aires ganglionnaires homolatérales :

» Aires I à III si No et engainementpérinerveux ou type histologique à risque d'atteinte ganglionnaire

e- Faisceaux

La balistique du traitement dépend du volume cible, l'irradiation est souvent unilatérale à la tumeur ou au lit tumoral plus ou moins les aires ganglionnaires

• **Parotide** :

» Traitement par deux faisceaux obliques homolatéraux

» Les limites des champs sont à déterminer en fonction du PTV

» En 2D les limites : en avant : le milieu de la branche horizontale de la mandibule

En arrière : la mastoïde

En haut : le zygoma

En bas : l'angle de la mâchoire

• **Glande sous maxillaire** :

» Limites : En avant : 1 cm en arrière du bord postérieur de la symphyse mentonnière

En bas : l'os hyoïde

En haut et en arrière : en fonction de l'extension

f- étalement-fractionnement

Classique : 2 grays/séance, 5 séances/semaine

g- dose

Radiothérapie post-opératoire prophylactique : 54 à 60 grays

Si tumeur ou adénopathie en place, résection non saine : 66 à 70 grays

h- Complications

Sécheresse buccale

Radiodermite

Trismus

Dermatose du conduit auditif externe,

Otite séromuqueuse

3- Chimiothérapie

La chimiothérapie n'est utilisée qu'en situation palliative .

• **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. ÄEssais cliniques avec thérapies ciblées de type inhibiteurs de Tyrosine Kinase

Option : en association avec la radiothérapie dans des cas sélectionnés (haut grade, inopérable…)

Patient oligo-métastatiques : chez les patients oligo-métastatiques en bon état général, un traitement des métastases par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique ou radiofréquence doit être discuté

B- Indications

◗ Sur le T :

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.

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.

GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES : Exérèse radicale large

◗ Sur le N

- cNo :
  - pour les T2-T4 de haut grade et les T4b : évidement cervical
  - pour les tumeurs de bas grade et T1 de haut grade : évidement cervical optionnel.
- cN+ :
  - évidement radical modifié systématique Type d'évidement cervical :
  - pour la parotide :

cN+ et cNo T2-T4 de haut grade et les T4b : II à V homolatéral

cNo de bas grade et T1 de haut grade : quand il est réalisé, évidement sélectif des groupes II et III

- pour la glande sous-maxillaire :

cN+ et cNo T2-T4 de haut grade et les T4b : I à V homolatéral

cNo de bas grade et T1 de haut grade : quand il est réalisé, évidement sélectif des groupes I, II et III

- pour les tumeurs de la ligne médiane :

cN+ et cNo T2-T4 de haut grade et les T4b : I à V bilatéral sauf carcinome adénoïde kystique.

cNo de bas grade et T1 de haut grade : quand il est réalisé, évidement sélectif bilatéral des groupes I, II et III

◗ Radiothérapie :

Tumeurs de bas grade de stades I et II : pas de radiothérapie post-opératoire.

Tumeurs de haut grade de stades II, III et IV et dans les tumeurs de bas grade de stades III et IV (standard, niveau de preuve B2) : radiothérapie post-opératoire

- Chirurgie incomplète : Radiothérapie post-opératoire indiquée (standard).
- Patients non opérables : La radiothérapie et/ou la protonthérapie peuvent être proposées (options, niveau de preuve B2)

Pour les patients non résécables et/ou récidivant: La protonthérapie exclusive ou une chirurgie de réduction tumorale suivie d'une radiothérapie peuvent être proposées (options, niveau de preuve C).

C- Résultats

- Parotide :

Survie à 5 ans :

» 80% : tumeur mucoépidermoïde et tumeur à cellules acineuses

» 70% : pour les carcinomes adénoïdes kystiques

» 30% : carcinomes épidermoïdes et adénocarcinome

- **Glande sous maxillaire :**

» Survie à 5 ans : 30%

»Fréquence des récidives et des métastases

D- Facteurs pronostiques défavorables

Age > 60 ans

Paralysie faciale

Stade T avancé

Envahissement ganglionnaire

Récidive locale

Type histologique : le carcinome épidermoïde et le carcinome indifférencié s'accompagnent du plus mauvais pronostic des glandes salivaires principales, tandis que pour les glandes accessoires il s'agit du carcinome adénoïde kystique

Expression du p53

Surexpression de l'HER2 : mauvais pronostic pour les carcinomes mucoépidermoïde

Aneuploïdie pour les carcinomes adénoïdes kystiques : mauvais pronostic

VIII- Surveillance

A- Moyens

Clinique : examen de la loge parotidienne, de la cavité buccale et des aires ganglionnaire

Examen général

IRM ou TDM : en fonction de l'examen clinique

B- Rythme

Deux mois après la fin du traitement : TDM ou IRM de référence

Tous les deux mois : Première et deuxième année

Tous les trois mois : troisième année

Tous les six mois : quatrième et cinquième année

Puis tous les ans

IX- Perspectives

protontothérapie

Conclusion

Tumeurs rares, souvent atteinte de la parotide

Le traitement repose sur la chirurgie et la radiothérapie

Fréquence des récidives

Références

1- Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition; 2008 Lippincott Williams & Wilkins philadelphia

2- Hocwald E, Korkmaz H, Yoo GH, et al. Prognostic factors in major salivary gland cancer. Laryngoscope 2001

3- Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Radiotherapy alone or combined with surgery for salivary gland carcinoma. Cancer 2005

4- Boahene DK, Olsen KD, Lewis, JE, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004

5- Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. Int J RadiatOncolBiol Phys 2005

6- Garden AS, Weber RS, Morrison WH, et al. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. Int J Radiat

OncolBiol Phys 1995 7-Rubin P, Hansen JT (2008) TNM staging atlas. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

7- Koul R, Dubey A, Butler J, Cooke AL, Abdoh A, Nason R Prognostic factors depicting diseasespecifi c survival in parotid-gland tumors. Int J RadiatOncolBiol 2007

8- J. J. Lu, L. W. Brady, Decision Making in Radiation Oncology; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

9- L. W. Brady H. -P. Heilmann M. Molls C. Nieder, Radiation Oncology An Evidence-Based Approach With2008, Springer-Verlag Berlin Heidelberg

10- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. Available at: http://www. nccn. org/professionals/physician_gls/PDF/head andneck. pdf. Accessed on June 1, 2009.