Société Marocaine de Cancérologie
الجمعية المغربية لداء السرطان

Sous l'égide de
la Société Marocaine de Cancérologie

Manuel de Cancérologie

Connaissances fondamentales et pratiques

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 : 2013 Mo 2366
ISBN : 978 - 9954 - 32 - 516 - 2
Impression : Imp. El Maârif Al Jadida - Rabat - 2013

Auteurs

Acharki Abedlkader : Cetre d'oncologie Ryad, Casa Blanca

Aderdour Lahcen : Service d'ORL, CHU Mohammed VI, Marrakech

Afqir Said : Centre d'oncologie d'Oujda

Alj Soumaya : Service de radiologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

Ammor Aziz : Clinique spécialisée Menara, Marrakech

Amrani Mariam : Service d'anatomie Pathologique, Institut National d'Oncologie, Rabat

Arifi Samia : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès

Bayla Abdelaziz : Centre d'Oncologie d'Agadir

Bazine Aziz : Service de Radiothérapie, hâpital militaire Mohammed V, Rabat

Belbaraka Rhizlaine : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech

Benbrahim Zineb : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès

Benchekroun Nadia : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca

Benider Abdellatif : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca

Benjaafar Noureddine : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat

Bensouda Youssef : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat

Bouamama Imane : Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd-Casablanca

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 d'oncologie d'Oujda

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 Hassan II, Fès

Bsiss Mohammed Aziz : Service de Médecine Nucléaire, CHU Mohammed VI, Marrakech

Chad Mohamed Amine : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès

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

Diffaa Azeddine : Service de Gastro-Entérologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

El Ghissassi Ibrahim : Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat

El Gueddari Brahim Khalil : Service de Radiothérapie, Hôpital Cheikh Zaied, Rabat

El Hajjam Mustapha : Service de radiologie, hôpital Ambroise Paré, Paris

El Harroudi Tijani : Centre d'oncologie d'Oujda.

El Khannoussi Basma : Service d'anatomie pathologique, Institut national d'Oncologie, Rabat

El Kholti Youssef : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, 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 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

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 : Centre d'oncologie d'Oujda

Harif M'hamed : Unitée d'Oncologie pédiatrique, CHU Mohammed VI, Marrakech

Hassouni Khalid : Service de Radiothérapie, CHU Hassan II, Fès

Hijri Fatima Zhra : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès

Ichou Mohamed : Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Mohammed V, Rabat

Ismaili Nabil : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech

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

Kebdani Tayeb : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat

Khouchani Mouna : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech

Kouadio L. : Service de chirurgie carcinologique, Institut national d'oncologie, Rabat

Kouadio Laurent : Service de chirurgie carcinologique, Institut national d'oncologie, Rabat

Krati Khadija : Service de Gastro-Entérologie, 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

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
Mezouar Loubna	:	Centre d'oncologie d'Oujda
Moukhlissi Mohamed	:	Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Mrabti Hind	:	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
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
Ousehal Ahmed	:	Clinique spécialisée Menara, Marrakech
Rabbani Khalid	:	Service de Chirurgie viscérale CHU Mohammed VI, Marrakech
Raji Abdelaziz	:	Service d'ORL, CHU Mohammed VI, Marrakech
Riahi Hind	:	Centre d'Oncologie d'Agadir
Rida Hanane	:	Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech
Rochdi youssef	:	Service d'ORL, CHU Mohammed VI, Marrakech
Sahraoui Souha	:	Centre de Radiothérapie et d'Oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Sbitti Yassir	:	Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, 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, 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 Illiass	:	Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

Comité de lecture

Acharki Abdelkader : Centre d'oncologie Ryad, Casablanca

Amrani Mariam : Service d'anatomie pathologique, Institut National d'Oncologie, Rabat

Bayla Abdelaziz : Centre d'Oncologie d'Agadir

Belbaraka Rhizlaine : Service d'oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech

Bouih Nawal : Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca

El Hafed Abdenbi : 192, bd Mohammed Zerktouni, Casablanca

El Harroudi Tijani : Centre d'oncologie d'Oujda.

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

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

Ichou Mohamed : Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Mohammed V, Rabat

Ismaili Nabil : Centre d'Oncologie d'Agadir

Jalil Abdelouahed : Service de chirurgie carcinologique, Institut national d'oncologie, Rabat

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

Mahmal Lahoucine : Service d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

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

Souadka Abdelilah : 14 Rue Ouazzane, Hassan, Rabat

Tahri Ali : Clinique spécialisée Menara, Marrakech

Comité de rédaction

Acharki Abdelkader : Centre d'oncologie Ryad, Casablanca
Hadadi Khalid : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Tahri Ali : Clinique spécialisée Menara, Marrakech

Comité d'actualisation

Acharki Abdelkader : Centre d'oncologie Ryad, Casablanca
Bayla Abdelaziz : Centre d'Oncologie d'Agadir
Filali Dounia : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Hadadi Khalid : Service de Radiothérapie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Ichou Mohamed : Service d'oncologie médicale, hôpital militaire Mohammed V, Rabat
Jalil Abdelouahed : Service de chirurgie carcinologique, Institut national d'oncologie, Rabat
Loughmari Saida : Service de Radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
Mellas Nawfal : Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès
Tahri Ali : Clinique spécialisée Menara, Marrakech

A la mémoire de Feu
Professeur Kanouni Lamia

Table des matières

Préfaces 15
Avant propos 21

Première partie : Cancérologie générale et traitements en cancérologie

1-Histoire de la cancérologie au Maroc 25
2-Historique de l'oncologie medicale universitaire 29
3-La cellule cancéreuse 31
4-Epidémiologie des cancers 39
5-Facteurs de carcinogenèse 46
6-Modalités et bilan d'extension des cancers 55
7-Syndromes paranéoplasiques 66
8-Marqueurs tumoraux en cancérologie 78
9-Dépistage et prévention des cancers 87
10-Place de l'anatomie pathologie dans le diagnostic et le traitement des cancers 93
11-Place de l'imagerie dans le diagnostic et le traitement des cancers 101
12-Place de la médecine nucléaire dans le diagnostic et le traitement des cancers 118
13-Psycho-oncologie 128
14-Les essais cliniques en cancérologie 134
15-Principes et indications de la chirurgie oncologique 141
16-Principes et indications de la Radiothérapie 147
17-Principes et indications de la chimiothérapie 155
18-Principes et indications de l'hormonothérapie 161
19-Principes et indications de la thérapie ciblée 170
20-Principes de la stratégie thérapeutique en cancérologie 174
21-La douleur en cancérologie 179
22-Soins palliatifs en cancérologie 206
23-Urgences en cancérologie 229
24-Principes de surveillance en cancérologie 242

Deuxième partie : Localisations cancéreuses

Cancers de la tête et du cou

25-Cancers du nasopharynx 248
26-Cancers de la cavité buccale 262
27-Cancers de l'oropharynx 274
28-Cancers de l'hypopharynx 285
29-Cancers du larynx 293
30-Cancers de la thyroïde 307
31-Cancers des glandes salivaires 316

Cancers thoraciques

32-Cancers bronchiques non à petites cellules 324
33-Cancers bronchiques à petites cellules 352
34-Tumeurs malignes du médiastin 363
35-Mésothéliomes pleuraux 370

Cancers digestifs

36-Cancers de l'œsophage 378
37-Cancers de l'estomac 389
38-Cancers du colon 405
39-Cancers du rectum 429
40-Cancers du canal anal 448
41-Carcinomes hépatocellulaires 458
42-Cancers du pancréas 474

Cancers gynéco-mammaires

43-Cancers du sein 486
44-Cancers du col utérin 514
45-Cancers de l'endomètre 535
46-Cancers de l'ovaire 544

Cancers urologiques

47-Cancers du rein 557
48-Cancers de a vessie 573
49-Cancers de la prostate 588
50-Cancers du testicule 600

Cancers cutanés

51-Carcinomes cutanés 616
52-Mélanomes malins 631

Tumeurs osseuses et des parties molles

53-Ostéosarcome 640
54-Sarcome d'Ewing 649
55-Sarcomes des parties molles 656
56-Tumeurs cérébrales malignes 669
57-Carcinomes à primitif inconnu 683

Hémopathies malignes

58-Maladie de Hodgkin 690
59-Lymphomes non hodgkiniens 697
60-Leucémies aigues 712
61-Myélomes multiples 727
62-Cancers pédiatriques 736

Préfaces

La cancérologie marocaine se trouve aujourd'hui honorée et fière d'avoir un manuel de cancérologie national appartenant à tous ses membres. Cet ouvrage est d'abord un ensemble de défis. Sa réalisation en si peu de temps en est un exemple. Il a fallu réunir dans le même panier des cancérologues et non cancérologues, des universitaires et non universitaires, des publics et des privés, et encore plus des jeunes et des moins jeunes. Toutes les régions du royaume ont participé dans ce travail.

Sa réalisation et son succès est le mérite de tous les membres de la société marocaine de cancérologie qui a eu le courage d'initier ce travail. Elle a voulu qu'il soit un manuel à caractère pratique où tout le monde s'y retrouve avec aisance.

Le but de ce guide est d'aider le lecteur à y voir clair dans cette discipline tant passionnante qu'est la cancérologie. Face à un cancer donné vous trouverez dans cet ouvrage des réponses à la majorité de vos questions. Il est destiné au corps médical mais il peut également servir de référence pour les autorités compétentes et les étudiants.

Cette première édition pourrait contenir quelques imperfections qui seront sans doute recorrigés lors des éditions ultérieures. Ce qui explique la création de comité d'actualisation et de lecture qui vont veiller à le parfaire au fur et à mesure.

Un grand bravo et des remerciements à tous les auteurs et co-auteurs qui ont rédigé les différents chapitres de ce manuel. Mais aussi un hommage et une reconnaissance à nos ainés qui n'ont probablement pas eu le temps de concrétiser un travail pareil mais qui avaient la lourde responsabilité de former les générations futures dont le fruit est celui-ci. Leur tâche a été accomplie avec succès.

Nous espérons que les lecteurs trouveront dans ce guide des informations leur permettant de mieux s'orienter dans cette spécialité. Au-delà de cet objectif, nous espérons également avoir contribué à promouvoir la cancérologie en général et marocaine en particulier.

Nous ne pouvons pas terminer cette réflexion sans rendre un grand hommage à nos malades, auprès desquels nous avons appris beaucoup de choses.

Pr. ACHARKI Abdelkader
Président de la Société Marocaine de Cancérologie

Le Maroc amorce une transition épidémiologique, depuis un certain temps soupçonnée par les praticiens, et confirmée par la publication du Rapport des Statistiques Mondiales publié en février 2013 par l'O.M.S.

Selon ce Rapport, les chiffres de la situation sanitaire nationale relatifs aux grands groupes des causes de morbi-mortalité font apparaître pour l'année 2008, une diminution des décès dûs aux maladies transmissibles, et la nette prépondérance des maladies non transmissibles, avec des taux de 104 pour 100.000 habitants et par an, pour la première, et de 597 pour 100.000 habitants et par an, pour les secondes dont les décès sont 5,7 fois plus élevés que pour les maladies infectieuses.

Ils font notamment ressortir dans le groupe des maladies non transmissibles, que le cancer représente la deuxième cause de mortalité avec un taux de 127 pour 100.000 habitants et par an après les maladies cardio-vasculaires et le diabète avec un taux de 214 pour 100.000 habitants et par an, pour les tranches d'âge 30-70 ans.

Toutes les projections pour les 20 prochaines années (O.M.S., C.I.R.C., U.I.C.C...) prévoient une croissance rapide de l'incidence et de la mortalité par Cancer dans le monde, et particulièrement jusqu'â 70% dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, si des actions concertées ne sont pas programmées et efficacement appliquées.

Bien que l'incidence globale standardisée des cancers au Maroc (101.71-Registre du Grand Casablanca, 100.4-Registre des cancers de Rabat) soit moins élevée en comparaison avec les pays industrialisés (en moyenne 130 à 140/100.000hts/an), le poids de la prévalence et la complixité de la prise en charge de la maladie (nouveaux cas/an et patients cancéreux en vie) légitiment l'exigence de la priorité qui doit être accordée à cette pathologie, complexe, diverse, douloureuse, mortelle très souvent encore pour les patients, et dramatique pour la famille et la société.

La priorité de son inscription dans la politique sanitaire nationale, préoccupation des patients et des praticiens, particulièrement des oncologues, a été obtenue grâce à l'engagement, au leadership et au plaidoyer de SAR la Princesse Lalla Selma, Présidente de la Fondation Lalla Selma-Prévention et Traitement des Cancers.

Les actions entreprises notamment dans le cadre de la mise en œuvre des 78 mesures de Plan National de Prévention et de Traitement des Cancers (2010-2019), en étroite collaboration avec le Ministère de la Santé, sur la prévention et l'information, la détection précoce, le diagnostic, le traitement et les soins palliatifs, ont eu un impact notoire, notamment sur l'amélioration de la perception de la maladie par la population, sur l'accès aux soins (11.200/22.000 cas en 2005, 22.300/30.000 en 2012) et significativement sur l'attractivité pour la formation en oncologie, aussi bien médicale, chirurgicale ou radiothérapeutique (8 promotions en oncologie médicale depuis la création de la spécialité... et 150 spécialistes en activité sur le plan national.), anticipant les besoins en ressources humaines face à l'augmentation prévisible de l'incidence et du suivi des patients en vie.

La dynamique notoire des créations et des implantations de plus en plus régionalisées des structures de prise en charge, publiques et privées, les moyens de diagnostic et de traitement de standard international, la disponibilité des médicaments essentiels, les moyens financiers investis et alloués aux différents programmes sanitaires, le soutien aux patients économiquement démunis, ont grandement permis aux malades atteints du cancer, d'accéder à des soins de proximité et de qualité.

Dans ce contexte, le nombre, la répartition et la compétence constamment à jour des praticiens, dans un domaine, où les connaissances scientifiques, les innovations techniques et pharmacologiques en perpétuelle évolution, sont une exigence éthique et déontologique.

Ce « Manuel Marocain de Cancérologie Clinique », publié sous l'égide de la Société Marocaine de Cancérologie, par l'ensemble des praticiens spécialistes, publics, universitaires, privés, conscients de la nécessité de la multidisciplinarité pour l'harmonie de la prise en charge pour le meilleur bénéfice du patient, remplit une fonction essentielle pour la formation et la formation continue des professionnels de santé dans le domaine.

Premier ouvrage du genre dans notre littérature médicale, le classicisme de son contenu pédagogique, le choix éditorial de l'unicité du traitement et de la présentation des diverses localisations cancéreuses, la qualité de l'iconographie, la bibliographie pratiquement à jour des publications exploitées, en font un livre référence, pour les étudiants, les résidants en cours de spécialisation, et pour les spécialistes un recours à consulter en cas de besoin.

Les chapitres généraux bien documentés, en début du Manuel, seront toujours appréciés par les apprenants et par tous ceux qui sont éloignés de la discipline pour s'informer sur les sciences fondamentales.

Les références nationales et les données relatives à l'épidémiologie et à certaines spécificités pathologiques confortent le titre du Manuel.

Si aucun ouvrage ne peut atteindre l'exhaustivité, je voudrais noter la non existence d'un grand chapitre sur la prévention et spécialement la nutrition et le style de vie, ainsi qu'un autre, même succint, sur la relation « humaine » du soignant avec le patient en fin de vie.

Ce « Manuel », qui sera suivi certainement par d'autres mises à jour fait honneur à la médecine marocaine et pour être en bonne place dans la bibliothèque des spécialistes.

Pr ALAOUI Moulay Tahar
Président du Conseil Scientifique
Fondation Lalla Salma-Prévention-Traitement des Cancers

Les recherches en Cancérologie ont permis de grandes avancées tant au niveau diagnostic que thérapeutique et la prise en charge du malade atteint d'une pathologie cancéreuse a été enrichie des progrès récents.

Le travail que présente la Société Marocaine de Cancérologie est le fruit d'une collaboration multidisciplinaire qui aboutit à une harmonisation systématisée du diagnostic et des attitudes thérapeutiques pour les différentes localisations de la maladie cancéreuse.

Cette approche permettra à chaque médecin d'adopter selon les cas qui se présentent à lui un protocole clair et précis

Ainsi la démarche clinique, diagnostique, thérapeutique et de surveillance sera harmonisée pour l'ensemble des malades.

Cette première approche est une étape importante qui devra être suivie par d'autres, à intervalles réguliers, afin d'être en phase avec l'évolution de la recherche en cancérologie.

La Société Marocaine de Cancérologie a accompli ainsi un travail très utile. Que toutes celles et tous ceux qui y ont contribué en soient remerciés.

Pr. El HAFED Abdenbi

L'ouvrage sur la Cancérologie est un véritable défi remporté par la Société Marocaine de Cancérologie et les cancérologues marocains, il reflète bien la dynamique de l'un des aspects de la lutte contre le cancer au Maroc représenté par l'enseignement, la formation de base des professionnels de la santé et la formation continue.

Grâce aux efforts consentis depuis plus de 30 ans, avec la mise en place des diplômes de spécialités de Radio Oncologie et d'Oncologie Médicale et grâce aux efforts de nos maitres et amis d'imminents cancérologues de part le monde, nous comptons actuellement plus de 150 Radiothérapeutes, une cinquantaine d'Oncologues médicaux, des Chirurgiens Cancérologues, des Radio physiciens...dont la plupart ont contribué à la réalisation de cette œuvre.

Ce livre de cancérologie clinique est incontestablement le fruit du Travail de cette élite de praticiens de la cancérologie du terrain qui tout en restant fidèles aux bases fondamentales de la Science Cancérologique avec actualisation des données et avancées récentes en Oncologie ont su introduire une note marocaine sur les particularités cliniques, épidémiologiques et même socio-économiques de cette pathologie.

L'ouvrage est certes exhaustif mais se veut à la fois général en traitant les sciences fondamentales de la cancérologie allant de la cancérogénèse, l'anatomie pathologique, des méthodes diagnostiques... jusqu'à la prise en charge thérapeutique proprement dite des différents stades de la maladie abordant même les aspects de diagnostic précoce de prévention et les soins palliatifs et de confort. Il se veut aussi spécial en traitant avec détail des localisations des plus fréquentes aux plus rares.

Le lecteur étudiant en médecine, interne, résident et même le spécialiste fera une bonne lecture bien mise au point avec beaucoup d'actualités, je suis sur qu'elle sera bénéfique pour la prise en charge de leurs patients et aspireront aux mêmes résultats de survie à 5 ans qui ont été sensiblement transformés des 50 dernières années, à savoir : sein 50 à 80%, colo-rectum 40 à 85%, prostate 40 à 80%, maladie de Hodgkin 50 à 90%, col utérin 40 à 70-80%, ORL 30 à 60%, poumon 5 à 15-20%...

C'est grâce aux avancées dans la recherche de nouveaux médicaments de plus en plus appropriés, de plus en plus dirigés vers des cibles cellulaires spécifiques et grâce aussi à l'avènement des techniques innovantes en Radiothérapie plus précises telles que la Radiothérapie conformationnelle, la modulation d'intensité, la Radiothérapie guidée par l'image, la tomothérapie, l'arc thérapie avec modulation d'intensité, la radio-chirurgie crânienne et corps entier, la curiethérapie surtout à haut débit de dose...que les résultats continuent à s'améliorer.

Un rendez vous est vite donné à nos auteurs qui devront dans l'avenir proche réactualiser ce livre, qu'ils en soient remerciés, ils resteront la fierté de la cancérologie marocaine.

Pr. EL GUEDDARI Brahim El khalil

Cet ouvrage, illustre la maturité de la cancérologie marocaine. Il est l'aboutissement logique de progrès réalisés ces dernières années dans les domaines de la cancérologie, et plus particulièrement celui de la formation.

L'originalité de ce livre réside dans la multidisciplinarité puisque sa réalisation est le fruit d'une collaboration féconde entre les différents centres, services, équipes et compétences nationales en cancérologie. Cette initiative est la première dans son genre.

Outre la qualité scientifique des contributions de différents spécialistes, chirurgiens oncologues, radiotherapeutes et oncologues médicaux, le livre constitue un outil de base pour la formation continue des étudiants, médecins et résidents. Immanquablement c'est une référence nationale.

Ce livre tombe a point nommé vu l'engouement porté par les étudiants en médecine, les internes et résidents pour les spécialités de la cancérologie.

Pour donner un exemple celui de l'oncologie médicale, j'étais seul universitaire dans ma spécialité il y'a dix ans. Aujourd'hui ma grande fierté est d'être à l'origine de la création du diplôme national de spécialité et d'avoir dirigé la formation d'un groupe de jeunes résidents motivés et intelligents. Désormais, il y a plus de quarante spécialistes dans cette discipline qui sont affectés dans différents hôpitaux à travers le royaume et jouent de ce fait un rôle pionnier dans la prise en charge des patients. De plus leurs contributions au présent ouvrage constitue une valeur ajoutée indéniable.

Vu l'apport de cet ouvrage à la recherche et la formation, il faut espérer qu'il sera suivi par d'autres.

Pr. ERRIHANI Hassan
Président de l'Association Marocaine pour la Formation et la Recherche en Oncologie Médicale

Respectueusement, des anciens élèves me demandent de contribuer à la préface du livre intitulé « Manuel de Cancérologie ». Connaissant les exigences scientifiques auxquelles sont accoutumés les promoteurs du présent ouvrage, je me permets d'apporter une réflexion d'une portée plus philosophique que scientifique.

La société Marocaine de cancérologie (SMC) a été créée il y a Vingt et un ans. L'objectif était alors de faire connaître la cancérologie au Maroc en réunissant les différents thérapeutes impliqués dans la lutte contre le cancer. La mise en place d'un statut évitant la reconduction des présidences, avait pour but d'initier à un renouvellement continu afin de favoriser la prise en main des destinées de la SMC par des « équipes jeunes » afin d'éviter la « sclérose ».

La responsabilité des aînés a été alors, de bâtir la pérennité de la SMC, pérennité qui fut accompagnée d'une éclosion de la cancérologie à l'échelle nationale. Les jeunes d'aujourd'hui (VIIéme bureau) assurés de l'avenir de l'oncologie, se sont assignés d'autres buts en particulier l' instauration définitive du rôle formateur et scientifique de la société.

Aux différentes manifestations d'enseignements post universitaires, vient de s'adjoindre une réalisation livresque d'une très grande richesse.

Les étudiants et les différents spécialistes pourront désormais se référer à un ouvrage d'une grande valeur, résultant de la riche expérience d'auteurs nationaux de différents horizons.

Le jeune bureau de la SMC aura eu donc le mérite de donner naissance à une oeuvre entièrement marocaine, contribuant efficacement à la connaissance du cancer dans notre pays.

Les jeunes d'aujourd'hui bien « vascularisés à la périphérie » auront tendance, par des phénomènes centripètes, a être drapés par des plus jeunes, plus actifs et plus aptes au renouvellement.

Ces futurs jeunes doivent prendre la relève et poursuivre les tâches qui leur incombent, tâches nombreuses avec en priorité la connaissance de l'environnement socio-économique marocain et l'implication sans réserve des thérapeutes dans la concertation carcinologique.

Le présent ouvrage aura, sans aucun doute, un grand impact avec le succès qu'il mérite.

Un grand Merci à toutes les personnes ayant contribués à la réalisation d'une véritable encyclopédie intitulée « Manuel de Cancérologie », encyclopédie qui sera appréciée par ceux qui s'intéressent à une pathologie toujours en évolution, tant sur le plan fondamental que thérapeutique.

Pr. KAHLAIN Abdelouahed

Avant propos

Cet ouvrage réalisé sous l'égide de la Société Marocaine de Cancérologie est le fruit d'une collaboration entre les oncologues et les spécialistes d'organes qui ont accepté chacun dans sa spécialité de participer à sa rédaction. Pratiquement une centaine d'auteurs et co-auteurs que nous tenons à remercier vivement pour leur apport scientifique qui a permis de valoriser ce travail.

Nous tenons aussi à remercier nos maîtres, pionniers de la cancérologie au Maroc, qui ont bien accepté de préfacer ce livre.

Nous profitons de cettte occasion pour rendre hommage à la fondation Lalla Salma de lutte contre le cancer qui a révolutionné la cancérologie au Maroc par la création des centres d'oncologie régionaux, leur approvisionnement en médicaments, ainsi que l'organisation des compagnes de sensibilisations et de dépistages. Sans oublier la formation médicale continue.

Cet ouvrage reflète la parfaite symbiose entre les oncologues et leur intérêt permanent pour la formation médicale continue ; qu'ils soient chirurgiens, oncologues médicaux ou radiothérapeutes, universitaires ou non, publiques ou privés. Pratiquement tous les centres hospitaliers universitaires, les centres régionaux d'oncologie et les centres d'oncologie privés ont participé à la réalisation de cet ouvrage.

Ce livre apporte une information complète et actualisée sur les principes généraux de la cancérologie. Chaque arme thérapeutique est détaillée. L'ouvrage traite ensuite en détail les différentes localisations cancéreuses solides, hématologiques et pédiatriques en tenant compte des données et des spécificités Marocaines.

Cet ouvrage premier en son genre au Maroc, est un véritable outil d'enseignement et de travail, il apportera une aide capitale à tous ceux qui sont impliqués dans la prise en charge du cancer, qu'ils s'agissent d'étudiants, d'internes, de résidents, de médecins généralistes et spécialistes dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire, source de qualité des soins.

Cette première édition pourrait contenir quelques imperfections. Nous vous prions de nous communiquer toutes vos remarques et suggestions afin d'en tenir compte dans la prochaine édition.

Pr. TAHRI Ali
Coordinateur du livre
Secretaire général de la Société Marocaine de Cancérologie

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, biothérapie et thérapie ciblée. 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 à 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 8 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 8 ans, 5 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 30 actuellement entre enseignants et spécialistes.

Sur le plan universitaire, il faudra retenir l'agrégation de deux professeurs d'oncologie médicale, ce qui a permis la création du service d'oncologie médicale à l'hôpital d'instruction militaire de Rabat, et celui du CHU Hassan II de Fès ; le nombre de résidents en formation s'est vu alors augmenté à une quarantaine entre ces trois services.

En 2008, un premier poste de professeur assistant à été ouvert au CHU de Rabat, suivront par la suite 4 autres professeurs assistants aux CHU de Oujda, Fès, Casablanca et Marrakech.

Le service de rabat à été, et est toujours le berceau de l'oncologie médicale Marocaine ; il contribua de manière prépondérante durant ces 8 ans à la régionalisation de l'oncologie médicale dans le territoire Marocain, ceci en collaboration étroite et grâce aux efforts de l'Association LALLA SALMA de Lutte contre le cancer (ALSC). 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 et prochainement celui de Tanger et Meknès.

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 mars 2008 de l'AMFROM « Association de Formation et de Recherche en Oncologie Médicale », elle regroupe les résidents, les spécialistes, ainsi que les professeurs en oncologie médicale ; elle contribue de manière importante à la formation univeristaire 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 à vu le jour il ya deux ans, il est à sa 4e édition.

Certes, l'oncologie médicale a fait des pas de géant en l'espace bref de 8 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 au-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; une première promotion de spécialistes vient de voir le jour au CHU de Fès, et une première promotion de résidents d'oncologie médicale est en cours de formation au CHU de Casablanca.

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 à 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 moléculaires 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 double brin.

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 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'aflatoxine 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 rétrovirus 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 de l'embryogenèse ou de la croissance cellulaire ou tissulaire. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés et/ou surexprimés 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 thyroïdiennes, les proto-oncogènes fos, jun et c-myc.

2- Les gènes suppresseurs de tumeurs

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 mammaires, cérébrales, osseuses, cortico-surrénaliennes ou leucémie).

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

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

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

- **Système de réparation des mésappariements (mismatch repair)**

Intervient lorsque les mutations de l'ADN résultent d'erreurs de la réplication (dérapage de l'ADN polymérase), Il comprend les gènes hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6

Implication clinique : l'altération constitutionnelle de ces gènes est à l'origine du cancer colorectal familial non associé à une polypose colique, ou syndrome HNPCC (Hereditary non Polyposis Colorectal Cancer), ou syndrome de Lynch.

- **Système de réparation NER (Nucleotide Excision Repair)**

Il s'agit d'un système de réparation de mutations induites par des carcinogènes environnementaux (UV, carcinogènes chimiques).

Implication clinique : l'altération constitutionnelle des gènes du système excision-resynthèse prédispose à des maladies caractérisées par une hypersensibilité aux rayonnements UV tel le Xeroderma Pigmentosum. Cette pathologie à transmission autosomique récessive est caractérisée par une prévalence élevée de tumeurs cutanées dès l'âge de 4 ans.

Contrôle de l'expression et/ou de l'activation des proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs et des gènes de maintien de l'intégrité du génome

Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de l'expression et/ou de l'activation des gènes impliquées 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 génique : 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 asymptomatique. 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 bcl-2 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 in 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 œuvre 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 pour leur coloration.

b- Anomalies morphologiques 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.

b2- 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.. .).

b3- 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 épidermoïdes)
- 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 cancéreuse

Elle revient à rechercher et mettre en évidence les modifications fonctionnelles de la cellule dans un but diagnostic, pronostic ou prédictif de la réponse aux 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, elles peuvent être réalisées sur l'ADN ou sur l'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 colloïdes 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 coïncide 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.

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

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

2- 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.

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

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

5- 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.

6- 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.

7- 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.

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

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

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

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

12- 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.

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

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

15- 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.

16- 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
17- 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.
18- Meyerson M, Harlow E. Identification of G1 kinase activity for cdk6, a novel cyclin D partner. Mol Cell Biol 1994; 14 : 2077-86.
19- Weinberg RA. The retinoblastoma gene and gene product. Cancer Surv 1992; 12 : 43-57.
20- Weinberg R. E2F and cell proliferation : a world turned upside down. Cell 1996; 85 : 457-9.
21- 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
22- Laboisse C. Nouvelle pratique en pathologie. Bulletin de la Division Française de l'AIP 2004, 39 : 4-5
23- Recommandation de bonnes pratiques en Anatomie et cytologie Pathologiques. Saint André JP et al. Ann Pathol 1998 ; 18 : 227-236.
24- JF Emile, E Leteurtre, S Guyyétant. Pathologie général. Edition Elsevier Masson 2007 : 117-177.
25- F. Pedeutour. Chromosome et caryotypes : cytogénétique constitutionnelle et tumorale. Bulletin de la division francaise de l'AIP 2009 ; 49 : 101-107.
26- F. Pedeutour. Cytogénétique moléculaire directe : hybridation in situ en fluorescence. Bulletin de la division francaise de l'AIP 2009 ; 49 : 108-112.
27- 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 destingue 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 apparus les bases méthodologiques de l'épidémiologie moderne où a été définie le concept de survie à 5 et 10 ans et l'épidémiologie analytique qu'a permis de mettre en ouvre les fréquences des cancers (Epidémiologie du cancer en France IGR).

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 certificat 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) 2005-2007 (1), le cancer du sein représente 34,3% des cancers de la femme et le cancer du col vient en 2ème avec 13,3%, de même chez les hommes le cancer du poumon vient en premier, il représente 20,7% de l'ensemble des cancers de l'homme suivi du cancer de la prostate qui représente 10,2%.

b- Incidence:

Elle concerne le nombre de cancers observés chaque année rapporté à 100. 000 habitants, son interet 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 120,7 nouveaux cas par 100. 000 habitants, et de 115,9 chez la femme (1).

Ces chiffres d'incidence sont comparables à ceux observés dans les différents registres du Maghreb (l'incidence est de 1O2,5 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, ansi que l'estimation de la fréquence et l'incidence absolue reste impossible.

B- Etude prospective « de Cohorte »

1- Définition

Etude sur un groupe de sujet sain exposé 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 nécissitant de longue période 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 Asie du Sud est
- 5 à 7 NC/100. 000 Maghreb
- 0. 1à 0. 3 NC/100. 000 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 une 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 36,4, 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 15, 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. Ansi 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 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 en matière de lutte contre les cancers prioritaires 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 telle 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, Edition 2012
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

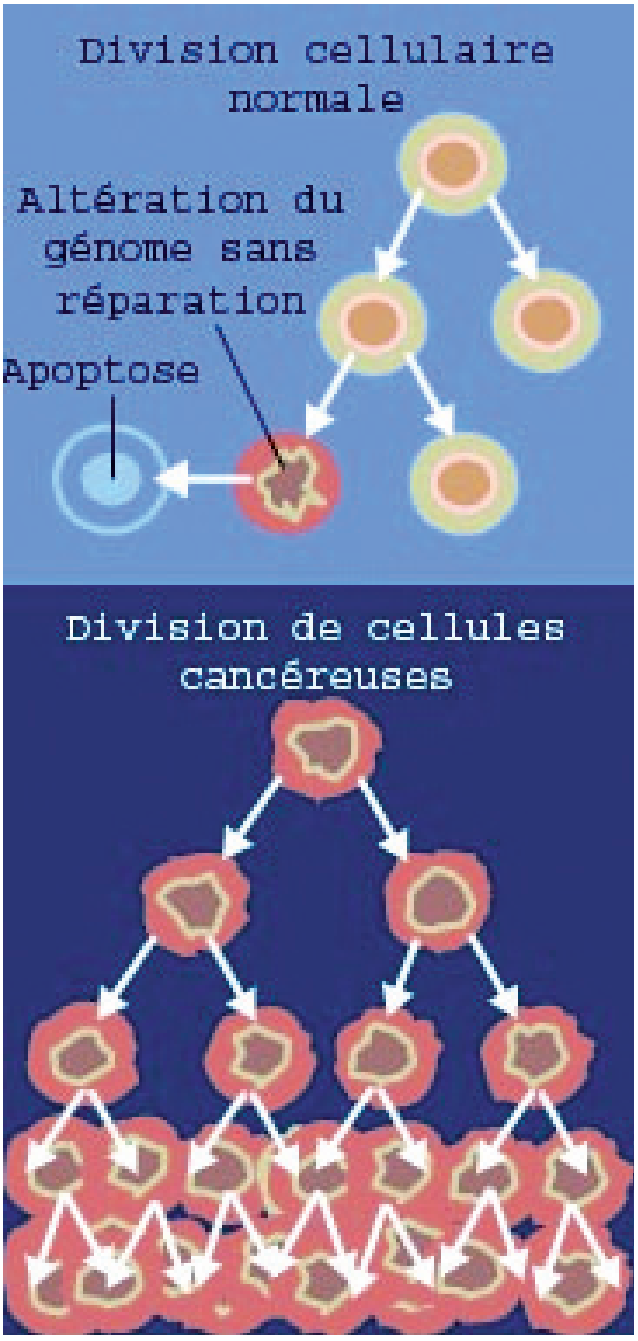
T. Kebdani1, K. Hadadi2, H. Sifat2, H. Chenna1, H. Mansouri2, N. Benjaafar1, B. K. El Gueddari3
1- Service de radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
2- Service de radiothérapie, hopital militaire Mohammed V, Rabat
3- Service de radiothérapie, Hôpital Cheikh Zaied, Rabat

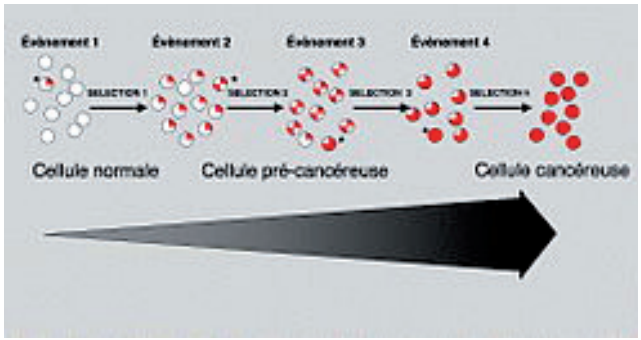
Introduction

- 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 la dernière décennie, 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 :
  - » 6 M de décès chaque année, 12% des décès dans le monde
  - » Le taux de cancer va augmenter de 50% [15 M nouveaux cas en 2020
  - » USA : 2008 : 3900 nouveaux cas/jour, 1500 décès/jour

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)

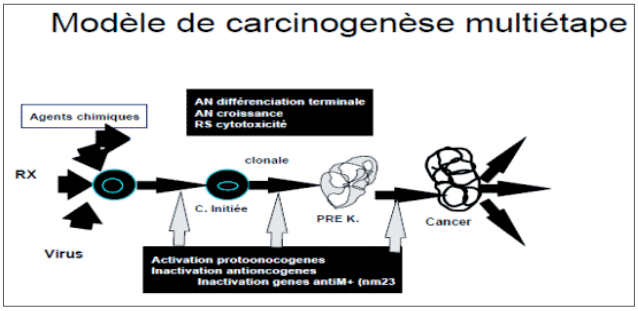
L'initiation : l'ADN est altéré par un cancérogène génotoxique dit initiateur. C'est un phénomène irréversible. Les cellules endommagées (initiées) échappent au contrôle normal de division cellulaire. Les agents génotoxiques initiateurs peuvent être chimiques (les plus nombreux), biologiques (virus,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

2- La promotion : (facteurs endogènes)

La promotion : 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

La progression : étape finale dans le développement d'un cancer qui devient cliniquement détectable.



II- Moyens d'étude chez l'homme

Intérêt d'étudier l'épidémiologie analytique des cancers :

- C'est la mesure chez un individu son 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 exogènes (toxiques et environnementaux)

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

A- Facteurs chimiques :

1- Le tabac :

- C'est le principal cancérogène de l'espèce humaine (30% des cancers dans les pays industrialisés)
- RR = 8-15 chez l'homme
  2-10 chez la femme
- Risque dépend de :
  - » la durée du tabagisme,
  - » l'âge du début,
  - » l'âge de sevrage,
  - » type du tabac,
  - » type d'inhalation
- Les cancers liés au tabac sont :

Le cancer du poumon : Dès les années 30 et même avant :

» 1ères études épidémiologiques :

- en Allemagne
- aux USA : Wynder, Cas-Témoin
- en Grande-Bretagne : Doll et Hill, Cas-Témoin et Cohorte

» Risque fonction de:

- Dose quotidienne : Dose double = risque double
- Durée du tabagisme : Durée double = risque x 20

» Inhalation

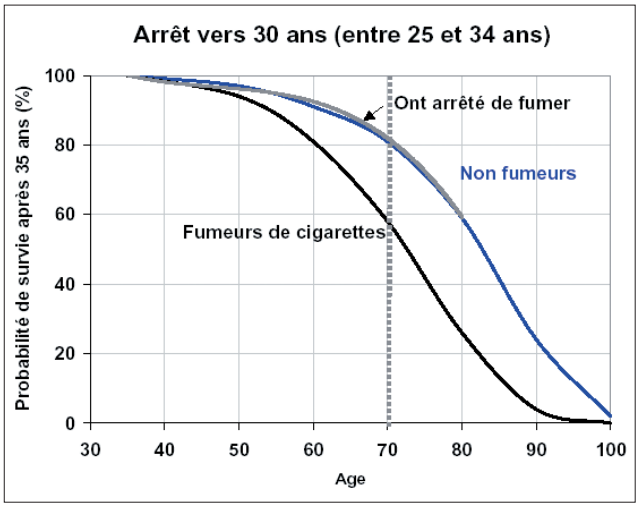
» Type de tabac

- Cigarette : le risque est multiplié par 14 à 25 fois
- Cigare ou pipe : le risque est multiplié par 3
- Cigarette+cigare ou pipe : le risque est multiplié par 7 à 8

» Cigarette filtre : Sans filtre / avec filtre : le risque est multiplié par 2,5

» Tabac : brun / blond : le risque est multiplié par 2

» Interaction avec d'autres facteurs : amiante, radon



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.
- 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 affections cancéreuses ORL.

3- Les habitudes alimentaires

- Rôle mis en évidence par études cas contrôle et cohorte sur populations particulières : migrantes et végétariens.
- Un déséquilibre alimentaire est responsable de nombreuses affections cancéreuses.
- L'influence de l'apport calorique en graisse : incriminé dans cancers du sein, du côlon, de l'endomètre et de la prostate.
- L'obésité semble être un FDR important dans les cancers du côlon chez l'homme et du sein chez la femme.
- 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).
- D'autres agents peuvent être carcinogènes : certains additifs, conservation, coloration…
- Déséquilibre du bilan énergétique :
  - » excès d'apport calorique
    - ♦ Cancer du sein, endomètre, prostate, côlon
  - » Excès des lipides alimentaires totaux : rôle controversé
    - ♦ Cancer colorectal, prostate, sein
  - » Aliments spécifiques :
    - ♦ cancer du nasopharynx, œsophage
- Spécificité alimentation traditionnelle
  - » 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.

4- 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.

Exposition professionnelle	Type de cancer
Amiante	poumon, mésothéliome
Hydrocarbures polycyclique aromatiques goudron de houille & fumée de combustion	Surtout poumon
Chrome (VI)	Essentiellement poumon
Peintures	Poumon
Nickel	Poumon
Benzène	Leucémies
Industrie du caoutchouc	Essentiellement vessie
Silice	Poumon
Amines aromatiques	**Vessie**
Radon	Poumon
Poussière de cuir	Sinus, fosses nasales
Poussière de bois	Sinus, fosses nasales
Cadmium	Poumon
Huiles minérales	Peau

5- Les médicaments

- Les hormones (stéroïdes, oestro-progestatifs dans les trt substitutifs de la ménopause), les agents chimiothérapiques (mutagènes voire cancérigènes à long terme), les immunosuppresseurs (transplantation d'organes, maladies auto-immunes)
- Cancers hormono-dépendants féminins :
  - » sein, endomètre, ovaire
- Cancer du sein :
  - » puberté précoce
  - » nulliparité
  - » âge tardif à la première grossesse
  - » Infertilité
  - » absence d'allaitement
  - » ménopause tardive

6- La pollution atmosphérique

- La plupart des données proviennent d'études écologiques dans lesquelles d'autres différences que la pollution peuvent confondre la comparaison entre les zones étudiées.
- Rôle minime dans la cancérogénèse,
- 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

- Les UV et tumeurs cutanées (dépendent de la longueur d'onde et de la durée d'exposition au soleil), les radiations ionisantes pour les doses supérieures à 1 Gray (à visée thérapeutique, à visée diagnostique, d'origine professionnelle)
- Risque de mélanome lié à l'exposition au soleil ou à l'utilisation d'écran solaire contenant de l'huile de bergamote (photocarcinogène en présence de rayons UV A).
- 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 1898, par l'apparition de cancers cutanés.

Marie Claire Curie et sa fille sont mortes de leucémies induites par les énormes doses d'irradiation reçues par les nombreuses expérimentations qu'elles ont menées sur la radioactivité artificielle.

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

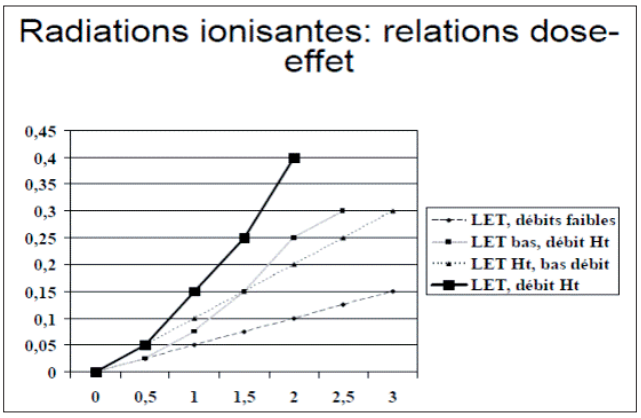
- Les facteurs influençant l'apparition d'une tumeur radio-induite:
  - » Dose: la relation cancer radio-induit et dose n'est pas établie avec précision chez l'homme. Néanmoins, au-delà d'une dose seuil (variable selon les tissus), il semble exister une relation linéaire entre le cancer radio-induit 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 par les rayonnements ionisants:

  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).

- Les rayons ultra-violets :
- L'exposition prolongée au soleil provoque une augmentation des cancers cutanés (carcinome, mélanome) dans les régions fortement exposées au soleil (UV).
- Le risque dépend et augment avec:
  - » La durée de l'exposition

» Les facteurs génétiques (xéroderma pigmentosum).



C- Les agents biologiques

- 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 :

- Cancer du col utérin
- 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
- Difficulté d'assurer une vaccination efficace dans ces conditions
- Rôle dans d'autres cancers

» Virus d'Epstein Barr :

- Rôle majeur dans le lymphome de Burkitt, surtout chez l'enfant en fonction de la géographie
- Rôle dans les cancers du nasopharynx avec des spécificités géographiques
- Rôle de l'âge à la primo-infection et des co-expositions virales ou autres

» Virus des hépatites :

- Rôle majeur dans le cancer du foie en Afrique et en Asie
- Hépatites B et C
- Rôle majeur des hépatites chroniques
- Vaccination existante pour VHB

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.

Mécanismes d'oncogenèse virale : le virus agit par :

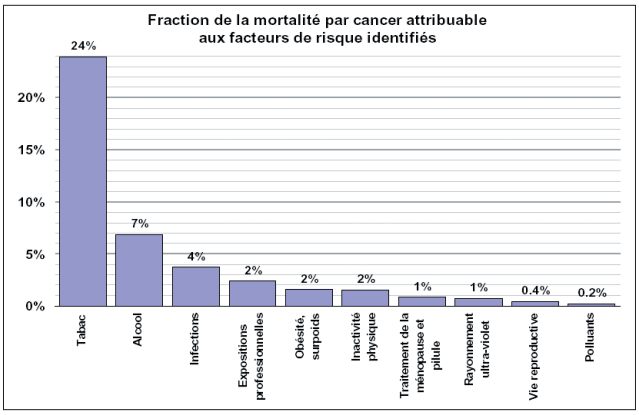
- Modification de la séquence d'un gène ce qui entraîne la production d'une oncoprotéine.
- Insertion d'un gène viral dans le proto-oncogène ou près de lui entraînant son activation.
- Le gène cellulaire est soumis à des activateurs et promoteurs puissants dans le génome viral produit en surplus ou dans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

- Cancer cutané sur cicatrice de brûlure par exemple.



IV- Les facteurs endogènes

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.
- 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) :

» **Cancer du sein :**

Mutation du gènes BRCA 1 dans les cancers familiaux précoces

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

» **Cancer du colon :**

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

» **Prédisposition individuelle :** aberrations 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

» Cancer de la thyroïde : hyperthyréostimulinémie prolongée secondaire à une hypothyroïdie.

» Cancer du sein : terrain d'hyperoestrogénie.

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

Exp : cancer vulvaire.

3- 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.

V- Mécanismes généraux de la prolifération 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 :

- Fabrication d'un gène stimulant hyperactif: 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

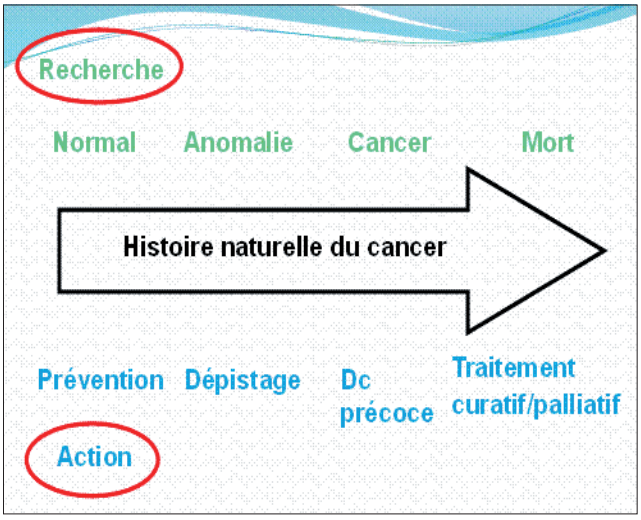
- recherche épidémiologique étiologique

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



VII- 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).

Références

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- V. 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, 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 à 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, 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 mm3.

L'invasion met en jeu plusieurs mécanismes :

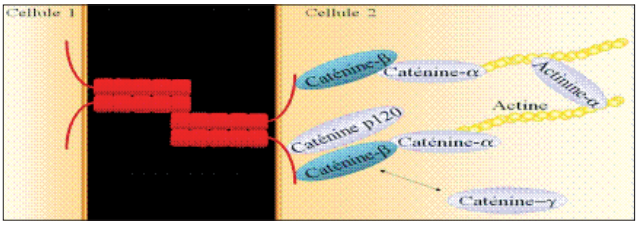
- détachement des cellules tumorales les unes des autres
- attachement aux constituants de la matrice extracellulaire
- dégradation de la matrice extracellulaire
- migration des cellules tumorales

1- Détachement des cellules tumorales les unes des autres : Perte des jonctions intercellulaires

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.

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)

Les intégrines sont une famille de protéines transmembranaires représentées par 18 sous-unités alpha et 8 sous-unités bêtas 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

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

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 des 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 pourrai 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.

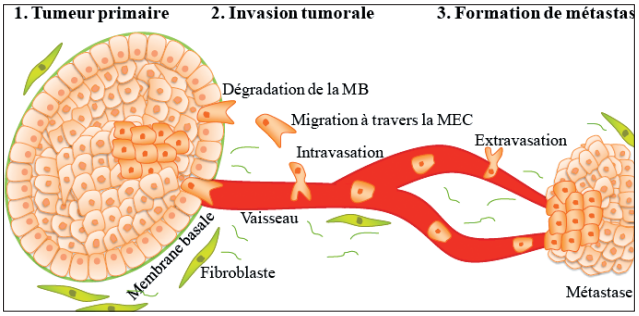


Schéma général de la progression métastatique. (D'après Peinado et al, 2007).

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 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 le cœur droit, les veines sus-hépatiques, 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.

- **Théorie graine-sol (seed and soil hypothesis): Paget1889**

"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)

- **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**

À 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

III- 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 ; les dimensions de la tumeur 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, pendant le même temps d'examen.

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

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

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

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

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

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

Dans l'étude 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'étude 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 péritonéale
- 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, et constitue 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 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 non à petites cellules :** Le Pet-scan intervient de façon fondamentale dans le bilan d'extension des néoplasies pulmonaires, 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

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

» **Cancers 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

» **Cancers 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.

» **Mélanome :** Indication pour la détection des métastases extra ganglionnaires chez les malades avec des stades avancés

» **Cancer du sein :** Indication optionnelle pour les stades localement avancées ou métastatiques lorsque le bilan conventionnel est incertain ou suspect.

» **Cancers colorectaux :** 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.

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 caner. 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

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- Choi J. Imaging of hepatic metastases. Cancer Control 2006; 13 (1): 6–12.
5- Costes V, Guyetant S. (Consulté le 2 février 2012). Histoire naturelle du cancer. Chapitre 9, 2005.
6- Daly-schveitzer N, Cancérologie clinique, Paris, Masson, 1998.
7- 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
8- Gangia A, Imbert JP. (Consulté le 12 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
9- Groheux D, Moretti J. L. Indications TEP-TDM dans le cancer du sein. Réalités en Gynécologie Obstétrique 2009 ; 41 Novembre/Décembre.
10- 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.
11- HAS (Haute Autorité de Santé). L'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégional préthérapeutique du cancer du sein. 2010. www. has-sante. fr
12- Laurent v, Olivier P. Imagerie et TEP scanner dans les cancers du tube digestif. J Radial 2008; 89:413-39.
13- 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.
14- Maunoury C, Halimi P. Imagerie radiologique et TEP scanner dans les cancers ORL. 2008 ; 89 :403-12.
15- Méjean A, Lebret T. Diffusion métastatique, angiogenèse et métastasogenèse. Progrès en urologie 2010 ; 20 Suppl. 1 : 56-60.
16- 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
17- Peinado,H. C. , Portillo,F. & Cano,A. 2004c. Transcriptional regulation of cadherins during development and carcinogenesis. International Journal of Developmental Biology, 48, 365-375.
18- Poupon MF. Biologie des cancers. Paris, Ellipses, 1991, 135-149.
19- Poupon MF. Biologie des métastases des cancers. Bulletin du Cancer 2006; 93:165-74.
20- Poupon MF. La métastase des cancers. Bulletin du Cancer 1995 ; suppl. 2 : 93-100
21- Radvanyi F. Evénement moléculaires impliqués dans le processus métastatique. Progrès en Urologie 2008, Suppl. 7, S167–S172.
22- Scotté F, Colonna P, Andrieu J-M. Cancérologie. Paris, Ellipses, 2002, chapitre 1et2
23- SNM, 18f-fluorodeoxyglucose (FDG) PET and PET/ CT Practice Guidelines in Oncology. A summary of the recommendations and practice guidelines of professional groups. February 2011

Les syndromes paranéoplasiques

N. Bouyahia, S. A. Brahmi, S. Arifi, N. Mellas, O. El Mesbahi
Service d'oncologie médicale. CHU HASSAN II, Fès.

Introduction

Par syndromes paranéoplasiques (SPN), on entend des manifestations hétérogènes occasionnées par des tumeurs qui ne sont dues ni à l'accroissement local des tumeurs ni aux métastases d'une tumeur primaire.

Les syndromes paranéoplasiques peuvent précéder ou apparaître simultanément à la découverte d'une tumeur, ou même persister après la guérison réussie de la tumeur primaire. Le diagnostic d'un syndrome paranéoplasique peut contribuer au diagnostic précoce d'un cancer.

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.

Les syndromes paranéoplasiques peuvent être compris comme manifestation à distance des tumeurs dues à la sécrétion de différents médiateurs, mais le mécanisme d'action demeure cependant obscur dans un grand nombre de cas.

Le mécanisme d'action par la sécrétion d'hormones ou de substances hormonoïdes est le mieux étudié, car fréquent, comme par exemple la sécrétion ectopique d'ACTH par le cancer bronchique à petites cellules ou la sécrétion de peptides n'étant pas sécrétés par une personne saine (par exemple PTH-related protein). Il existe par ailleurs des mécanismes d'action dus à la sécrétion d'immunoglobulines, de cytokines, d'auto-anticorps, et au blocage compétitif des hormones normales. Quelques manifestations choisies vont être détaillées ci-dessous (Tableau I) [3].

SPN cutané
SPN hématologiques
SPN rénaux
SPN neurologiques
SPN endocronologiques
SPN endocrinologiques
SPN vasculaires / SPN rhumatologiques
SPN divers (p. ex. fièvre, ostéoarthropathie)

Tableau I : Tableau récapitulatif des organes ou systèmes d'organes le plus souvent touchés par des paranéoplasies [3].

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. Il est donc stimulant pour la recherche d'essayer de mieux comprendre la genèse des manifestations pathologiques constatées dans l'espoir d'avoir de retombées thérapeutiques efficaces [4].

I- Syndromes paranéoplasiques neurologiques

Les SPN neurologiques au sens strict sont présents dans environ 4–5% des patients oncologiques. Ils peuvent atteindre aussi bien le cerveau/cervelet, la moelle, le système nerveux périphérique que les muscles ou la jonction neuromusculaire [5].

Les mécanismes auto-immuns jouent un rôle physiopathologique important, tels qu'ils ont pu être mis en évidence lors de myasthénie grave et lors de syndrome de Lambert-Eaton. Les SPN doivent être distingués des symptômes neurologiques dus aux métastases et aux suites de traitement ainsi que des infections et de la coagulopathie [5, 6].

A- Syndrome de Lambert-Eaton

Le syndrome de Lambert-Eaton fait partie des SPN les plus fréquents. On estime qu'environ 2-3% des patients souffrant de cancer bronchique à petites cellules en sont touchés, les hommes plus fréquemment que les femmes [5, 7]. Le syndrome de Lambert-Eaton apparaît cependant dans un grand pourcentage en dehors de tout contexte néoplasique.

Son mécanisme physiopathologique s'explique par l'inhibition pré-synaptique par des anticorps de la libération d'acétylcholine contrôlée par les canaux calciques. Le tableau clinique comporte une fatigue générale, des myalgies et une faiblesse musculaire, particulièrement des membres inférieurs, une ptose et une dysrégulation neurovégétative (par ex. sécheresse de bouche).

Contrairement à la myasthénie grave, le traitement d'épreuve avec Tensilon® (edrophonium chlorure) reste sans effet. Sur le plan des examens de laboratoire, des anticorps anti- VGCC (anti-voltage-gated calcium channel) peuvent être mis en évidence chez 85% des patients, comme occasionnellement des anticorps anti-Hu.

Sur le plan thérapeutique, les immunosuppresseurs peuvent être prescrits, de même que l'hydrochloride de guanidine et la Diaminopyridine 3,4 qui entraînent un prolongement des potentiels présynaptiques.

B- Myasthénie grave

La myasthénie grave est un autre SPN influençant la transmission neuromusculaire. Elle n'apparaît pas seulement en association avec les thymomes malins, mais aussi lors d'hyperplasie du thymus, de thymomes bénins, dans le cadre d'une thyréotoxicose, ou d'une arthrite rhumatoïde.

Contrairement au syndrome de Lambert-Eaton, une myasthénie à l'effort apparaît lors des stimulations répétées, avec diplopie, et troubles de déglutition qui s'améliorent rapidement au traitement d'épreuve d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels le Tensilon® (edrophonium chlorure).

La plasmaphérèse et les anticorps bloquants fortement les récepteurs d'acétylcholine post synaptiques peuvent être mis en évidence dans le sérum (eg, 0. 4 g/kg/j sur cinq jours). Les inhibiteurs de la cholinestérase telles la pyrostigmine et la néostigmine sont un traitement efficace.

C- Neuropathies paranéoplasiques

La manifestation paranéoplasique neurologique la plus fréquente est la polyneuropathie sensitivomotrice. Malgré sa fréquence, ses mécanismes physiopathologiques demeurent obscurs. Des réactions immunologiques et des vascularites sont postulées.

1- Neuropathie sensitivomotrice

Elles se rencontrent lors de différentes tumeurs solides et hématologiques. L'étiologie physiopathologique et les symptômes sont dus à une dégénérescence tant des axones que de la myéline.

2- Neuropathie sensitive subaiguë (Syndrome de Denny-Brown)

Typique d'un cancer bronchique à petites cellules, elle évolue progressivement sur plusieurs semaines et mois sous forme de paresthésies principalement distales, de douleurs, de sensibilité profonde diminuée et de dysfonctions autonomes précoces. Elle s'explique physiopathologiquement par une inflammation ganglionnaire suivie secondairement par une dégénération axonale. Des anticorps anti-Hu peuvent être mis en évidence [8].

D- Dégénération subaiguë cortico-cérébelleuse

Les patients avec atteinte cérébelleuse dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique se font remarquer par une ataxie progressive et occasionnellement par une dysarthrie, diplopie, vertiges et nystagmus. Une perte des cellules de Purkinje est mise en évidence sur le plan histologique.

Ce SPN est plus souvent associé aux tumeurs gynécologiques et les cancers bronchiques à petites cellules. Un grand nombre d'anticorps a pu être mis en évidence jusqu'à ce jour, entre autres Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-Trund Anti-VGCC (les trois premières abréviations se réfèrent aux initiales des premiers patients).

Dans la pratique, il faut rechercher une néoplasie lors d'une apparition récente d'une ataxie non familiale et après avoir exclu les étiologies toxiques et infectieuses. Une dégénérescence cérébelleuse avec la mise en évidence d'anticorps Anti-Yo est surtout associée à des cancers ovariens et mammaires, tandis que les anticorps Anti-Tr sont surtout associés à une dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique dans le cadre d'une maladie d'Hodgkin [9].

Les options thérapeutiques comprennent les traitements stéroïdiens à hautes doses, les

immunoglobulines et l'azathioprine, les résultats sont cependant décevants particulièrement chez les patients avec une atteinte avancée [10]. On renoncera ici à la description d'autres syndromes paranéoplasiques neurologiques plus rares, tels que le syndrome de l'homme raide ou de l'encéphalomyélite paranéoplasique (< 1% des cas).

II- 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 [3].

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) [3].

A- Glomérulonéphrites paranéoplasiques

Les glomérulonéphrites paranéoplasiques correspondent histologiquement en premier lieu à une glomérulonéphrite membraneuse et se manifestent cliniquement par une protéinurie.

Les tumeurs les plus souvent associées à une glomérulonéphrite membraneuse sont le carcinome bronchique et les tumeurs gastro-intestinales. L'exception est présentée par une glomérulonéphrite à minimal change, apparaissant comme syndrome paranéoplasique surtout lors de la maladie d'Hodgkin et chez un collectif de patients plus jeunes [11].

D'autres manifestations paranéoplasiques observées sont les protéinuries dues aux dépôts amyloïdes lors de syndrome néphrotique et les néphropathies à IgA.

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 [12].

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.

La prévalence de l'atteinte rénale au cours des cancers a été analysée dans des séries autopsiques et cliniques. Dans les premières, des dépôts mésangiaux et sous-endothéliaux d'immunoglobulines sont observés chez 17 à 55% des patients [13,1 4]. Il faut cependant noter que l'état des glomérules au microscope optique est soit normal, soit discrètement altéré (hypertrophie mésangiale) et que les dépôts ne sont pas extra membraneux.

Dans les séries cliniques [15, 16], la prévalence de l'atteinte rénale est plus faible. Une protéinurie supérieure à 0,1 g/l et une hématurie ont été détectées respectivement chez 10 et 7% des 600 malades atteints de cancer bronchique [16]. Une protéinurie supérieure à 0,1 g/24 h a été mise en évidence chez 8% des 529 cancéreux de la série de Sawyer [15].

Tableau II : Prévalence des cancers et des hémopathies dans les étiologies des glomérulopathies

Syndromes ou lésions	Prévalence des cancers (%)	Auteurs (réf.)
Syndrome néphrotique	1,9 - 10,9	Lee (1) Zech (7)
Glomérulopathie extramembraneuse	7 22 (> 60 ans)	Cahen (8) Zech (7)
Glomérulopathie extracapillaire	7	Whitwarth (9)
Néphropathie à IgA	3	Mustanen (10)

Cependant, le pourcentage des signes d'atteinte rénale dans ces études surestime la prévalence réelle des glomérulopathies paranéoplasiques pour au moins trois raisons :

le seuil de protéinurie est faible, de l'ordre de la protéinurie physiologique ;

l'hématurie a été recherchée à la bandelette et n'a pas été quantifiée ;

les glomérulopathies paranéoplasiques sont loin de résumer les atteintes rénales associées aux cancers.

Réciproquement, la prévalence des cancers dans les étiologies des glomérulopathies est plus facile à établir (Tableau II) [17]. Elle est de 8 à 11% dans les syndromes néphrotiques et elle dépend du type histologique et de l'âge, atteignant 22% chez les malades de plus de 60 ans présentant une glomérulopathie extra membraneuse [18].

1- Glomérulopathies et tumeurs solides

Tableau III: Prévalence des glomérulopathies extramembraneuses et des types de cancers dans les séries de glomérulopathies paranéoplasiques (hémopathies exclues), en% [17].

	Eagen (2) (n=67)	Mignon (11) (n=37)	Pai (12) (n=16)
Glomérulopathie extramembraneuse	69	68	44
Cancers du pumon	49	43	50
Cancers digestifs	23	11	25
Cancers mammaires	3,4	8	6
Cancers du rein	5,6	11	6
Cancers de la prostate	-	5	6
Cancers ORL	7	8	-
Autres cancers	12	12	6
	-		

Le tableau III [17], qui reprend les données de trois séries représentatives [19-21], indique les caractéristiques épidémiologiques des glomérulopathies associées aux tumeurs solides. La néphropathie la plus fréquemment retrouvée est la glomérulopathie extra membraneuse. Les néoplasies associées à une glomérulopathie sont principalement d'origine broncho-pulmonaire et digestive.

2- Glomérulopathie extra membraneuse paranéoplasique : un concept discuté

En raison de l'incidence élevée et croissante des cancers dans les pays industrialisés, de celle relativement forte pour une néphropathie, de la glomérulopathie extra membraneuse après 60 ans (2,8/105 hab. /an, 50% des malades néphrotiques) et de la multiplicité des causes potentielles de glomérulopathie extra membraneuse, il est nécessaire de s'interroger sur le caractère paranéoplasique de cette néphropathie chez un malade atteint d'un cancer. En théorie, trois critères doivent être réunis pour établir avec certitude le caractère paranéoplasique de l'atteinte rénale. En pratique, ces critères sont rarement réunis ou sont discutables. La régression clinique est peu fréquemment observée car le cancer est souvent trop évolué pour permettre une exérèse carcinologique satisfaisante. En cas de régression clinique (rémission complète du syndrome néphrotique), il n'y a généralement pas de contrôle histologique de la rémission pour des raisons éthiques, ce qui ne permet pas d'exclure une disparition spontanée du syndrome néphrotique alors que les lésions glomérulaires persistent. La rechute rénale n'accompagne pas systématiquement la rechute carcinologique éventuelle. Enfin, les observations au cours desquelles des complexes immuns tumoraux sont mis en évidence dans les glomérules restent exceptionnelles. Ainsi, certains auteurs [22] ont-ils discuté l'existence même des glomérulopathies paranéoplasiques au cours des tumeurs solides non hématologiques.

Dans le cas où le caractère paranéoplasique de la glomérulopathie extra membraneuse est vraisemblable, celle-ci présente peu d'originalité clinico-biologique par rapport aux formes idiopathiques en dehors d'une très nette prédominance masculine, d'un âge moyen supérieur à 50 ans et de la quasi-constance du syndrome néphrotique lors du diagnostic.

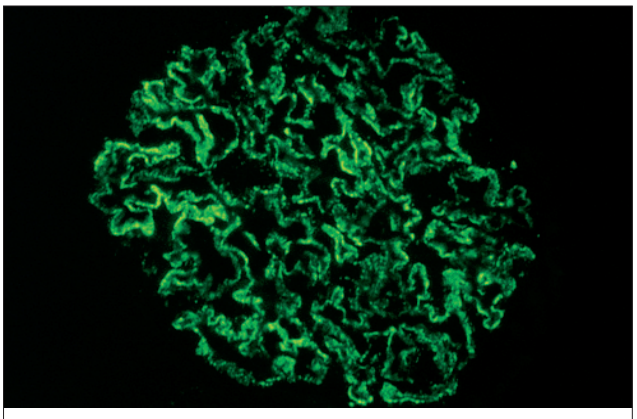


Figure 1 : Dépôts glomérulaires extra membraneux d'IgG chez un homme de 49 ans atteint d'un cancer bronchique épidermoïde [17].

Habituellement, sa découverte accompagne ou précède de quelques mois celle du cancer; très rarement, elle apparaît chez un patient atteint d'une néoplasie connue depuis parfois plusieurs années, voire lors de l'émergence de métastases. Les lésions histologiques du rein sont celles observées habituellement dans les glomérulopathies extra membraneuses et sont de sévérité variable. Les dépôts

extra membraneux observés en immunofluorescence n'ont pas d'originalité (figure 1) [17].

Certains auteurs ont souligné la présence de nombreux polynucléaires dans les anses capillaires, parfois associés à des thrombus hyalins intra vasculaires chez quelques patients, en dehors de toute thrombose des veines rénales [20]. En pratique, la survenue d'une glomérulopathie extra membraneuse après 50 ans doit inciter à rechercher une étiologie néoplasique. Toutefois, les investigations doivent être guidées par la détection de facteurs de risque et d'antécédents familiaux de cancers (digestifs, mammaires), par l'interrogatoire, par la découverte d'anomalies lors de l'examen clinique ou d'explorations para cliniques simples (radiographie de thorax, numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, bilan hépatique). Une fibroscopie bronchique ou des explorations digestives endoscopiques ne sont effectuées qu'en présence de signes d'appel. Enfin, les patients atteints d'une glomérulopathie extra membraneuse doivent bénéficier d'une surveillance clinique régulière.

3- Autres néphropathies glomérulaires paranéoplasiques

Tableau IV : Autres atteintes glomérulaires associées aux tumeurs solides [17]

Type histologique	Cancer	Particularités
Lesion glomérulaire minimes	Rein, Prostate, Côlon, Pancréasn Poumon, Mésothéliome, Sarcome	Syndrome néphrotique
Glomérulopathie à IgA	Langue, Nasopharynx, Pancréas, Bronche	Nécrose cutanée, âge > 60 ans
Glomérulopathie extracapillaire	Côlon, Sein, Prostate, Bronche, Larynx	3 observations avec c-ANCA (Edgar 14)
Glomérulopathies	Mélanome, Wilms	

Les glomérulopathies extramembraneuses ne sont pas les seules variétés histologiques de glomérulopathies paranéoplasiques (Tableau IV) [17]. Les glomérulonéphrites à dépôts d'IgA méritent une mention particulière, surtout quand elles s'intègrent dans le cadre d'un purpura rhumatoïde. Ce dernier est insolite par sa survenue après 60 ans et par le caractère parfois franchement nécrotique des lésions cutanées en l'absence de cryoglobuline. L'apparition d'une glomérulonéphrite à dépôts d'IgA après l'âge de 60 ans (Figure 2) [17] doit impérativement faire rechercher une tumeur solide, notamment des voies aériennes supérieures et du poumon [23].

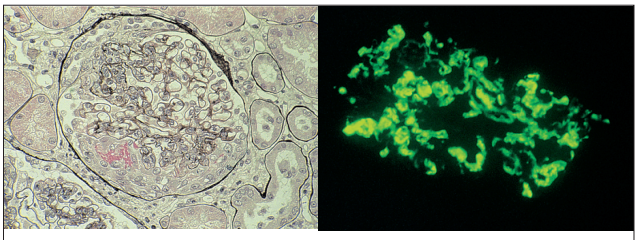


Figure 2 : Chez un homme de 57 ans atteint d'un cancer épidermoïde du plancher de la bouche, lésions de glomérulonéphrite proliférative endocapillaire et extracapillaire (A) avec importants dépôts mésangiaux d'IgA à l'examen en immunofluorescence (B). Tableau clinique de purpura rhumatoïd [17].

Plusieurs observations de glomérulonéphrites extra capillaires ont été publiées [24, 25]. Les patients présentent alors un tableau d'insuffisance rénale rapidement progressive, avec hématurie, le syndrome néphrotique étant inconstant. Dans une série de 7 patients, Biava [25] rapporte une amélioration du tableau néphrologique chez 3 patients après traitement chirurgical et/ou radiothérapique de la tumeur. Les trois observations avec anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles de type cytoplasmique (c-ANCA) [26] sont intéressantes car elles suggèrent le caractère paranéoplasique de certaines vascularites avec atteinte glomérulaire nécrosante. Les néphropathies à lésions glomérulaires minimes et les glomérulonéphrites membrano-prolifératives paranéoplasiques sont habituellement associées à des hémopathies malignes et compliquent exceptionnellement des néoplasies viscérales [27].

Enfin, les amyloses associées aux tumeurs solides méritent une discussion particulière. Une amylose de type AA complique en moyenne 3% des carcinomes à cellules claires du rein [28]. Sa distribution est systémique avec atteinte essentiellement hépatosplénique et rénale, responsable d'un

syndrome néphrotique. La production d'interleukine 6 (IL6, cytokine pro-inflammatoire) par les cellules tumorales pourrait expliquer la fréquence des signes généraux, tels que l'hyperthermie, et du syndrome inflammatoire biologique observés dans cette tumeur. Ainsi, l'amylose de type AA pourrait s'intégrer dans le cadre de ce syndrome inflammatoire persistant avec production accrue de la protéine précurseur SAA. De même, l'IL6 est un facteur de croissance plasmocytaire, ce qui pourrait expliquer les deux observations d'amylose AL avec atteinte neurologique périphérique compliquant un cancer du rein. Dans quelques observations privilégiées, l'amylose AA régresse après exérèse de la tumeur rénale.

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

Ce syndrome apparaissant dans différentes maladies du SNC, pulmonaires, endocrinologiques, pouvant être induit par des médicaments, peut également apparaître en tant que syndrome paranéoplasique. Il est caractérisé par une hyponatrémie, parfois une hyperglycémie, et par une osmolarité sérique abaissée et une osmolarité urinaire élevée.

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, 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.

C- Syndrome de Stauffer

Le syndrome de Stauffer apparaît chez environ 15% des patients avec un hypernéphrome. Cette dysfonction hépatique paranéoplasique n'a pour l'instant été décrite qu'en rapport avec les hypernéphromes, et avec un cas unique de Leiomyosarcome [29].

Il est caractérisé par une élévation des phosphatases alcalines et des alpha globulines, tandis que le temps de prothrombine et l'albumine sont abaissés et en l'absence de métastases hépatiques.

III- Syndromes paranéoplasiques endocrinologiques

Ce groupe de SPN est certainement le plus fréquemment observé en pratique, comme par ex. les hypercalcémies paranéoplasiques, qui forment environ 40% des hypercalcémies.

Trois groupes d'hormones sont sécrétés: les hormones stéroïdiennes, les monoamines, les hormones peptidiques/protéiniques. Les syndromes paranéoplasiques sont principalement constitués par des hormones peptidiques et protéiniques. Souvent les polypeptides sécrétés par les cellules non endocriniennes diffèrent des hormones normales dans leur structure chimique, ce dont il faut parfois tenir compte pour le diagnostic (par ex. PTHrP, Parathormon-related Peptide). Cette activité hormonale parfois altérée des peptides circulants explique aussi pourquoi les patients restent souvent asymptomatiques ou oligosymptomatiques.

A- Hypercalcémie paranéoplasique

Une hypercalcémie est présente chez environ 10% des patients souffrant de cancer bronchique, le plus souvent lors de cancers épithéliaux. Une hypercalcémie peut aussi être présente lors de cancer mammaire, pancréatique ou lors d'hypernéphrome. Une hypercalcémie peut être présente en l'absence de métastases osseuses, car l'hypercalcémie peut être due non seulement à la destruction osseuse directe par les métastases, mais aussi à d'autres mécanismes. Un de ces mécanismes est la formation ectopique d'une peptide parente de la parathormone (PTHrP).

La PTHrP n'est pas sécrétée par des personnes en bonne santé, mais peut être mise en évidence chez 80% des hypercalcémies paranéoplasiques. De plus, certaines cellules tumorales sont capables d'accélérer la résorption osseuse locale au moyen de substances activant les ostéoclastes. Différentes cytokines semblent jouer un rôle important dans ce contexte (par ex. lors de myélome multiple et lors de cancer du sein).

Il semble, d'après les études récentes, que les interactions entre les ostéoblastes/cellules stroma et les ostéoclastes jouent un rôle essentiel dans la genèse de l'ostéoporose, de l'ostéopétrose et des métastases osseuses. Des facteurs majeurs impliqués ont pu être identifiés, entre autres exemples l'ostéoprotégerine, une protéine inhibant les ostéoclastes et le ligand d'ostéoprotégerine, une cytokine stimulant l'activité des ostéoclastes. Des taux plus ou moins élevés d'ostéoprotégerine ont pu

être mis en évidence lors de différentes tumeurs. Une connaissance plus précise de ces mécanismes devrait ouvrir de nouvelles modalités thérapeutiques pour le traitement des différentes maladies du métabolisme osseux [30].

Le tableau clinique de l'hypercalcémie comprend les symptômes nausées et vomissements, faiblesse musculaire, fatigue, constipation, polyurie, état confusionnel et coma. Des infusions de 3–4 litres de NaCl et la prescription simultanée de furosémide peuvent contenir les cas d'hypercalcémie modérée. Des biphosphonates peuvent être en plus administrés à intervalle régulier. La calcitonine peut être, selon les cas, recommandée pour une correction rapide de l'hypercalcémie. Les stéroïdes semblent surtout freiner la production de cytokines activant les ostéoclastes et l'ensemble des travaux récents permet d'envisager une nouvelle approche thérapeutique par l'utilisation d'inhibiteurs de RANKL.

B- Syndrome de Cushing paranéoplasique

Le syndrome de Cushing paranéoplasique est dû à la production ectopique d'ACTH. Ce phénomène se rencontre le plus souvent lors de cancer bronchique à petites cellules, mais peut aussi survenir avec d'autres tumeurs comme par ex. le cancer du pancréas, le cancer thyroïdien médullaire, le Corticosurrénalome et le cancer du thymus. Un syndrome de Cushing sur quatre est d'origine paranéoplasique [2].

Les syndromes de Cushing sont des pathologies rares dont le diagnostic peut se révéler délicat. Les principales difficultés diagnostiques résident dans l'existence de tableaux clinico-biologiques mimant le syndrome de Cushing (pseudo-Cushing) et dans le diagnostic différentiel des deux formes de syndromes de Cushing ACTH-dépendants [31].

Sur le plan diagnostique, on peut remarquer que le taux d'ACTH est souvent plus élevé (souvent >200 pg/ml) lors de syndrome de Cushing paranéoplasique que lors de syndrome de Cushing d'origine hypophysaire [32].

D'autres syndromes paranéoplasiques endocrinologiques identifiés sont la gynécomastie (surtout lors de tumeurs testiculaires, de cancer bronchique, de cancer carcinoïde des poumons et de tumeurs digestives), l'acromégalie et les hypoglycémies indépendantes des cellules d'îlots, apparaissant principalement chez les patients avec des sarcomes volumineux.

IV- Syndromes paranéoplasiques cutanés

Une trentaine de différents SPN cutanés ont été reconnus à ce jour [33]. Il faut clairement faire la distinction entre des syndromes paranéoplasiques cutanés et les métastases cutanées ou l'infiltration locale d'une tumeur primaire. Les critères suivant doivent être remplis d'après Curth [34] pour que l'on puisse parler de SPN cutané:

- Apparition simultanée d'une tumeur et de la manifestation cutanée.
- Evolution parallèle de la tumeur et du SPN cutané.
- Un SPN spécifique est associé à une tumeur spécifique.
- L'association entre la tumeur et le SPN cutané est statistiquement significative.

Mais il existe cependant des cas décrits dans la littérature où la corrélation temporelle diffère de cette simultanéité postulée.

A- Acanthosis nigricans

Ce syndrome peut survenir comme tableau clinique autonome chez des patients souffrant d'obésité ou d'endocrinopathie (par ex. ovaires polykystiques) ou survenir en tant que syndrome paranéoplasique. 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.

Contrairement aux formes bénignes d'acanthose, les acanthoses paranéoplasiques touchent fréquemment aussi les surfaces de flexion des doigts et des orteils, ainsi que la plante des pieds et les paumes des mains.

L'acanthosis nigricans comme syndrome paranéoplasique touche surtout les adultes, la tumeur primaire est abdominale dans 80–90% des cas, et dans 60% des cas il s'agit d'un cancer gastrique [35]. L'acanthosis nigricans peut être aussi associée entre autres aux cancers de l'utérus, du foie, de la prostate, des ovaires.

La manifestation cutanée est synchrone à l'apparition de la tumeur dans 60% des cas, mais elle peut apparaître bien avant ou bien après le diagnostic de la tumeur. Une tumeur primaire doit être particulièrement recherchée lors d'apparition d'acanthosis nigricans chez un adulte jeune et mince.

Le principe thérapeutique consiste dans le traitement de la tumeur primaire. Un traitement symptomatique topique local ou systémique peut soulager le prurit [3].

B- Ichtyose acquise

Une ichtyose acquise peut être un syndrome paranéoplasique. Elle est souvent associée à un lymphome non-hodgkinien ou à d'autres néoplasies. Il faut la distinguer d'une xérodermie. Le traitement symptomatique consiste en pommade grasse et éventuellement kératolytique. Les savons sont à éviter.

C- Dermatomyosite

Le tableau clinique est caractérisé par un exanthème lilas localisé avant tout aux paupières, sur le nez, les joues, le front, le thorax, les coudes, les genoux et péri-unguéal. Une dermatomyosite (DM) est, chez près de 50% des patients adultes de plus de 40 ans, associée à une tumeur, principalement le cancer bronchique ou une tumeur gynécologique. Une tumeur doit être exclue lors d'apparition d'une dermatomyosite nouvelle chez un adulte, mais les investigations sont souvent rendues difficiles par le fait qu'une tumeur primaire n'est souvent pas encore décelable au moment des manifestations cutanées (Deux examens complémentaires, en dehors de la biopsie, sont particulièrement utiles : l'imagerie IRM musculaire révélant des aspects inflammatoires et la détection d'anticorps spécifiques anti-Mi-1 et 2 + caractéristiques histologiques et physiopathologiques : infiltrats lymphocytaires B et CD4 péri vasculaires et dépôt de complément à l'origine d'une vasculopathie d'origine humorale). L'expression par les myocytes des antigènes HLA de classe I et la production de cytokines jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie [36].

Une association entre DM et pathologie tumorale est retrouvée dans 20 à 30 % des cas [37, 38]. Elle est plus fréquente après 40 ans. Il n'a pas été démontré que les syndromes de chevauchement et les DM de l'enfant avaient une signification néoplasique (même si quelques observations de DM avec cancer chez l'adolescent ont été publiées). La DM précède l'apparition du cancer dans 70 % des cas. Le délai moyen entre la survenue des 2 affections est le plus souvent inférieur à 1 an. Les cancers mammaires, utérins et ovariens chez la femme, et les tumeurs épithéliales bronchiques, prostatiques et digestives chez l'homme prédominent. L'absence fréquente de parallélisme évolutif entre les pathologies musculaire et tumorale ne permet pas de considérer les myosites comme des syndromes paranéoplasiques. Le cancer représente la première cause de décès des DM de l'adulte, imposant une enquête étiologique exhaustive devant la découverte d'une myosite après 40 ans [39]. Ce bilan comporte dans tous les cas un examen clinique complet comprenant un examen gynécologique et un toucher rectal, les examens biologiques et hématologiques habituels, une radiographie thoracique, associée à une mammographie et une échographie abdomino-pelvienne (et endovaginale) chez la femme de plus de 40 ans.

Le dosage de certains marqueurs sérologiques tumoraux, notamment CA 125, peut être utile. D'autres investigations pourront se discuter en fonction de points d'appel éventuels. L'existence d'une dysphagie devra nécessairement faire pratiquer une fibroscopie œsogastrique avant d'attribuer ce symptôme à la myosite.

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 [40, 41]. 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. Leur tolérance est excellente, mais leur prescription doit être réfléchie compte tenu de l'origine biologique humaine des IgIV et de leur coût. L'amélioration clinique des DM sous IgIV s'accompagne d'une réduction des dépôts intravasculaires du C5bC9, de l'expression du CMH I par les myocytes et d'une augmentation de la densité vasculaire aux biopsies réalisées après IgIV [42, 43]. L'efficacité des IgIV semble moindre en première intention. L'intérêt des IgIV a également été mis en évidence dans les complications cutanées sévères des DM.

D- Le syndrome de Sweet

Cette dermatose accompagnée de températures élevées et d'un syndrome de laboratoire inflammatoire est caractérisée par des papules douloureuses bleu-rouge ou des nodules principalement au niveau des extrémités supérieures (Figure 3) [3]. S'il est paranéoplasique, ce syndrome est le plus souvent associé 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. Elle peut être traitée par des stéroïdes, par ex. 60 mg de prédnisone comme dose initiale, puis en dose décroissante sur quelques semaines.



Figure 3 : Sweet-Syndrom [3]

Bien que le syndrome de Sweet puisse aussi survenir dans le cadre de maladies immunologiques et infectieuses ou être associé à la prescription de certains médicaments, il convient de le considérer d'abord comme l'expression d'un syndrome paranéoplasique. Dans une étude publiée par Bourke et al. 18% des patients souffrant d'un syndrome de Sweet avaient un cancer invasif ou in-situ [44].

V- Syndromes paranéoplasiques hématologiques

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. Ces différents mécanismes ne correspondent pas à la définition d'un syndrome paranéoplasique.

Mais la suppression de l'érythropoïèse par la tumeur correspond à un réel syndrome paranéoplasique. L'anémie lors de maladie chronique correspond à une anémie normochrome, normocytaire et hyporégénérative avec un taux sérique ferrique diminué et saturation de la transferrine avec un taux sérique de ferritine normal ou même augmenté. Différents mécanismes ont été postulés pour cette anémie modulée par des cytokines. Il s'agit d'une part de l'effet myélosuppresseur des TNF (tumor necrosis factor), interféron et interleukine-1. Ceux-ci peuvent diminuer la formation d'érythropoïétine induite par l'hypoxie. D'autre part, la demi-vie des érythrocytes est diminuée par ces cytokines.

Une érythrocytose peut survenir en raison de la production ectopique d'érythropoïétine lors d'hypernéphrome, mais également aussi lors d'hépatome et d'hémangioblastome cérébelleux. En plus de la formation accrue d'érythropoïétine, une diminution du catabolisme de cette hormone est également discutée, dont le mécanisme reste obscur [32].

Une leucocytose sans déviation gauche apparaît chez un tiers des patients souffrant de tumeurs solides. Les patients souffrant de cancer bronchique ou de tumeurs digestives 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. Le traitement est celui de la tumeur primaire.

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 50 000 Lc/ml, d'autres en font dépendre de la proportion de blastes.

Ce tableau peut être déclenché par des infections, des intoxications, des hémorragies/hémolyses sévères ou aussi par des tumeurs malignes. 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 [45].

Une thrombocytose peut survenir surtout lors de cancer bronchique ou lors de tumeurs gastro-intestinales. On postule une médiation par l'interleukine-6 et de thrombopoïétine [46].

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.

Les thromboses veineuses et des troubles de coagulation intra vasculaires disséminés peuvent survenir au cours d'une maladie tumorale et même la précéder. Les patients immobilisés pendant une chimiothérapie sont particulièrement exposés, de même ceux souffrant d'hypernéphrome ou de cancer pancréatique. Des thrombophlébites mouvantes et récidivantes (Syndrome de Trousseau) sont classiquement décrites lors de cancer du pancréas.

Des thromboses peuvent être vérifiées à l'autopsie chez 20 à 50% des patients avec des tumeurs métastasiques, une thrombose et/ou une hémorragie sont cliniquement décelables dans 5 à 15% des cas [47].

Les patients présentant une thrombose idiopathique (c'est-à-dire sans facteur de risque) développeront d'après la littérature une tumeur au cours de l'évolution jusque dans 7,6% des cas, ce taux augmente même à 17% lors de thromboses récidivantes [48]. Dans d'autres études prospectives, une tumeur a même pu être décelée dans 19% des cas de patients sans facteurs de risques pour un épisode thromboembolique présentant une thrombose veineuse profonde idiopathique [49]. La question de savoir quels examens doivent être effectués lors d'un premier épisode de thrombose idiopathique (en dehors d'une anamnèse exacte, un examen physique soigné, une radio des poumons, une formule sanguine, les tests hépatiques, un contrôle de la fonction rénale et des électrolytes) n'a pas encore reçu de réponse définitive.

Indépendamment d'une éventuelle tendance connue aux thromboses, une maladie tumorale doit être exclue lors d'une récidive de thrombose (et particulièrement si elle survient malgré une anti coagulation correctement prescrite).

VI- Syndromes paranéoplasiques vasculaires et rhumatologiques

En plus de l'ostéoarthropathie hypertrophique déjà mentionnée, une polyarthrite asymétrique paranéoplasique peut survenir par ex. lors de cancer mammaire. 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. Les examens de laboratoire montrent 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 permet de guérir le tableau clinique.

Le syndrome de Sjögren est par ex. 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 [50]. 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 gammopathie 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 [50]. 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.

Conclusion

Les syndromes paranéoplasiques peuvent précéder, apparaître simultanément ou après la découverte et le traitement d'une tumeur [3].

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 [3].

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 [4].

Références

1- Reinhardt F. Paraneoplastische Syndrome in der Neurologie. Nervenheilkunde 2001;20:316–20.
2- Lamerz R, Hasholzner U, Stieber P, Voltz RD. Paraneoplastische Syndrome. Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums Tumorzentrum München, 2000. S. 26–9.
3- T. Meyer-Heim, M. Stäubli. Syndromes paranéoplasiques. Forum Med Suisse; 27 novembre 2002 : N 48 : 1139-45.
4- Pierre Godeau. Syndromes paranéoplasiques : des mécanismes très divers. Médecine thérapeutique. Volume 3, Numéro 9, 695, Novembre 1997, Editorial.
5- Josep Dalmau, Myrna R Rosenfeld. Overview of paraneoplastic syndromes of the nervous system. UpToDate 19. 3: septembre 2011.
6- Savage PA, Vosseller K, Kang C, et al. Recognition of a ubiquitous self antigen by prostate cancer-infiltrating CD8+ T lymphocytes. Science 2008; 319:215.
7- Sutton I, Winer JB. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. Clin Sci 2002;102:475–86.
8- 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.
9- Kaiser R. Paraneoplastische neurologische Syndrome. Diagnostische und pathogenetische Bedeutung von Autoantikörpern. Nervenarzt 1999;70:688–701.
10- 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.
11- Thürig C, Zenhäusern R, Marti HP, Landtwing B. Auswirkungen von malignen Tumoren auf die Niere. Therap Umsch 2002;59:131–7.
12- Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. Kidney Int 1999;56:355–77.
13- 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.
14- Beaufils H. Jouanneau C Chomette G1985. Kidney and cancer :results of immmunofluorescence microscopy. Nephron 40 : 303-308.
15- Sawyer N. , Wadsworty J. , Winnen M. 1988. Prevalence, concentration and prognostic importance of proteinuria in patients with malignancies. B Med J 296 : 296-298
16- 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.
17- Emmanuelle Plaisier, Béatrice Mougenot, Brunot Moulin, Pierre Ronco. Glomérulopathies paranéoplasiques. Médecine thérapeutique. Volume 3, Numéro 9, 717-25, Novembre 1997, Revue : Syndromes paranéoplasiques.
18- 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.
19- Eagen J. W. , Lewis E. J. 1977. Glomerulopathies of neoplasia. Kidney Int 11 : 297-306
20- 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.

21- Pai P. , Bone J. M. , McDicken I. , Bell G. M. 1996. Solid tumor and glomerulopathy. Q J Med 89 : 361-367.
22- Alpers C. E. , Cotran R. S. 1986. Neoplasia and glomerular injury. Kidney Int 30 : 465-473.
23- Mustonen J. Pasternack A. Helin H. 1984. IgA mesangial nephropathy in neoplastic diseases. Contr Nephrol 40 : 283-291.
24- Whitworth J. A. , Morel-Maroger L. , Mignon F. , Richet G. 1976. The significance of extracapillary proliferation. Nephron 16 : 1-16.
25- 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.
26- 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.
27- Norris S. H. 1993. Paraneoplastic glomerulopathies. Sem Nephrol 13 : 258-272.
28- 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.
29- Fraisse TC, Damigny A, di Castri A, de Wazieres B, Fourcade J. Rev Med Interne 2001; 22:1116–8.
30- Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. Curr Pharm Des 2001; 7:613–35.
31- 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.
32- Erdmann H. Paraneoplastische Syndrome. Onkologie 1984;7 (Suppl. 1): 46–54.
33- Weiss P, O'Rourke ME. Cutaneous paraneoplastic syndromes. Clin J Oncol Nurs 2000;4:257–62.
34- 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.
35- Bravermann IM. Skin manifestations of internal malignancy. Clin Geriatr Med 2002;18:1–19.
36- 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.
37- Sigurgeirsson B, Lindel FB, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. N Engl J Med 1992 ; 326 : 363-7.
38- 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.
39- Cherin P. Myosites. In : Godeau P, Piette JC, eds. Traité de Médecine. Paris : Flammarion, 2004 : 2387-93.
40- Alexanderson H, Lundberg IE. The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol 2005 ; 17 : 164-71.
41- 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.
42- 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.
43- Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. J Clin Invest 1994 ; 94 : 1729-35.
44- 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.
45- Wintrobe MM, et al. Clinical Hematology. Eighth edition. Philadelphic: Lea & Febiger; 1981. p. 1312–6.
46- Kaser A, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. Blood 2001; 98:2720–5.
47- Goldsmith GH. Hemostatic changes in patients with malignancy. Int J Hematol 2001;73:151–6.
48- Pandroni P, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med 1992;327:1128–33.
49- Fennerty T. Screening for cancer in venous thromboembolic disease. BMJ 2001;323:704–5.
50- 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 Mohammed 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 pleurale..). 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 leur origine, leur nature biochimique, leur mode d'activité ou leur 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 ou l'augmentation avec échappement aux mécanismes de régulation peut être liée 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 divisons 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)

Ce sont des glycoprotéines membranaires ou sécrétées par certaines cellules cancéreuses.

Généralement appelés CA (Carbohydrate Antigen). Il 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

Un marqueur tumoral idéal doit permettre le dépistage, le diagnostic et le suivi thérapeutique. Il devait être :

- Sensible et spécifique, libéré par la cellule cancéreuse et non détectable en cas d'affections bénignes.
- Facilement détectable.
- Reflète la taille tumorale et le stade du cancer.
- Sa cinétique doit refléter l'évolution de la maladie cancéreuse (diminution en cas d'efficacité thérapeutique et augmentation si progression ou récidive).
- 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 (faible concentration à l'état normal, élévation en cas d'une affection bénigne..) ce qui limite leur utilisation en diagnostic.

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 :** définie par 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
- **Spécificité :** définie par la proportion de bien portants qui ont une valeur normale du marqueur. La spécificité est plus grande quand le taux de faux positifs : FP est petit : TVN : VN/ VN + FP

En pratique clinique c'est la valeur prédictive positive ou négative d'un test qui est importante. Ils correspondent à 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 biologiques 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 nécessite 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 d'un MT sous traitement est variable selon la croissance tumorale, la sensibilité au traitement et la modalité thérapeutique. 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.

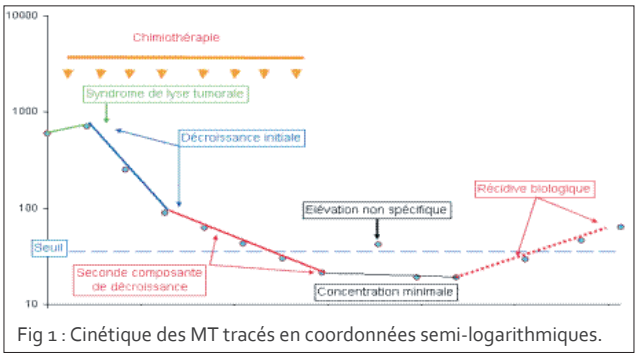


Fig 1 : Cinétique des MT tracés en coordonnées semi-logarithmiques.

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). A différencier d'une progression tumorale sous traitement.

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

Seconde composante de décroissance : elle correspond à un ralentissement de la vitesse de décroissance du marqueur liée à une libération résiduelle du marqueur de nature tumorale, physiologique ou nécrotique (liée à une sensibilité clonale).

- **Concentration minimale :** C'est un indicateur de maladie résiduelle (Nadir)
- **Elévation non spécifique :** augmentation transitoire de marqueur.
- **Récidive biologique :** Elévation exponentielle de marqueur. Le calcul du temps de doublement peut apporter des informations utiles

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 diagnostic (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 neuroblastomes
- 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, IM 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 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 (nouvelles molécules de chimiothérapie, thérapie ciblée, nouvelle technique de radiothérapie).

Une récidive biologique est définie par l'élévation exponentielle du marqueur sur 3 dosages consécutifs. La vitesse d'apparition des signes cliniques est corrélée au temps de doublement tumoral.

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 augmenter 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 oncofoetale 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 : Non spécifique et peu sensible, il ne convient pas pour le dépistage ni pour le diagnostic du cancer colorectal mais il a été montré que le taux d'ACE préopératoire a un intérêt pronostique dans le cancer colorectal indépendamment de la classification de Dukes et permet d'évaluer la réponse au traitement et la détection précoce des rechutes avec une sensibilité de 55 à 97% et une spécificité de 84 à 97%.

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 a une bonne corrélation entre le taux initial et le pronostic et 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 : 8 à 10 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 : tumeurs testiculaires non séminomateuses (choriocarcinomes), les tumeurs germinales de l'ovaire et les tumeurs trophoblastique du placenta
- Valeur de référence : < 10 mUI/ml
- La demi-vie plasmatique du bHCG est de 36 à 48h
- Se et Sp : élévation normale uniquement pendant la grossesse
- Intérêt clinique : élément capital en diagnostic et pour la surveillance avant, en cours et après le traitement des tumeurs germinales testiculaires , ovariennes et les tumeurs trophoblastiques placentaires. Il a aussi un intérêt pronostique dans les tumeurs germinales non séminomateuses métastatiques. La cinétique d'élimination et le retour à des valeurs normales de l'HCG après traitement permet de prédire s'il persiste ou non des cellules tumorales.

α-foeto protéine (AFP) :

- Nature : L'AFP est une glycoprotéine de poids moléculaire de 70 000 dalton, 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'hepatocarcinome, il peut être élevée en cas de cancer de l'estomac, de cholangiocarcinome, et aussi dans les maladies hépatiques chroniques ou en cas d'hépatome , 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 transurétrale.
- Intérêt clinique : le dépistage dans la population générale n'est pas recommandé actuellement. Son dosage systématique chez la population âgée 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 : en diagnostic chez la population à risque (CMT familiale) et permet la surveillance des patients porteurs de la mutation proto-oncogène Ret et la détection précoce des récidives et des métastases à distance

Thyroglobuline :

- Nature : est une glycoprotéine , > 6x105 kDa
- Indication : cancers folliculaires et papillaires de la thyroïde
- Valeur de référence : <25ng/ml
- La demi-vie : un jour
- Se et Sp : On observe un taux élevé dans les maladies bénignes de la thyroïde.
- Intérêt clinique : essentiel pour le suivi et la détection des récidives

Enolase neurone spécifique

- Nature : isoenzyme γ enolase
- Valeur de référence < 12. 5ng/ml
- Se et Sp : élévation 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

Pathologies	Marqueurs biologiques	Faux positifs	Intérêt
Cancer colorectal	ACE	Tabagisme, Pathologies bénignes : digestive, pulmonaire bénigne, Insuffisance rénale	55 à 75% si métastases
	CA 19-9	Pancréatite, Cholécystite, Cirrhose	48%
Cancer de l'estomac et pancréas	CA 19-9		65% estomac 80% pancréas
	ACE		10 à 60%
Tumeurs du sein	CA 15-3	Hépatites, cirrhoses	85% si métastases
	ACE		35 à 40% si métastases
Adénocarcinome de la prostate	PSA	Prostatite, manipulation de la prostate (TR,endoscopie..)	10% stade A 50% stade C
	PAP		10-15% stade C
Tumeurs épithéliales de l'ovaire	CA 125	Hépatopathie, pancréatite, endométriose, pleurésie, ascite, fin de grossesse	80 à 85%
	ACE		40% dans les formes mucineuses uniquement
Tumeurs du testicule et tumeurs germinales de l'ovaire	AFP	Hépatopathies bénignes	91% un seul ou 2 marqueurs
	bHCG	grossesse	
Tumeur placentaire	bHCG	Grossesse	
Cancer pulmonaire à petites cellules	NSE	Pathologie pulmonaire bénigne	70% en cas de cancers anaplasiques à petites cellules
Cancer épidermoïde	SCC		Intérêt diagnostique histologique
hépatocarcinome	AFP	Cirrhose, hépatite B	40 à 90%
Cancer médullaire de la thyroïde	TCT	Hyperparathyroidie, insuffisance rénale	100%
Carcinome différencié de la thyroïde	thyroglobuline	Thyroïdites, nodule thyroïdien, maladie basedow	intérêt dans la surveillance

Tableau 2 : les principaux marqueurs tumoraux et leur intérêt

IV- Marqueurs cytologiques et tissulaires

Les marqueurs cytologiques contribuent à une meilleure précision diagnostique des lésions (cytokeratines, vimentine, desmine, NSE , PSA..).

L'identification d'autres bio marqueurs moléculaires associés à des anomalies de régulation de la prolifération et de la mort cellulaire ou une surexpression de certaines molécules (oncogènes, récepteurs de facteurs de croissance, ou d'angiogenèse...) a permis d'identifier d'autres classes thérapeutiques et des 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 : nhibiteurs de Tyrosine kinase : Erlotinib, Gefitinib

L'étude de la génomique et de la protéomique a permis de mieux caractériser les profils tumoraux, proposer des classifications moléculaires et prédire l'évolution du cancer et l'efficacité de certains traitements spécifiques.

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 cinétique d'élimination d'un marqueur est mieux que le dosage statique et doit être utilisée dans tous les cancers où la technique a été validée tout en respectant les délais et le rythme du dosage
- 2 règles : un marqueur normal ne veux pas dire que le patient est indemne et un marqueur anormal n'est pas synonyme d'un cancer d'où l'intérêt de connaître les principales causes d'élévations non spécifiques des MT et toujours 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.

Principales Indications des principaux marqueurs tumoraux sériques

Localisation	Marqueur	Valeurs normales	Indications cliniques		
			Diagnostic	Pronostic	Surveillance
Colon/Rectum	ACE	5-10 ng/ml	0	+	++
Sein	CA15.3	30-50 U/ml	0	+	++
Prostate	PSA	2,5-5 ng/ml	0	+	+++
Pancréas	CA19.9	37-120 U/ml	+	+	++
Ovaire	CA125	35-65 U/ml	0	++	+++
Foie	AFP	10-200 ng/ml	+	++	+++
Testicule	AFP	10-200 ng/ml	++	++	+++
	βHCG	0,1-1 ng/ml	++	++	+++
Thyroïde (diff)	Thyroglobuline	60 ng/ml	0	0	++
Thyroïde (méd)	Calcitonine	10 pg/ml	++	++	+++

Conclusion

Le marqueur idéal n'existe pas. L'interprétation des résultats du dosage des MT doit se faire selon le contexte clinique et les données des autres 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.

Références

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. Moukhlissi, N. Benchakroun, A. Benider, Z. Bouchbika, H. Jouhadi, N. Tawfiq, S. Sahraoui
Centre 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 celles observées 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 durant ces trois dernières années. 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 considérées 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 Hemoccult (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 annuelle 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, les taux d'incidence a diminué de 0,5% et les taux de mortalité a diminué de 1,7% sur la période 2000-2005. En revanche, l'incidence et la mortalité a 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.

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 pathologique 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 recommandée 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 seule 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 arrivées 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- 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.

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. Ann Pathol 2003; 23 : 79 - 95

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

Place de l'imagerie dans le diagnostic et le traitement des cancers

N. Cherif Idrissi El Ganouni1, M. El Hajjam2, M. Ouali Idrissi1, S. Alj1, A. Ousehal1
1 : Service de radiologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
2 : Service de radiologie, hôpital Ambroise Paré, Paris

Le développement des techniques d'imagerie a permis une amélioration considérable de la détection des tumeurs. Le panel de l'imagerie est très varié, utilisant les rayons X en radiologie conventionnelle, en mammographie, au scanner et en angiographie, les ultrasons en échographie, les ondes de radiofréquence en imagerie par résonance magnétique et les traceurs radio-actifs en scintigraphie et en tomographie à émission de positrons (1). Ces techniques ne cessent de progresser offrant une excellente résolution spatiale et en contraste, permettant de répondre aux différentes questions soulevées en cancérologie à savoir un diagnostic précoce, un bilan d'extension précis, le traitement curatif ou palliatif de certains cancers et la surveillance post thérapeutique.

Quelle que soit l'indication, le bilan nécessite l'utilisation de plusieurs modalités d'imagerie chacune spécifique d'une région de l'organisme : A titre d'exemple, l'échographie pour le foie, le scanner pour le thorax et l'abdomen, les radiographies pour l'os et l'IRM pour le foie, le cerveau et la moelle osseuse. La mise en œuvre et l'organisation de ce bilan est souvent longue et coûteuse (2).

Le rôle du radiologue est alors primordial pour préciser les indications de chaque méthode et mettre les résultats de l'imagerie en perspective avec les enjeux cliniques (3).

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

A- 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 (4).



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

2- La mammographie bilatérale 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 (5).

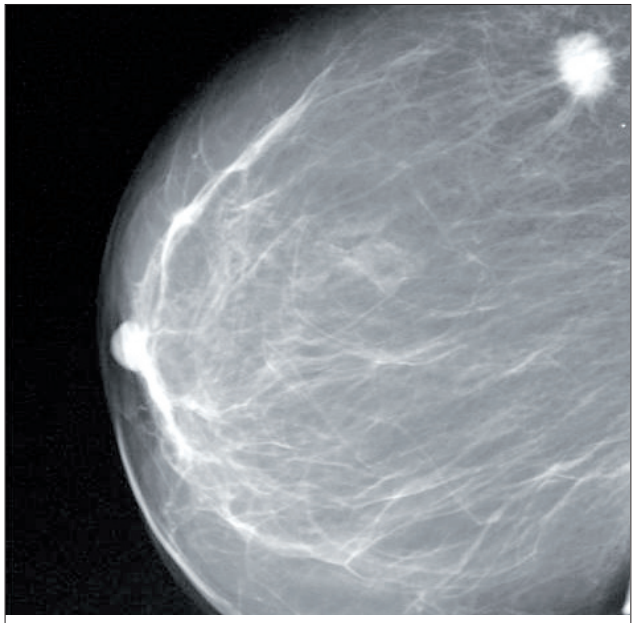


Fig 2 : mammographie de profil objectivant une opacité de contours spiculés du quadrant supérieur : lésion maligne classée ACR5.

3- 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 avec balisage du tube digestif à l'eau ou au produit de contraste hydrosoluble (4).

4- L'urographie intraveineuse 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 (4).

5- 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.

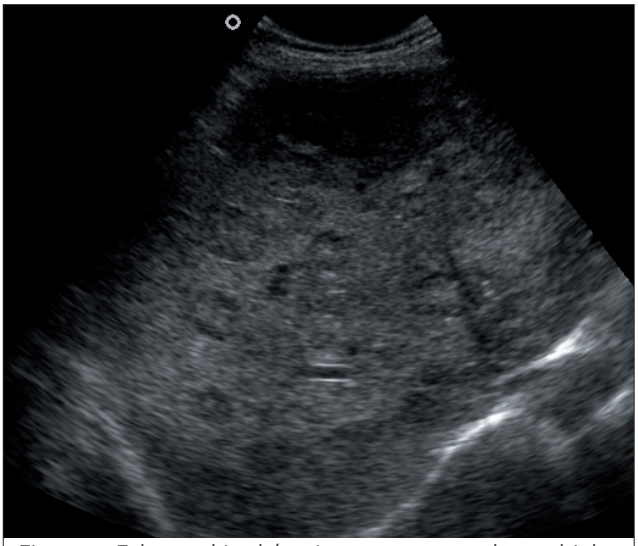


Fig 3 : Echographie hépatique montrant de multiples métastases hépatiques en cible.

Ses applications en oncologie ont bénéficié des dernières avancées technologiques (4).

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 (6).

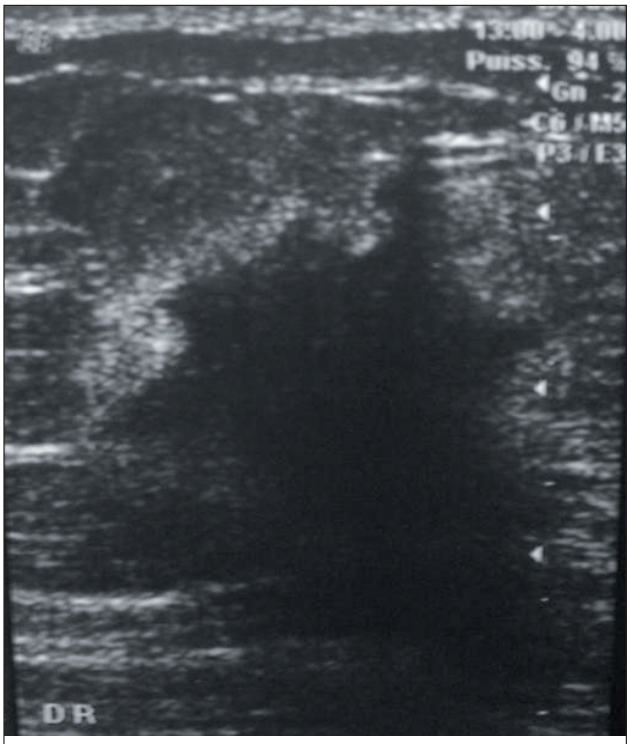


Fig 4 : échographie mammaire objectivant une masse tumorale maligne d'aspect étoilé.

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 (4).

L'écho-Doppler basé sur le flux des érythrocytes, est utile dans l'étude de la vascularisation tumorale (4).

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 (7) (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 (7).

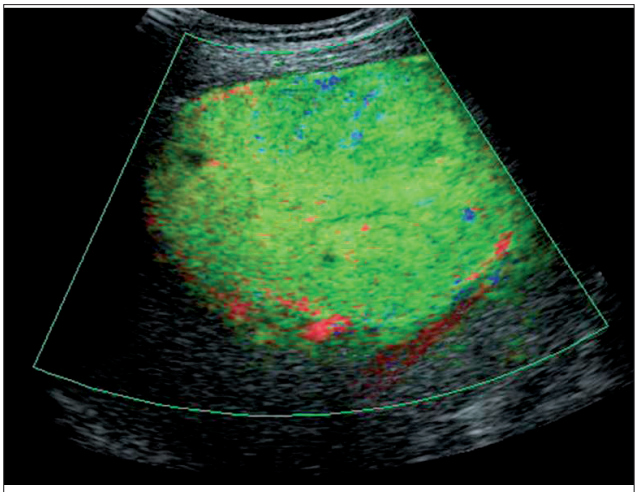


Fig 5 : Lésion hypervascularisée en écho de contraste (mode VRI) : métastase de tumeur neuroendocrine du pancréas.

6- Scanner ou tomodensitométrie(TDM)

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).



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

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).

7- Imagerie par résonance magnétique (IRM) est 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 (4, 9).

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 (4,9).



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

L'IRM corps entier est en plein essor dans le dépistage et le bilan d'extension en cancérologie (2).

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? (1).

B- 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 (1, 10).

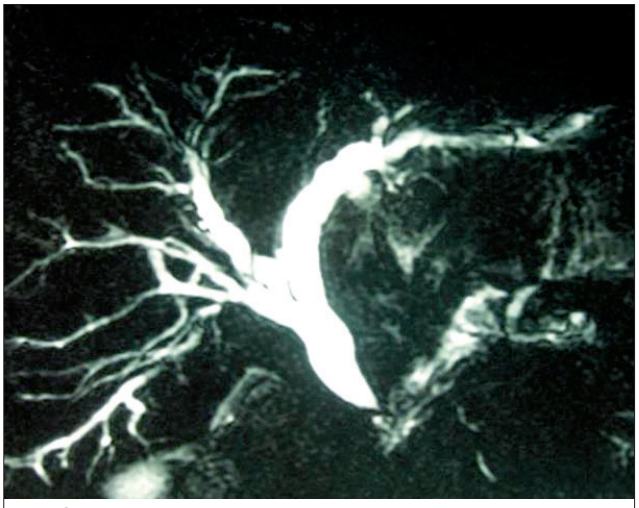


Fig 8 : CholangioIRM : dilatation des voies biliaires intra et extra hépatiques en amont d'une sténose par récidive après duodéno-pancréatectomie céphalique.

C- 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 (2).

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 (2). 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 (2).

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.

D- Surveillance

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 (11).

Les recommandations actuelles d'évaluation des traitements anticancéreux reposent sur les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In

Solid Tumors) établis en 2000 et revus en 2009. Ces critères qui ne s'appliquent qu'aux tumeurs solides se basent uniquement sur la mesure unidimensionnelle des lésions. Deux examens sont réalisés dans le cadre des critères RECIST : un examen prétraitement (baseline) définissant les lésions à suivre et un examen de suivi comparant les mesures de taille des lésions et définissant la réponse tumorale objective. Les techniques radiologiques acceptables pour cette évaluation sont la TDM et l'IRM en coupes millimétriques, la radiographie thoracique si les contours de la lésion sont bien définis, ou l'échographie mais pas en première intention. L'échographie peut être utilisée pour suivre un ganglion superficiel, une lésion sous cutanée ou un nodule thyroïdien.

Il est impératif cependant que les lésions soient toujours suivies par la même technique (11).

L'examen baseline doit être réalisé moins de 4 semaines avant le début du traitement. On y définit :

- Les lésions mesurables dont le plus grand axe est supérieur ou égal à 10mm pour le scanner ou l'IRM en coupes de 5 mm.
- Les lésions non mesurables sont de taille inférieure à 10 mm, ou dont la mesure est considérée comme non fiable par leurs limites difficiles à préciser : lésions osseuses, leptoméningées, ascite, épanchement pleural ou péricardique, lymphangite carcinomateuse, cancer du sein inflammatoire, lésions kystiques et masses abdominales dont le caractère néoplasique n'est pas confirmé. Les patients doivent avoir au moins une lésion mesurable dont l'origine néoplasique est certaine pour que les critères RECIST s'appliquent.

Au cours du scanner prétraitement seront définies les lésions qui seront suivies tout au long du protocole :

- Lésions cibles : 5 lésions par patient et 2 lésions par organe (12). La somme totale des plus grands diamètres de toutes les lésions cibles choisies sera calculée et servira de référence au cours du suivi.
- Les lésions non cibles, ce sont toutes les autres lésions, c'est-à-dire mesurables non incluses dans les lésions cibles et les lésions non mesurables. Elles seront énumérées de façon exhaustive si possible.

Dans l'examen de suivi, l'évaluation comportera la réponse des lésions cibles, la réponse des lésions non cibles, l'apparition ou non de nouvelles lésions et la réponse globale. La réponse des lésions cibles sera évaluée par le pourcentage de modification de la somme de leurs plus grands diamètres. Quatre types de réponses sont définis :

- Réponse complète : disparition de toutes les lésions cibles, confirmée par un nouvel examen réalisé après 4 semaines.
- Réponse partielle : diminution ≥ 30% par rapport à la somme prétraitement.
- Maladie progressive : augmentation ≥ 20% par rapport à la plus petite somme mesurée au cours du suivi.
- Maladie stable : ni réponse complète ni partielle ni maladie progressive.

Pour les lésions non cibles, la réponse sera évaluée subjectivement par l'observateur.

Concernant l'évaluation ganglionnaire ; une adénopathie peut être prise pour cible si le petit axe ganglionnaire mesure plus de 15 mm. La mesure du petit axe du ganglion sera sommée avec les autres lésions. Entre 10 et 15 mm une adénopathie ne peut être retenue pour cible, enfin un ganglion de moins de 10mm n'est pas considéré en imagerie comme pathologique (12).

Il est recommandé lors des examens de contrôle de disposer de l'examen antérieur afin de reprendre les mesures sur l'examen initial et ce dans les mêmes conditions. Le radiologue doit toujours archiver les images clés pour faciliter la comparaison. On ne compare pas un examen d'échographie ou d'IRM avec un scanner et on ne compare pas une séquence sans injection avec une séquence injectée (12).

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 qui permet de quantifier les caractéristiques de la vascularisation tumorale. Son principe repose sur le suivi de la biodistribution d'un agent de contraste qui se comporte comme un traceur en scanner, en IRM

ou en échographie. Les avantages et les limites de ces techniques sont résumés dans le tableau I (11).

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).

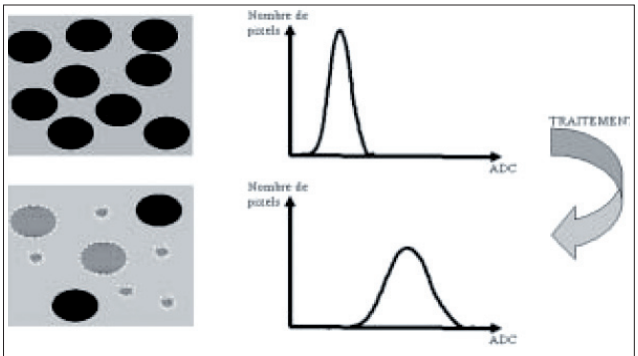


Fig 9 : Effet de traitement cytotoxique en IRM de diffusion. Le coefficient de diffusion reflète le rapport entre eau intra et extracellulaire (11).

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 (11).

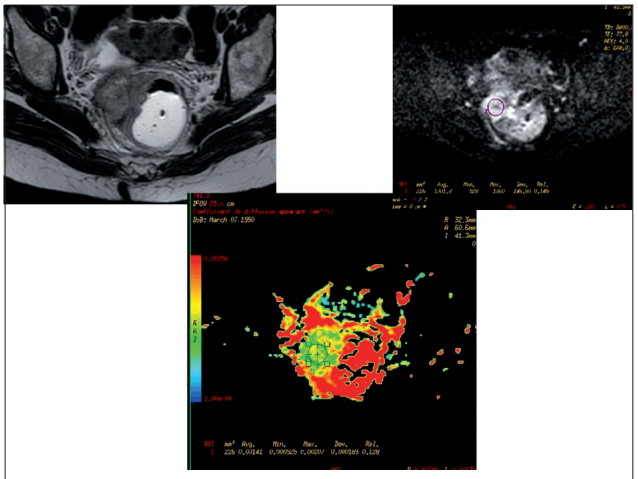


Fig 10 : IRM pelvienne en séquences T2 et diffusion : processus tumoral de la paroi latérale gauche du rectum en hypersignal sur la séquence de diffusion avec baisse de l'ADC.

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. La limite majeure du TEP reste sa faible spécificité (11).

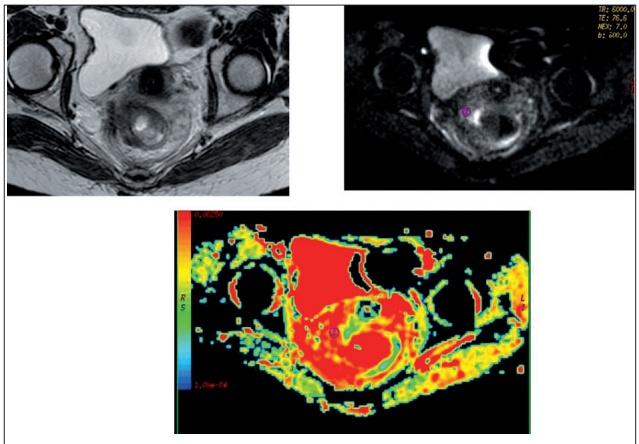


Fig 11 : IRM de contrôle après traitement : diminution du processus tumoral qui est en hyposignal diffusion avec augmentation de l'ADC témoignant d'une baisse de la cellularité tumorale.

Au total, il faut distinguer deux apports de l'imagerie qui sont 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 et nécessitera une collaboration multidisciplinaire ainsi que l'application rigoureuse des méthodes analytiques de prise de décision (evidence-based medecine) (11).

II- Radiologie interventionnelle

La radiologie interventionnelle offre un panel technique très diversifié et largement répandu en cancérologie. Elle intègre aussi bien des actes à visée diagnostique que thérapeutique.

Toutes les techniques d'imagerie (radiologie numérisée, scanner, échographie, endoscopie, IRM) peuvent être utilisées.

Si les biopsies représentent plus de la moitié des gestes réalisés sous un contrôle par imagerie, on assiste depuis quelques années au développement de techniques à visée thérapeutique de plus en plus performantes. Il s'agit des techniques d'ablation tumorale qui viennent utilement compléter les techniques de prise en charge de la douleur, ainsi que les techniques palliatives utilisées en cas de défaillance d'un organe ou d'une structure anatomique (dérivations, cimentoplasties.. .) (13).

L'ensemble de ces gestes mini-invasifs diagnostiques et/ou thérapeutiques sont discutés et décidés en réunion de concertation pluridisciplinaire (13).

A- Procédures diagnostiques

Les ponctions biopsies percutanées sont d'un grand apport dans la démarche diagnostique en cancérologie. Il s'agit d'une procédure réalisée en routine par le radiologue. La technique de guidage doit répondre à des critères bien spécifiques : elle doit permettre une vision en temps réel et de façon très précise de la cible à atteindre, du chemin jusqu'à la cible et de l'état de progression de l'aiguille tout au long de ce chemin. En pratique, le scanner et l'IRM étant difficilement disponibles, l'échographie est une technique de guidage très répandue pour les ponctions à l'aiguille. Elle offre de nombreux avantages : absence d'exposition aux rayons X; contrôle en temps réel de la progression et de la position de l'aiguille; angles d'approches variés et complexes; disponibilité des machines. Cependant

la visibilité des lésions est parfois mauvaise en échographie (localisations profondes, tumeurs isoéchogènes, patients obèses) ce qui justifie le recours au scanner comme alternative.

De nouvelles techniques sont en cours d'évaluation pour améliorer la visibilité échographique de la cible : l'échographie de contraste, la fusion d'images échographique à une imagerie en coupe (TDM ou IRM) et la « navigation électromagnétique » qui permet de repérer l'extrémité de l'aiguille et de prédire sa trajectoire (14).

Les biopsies des lésions hépatiques, pancréatiques, rénales, pulmonaires, thyroïdiennes, mammaires, ganglionnaires et des parties molles peuvent bénéficier d'un guidage échographique. La scopie est surtout utilisée pour les biopsies osseuses (15). Le scanner intervient dans toutes les localisations profondes ou difficiles d'accès (Fig 12).

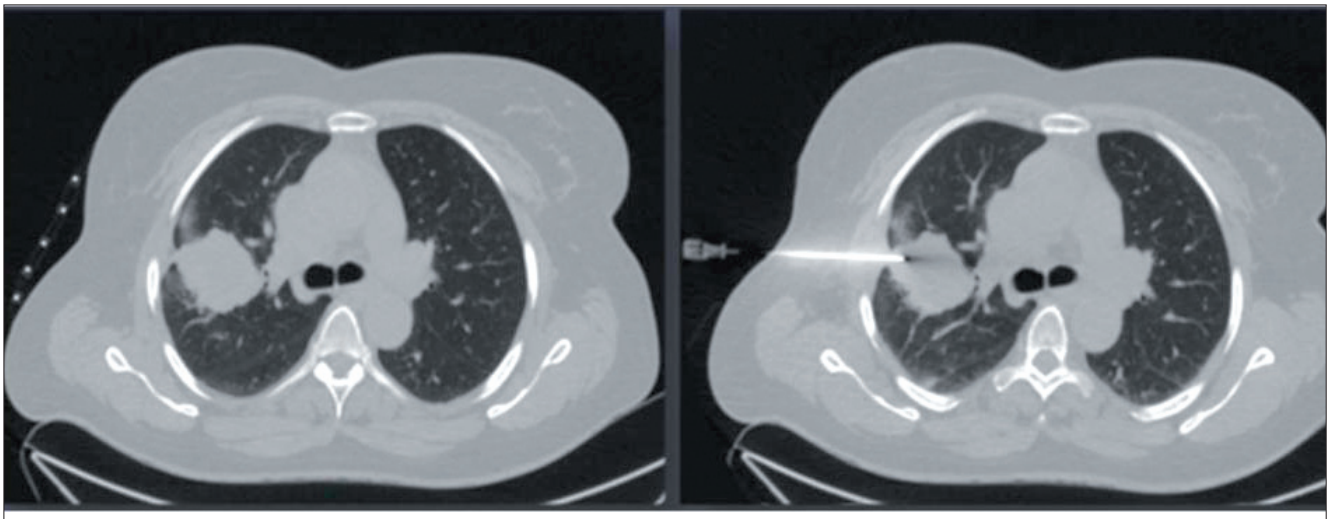


Fig 12 : biopsie sous contrôle scannographique d'un processus tumoral lobaire supérieur droit.

Une biopsie comprend toujours trois étapes : la première étape a lieu avant la biopsie et correspond à l'analyse du trajet de ponction idéal, ce qui permet d'estimer la faisabilité de la procédure. Au cours de la deuxième étape, le radiologue met en place le matériel de biopsie au contact ou dans la lésion cible ; enfin la troisième consiste à réaliser le prélèvement puis à le conditionner dans un milieu de conservation adapté aux hypothèses diagnostiques. Ces étapes sont capitales pour répondre aux deux objectifs principaux des prélèvements biopsiques : atteindre la lésion cible en réduisant le risque de complication et optimiser la qualité des prélèvements pour que le geste permette de faire le diagnostic (16).

La biopsie doit être aussi indolore que possible, réalisée sous anesthésie locale. Les introducteurs à bouts mousses et les techniques d'hydrodissection permettent d'atteindre les cibles sans blesser les vaisseaux, les anses digestives et les séreuses (16).

Un bilan d'hémostase récent est indispensable avant la biopsie et comprend un taux de plaquettes (>100 000/mm3), un taux de prothrombine >50% et un INR de moins de 1,5.

B- Procédures thérapeutiques :

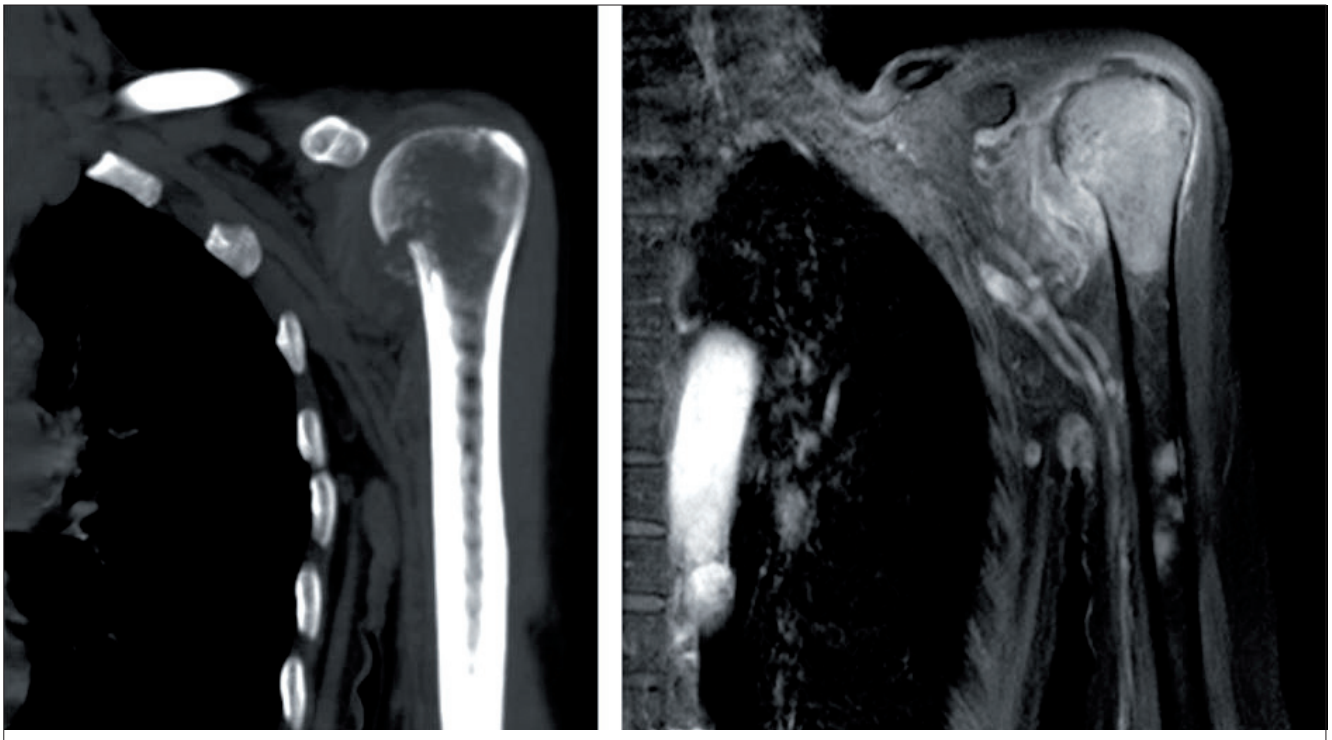


Fig 13 : Fracture pathologique sur lésion osseuse métaphyso-épiphysaire de l'humérus d'origine métastatique.

De plus en plus utilisées en cancérologie, elles sont soit à but curatif visant à détruire les lésions tumorales par des moyens physiques ou chimiques ou à but antalgique ou palliatif (dérivation).

Leurs avantages sont multiples : ces gestes sont peu douloureux, exposent à un faible taux de complications et d'effets secondaires, et sont suivies d'un délai de récupération plus court et donc une hospitalisation plus courte. Néanmoins, ils doivent être encadrés autant que possible par une équipe anesthésique pour le confort du patient et de l'opérateur, car les procédures sont parfois très longues.

1- Traitements endovasculaires

a- Embolisation

Elle consiste à introduire par voie endovasculaire un matériel dans la lumière d'une artère ou d'une veine afin de l'occlure.

L'embolisation est effectuée dans trois grandes indications :

- Hémostase immédiate d'hémorragies quelque soit le territoire ou l'origine (tumeurs rénales, hépatiques, pulmonaires ou pelviennes).
- Dévascularisation préopératoire de certaines tumeurs hypervascularisées dont le risque hémorragique peropératoire est élevé (cancer du rein, tumeurs hépatiques).
- Dévascularisation de lésions tumorales inextirpables dans un but de réduction tumorale par ischémie et nécrose (17).

b- Chimio-embolisation artérielle

La chimio-embolisation est l'administration intra-artérielle d'une chimiothérapie suivie d'une embolisation artérielle. Ce traitement est basé sur deux principes :

- Augmenter la concentration de la drogue dans la tumeur et ceci de façon prolongée (plus d'un mois) et réduire sa toxicité systémique.
- Provoquer une nécrose avec ischémie tumorale par obstruction des artères nourricières grâce aux agents emboligènes (18).



Fig 14 : angiographie : néovascularisation de la métastase osseuse humérale avant et après chimioembolisation.

Ce traitement est surtout préconisé dans les tumeurs primitives (carcinome hépatocellulaire) et secondaires (métastases de cancer endocrine) du foie. Dans ce cas la technique peut être régionale par l'injection d'une préparation à base de Lipiodol et d'un agent cytotoxique dans le tronc de l'artère hépatique propre ; ou hypersélective par cathétérisme d'un ou plusieurs pédicules vasculaires à destinée tumorale ; ce qui permet de préserver le parenchyme sain adjacent et d'obtenir un taux de nécrose tumorale supérieur (18).

Actuellement la chimioembolisation est également utilisée dans le traitement des métastases osseuses symptomatiques échappant au traitement classique et non accessible aux autres thérapeutiques locales (récidive après radiothérapie, lésion inopérable..) (Fig 13 et 14). Elle apporte une réponse antalgique dans plus de 80% des cas et une réponse carcinologique variable en fonction du type du cancer primitif, pouvant atteindre 80% de réponses favorables dans les métastases de cancer du sein (19).

c- Chimiothérapies intra-artérielles

Son but est de délivrer aux tumeurs hépatiques des doses de chimiothérapie supérieures à celles que l'on peut obtenir par voie systémique. Cette technique permet de s'affranchir également de l'effet de premier passage hépatique de la substance. Elle peut être utilisée chez les patients en échec d'une ou de deux lignes de chimiothérapie intraveineuse ou chez les patients vierges de toute chimiothérapie (18). Ces chimiothérapies sont administrées via un dispositif implantable mis dans l'artère hépatique propre par voie chirurgicale au cours d'une laparotomie ou par voie radiologique par un abord fémoral.

d- Radio-embolisation ou radiothérapie interne sélective

Cette technique consiste en l'administration intra-hépatique de microsphères contenant l'Yttrium 90 (Y 90) par voie intra-artérielle. Une fois injectées, ces particules vont se loger dans la néovascularisation tumorale. Le rayonnement β- de l'Y 90 contenu dans les microsphères est alors directement délivré au cœur de la tumeur et provoque sa destruction en préservant les tissus sains (18).

e- Embolisation portale

Cette technique a pour but de prévenir la survenue d'insuffisance hépatocellulaire des patients devant bénéficier d'une résection hépatique droite majeure (>65% du foie total). Les branches portales droites sont occluses. Un délai de 30 à 40 jours entre l'embolisation et l'hépatectomie est nécessaire pour permettre l'hypertrophie du foie gauche restant (18).



Fig 15 : TDM en coupe coronale montrant un thrombus cave inférieur chez un patient suivi pour un cancer du sigmoïde.

f- Filtres caves

La coexistence de plusieurs facteurs de risque, prédispose les patients atteints de cancer à la maladie thromboembolique. Au stade aigu, l'héparine, ou les fibrinolytiques, constituent la base du traitement de la maladie thrombo-embolique.

La prévention d'une embolie pulmonaire ou de sa récidive au cours de l'évolution est nécessaire et peut faire discuter la mise en place d'une interruption partielle de la veine cave inférieure.

Le principe consiste à implanter au cours d'une procédure de cavographie par voie fémorale ou jugulaire interne, un filtre dans la veine cave sous-rénale afin de bloquer la migration des thrombi provenant des membres inférieurs (Fig 15, 16 et 17).

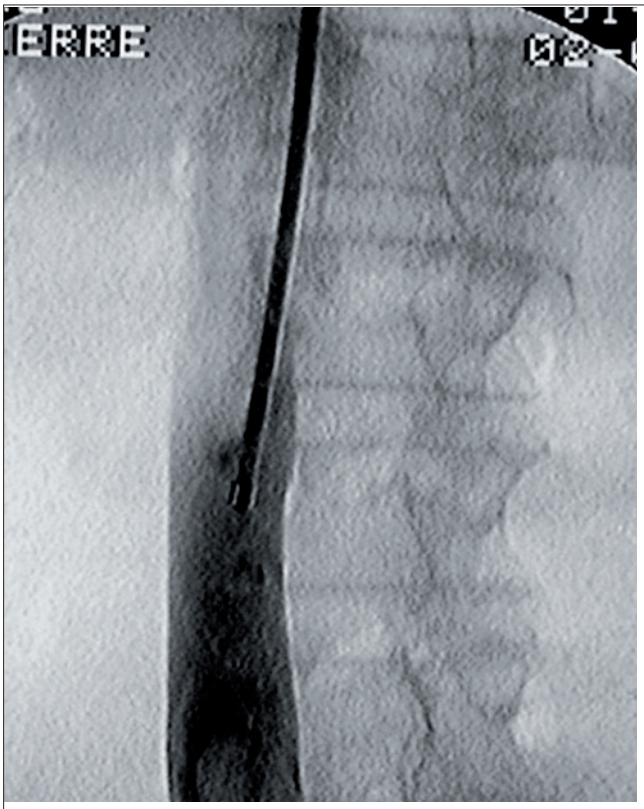


Fig 16: cavographie montrant le thrombus

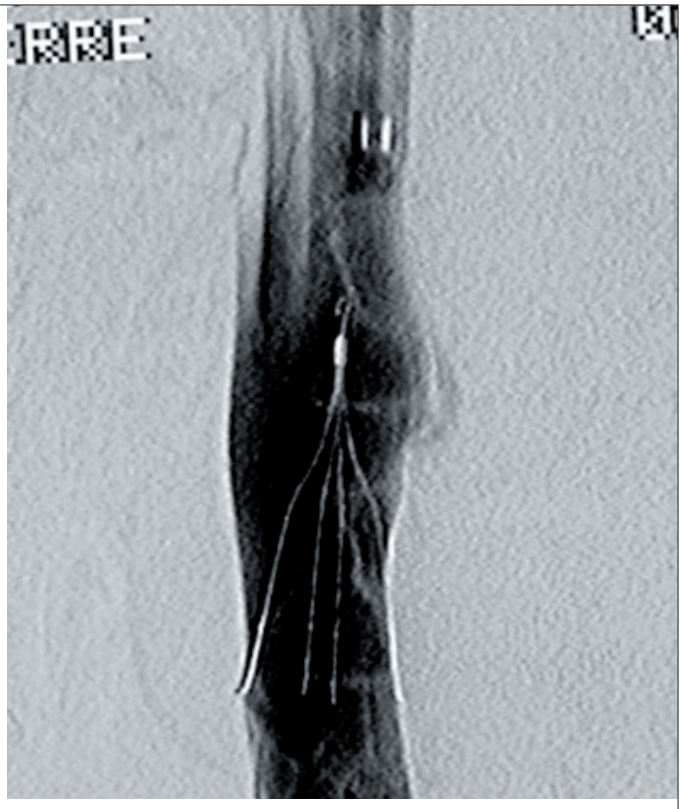


Fig 17: largage du filtre par voie jugulaire interne sans incident.

Le scanner permet de situer exactement le caillot par rapport aux veines rénales et mesurer le diamètre de la veine cave inférieure (une méga-veine cave inférieure supérieure à 3 cm contre indique la pose du filtre (à cause du risque migratoire du dispositif).

Si, ailleurs, les indications des filtres caves sont bien codifiées, leur place en oncologie est l'objet de nombreuses controverses. En effet, certains ne les prescrivent qu'en cas de contre-indication au traitement anticoagulant, d'hémorragie ou de récidive d'embolie pulmonaire survenant sous anticoagulants. D'autres en revanche, devant les difficultés à conduire un traitement anticoagulant et ses complications, les préconisent en première intention (20).

2- Ablation tumorale percutanée

a- Moyens chimiques

- **Alcoolisation**

Indiquée dans le traitement des tumeurs hépatiques (CHC et métastases), elle consiste en l'injection intratumorale directe d'éthanol concentré à 95% qui provoque une nécrose tissulaire par déshydratation cellulaire, dénaturation des protéines et thrombose chimique de la microcirculation tumorale. Le nombre de sessions réalisées et la quantité d'alcool injectée sont variables et dépendent du volume de la tumeur et de la diffusion intratumorale de l'éthanol. Typiquement pour une tumeur de moins de 3 cm de diamètre, le schéma thérapeutique comprend 4 à 8 séances d'injection de 5 à 10 ml d'éthanol, avec une périodicité de 1 à 2 semaines (21).

- **Acétisation :**

Comme l'éthanol, l'injection intratumorale d'acide acétique, concentré à 50%, provoque une nécrose tumorale immédiate. Son action cytotoxique est potentialisée par sa capacité à dissoudre les graisses et à fragmenter les fibres de collagène. Pour le traitement d'un volume tumoral donné, comparée à l'alcoolisation, l'acétisation permet de diviser par deux le nombre des sessions nécessaires et par trois les volumes injectés (21).

b- Moyens physiques

- **Radiofréquence** :

La radiofréquence est une technique initialement utilisée pour le traitement des cancers du foie. Elle s'étend actuellement au traitement curatif des tumeurs pulmonaires primitives ou secondaires, au traitement des cancers du rein et plus rarement au traitement des métastases surrénaliennes, ou d'autres métastases des parties molles (Fig 18). Par ailleurs elle est utilisée à but anti-douleur ou palliatif des tumeurs osseuses (22).

Son principe repose sur l'application d'un courant alternatif de 350 à 500 kHz, délivré au moyen d'une ou plusieurs électrodes insérées dans la tumeur. Cela va produire une agitation ionique dans les tissus avec échauffement par friction. Lorsque la température dépasse 60°C, la dénaturation des protéines va conduire à une mort cellulaire avec nécrose de coagulation (23).

L'échographie, la TDM et plus accessoirement l'IRM peuvent être utilisées pour réaliser une ablation percutanée. Le faible coût, la grande disponibilité et l'excellente résolution en contraste tissulaire spontané font de l'échographie la modalité de guidage de référence pour les cancers hépatiques.

La radiofréquence est une technique permettant une éradication locale complète des petites tumeurs de moins de 3 cm de diamètre avec une morbidité inférieure à 15% et une mortalité inférieure à 1% (24).

La radiofréquence hépatique est indiquée pour les carcinomes hépatocellulaires de petite taille (moins de 3 lésions ≤ 3cm), pour les métastases hépatiques (essentiellement d'origine colorectale) dites curables (moins de trois lésions ≤ 3cm). Faute de données suffisantes dans la littérature, la radiofréquence est encore considérée par la majorité des équipes comme une solution à ne préconiser que chez les patients jugés inopérables. En cas de métastases multiples > 3, la radiofréquence en association à la chimiothérapie systémique ou à la chimioembolisation améliore la survie globale des patients (24).

Les contre-indications de cette technique sont les troubles de l'hémostase : TP inférieur à 50%, plaquettes inférieures à 50 000/ml. La proximité (<1cm) de la convergence ou de la voie biliaire principale, du tube digestif, du diaphragme ou de la vésicule biliaire. L'ascite abondante décollant le foie de la paroi abdominale constitue également une contre indication.

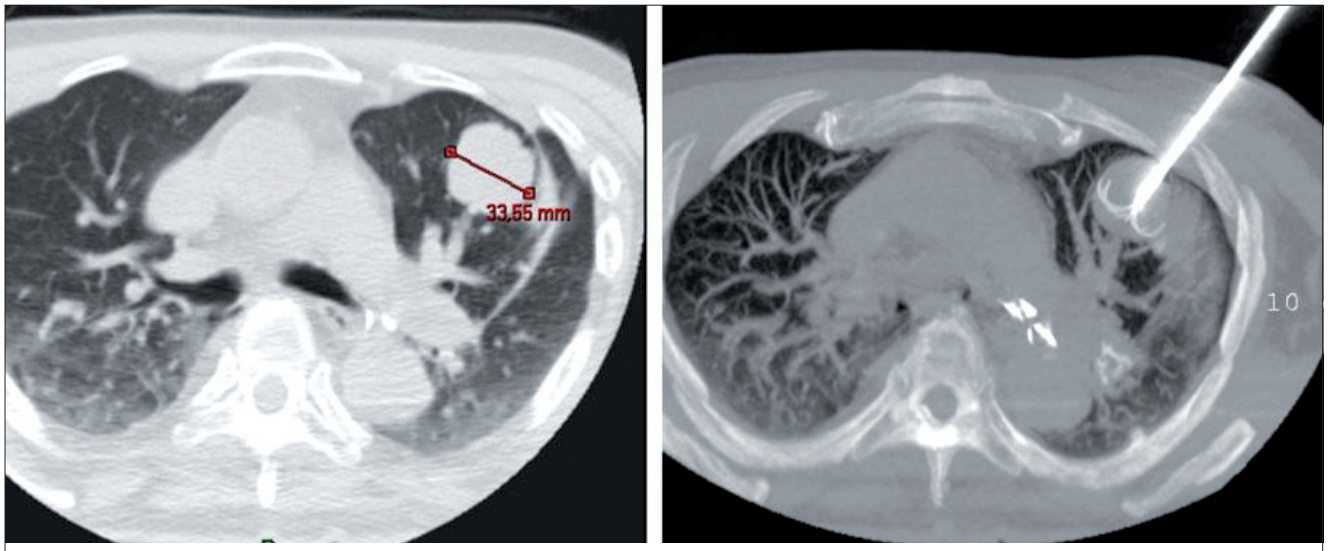


Fig 18: radiofréquence d'une tumeur pulmonaire gauche sous contrôle scannographique

- **Cryoablation**

La cryoablation constitue une alternative prometteuse à la chirurgie pour le traitement des petites tumeurs rénales lorsque cette dernière est contre indiquée. Comparée à la radiofréquence, la cryoablation offre plusieurs avantages : meilleure précision de la couverture tumorale et contrôle des structures avoisinantes du fait de l'excellente visibilité du volume de glace tant par TDM que par IRM ; meilleure protection du système collecteur lors du traitement de tumeur rénale centrale avec moindre risque de fistule urinaire. L'inconvénient majeur de la cryoablation reste son prix et la lourdeur du dispositif technique. Son principe est basé sur l'emploi de sondes utilisant un gaz cryogénique à haute pression. La décompression du gaz à la pression atmosphérique produit une température de -110°C à l'extrémité de la cryosonde (23).

La congélation des tissus s'accompagne de deux effets principaux (23) :

» Le premier, cellulaire est immédiat. La formation de cristaux de glace intracellulaire produit une rupture des membranes induisant la mort cellulaire.

» Le deuxième effet, vasculaire, est retardé. La glace provoque une obstruction des micro-vaisseaux. Il s'ensuit un processus d'ischémie et de mort cellulaire.

Le scanner et l'IRM sont deux techniques parfaitement adaptées pour surveiller l'extension de la boule de glace et vérifier la couverture tumorale optimale.

- **Nouvelles techniques**

La destruction tumorale par micro-ondes est une technique d'ablation thermique guidée par l'imagerie comme la radiofréquence utilisant une fréquence entre 915 et 2450 MHz (500 KHz pour la radiofréquence). Les organes qui sembleraient les plus favorables à une destruction par micro-ondes sont ceux qui présentent une forte différence de permittivité entre les tumeurs et les tissus environnants. C'est le cas du sein avec la graisse qui entoure les tumeurs et du poumon avec l'air qui entoure les tumeurs (25).



Fig 19 : mise en place d'une prothèse biliaire pour sténose sur récidive de cancer du pancréas.

L'électroporation est une ablation non thermique, qui s'affranchit des difficultés à détruire les tissus au contact de gros vaisseaux. Cette technique ouvre les pores des membranes cellulaires par application d'un champ électrique de forte intensité qui interagit avec la couche phospholipidique membranaire (25).

3- Drainages

Les techniques de drainage peuvent être très utiles dans la prise en charge des patients en cancérologie.

a- Gestes percutanés biliaires

Ils consistent en la mise en place de drains ou de prothèses après franchissement des sténoses. Ces gestes sont réalisés sous guidage échographique après ponction des voies biliaires intrahépatiques dilatées mais après un bilan radiologique précis : cholangioIRM pour la cartographie biliaire et un scanner pour l'état du parenchyme hépatique, du péritoine et des vaisseaux (26).

Les indications de ces manœuvres percutanées sont le traitement palliatif des obstacles tumoraux bas situés (cancer du pancréas), ou hauts situés (cholangiocarcinome du hile) ou le traitement des sténoses post opératoires d'origine tumorale ou cicatricielle (Fig 19) (26).

L'indication du drainage avec ou sans prothèse en pathologie tumorale palliative n'est pas univoque. L'existence de métastases hépatiques, d'une carcinose péritonéale avec ascite peut faire douter de la nécessité du geste. Toutefois, l'indication n'est pas discutée en cas de prurit incontrôlable, d'angiocholite ou si l'hyperbilirubinémie ne permet pas de mettre en route une chimiothérapie efficace (26).

b- Gestes percutanés du tractus digestif

Ils incluent les gastrostomies, gastrojéjunostomies mais également les dilatations de sténoses et la pose d'endoprothèses métalliques, notamment dans les cancers occlusifs du rectum, à titre définitif dans les traitements palliatifs ou temporaire avant la chirurgie. Ils peuvent être guidés de façon isolée ou conjointe par endoscopie et scopie radiologique (27,28).

c- Gestes percutanés urinaires

Dominés par les néphrostomies percutanées qui consistent en une dérivation externe des urines. Ils sont indiqués dans les syndromes obstructifs majeurs secondaires à une sténose urétérale néoplasique ou post-radique. Ces gestes peuvent être réalisés sous scopie, échographie ou scanner. (29)

D'autres techniques peuvent être utilisées dans les sténoses urétérales néoplasiques : les dilatations et la pose d'endoprothèse urétérale souvent à visée palliative. Elles sont toutes basées sur l'abord initial des cavités rénales par voie percutanée (30).

4- Traitement de la douleur en oncologie

Différentes techniques interventionnelles trouvent leur intérêt dans le traitement de la douleur en oncologie. Il peut s'agir soit d'une action directe sur la tumeur comme la destruction percutanée des tumeurs osseuses par alcoolisation, ablation par laser, thermoablation ou cimentoplastie... soit d'une action indirecte par analgésie régionale par neurolyse (31).

L'action directe sur la tumeur concerne surtout les localisations osseuses des tumeurs qui constituent l'une des causes les plus fréquentes de douleur en cancérologie et d'altération de la qualité de vie des patients. Si la majorité des cancers peuvent métastaser à l'os, certaines tumeurs sont plus ostéophiles : sein, prostate, thyroïde, poumon, rein et mélanome. Les métastases osseuses sont souvent multiples et diffuses. Tout le squelette peut être atteint mais avec une prédominance pour les vertèbres dorso-lombaires, le pelvis et les fémurs (31).

Les indications thérapeutiques sont alors soit d'ordre palliatif quand l'objectif du traitement n'est pas l'éradication tumorale mais le soulagement des symptômes (thermoablation, cimentoplastie) ; soit curatif quand la destruction tumorale complète est recherchée (thermoablation : radiofréquence, cryoablation, laser, ultrasons..). Ce type de traitement intervient surtout lorsqu'une douleur locale n'est plus contrôlée par le traitement médical. Les métastases lytiques sont de très bonnes indications. En ce qui concerne les tumeurs hypervascularisées une embolisation peut être réalisée en association avec les autres traitements (31).

Dans l'analgésie par neurolyse qui est le plus souvent conduite sous contrôle scanographique, on distingue :

- Le blocage du ganglion stellaire ou ganglion cervico-thoracique. Ses indications sont représentées par les douleurs neurogènes des membres supérieurs et de la région cervicale postérieure, secondaires à des pathologies tumorales avancées responsables d'un envahissement des structures sympathiques

ou du plexus brachial (tumeurs de l'apex pulmonaire) (31).

- La neurolyse du plexus cœliaque et splanchnique est proposée dans le traitement des douleurs abdominales et épigastriques liées à des processus tumoraux infiltrants au contact du plexus solaire. Il s'agit en général de tumeurs non résécables ou de récidives tumorales d'origine pancréatique, hépatovésiculaire, gastroduodénale ou mésentérique. L'extension rétro péritonéale de ces tumeurs vient directement envahir les chaines sympathiques au contact de l'artère mésentérique supérieure et du tronc cœliaque (31).
- Le blocage du plexus hypogastrique supérieur et du ganglion impair est préconisé dans la douleur cancéreuse pelvienne d'origine rectale ou gynécologique (tumeurs infiltrantes, fibrose post-radique ou après résection abdomino-périnéale) (31).

Références

1- 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.
2- 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.
3- Menu Y, Bessoud B, Rocher L, Lesavre A, Phan C et Rangheard AS. Lésions hépatiques en cancérologie générale. J Radiol 2007 ; 88 : 1091-1103.
4- Cabarrot E, Lagrange JL, Zucker JM. Abrégés en cancérologie générale. Masson, Paris 2002 : 45-74.
5- Tardivon A, Meunier M, El Khoury C et Thibault F. Radiologie interventionnelle en pathologie mammaire. J Radiol 2003 ; 84 : 381-6.
6- 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.
7- Cosgrove D, Lassau N. Evaluation de l'angiogénèse tumorale à l'aide de l'échographie de contraste. J Radiol 2009; 90 (1) :156- 164.
8- 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.
9- 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.
10- 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.
11- Fournier LS, Cuénod CA, Clément O, Siauve N, Frija G. imagerie de la réponse aux traitements en cancérologie. J Radiol 2007 ; 88 : 829-43.
12- De Bazelaire C, Lassau N, Taïeb S. évaluation de la réponse thérapeutique en cancérologie. Journées françaises de radiologie 2009, FMC N° 38, p: 753-56.
13- Boudghene F. radiologie interventionnelle en oncologie : état des lieux. J Radiol 2011 ; 92 : 753-756.
14- Deschamps F, Hakime A, Barah A et de Boere T. biopsies percutanées sous échographie. J Radiol 2011 ; 92 : 860-863.
15- Descat E, Ferron S, Cornelis F, Palussière J. biopsies percutanées sous scopie : apport d'un logiciel de guiage en temps réel avec images fusionnées. J Radiol 2011 ; 92 (9) : 864-867.
16- De Bazelaire C, Sabatier F, Pluvinage A et de Kerviler E. biopsies percutanées sous scanner. J Radiol 2011 ; 92 (9) : 842-859.
17- Herbreteau D, Brunereau L, Radiologie interventionnelle diagnostique et thérapeutique. Paris : doin, 1998, p : 21-39.
18- Pellerin O, Geschwind JF. Traitement intra-artériel des métastases hépatiques de cancer colorectal. J Radiol 2011 ; 92: 835-841.
19- Clarençon F, Cormier E, Di Maria F, Sourour NA, Szatmary Z, Rose M et Chiras J. Chimio-embolisation des métastases osseuses symptomatiques : aspects techniques et intérêt thérapeutique. J Radiol 2011 ; 92 : 814-820.
20- Alfidja A, Chabrot P, Cassagnes L, Dumousset E, Ravel A, Garcier Jm, Boyer L. Radiologie vasculaire interventionnelle en oncologie, Bull Cancer 2007; 94 (2) : 147-59.
21- Seror O. traitement non chirurgical des tumeurs du foie. In : Vilgrain V, Régent D. Imagerie de l'abdomen. Lavoisier, Paris, 2010, p : 211-248.
22- De Baère. Traitement par radiofréquence des tumeurs pulmonaires, journées françaises de radiologie, FMC 2010 : 697-700.
23- Buy X, Lang H, Garnon J et Ganji A. thermoablation percutanée des cancers rénaux : radiofréquence ou cryoablation ? J Radiol 2011 ; 92 (9) : 774-788.

24- Seror O. radiofréquences et autres techniques d'ablation hépatique percutanée : ce qu'il faut savoir en 2011. J Radiol 2011 ; 92 : 763-773.
25- De Baere T. nouvelles techniques d'ablation tumorale en cancérologie (micro-ondes, électroporation). J Radiol 2011 ; 92 : 789-795.
26- Sibert A. imagerie interventionnelle des voies biliaires par voie percutanée. In : Vilgrain V, Régent D. Imagerie de l'abdomen. Lavoisier, Paris, 2010, p : 378-388.
27- Zappa M, Bretagnol F. Aspect post opératoire du tube digestif. In : Vilgrain V, Régent D. Imagerie de l'abdomen. Lavoisier, Paris, 2010, p : 996-1017
28- Hoeffel Ch, JM Tubiana. Rectum. In : Vilgrain V, Régent D. Imagerie de l'abdomen. Lavoisier, Paris, 2010, p : 848- 870.
29- Botet JF. Interventional radiology, In : In: DeVita VT, Hellman SJ, Rosenberg SA, Cancer : principles and practice of oncology, 5th edition, vol 1. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997: 682-696.
30- Herbreteau D, Brunereau L, Radiologie interventionnelle diagnostique et thérapeutique. Paris : Doin, 1998, p : 111-121.
31- Gangi A, Buy X, Garnon J, Tsoumakidou G, Moser T, Bierry G et Muller A. Traitement de la douleur en oncologie. J Radiol 2011 ; 92 : 801-813.

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) 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).

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.

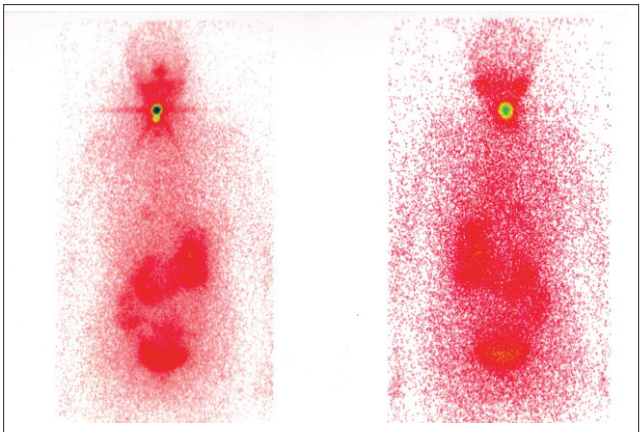


Figure 1 : Femme 42 ans, carcinome papillaire thyroïdien. La scintigraphie à l'iode 131 diagnostique sur dose traceuse (3 mCi) montre de gros résidus thyroïdiens avec absence de fixation ectopique sur le reste du corps.

B- La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse 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 radio-actif (radiopharmaceutique) au moyen d'un détecteur externe appelé caméra à scintillation.

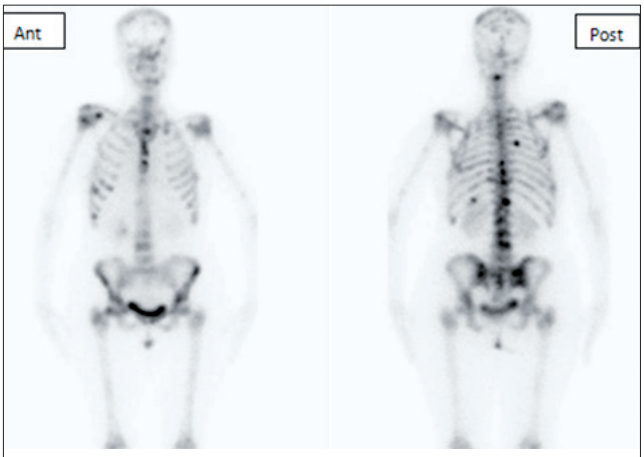


Figure 2 : Carcinome canalaire infiltrant du sein gauche. Bilan d'extension montrant des métastases multiples de tailles et de topographies différentes.

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].

C- Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP), 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 radio-pharmaceutique 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.

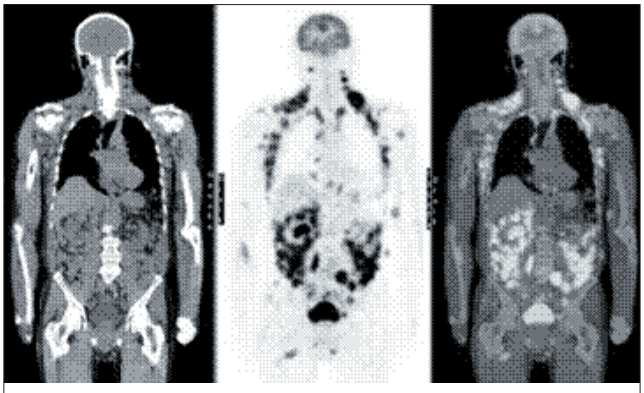


Figure 3 : Lymphome folliculaire. Bilan initial. Atteinte diffuse des aires ganglionnaires cervicales axillaires, mésentériques et inguinales.

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 de 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.

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].

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 medullo-surrénale et du tissu chromaffine à l'aide de la métaiodobenzyl guanidine (MIBG).

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. 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. 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]. Le 131I-6β-iodomethyl-19-

norcholesterol est un analogue du cholestérol radiomarqué qui est administré par voie intraveineuse à la dose de 37Mbq soit 1mCi

La scintigraphie médullosurrénalienne à la MIBG est indiquée dans le diagnostic et le bilan de neuroblastome chez l'enfant et de phéochromocytome, paragangliome et tumeurs carcinoïdes chez l'adulte [10,12]). 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.

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.

Le ganglion sentinelle est le premier relais ganglionnaire situé sur le trajet du drainage lymphatique d'une tumeur. Son absence d'envahissement par des cellules métastatiques serait un signe fiable de l'absence d'envahissement de tout autre ganglion. Chez la majorité des patients devant subir un curage ganglionnaire, le geste chirurgical se trouverait ainsi réduit au prélèvement d'un unique ganglion. Un ganglion sentinelle non envahi évite alors une chirurgie extensive et délabrante.

Cette technique est indiquée essentiellement dans le repérage du ganglion sentinelle du mélanome et du cancer du sein aux stades infracliniques (T0) ou de petite taille (T1,T2) sans envahissement ganglionnaire (N0) ou de généralisation métastatique (M0) (Figure 4).

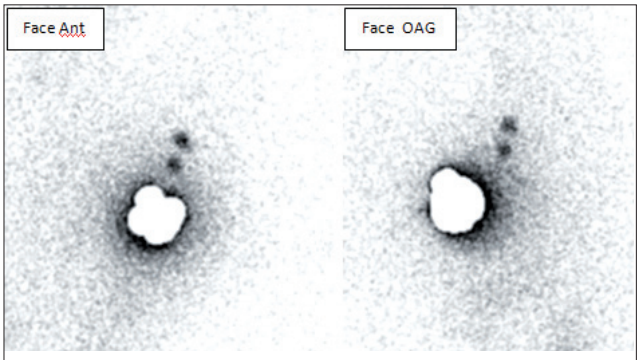


Figure 4 : Carcinome canalaire du quadrant supéroexterne du sein gauche T1No. Présence de deux GS axillaires gauches.

Le radiotraceur habituellement utilisé est une suspension de nanocolloïdes technétiés (Nanocis®), il s'agit de colloïdes de sulfure de rhénium dont le diamètre moyen est de 100 nm.

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 intratumorale 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].

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-11 .... ect).

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].

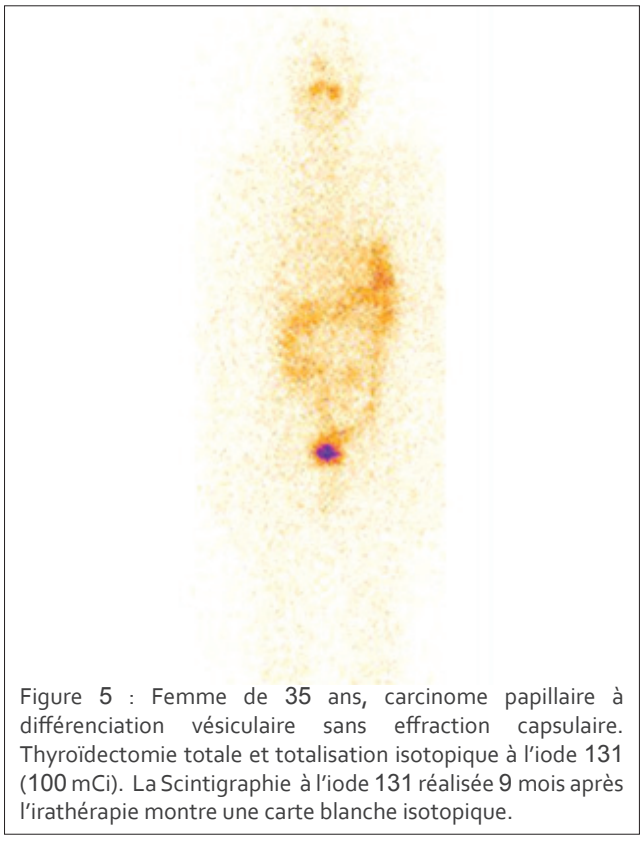


Figure 5 : Femme de 35 ans, carcinome papillaire à différenciation vésiculaire sans effraction capsulaire. Thyroïdectomie totale et totalisation isotopique à l'iode 131 (100 mCi). La Scintigraphie à l'iode 131 réalisée 9 mois après l'irathérapie montre une carte blanche isotopique.

La totalisation isotopique correspond à la destruction des reliquats thyroïdiens restant après une thyroïdectomie totale (Figure 5). 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].

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, ect ...). La radiothérapie externe locale ou la chirurgie sont utilisées en cas de maladie métastatique localisée, et la radiothérapie hémicorporelle 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 périmétastatique. 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 limitée 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 antitumoral 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).

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 specifique 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).

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

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, paraganglions 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 radiométabolique 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- I131 (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 radioprotégée, ainsi qu'une protection thyroïdienne par du Lugol ou de l'iodure de potassium [24].

2- Les analogues de la somatostatine

Les tumeurs neuro-endocrines 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 haute énergie, dotés 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 neuro-endocrines 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 portale. 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]. Plusieurs traitements espacés en général de 8 à 12 semaines peuvent être nécessaires pour obtenir une efficacité thérapeutique optimale.

L'administration intrahépatique 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.

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. 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» in-nommable». 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

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 représenté 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 le stade en stade III. Il faut pratiquer une laparotomie et veiller à l'exérèse complète de la tumeur tout en évitant sa rupture.

La chirurgie à visée diagnostique et thérapeutique occupe une place importante dans la prise en charge des anomalies radiologiques infra cliniques du sein. Elle est indiquée 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 à 85% des cas sous forme de micro calcifications (1). L'exérèse chirurgicale des lésions infracliniques se fait après repérage radiologique (harpon) et doit être complète pour éviter la reprise chirurgicale.

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 (TD...) 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).

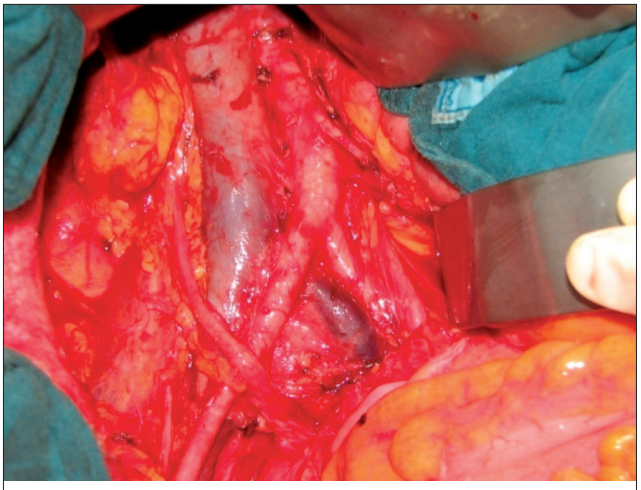


Fig 2 : curage iliaque et lombo-aortique

- 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.

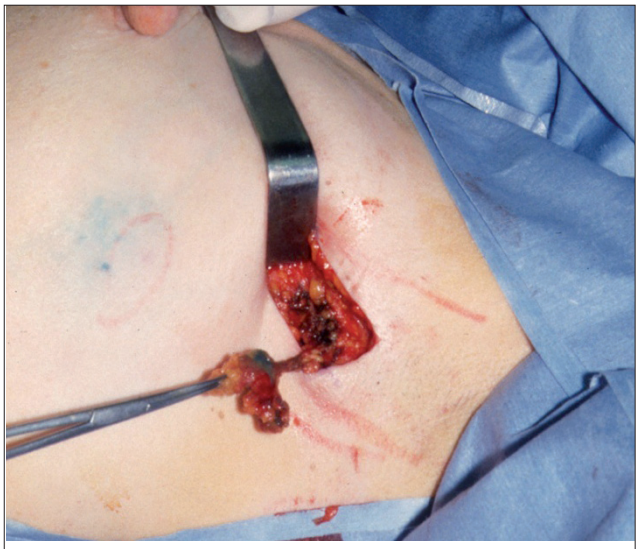


Fig 3 : Identification colorimétrique et prélèvement du GS

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

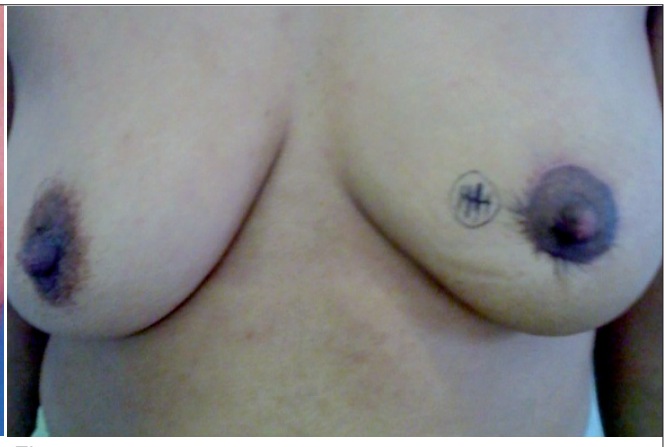


Fig5 : chirurgie conservatrice avec oncoplastie

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, 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 ».

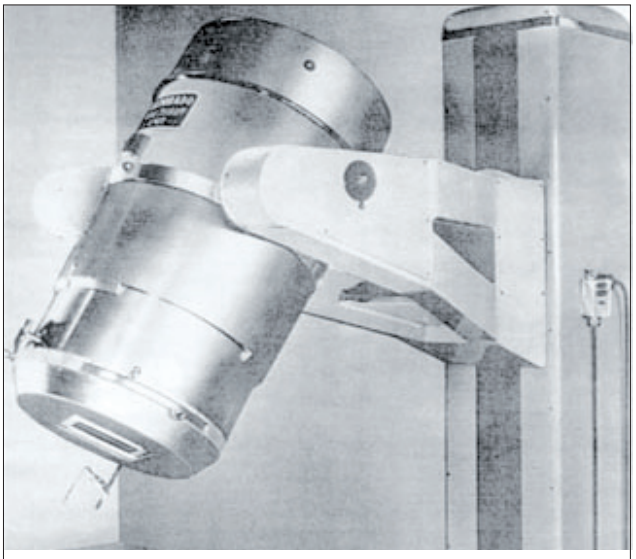
C'est une arme majeure pour le traitement du cancer, à côté de l'oncologie médicale et de la chirurgie, qui agit au niveau locorégional pour éradiquer les cellules et tissus cancéreux. Les deux tiers des malades cancéreux ont besoin à un moment donné de l'évolution de leur maladie d'un traitement par 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 première «bombes de radium » et par les travaux de l'institut Curie sur le fractionnement. En 1951, on assiste à la réalisation de la première « bombe de Cobalt» et 1952 au premier accélérateur d'électron le 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 cycles 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.

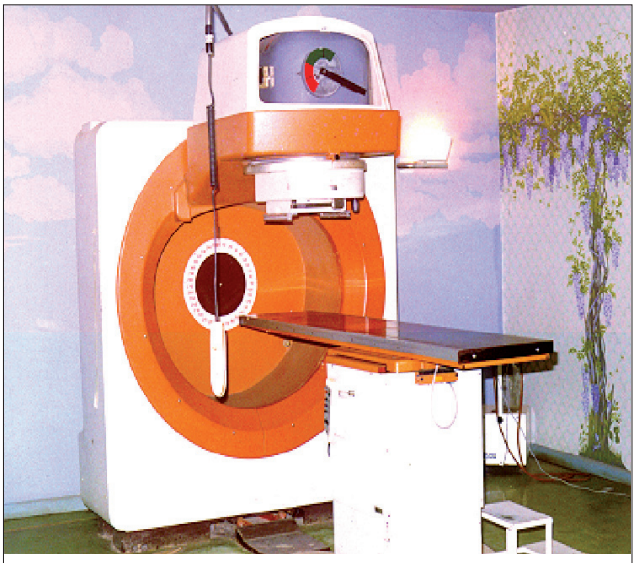
Les indications actuelles de la radiothérapie de contact concernent les carcinomes cutanés superficiels spino ou baso-cellulaires d'un diamètre de moins de 2cm et les adénocarcinomes du bas et moyen rectum superficiels de moins de 3 cm.

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'arc thérapie dynamique est une irradiation circulaire avec adaptation continue de la position des lames du collimateur mutilâmes en fonction de l'angle de l'incidence du faisceau à la cible et aux organes à risque.

Cette technique innovante, associée aux procédés d'irradiation guidés par l'imagerie (IGRT) assure un traitement de haute précision et de brève durée.



Accélérateur linéaire type **"Rapidarc"**

d2- Tomothérapie

Une section accélératrice perpendiculaire à l'axe du tunnel permet une irradiation hélicoïdale modulée en intensité et physiquement par un petit collimateur mutilâmes.

d3- Cyberknife

L'industrie robotique automobile est mise à profit pour manipuler une section accélératrice au bout d'un bras articulé. L'irradiation est orientée suivant tous les degrés de liberté autour du patient.

Le faisceau de rayons X à une énergie entre 4 et 6 MV. Ces développements initialement destinés aux tumeurs crâniennes (stéréotaxie intracrânienne) évoluent actuellement vers des localisations extra-crâniennes.

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 :
    - ♦ Mucite
    - ♦ Dysphonie par atteinte de la muqueuse laryngée
    - ♦ Dysphagie par atteinte de la muqueuse œsophagienne
  - » Irradiation pulmonaire :
    - ♦ Alvéolite inflammatoire survenant un mois après l'irradiation
  - » Irradiation de l'abdomen et du pelvis :
    - ♦ Iléite radique : douleurs, diarrhée, état fébrile voire même sub-occlusion

- Cystite radique avec pollakiurie

b- Effets secondaires tardifs ou complications

Ils sont peu prévisibles, mais surtout se dévoilent à un stade où la majorité d'entre eux n'est pas réparable. Le traitement efficace est d'ordre préventif.

- Dans les voies aérodigestives supérieures c'est plus fréquemment une Xérostomie et /ou une Sclérose cutanée et musculaire cervicale mais rarement une Ostéo-radionécrose du maxillaire inférieur.
- Pneumopathie radique tardive
- Ischémie coronarienne, péricardite
- Rectite radique
- Radionécrose cérébrale
- Cancers secondaires

B- Curiethérapie

1- Principe

Le principe de la curiethérapie est de délivrer une dose très élevée au contact d'une source radioactive, la diminution de la dose se faisant très rapidement selon la loi de l'inverse du carré de la distance (1/d2), l'objectif est donc de délivrer localement une dose élevée dans un volume adapté à la tumeur.

2- Types de curiethérapie

Les sources sont soit mise dans un organe (sein, plancher de bouche, base de langue...), il s'agit de la curiethérapie interstitielle, soit placée dans une cavité grâce à un moule ou un guide (vagin, utérus, œsophage), il s'agit alors de plésiocuriethérapie ou curiethérapie endocavitaire.

3- Débit de dose

La curiethérapie habituelle, dite classique, utilise des sources radioactives permettant d'avoir, au niveau du volume traité, des débits horaires de 0,4 à 2 Gy/h : c'est la curiethérapie à bas débit de dose. Mais il existe également une curiethérapie à haut débit de dose, caractérisée par un débit supérieur à 12 Gy/h. Avec celle-ci, une dose importante est donnée en quelques minutes. L'intérêt de cette curiethérapie est de pouvoir traiter des régions qui ne sont accessibles que pendant un temps qui est court, en particulier les bronches et l'œsophage.

4- Sources utilisées

Les deux isotopes les plus fréquemment utilisés sont l'iridium 192 (Ir192) et le césium 137(Cs137) avec plus récemment le cobalt 60 (Co 60).

5- Mise en œuvre

Pour les cancers de l'utérus, le matériel vecteur est placé dans un moule vaginal ou à l'aide d'un applicateur appelé colpostat.

Pour la curiethérapie interstitielle, la mise en place est faite à l'aide d'aiguilles creuses. L'emploi du matériel vecteur permet de mettre en place les fils radioactifs dans un deuxième temps. La mise en place se fait sous anesthésie générale ou locale.

Une dosimétrie prévisionnelle est calculée avant de brancher les vecteurs au projecteur de sources (chargement différé).

Le déroulement du traitement se fait en plaçant le malade dans une chambre individuelle spéciale. La surveillance en cours de curiethérapie est faite en milieu spécialisé : on vérifie la non-mobilisation des sources radioactives et l'absence de complications (hémorragie, infection, phlébite).

V- Indications de la radiothérapie

Les deux tiers des malades porteurs de cancer bénéficient d'une à plusieurs irradiations au cours de l'évolution de leur maladie : 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.

B- 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).

C- 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 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 publié 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 mase 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. Slimani (1,2), Y. Sbitti (1,2), I. El Ghissassi(1), Y. Bensouda(1), S. Boutayeb(1), H. Mrabti (1), M. Ichou(2), H. Errihani(1).
1 Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
2 Service d'oncologie médicale hôpital militaire d'instruction Mohammed V, 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.

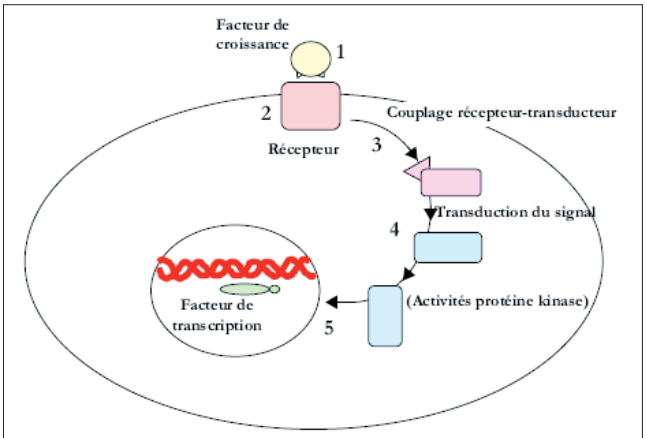


Figure 1 : Étapes de la transduction des signaux de prolifération, du facteur de croissance au facteur de transcription

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.

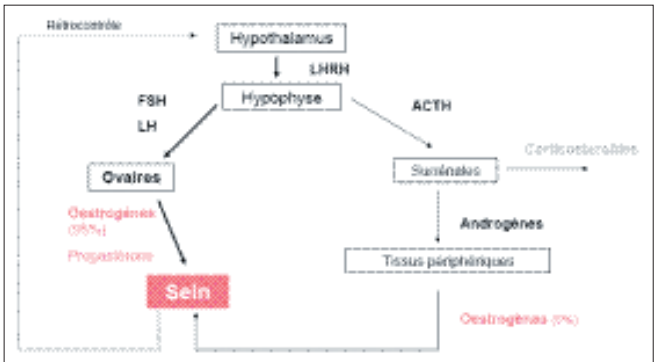


Fig 2 : régulation de la secretion des hormones sexuelles chez l'homme

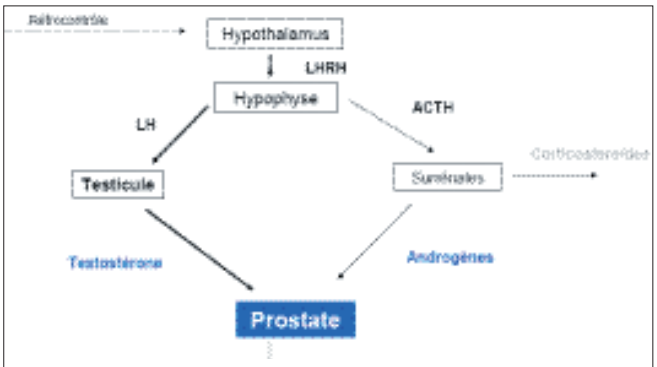


Fig 3 : régulation de la secretion des hormones sexuelles chez la femme

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

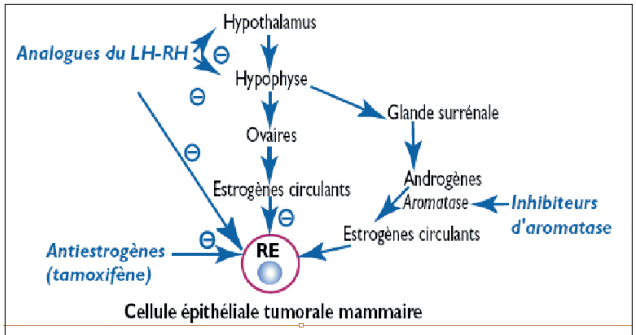


Fig 4 : Les médicaments utilisés dans le traitement hormonal du cancer du sein

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 : par les progestatifs, rarement utilisés depuis l'avènement des anti-aromatases.

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.

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.
- Suppression indirecte: L'acétate d'abiratérone est un 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.

- 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.
- 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.

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 :** flutamide, bicalutamide et nilutamid

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 5alpha 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

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

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

♦ 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 :**

♦ 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]

♦ 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.

» Abiraterone : a obtenu l'approbationde la FDA (Food and Droug Administration) en Avril 2011 dans le cancer de prostate hormono-résistant en progression après Docetaxel [15]. Une autre étude phase III est en cours pour les chemo-naifs.

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- Klinj J - JCO 2001
6- Howell JCO 2004.
7- TARGET, Bonneterre (Europe) JCO Nov 2000 et Cancer Nov 2001.
8- Arimidex study group, Naboltz (USA Canada) JCO Nov 2000, EJC Jui 2003
9- Int Létrozole Breast Cancer Group, Etude PO25, Mouridsen JCO Mai 2001, JCO Juin 2003.
10- EORTC Paridaens, Ann Oncol 2003, ASCO 2004, JCO 2008
11- Rose C, EJC 2003.
12- Howell A - JCO2002
13- Howell A, Cancer 2005
14- Lonning P JCO 2000
15- Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. NEJM 2011 May 26;364(21):1995-2005.
16- Decruze SB, Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. International Journal of Gynecological Cancer 2007;17(5):964-78.
17- Biondi B, Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2005;1:32– 40.
18- Early breast cancer trialist's collaborative group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic or immunotherapy. Lancet 1992;339 : 1-15, 71-84.
19- A. Goldhirsch, Annals of Oncology June 27, 2011
20- ATAC Trialists' Group Lancet 359: 2131, 2002
21- BIG 1-98 Collaborative group. Breast 2005; 14: S3-abs S4
22- Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011 Jan 22;377(9762):321-31.

23- 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
24- 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).
25- James N. Clin Cancer Res February 1, 2006 12; 1031s
26- 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.
27- Essai 85-31 du ROTG
28- Essai 86-10 du ROTG
30- Essai 92-02 du ROTG
31- 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
32- 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
33- Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women NEJM2011 364:2381-2391
34- 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, Y. Bensouda, H. Mrabti, K. Slimani, Y. Sbitti, H. Errihani
Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat

Introduction

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. [1] [2]

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.

Ce qui a permis d'envisager des traitements spécifiquement dirigés contre les anomalies constatées. C'est le principe même des thérapies ciblées (TC). [1] [2].

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. [1] [2].

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. [1] [2].

Dans ce chapitre, nous avons délibérément choisi, par souci de simplification, 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

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 ». On distingue, schématiquement en fonction de la cible, trois grandes familles :

1. AC dirigés contre les lymphocytes : [3] [4] [5] [6]

Le rituximab et Ibritumomab contre l'antigène CD20 (lymphocytes B matures). L'Alemtuzumab contre l'antigène CD52 (lymphocytes T et B)

L'ipilimumab qui interagit avec l'antigène 4 des lymphocytes cytotoxiques (CTLA-4) et lève leur tolérance immunitaire vis-à-vis des cellules tumorales. (AMM : Mélanome malin métastatique)

Le rituximab est le plus utilisé en pratique clinique (AMM : les hémopathies B).

Ces principaux effets secondaires sont :

- Le syndrome de relargage des cytokines
- Le syndrome de lyse tumorale

Par contre, les réactions allergiques sont relativement rares.

2- AC dirigés contre des récepteurs à activité tyrosine kinase de la famille EGFR : [3] [4] [5] [6]

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.

Les trois principaux anticorps ciblant cette famille sont :

- Cétuximab: anti-EGFR, AMM essentiellement dans le cancer colorectal métastasé avec un statut Kras sauvage et les cancers ORL.
- Trastuzumab: anti-HER2, AMM dans le cancer du sein (localisé et métastatique) et le cancer gastrique métastatique surexprimant HER-2.
- Panitumumab: anti-EGFR, AMM essentiellement dans le cancer colorectal métastasé avec un statut Kras sauvage.

Il existe bien évidement d'autres AM en cours de développement.

Les principaux effets secondaires sont :

- Pour le cetuximab et le panitumumab :
  - » Des réactions allergiques aiguës lors de la 1ère perfusion nécessitant l'administration préalable d'antihistaminiques afin d'en limiter la survenue
  - » Des toxicités cutanées sous forme de rash cutané, d'inflammation du pourtour des ongles, de sécheresse cutanée et des modifications du système pileux
- Pour le trastuzumab on pourra noter :
  - » Réactions d'hypersensibilité immédiate, rarement sévères
  - » Toxicité cardiaque à type d'insuffisance cardiaque congestive chez les patients traités par anthracyclines

3- AC dirigés contre l'angiogénèse : [3] [4] [5] [7]

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 seul anticorps monoclonal sur le marché actuellement 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 épidermoide métastatique, dans le cancer du sein métastatique et le cancer de l'ovaire stade III et IV.

Les principaux effets secondaires du bevacizumab sont :

- Hypertension artérielle
- Saignements
- Retard de cicatrisation (imposant un intervalle de 6 semaines au moins entre la chirurgie et la chimiothérapie)
- Protéinurie généralement sans retentissement clinique
- Perforation gastro-intestinale.

B- Les thérapies à cible intracellulaire

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 : [4]

- 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 :

- Les antiangiogéniques qui bloquent la partie intracellulaire du VEGF-R (Vascular Endothelial Growth Factor 1 et 2) : Essentiellement le sunitinib (AMM : cancer du rein et tumeurs neuroendocrines) et le sorafénib (AMM : Cancer du rein et carcinome hépatocellulaire) [4] [6] [10] [11]

Le sorafenib et le sunitinib présentent les effets secondaires suivants :

- Syndrome main-pied (surtout pour le sorafenib)
- Hypertension artérielle
- Dysfonction de la fonction cardiaque ventriculaire
- Diarrhées
- Fatigue (surtout pour le sunitinib)
- Altération de la fonction thyroïdienne (surtout pour le sunitinib)
- Les anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) :

» Le lapatinib : inhibiteur double de l'EGFR1 et 2 (AMM : Cancer du sein métastatique surexprimant l'HER après double échec du trastuzumab)

» L'erlotinib et le gefitinib inhibiteur de l'EGFR1 (AMM : cancer bronchique pour les deux, cancer du pancréas pour l'erlotinib)

Les principaux effets secondaires sont :

- Pour le lapatinib : Diarrhée et syndrome main-pied.
- Pour l'erlotinib et le gefitinib : Rash acnéiforme, fatigue et diarrhée.

Les ITK ciblant une anomalie moléculaire précoce ou initiale : A titre d'exemple :

- Protéine de fusion BCR-ABL (LMC) : Imatinib
- Mutations de KIT (récepteur du stem cell factor) (GIST) : Imatinib
- Protéine de fusion EML4-ALK (Cancer bronchique) : Crizotinib

2- Les inhibiteurs de la voie mTOR (mammalian target of rapamycin) : [3] [12]

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
- Mucites
- 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 épi génétique : 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, l'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 entre 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

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- Reichert J, Valge-Archer V. Development trends for monoclonal antibody cancer therapeutics. Nature Reviews Drug Discovery 2007; 6:349-356.
4- Vignot S, Soria JC. Thérapies moléculaires ciblées : De la biologie aux applications cliniques. John Libbey Eurotext,2008.
5- 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- Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. N Engl J Med 1971;285:1182-1186
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- Xuerong W, Shi-Yong S. Enhancing mTOR-targeted cancer therapy. Expert Opin Ther Targets 2009; 13: 1193–1203.

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 dessiminée à distance

Le traitement de base est représenté par les traitements médicaux (chimiothérapie, parfois hormonothérapie) la maladie étant générale. La séquence thérapeutique la plus logique semble être le traitement médical, suivi d'un traitement loco-régional éventuel et d'une reprise du traitement systémique. L'insertion des traitements chirurgicaux et/ou radio-thérapiques 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 chimio-sensibilité (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

« *On ne connaît pas complètement une science tant 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 XVIème 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 introspectivement 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)

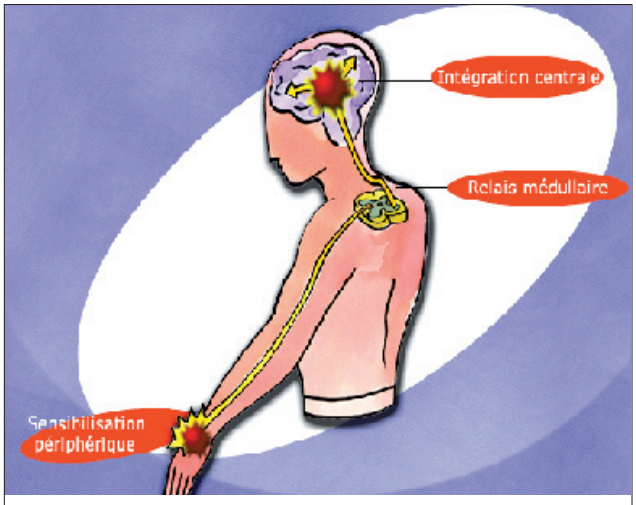


Figure 1 : Etapes de la transmission du message douloureux.

- 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)

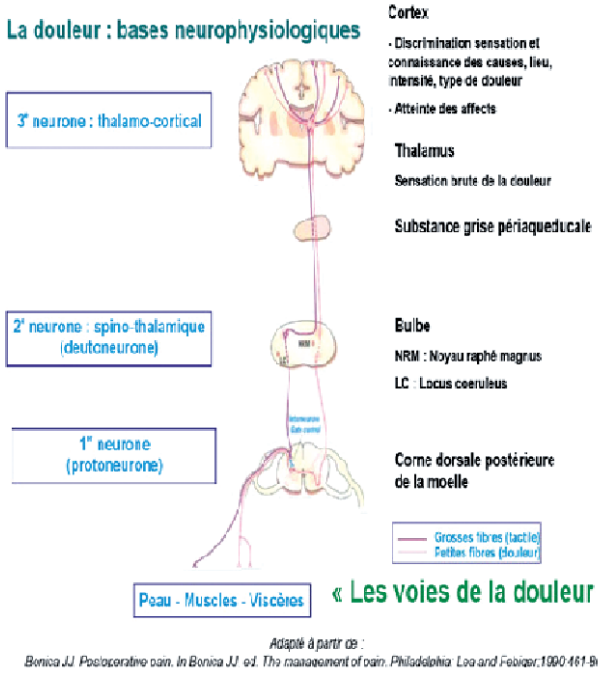


Figure 2 : Schéma récapitulatif des bases neurophysiologiques de la douleu

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 Mac Gill 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.

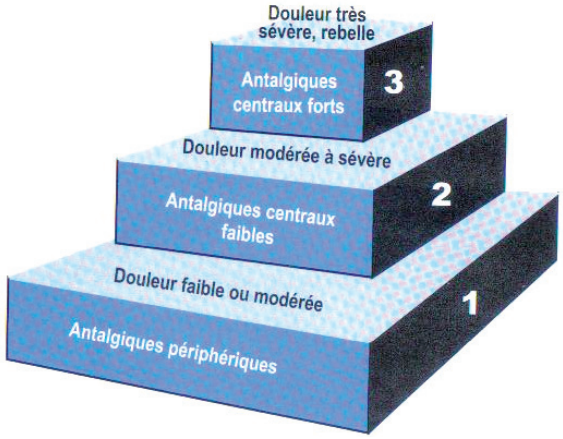


Figure 4 : Pallier de l'OMS

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**

♦ 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

♦ 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.

- **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.
- **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 : Tremadol 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 :**

- 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.

- Voie épidurale : 1,2 à 1,5 µg/kg, en sol. Dans 4 ml de sérum glucosé à 10%.

- 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 possibls :**

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 commércialisés 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'estàdire 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 souscutanée 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.

♦ **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.

♦ **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.

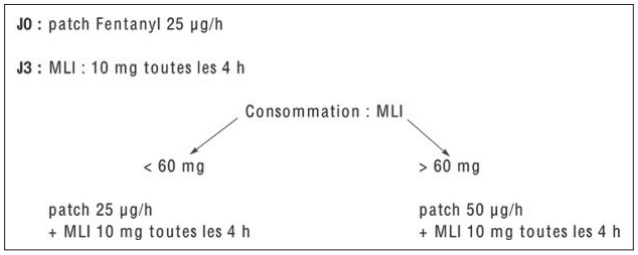
Il est utilisé dans les protocoles : de neuroleptanalgésie, d'anesthésie générale balancée, d'anesthésie analgésique à doses élevées.

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.

- 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**

- **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.).

- **Mécanisme :**

Existence d'une tolérance croisée incomplète entre les opioïdes.

- **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 d éafferentation 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 :
    - ♦ de titrer la dose efficace pour un patient donné (effet fenêtre) ;
    - ♦ 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

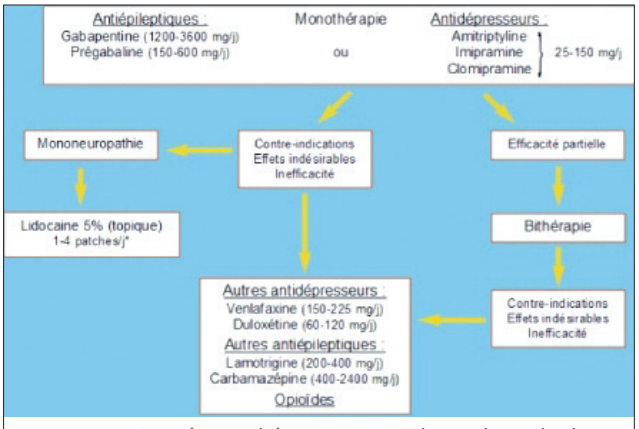


Fig 5 : Stratégie thérapeutique dans les douleurs neuropathiques (traitements de première et seconde intention).

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 diagnosique 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'adaptatant 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.

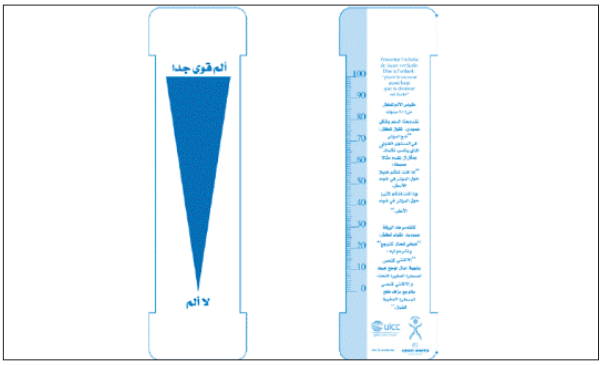
« *si l'on ne peut plus donner des jours à la vie, il est encore possible de donner de la vie aux jours* »

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 :

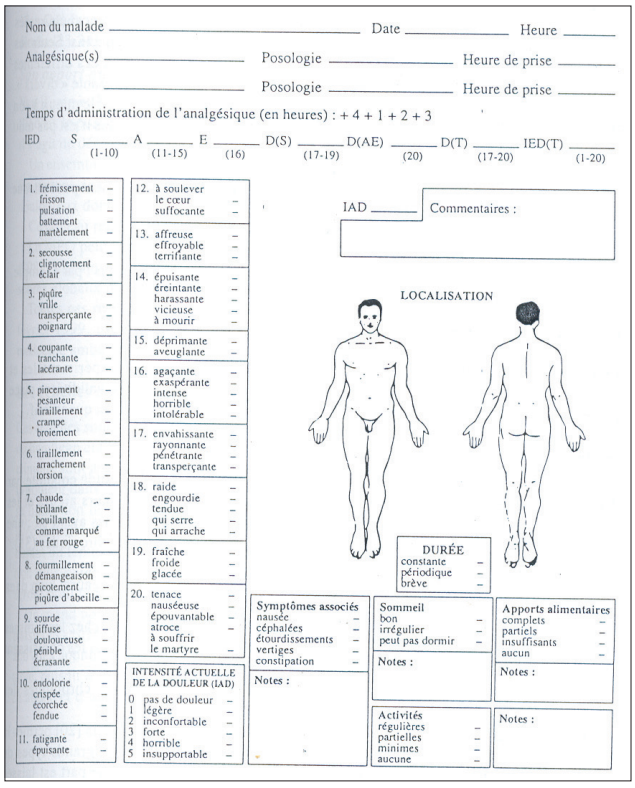
- sur la face que l'on présente au patient se trouve un trait horizontal de 10 cm avec à chaque extrémité un qualificatif, à gauche «pas de douleur», à droite «douleur maximale imaginable»,
- sur la face évaluateur, il y a une graduation de 0 à 10 cm.

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 distribué en quatre catégories
  - » Sensori-discriminative
  - » Affective et émotionnelle
  - » Évaluatifs
  - » cognitifs
- Utilisé principalement en douleur chronique



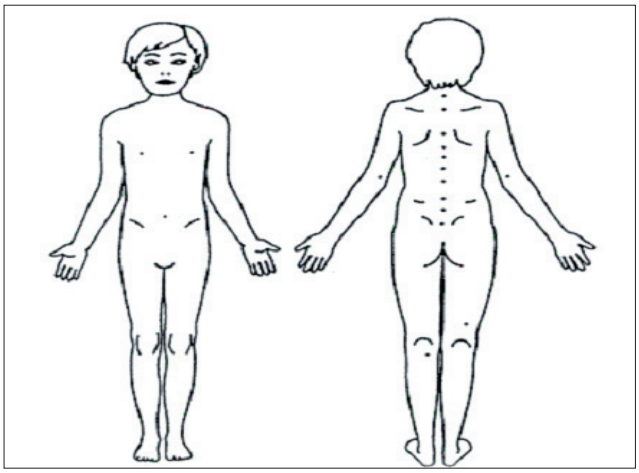
Annexe 3**b :** LE QUESTIONNAIRE DOULEUR SAINT ANTOINE : QDSA

- 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.

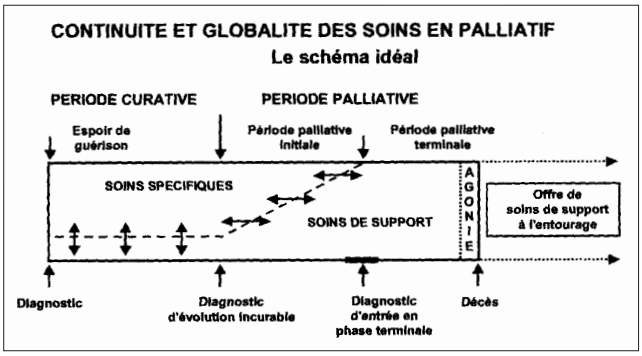
23- Serre A et al. Nosologie des douleurs cancéreuses. Oncologie 2000 ; 2(4) : 132-141.
24- Bonica. Postoperative pain. In Bonica JJ, ED. The management of pain. Philadelphia, Lea and Febiger, 1999, 461-80.
25- Bleinchner G, Brunet F, Chavin M et aL. Douleurs aigues en situations d'urgence : des techniques 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'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 évier 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 demie-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- Dietetique 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 d'Oncologie d'Oujda
**Service d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique
Hôpital 20Aout –Casablanca

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).

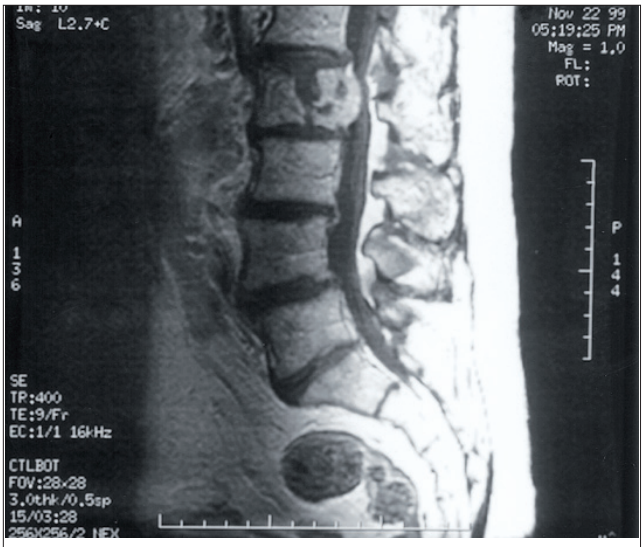


Figure 2 : Aspect de Compression médullaire à l'IRM rachidienne

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).

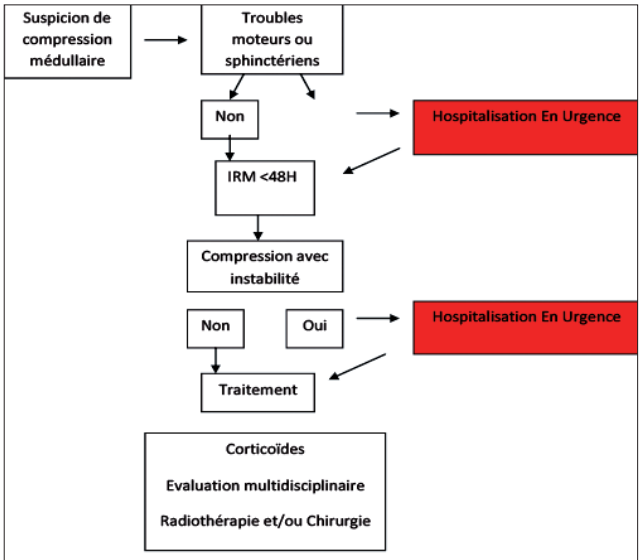


Figure 3 : Prise en charge lors de suspicion d'une compression médullaire

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. Un bolus initial à dose élevée (maximum 100 mg dexamethasone, 1000 mg méthylprednisolone) semble offrir un avantage pour les patients avec une atteinte neurologique initiale sévère.

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 d'un traitement préventif par des 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. 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 et l'absence de métastases extra-crâniennes.

En cas de métastase cérébrale unique, un traitement par radiochirurgie stéréotaxique ou par chirurgie peut être discuté notamment en présence de facteurs pronostiques favorables. Une irradiation cérébrale totale y sera souvent associée.

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 (bassinet et rein).

Les étiologies sont variables. Elles peuvent être d'origine :

Intrinsèque : cancers de vessie, des voies excrétrices ou du rein.

Extrinsèque : cancer de prostate, cancer du col utérin, métastases rétro-péritonéales, lymphomes.

b- Diagnostic

Les signes cliniques et biologiques varient en fonction du siège de l'obstruction, de son caractère complet ou incomplet, de ses modalités d'installation (aigues ou chroniques), de la survenue d'une infection et de l'importance du retentissement rénal.

- Signes liés à l'obstruction : douleurs lombaires (colique néphrétique), troubles de la miction, hématurie, rétention aigue des urines

- Signes liés au retentissement de l'obstruction : modifications de la diurèse (polyurie, anurie), insuffisance rénale aigue, infection urinaire récidivante, hydronéphrose, hypertension artérielle, troubles métaboliques (acidose tubulaire distale, hyperkaliémie, hyponatrémie)

Le diagnostic repose sur l'échographie des voies urinaires, éventuellement complétée par un examen tomodensitométrique ou une imagerie par résonance magnétique et un bilan biologique à la recherche d'une insuffisance rénale.

c- Traitement

Le traitement est d'abord symptomatique : dérivation urinaire soit par sonde vésicale ou cathéter sus-pubien en cas d'obstacle bas situé; et sonde urétérale en double J placée par voie cystoscopique ou néphrotomie percutanée en cas d'obstacle haut situé.

Un traitement étiologique anticancéreux doit suivre.

C- Urgences métaboliques

1- Hypercalcémie

Le cancer est la principale étiologie des hypercalcémies. Les causes les plus fréquentes sont les métastases osseuses, le cancer du rein, des poumons et le myélome multiple. C'est une situation fréquente mettant en jeu le pronostic vital du fait des troubles du rythme cardiaque induits.

a- Physiopathologie

La physiopathologie de l'hypercalcémie au cours des cancers résulte de plusieurs mécanismes potentiels:

- L'hypercalcémie induite par la sécrétion d'une parathormone libérée par les cellules cancéreuses indépendamment de l'existence de métastases osseuses.
- La présence de métastases osseuses avec une importante production locale de cytokines stimulant l'activité ostéoclastique et responsables de l'ostéolyse. C'est le cas fréquemment observé lors des cancers du sein, du rein, de la prostate et du myélome multiple.
- Augmentation de la production de vitamine D (lymphome, myélome).

b- Clinique

Les signes cliniques sont non spécifiques, souvent tardifs et peuvent être trompeurs : anorexie, asthénie, nausées-vomissements, troubles neuro-psychiques, déshydratation extra-cellulaire, état anxio-dépressif, polyurie associée à une polydipsie et à une constipation, hypotonie musculaire prédominant aux racines, et céphalées.

Lorsque l'hypercalcémie devient importante (>3,5 mmol/l), les symptômes neurologiques prédominent avec un état confusionnel et une somnolence suivis en cas d'aggravation par un coma.

Ces signes peuvent être observés au cours de l'évolution de tout cancer indépendamment d'une hypercalcémie. Il faut donc savoir y penser systématiquement devant ces tableaux intriqués

c- Diagnostic

Le bilan biologique doit comporter un ionogramme sanguin (hypokaliémie fréquente), un bilan rénal (insuffisance rénale fonctionnelle ou organique possible), un bilan phospho-calcique, NFS, VS, ionogramme urinaire, parathormone (PTH), protidémie et albuminémie.

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 de nombreuses associations du paracétamol et de :

Codéine: 6cp ou gél/j (DAFALGAN CODEINE)

Tramadol 50mg : 1 à 2 cp, 3 à 4 fois par jour.

- **Palier 3 :** ou analgésiques opioïdes, sont prescrits en cas d'échec des paliers sus cités ou d'emblée en cas de douleur intense (Morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone et le 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 antibiotiques 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.

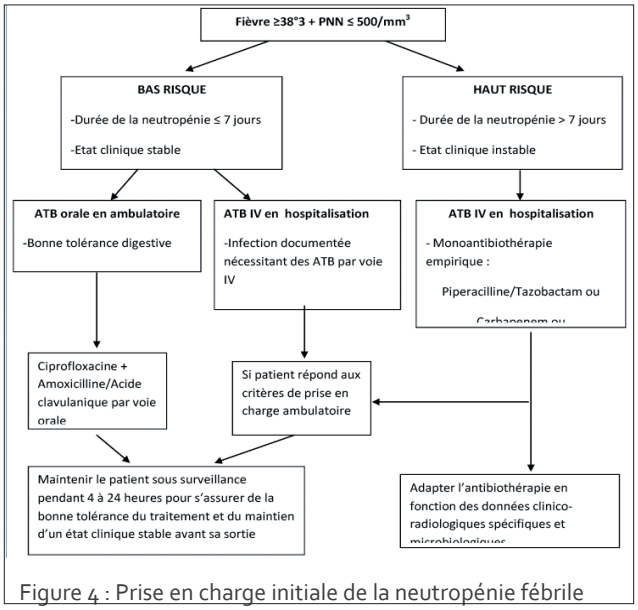


Figure 4 : Prise en charge initiale de la neutropénie fébrile

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 créatininémie 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 soit 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.

    ♦ 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 vital des patients et présentent un risque de séquelles permanentes. Leur diagnostic est parfois difficile et leur prise en charge doit être rapide afin d'être efficace.

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 traitement

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 surveillances

Les protocoles de surveillances 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

Partie 2 :
Localisations Cancéreuses

Cancers du nasopharynx

A. El Mansouri*
N. Bouih, N. Bourhim, S. Tachfine, A. Bouih, M. El Morchid
* Professeur en Oncologie Radiothérapie, Rabat
Centre de Traitement Al Kindy, Casablanca

Introduction

Le cancer du cavum (NPC ou nasopharyngeal carcinoma) est remarquable de par sa répartition géographique, sa pathogénie liée à un virus, son type histologique souvent indifférencié.

Non résécable vu sa proximité avec la base du crâne et différents organes nobles, son traitement repose sur la radiothérapie associée à la chimiothérapie mais plusieurs questions persistent quant au meilleur schéma thérapeutique.

I- Rappels anatomiques

A- Siège

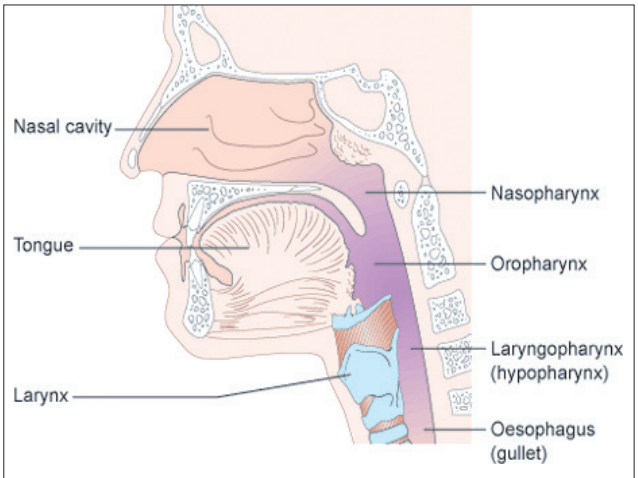


Schéma issu de" Decision Making in Radiation Oncology"

Le nasopharynx est une cavité cuboïde impaire et médiane. Il est situé en arrière des fosses nasales, sous le corps du sphénoïde, au-dessus de l'oropharynx et en avant des 2 premières vertèbres cervicales. Il mesure 4 à 5. 5 cm de long, 2. 5 à 3. 5 cm de diamètre antérieur/ postérieur et approximativement 4 cm de hauteur.

Le cavum s'ouvre en avant sur les fosses nasales à travers les choanes postérieures qui sont séparées par le septum nasal. Il comprend :

- Une paroi postérieure à hauteur des 2 premières vertèbres cervicales qui se poursuit par le toit
- Un toit qui est formé par le sphénoïde, la base de l'occiput et l'arc antérieur de l'atlas
- Deux parois latérales musculo-aponévrotiques, avec l'orifice tubaire et la fossette de Rosenmüller (appelée aussi récessus pharyngé latéral) qui constitue une niche immédiatement au-dessus et derrière des orifices des trompes d'Eustache. C'est le siège le plus fréquent des cancers du nasopharynx
- Une paroi inférieure, constituée par la face supérieure du voile du palais qui s'ouvre sur l'oropharynx.

B- Rapports

Les rapports du cavum permettent d'expliquer la symptomatologie ce cancer.

- **Rapports Antérieurs :**
  - » principalement avec les choanes et les fosses nasales
  - » indirectement : avec les sinus maxillaires, l'éthmoïde et les orbites
- **Rapports postéro-supérieurs :**
  - » Directement avec la base du crâne :
  - » Corps du sphénoïde, apophyse basilaire de l'occipital et le corps des deux premières vertèbres
  - » Indirectement :
    - ♦ Fosse cérébrale moyenne, sinus caverneux et les nerfs V, VI,
    - ♦ Fosse cérébelleuse et le tronc cérébral
- **Rapports latéraux :**
  - » Directement :
    - ♦ La trompe d'Eustache dont l'orifice s'ouvre directement dans le nasopharynx
    - ♦ La fossette de Rosen Muller

» Indirectement : espace maxillo-pharyngé où cheminent les axes carotidiens et jugulaires

- **Rapports inférieurs :**
  - » **En avant :** le voile du palais
  - » **En arrière et latéralement :** les piliers postérieurs de l'amygdale

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 3 types :

- **a- Type I :** carcinome épidermoïde kératinisant. Il représente 5 à 10% des NPC. Il est surtout présent dans les zones à bas risque (20% des NPC aux USA et 3% des NPC à Hong- Kong)
- **b- Type II :** carcinome épidermoïde non kératinisant de différenciation différente (bien différencié à anaplasique)
- **c- Type III :** carcinome indifférencié ou undifferencied carcinoma nasopharyngeal type (UCNT). Il représente la majeure partie

des NPC. Il se caractérise par un important infiltrat lymphoïde qui lui valu l'appellation de carcinome lymphoépithélial.

Les types II et III sont de meilleur pronostic et sont toujours associés à l'EBV, tandis que le virus est absent dans le type I sauf dans les zones endémiques où il est toujours présent.

Les UCNT présentent au microscope des similitudes avec certains lymphomes malins d'où la nécessité de réaliser une étude immuno-histochimique.

2- Les adénocarcinomes

3- Les carcinomes adénoïdes kystiques

4- LMNH

5- Les rhabdomyosarcomes (un tiers des cas de NPC chez l'enfant)

B- Modalité d'extension

• 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.

• 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.

a- Etude basée sur les résultats d'IRM et PET au 18 FDG, à propose de 101 patients

b- Etude sur les résultats d'IRM de 924 patients

c- adénopathies sous mandibulaires dans l'étude

- 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, bourdonnements voir des otalgies ou même l'aspect d'une otite moyenne aigue.

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, d'épistaxis uni ou bilatérales, de rhinorrhée purulente ou de voix 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'examen est facilité 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 et 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

M0 : pas de Métastase

M1 : Métastase

Classification en stades

STADE 0	Tis	N0	M0
STADE I	T1	N0	M0
STADE II	T1	N1	M0
	T2	N0 ou N1	M0
STADE III	T3	N0	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1 ou N2	M0
STADE IVa	T4	N0, N1 ou N2	M0
STADE IVb	ANY T	N3	M0
STADE IVc	ANY T	ANY N	M1

VII-Traitement

A- Moyens

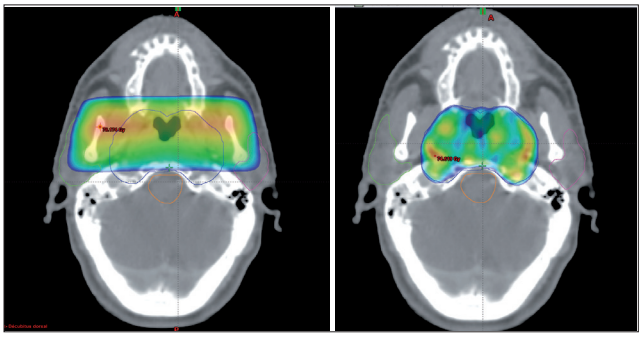
1- Radiothérapie

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.

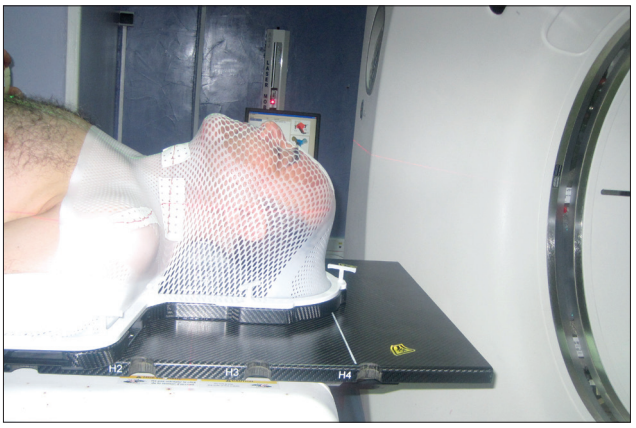


Distribution de dose (95% de la dose prescrite) chez le même patient, avec une technique 3D à gauche et en IMRT avec arcthérapie à droite.

- **Préparation du patient**
  - » Arrêt de l'intoxication alcoolo-tabagique
  - » Mise en état de l'état bucco-dentaire
  - » Prescription de solution alcaline et antiseptique 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

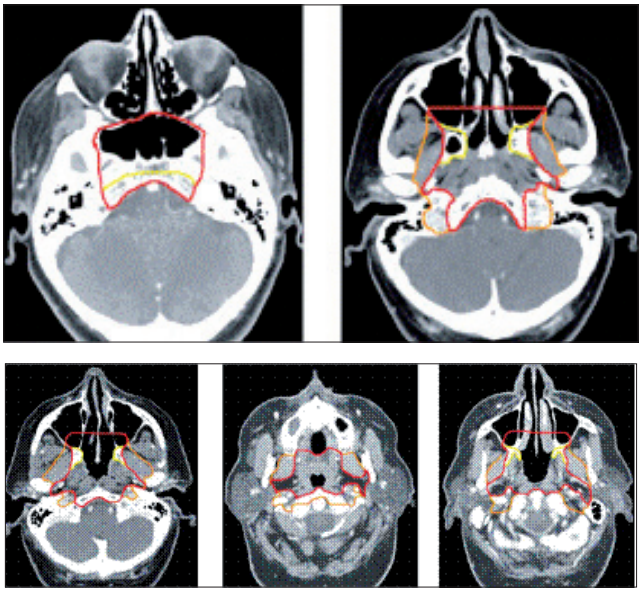


a.2- Volumes cibles

- » 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 visualisée sur l'examen clinique et surtout 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%

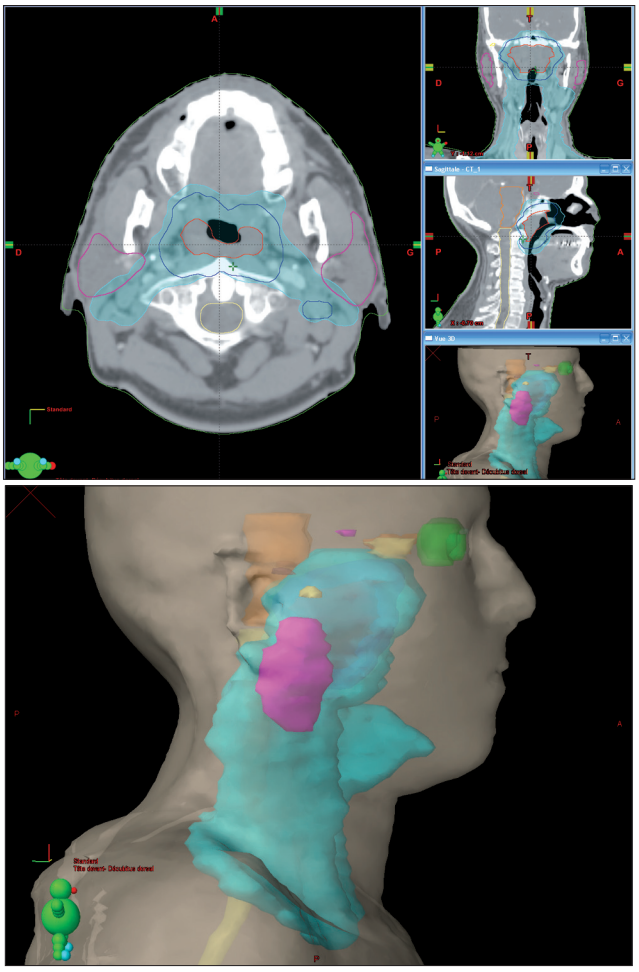
» Parotide homolatérale : dose la plus basse possible

» 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

» a- CTV bas risque : 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy ou équivalent biologique (56 Gy en 35 fractions)

» b- 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 :**

quasiconstantes, 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

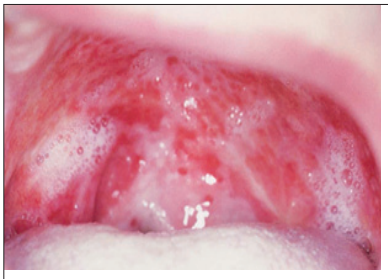
Dysgeusie avec anorexie aggravant la perte de poids

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



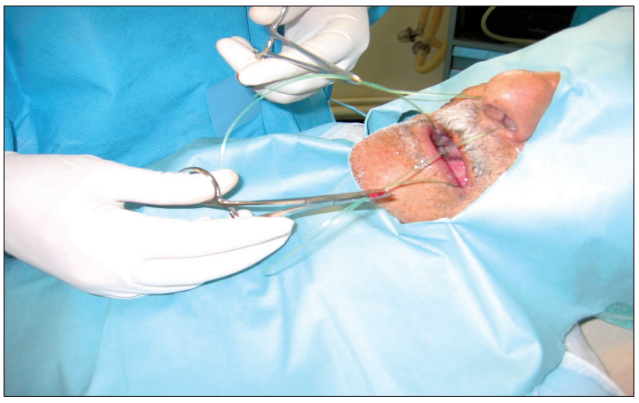
Radiodermite grade II sèche

b- La curiethérapie

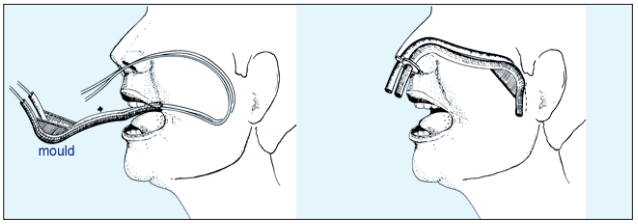
La curiethérapie endocavitaire peut faire appel à un applicateur adapté connecté à un projecteur de source de haut débit d'iridium 192, cobalt60, cesium137,

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 petit bénéfice qui reste significatif sur la survie globale et la survie sans événement (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.

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 et ganglionnaire. Plusieurs essais randomisés de phase III ont compris 2 à 4 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.

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 divers, comprenant (cisplatine/ épirubicine/5FU) ou (5FU/cisplatine) mais aussi de nouvelles drogues telles que l'association (Gemcitabine/cisplatine), (carboplatine/paclitaxel) et (cisplatine/docetaxel). 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 radiothérapie seule avec un p = 0. 012 (HUI 2009).

c- Chimiothérapie adjuvante

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.

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%
- 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 n'a pas montré d'action.

L'immunothérapie anti EBV est en cours d'étude dans des essais précliniques et cliniques dont les résultats 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.

Stade IVc (M1) : Chimiothérapie palliative +/- Radiothérapie sur T, N ou M

La chimiothérapie concomitante suivant une chimiothérapie d'induction comprendra plutôt du cisplatine hebdomadaire ou du carboplatine.

L'indication de la chimiothérapie adjuvante n'est pas encore claire, elle se base sur les résultats de l'Intergroup 0099.

Traitement des rechutes locorégionales isolées :

- tumorale :
  - » confinée au cavum : radiothérapie externe IMRT ou curiethérapie. La nasopharyngectomie est rarement indiquée.
  - » dépasse le cavum : radiothérapie externe
- 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
- 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.

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, échographie abdominale : peuvent être réalisées une fois par an pendant 5 ans ou indiquées en cas de signes cliniques de rechute métastatique
- Scanner thoracique et/ou abdominal, scintigraphie osseuse ou Pet scan : en cas de présomption de métastase
- 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- Tomokazu Yoshizaki*, 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

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 les 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 + marges de sécurité+ extension infraclinique locorégionale + aires ganglionnaires

Déterminé sur un scanner dosimétrique, dépend de la localisation tumorale, les constats anatomopathologiques si post op, 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 économiques ou engainement périnerveux

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

♦ Cutanéo-muqueuses : Radiodermite

♦ Radiomucite : laryngée, buccale, œsophagienne

♦ Salivaires : hyposialie

♦ 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

♦ xérostomie

♦ Radiodermite chronique et Télangiectasie

♦ Surdité

♦ Trismus : par fibrose musculaire

♦ 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

♦ 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 homolatéral pour les tumeurs des 2/3 postérieurs et bilatéral pour celle du 1/3 antérieur et ou franchissant la ligne médiane

» Radiothérapie postopératoire :

Sur la tumeur si recoupes pathologiques par une curiethérapie de barrage ou radiothérapie externe Ganglionnaire si pN+

» La curiethérapie +/- associée à une radiothérapie externe constituent une alternative pour ces tumeurs localisées avec le

- T1T2N1-N3 : chirurgie de la tumeur + curage ganglionnaire+ radiothérapie
- T3T4N0 ou N1-N3 :

» Chirurgie + curage cervical bilatéral

♦ Radiothérapie post-opératoire sur le lit tumoral par curiethérapie ou radiothérapie externe

♦ Radiothérapie sur les ganglions si N+

» Malade inopérable : chimiothérapie et radiothérapie

2- plancher buccal

- T1T2N0 :

» Sans contact osseux : chirurgie (Pelvectomie)

♦ Curiethérapie (si tumeur ≤3cm)

♦ 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 :
    - ♦ Plancher buccal : T1-T2 :50%
      T3-T4 :25%
    - Langue mobile : T1T2 :45%
      T3T4 :15-20%
  - » Selon le N :
    - ♦ N0 : 50%
    - ♦ 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, D. Filali, I. Nejjar, T. Kebdani, N. Benjaafar , B. K. EL Gueddari
Service de Radiothérapie
Institut National d'Oncologie, Rabat

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.

I- 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)

- **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).
- **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 continue 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.
- **Deux murs latéraux :** les loges amygdaliennes avec leurs piliers antérieurs et postérieurs constituent la paroi latérale de l'oropharynx. C'est une loge triangulaire à sommet supérieur qui est la jonction des deux arcs, le plancher est constitué par le sillon amygdalo-glosse. Elle est limitée en avant par le pilier antérieur (plus en avant le trigone rétro molaire et la commissure inter maxillaire) et en arrière par le pilier postérieur. Elle contient l'amygdale palatine sous forme d'amande paire et à peu près symétrique avec 2 faces une latérale lisse, l'autre médiane 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.
- **Un mur postérieur :** constitue la paroi postérieure 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 sub-mandibulaires. (IB)

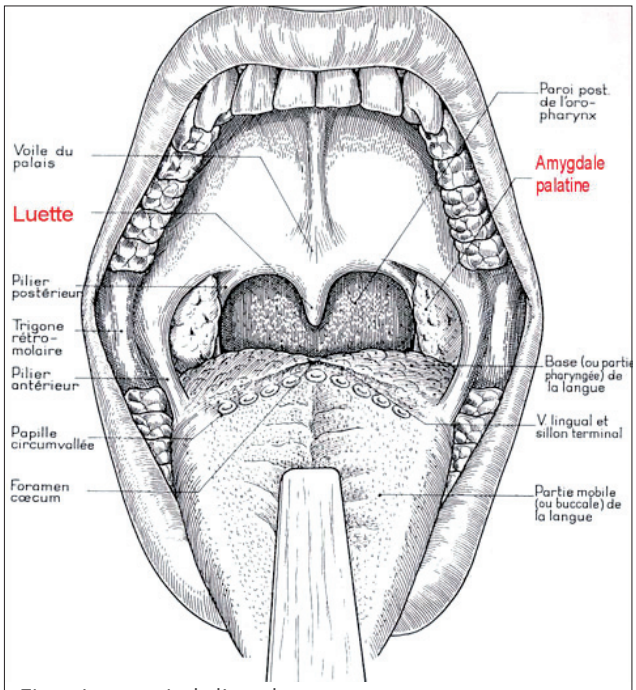


Fig 1 : Les parois de l'oropharynx

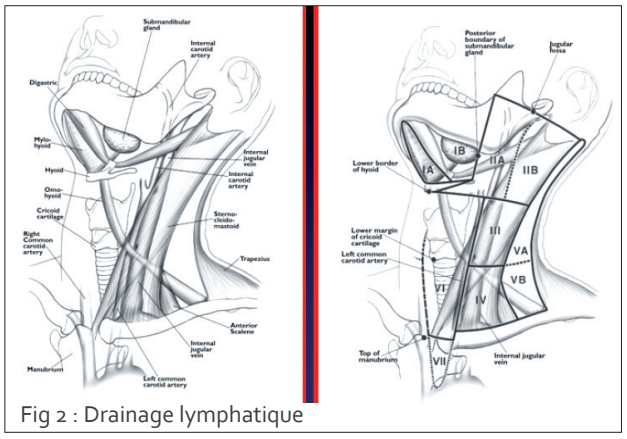


Fig 2 : Drainage lymphatique

II- Epidémiologie

A- Incidence et fréquence

7000 nouveaux cas annuels en France. Il représente 25% des cancers des VADS, 1. 5% de tous les KC, 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.

III-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 :

a- Le carcinome épidermoïde différencié : il reproduit l'aspect d'un épithélioma normal. Les cellules malpighiennes subissent souvent une maturation cornée (globe corné);

b- 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;

c- Le carcinome verruqueux a un aspect exophytique non infiltrant et hyperkératinisé;

d- Le carcinome sarcomatoïde ou à cellules fusiformes peut en imposer pour un sarcome fibroblastique mais son degré de malignité est moindre;

e- 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'adénocarcinome, 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 :

a- En antérolatéral dans 66% ;

b- En latéral dans 12,5% vers l'espace parapharyngé ;

c- 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.

IV- Diagnostic

A- Signes communs et symptômes

- Stade précoce :

Gène modérée, odynophagie, otalgie ;

Sensation de corps étranger.

- Stade avancé :

Trismus.

Céphalées temporales ;

L'apparition d'Adénopathie est un symptôme révélateur dans 50 à 60% des cas.

- Particularités 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 crane.
  - » 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'Adénopathie dans 70 à 85% ;
    - Fixation linguale (infiltration des muscles profonds).
  - » Vallécule :
    - Trouble rapide de la déglutition.

B- L'examen clinique

1- L'examen locorégional

a- 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.

b- 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

A la recherche d'eventuels signes de localisations secondaires :

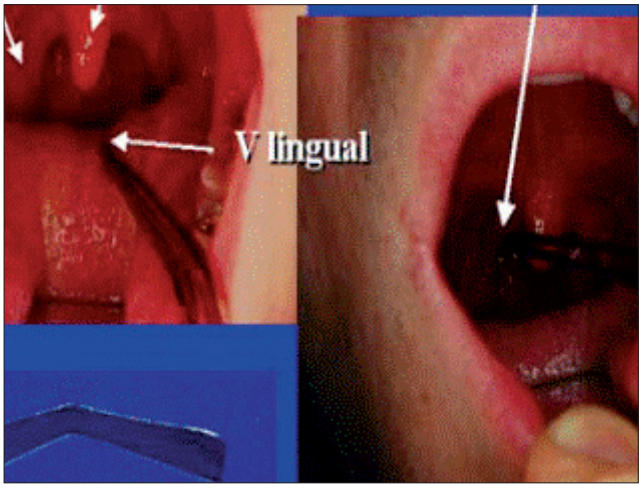


Fig 3 : Examen de l'oropharynx

V- 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

A défaut d'IRM, la TDM est l'examen de choix, réalisé en coupes fines de 1 mm 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 postérieure.
- Bronchoscopie
- Fibroscopie digestive

4- PET-Scan

Pour l'extension locorégionale son indication se limite aux petites tumeurs (T1T2N0), 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

- Radiographie 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

VI- 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 I: T1NoMo
- » Stade II : T2NoMo
- » Stade III: T1T2N1Mo ; T3NoMo
- » Stade IV: correspond aux autres cas.

VII- Traitements

A- Buts

- Contrôle local
- Contrôle régional
- Amélioration de la survie
- 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, est 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 anatomo-pathologique :

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 indispensables 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 (angle de 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 PET-Scan) 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 N0 clinique et radiologique une dose de 45 à 50 Gy est suffisante. En post-opératoire en cas de marges saine une dose prophylactique de 45 à 50 Gy est suffisante, si les marges sont positives ou en cas de résidu tumoral une dose de 65 Gy est nécessaire. Pour 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, 1 fraction/jour, 5 fractions/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 suivre le bon déroulement de traitement et 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 la xérostomie, l'ostéoradionécrose de l'os mandibulaire favorisée par un mauvais état bucco-dentaire et déclenchée souvent par une extraction dentaire.

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 (Fig. 4 :

- 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 1 cm 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 Gy 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.

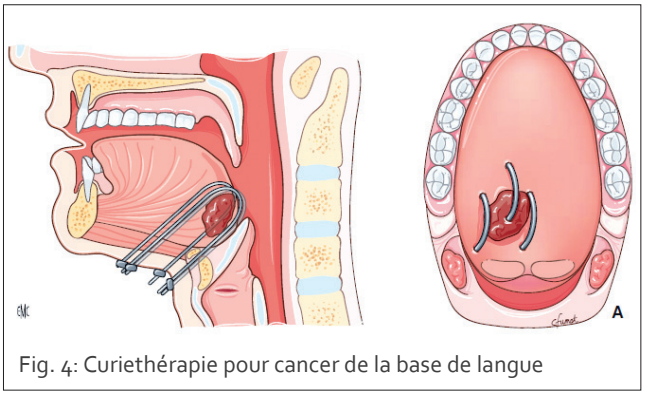


Fig. 4: Curiethérapie pour cancer de la base de langue

4- Traitement systémique

a- Chimiothérapie

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie dans les tumeurs localement avancées représente actuellement le traitement standard. Elle améliore significativement la survie sans récidive et la survie globale. La monochimiothérapie par cisplatine dérivée du schéma d'Al Sarraf 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 :

- CDDP (rénales, neurologique),
- 5FU (muqueuse, hématologique, cardiaque),
- Docetaxel (muqueuse, neurologique),
- Cetuximab (cutané).

B- Les indications

- **Paroi pharyngée latérale (amygdales, piliers et sillon amygdalo-glosse)**

Option :

T1 superficiel : électro-exérèse ou radiothérapie exclusive,

T1, T2, N0-1 : 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

N0 et pas de chirurgie sur T : radiothérapie systématique au-delà du T1 superficiel (surveillance possible)

N0 et chirurgie sur T : curage ± radiothérapie,

N > 0 : si chirurgie sur T, curage suivi de radiothérapie

- **Paroi pharyngée postérieure**

Sur T et N, options :

Radiothérapie ± chimiothérapie, et si nécessaire, exérèse du reliquat tumoral et/ou ganglionnaire,

Chirurgie ± radiothérapie (petit T1 superficiel).

- **Paroi antérieure (base de langue)**

Le siège (extension vers la langue) et l'uni ou bilatéralité sont à prendre en compte pour la décision chirurgicale.

Options :

T1 : radiothérapie (bourgeonnant) ± curiethérapie ou chirurgie,

T2 : radiothérapie (bourgeonnant) ± curiethérapie ou chirurgie + radiothérapie,

T3, T4 : si possible, chirurgie suivie de radiothérapie, sinon, radiochimiothérapie concomitante.

Sur N :

Si T inopérable : pas de chirurgie ganglionnaire,

N0 et pas de chirurgie sur T : radiothérapie systématique au-delà du T1 superficiel,

N0 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 :

N0 : 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.

VIII -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. Danièle Dehesdin ,Anatomie du pharynx ,EMC Oto-rhino-laryngologie [20-491-A-10]
2. L. Lefebvre a, D. Chevalier,Épidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures ;Oto-rhino-laryngologie 20-947-A-10
3. S. Guiharda,b, A. -C. Jungb, G. Noëla, Carcinomes épidermoïdes oropharyngés liés à l'infection par les papillomavirus humains de haut risque oncogénique : aspects cliniques, biologiques et perspectives thérapeutiques,cancer/Radiothérapie 16 (2012) 34–43

4. Maladière ,F. Denis1,Examen clinique en stomatologie ,Médecinebuccale,[28-230-P-10]
5. S. Hans, D. Brasnu,Cancers ORL : conduite à tenir et traitement ,EMC [6-0470]
6. J-P . Guichard et all,Imagerie du pharynx normal: natomie,methoded'exploration,aspects normaux et variants33-040-A-10
7. F. Casalonga and all,IRM de la filière naso-oro-pharyngée,de l'hypopharynx et des espaces profonds de la face technique,résultats normaux et indications,32-619-A-10 EMC
8. Babin and all,Intérêt de la fusion TEP/TDM dans l'exploration de l'envahissement mandibulaire des cancers de la cavité orale et de l'oropharynx,Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2004; 121, 4, 235-240
9. Esther G. C. Troost a,*, Dominic A. X. Schinagl a, Johan Bussink a, Wim J. G. Oyen b, Johannes H. A. M. Kaanders a,Clinical evidence on PET–CT for radiation therapy planning in head and neck tumours,Radiotherapy and Oncology 96 (2010) 328–334
10. Derrek A. Heuveling a, Remco de Bree a, Guus A. M. S. van Dongen ,The potential role of non-FDG-PET in the management of head and neck cancer Review,Oral Oncology 47 (2011) 2–7
11. Patrice Beutter ,Eric Pinlong, Cancers de la région amygdalienne,EncyclopédieMédico-chirurgie :Oto-rhino-laryngologie [20-595-A-10]
12. C. Lafonda,*, Y. Pointreaub,c,d,e, C. Debelleix f,g, F. Denisa, G. Calaisb, J. Bourhish, J. Thariati,Cancer de l'oropharynx,Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S34–S42
13. Peter L. and all ,Neck dissection for squamous cell carcinoma of the head and neck Otolaryngology–Head and Neck Surgery (2007) 136, S41-S45
14. Nitin A. and all ,Selective neck dissection: A review of the evidence,,department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, University of Iowa Carver College,Oral Oncology 45 (2009) 416–420
15. Alfio Ferlito a,*, K. Thoas Robbins b, Carl E. Silver c,Yasuhisa Hasegawa d, Alessandra Rinaldo ,Classification of neck dissections: An evolving system,Auris Nasus Larynx 36 (2009) 127–134
16. Bozec a,*, G. Poissonnet a, E. Chamorey b, A. Sudaka c, C. Laout a, J. Vallicioni a, F. Demard a, O. Dassonville a,Voie d'abord transorale et cervicale sans mandibulotomie dans les cancers de l'oropharynx avec réparation par lambeau libre fasciocutane,annales d'otolaryngologie et chirurgie cervico-faciale12 6 (2 0 0 9) 1 8 2 – 1 89
17. J. Thariata, ,b,c, and all ,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,. Cancer/Radiothérapie 13 (2009) 758–770
18. Oliver C. Thiele a,*, Robin Seeberger a, Christa Flechtenmacher b, Christof Hofele a, Kolja Freier a,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,Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery xxx (2011)
19. Calais, M. Alfonsi, E. Bardet, C. Sire, T. Germain, P. Bergerot, B. Rhein, J. Tortochaux, P. Oudinot, P. Bertrand, Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma,J Nat1 Cancer Inst 1999; 91 : 20X1-6
20. M. Lapeyre and all, Groupe oncologie radiothérapie tête et cou (GORTEC),Proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péritumoraux dans les cancers de la cavité buccaleet de l'oropharynx (aires ganglionnaires exclues),Cancer/Radiothérapie 9 (2005) 261–270
21. V. Grégoire*, J. F. Daisne, C. Bauvois, E. Coche, T. Duprez, M. Hamoir, H. Reychler,Sélection et délimitation des volumes–cibles anatomocliniques ganglionnaires dans les tumeurs de la sphère cervico-maxillo-faciale,Clinique de cancérologie cervico-maxillo-faciale, université catholique de Louvain, hôpital universitaire Saint-Luc, 1200 Bruxelles, Belgique,Cancer/Radiother 2001; 5 : 614-28
22. Vincent Gre´goirea,*and all,CT-based delineation of lymph node levels and related CTVsin the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines,Radiotherapy and Oncology 69 (2003) 227–236
23. Vincent Gre´goirea,*, Avraham Eisbruchb, Marc Hamoirc, Peter Levendagd,Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck Radiotherapy and Oncology 79 (2006) 15–20
24. Bram L. T ,Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: Comparing photons, carbon-ions and protons,Bram L. T. Cancer Treatment Reviews xxx (2010)

25. Vincent Gre´goirea,*, Avraham Eisbruchb, Marc Hamoirc, Peter Levendagd,Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck
Radiotherapy and Oncology 79 (2006) 15–20

28. Christopher M. Nuttinga,*, Peter S. Normileb, James L. Bedfordb, Kevin J. Harringtona, Steve Webbb,A systematic study of techniques for elective cervical nodal irradiation with anterior or opposed anterior and posterior beams,Radiotherapy and Oncology 69 (2003) 43–51
29. Sapna nangia, m. d ,Selective nodal irradiation for head and neck cancer using intensity-modulated radiotherapy: application of rtog consensus guidelines in routine clinical practice,
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. , Vol. 76, No. 1, pp. 146–153, 2010
30. N. Daly-Schveitzer , M. Juliéron, Y. Gan Tao, A. Moussier J. Bourhis ,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)
31. C Georges,S Delaniam,Osteoradionecrose,Encyclopédie Médico-chirurgie 14-800
32. J. J. Mazeron *, G. Noël, J. M. Simon, S. Racadot, E. Jauffret,Curiethérapie des cancers de la sphère ORL,Cancer/Radiothérapie 7 (2003) 62–72
33. Kostas N and all,Head and neck cancer in the elderly: An overview on the treatment modalities,Cancer Treatment Reviews 35 (2009) 237–245
34. Chimiothérapie et thérapeutiques ciblées dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures (lymphome malin exclu)
Oto-rhino-laryngologie,[41899]

Cancers de l'hypopharynx

Y. El Kholti, A. Tahri, M. Khouchani, A. El Omrani, R. Belbaraka
*** A. Bayla**
Service d'Oncologie Radiothérapie, CHU Mohammed VI - Marrakech
* Centre d'Oncologie d'Agadir

Introduction

- 10% de l'ensemble des cancers des voies aéro-digestives supérieures.
- Terrain alcoolo tabagique+++
- Prédominance masculine
- Sinus piriforme > 85%
- Carcinome épidermoïde > 95%
- Chirurgie mutilante+++
- Stade avancé : pronostic sombre du fait de la fréquence des métastases à distance, des 2èmes cancers et des décès par des pathologies intercurrentes
- Le traitement à visée curative: chirurgie-association radio chimiothérapie

I- Rappels anatomiques

A- Siège et Rapport

L'hypopharynx est un conduit musculo -aponévrotique, interposé entre l'oropharynx et l'œsophage cervical. Il s'étend du niveau de l'os hyoïde en haut, jusqu'au sphincter supérieur de l'œsophage en regard de C6, en bas. Il est situé en arrière du larynx qu'il circonscrit partiellement de chaque coté.

Il est constitué de:

- Paroi pharyngée postérieure
- Deux sinus piriformes
- Région rétrocricoidienne.

1- Sinus piriformes

- Ils sont des Gouttières pharyngo-laryngées en forme de cône inversé, ils sont constitués :
  - » Angle antérieur
  - » Face latérale plaquée contre l'aile thyroïdienne
  - » Face médiane en contact direct avec le fût laryngé. Ces 2 faces se rejoignent en bas au niveau du fond du sinus piriforme
  - » En haut, il s'ouvre sur le larynx dont il est séparé par la margelle laryngée.
- On lui décrit 2 parties:
  - » Supérieure ou étage membraneux, répondant en dehors à la membrane thyro-hyoïdienne
  - » Inferieure ou étage cartilagineux, répondant en dehors à l'aile thyroïdienne.
- On note une contiguïté nerveuse au niveau de la membrane thyro-hyoïdienne (nerf laryngé sup + nerf d'Arnold).

2- Région rétro-cricoïdienne

- Face postérieure des 2 cartilages aryténoïdes et du chaton cricoïdien.
- Se termine vers le bas au niveau de la jonction pharyngo œsophagienne (bouche de Killian).

3- Paroi pharyngée postérieure

- Tapisse le rachis cervical depuis le niveau de l'os hyoïde jusqu'à C6 en bas.
- Séparée de l'axe vertébral par l'espace rétropharyngé
- Se continue latéralement avec les faces latérales de chaque sinus piriforme.
- Innervation par la branche terminale du nerf récurrent.

B- Vascularisation

La vascularisation de l'hypopharynx est assurée par les vaisseaux laryngés supérieurs et inférieurs

C- Drainage lymphatique

La connaissance du drainage lymphatique de l'hypopharynx est fondamentale au vu de la lymphophilie des carcinomes épidermoïdes de

l'hypopharynx. En effet une simple tumeur de 1 cm³ peut facilement engendrer des adénopathies bilatérales. Les sites de nœuds lymphatiques sont :

- Les nœuds sous-digastriques : groupe II
- Les nœuds sus et sous omo-hyoïdiens : groupe III et groupe IV
- La chaîne récurrentielle

II- 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 sex-ratio de 9/1

C'est une tumeur plus fréquente dans les populations à faible niveau socio économique, 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

III-Anatomie pathologie

A- Macroscopie

La localisation prédominante est le sinus piriforme dans 85% des cas

Trois formes macroscopiques :

- L'aspect macroscopique est dominé par la forme ulcéro-infiltrante (90%).
- La forme superficielle: aspect rouge dépoli, ou granité de la muqueuse sans infiltration décelable à la palpation.
- La forme bourgeonnante: rare

B- Microscopie

Il s'agit le plus souvent d'un carcinome malpighien ou épidermoïde (95%). Plus rarement il peut s'agir d'un adénocarcinome, d'un sarcome, d'un mélanome ou d'un lymphome.

C- Modalités d'extension

1- Les cancers du sinus piriforme

Ils 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.
- Au niveau de paroi externe: aile thyroïdienne ⟶ lobe thyroïdien homolatéral.

2- 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.

3- Le cancer rétrocricoïdien

Envahit rapidement la bouche de l'œsophage.

4- 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.

IV- 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 / otalgie « réflexe » par atteinte du nerf laryngé sup / nerf d'Arnold
- Dysphonie par extension antérieure laryngée, ou interne vers le mur pharyngo-laryngé, rarement 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

- État général (évaluation de la dénutrition++)
- Examen ORL:
  - » Inspection de cavité buccale, du pharynx à l'aide de 2 abaisses langues.
  - » Inspection du larynx + hypopharynx au miroir ou au nasofibroscope, pendant la respiration et la phonation (mobilité laryngée) pour préciser l'aspect, le site et la taille de la tumeur.
  - » Signes indirects: stase salivaire dans les sinus piriformes, l'œdème ou l'érythème.
- Examen des aires gg:
  - » Au début: dures, indolores, mobiles, bien individualisées puis fixées, douloureuses, mal limitées puis relativement dépressibles (nécrose).
  - » Noter siège et taille.
- Examen du cou : extension extra pharyngée, vers la peau ou le cartilage (mobilisation douloureuse).
- Schéma daté de l'examen clinique

3- Examens paracliniques pour le diagnostic

a- Examens endoscopiques

Sous anesthésie générale par des endoscopes rigides avec optiques.

Permet d'évaluer l'extension superficielle et de réaliser des biopsies

b- Imagerie

- TDM cervicale
  - » à réaliser avant endoscopie ou biopsie
  - » Préciser l'extension locale et régionale (ganglionnaire) en complément des données de l'examen ORL.

B- Diagnostic différentiel

1- cancers du sinus piriforme

Il n'y a pas, à proprement parler, de diagnostic différentiel. Tout au plus peut-on hésiter, pour les formes étendues de la face interne, 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.

V- 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 endoscopie ou biopsie
- objectifs :
  - » 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
- Appareils multibarrettes : épaisseur fine des coupes (1 mm); temps d'acquisition très courts; une excellente qualité des reconstructions bidimensionnelles.
- Une troisième spirale thoracique est systématiquement réalisée dans le cadre du bilan d'extension tumorale
- 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 elle 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.
- Ses inconvénients par rapport au scanner hélicoïdal multi barrette :
  - » Les temps de séquence longs entraînent souvent des artefacts de déglutition.
  - » La résolution spatiale est plus faible et l'acquisition est ciblée sur une région et non sur l'ensemble des VADS.
  - » moins spécifique que le scanner pour la détection des lésions cartilagineuses

c. TEP dans le suivi

- LeTEP-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.
- Dans ce cas, la valeur prédictive négative du TEP-scan est élevée et la récidive très peu probable.

d. Autres examens

- Radiographie pulmonaire : systématique
- Echographie hépatique,
- Scintigraphie osseuse: si signes d'appel.

B- Bilan de l'hôte

- Bilan biologique surtout pour évaluer la dénutrition avec dosage de l'albuminémie
- Ionogramme sanguin, NFS…

VI- Classification

La classification actuellement utilisée est celle de l'UICC 1997 qui définit trois sous-localisations à l'hypopharynx : le sinus piriforme, la région rétro-crico-aryténoïdienne et la paroi pharyngée postérieure.

Tumeur T	Ganglion N (UICC)	Métastase M
To : pas de signe de tumeur primitive TI : tumeur limitée à une seule sous-localisation T2 : tumeur s'étendant à une autre sous-localisation ou à une région adjacente (larynx, oropharynx, bouche œsophagienne) sans fixation de l'hémilarynx T3 : tumeur s'étendant à une autre sous-localisation ou à une région adjacente avec fixation de l'hémilarynx T4 : tumeur s'étendant à l'os, aux cartilages et aux parties molles	No : pas de signe d'envahissement ganglionnaire régional 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	M0 : aucun signe de métastase à distance M1 : présence de métastases à distance

Stade	Caractéristiques
Stade I	TI No Mo
Stade II	T2 No Mo
Stade III	T3 No T1 T2 T3 N1 M0
Stade IV	T4 N0 N1 Tous T N2 N3 M0 Tous T tous N M1

VII- 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

a- 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.

» Peu de patients accessibles à cette chirurgie.

» Quand c'est possible ⟶ taux de contrôle local élevé

- **Pharyngectomie partielle latérale de Trotter:**

» Les 2/3 post de l'aile thyroïdienne sont enlevés ⟶ abord pharyngé

» Résection de paroi externe du sinus piriforme autour 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.

» 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 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.

b- Chirurgie endoscopique

Généralement au laser CO2, elle nécessite une exposition parfaite du larynx et du hypopharynx

c- Chirurgie radicale

c1- Laryngectomie totale + 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

c2- 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.

c3- 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.

c4. Oeso-pharyngo-laryngectomie totale

La reconstruction se fait par gastroplastie ou transposition du colon dans le médiastin.

2- La radiothérapie

a- Préparation au traitement

- Mise en état bucco-dentaire
- Confection de gouttières porte gel fluoré
- Nutrition hyperprotidique et poly-vitaminique++ (gastrostomie est parfois nécessaire)

b- Radiothérapie Conventionnelle

- Energie : photons gamma du CO60, Rayons X de 4 à 6 MV des AL et électrons
  - » Dose : - RT exclusive: T=70 Gy, N0=50 Gy, N1 à N3=70 Gy
    - ♦ RT post- opératoire: lit opératoire = 50 Gy si résection non saine (R1) 66 Gy

Fractionnement / étalement: classique : 1. 8-2 Gy / fraction / jours, 5jours/7 sur 7 semaines

  - » Position du traitement:
    - ♦ décubitus dorsal, bras le long du corps.
    - ♦ alignement grâce aux faisceaux laser des structures médianes.
    - ♦ cale sous la nuque.
    - ♦ contention par masque thermoformé
  - » Description des faisceaux:
    - ♦ 2 Faisceaux latéraux opposés, traités en DSA (volume tumoral+ premier relais ganglionnaire)
    - ♦ 1 Faisceau antérieur, traité en DSP (ganglions cervicaux bas situés).

c- Radiothérapie conformationnelle

- Avec ou sans modulation d'intensité.
- Diminution des doses délivrées aux organes sains.
- Choix de technique du traitement (énergie, nombre et pondération des différents faisceaux) repose sur l'analyse de distribution spatiale de la dose, Histogramme dose-volume.
- Acquisition des données anatomiques par scanner (C+) avec des coupes de 3 à 5 mm de la base du crâne à la jonction cervico-thoracique
- Délimitation des volumes cibles tumeur (CTVT):
- Délimitation du volume cible ganglionnaire (CTV N):

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 efficaces...
- Elle est indiquée soit
  - » Dans le cadre d'une préservation d'organe : chimiothérapie première puis radio chimiothérapie
  - » Dans le cadre d'une chimiothérapie d'induction pour diminuer la masse tumorale
  - » Dans la cadre d'une chimioradiothérapie (radiosensibilisante)
  - » Dans la cadre d'une chimiothérapie palliative

C- indications

1- Tumeurs résécables

Chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à la chirurgie ne permet aucun bénéfice en terme de survie

Chimiothérapie d'induction dans le cadre d'une stratégie de préservation laryngée a sa place.

En adjuvant: RCC standard si N+, R1 ou tumeur de grande taille (T2 ou plus)

2- Tumeurs non résécables

- Standard: Radiochimiothérapie > radiothérapie exclusive
- chimiothérapie d'induction (EORTC 24971 / TAX 324)
- Nouvelles stratégies de préservation

VIII- 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 laryngoscopique
- Une échographie cervicale
- Si l'examen de contrôle suggère une récidive, une radiographie du thorax, un scanner, 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.

IX- Perspectives d'avenir

- Améliorer la chirurgie
- Des nouvelles drogues radio sensibilisants
- Radiothérapie adaptative (en fonction de la réponse au Pet scan durant la radiothérapie)
- Réduire les toxicités du traitement

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
8- Kramer S, Gelber RD, Snow JB, et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. Head Neck Surg 1987;10:19-30.
9- Garden AS, Asper JA, Morrison WH, et al. Is concurrent chemoradiation the treatment of choice for all patients with Stage III or IV head and neck carcinoma? Cancer 2004;100:1171-8.
10- Harari PM, Ritter MA, Petereit DG, Mehta MP. Chemoradiation for upper aerodigestive tract cancer: balancing evidence from clinical trials with individual patient recommendations. Curr Probl Cancer 2003; 28:7-40.

Cancers du larynx

A. Tahri1, 2, H. Rida1, A. Ammor2, N. Boura2, R. Belbaraka1, M. Khouchani1, A. El Omrani1, L. Aderdour3, A. Raji3, A. Acharki4

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

Introduction

Le cancer du larynx est un cancer relativement fréquent, il représente 25% des cancers de la sphère ORL. 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.

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.

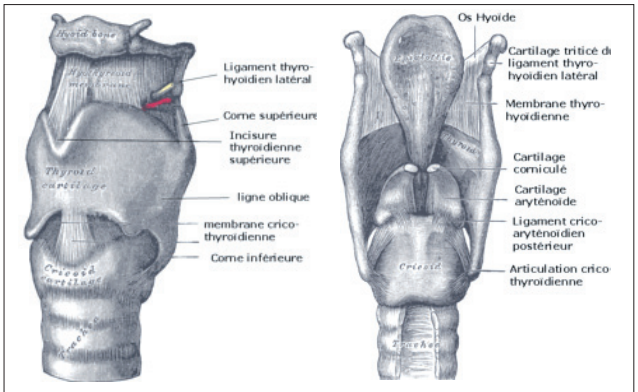
I- Rappel anatomique

Le larynx est un organe qui fait partie des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Il assure trois fonctions importantes : la phonation, la déglutition et la respiration.

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.



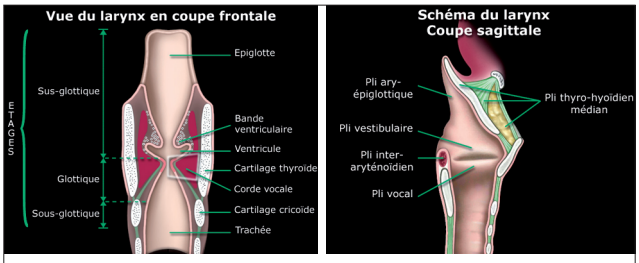


Figure 1 : Structure ostéo-cartilagineuse du larynx

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

A- 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 et une échographie abdomino-pelvienne 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

La chirurgie du cancer du larynx se porte sur la tumeur au site initial laryngé souvent associée à une chirurgie sur les aires ganglionnaires. La chirurgie de réparation peut être utile en cas de tumeurs évoluées.

a- La chirurgie du larynx

De nombreuses techniques chirurgicales sont possibles. Quelque soit la technique l'objectif est de proposer une résection de la tumeur en tissu sain.

Après le développement de la chirurgie partielle par voie externe, les techniques les plus récentes sont endoscopiques au laser CO2.

Grossièrement 3 types d'intervention peuvent être réalisées

- **La laryngectomie totale :** c'est une intervention anatomiquement radicale. Elle réalise l'exérèse complète du larynx. La fonction phonatoire naturelle est totalement compromise et nécessitera une réhabilitation ultérieure à l'aide d'un implant phonatoire ou par l'apprentissage orthophonique d'une voix œsophagienne. La confection d'un trachéostome définitif s'impose pour une bonne fonction respiratoire. Un néo pharynx sera confectionné « pharyngostome » et la voie digestive sera ainsi définitivement séparée de la voie aérienne. Complété par une radiothérapie externe la laryngectomie totale constitue le traitement de référence

aux cancers T3, T4 du larynx. Elle est indiquée lorsque l'extension locale de la tumeur primitive contre indique la réalisation d'une laryngectomie partielle fonctionnelle. Pour les cancers glottiques, ce sont la fixité de l'aryténoïde et l'envahissement sous-glottique qui sont les facteurs déterminants pour une option radicale. Pour les cancers sus-glottiques, ce sont l'extension massive dans la loge HTE et l'extension au-delà des limites du larynx qui motivent une laryngectomie totale.

- **La chirurgie partielle du larynx :** c'est par définition une chirurgie moins mutilante que la laryngectomie totale. Elles ont toutes pour objectifs de conserver les fonctions normales du larynx « respiration, phonation et déglutition ». La réalisation d'une chirurgie partielle du larynx nécessite un bilan initial local, locorégional et général minutieux. La conservation d'un minimum d'éléments anatomiques s'avère nécessaire pour assurer une fonction laryngée normale ou paranormale. Il s'agira au moins du cartilage cricoïde, d'un cartilage aryténoïde et du nerf récurent homolatéral. La chirurgie partielle du larynx peut se faire soit par voie endoscopique ou par voie externe conventionnelle. Les techniques chirurgicales les plus pratiquées sont :

  » **La laryngectomie horizontale supraglottique :** conserve les cordes vocales. Elle s'adresse à des tumeurs de l'épiglotte et des bandes ventriculaires sans extension postérieure (Fig. 2) .

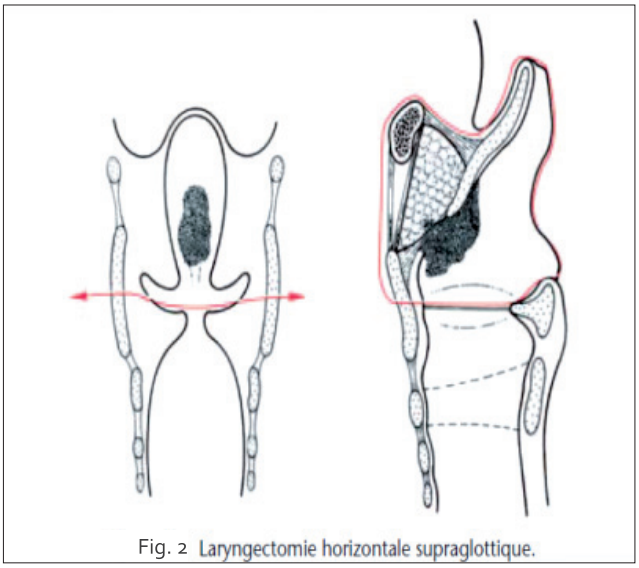


Fig. 2 Laryngectomie horizontale supraglottique.

  » **La chirurgie laryngée partielle verticale (cordectomie, hemiglottectomie) :** S'adresse à des lésions limitées à la corde vocale. L'intervention de référence est la cordectomie. Différents types de cordectomies sont décrits selon la profondeur de la résection depuis l'épithélium jusqu'au cartilage. Cette intervention n'est réalisable que pour les lésions du tiers moyen de la corde vocale qui doit être, en outre, parfaitement mobile. En cas d'atteinte commissurale antérieure une résection fronto-latérale sera pratiquée (Fig. 3)

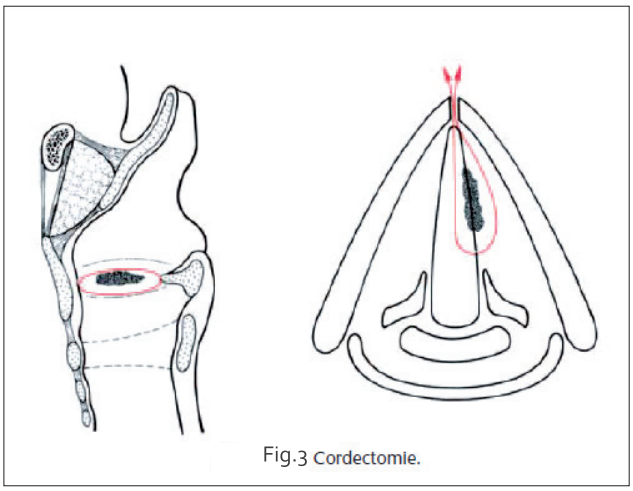


Fig.3 Cordectomie.

  » **Les laryngectomies subtotales reconstructives (ou supracricoïdiennes) :** S'adressent à des tumeurs volumineuses glottiques ou glotto-susglottiques à mobilité conservée des cordes vocales (T2). On les réserve aux sujets motivés, en bon état général sans insuffisance respiratoire. Ces interventions ont en commun l'exérèse du cartilage thyroïde, la conservation du cricoïde, de l'os hyoïde, et au minimum d'une unité fonctionnelle aryténoïdienne. Selon l'intervention, l'épiglotte est ou non laissée en place.

On distingue surtout deux interventions qui sont différentes à la fois par leurs indications et par leur exérèse

- La laryngectomie supracricoïdienne avec cricohyoïdopexie (CHP) (Fig. 4):

Dans son principe, cette intervention réalise une véritable laryngectomie subtotale avec l'exérèse de l'épiglotte, de la loge HTE, du cartilage thyroïde, des cordes vocales et d'un aryténoïde qui peut éventuellement être conservé.

Les indications sont le traitement des tumeurs supraglottiques à extension glottique, conservant la

mobilité des aryténoïdes, les tumeurs du ventricule et celles de la commissure antérieure.

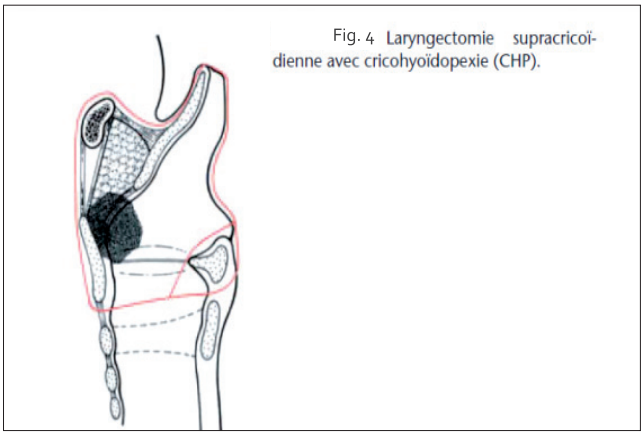


Fig. 4 Laryngectomie supracricoïdienne avec cricohyoïdopexie (CHP).

- La laryngectomie supracricoïdienne avec crico-hyoïdo-épiglottopexie (CHEP) :

Cette intervention diffère de la CHP par la conservation de la partie haute de l'épiglotte.

Ses indications sont le cancer glottique avec corde fixée et aryténoïde mobile, le cancer glottique bilatéral et le cancer glottique avec extension superficielle à la commissure antérieure ou au plancher du ventricule(Fig. 5).

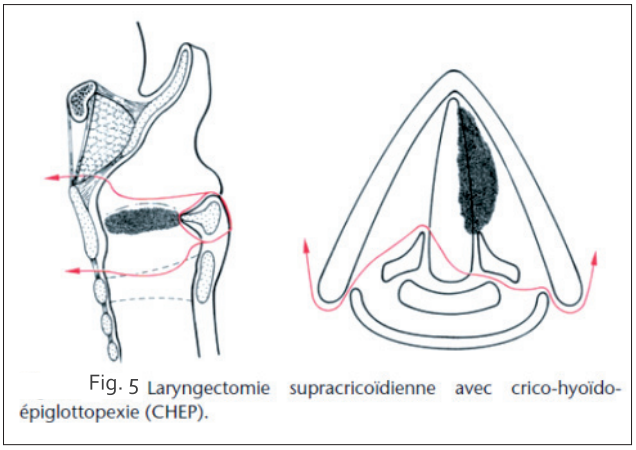


Fig. 5 Laryngectomie supracricoïdienne avec crico-hyoïdo-épiglottopexie (CHEP).

La laryngectomie partielle par voie endoscopique : Elle se fait au laser CO2. Elle ne peut être proposée que pour les tumeurs glottiques ou supra glottiques.

Au niveau glottique ou cette chirurgie est la plus pratiquée, les indications se résument aux tumeurs des cordes vocales dont l'exérèse peut être faite en totalité par cette voie. Ceci exclut les tumeurs infiltrantes en profondeur, celles avec extension cartilagineuse, avec extension sous-glottique, avec infiltration de la commissure antérieure. Une trachéotomie péri opératoire de sécurité est souvent pratiquée.

b- La chirurgie des aires ganglionnaires

Le drainage lymphatique du larynx est riche et croisé au niveau de l'étage sus glottique impliquant la prise en charge systématique des aires ganglionnaires cervicales droites et gauches, quels que soient le stade tumoral et le contexte ganglionnaire des tumeurs de cet étage laryngé.

Il n'y a pas de réseau lymphatique glottique. Tant que la lésion est confinée à l'étage glottique, le traitement des aires ganglionnaires n'est pas nécessaire.

Le réseau lymphatique sous-glottique se draine dans les chaînes récurrentielles. Toute extension sous-glottique doit faire inclure ces chaînes dans le curage et/ou les champs d'irradiation.

Sur le plan technique on distingue deux types de curage :

- Le curage ganglionnaire fonctionnel : enlève les aires ganglionnaires cervicales et conserve le muscle sterno-cléido-mastoïdien, la veine jugulaire interne et le nerf spinal.
- Le curage ganglionnaire radical : emporte en plus des aires ganglionnaires, un plusieurs de ces éléments (le muscle, la veine jugulaire et 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 qu'elle entraine.
- La RTH constitue un traitement efficace des stades précoces des cancers glottiques (T1 et T2). En effet, le control local (CL) à 5 ans est approximativement de 85-95% pour les tumeurs T1 et 70-80% pour les T2. La survie globale à 5 ans est de 75- 90% pour ces deux stades
- La RTH adjuvante permet d'améliorer le CL pour les cancers localement avancés et à haut risque de récidive loco-régionale.
- Son effet est potentialisé par l'adjonction d'une chimiothérapie concomitante.
- Dans le cadre du cancer du larynx, l'IMRT a peu d'intérêt vu le risque d'inhomogénéité de dose liée à l'interface air-tissu et la mobilité du larynx. Elle peut être intéressante en cas de cancer T1N0 ne nécessitant pas d'irradiation ganglionnaire afin de diminuer la dose à l'artère carotide chez un patient souvent tabagique. Elle peut être proposée également devant un stade localement avancé afin de mieux couvrir le volume cible, en particulier une adénopathie volumineuse qui s'étend en arrière en regard du canal médullaire.

a- Dose/Fractionnement

- Les lésions T1 doivent être traités par une dose d'au moins 66 Gy en fractionnement classique, les stades plus avancés doivent recevoir la dose de 70 Gy.
- L'irradiation accélérée 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 accélérés par rapport au fractionnement classique est démontré :
  - » MARCH Méta-analyse (Bourhis 2006) : 15 essais comparant la RTH conventionnelle (65 - 70 Gy en 1. 8 à 2 Gy) au fractionnement accéléré. Le fractionnement accéléré améliore la SG à 5 ans de 3. 4% avec le plus grand bénéfice pour la RTH hyperfractionnée (8%), il améliore également le CLR à 5 ans de 6. 4%. Le bénéfice est plus marqué chez les sujets jeunes
  - » Yamazaki et al (2006): 180 patients, T1N0 glottique randomisés entre 60 Gy (si atteinte<2/3 de la CV) et 66 Gy (si >2/3 de la CV) en fractionnement classique vs 56.25 Gy et 65 Gy en 2.25 Gy par fraction → amélioration du CL à 5 ans pour le bras hypo-fractionné mais sans effet sur la survie sans maladie ni sur la toxicité.

b- Technique

- Préparation du malade
  - » Mise en état bucco-dentaire
  - » Confection des gouttières porte gel fluoré
  - » Appareils de traitement :
    - ♦ Accélérateur linéaire : Photons X de 4 à 6 Mv , recommandé
    - ♦ Photons gamma du Cobalt 60, de moins en moins utilisé
- Réalisation d'un scanner dosimétrique
  - » En position de traitement
    - ♦ Décubitus dorsal
    - ♦ Tête en hyperextension avec un angle de Reid de 30 à 40°
    - ♦ Tête fixée (par masque thermoformé tête – épaule)
    - ♦ Cale sous le cou
    - ♦ Bras le long du corps
    - ♦ Epaules abaissées : tire bras
- Contourage des CTV et OAR :

A déterminer en fonction de la localisation de la tumeur et des voies d'extension anatomiques et ganglionnaires ainsi que du stade. Il correspond à :

- » Tumeur et ses extensions
- » Lit tumoral (RT post-op : délai d'environ 6 semaines)

- Patient non opéré :
  - » **GTV :** le volume cible macroscopique comprend les extensions tumorales et ganglionnaires visibles en TDM/IRM et/ou décrites en endoscopie avant tout traitement (chimiothérapie première).
  - » **CTV :** le volume cible anatomoclinique inclut la totalité du larynx, les vallécules, l'espace paraglottique, la loge HTE, le cartilage thyroïde et cricoïde, les sinus piriformes.
  - » **Le CTV gg** inclut les aires cervicales électives en fonction du stade et de la localisation
    - ♦ Pour les tumeurs sus glottiques : les aires ganglionnaires II , III et IV doivent être traités en cas de N0. En cas de N+, l'aire V doit être incluse
    - ♦ Pour les tumeurs sous glottiques : Les aires ganglionnaires II, III, IV VI et paratrachéales doivent être irradiées. En cas de maladie ganglionnaire macroscopique, l'aire V doit être incluse
    - ♦ Pour les tumeurs glottiques : les stades T1 de la glotte où le CTV comprend le plan glottique en totalité et exclut les aires gg (boite laryngée : champs 5X5 ou 6X6 cm). Pour les stades plus avancés, les aires ganaglionnaires doivent être traités
  - » **Patient opéré :**
    - ♦ Après PLT, le CTV est défini par le CRO/CRH
      - * Il englobe le lit tumoral +/- les aires gannglionnaires
      - * La trachéostome 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.
  - » **Contourage des Organes à risque**
    - ♦ Moelle cervicale
    - ♦ Le tronc cérébral
    - ♦ Thyroïde : hypothyroïdie faible
    - ♦ Les parotides
    - ♦ La cavité buccale
    - ♦ Les articulations temopromandibulaires
    - ♦ Les oreilles internes
  - » **Dose**
    - ♦ Radiothérapie exclusive

      * Tumeur : 70 Gy (65 Gy pour T1 glottique)

      * Ganglions : 50-56 Gy : dose prophylactique

      ≥66 Gy : si Adénopathie palpable

      Radiothérapie post-opératoire

      * Lit tumoral : Si R- = 50 -54Gy

      Si R+ = 66 Gy

      *Ganglions : N- = 45-50 Gy

      N+ R- = 50-54 Gy

      N+ R+ = 66 Gy

» **Etalement et fractionnement**

- Classique : 2 Gy/Fraction, 5 Fractions/ Semaine, étalé sur 7 semaines
- Radiothérapie hypofractionée ou accélérée

» **Balistique :Faisceaux d'irradiation**

A adapter aux volumes cibles contourés, la technique classique consiste à utiliser deux champs latéraux et +/- un champ antérieur sus-claviculaire.

» **Dosimétrie**

- Systématique
- A partir de coupes de scanner acquises dans la position de traitement et choisies selon les différences d'épaisseur.
- Définition de la distribution et des variations de dose au niveau des volumes cibles à respecter selon les normes de l'ICRU : degré d'hétérogénéité compris entre +7% et -5% (ICRU 50)
- Définition des contraintes de doses aux organes à risque.
- Utilisation très fréquente de filtres en coin et parfois de bolus pour adapter la technique d'irradiation à la forme du volume irradié
- Utilisation des électrons 6-9 Mev pour traiter les ganglions postérieurs

» **Mise en place sous l'appareil de traitement, clichés de contrôle**.

C- Complications

c1- Aiguës : réversibles

- Radiodermite dès la fin de la 3ème semaine
- Traitement symptomatique ⟶ radiodermite exsudative (6ème semaine)
- Radiomucite : traitement préventif
- Hyposialie : avec modification du PH
- Agueusie (2ème semaine) réversible rapidement après l'arrêt de la radiothérapie
- Œdème laryngé avec dyspnée laryngée : rare ⟶ trachéotomie

c2- Chroniques

Hypothyroïdie biologique : plus rare, surveillée par T4-TSH

- Sclérose cervicale rare.
- Xérostomie

3- chimiothérapie

a- 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.
- 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 :

» Tax 324 (Posner et al 2007) : a randomisé 501 patients avec un Carcinome épidermoide ORL stade III et IV (33% : larynx ou hypopharynx) entre CTH d'induction par TPF vs PF, 3 cycles suivie d'une RCC à 70 Gy avec du carboplatine. Le TPF améliore la SG à 3ans et le CL avec plus de neutropénie. 21% des patients dans le bras TPF n'ont pas pu recevoir de CTH concomitante vu la toxicité.

» GORTEC 2000–01 (Pointreau et al. 2009): 220 patients (larynx ou hypopharynx localement avancés) randomisés entre 3 cycles de TPF (docetaxel, cisplatine, 5-FU) vs PF (cisplatin, 5-FU). Si RC ou RP, et mobilité laryngée : RTH seule à 70 Gy, si pas de réponse: LT et RTH post-op avec ou sans CTH ⟶ TPF améliore la réponse globale (80 vs 59%) et la préservation laryngée à 3 ans (70 vs 58%), mais avec plus de neutropénie

» TREMPLIN (lefebvre et al, ASCO 2011) : phase II randomisée chez des patients atteints d'un cancer épidermoïde du larynx/hypopharynx, éligibles pour une LT : CT d'induction type TPF, suivie si réponse ≥ 50%, par RCC avec cisplatine ou RT + cetuximab.

- pas de différence en préservation laryngée à 3 mois (larynx en place sans tumeur), pas de différence en Préservation de la fonction laryngée (larynx en place sans tumeur /

trachéotomie / sonde de nutrition entérale), ni de SG entre cisplatine et cetuximab

- Tendance à un meilleur contrôle local dans le bras cisplatine, chirurgie de rattrapage effectuée uniquement dans le groupe cetuximab ⟶ Pas de différence significative en termes de contrôle local final
- plus de toxicité dans le bras cisplatine

Chimiothérapie d'induction par TPF est un 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%

b- Concomitante

- 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

» RTOG 91–11 (Forastiere et al. 2003; update ASCO 2006): 547 Patients, stades III/IV larynx randomisés entre :

- RTH seule: 70Gy
- CTH première 5FU-cisplatine x2c: si RC ou RP ⟶ 3ème cycle puis RTH 70Gy, si <RP ⟶ LT puis RTH post-op
- RCC : 70 Gy, cisplatine x3 cycles
- 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)

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] or ophary n x	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] l a r y n x	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 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

c- 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

d- 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.

e- Palliative

e1- 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)

e2- 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

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

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.

- indications :
  - » TIS :
    - résection endoscopique
    - Ou RTH exclusive
  - » T1N0 glottique
    - RTH exclusive (schéma hypofractionné préféré)
    - Ou Cordectomie endoscopique ou au laser
    - Ou laryngectomie partielle avec +/- curage ganglionnaire sélectif

      RTH adjuvante si R1, LVSI ou PNI
  - » T2N0 glottique
    - RTH exclusive schéma classique
    - Ou Cordectomie endoscopique ou au laser
    - Ou laryngectomie partielle avec curage ganglionnaire sélectif

      RTH adjuvante si LVSI ou PNI ou R1
  - » T1-T2N0 supraglottique :
    - RTH exclusive
    - Ou laryngectomie partielle avec curage ganglionnaire sélectif

      RTH adjuvante si R1, LVSI ou PNI, RCC à considérer si R1
  - » T1-T2N0 sousglottique :
    - RTH exclusive
    - Ou laryngectomie totale avec curage ganglionnaire sélectif
    - RTH adjuvante si R1, LVSI ou PNI, RCC à considérer si R1
  - » T3/N1-N3 résecables :
    - protocole de préservation d'organe : chimiothérapie d'induction puis évaluation

      Si ≥ RP à RCC exclusive

      Si < RP ⟶ laryngectomie totale avec curage ganglionnaire
    - Ou RCC exclusive d'emblée
    - Ou Laryngectomie totale suivie de :

      RTH adjuvante si N2-N3, pT3-T4, LVSI, PNI,

      RCC si R1 ou ECE
  - » T4 resecables :
    - laryngectomie totale avec curage ganglionnaire suivie de RCC adjuvante
    - Ou RCC exclusive
    - Ou Chimiothérapie d'induction
  - » T4 non resecables :
    - RCC exlusive,
    - une chimiothérapie d'induction peut être considérée
  - » M+ : chimiothérapie palliative+/- 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 les complications
- rechercher une récidive ou métastase
- rechercher 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 gg 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.

Cancers de la thyroïde

M. Khouchani, H. Rida, S. Janati, R. Belbaraka, A. El Omrani, A. Tahri
***Y. Rochdi, H. Nouri, L. Aderdour, A. Raji**
Service d'Oncologie Radiothérapie, * Service d'ORL
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'incidence du cancer de la thyroïde, principalement différencié est en augmentation constante. Le type histologique papillaire étant le plus fréquent (presque 80%).

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 sous-hyoïdiens 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
  - » Compartiment latéral : la chaine jugulo-carotidienne avec le groupe supérieur (II), moyen (III), inférieur (IV) et cervical postérieur(V).

II- Epidémiologie

L'incidence augmente avec l'âge.

Est 2 à 3 fois plus fréquent chez la femme

Seule cause démontrée: exposition aux radiations ionisantes pendant l'enfance.

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- Carcinomes différenciés

- **Carcinome papillaire :**
  - » Tumeurs épithéliales malignes primitives de la thyroïde, ayant une différenciation cellulaire de type vésiculaire, avec des caractères cyto-nucléaires particuliers et spécifiques.
  - » Tumeur lymphophile avec des métastases ganglionnaires fréquentes, alors que l'invasion veineuse est rare.
  - » Microcarcinome papillaire : tumeur occulte, de moins de 1 cm de découverte fortuite,

fréquent, dont les métastases ganglionnaires sont rares.

- **Carcinome vésiculaire** :
  - » Tumeur épithéliale maligne de différenciation vésiculaire sans caractères cyto-nucléaires particuliers, ils posent plus de problèmes diagnostiques.
  - » Ils sont beaucoup plus rares (5 à 10%)
  - » Le diagnostic repose sur des critères histologiques : l'invasion capsulaire et les emboles vasculaires

B- Carcinome médullaire

- Il est développé aux dépends des cellules C de la thyroïde
- Ce sont des tumeurs rares (5 à 10%)
- Tumeurs secrétant la calcitonine d'où le dépistage par son dosage.
- On distingue deux formes :
  - » Formes familiales (30-40%)

La transmission est autosomique dominante à expression variable, à haute pénétrance. Le cancer médullaire de la thyroïde est isolé ou s'intègre dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) :

- ♦ NEM 2a (association à un phéochromocytome et à une hyperparathyroïdie : syndrome de Sipple)
- ♦ NEM 2b plus rares, pronostic plus péjoratif (association à des névromes muqueux, à un phénotype marfanoïde)

» Formes sporadiques (70% des cas)

- ♦ Absence d'autres endocrinopathies et enquête familiale négative.

C- Carcinome anaplasique

- Carcinome thyroïdien totalement indifférencié et de très haute malignité, rapidement évolutif et généralement de grande taille au moment du diagnostic, dépassant la glande thyroïde.
- De très mauvais pronostic
- La cytologie pose le diagnostic dans la plupart des cas, ou à l'histologie si une biopsie a été faite. Le diagnostic différentiel avec les sarcomes se pose rarement.

D- Lymphome

- Les lymphomes non Hodgkiniens sont les plus fréquents, et se développent volontiers sur une affection préexistante, comme une thyroïdite de Hashimoto à forme nodulaire.
- La biopsie permet le diagnostic et le typage du lymphome

IV- Diagnostic et traitement

1- Type de description : le cancer bien différencié de la thyroïde

a- Circonstances de découverte

- Gêne cervicale, troubles compressifs
- Examen clinique de routine
- Fortuite: échographie cervicale, examen doppler, scanner, TEP, autre.
- Nodule thyroïdien isolé (unique ou multiple)
- Nodule thyroïdien + adénopathie cervicale
- Adénopathie cervicale basse isolée
- Métastase pulmonaire ou osseuse

b- Diagnostic paraclinique

- Dosage de la TSH
- Echographie thyroïdienne :
  - » Confirme l'existence d'un nodule thyroïdien
  - » Recherche des signes de malignité :
    - ♦ Hypoéchogènicité
    - ♦ Absence de halo périphérique
    - ♦ Présence de microcalcifications
    - ♦ vascularisation mixte
  - » Examine le reste de la thyroïde et les aires ganglionnaires cervicales
- Cytoponction : Ponction à l'aiguille fine (22-25 gauge), avec ou sans aspiration, simple, peu chère, peu douloureuse, complications rares 2 à 3 ponctions par nodule, sur le nodule et les éventuelles adénopathies
- Les autres examens ne sont pas systématiques:
  - » Autres dosages: T3l, T4l, calcitonine, calcémie, anticorps anti-Tg, anti-TPO.
  - » Scintigraphie thyroïdienne au 99mTc

» La tomographie par émission de positons avec le FDG participe au bilan d'extension de la maladie et fournit des éléments pronostiques, une fixation élevée du FDG étant observée au niveau de lésions rapidement progressives

c- Classification

- T : tumeur primitive : (a) unique (b) multinodulaire
  - » T1 : Tumeur≤1 cm limitée à la thyroïde
  - » T2 : 1 cm < Tumeur ≤4 cm limitée à la thyroïde
  - » T3 : tumeur> 4 cm limitée à la thyroïde
  - » T4 : Tumeur dépassant la capsule thyroïdienne
- N : Adénopathies :
  - » N0 : Absence de métastases ganglionnaires
  - » N1 : Ganglions régionaux métastatiques
  - » N1a : homolatéraux
  - » N1b : bilatéraux, médians, controlatéraux
- M : Métastases :
  - » M0 : absence de métastases
  - » M1 : présence de métastases

d- Facteurs pronostiques

- **L'âge du patient :** le risque de rechute et de décès par cancer augmente avec l'âge du patient lors du diagnostic, et notamment au-delà de 45 à 50 ans.
- **Le type histologique :** les cancers papillaires et les cancers folliculaires à invasion minime ont un pronostic favorable. Celui-ci est plus sévère en cas de cancer folliculaire peu différencié ou manifestement invasif et de certains sous-types histologiques de cancer papillaire (à cellules hautes ou cylindriques);
- **L'étendue de la maladie :**

Le risque de rechute et/ou de décès augmente avec la taille de la tumeur thyroïdienne, en cas d'effraction de la capsule thyroïdienne, de métastases ganglionnaires lorsqu'elles sont multiples, de rupture capsulaire et siègent dans le compartiment central du cou.

Le risque de décès augmente en cas de métastases à distance.

- **Le caractère complet** de l'exérèse chirurgicale est un facteur pronostique favorable essentiel. Un taux de thyroglobuline indétectable le jour de l'administration post-chirurgicale de l'iode 131 a une excellente valeur prédictive sur l'absence de maladie résiduelle.

e- Traitement Initial du Cancer Différencié de la Thyroïde

e1- Chirurgie

Mis à part le cancer bien différencié de la thyroïde, unifocal, de moins d'1cm de diamètre 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.

Le curage ganglionnaire central et latéral doit être réalisée en cas de métastases ganglionnaires suspectées en préopératoire ou prouvées en per-opératoire. 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.

Le curage ganglionnaire prophylactique « en bloc» du compartiment central en l'absence d'évidence pré- ou per-opératoire de maladie ganglionnaire est recommandé en cas de carcinome papillaire. 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.

Les complications chirurgicales sont :

- 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

Le traitement postopératoire par l'iode 131 a trois avantages théoriques:

- L'ablation: il détruit les reliquats thyroïdiens normaux et facilite ainsi la surveillance ultérieure par le dosage de la thyroglobuline;
- Le traitement : il détruit d'éventuels résidus tumoraux et diminue ainsi le taux de rechute;
- La surveillance : il permet d'effectuer trois à sept jours plus tard un examen scintigraphique du corps entier qui vérifie l'absence de foyers de fixation en dehors de l'aire thyroïdienne; cet examen a une haute sensibilité lorsque la fixation au niveau des reliquats thyroïdiens est inférieur à 2%.

Les patients sont classés en trois groupes:

- Le groupe à très faible risque. Patients avec microcancer (≤1cm) unifocal sans extension au delà de la capsule thyroïdienne et sans métastases ganglionnaires.
- Consensus : pas de bénéfices ni d'indication à l'administration post-opératoire d'131.
- Le groupe à haut risque. Patients avec maladie persistante documentée ou à risque élevé de maladie persistante ou de rechute. Consensus : l'administration post-opératoire d'131I diminue le taux de rechute et prolonge peut-être la survie; elle permet aussi la découverte précoce de maladie persistante. Une activité élevée d'iode radioactif est indiquée, après un sevrage prolongé du traitement par hormone thyroïdienne, car l'utilisation de la rhTSH n'a pas encore été approuvée dans cette indication.
- Le groupe à faible risque. Inclut tous les autres patients. Pas de consensus : les bénéfices sont controversés. La décision de traiter par l'iode 131 dépend des facteurs pronostiques et de la qualité de l'exérèse chirurgicale

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

En cas de maladie résiduelle microscopique, elle doit délivrer une dose totale de 50-60 Gy sur le cou et le médiastin supérieur, en 25-30 fractions, à raison de 5 séances par semaine. Un surdosage de 5-10 Gy peut alors être délivré à tout reliquat tumoral macroscopique. Elle est indiquée comme traitement initial ou lors d'une rechute de tumeurs non résécables ou en cas d'invasion locale avec suspicion de maladie résiduelle macro- ou microscopique, qui ne fixe pas l'131I. 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- Rechute locale et régionale.

Le traitement repose sur la combinaison de la chirurgie et de l'131I chez les patients qui fixent l'131I. L'utilisation d'une sonde de détection peropératoire peut améliorer le taux de succès de la chirurgie.

Lorsque l'exérèse tumorale complète n'est pas possible, la radiothérapie externe peut être indiquée lorsqu'il n'existe pas de fixation significative de l'iode radioactif dans la tumeur.

f2- Métastases à distance

Métastases pulmonaires. En cas de fixation de l'131I, le traitement consiste en l'administration de l'131I après sevrage prolongé. Une activité comprise entre 3,7 et 7,4 GBq (ou plus) est administrée tous les 4-8 mois pendant les 2 premières années puis à intervalles de temps plus longs.

Il n'y a pas de limite maximale à l'activité cumulée d'131I qui peut être administrée chez les patients avec maladie persistante. Toutefois, la plupart des rémissions sont obtenues avec une activité cumulée égale ou inférieure à 22 GBq (600 mCi); au delà de cette activité cumulée, l'indication d'autres traitements doit être prise sur une base individuelle.

Métastases osseuses. Les métastases osseuses doivent être traitées par une combinaison de chirurgie chaque fois que possible, de traitement par l'131I en cas de fixation dans les métastases, et de radiothérapie externe soit comme traitement définitif soit pour contrôle de la douleur. D'autres traitements locaux, comme l'utilisation des biphosphonates, l'embolisation ou l'injection de ciment peuvent être utiles.

Métastases cérébrales. Les métastases cérébrales sont relativement rares. Chaque fois que possible, elles doivent être réséquées; si elles ne peuvent être réséquées et qu'elles ne fixent pas l'iode, la radiothérapie externe peut apporter une palliation.

g- La surveillance

La surveillance a deux objectifs:

- Surveillance du traitement par la L-thyroxine
- Dépistage précoce des rechutes

g1- Les moyens

- Examen clinique et échographie cervicale
- Détermination du taux sérique de Tg : La Tg est un marqueur spécifique et extrêmement utile pour le suivi des patients avec cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde.

La Tg sérique peut rester détectable pendant quelques mois après la chirurgie ou un traitement par l'iode radioactif. Ainsi, la Tg ne doit pas être mesurée moins de 3 mois après le traitement initial. A la fois le taux de Tg et l'évolution de son taux lors de déterminations consécutives doivent être pris en compte.

g2- Protocole de suivi à court terme après le traitement initial (voir figure 1)

g3- Suivi à long-terme

Chez les patients à faible risque sans évidence de maladie au contrôle à 9-12 mois, la dose de LT4 est diminuée, avec comme objectif d'obtenir un taux de TSH dans la zone basse de la normale.

Chez les patients considérés initialement à risque élevé, il peut être plus prudent de maintenir la TSH sérique à un niveau bas pendant 3-5 ans.

Le suivi comprend les déterminations de la TSH et de la Tg sériques pendant le traitement par LT4 avec un examen clinique, à un rythme annuel.

L'échographie cervicale est pratiquée seulement chez les patients avec anomalies cliniques suspectes.

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 cervico-thoracique 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 microcarcinome. L'envahissement des chaînes ganglionnaires cervicales ipsilatérales 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 infracentimétriques et/ou unilatéraux.

Le curage ganglionnaire central et latéral, bilatéral est préconisé pour les CMT familiaux, les CMT avec métastases ganglionnaires dans le compartiment central, ou à titre systématique. Il permettrait de réduire le risque de rechute ganglionnaire.

Un curage limité au compartiment latérocervical ipsilatéral peut être proposé pour un CMT sporadique unilatéral, en l'absence de métastases ganglionnaires récurrentielles et latérocervicales ipsilatérales.

Pour les CMT infracentimétriques, le curage ganglionnaire central apparaît indiqué du fait de possibles métastases ganglionnaires associées et de la surmorbidité induite par une réintervention cervicale. En revanche, la réintervention pour curage ganglionnaire après chirurgie initiale d'un CMT microscopique doit être réservée aux CMT familiaux, bilatéraux ou devant l'absence d'une guérison biologique.

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 TEP-18FDG.

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, et chimiothérapie essentiellement à base de doxorubicine, selon plusieurs séquences possibles.

Dans les essais cliniques, d'ailleurs peu nombreux, la puissance de l'analyse est limitée par le faible effectif des malades inclus.

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.

d4- 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.

La tromethamine fosbretabulin appelée aussi le CA4P, est un agent de dislocation vasculaire, testé en phase II, en association avec carboplatine- paclitaxel, chez 80 patients. Les résultats sont éloquants puisque l'adjonction du CA4P à la chimiothérapie triple la survie à 1 an, mais sans atteindre la significativité statistique.

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: 174-180

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 cancer of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol, 2006. 154: 787-803.

4- Niccolo-Sire P. , Conte-Devoix B. Cancer médullaire de la thyroide. Annales d'endocrinologie 2007, 68 : 325-331 ;

5- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with throid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; 16: 109-42.

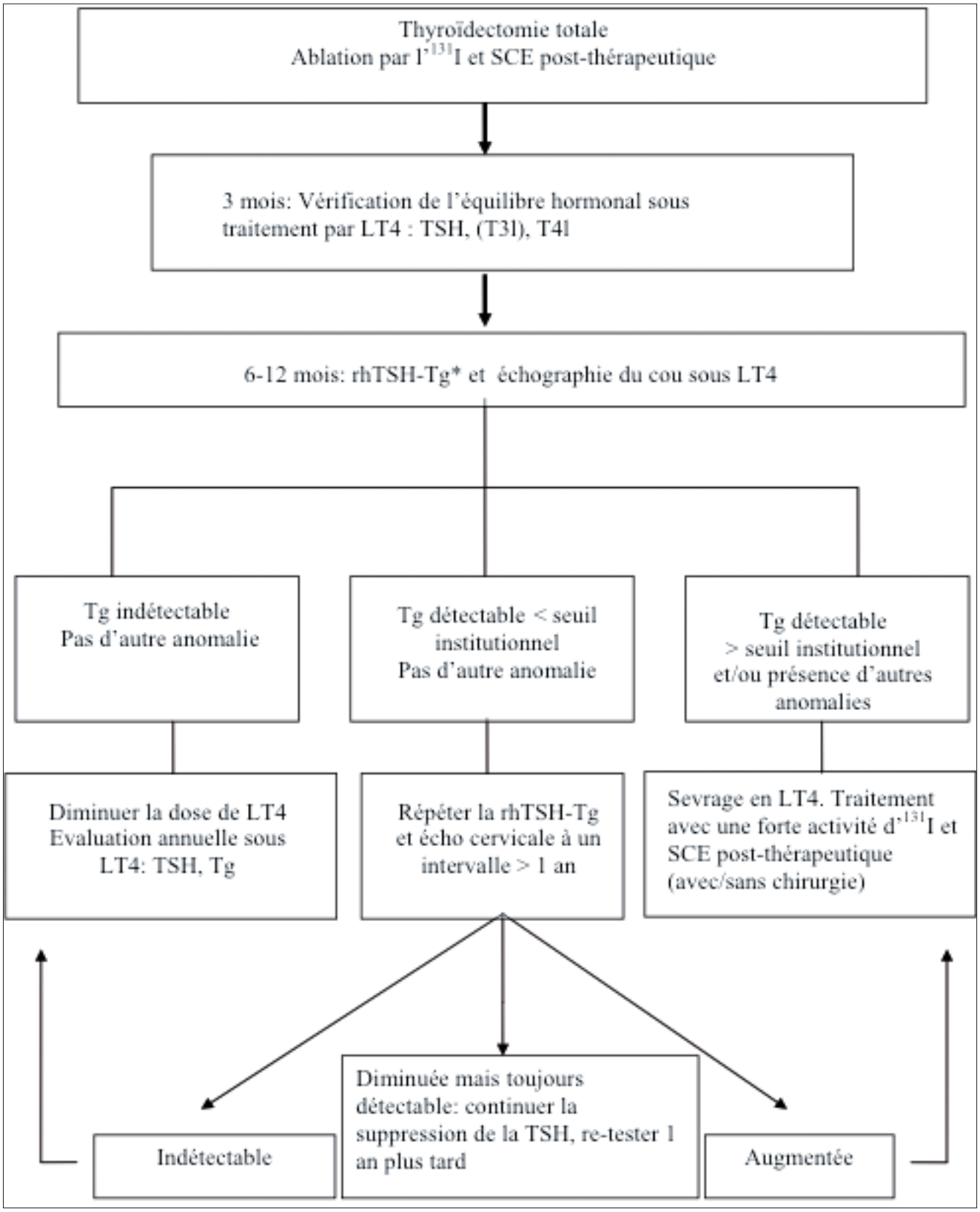


Figure 1 : Arbre décisionnel pour le suivi après le traitement initial (chirurgie et ablation par l'iode radioactif)

Cancers des glandes salivaires

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

- Cancers rares : incidence < 3/100000 hab
- La localisation parotidienne est la plus fréquente
- Le diagnostic repose sur l'étude histologique de pièce d'exérèse chirurgicale
- Le pronostic est en fonction :
  - » Du siège : la localisation parotidienne est de meilleur pronostic
  - » Du type histologique
  - » De l'extension tumorale

I- Rappels

Les glandes salivaires sont divisées en :

- Glandes principales (Fig. 1): 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 (Fig.2). 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.

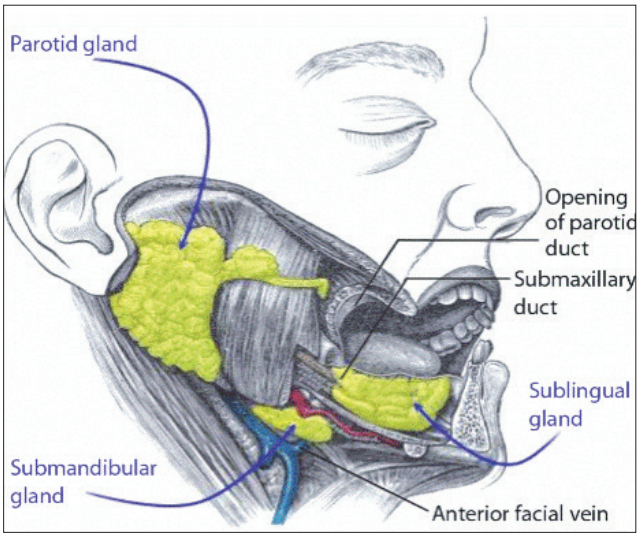


Figure 1 : les glandes salivaires principales

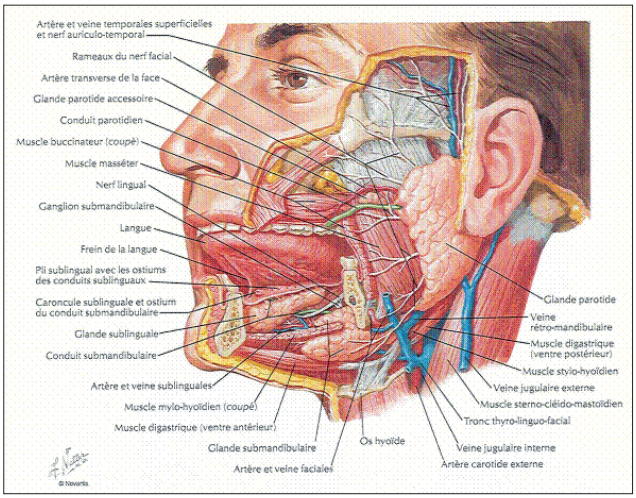


Figure2 : rapport des glandes salivaires principales

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

- Incidence : < 3/100000 hab
- 0,4% des cancers
- 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- Facteurs de risque

Aucun facteur étiologique n'a pu être identifié.

Une irradiation locorégionale préalable pourrait favoriser l'apparition d'une tumeur maligne vingt ans après l'irradiation

III- Anatomopathologie

A- Macroscopie :

- Le plus souvent tumeur bien circonscrite, parfois encapsulée
- Parfois aspect mal limité, irrégulier
- Consistance le plus souvent ferme ou élastique

B- Classification anatomo-clinique : OMS

- Carcinome muco-épidermoïde +++
  - » 44% des cancers des glandes salivaires
  - » De bas, haut et grade intermédiaire
  - » Plus fréquent pour la parotide
- Carcinome épidermoïde :
  - » Favorisé par la radiothérapie préalable de la région cervico-faciale
  - » Rare : 0,9-2,7%
- 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%
- carcinome adénoïde kystique : Cylindrome
  - » 9% des cancers des glandes salivaires
  - » Touche plus fréquemment les glandes salivaires accessoires et la glande sous maxillaire
  - » Prédominance féminine
  - » Tendance à l'infiltration osseuse et périnerveuse
  - » Fréquence des récidives et des métastases

- adénocarcinome : papillaire, mucineux, indifférencié
- carcinome épithélio-myo-épithélial ou adénocarcinome à cellules claires :
  - » Bon pronostic, rarement métastatique, faible grade de malignité
- carcinome polymorphe de faible grade de malignité
- carcinome des canaux salivaires
- carcinome neuroendocrine
- carcinome développé sur adénome pléomorphe :
  - » 17% des cancers des glandes salivaires
  - » Les récidives et les métastases sont fréquentes
- tumeurs non épithéliales malignes :
  - » sarcome+++, angiosarcome, fibrosarcome, liposarcome
  - » Sarcomes embryonnaires, sarcomes de kaposi
  - » Lymphomes malins : souvent de faible grade de malignité
- tumeurs secondaires : très rares
  - » Métastases d'un carcinome cutané ou buccopharyngé parfois d'un cancer viscéral (poumon, rein, pancréas, estomac)

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'accompagne 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 adenoide 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

Précise le siège et l'étendue de la tumeur

Examen des aires ganglionnaires : précise le nombre, la taille, le siège, la fixité/mobilité des adénopathies

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

Radiographie du thorax

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- Classification TNM : OMS 2002

- **T : Tumeur primitive**
  - » Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
  - » To : pas de signes de tumeur primitive
  - » T1: Tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand axe sans extension extraparenchymateuse
  - » T2: 2cm< Tumeur ≤ 4cm dans son plus grand axe sans extension extraparenchymateuse
  - » T3 : Tumeur > 4 cm dans son plus grand axe et/ou avec extension extraparenchymateuse
  - » T4a : Tumeur envahissant la peau, la mandibule, le conduit auditif et le nerf facial
  - » T4b : Tumeur envahissant les apophyses ptérygoïdes, la base du crâne ou englobant l'artère carotide interne.
- **N : adénopathies régionales**
  - » 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- 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 N0.

2- Radiothérapie

a- But

Diminuer la fréquence des récidives locorégionales

b- Appareils

- Cobalt 60 (photons gamma 1,25 Mev)
- Accélérateur linéaire (photon X 4 à 6 Mev)

c- 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 N0 et engainement périnerveux ou type histologique à risque d'atteinte ganglionnaire

d-Position de contention

- Décubitus dorsal, bras le long du corps
- Masque thermoformé
- Cale

e- Faisceaux

La balistique du traitement dépend du volume cible, l'irradiation est souvent unilatérale à la tumeur ou au lit tumoral +/- 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

Son intérêt sur la survie n'a pas été démontré

B- Indications

- Parotide :
  - » Tumeur :
    - ♦ opérable : chirurgie, +/- radiothérapie post-opératoire

      Radiothérapie post-opératoire si

      Limites de résection insuffisantes ou envahies

      Maladie récidivante

      Tumeur de haut grade de malignité

      Envahissement péri-neural

      Emboles vasculaires et lymphatiques

      Envahissement osseux

      Atteinte ganglionnaire

Stade T3 et T4

- inopérable : radiothérapie exclusive

» Adénopathies :

- si le curage ganglionnaire n'a pas été réalisé, l'irradiation des aires ganglionnaires homolatérales est indiquée si :

  Tumeur peu différenciée

  Tumeur volumineuse

  Histologie type épidermoïde, indifférencié ou mucoépidermoïde

- si curage positif : radiothérapie

• glande sous maxillaire :

» Indications similaires à celles de la glande parotide mais l'atteinte ganglionnaire est plus fréquente

» En cas d'envahissement périneural des branches nerveuses proximales l'irradiation doit s'étendre jusqu'à la base du crane

• glandes salivaires accessoires

» La fréquence de l'atteinte ganglionnaire dépend de la localisation et du type histologique

» Le traitement est si possible chirurgical complété si nécessaire par la radiothérapie pour les tumeurs avec présentation agressive ou quand la résection est incomplète

» La radiothérapie exclusive est indiquée si la tumeur est inopérable

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

- Âge > 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 : Neutronthérapie

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 Radiat Oncol Biol 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 Oncol Biol Phys 1995
7- Rubin P, Hansen JT (2008) TNM staging atlas. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
8- Koul R, Dubey A, Butler J, Cooke AL, Abdoh A, Nason R Prognostic factors depicting disease-specifi c survival in parotid-gland tumors. Int J Radiat Oncol Biol 2007
9- J. J. Lu, L. W. Brady, Decision Making in Radiation Oncology; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011
10- L. W. Brady H. -P. Heilmann M. Molls C. Nieder, Radiation Oncology An Evidence-Based Approach With2008, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
11- 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.

Cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)

N. Mellas, N. Bouyahia, S. Arifi, K. Daoudi, O. El Mesbahi
A. Mansouri
Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, FES
* Professeur en Oncologie Radiothérapie, Rabat

Introduction

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Sa survenue est étroitement liée au tabagisme [1]. Le diagnostic se fait souvent à un stade métastatique.

Le pronostic reste sombre malgré les progrès thérapeutiques majeurs.

I- Epidémiologie

A- Incidence - Fréquence

- Le premier cancer mondial en terme d'incidence avec 1,35 millions nouveaux cas par an dans le monde
- Aussi c'est la première cause de décès par cancer dans le monde : 1,18 millions de décès par an
- Aux Etats Unis : les décès par cancer de poumon > décès par cancer de la prostate + cancer de sein + cancer colorectal
- Chez la femme, la mortalité par cancer de poumon est en augmentation : c'est la première cause de décès par cancer chez la femme aux Etats Unis et la 3ème cause de décès par cancer chez la femme en Europe [2].

Au Maroc, on dispose de 2 registres de cancer :

- Le registre de cancer de Rabat : C'est le premier cancer chez l'homme en termes de fréquence : 19,8% cas avec une incidence 7 fois plus élevée que le sexe féminin (8ème rang chez la femme).

Plus de 60% des cas sont diagnostiqués à un stade métastatique [3].

- Le registre de Casablanca : c'est le premier cancer chez l'homme, il représente 22,1% de l'ensemble des cancers

B- Facteurs de risque

Le tabac reste de loin le facteur de risque le plus évident (RR 15-20). La consommation quotidienne, la durée d'exposition, l'inhalation de la fumée, la teneur élevée en goudrons et la précocité du début du tabagisme sont des facteurs aggravants [4].

Le risque relatif diminue après l'arrêt du tabagisme, mais ne revient pas à 1 (RR de l'ordre de 6 à 7 entre 5 et 10 ans, et 2 à 5 entre 15 et 20 ans après l'arrêt.

Le risque relatif lié au tabagisme passif est estimé, suivant les études, entre 0,8 et 3,5. Il est estimé en moyenne à 1,3 (femmes non fumeuses de maris fumeurs).

Les facteurs de risque professionnels reconnus sont l'amiante, l'arsenic, le chrome (acide chromique, chromate et bichromate de zinc), le nickel, le fer (sidérose), le bis-chlorométhyl-éther, et les radiations ionisantes (radon des mines de fer et uranium). Pour l'amiante et probablement pour le radon, les effets de l'exposition se multiplient avec ceux du tabac (amiante + tabac : RR estimé à 80 [4].

L'alimentation riche en légumes et fruits réduirait le risque de cancer chez les fumeurs. Cet effet protecteur est cependant très limité.

Enfin, le risque de cancer bronchique est 2 à 3 fois plus élevé chez les parents au premier degré de sujets atteints de cancer bronchique [4].

C- Dépistage

Les conclusions de 4 études prospectives randomisées réalisées dans les années 1970 et utilisant la radiographie thoracique et la cytologie de l'expectoration comme moyen de dépistage des cancers bronchiques, étaient unanimes : des cancers de stades plus précoces étaient diagnostiqués, la proportion de patients opérés était plus importante, la survie était améliorée, mais aucun effet significatif n'était détecté sur la mortalité spécifique, c'est-à-dire par cancer bronchique. Un dépistage de masse utilisant ces méthodes n'est donc pas justifié [5].

Le dépistage de masse utilisant un scanner spiralé « faible dose » a récemment été proposé comme un moyen très sensible de détection des cancers bronchiques, et pourrait se révéler prometteur. Cette technique cependant a peut-être le désavantage paradoxal d'être trop sensible : dans l'étude en cours de la Mayo Clinic, sur 1520 personnes incluses (plus de 50 ans, au moins 20 paquets-années), un total de

2244 nodules non calcifiés ont été identifiés chez 1000 patients dans la première année, pour seulement 25 cancers bronchiques identifiés [5]. L'étude IELCAP récemment publiée a confirmé que le dépistage par scanner permettait de dépister de plus petites tumeurs, avec un taux de survie particulièrement élevé : 485 cancers ont ainsi été détectés chez 31. 567 sujets, 412 (85%) étaient des stades I, avec un taux de survie à 10 ans de 88% [5].

En fait, seules des études randomisées contrôlées (par exemple, scanner contre radiographie thoracique), dont la mortalité spécifique (par cancer bronchique) serait le critère principal d'évaluation, permettront de savoir si cette méthode de dépistage est cliniquement efficace. L'étude américaine National Lung Screening Trial (NSLT) qui a inclus 50. 000 sujets fumeurs ou anciens fumeurs, et dont les premiers résultats sont attendus en 2009, devrait donner des éléments de réponse à cette question. En attendant, dans l'état actuel des connaissances, il est recommandé de ne réaliser aucun dépistage, quelle que soit la méthode employée [5].

II- Rappel histologique

La fréquence des différents types histologiques s'est récemment modifiée dans les pays occidentaux: le cancer épidermoïde, autrefois le plus fréquent, est maintenant devenu moins fréquent que les adénocarcinomes [6]. Cette modification est probablement secondaire à une modification des habitudes des fumeurs et de la composition des cigarettes.

On distingue schématiquement:

- La dysplasie et les cancers in situ.
- Les carcinomes épidermoïdes (29%).
- Les adénocarcinomes (31%) (acinaires, papillaires, bronchiolo-alvéolaires).
- Les carcinomes à grandes cellules (18%), avec différentes variantes : cellules géantes, cellules claires, neuroendocrines à grandes cellules (nouvelle classification).
- Les carcinomes à petites cellules (18%), avec des formes en grain d'avoine (« oat cell »), intermédiaires, et combinées.
- Les carcinomes combinés (adénosquameux).
- Les tumeurs carcinoïdes, typiques et atypiques.
- Les carcinomes des glandes bronchiques (carcinome adénoïde kystique, carcinome muco-épidermoïde).

Les 3 derniers groupes représentent moins de 5% des carcinomes bronchiques primitifs.

Sur un plan pronostique et thérapeutique, il est habituel de distinguer en fait deux grandes catégories de carcinomes bronchiques : les carcinomes « à petites cellules » d'une part, et les autres carcinomes souvent regroupés sous le vocable « non à petites cellules ».

III- Présentation clinique

Les signes et symptômes cliniques de cancer bronchique (toux, dyspnée, hémoptysie, douleur, amaigrissement, syndrome paranéoplasique...) sont présents chez plus de 90% des patients au moment du diagnostic. On peut distinguer les symptômes liés à la tumeur elle-même (toux, hémoptysie, dyspnée...), à son extension intra thoracique (dysphonie, syndrome cave supérieur, syndrome de Claude Bernard Horner...), ou à la présence de métastases (douleurs osseuses localisées, déficit neurologique, crises comitiales...), ces dernières ayant bien sûr une valeur pronostique défavorable. Un syndrome paranéoplasique (l'hippocratisme digital est le plus fréquent) est présent dans 10 à 20% des cas, il n'a pas de valeur pronostique [7].

L'indice d'activité (« performance status »), chiffré en échelle OMS (de « 0 à 4 ») ou en index de Karnofsky (de 0 à 100%), est le facteur pronostique clinique retrouvé dans quasi-totalité des études pronostiques du cancer bronchique.

Enfin, deux éléments purement cliniques ont une importance majeure dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer bronchique potentiellement opérable :

- La douleur thoracique en regard d'une tumeur pulmonaire proche de la paroi est hautement spécifique de son envahissement concernant au moins la plèvre pariétale (T3). Il ne s'agit pas en soi d'une contre-indication opératoire, mais le chirurgien devra alors envisager une résection pariétale associée à la résection pulmonaire
- La palpation des aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires est un temps fondamental du bilan d'extension d'un patient suspect de cancer bronchique. La palpation d'adénopathies sus-claviculaires fait d'emblée classer la maladie N3,

la palpation d'adénopathies cervicales (jugulo-carotidiennes) la fait classer M1, rendant le patient inopérable d'emblée dans les 2 cas. De plus, la biopsie de telles adénopathies (biopsie à l'aiguille au lit du patient ou biopsie chirurgicale) constitue parfois le moyen le plus simple pour obtenir un diagnostic histologique chez ces patients.

Un bilan biologique simple (ionogramme sanguin, numération sanguine, calcémie, albumine bilan hépatique) est recommandé chez tous les patients suspects de cancer bronchique.

Le taux de certains marqueurs tumoraux sériques a une valeur pronostique (ACE, CYFRA...), mais leur dosage systématique n'est pas justifié [7].

IV- Bilan d'extension

1- La Radiographie thoracique

La radiographie thoracique (face et profil) est la première exploration paraclinique devant tout symptôme thoracique, mais aussi devant tout symptôme quel qu'il soit chez un sujet fumeur. Elle est anormale dans plus de 95% des cas de cancer bronchique au moment du diagnostic. Toute anomalie de la radiographie standard conduira à la réalisation d'un scanner thoracique.

Mais la présence d'un épanchement pleural abondant sur la radiographie standard suffit à poser l'indication d'une ponction exploratrice. La présence de cellules tumorales dans le liquide pleural et, a fortiori, sur une biopsie pleurale à l'aiguille (Castelain ou Abrams), suffit à classer la tumeur T4M1a et fait récuser définitivement toute chirurgie autre que palliative (thoracoscopie pour confirmation histologique et/ou talcage pleural pour symphyse) [7].

2- Le Scanner thoracique

Le scanner thoracique ou tomodensitométrie thoracique (TDM) sera réalisé, si possible avec injection de produit de contraste, des apex pulmonaires aux aires surrénaliennes chez tous les patients suspects de cancer bronchique.

Le scanner apporte des éléments irremplaçables concernant le « T » : taille de la tumeur, invasion pariétale, invasion des structures médiastinales...

Concernant l'invasion des ganglions médiastinaux (N2), la valeur diagnostique du scanner a été étudiée de façon extensive. Si on retient le diagnostic d'adénopathie médiastinale scannographique pour une valeur seuil >10 mm pour le petit axe des ganglions visibles, la sensibilité et la spécificité du scanner comparé à l'histologie obtenue chirurgicalement sont médiocres, de l'ordre de 60% et 80% respectivement. L'augmentation de la valeur seuil (par exemple, 15 mm pour le petit axe) améliore la spécificité, mais diminue la sensibilité [7].

3- L'imagerie par résonnance magnétique nucléaire

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) du thorax a très peu d'indications dans l'évaluation pré-thérapeutique des cancers bronchiques. Notamment, sa valeur diagnostique n'est pas supérieure à celle du scanner dans l'évaluation des adénopathies médiastinales. L'IRM sera donc réservée à l'évaluation de certains envahissement pariétaux complexes si une chirurgie est envisagée (tumeurs de l'apex, tumeurs confinées au diaphragme, envahissement vertébral ...) [7,8].

L'IRM en revanche est supérieure au scanner (sensibilité et spécificité) pour le diagnostic des métastases cérébrales.

4- La Tomographie par Emission de Positons (TEP)

Le 18Fluor est actuellement l'émetteur de positrons le plus facilement utilisable en raison de sa demi-vie de 109 minutes, qui permet son transport depuis son lieu de production un cyclotron, jusqu'à son site d'utilisation.

Le positron, une fois émis, parcourt quelques millimètres dans les tissus et, lors de la rencontre d'un électron du milieu biologique, s'annihile en libérant deux photons de 511 keV émis simultanément et en direction opposée à 180°. Cette propriété permet une localisation du lieu d'émission.

Les perturbations du métabolisme glucidique des cellules tumorales sont connues et sont liées notamment à une augmentation de captation liée à une activation des transporteurs membranaires. Le deoxy-glucose, analogue du glucose, est transporté à l'intérieur de la cellule, puis son métabolisme est bloqué, entraînant son accumulation dans la cellule [8]. Son possible marquage par le 18Fluor permet d'envisager ainsi une imagerie des tumeurs, toute accumulation étant le témoin de la modification métabolique cellulaire.

Les patients doivent être à jeun depuis au moins 6 heures pour éviter toute interférence glucidique et pour minimiser la fixation physiologique myocardique. Un régime hyper protéique est même conseillé par certaines équipes. Les diabétiques non équilibrés sont habituellement exclus, en raison de la mauvaise pénétration intracellulaire du FDG, responsable d'images de mauvaise qualité. L'intensité de la fixation du glucose, chiffrée par la SUV (Standardized Uptake Value), devrait être rapportée systématiquement dans les comptes-rendus : la spécificité d'une hyperfixation augmente avec la SUV, mais l'utilisation d'une SUV élevée diminue la sensibilité de l'examen. La valeur seuil habituellement utilisée en routine clinique pour distinguer une hyperfixation pathologique est de 2,5.

a - Impact de la TEP sur le bilan d'extension locorégional des cancers bronchiques

L'apport de la TEP dans l'analyse de l'extension tumorale aux organes de voisinage, plèvre, péricarde, œsophage, paroi thoracique, est faible, car la résolution de cette imagerie reste bien inférieure à celle de la TDM ou de l'IRM.

En l'absence de critères radiologiques spécifiques de l'envahissement malin ganglionnaire, celui-ci est évoqué en cas d'adenomégalie en tomodensitométrie. A la valeur-seuil de 10 mm pour la mesure du plus petit diamètre, la sensibilité est de 52-80%, et la spécificité de seulement 65-87%.

Dans le bilan d'extension ganglionnaire médiastinal, la sensibilité et la spécificité de la TEP sont constamment supérieures à celles fournies par le TDM: sensibilité de 87% pour la TEP et de 66% pour le TDM, spécificité de 95% pour la TEP et de 81% pour la TDM [9,10], avec un gain de 15 à 20% en termes de précision diagnostique. Birim calcule le point ROC à 0,90 pour la TEP contre seulement 0,70 pour le TDM ($p<0,0001$) [11].

Compte-tenu de son excellente valeur prédictive négative, l'absence de fixation du FDG témoigne du non-envahissement tumoral ganglionnaire, au risque de négliger de micro-envahissements, risque estimé par Gould à 7% en l'absence d'adénopathie visible en TDM [7,8].

A l'inverse, en cas de fixation catégorisant une adénopathie N2 ou N3, en raison de l'importance des conséquences thérapeutiques, un contrôle histologique par médiastinoscopie ou autre technique invasive doit être discuté afin d'éliminer un faux positif d'origine inflammatoire.

Ainsi, si la sensibilité de la TEP augmente avec la taille des adénopathies, sa spécificité baisse.

Ces données permettent de ne plus faire de médiastinoscopie ou autre geste invasif devant une adenomégalie ne fixant pas le 18FDG, sous réserve que la tumeur principale fixe le 18FDG, qu'elle soit de topographie périphérique et qu'il n'y ait pas d'adénopathie hilaire [12]. Mais elle impose de vérifier toute fixation qui ferait récuser un patient à la chirurgie afin de ne pas renoncer à tort, la fixation pouvant être due à une lésion inflammatoire [8].

b- Impact de la TEP sur l'extension métastatique

La fréquence et la diversité des sites métastatiques dans le cadre du cancer bronchique imposent la réalisation de plusieurs examens. Grâce à l'utilisation de caméras corps entier, la TEP permet en un examen de faire une véritable cartographie tumorale.

Les séries de la littérature rapportent la découverte chez 10 à 29% des patients explorés par la TEP de lésions métastatiques méconnues par un bilan en imagerie traditionnelle. Toutefois, près de 50% des hyperfixations extra thoraciques isolées (uniques) révélées par la TEP dans le cadre du bilan d'extension des cancers bronchiques sont des « faux positifs ». Aussi, toute fixation unique en 18FDG-TEP impose une confrontation avec la clinique et l'imagerie traditionnelle, voire un contrôle histologique.

Si on l'analyse site par site, la TEP apparaît la plus instructive au niveau des surrénales : elle permet de rectifier notamment des faux positifs de la TDM où celui-ci met souvent en évidence des hypertrophies bénignes. Les faux négatifs restent les nécroses tumorales et les métastases de petite taille.

Au niveau osseux, la TEP apparaît avoir une meilleure sensibilité (93% contre 74%) et une meilleure spécificité (93% contre 68%) que la classique scintigraphie au 99Technetium, expliquées par le site de fixation du FDG (médullaire et cortical) alors que le Technétium ne se fixe que sur la corticale. La pratique d'une TEP permet de ne pas réaliser de scintigraphie osseuse, en se souvenant toutefois que le champ exploré par les deux examens n'est pas le même, le risque étant de méconnaître des métastases osseuses distales.

L'exploration du cerveau en revanche nécessite une exploration spécifique en raison de la fixation physiologique du glucose dans cet organe. L'IRM cérébrale reste la référence [8].

L'ensemble de ces données a conduit à la réalisation d'études de l'impact de cette nouvelle technique sur la prise en charge initiale des cancers bronchiques [8].

Dans ces conditions, la société américaine de cancérologie, les Standards Options Recommandations français et l'American College of Chest Physicians recommandent la réalisation d'une TEP dans le bilan initial d'un cancer bronchique a priori opérable [7,8].

5- La Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse est un examen facilement accessible, mais dont les performances sont dominées par la fréquence des « faux positifs ». La valeur prédictive négative de cet examen, en revanche, est bonne, de l'ordre de 90% chez les patients asymptomatiques [7].

6- La TDM abdominale

- Avec coupes surrénaliennes à la recherche de métastases surrénaliennes.
- A la recherche de métastases hépatiques.

7- L'endoscopie diagnostique

Deux types de lésions peuvent être retrouvées seules ou en association :

- Anomalies de la muqueuse (épaississement, végétations, ulcération).
- Anomalies pariétales (sténoses par infiltration ou compression extrinsèque).

Il n'y a pas de lésion endoscopique spécifique de cancer : la confirmation histologique est indispensable et obligatoire; la sensibilité de l'endoscopie bronchique pour le diagnostic de cancer bronchique dépend de la localisation tumorale (88% pour les tumeurs centrales vs 69% pour les lésions périphériques) [7].

8- La ponction transpariétale thoracique

Elle est réalisée sous contrôle TDM. Pour les tumeurs périphériques, la sensibilité de la ponction transpariétale est meilleure que l'endoscopie bronchique [7].

Contre-indications :

- Patient non coopérant ;
- Suspicion de kyste hydatique ;
- Tumeur sur dystrophies bulleuses ;
- Lésion sur poumon unique ;
- IRC sévère ;
- Troubles de l'hémostase ;
- Lésion vasculaire ;
- Syndrome cave.

Complications :

- Hémoptysies ;
- Pneumothorax (44%) dont 15% seulement nécessite un drainage.

9- L'échographie trans-œsophagienne

Certaines chaînes ganglionnaires médiastinales peuvent être explorées par échographie trans-œsophagienne. La ponction de ces adénopathies par voie trans-œsophagienne après repérage échographique parait un complément très intéressant des autres méthodes d'imagerie ou d'explorations chirurgicales du médiastin (médiastinoscopie), et devrait permettre de réduire, en précisant le T et le N, le nombre d'explorations chirurgicales inutiles [7,8].

10- Les explorations chirurgicales

La médiastinoscopie et la thoracoscopie sont deux méthodes d'explorations chirurgicales qui contribuent à l'évaluation du TNM. Leurs indications dépendent des résultats des autres investigations diagnostiques, et tout particulièrement du scanner thoracique et de la TEP [13].

La médiastinoscopie donne accès, par une courte incision sus-sternale, aux chaines ganglionnaires pré- et latéro-trachéales, précarinaires, et, parfois, sous-carinaires. Elle permet de plus d'évaluer le degré d'envahissement de la trachée, notamment en cas de suspicion d'envahissement du médiastin supérieur [13].

La thoracoscopie, réalisée le plus souvent sous anesthésie générale avec ventilation à poumons séparés, permet l'exploration du médiastin, de la plèvre, et l'abord éventuel de nodules pulmonaires, notamment en cas de suspicion de métastase pulmonaire homo- ou controlatérale à la tumeur principale [13].

V- Classification TNM 2002

- **T : Tumeur primitive:**
  - » TX : tumeur ne peut pas être évaluée.
  - » T0 : absence de tumeur primitive.
  - » Tis : carcinome in situ.
  - » T1 : tumeur ≤ 3cm dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou la plèvre viscérale sans atteinte d'une bronche principale.

» T2 : tumeur présentant l'un quelconque de ses critères de taille ou d'extension :

- Taille sup à 3 cm dans sa plus grande dimension ;
- Extension à une bronche principale mais restant à distance d'au moins 2 cm de la carène ;
- Extension à la plèvre viscérale ;
- Association à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive.

» T3 : tumeur qui envahit:

- Paroi thoracique, diaphragme, plèvre médiastinale, feuillet pariétal du péricarde ;
- Tumeur dans une bronche principale moins de 2 cm de la carène ;
- Atélectasie ou pneumopathie obstructive de tout le poumon.

» T4 : tumeur quelle que soit sa taille, envahissant l'une des structures suivantes: médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, carène, œsophage, corps vertébral

- Tumeur accompagnée d'un épanchement pleural ou péricardique malin ;
- Tumeur associée à la présence de nodule(s) tumoral (aux) situé(s) dans le même lobe pulmonaire que la tumeur primitive.

• **N: envahissement ganglionnaire :**

» NX : l'envahissement ganglionnaire régional ne peut être évalué.

» N0 : absence de ganglion régional métastatique.

» N1 : atteinte des ganglions péri bronchiques et/ou hilaires homolatéraux, et envahissement des ganglions intra pulmonaires par extension directe de la tumeur primitive.

» N2 : atteinte des ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou des ganglions sous carinaires.

» N3 : atteinte des ganglions médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, des ganglions scaléniques homo- et controlatéraux, ou des ganglions sus claviculaires.

• **M : métastase à distance :**

» MX : la présence de métastase à distance ne peut être évaluée.

» M0 : absence de métastases a distance.

» M1 : présence de métastase(s) à distance: la présence de nodules tumoraux métastatiques situés dans le même poumon que la tumeur primitive mais dans un autre lobe qu'elle, la fait classer M1.

STADE		TNM
Stade I	IA IB	T1 N0 M0 T2 N0 M0
Stade II	IIA IIB	T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3 N0 M0
Stade III	IIIA IIIB	T1-T3 N2 M0 T3 N1 M0 T1-T4 N3 M0 T4 N0-N2 M0
Stade IV		T1-T4 N0-N3 M1

Survie du cancer bronchique (non petites cellules) en fonction du stade TNM

	1 an	2 ans	5 ans
Stade I-II	90%	80%	70%
Stade IIIA (résécables)	70%	40%	30%
Stade IIIA-B (non résécables)	50%	20%	5%
Stade IV	20%	<10%	<5%

La nouvelle classification TNM 2009 **:**

Une nouvelle classification TNM a été présentée à l'ASCO 2009 puis adoptée officiellement se basant sur un très large échantillon (68000 patients). La raison principale de ces modifications est de regrouper les stades dont le pronostic est comparable.

Les principales modifications :

1- Pour le T

• T1 :

» T1a: ≤ 2 cm ;

» T1b: > 2 cm et ≤ 3 cm.

- T2 :
  - » T2a : > 3 cm et ≤ 5 cm ;
  - » T2 b : > 5 cm et ≤ 7 cm.
- T3 : > 7 cm
  - » Lésion satellite dans le même lobe : T4 devient T3.
  - » Lésion satellite homolatérale dans un lobe différent : M1 devient T4.

2- Pour le N : Pas de changement proposé

3- Pour le M : + Reclasser la dissémination pleurale de T4 à M1a

- Classer la présence de nodules controlatéraux en M1a ;
- Classer la présence de métastases à distance en M1b.

Changement proposé pour les stades :

- Reclassification : T2aN1 du stade IIB en IIA.
- Reclassification : T2bN0 du stade IB en IIA.
- Reclassification : T4N0 et T4N1 du stade IIIB en IIIA.

VI- Les facteurs pronostiques

A- Facteurs pronostiques des stades localisés opérés

1- Anatomo-cliniques

- pTNM +++++.
- Anatomopathologie: grade, emboles lymphatiques, emboles vasculaires, type histologique.
- Marges de résection envahies.

2- Clinico-biologiques

- Age;
- Sexe;
- Co-morbidités;
- PS++++;
- Tabagisme;
- Marqueurs sériques :
  - » Anémie inf à 12g/dl.
  - » Hypercalcémie.

3- Moléculaires

- ERCC1 (excision repair cross complementary group 1).
- RRM1 (ribonucleotide réductase subunit 1).
- Proto-oncogènes: EGFR (surexprimé ou mutation activatrice), K-ras (muté), erbB2, cyclin D, Bcl 1-2.
- Gènes suppresseurs de tumeurs: p53 muté.....
- Transcriptome.

B- Facteurs pronostiques des stades avancés

1- Facteurs cliniques

- Indice d'activité +++.
- Perte de poids+++.
- Extension de la maladie (stade III vs IV).
- Age: rôle controversé, comorbidités +++.
- Sexe masculin.
- Autres: tabagisme actif, maladie symptomatique.

2- Facteurs biologiques

- LDH élevé.
- Anémie.
- Hyperleucocytose.
- Hypo albuminémie.
- Hypercalcémie.
- Marqueurs tumoraux: ACE, CYFRA 21-1, chromogranine A, NSE, TPA (tissue polypeptide antigen) : aucun n'est utilisé en routine à visée pronostique.

3- Facteurs moléculaires

- Surexpression EGFR;
- Mutation EGFR;
- Mutation K-ras.

Ce qu'il faut retenir: les facteurs pronostiques majeurs :

- **Stades avancés :**
  - » Indice d'activité.
  - » Perte de poids.
  - » Extension de la maladie.
- **Stades localisés opérés:**
  - » pTNM +++.

VII- Le traitement

A- Moyens thérapeutiques

1- La chirurgie

- Le traitement chirurgical du cancer du poumon comporte obligatoirement :
  - » L'exérèse anatomique du lobe ou du poumon concerné.
  - » Un curage médiastinal homolatéral.
- La thoracotomie reste à ce jour la voie d'abord recommandée.
- La mortalité post opératoire après pneumonectomie doit être inférieure à 8%.
- La mortalité post opératoire après lobectomie doit être inférieure à 3%.
- Les exérèses limitées: sont réservées aux patients ayant une fonction respiratoire limitée et ne pouvant supporter une lobectomie et porteur d'une tumeur périphérique sans ganglion métastatique. Elles exposent à un taux de récidive locorégionale plus élevé que les lobectomies. Il s'agit de segmentectomies ou de résections atypiques.

La mortalité post opératoire après exérèse limitée doit être inférieure à 1% [13,14].

2- La radiothérapie et les associations radio-chimiothérapie

a- Généralités

L'irradiation des cancers bronchiques reste difficile:

- Difficulté balistique : mouvements respiratoires, nombre et faible tolérance des organes sains voisins.
- Difficulté dosimétrique : hétérogénéité des tissus traversés.

Plusieurs techniques existent pour l'irradiation des cancers bronchiques: l'une dite conventionnelle est fondée sur des clichés radiologiques et sur la prise de repères osseux; l'autre dite conformationnelle (RT3D) est basée sur l'acquisition d'images tridimensionnelles (scanner, IRM) en position de traitement en plus des nouvelles techniques dites par modulation d'intensité (IMRT) et également les techniques spéciales du GATING (asservissement respiratoire).

- La radiothérapie conventionnelle : résultats décevants :
  - » Taux de contrôle local de 10% à 2 ans ;
  - » Probabilité de survie de 5 à 10% à 5 ans.
  - » Incidence de complications et de séquelles élevée.
  - » Inclusion incomplète du volume tumoral.
  - » Impossibilité de délivrer des doses > à 60 - 65 Gy.
- La radiothérapie conformationnelle:
  - » Basée sur :
    - ♦ Techniques d'imagerie médicale les plus modernes,
    - ♦ Logiciels de dosimétrie performants,
    - ♦ Procédures de vérification et d'assurance qualité rigoureuses.
  - » Permet :
    - ♦ Une amélioration de la distribution de la dose dans le volume tumoral.
    - ♦ Une protection des organes sains.
    - ♦ Une augmentation de la dose sans augmentation de la toxicité.
    - ♦ Une amélioration des résultats => Devenant obligatoire [15].

De ce fait, bien que plus complexe à mettre en œuvre, la radiothérapie conformationnelle est devenue la technique standard, au moins pour les patients traités à visée curative, la technique conventionnelle étant de plus en plus réservée aux irradiations à visée palliative [16,17].

Les étapes de la radiothérapie conformationnelle:

- La contention (dispositif en polystyrène) + positionnement du patient (bras le long du corps ; Capeline systématique).
- Scanner dosimétrique avec injection IV (3 points de référence ; coupes de 5 mm et si possible de 3 mm autour de la tumeur ; du larynx en haut et incluant les poumons en entiers).
- Contourage des volumes cibles et des organes à risque.
- Définition de la balistique et étude dosimétrique.
- Analyse des dose-volume histograms (DVH).
- Acceptation ou refus du plan de traitement.
- Imagerie portale (au début du traitement puis d'une façon hebdomadaire).

b- Définition des volumes « cibles »

Une des équations difficile à résoudre en radiothérapie thoracique est celle définie par le rapport dose/volume. Il est souvent difficile, voire impossible, de délivrer une dose suffisante sur un grand volume. A l'inverse, l'augmentation de la dose nécessite de réduire le volume à traiter.

- **Volume cible tumoral :**

Le volume cible unique (GTV) comprend la tumeur et les ganglions macroscopiques de plus de 1 cm ainsi que les marges définies selon les rapports ICRU 50 et 62. La marge à considérer pour le CTV est de 5 à 7 mm. Une étude histologique de 70 spécimens chirurgicaux a trouvé une extension tumorale microscopique moyenne de 2,69 mm pour les adénocarcinomes et de 1,48 mm pour les carcinomes épidermoïdes [18]. L'utilisation d'une marge habituelle de 5 mm permettrait une couverture des extensions microscopiques dans 80% des adénocarcinomes et dans 91% des épidermoïdes. Ainsi pour couvrir 95% de toutes les extensions microscopiques, les auteurs ont recommandé l'utilisation d'une marge de 8 mm pour les adénocarcinomes et de 6 mm pour les carcinomes épidermoïdes.

- **Volume cible ganglionnaire :**

Pendant plusieurs années, l'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires médiastinales a été recommandée, mais la dose délivrée de 40 à 45 Gy est non dénuée de toxicité.

Plusieurs études ont prouvé que peu de patients (<5%) présentaient une récidive médiastinale lors d'une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires [19, 20]. Plusieurs études ont montré des résultats intéressants en irradiant de façon élective la tumeur et les ganglions envahis [21-23]. Cette attitude a récemment été confirmée dans une étude randomisée de Yuan [24], comparant radiothérapie conformationnelle avec irradiation élective des aires ganglionnaires envahies et une irradiation ganglionnaire prophylactique. Dans cette étude, il apparaît que l'irradiation élective des aires ganglionnaires à haute dose (68-74 Gy) peut être réalisée de façon sûre avec une chimiothérapie concomitante permettant d'obtenir une amélioration significative du contrôle local, de la survie globale, sans augmentation de la toxicité mais sans irradiation prophylactique du médiastin.

Si la tumeur est localisée au niveau des lobes supérieurs, l'aire ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale peut-être incluse dans le volume.

Après résection chirurgicale microscopiquement incomplète (R1), la définition des volumes est identique mais le volume est adapté à la localisation initiale de la tumeur et au geste d'exérèse tout en épargnant au maximum le poumon sain restant. La dose restera inférieure à 50-60 Gy.

En cas de résection chirurgicale macroscopiquement incomplète (R2), la situation est celle d'une tumeur en place [16,17].

En cas d'atélectasie ou de réponse majeure après chimiothérapie, la définition de volume à irradier n'est pas univoque.

c- Dose standard, fractionnement et étalement

A partir des années 1970, la radiothérapie thoracique à la dose totale de 40-45 Gy est devenue le traitement classique des cancers bronchiques non à petites cellules inopérables. Sa supériorité en termes de survie globale par rapport aux soins palliatifs a été démontrée par un essai randomisé [25]. Par la suite, deux essais randomisés du Radiotherapy Oncology Group (RTOG) pour les stades IA-IIIA (RTOG 73-01) et IIIB (RTOG 73-02) [26] ont montré une amélioration du contrôle local avec l'augmentation de la dose jusqu'à 60 Gy. Bien qu'il n'ait pas été observé de différence en survie, le schéma thérapeutique délivrant 60 Gy à raison d'une séance de 2 Gy/j, 5 jours par semaine, a été adopté comme un standard thérapeutique.

Afin d'améliorer le contrôle local des cancers broncho-pulmonaires, il existe différentes stratégies : l'escalade de dose (les limites étant la toxicité sur les tissus sains), un meilleur ciblage tumoral (volume cible diminué, meilleur définition du volume, asservissement respiratoire, modulation d'intensité), schéma à fractionnement alterné.

Plusieurs études de phases I et II ont montré la faisabilité d'une irradiation à plus de 70 Gy, corrélée à une augmentation significative de la survie. Les survies médianes observées dans les différents essais étaient de 18 à 24 mois, avec des survies à 2 ans supérieures à 40% [27, 30].

d- Toxicités

- Les complications aiguës: accentuées par la chimiothérapie :
  - » Erythème: 3ème semaine.
  - » Œsophagite : 3ème semaine.
- Les complications tardives:
  - » Pneumopathie radique: 0% de pneumopathie radique G3 quand moins de 25% du poumon

reçoit 20 Gy + 19% de pneumopathie radique G3 quand moins de 37% du poumon reçoit 20 Gy ou plus.

» Œsophagienne : 6% au delà de 30 Gy: œsophagites, ulcération, troubles de la motilité, perforation.

» Myélite : exceptionnelle, évitable.

» Cardiaque : rare: péricardite tardive.

e- Les associations radio-chimiothérapie

A partir des années 1990, il est établi que l'association chimiothérapie-radiothérapie est supérieure en termes de survie à la radiothérapie seule [31, 32]. Le schéma séquentiel, chimiothérapie suivie de radiothérapie, devient alors un standard thérapeutique dans les CBNPC de stade III non résécables. Dans le même temps, plusieurs essais de phases II évaluant chimioradiothérapie concomitante, la plupart du temps à base de cisplatine et d'Etoposide, ont montré des résultats encourageants avec des taux de survie à 2 ans d'environ 40%.

Il existe plusieurs façons d'associer de façon concomitante la chimiothérapie et la radiothérapie. On peut utiliser la chimiothérapie comme agent radio sensibilisant, c'est-à-dire à faibles doses non cytotoxiques. De nombreux médicaments de chimiothérapie utilisés dans le traitement des CBNPC sont radiosensibilisants : cisplatine, carboplatine, étoposide, taxanes, vinorelbine, gemcitabine, pemetrexed. La chimiothérapie peut être utilisée à doses cytotoxiques en même temps que la radiothérapie. Dans ce cas, il est souvent nécessaire de limiter les doses respectives de chaque agent thérapeutique, afin de réduire les toxicités cumulées.

Une étude randomisée de phase III publiée par K. Furuse [33] a montré un bénéfice significatif sur la survie globale en faveur du schéma concomitant au prix d'une toxicité hématologique plus importante. Curieusement, les toxicités pulmonaires et œsophagiennes étaient identiques et faibles. L'étude de phase III, RTOG 94-10 [34]. a comparé trois schémas : un schéma séquentiel où une chimiothérapie d'induction par cisplatine-vinblastine (2 cycles) était suivie d'une radiothérapie mono fractionnée standard (63 Gy), un premier schéma concomitant où la même radiothérapie était réalisée de façon concomitante à la chimiothérapie par cisplatine-vinblastine (CONCO 1) et un deuxième schéma concomitant où une radiothérapie bi fractionnée (69,6 Gy) était réalisée de façon concomitante avec une chimiothérapie par cisplatine-étoposide (CONCO 2). Seul le schéma concomitant associant cisplatine-vinblastine et radiothérapie mono fractionnée a montré a montré une amélioration significative de la survie par rapport au schéma séquentiel.

L'étude française de phase III (GLOT-GFPC NPC 95-01) a comparé un schéma séquentiel avec traitement d'induction par 3 cycles de cisplatine-vinorelbine suivis d'une radiothérapie en étalement classique (66 Gy en 33 fractions) et un schéma concomitant où la même radiothérapie était administrée dés le J1 associée à 2 cycles de cisplatine-étoposide suivis d'une chimiothérapie de consolidation par 2 cycles de cisplatine-vinorelbine. Il existe un bénéfice non significatif en faveur du traitement concomitant. La toxicité œsophagienne en particulier dans le schéma concomitant est comparable à celle de l'essai RTOG 94-10, mais le nombre de décès toxiques est trop élevé [35].

Une méta-analyse des essais comparant chimioradiothérapie séquentielle et chimioradiothérapie concomitante [36] a était présentée au World Conference on Lung Cancer à Séoul et a confirmé le bénéfice en termes de survie globale en faveur de l'association concomitante de l'ordre de 6,6% à 3 ans (18,2% vs 24,8% ; HR = 0,83 ; IC 95%% [0,73-0,94], p = 0,0026). Ce gain semble se faire par un meilleur contrôle local.

f- Intérêt des thérapies ciblées

Au début, ce sont les inhibiteurs du récepteur de l'epidermal growth factor (EGF-R), et en particulier les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKi), qui ont été proposés. L'essai SWOG 0023 [37] avait pour objectif de savoir si un traitement de maintenance par gefitinib chez les patients en réponse après radio chimiothérapie permettait d'améliorer la survie par rapport à un groupe contrôle recevant un placebo. Cet essai est curieusement en défaveur du bras gefitinib.

Des essais de phases I et II associant un anticorps monoclonal dirigé contre l'EGF-R et radiothérapie [38,39] n'ont pas montré de différence significative en termes de réponse objective, de survie sans progression ni de survie globale et dont le dernier essai publié à l'American society of clinical oncology congress ne préconise pas un développement ultérieur en phase III d'une combinaison par radio chimiothérapie utilisant du cisplatine hebdomadaire avec du cetuximab.

De même, avec les antiangiogéniques tels que le bevacizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le vascular endothelial growth factor (VEGF), utilisé en même temps que la radiothérapie, en association avec la chimiothérapie [40] puis en traitement de maintenance testé dans un essai multicentrique de phase I/II [41] qui a était interrompu prématurément vu les toxicités élevées chez le groupe de patients à haut risque.

Un nouvel espoir de « thérapie ciblée » représenté par le bortézomib, inhibiteur du protéasome qui avait montré son efficacité dans le traitement des myélomes multiples. Il a été testé récemment dans un essai de phase II en association avec une radiothérapie classique (60 Gy en 30 fractions) versus le même schéma de radiothérapie en concomitant à une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel (2 cycles) avec des résultats encourageants en termes de taux de réponse et de survie globale à 1 an [42].

g- Résultats et indications thérapeutiques

g1- En situation préopératoire

- Les tumeurs de l'apex. :

3 essais ont montré le bénéfice tant en termes de résécabilité, que de contrôle local et de survie, d'une stratégie associant chimioradiothérapie d'induction à base de platines, résection chirurgicale extensive et chimiothérapie adjuvante [43-45]. La place de la radiothérapie adjuvante dans les tumeurs de l'apex doit être réévaluée du fait de l'évolution des techniques d'irradiation.

En cas de tumeur de l'apex non résécable, la radiothérapie exclusive offre une antalgie durable dans près de 75% des cas et associée à une chimiothérapie concomitante ou séquentielle, elle produit des résultats similaires à ceux observés dans les cancers bronchiques localement évolués non résécables.

- Stades Potentiellement résécables: T3 ± T4 ou N2 résécables :

  » Radiochimiothérapie néo-adjuvante :

Essai de l'intergroup 0139 :

Il a comparé chez 429 patients T1-3 pN2, une chimio-radiothérapie préopératoire selon le même schéma à une association chimio-radiothérapie concomitante avec une dose de radiothérapie thoracique de 61 Gy [46].

96% des patients dans le bras chirurgie ont eu une thoracotomie et le taux de résécabilité était de 88%.

Les décès liés au traitement étaient plus importants chez les patients opérés (7% vs 1. 3%) principalement en rapport avec un syndrome de détresse respiratoire après pneumonectomie.

Le taux de pièces opératoires stérilisées était de 18% et dans 46% on notait l'absence d'atteinte ganglionnaire.

La survie sans progression était en faveur du bras chirurgie (14 mois vs 11. 7 mois, p = 0. 02), mais la survie à 5 ans était identique dans les 2 bras (27,2% CHR vs 20,3%, p=0. 10).

En conclusion

- Les patients cN2 (stade IIIA) ne doivent pas être opérés d'emblée !
- La chirurgie peut se discuter, au cas par cas, après traitement d'induction s'il y a eu downstaging médiastinal (pN0 - 1) ET si le geste envisagé est une lobectomie (et non une pneumonectomie).
- Chimiothérapie néoadjuvante: N2 minimal.
- Radio chimiothérapie néoadjuvante: N2 clinique.
- Mais ceci resterait à démontrer dans le cadre d'un essai contrôlé !

Plus récemment, une analyse rétrospective (1999-2010) cas-témoins à partir de la base de données comparant 131 patients (radiothérapie > 40 Gy + chimiothérapie cisplatine-etoposide) à 46 patients recevant une radiochimiothérapie concomitante puis chirurgie avec un bénéfice du traitement trimodal chez les longs survivants et donc à proposer à des patients bien sélectionnés [47].

g2- En situation post opératoire

La méta analyse PORT a repris les données individuelles de 2128 patients inclus dans 9 essais cliniques randomisés étudiant l'intérêt de la radiothérapie postopératoire après chirurgie d'exérèse complète des CBNPC [48].

A 2 ans, la radiothérapie entraîne une baisse de la survie de 55 à 48%.

L'analyse des sous-groupes démontre que l'effet néfaste de la radiothérapie est plus marqué pour les stades précoces N0 et N1. L'effet délétère n'a pas été retrouvé pour les N2.

La radiothérapie postopératoire conserve un intérêt dans les situations où le risque de rechute locale est important, notamment lorsque la résection

chirurgicale a été incomplète ou lorsque le curage ganglionnaire retrouve des adénopathies en rupture capsulaire [16,17].

En conclusion

- Pas d'indication de radiothérapie postopératoire pour les stades N0 et N1
- La radiothérapie postopératoire est une option pour les stades N2
- La radiothérapie postopératoire est indiquée quelque soit le statut ganglionnaire en cas de résection chirurgicale incomplète et/ou en présence de ganglions en rupture capsulaire.

g3- En situation « exclusive »

- Stades définitivement non résécables ou inopérables:

III B: T1-4 N3, T4 N0-N2.

N2 Bulky.

Le traitement des CBNPC de stade III non résécables doit répondre à 2 impératifs :

» Contrôler la maladie micro-métastatique, ce qui impose d'utiliser une chimiothérapie à doses efficaces et non pas à faible dose.

» Augmenter le contrôle local, ce qui est assuré par la radiothérapie qui doit être optimale en association avec la chimiothérapie.

Une radio-chimiothérapie concomitante est indiquée en première intention.

L'irradiation sera effectuée selon une technique conformationnelle, et délivrée selon un étalement et fractionnement conventionnel (1. 8 à 2 Gy /séances, 5 séances/semaines).

En fonction des contraintes dosimétriques prenant en compte la toxicité de l'ARCC, une dose de 60 à 65 Gy est recommandée dans le volume tumoral et les adénopathies de voisinage considérées comme envahies.

La chimiothérapie comportera un sel de platine, le plus souvent associé à une 2ème drogue radio sensibilisante (Etoposide, Vinorelbine, Taxanes). La Gemcitabine n'est pas recommandé hors essai clinique. Une adaptation de dose (65 à 75%) des drogues sera systématiquement effectuée par rapport au protocole standard (sans RT). On essaiera, dans la mesure du possible, de réaliser la perfusion de chaque drogue au moment le plus radio sensibilisant par rapport à la séance de RT (2 à 3 H avant pour les sels de platine, pendant et juste après pour l'étoposide, ...). 2 à 3 cycles de chimiothérapie seront ainsi réalisés en concomitance à l'irradiation.

- Chimiothérapie d'induction ou de consolidation :

La chimiothérapie d'induction avant la radiochimiothérapie concomitante permet de réduire le volume tumoral ce qui peut faciliter la réalisation de la radiochimiothérapie et en réduire la toxicité. Cette approche offre l'avantage théorique de diminuer le risque d'évolution métastatique par l'emploi préalable de la chimiothérapie à doses pleines. L'inconvénient théorique principal est de retarder l'administration simultanée de la chimiothérapie et de la radiothérapie, avec le risque d'induction de résistance à l'irradiation par la chimiothérapie initiale.

La chimiothérapie de consolidation après radiochimiothérapie concomitante offre l'avantage d'administrer précocement les 2 modalités thérapeutiques, en se fondant sur l'action synergique précoce de la radiothérapie et de chimiothérapie, et sur l'absence possible de résistance croisée entre radiothérapie et chimiotérapie. L'impact principal est l'augmentation possible du contrôle local, avec recherche d'une réduction de risque de ré-évolution métastatique ultérieure par la chimiothérapie de consolidation.

Dans l'essai SWOG 95-04 [49], la réalisation d'une chimiotérapie de consolidation par 3 cycles de docétaxel après radiochimiothérapie à base de cisplatine-étoposide apporte un bénéfice indiscutable en termes de survie par rapport au schéma précédent de l'essai SWOG 9019. L'essai HUG LUN 01-24/USO 023, rapporté à l'ASCO 2008, a comparé une chimiothérapie de consolidation par 3 cycles de docétaxel après radiochimiothérapie, c'est-à-dire le schéma de l'essai 95-04, à une radiochimiothérapie exclusive [50]. Les résultats sont décevants, puisque la consolidation par 3 cycles de docétaxel n'apporte aucun bénéfice en termes de survie globale (médiane = 21,5 mois versus 24,1 mois) et aggrave la toxicité (5,5% de décès toxiques).

Plus récemment à l'ASCO 2012, une analyse « poolée » de 62 essais de phases II et III retenus et publiés entre 01/1995 et 12/2011 n'a pas montré de bénéfice de la chimiothérapie de consolidation [51]. En plus d'un essai de phase III, présenté par Huber et al (Essai GILT) ayant comparé une chimiothérapie de consolidation par cisplatine-vinorelbine orale versus soins de support après radiochimiothérapie

concomitante et qui n'a pas montré de bénéfice en survie.

L'essai randomisé de phase III CALGB 39-801 [52] a testé le concept de la chimiothérapie d'induction avant radiochimiothérapie sans montrer de bénéfice. L'essai LAMP [53] est un essai de phase II randomisé qui a évalué 3 séquences thérapeutiques. Le schéma le plus intéressant en termes de survie est celui avec chimiothérapie de consolidation. L'essai français randomisé de phase II GFPC-GLOT-IFCT 02-01 a également évalué une stratégie où la chimioradiothérapie à base de cisplatine-vinorelbine est précédée ou suivie de 2 cycles de cisplatine-paclitaxel. Dans cet essai, les taux de survie à 2 ans sont identiques dans les 2 bras (40%), alors que la médiane de survie est un peu meilleure pour le schéma avec induction (19 mois versus 16,3 mois).

- En situation palliative :

Métastases cérébrales :

Classiquement l'encéphale est irradié « in Toto » avec une marge de sécurité liée aux incertitudes de repositionnement de 5 mm.

Ce volume est déterminé sur le scanner de simulation virtuelle.

La dose délivrée répond à des schémas thérapeutiques équivalents de 40 Gy en irradiation semi concentrée soit :

» 20 Gy en 5 fractions et 5 jours.

» 30 Gy en 10 fractions et 2 semaines.

» 13 Gy en 2 fractions à 48 heures d'intervalle.

En cas de métastase(s) cérébrale(s) symptomatiques, la radiothérapie cérébrale doit être initiée en urgence; si les métastases cérébrales sont asymptomatiques, la radiothérapie peut être différée après le traitement par chimiothérapie le cas échéant [16,17].

Un essai de phase III mené par The Radiation therapy Oncology Group (RTOG 0214) visant à évaluer l'impact d'une radiothérapie cérébrale prophylactique à la dose totale de 30 Gy en 15 fractions sur la survie globale chez des patients sans progression après traitement locorégional d'un CBNPC de stade III. L'essai a montré une réduction significative du taux de dissémination métastatique cérébrale sans amélioration de la survie globale ni de la survie sans maladie.

Radio chimiothérapie concomitante et sujet âgé:

La prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez le sujet âgé et un problème de plus en plus important en raison de l'augmentation de l'incidence du CBNPC et du vieillissement de la population [54].

Les sujets âgés sont souvent sous-traités alors qu'ils constituent une population hétérogène avec notamment un groupe de patients indépendants qui devrait bénéficier du traitement de référence (radiochimiothérapie concomitante).

Les études évaluant ce traitement chez le sujet âgé sont peu nombreuses.

Plus récemment à l'ASCO 2012, une étude de phase III a été présentée par Okamoto et al [55], menée chez des patients âgés de plus de 71 ans et présentant un CBNPC stade IIIA/IIIB (sauf T3N1M0) et ayant comparer une radiochimiothérapie concomitante classique à une radiothérapie seule. C'est le premier essai montrant un bénéfice en survie globale au profit du traitement combiné chez le sujet (Médiane = 22,4 mois versus 16,5 mois : $p < 0,0033$).

3- La chimiothérapie

a- La chimiothérapie néoadjuvante

L'objectif est double :

- Eradiquer les micro-métastases non visibles sur le bilan initial
- Réduire la masse tumorale initiale afin d'augmenter la résécabilité des T3 voire T4 et des N2.

Essais de ROSELL

60 patients de stade IIIA, randomisés entre 3 cures de chimiothérapie première (mitomycine, ifosfamide, cisplatine) suivi de chirurgie versus chirurgie d'emblée. Radiothérapie post opératoire 50 Gy dans les 2 groupes.

Le taux de réponse à la chimiothérapie a été de 60% dont 2 réponses complètes.

Le taux de résécabilité a été comparable dans les 2 groupes de l'ordre de 90%

La médiane de survie a été de 26 mois versus 8 mois ($p < 0.001$) dans le bras contrôle obligeant à l'interruption de l'essai après 18 mois d'inclusion.

Cet essai a été largement critiqué en raison de nombreux biais méthodologiques pouvant conduire à des résultats surprenants comme la médiane de

survie du bras chirurgie seule particulièrement faible de celle observée dans les stades 4 [56].

Essais de ROTH

60 patients de stade IIIA, randomisés entre 3 cures de chimiothérapie première (cisplatine, etoposide, cyclophosphamide) suivi de chirurgie versus chirurgie d'emblée. En cas de réponse objective à la chimiothérapie, 3 cures supplémentaires été administrées en post opératoire.

Le taux de réponse a été de 35%.

La médiane de survie a été de 64 mois versus 11 mois dans le bras contrôle (p < 0. 018) [57].

MIP 91 DE DEPIERRE :

375 patients de stade IB à IIIA, randomisés entre 2 cures de chimiothérapie première (mitomycine, ifosfamide, cisplatine) suivi de chirurgie versus chirurgie d'emblée. Les répondeurs bénéficiaient de 2 cycles supplémentaires post opératoires et une radiothérapie était entreprise en cas de résection incomplète et/ou si les ganglions du curage étaient envahis.

Le taux de réponse à la chimiothérapie a été de 64% dont 11% de réponses complètes.

Il n'y a pas de différence significative de la survie entre les deux groupes, du fait d'une surmortalité dans le groupe expérimental pendant les 6 premiers mois post opératoires, en particulier chez les N2.

Après 3 ans, la différence de survie en faveur de la chimiothérapie apparaît statistiquement significative (51,6% vs 41,2%).

Le bénéfice concerne essentiellement les stades précoces IB et II [58].

Essai CHEST (ASCO 2008) :

Etude de phase III randomisée ayant comparé une chimiothérapie néoadjuvante à base de gemcitabine-CDDP à la chirurgie seule [59].

Objectif principal : SSP à 3 ans.

Cette étude a montré un bénéfice en SSP en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante (48mois vs 12 mois) pour les stades IIB et IIIA.

META ANALYSE DE BURDETT (2006) :

- C'est une méta analyse sur données publiées, ayant colligée 7 essais randomisés et 988 patients [60].
- Elle montre une diminution de 18% du risque relatif de décès en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante et un gain absolu de 6% à 5ans.

Une actualisation des résultats a été présentée après un suivi de 10 ans

Après un suivi médian de 13. 8 ans. Le taux de survie est de 29. 4% vs 20. 8% dans le bras chimiothérapie (p=0. 12). Une analyse multivariée a montré que la chimiothérapie néoadjuvante (HR=0. 78; 95%CI= 0. 61-0. 99; p= 0. 038), l'âge, le T le status ganglionnaire étaient significativement corrélés à la survie globale. Le taux de survie sans progression à 10 ans est de 54. 6%% vs 38. 2 (p = 0. 001). L'analyse des sous groupes a montré que le taux de survie à 10 ans chez les patients stade I et II était de 23. 1% vs 37. 6% dans le bras chimiothérapie (p = 0. 04). La différence en survie dans les tumeurs stade III n'était pas significative.

La chimiothérapie néoadjuvante n'améliore pas significativement la survie, mais le bénéfice de 8% à 10 ans apparait stable. Une analyse mulrivariée suggère le bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante au long terme.

En conclusion

- Les essais de la chimiothérapie néoadjuvante montrent un bénéfice en survie, mais leur puissance statistique est insuffisante car la majorité des essais ont été arrêtés prématurément
- La chimiothérapie néoadjuvante est une option dans la stratégie thérapeutique des CBNPC résécables, notamment concernant les stades IIIA N2 et à l'exclusion des stades IA.
- Parmi les chimiothérapies reconnues efficaces dans le CBNPC, il est recommandé de préférer les schémas dont le profil de toxicité est faible.
- Pas de consensus quant au nombre de cycles préopératoires, il peut être de 2 ou 3

b- La chimiothérapie adjuvante

En 1995 une méta-analyse portant sur huit essais récents est en faveur d'un gain de survie des chimiothérapies à base de cisplatine sans pouvoir cependant le démontrer. Elle montre que la chimiothérapie adjuvante réduit le risque de décès de 3% à 2 ans et de 5% à 5 ans mais ces différences ne sont pas significatives.

Depuis, plusieurs essais randomisés de phase III ont donc été menés et qui ont montré le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante en survie.

Etude ALPI : stades I, II, IIIA; 3 cycles mitomycine-vindésine-cisplatine; la chimiothérapie n'a pas entraîné de modification du risque de décès ni du nombre de rechutes, qu'elles soient locales ou métastatiques [61].

IALT : 1 867 patients; stades I, II, III; 3 ou 4 cycles cisplatine-vinca-alcaloïde ou étoposide; le bénéfice en terme de survie a été de 5% à 5 ans en faveur de la chimiothérapie [62].

Les résultats de l'essai IALT ont été actualisés après un suivi médian de 7. 5 ans. Les résultats ont montré un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante en survie globale (risque relatif [RR], 0,91; IC 95%, 0,81 à 1,02, p = 0. 10) et en survie sans maladie (HR, 0,88; IC 95%, 0,78 à 0,98; P = 0. 02). Cependant, il y avait une différence significative entre les résultats de survie globale avant et après 5 ans de suivi (HR, 0,86; IC 95%, 0,76 à 0,97, P =. 01 v HR, 1,45; IC 95%, 1,02 à 2,07; P = 0. 04). Le bénéfice de chimiothérapie adjuvante a été observé surtout chez les patients ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementing 1) positif (Joue un rôle pivot dans le système NER, notamment dans l'excision des adduits liés au cisplatine) [63].

Etude JBR10 : stades IB, II (sauf T3N0); 4 cycles de platine-vinorelbine. La survie à 5 ans est de 69% dans le bras chimiothérapie versus 54% dans le bras contrôle. Le bénéfice en faveur de la chimiothérapie est statistiquement significatif. Cette étude montre par ailleurs l'absence de détérioration de la qualité de vie des patients traités par chimiothérapie [64].

Les résultats de l'essai JBR10 ont été actualisés après un suivi de 9. 3 ans et a confirmé le bénéfice de survie pour une chimiothérapie adjuvante. Cet avantage semble être limité aux patients N1 [65].

Etude 9633 du CALGB : stades IB(T2N0); 4 cycles de carboplatine-paclitaxel. La survie à 4 ans est de 59% dans le bras contrôle versus 71% dans le bras chimiothérapie. Le bénéfice en faveur de la chimiothérapie est statistiquement significatif. L'actualisation des résultats à l'ASCO 2006 ne montre pas de bénéfice en survie globale mais par contre il y'a persistance de bénéfice en survie sans récidive [11].

Une actualisation des résultats présentée à l'ASCO 2011 après une médiane de suivi de 9 ans. Malgré que l'étude reste négative, il y a une forte tendance vers l'amélioration de la survie globale dans le bras chimiothérapie adjuvante estimée à 7% à 8 ans (51% vs. 44%; p=0. 087). L'analyse des sous groupes a confirmé le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante en survie globale dans les tumeurs de 4 cm. Dans les tumeurs ≥4 cm, Le HR de la survie globale OS est de 0. 77 (90% CI: 0. 57-1. 04; p=0. 079); avec une amélioration de 10% de la survie globale à 8 ans (53% vs. 43%; p=0. 059). Il existe une petite différence en survie globale pour les tumeurs inférieures à 4 cm (HR=0. 89; p=0. 31). Dans cet essai les tumeurs>7 cm bénéficient plus de la chimiothérapie adjuvante en matière de survie globale avec un HR de 0. 53 (90% CI: 0. 28-1. 00; p=0. 051) [9].

ANITA : stades I (T2N0), II, IIIA; 4 cycles de cisplatine-vinorelbine. La survie à 5 ans est de 51% dans le bras chimiothérapie versus 43% dans le bras observation. Le bénéfice en faveur de la chimiothérapie est statistiquement significatif [10].

Un essai japonais montre aussi un bénéfice en survie, d'une chimiothérapie orale par le tegafur uracile (UFT) dans les adénocarcinomes de stade IB [10].

Méta-analyse LACE: 5 études randomisés avec 4584 avec un suivi médian de 5ans [12] :

Objectifs: + Quel doublet à base de cisplatine?

+ Pour quels patients?

En Conclusions:

- Efficacité de la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine
- L'association cisplatine-vinorelbine semble être l'association la plus efficace
- Efficacité démontrée pour les stades II et IIIA
- Efficacité non encore retrouvée pour les stades IB et pas de bénéfice pour les stades IA

Conclusion dans les stades précoces :

- De plus en plus de non-fumeurs et de femmes
- Amélioration globale modeste de la survie sur la population générale
- Un diagnostic précoce donne les meilleures chances de guérison.
- Stades localisés: chirurgie+ chimiothérapie adjuvante reste un standard thérapeutique.
- Décision RCP.
- Biais de sélection: progrès de la biologie moléculaire++++
- Patient inopérable : Radiothérapie

c- La chimiothérapie des stades métastatiques

Historiquement, La chirurgie et la radiothérapie représentaient la base du traitement des cancers bronchiques.

Cependant depuis 25 ans, la chimiothérapie a pris une place dans le traitement de ces tumeurs bronchiques.

D'abord, des études randomisées ont mis en évidence l'efficacité d'une chimiothérapie dans les formes localement avancées et métastatiques.

Une méta-analyse incluant plus 2666 patients réalisée en 1993 et mise à jour en 2007 par le Medical Research council et l'Institut Gustave Roussy a permis de confirmer le rôle significatif des chimiothérapies à base de platine avec un gain en survie de 8% à un an [66,67].

En phase métastatique, la CMT à base de platine a permis une amélioration de la survie médiane de 6 à 8 semaines associée à une amélioration de la qualité de vie par rapport aux soins palliatifs [67].

c1- Les drogues actives

Parmi plus de 50 médicaments testés jusqu'au début des années 80, un taux de réponse supérieur à 15% a été démontré pour les produits suivants : cisplatine, vindésine, vinblastine, mitomycine C, ifosfamide.

Depuis 1990, plusieurs molécules dites de « troisième génération» ont démontré une activité : vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, irinotecan, topotecan et pemetrexed.

Les essais de phase II avec ces nouvelles drogues ont montré des taux de réponse de 20 à 30%.

La majorité des essais de phase III comparant ces produits en monothérapie versus les soins palliatifs ont montré un bénéfice en terme de survie et pour certains en qualité de vie.

La comparaison de ces monothérapies actives aux combinaisons classiques utilisées à la fin des années 80 (cisplatine + vindésine ou étoposide) révélait une survie globale identique avec une réduction de la toxicité.

Chimiothérapies conventionnelles dans le CBNPC :

Au cours des années 1990, 4 nouveaux cytotoxiques ont montré leur activité en terme de survie et en réponse avec un profil de toxicité acceptable.

c1.1- Vinorelbine

Deux essais de phase III ont montré que la Vinorelbine associée au cisplatine est plus efficace que l'un des 2 produits utilisés séparément avec des taux de réponse significativement plus élevées (30 vs 20%) [68, 69].

c1.2- La Gemcitabine

2 études de phase III ont montré des taux de réponse et une survie similaires comparée au cisplatine-Etoposide [70, 71].

Avec le CDDP, la Gemcitabine donne des réponses objectives de 30 à 50%.

Elle a obtenu L'AMM dans le cancer bronchique en 1966.

Cette combinaison est reconnue comme l'un des traitements de référence en première ligne des CBNPC avancés.

c1.3- Docetaxel

Le Docetaxel a été la première molécule largement développée en monothérapie en deuxième ligne après échec du CDDP dans le traitement de CBNPC.

En première ligne thérapeutique, une étude de phase III a montré une survie globale comparable entre Docétaxel-CDDP au Docétaxel- Carboplatine et au CDDP- Vinorelbine [72].

Le taux de réponse objective était significativement plus élevé dans le bras Docétaxel –CDDP (31%).

Grâce à cette étude, le Docétaxel a obtenu L'AMM en première ligne thérapeutique.

c1.4- Paclitaxel

C'est le second taxane commercialisé, il est administré à des doses de 220 mg/m2 toutes les 3 semaines.

Il a eu l'AMM en première ligne dans le CBNPC en 1996.

Comparaison des 4 protocoles :

Le Southwest Oncology Group et l'Eastern Cooperative Oncology Group ont conduit 2 études de phase III aux Etas Unis comparant ces nouveaux agents associés aux sels de platine. L'activité anti - tumorale de ces combinaisons s'est révélée identique [73,74].

Quel sel de platine :

La méta analyse CISCA sur données individuelles a porté sur 9 essais randomisés ayant comparé le cisplatine versus carboplatine en association avec la chimiothérapie en première ligne métastatique ayant conclu à [75] :

- Taux de réponse supérieur dans le bras cisplatine.
- Pas de différence de survie pour l'ensemble des études.
- Bénéfice de survie à un 1 an en faveur du cisplatine pour les chimiothérapies de 3ème génération.

c2- Durée de la chimiothérapie

Trois études randomisées ont comparé un schéma de traitement court (3 ou 4 cycles) à un traitement long (6 cycles pour deux essais ou poursuite de la chimiothérapie jusqu'à progression pour un autre).

Les résultats sont concordants et en faveur d'un traitement court.

Recommandations:

3 ou 4 cycles de chimiothérapie représentent le standard d'une chimiothérapie de première ligne en l'absence de progression

Pas plus de 6 cycles même chez les patients répondeurs.

c3- Nouvelles bithérapies

c3.1- Pemetrexed

Antifolate qui inhibe plusieurs enzymes de la cascade des folates (en particulier TS)

Toxicité surtout hématologique et rash cutané

Taux de réponse comparables avec les doublets à base de platine de 17 à 23% (essai de phase II)

Etude de phase III (non infériorité) [76].

Survie plus longue pour le non épidermoïde (significative) pour le bras CDDP-pemetrexed

c3.2- Bevacizumab

Anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'ensemble des isotopes du VEGF-A

A été testé dans un essai phase III randomisé en association avec le paclitaxel+carboplatine versus paclitaxel+carboplatine en première ligne métastatique chez les patients avec adénocarcinomes [77] :

- Amélioration significative:
  - » SG (12,3 vs 10,3 mois)
  - » SSP (6,2 vs 4,5 mois)
  - » Taux de réponse (35% vs 15%)
- Toxicités =
  - » Hémorragies grade 3/4 (4,4 vs 0,7%)
  - » HTA 3/4 (7 vs 0,7%)

Dans un autre essai randomisé, le bevacizumab a montré un bénéfice en SSP en association avec gemcitabine- cisplatine [78].

c4- Traitement des patients PS 2

- Option préférée:
  - » Monothérapie par un médicament de 3éme génération (ex: Gemcitabine, Vinorelbine, Taxanes).
- Option alternative:
  - » Doublets à base de carboplatine
  - » Doublets à base de cisplatine avec des doses atténuées de cisplatine

c5- ANTI- EGFR

HER1 ou EGFR est fréquemment surexprimée dans CBNPC (45 à 90%).

Dans le CBNPC, les mutations oncogéniques sont retrouvées au sein des exons 18 à 21 codant pour le domaine tyrosine kinase du récepteur d'EGFR.

Les mutations dans les exons 19 ou 21 confèrent une sensibilité accrue aux EGFR-TKis, dont elles prédisent la réponse.

Les inhibiteurs Tyrosine kinase anti EGFR qui ont montré une efficacité dans le CBNPC sont L'Erlotinib et le Gefitinib.

c5.1- Erlotinib

Plusieurs essais phase II ont montré une activité modeste de ces produits en monothérapie chez des patients prétraités.

Etude phase III BR21 qui a montré un gain significatif de survie de 2 mois vs placebo pour l'erlotinib (AMM en France en 2 ème ligne en 2005).

L'AMM du gefitinib en première ligne thérapeutique fin 2009, chez les patients ayant une tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR, a conduit à discuter chez ces patients la place des cytotoxiques conventionnels et des sels de platine. La célèbre étude TRIBUTE n'avait pas permis de démontrer un bénéfice à l'ajout de l'erlotinib au doublet paclitaxel-carboplatine par rapport au doublet seul.

2 essais qui ont évalué la place de l'erlotinib en première ligne : Optimal et Eurtac.

Les données actualisées de l'essai asiatique OPTIMAL comparant erlotinib à une chimiothérapie par carboplatine-gemcitabine montraient une amélioration significative de la survie sans progression de 13,7 mois sous erlotinib vs 4,6 mois sous CT (p<0. 0001) [79].

Il existe également une amélioration significative de la qualité de vie sous erlotinib versus CT.

L'essai EURTAC [80] est le premier essai de phase III européen dédié aux CBNPC mutés EGFR comparant l'erlotinib à une chimiothérapie à base de platine en 1ère ligne métastatique. Les résultats de l'analyse intermédiaire montraient une survie sans progression (objectif principal) dans le bras chimiothérapie de 5,2 mois vs 9,7 mois dans le bras erlotinib (HR, 0,56; P<0,0001). Le taux de réponse était de 10,5% sous CT vs 54,5% sous erlotinib (P<0.0001) et la survie médiane était de 18,8 mois sous CT vs 22,9 mois sous erlotinib (HR, 0,80; P=0,42) (objectifs secondaires).

La tolérance sous erlotinib était excellente avec comme principales toxicités sous erlotinib : la diarrhée (57,3%), l'asthénie (53,3%), et le rash (49,3%).

c5.2- Gefitinib

En Fin 2009, le gefitinib a obtenu l'AMM en première ligne dans le CBNPC chez les patients avec EGFR muté et ceci depuis la publication de l'essai IPASS qui a montré la supériorité du Gefitinib par rapport à la chimiothérapie des patients mutés [81].

Trois études prospectives asiatiques de phase III ont confirmé les résultats avec le gefitinib en première ligne chez des patients présentant des CBNPC de stade IIIb/IV mutées pour EGFR.

Les résultats matures de l'essai NEJ002 qui comparait un traitement par gefitinib à une CT par Carboplatine-Paclitaxel en 1ère ligne de CBNPC muté EGFR montraient une supériorité de la thérapie ciblée sur la survie sans progression (critère principal), mais non sur la survie globale : 27,7 mois dans le bras gefitinib versus 26,6 mois dans le bras CT.

c6- En deuxième ligne

3 molécules sont validées en 2éme ligne :

- **Docetaxel :**

Il existe deux essais de phase III ayant comparé une chimiothérapie par docetaxel à des soins palliatifs pour la première, à un bras ifosfamide et un bras vinorelbine pour la deuxième. Dans ces deux études la survie est améliorée dans le bras docetaxel. Dans la deuxième étude la qualité de vie est meilleure dans le bras docetaxel.

- **Pemetrexed :**

Il existe un essai de phase III comparant docetaxel et pemetrexed. Le pemetrexed a démontré une efficacité identique (réponse, médiane de survie) au docetaxel avec un profil de tolérance en sa faveur.

D'autres molécules (gemcitabine, paclitaxel) ont été largement étudiées dans des essais de phase II et ont montré un certain intérêt.

- **Erlotinib :**

L'erlotinib a été comparé au placebo dans une étude phase III randomisée (Br 21).

Il existe un bénéfice en survie globale en faveur de l'erlotinib (6,7 mois vs 4,7 mois).

D'autres molécules sont testées en phase III en 2éme lignes :

- La vinflunine à montré une équivalence au docétaxel mais au prix d'une toxicité digestive importante (WCLC 2007)
- Le gefitinib a montré une équivalence au docétaxel (ASCO 2007) ce qui a donné l'AMM au gefitinib en 2ème ligne
- Essai ZODIAC (ASCO 2009) : Vandetanib (inhibiteur tyrosine kinase anti EGFR et VEGFR) + docétaxel Vs docétaxel dans une étude phase III randomisée. Amélioration significative de la survie sans progression avec l'association (objectif principal de l'étude), avec aussi amélioration de RO et des symptômes cliniques.

- **EML4-ALK :**

Découvert en 2007, la protéine de fusion EML4-ALK est un oncogène impliqué dans 2 à 7% des cancers bronchique de type adénocarcinomes.

Cette anomalie se voit surtout chez les non fumeurs, ne présentant pas de mutation EGFR ou Kras

Le crizotinib (PF-02341066) est un inhibiteur de la fonction tyrosine kinase d'ALK.

L'étude de phase I-II a évalué le crizotinib (250 mg/j per os) dans les cancers bronchiques avec réarrangement EML4-ALK chez des patients lourdement prétraités [82].

Les résultats de l'essai :

» Un taux de réponse globale de 57%.

» La survie des patients ALK+ traités par crizotinib était à 1 an de 77% et à 2 ans 64%.

» La survie globale ne variait pas selon le sexe (p=0,35), l'origine ethnique (asiatique vs non-asiatique, p=0,46), le statut tabagique (non

fumeur vs ex et fumeur, p=0,82) ou l'âge (< or > 60 ans, p=0, 93).

Le profil de toxicité correspond essentiellement à des nausées, des Diarrhées et une fatigue avec perturbation de la vision.

- **En cas de résistances secondaires aux anti EGFR :**

Les résistances secondaires apparaissent après observation d'une réponse clinique initiale, sous traitement par EGFR-TKi. Elles correspondent à la sélection d'un clone tumoral qui a développé un mécanisme de résistance. A ce jour, deux mécanismes de résistance principaux ont été identifiés.

Environ 50% des patients sélectionnent un clone tumoral résistant en rapport avec une mutation T790M, située au niveau de l'exon 20 de l'EGFR. La mutation T790M se caractérise par un remplacement d'une thréonine par une méthionine au niveau du codon 790 et aboutit à un changement de conformation de la protéine, empêchant la fixation des inhibiteurs d'EGFR-TKis de 1ère génération (erlotinib, gefitinib).

- **Inhibiteurs d'EGFR de deuxième génération :**

Afatinib

Des inhibiteurs irréversibles d'EGFR de 2ème génération, comme l'afatinib (BIBW2992) permettraient de passer outre cette résistance secondaire liée à la mutation T790M d'EGFR.

Les résultats d'une étude de phase II japonaise évaluant l'efficacité de l'afatinib dans une population enrichie en mutation de résistance à l'erlotinib ou gefitinib étaient rapportés à l'ASCO 2011[83].

Le taux de réponse sous afatinib était de 13%, un contrôle de la maladie supérieur à 8 semaines était noté chez 72% des patients. La survie sans progression médiane était de 4,6 mois. Lors de la date de point, la survie globale était de 10, 6 mois.

A l'ASCO 2012, l'afatinib a été comparé au pemetrexed + cisplatine dans une étude phase III en première ligne métastatique chez les patients ayant une mutation de l'EGFR. La survie sans récidive a été significativement améliorée dans le bras afatinib.

Inhibiteurs de MET :

L'amplification de MET est un autre mécanisme de résistance aux EGFR-TKi. La progression est dans ce cas souvent locale et plus lente. Il persiste une certaine efficacité des EGFR-TKi. L'association d'un inhibiteur de MET avec la poursuite de l'EGFR-TKi pourrait constituer une approche thérapeutique chez ces malades.

Les différentes stratégies d'inhibition de la voie MET/HGF sont développées. L'inhibiteur du récepteur MET par un anticorps monoclonal humanisé anti-MET (MetMAb) est évalué dans une phase II comportant 137 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIb/IV, un traitement par erlotinib 150 mg associé à cet anticorps MetMAB (15 mg/kg/sem.) ou placebo a été administré en 2ème ou 3ème ligne [84].

Cette étude montre de façon intéressante dans le bras placebo, l'impact pronostique défavorable de l'hyper expression de MET (survie globale, HR 2. 52).

L'analyse de la population présentant une hyper expression de MET montre un effet bénéfique sur la survie sans progression (1,5 vs 2,9 mois ; HR=0,53, p=0,04) et la survie médiane (3,8 vs 12,6 mois ; HR=0,37, p=0,002).

c7- Traitement des sujets âgés

1/ 3 des patients atteints de CBNPC sont des sujet âgé de 70 ans ou plus avec un terrain fragile.

Malheureusement, peu d'études sont dédiées aux personnes âgées atteints de CBNPC.

L'essai princeps est Elderly lung cancer vinorelbine italian study group publié en 1999:

- Compare Chez 154 patients vinorelbine vs soins de support
- La survie médiane est supérieure dans bras vinorelbine (significatif)

Un essai comparant la vinorelbine et gemcitabine en monothérapie vs la combinaison vinorelbine+ Gemcitabine n'a pas montré de différence significative en survie.

Ainsi les recommandations de l'ASCO 2004 : la monothérapie chez le sujet âgé (Vinorelbine ou Gemcitabine) était le standard.

L'essai IFCT-0501 mené par E. Quoix et al ayant comparé la monothérapie à un doublet à base de Carboplatine a montré la supériorité à base de la bithérapie [85].

Le doublet à base de Carboplatine mensuel et taxol hebdomadaire :

- Double la médiane de survie sans progression (3 mois vs 6,1 mois)
- Augmente la médiane de survie globale (6,2 mois vs 10,3 mois)

- Augmente la survie à un an (27 à 45%)
- Augmente la toxicité qui reste gérable

L'intergroupe japonais JCOGO8O3/WJOG4307 a mené un essai évaluant un doublet à base de platine (mais du cisplatine donné de façon hebdomadaire contrairement à l'essai IFCT qui était basé sur le carboplatine donné toutes les quatre semaines) associé au docetaxel (donné comme le paclitaxel dans l'essai IFCT, de façon hebdomadaire trois semaines sur quatre), comparé à un bras « standard » comportant uniquement du docetaxel donné à 60 mg/m² toutes les 3 semaines [86].

L'étude n'a pas atteint son objectif principal qui était l'amélioration de la survie globale.

c8- Traitement de maintenance

La stratégie thérapeutique « standard » des cancers bronchiques non à petites cellules avancés repose sur l'administration de plusieurs lignes successives de traitement, déterminées par la constatation d'une progression de la maladie et séparées par des intervalles libres de tout traitement [87,88].

Parallèlement à l'émergence d'une médecine plus personnalisée, les traitements de maintenance ont fait l'objet d'un débat animé en 2009 et paraissent désormais envisageables.

La stratégie de maintenance consiste en la poursuite d'un traitement adapté, peu toxique, dès la fin de la chimiothérapie de première ligne, supprimant ainsi l'intervalle libre de traitement, ceci dans le but de maintenir le bénéfice thérapeutique obtenu et d'éviter une progression rapide de la maladie pouvant être incompatible avec l'administration d'un traitement ultérieur.

Deux types de maintenance ont été étudiées : maintenance de « continuation » ou maintenance « vraie », consistant à poursuivre l'une des composantes du traitement d'induction initial (cytotoxique en monothérapie ou thérapeutique ciblée) et « Switch » maintenance fondée sur l'introduction immédiate d'un nouveau traitement anticancéreux, cytotoxique ou thérapeutique ciblée, dès la fin de la chimiothérapie d'induction.

- **Maintenance « continuation » par un agent cytotoxique :**

  » **La gemcitabine :**

Le rôle de la maintenance « continuation » par la gemcitabine a été exploré dans plusieurs essais randomisés [89-91].

Une étude phase III a comparé la maintenance « continuation » par la gemcitabine vs soins de support chez 350 patients non progressifs après 4 cycles de cisplatine + gemcitabine en 1ère ligne [89]. L'objectif principal était le temps jusqu'à progression (TTP), et aucune analyse de sous-groupe selon le type histologique n'a été reportée :

- La maintenance « continuation » par la gemcitabine a été associée à un allongement significatif de TTP, mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la survie globale.
- Une étude de phase III plus récente, menée aux Etats-Unis a comparé la maintenance « continuation » par la gemcitabine vs soins de support chez les patients sans progression après 4 cycles de carboplatine + gemcitabine en 1ère ligne [90]. Cet essai a été conçu pour démontrer une prolongation significative de la survie globale :
- Indice de performance était de 2 ou 3 dans plus de la ½ des patients.
- La maintenance « continuation » par la gemcitabine était généralement bien tolérée.
- Aucune preuve en faveur du schéma expérimental : aucune différence significative de la survie globale et la survie sans progression.
- L'analyse de l'efficacité par type histologique n'a pas été effectuée, principalement parce que la plupart des patients ont été classés comme CBNPC.

Un 3ème essai de phase III a étudié la maintenance « continuation » par la gemcitabine après 4 cycles de cisplatine + gemcitabine [91].

Les patients ont été randomisés dans l'un des trois bras: (i) la maintenance « continuation » par la gemcitabine, (ii) la maintenance « Switch » par l'erlotinib ou (iii) le bras contrôle. Aucune comparaison entre les deux bras de la maintenance n'a été planifiée :

- La gemcitabine a été associée à une amélioration significative de la survie sans progression par rapport au bras contrôle.
- L'analyse de sous-groupes a montré un plus grand avantage de survie sans progression chez les patients avec une réponse objective

après une 1ère ligne de traitement (HR 0. 44, 95%CI 0. 31–0. 63) comparativement à ceux avec une maladie stable (HR 0. 68, 95%CI 0. 48–0. 97).

» **Le pemetrexed :**

Le rôle du pemetrexed dans la maintenance « continuation » chez des patients présentant un CBNPC avancé et non épidermoïde après une chimiothérapie de 1ère ligne par cisplatine + pemetrexed a été étudié dans l'essai randomisé PARAMOUNT [92].

Après 4 cycles de chimiothérapie, 539 patients répondeurs ou stables ont été randomisés, pour recevoir du pemetrexed ou un placebo jusqu'à progression de la maladie.

L'étude a atteint son critère d'évaluation primaire (PFS) et a également été alimenté pour une analyse de survie globale.

- La maintenance « continuation » par pemetrexed a été associé à une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (PFS) (Investigator-assessed median PFS from randomization 4. 1 vs. 2. 8 months, HR 0. 62, 95%CI 0. 49–0. 79, p = 0. 00006; independently reviewed median PFS 3. 9 vs. 2. 6 months; HR 0. 64, 95%CI 0. 51–0. 81, p = 0. 0002).
- Plus récemment, une mise à jour des résultats en matière de survie globale(SG) a été présentée à l'ASCO 2012 montrant que le bénéfice en SSP entraine un bénéfice en SG significatif (HR = 0,78, p = 0,0199) au prix d'une toxicité acceptable.
- Dans l'essai AVAPERL, 253 patients atteints d'un CBNPC avancé et non épidermoïde, sans progression après une 1ère ligne à base de cisplatine + pemetrexed + bevacizumab, ont été randomisés pour recevoir du bevacizumab seul vs bevacizumab + pemetrexed [93]. Le critère principal était la SSP.
- La maintenance « continuation » par pemetrexed plus bevacizumab a été associé à une amélioration statistiquement significative de la SSP median PFS from start of first-line was 10. 2 vs. 6. 6 months, HR 0. 50, 95%CI 0. 37–069, p < 0. 001; median PFS from randomization was 7. 4 vs. 3. 7 months, HR 0. 48, 95%CI 0. 35–066, p < 0. 001).

- **Maintenance « continuation » par une thérapeutique ciblée :**

» **Le bevacizumab:**

La preuve de l'efficacité du bevacizumab en association avec une 1ère ligne de bi-chimiothérapie à base d'un doublet de platines chez des patients présentant un CBNPC avancé et non épidermoïde, provient de deux grandes études randomisées de phase III [94,95].

Basée sur l'idée que le retrait de l'anti-VEGF peut être associé à une poursuite évolutive rapide, le bevacizumab a été poursuivi en tant que monothérapie jusqu'à progression ou toxicité inacceptable chez les patients ayant terminé les six cycles de chimiothérapie prévus sans progression de la maladie. Toutefois, on ne dispose pas de données randomisées permettant d'élucider réellement le rôle du bevacizumab dans la maintenance « continuation » chez les patients atteints de CBNPC avancé et non épidermoïde.

» **Le cetuximab:**

Le cetuximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'EGFR.

Dans une étude de phase III randomisée (FLEX) [96] ayant comparé Navelbine - CDDP vs la même chimiothérapie plus cetuximab qui est maintenu jusqu'à progression a montré un bénéfice significatif en survie globale pour le bras maintenance (11,3 mois vs 10,1 mois).

Plus récemment, il a été montré que les patients avec une forte expression de l'EGFR bénéficient plus de l'ajout du cetuximab à une chimiothérapie de 1ère ligne [97].

- **Maintenance « Switch » par un agent cytotoxique :**

» **Le docétaxel :**

L'efficacité de la Maintenance « Switch » par du docétaxel a été testée dans un essai randomisé incluant 309 patients présentant un CBNPC avancé répondeurs ou stables après 4 cycles de carboplatine + gemcitabine [98].

Notamment, il s'agit de la seule étude comparant l'administration immédiate vs différée (deuxième ligne, après progression de la maladie) de la même drogue de chimiothérapie. La survie globale était le critère de jugement principal.

Il y avait une différence de la médiane de survie globale en faveur d'un traitement immédiat (3

mois à ne pas ignorer), mais qui n'a pas atteint une signification statistique (Point de critique majeur : l'étude a été seulement conçue pour détecter une amélioration trop optimiste de 4 mois ou plus de la survie globale).

» **Le pemetrexed :**

L'efficacité de la Maintenance « Switch » par du pemetrexed a été testée dans un essai randomisé incluant 663 patients atteints de CBNPCS avancé, sans progression après 4 cycles de chimiothérapie à base de platine [99].

Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1, entre pemetrexed (500 mg/m2) ou du placebo. Le choix du traitement de deuxième ligne n'était pas prédéterminé selon le protocole de l'étude. Le critère principal était la SSP:

- Dans la population globale de l'étude, le pemetrexed a été significativement supérieur au placebo en termes de PFS et OS et généralement bien toléré.
- Le pemetrexed produit d'avantage une amélioration significative et dans le sous-groupe non épidermoïde, à la fois en termes de PFS (median PFS 4. 4 vs. 1. 8 months, respectively, HR 0. 47, 95%CI 0. 37–0. 60, p < 0. 00001) mais également de survie globale (median OS 15. 5 vs. 10. 3 months, respectively, HR 0. 70, 95%CI 0. 56–0. 88, p = 0. 002),
- L'avantage en survie globale avec le pemetrexed était significativement plus élevé chez les patients avec une maladie stable après une 1ère ligne de chimiothérapie (HR 0,61), comparativement aux patients avec une réponse objective (HR 0,81) [100].

» **Autres agents cytotoxiques :**

Un essai randomisé a comparé la maintenance type « Switch » par vinorelbine vs observation chez des patients suivis pour CBNPC de stade IIIB ou IV, qui avait présenté une réponse objective après une 1ère ligne de traitement à base de mitomycine + ifosfamide + cisplatine [101] :

Pas de différence significative en termes de PFS et OS.

- **Maintenance « Switch » par une thérapeutique ciblée :**

» **L'erlotinib:**

Plusieurs essais randomisés, à ce jour, ont testé le rôle de l'erlotinib (TKi anti-EGFR) erlotinib en maintenance « Switch » pour des patients ayant terminé leur 1ère ligne de chimiothérapie pour un CBNPC avancé [91, 102, 103].

Une étude randomisée de phase III (SATURN) [102] a comparé l'erlotinib par rapport au placebo comme traitement de maintenance chez des patients présentant un CBNPC avancé non progressifs, après 4 cycles de chimiothérapie de 1ère ligne à base de platines.

La population de l'étude n'a pas été sélectionnée en se basant sur des critères cliniques, histologiques ni moléculaires, bien que le statut immunohistochimique de l'EGFR était considéré comme paramètre de stratification.

L'objectif primaire était la SSP dans la population globale de l'étude. Un autre critère de jugement principal était la survie sans progression dans le sous-groupe de patients avec un EGFR positif (IHC ≥ 10%).

- L'étude SATURN a atteint son objectif principal, montrant un avantage statistiquement significatif en SSP chez les patients recevant l'erlotinib (median PFS 12. 3 vs. 11. 1 weeks, HR 0. 71, 95%CI 0. 62–0. 82, p < 0. 0001).
- Le bénéfice associé à l'erlotinib dans le sous-groupe de patients EGFR positifs représente 70% des cas, ce bénéfice était similaire à celui obtenu dans l'ensemble de la population.
- Les patients recevant l'erlotinib ont une survie globale significativement plus longue que ceux ayant reçu un placebo (median OS 12. 0 vs. 11. 0 months, HR 0. 81, 95%CI 0. 70–0. 05, p = 0. 009)
- Ce bénéfice en OS associé à l'erlotinib était significativement plus élevé chez les patients présentant une maladie stable après la fin de la chimiothérapie de première ligne (median OS 11. 9 vs. 9. 6 months, HR 0. 72, 95%CI 0. 59–0. 89, p = 0. 002) comparativement aux patients répondeurs (median OS 12. 5 vs. 12. 0 months, HR 0. 94, 95%CI 0. 74–1. 20, p = 0. 62) [104].

L'étude ATLAS [103] a été conçue pour évaluer l'addition de l'erlotinib au bevacizumab en maintenance « Switch » chez des patients qui avaient reçu une première ligne de chimiothérapie à base de platine + bevacizumab.

Les critères d'inclusion dans l'étude ont été évidemment limités aux sujets admissibles à un traitement par l'anticorps anti-VEGF, d'où l'exclusion des patients avec des tumeurs épidermoïdes, centrales ou autres contre-indications.

Le Comité de surveillance des données a recommandé l'arrêt précoce de l'essai au cours de l'analyse intermédiaire planifiée, parce que l'étude a atteint son critère d'évaluation primaire (PFS).

Un troisième essai randomisé [91], déjà cité ayant testé la gemcitabine en maintenance « continuation », a également évalué l'efficacité de la maintenance « Switch » par l'erlotinib chez des patients ayant terminé 4 cycles de cisplatine + gemcitabine :

- L'erlotinib a montré une amélioration significative de la survie sans progression par rapport au groupe témoin
- Les données finales en terme de survie globale ne sont pas encore disponibles: cependant, avec 69% de décès, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'erlotinib et le contrôle (HR 0. 91, 95% CI 0. 80–1. 04).

» **Le gefitinib:**

Après l'expérience négative d'un essai de phase III comparant gefitinib vs placebo comme traitement de maintenance après chimioradiothérapie suivie de docétaxel en consolidation chez des patients suivis pour CBNPC localement avancé de stade III [105]. D'autres essais randomisés ont étudié le rôle du gefitinib en maintenance « Switch » :

Dans le premier essai, des patients japonais atteints de CBNPC avancé ont été randomisés, après 3 cycles de chimiothérapie à base de platine pour recevoir encore 3 cycles du même protocole ou du gefitinib jusqu'à progression de la maladie [106]:

- Le critère de jugement principal à savoir, la survie globale n'a pas était atteint mais une amélioration significative de la PFS a été observée en faveur du gefitinib.
- Dans l'essai INFORM, 296 patients chinois, non progressifs après 4 cycles de chimiothérapie de 1ère ligne à base de platine, ont été randomisés pour recevoir le gefitinib en maintenance « Switch » l'entretien versus contrôle jusqu'à la progression de la maladie [107]:
- Le gefitinib a été associé à une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression qui était le critère principal de l'étude.
- Fait intéressant, une analyse de sous-groupe menée dans une petite cohorte de 79 patients ayant un statut mutationnel EGFR connu a montré que le bénéfice du gefitinib a été limitée aux patients avec mutation de l'EGFR (median PFS 15. 6 vs. 2. 8 months, HR 0. 17, 95% CI 0. 07–0. 42), sans aucun bénéfice dans les cas avec EGFR non muté (median PFS 2. 7 vs. 1. 5 months, HR 0. 86, 95%CI 0. 48–1. 51).
- La survie globale dans la population en intention de traiter n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement.

B- Les indications : (ESMO 2012)

1- Stades IA

Chirurgie seule. Pas de traitement complémentaire.

2- Stade IB

Chirurgie seule Option : chimiothérapie adjuvante si tumeur supérieure à 4 cm

3- Stades IIA, IIB

- Chirurgie suivie de 3 à 4 cycles de chimiothérapie adjuvante. Doublet comprenant du platine et de préférence la vinorelbine. Les autres drogues de troisième génération peuvent être utilisées
- Option : chimiothérapie néo-adjuvante dans le cadre d'un essai thérapeutique

4- Stades IIIA

- T3N1

Chirurgie suivie de 3 à 4 cycles de chimiothérapie adjuvante. Doublet comprenant du platine.

- N2 tout T :

Option A : Chimiothérapie ou radio-chimiothérapie néo-adjuvante puis chirurgie.

En post-opératoire sera discuté un traitement complémentaire de chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Option B : Radio-chimiothérapie exclusive ou chimiothérapie exclusive si épanchement pleural positif

· Traitement complémentaire en fonction de la qualité de l'exérèse :

Résection R0 : pas d'irradiation adjuvante

Résection R1 : irradiation à la dose de 55 à 60 Gy

Résection R2 : traitement adjuvant par radio-chimiothérapie

5- Stades IIIB

- Avec épanchement pleural malin: Chimiothérapie exclusive
- N3 tout T et T4 tout N: Radio-chimiothérapie concomitante pour les PS < 2.

6- Stades IV

a- Traitement de première ligne métastatique

- PS < 2
  - » Chimiothérapie par 4 à 6 cycles avec un doublet comportant du platine et une drogue de 3éme génération.
  - » Le bevacizumab peut être associé au paclitaxel + carboplatine chez les patients ayant un carcinome non épidermoïde
  - » Le pemetrexed est indiqué chez les patients ayant un carcinome non épidermoïde
- PS = 2
  - » Doublet à base de carboplatine ou une monothérapie par la vinorelbine, gemcitabine ou taxanes
- PS>2 : traitements palliatifs.
  - » Les inhibiteurs de l'EGFR (gefitinib ou erlotinib) : indiqués chez les patients présentant une mutation de l'EGFR
- Patients âgés :
  - » PS 0-1 : bithérapie par carboplatine + paclitaxel
  - » PS 2 : monothérapie par gemcitabine, vinorelbine, taxanes
- Le crizotinib est indiqué chez les patients présentant un réarrangement du gène EML4-ALK

b- Traitement de maintenance

- Switch maintenance : 2 médicaments peuvent être utilisés chez les patients répondeurs ou stables après une chimiothérapie d'induction :
  - » Erlotinib
  - » Pemetrexed : chez les patients ayant un carcinome non épidermoïde
- Continuation maintenance : le pemetrexed peut être utilisé chez les patients ayant un carcinome non épidermoïde et répondeurs ou stables après une chimiothérapie d'induction

c- Traitement de 2^{éme} ligne

3 options thérapeutiques :

- Docétaxel
- Pemetrexed chez les patients avec carcinomes non épidermoïdes
- Inhibiteurs de tyrosine kinase : gefitinib ou erlotinib

Références

1- Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007; 18: 581–592.
2- Garcia M et al. Global Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society (ACS), 2007.
3- Registre de Rabat.
4- Subramanian, JCO 2007, 25:561-570 Alberg,Chest 2007,132 :29S-55S.
5- Einstein, JAMA 2007 ; 298 :317-23 (Hausleiter, JAMA 2009 ; 301 :500-7).
6- IASLC Staging Manual,p24.
7- Silvestri,ACCP guidelines Chest 2007 ;132 :178S -201S.
8- Lardinois et al,J Clin Oncol 2005 23 :6846-6853.
9- G. Strauss. et al. ASCO 2011. Abstract 7015
10- Douillard et al. Lancet Oncol 2006; 7: 719-727.
11- Strauss et al, JCO 2008.
12- Pignon – JCO – 2008.
13- Okada M, Nishio W, Sakamoto T et al. Evolution of surgical outcomes for non small cell lung cancer: time trends in 1,465 consecutive patients undergoing complete resection. Ann Thorac Surg 2004; 77: 1926–1930
14- Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995; 60: 615–622.
15- Senan S, De Ruysscher D, Giraud P et al. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. Radiotherapy and Oncology 2004; 71: 139–146.
16- Quiao X, Tullgren O, Lax I et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 41: 1–11.

17- Onishi H, Araki T, Shirato H et al. Stereotactic hypofractionated high dose irradiation for stage I NSCLC: clinical outcomes in 245 pts in a Japanese multiinstitutional study. Cancer 2004; 101: 1623–1631.
18- Giraud P, Antoine M, Larrouy A. Evaluation of microscopic tumor extension in non small cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 1015-24.
19- Bradley JD, Leumwananonthachai N, Purdy JA, et al. Gross tumor volume, critical prognostic factor in patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy for non small-cell-lung carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 49-57.
20- Senan S, Burger S, Samson MS, et al. Can elective nodal irradiation be omitted in stage III non small cell lung cancer – Analysis of recurrences in a phase II study of induction chemothearpy and involved field radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 999-1006.
21- De Ruysscher D, Wanders S, Van Haren E, et al. Selective mediastinal node irradiation on basis of the FDG-PET scan in patients with non small cell lung cancer. A prospective clinical study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 988-94.
22- Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B, et al. Elective nodal irradiation in the treatment of non small cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 681-5.
23- Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, et al. Involved-field radiation therapy for inoperable non small cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. J Clin Oncol 2007; 25: 5543-5.
24- Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non small cell lung cancer. Am J Clin Oncol 2007; 30: 239-44.
25- Roswit B, Patno ME, Rapp R, et al. The survial of patients with inoperable lung cancer. A large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. Radiology 1968; 90: 688-97.
26- Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1987; 59: 1874-81.
27- Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK, et al. Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial. J Clin Oncol 2001 Jan 1; 19(1):127-36.
28- Sim S, Rosenzweig KE, Schindelheim R, et al. Induction chemotherapy plus three-dimensional conformal radiation therapy in the definitive treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Nov 1; 51(3):660-5.
29- Wu KL, Jiang GL, Liao Y, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for non-small-cell lung cancer: a phase I/II dose escalation clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Dec 1;57(5):1336-44.
30- Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Feb 1;61(2):318-28.
31- Non small cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in non small cell lung cancer: a met-analysis using updated data in individual patients from 52 randomized clinical trials. BMJ 1995; 311: 899-909.
32- Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. Ann Oncol. 2006 Mar;17(3):473-83.
33- Furuse K, Fukuoka KM, Kawahara M, et al. A phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindésine and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): J Clin Oncol 1999; 17: 2692-9.
34- W. J. Curran, C. B. Scott, C. J. Langer, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. Proc Am Soc Clin Oncol 22: 2003 (abstr 2499)
35- Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):5910-7
36- Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, el al. Meta-Analysis of Concomitant versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non–

Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 2181-90.
37- Karen Kelly, Kari Chansky, Laurie E. Gaspar, et al. Phase III Trial of Maintenance Gefitinib or Placebo After Concurrent Chemoradiotherapy and Docetaxel Consolidation in Inoperable Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: SWOG S0023. J clin Oncol; 26: 2450-6.
38- G. Blumenschein, J. Moughan, W. Curran, et al. A phase II study of cetuximab (C225) in combination with chemoradiation (CRT) in patients (pts) with stage III A/B non-small cell lung cancer (NSCLC): An interim report of the RTOG 0324 trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2007; 25 [Abstract No: 7531].
39- Michel M van den Heuvel, Andrew D. Vincent, et al. A randomized, multicenter phase II study investigating additional weekly cetuximab to concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung carcinoma: Reporting on the efficacy. Proc Am Soc Clin Oncol 2012; [Abstract No: 7019].
40- M. A. Socinski, T. E. Stinchcombe, J. S. Halle, et al. Incorporation of bevacizumab (B) and erlotinib (Er) with induction (Ind) and concurrent (Conc) carboplatin (Cb)/paclitaxel (P) and 74 Gy of thoracic radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2009; [Abstract No: 7528].
41- Antoinette J. Wozniak, James Moon, Charles R. Thomas, et al. SWOG S0533: A pilot trial of cisplatin (C)/etoposide (E)/radiotherapy (RT) followed by consolidation docetaxel (D) and bevacizumab (B) (NSC-704865) in three cohorts of patients (pts) with inoperable locally advanced stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2012; [Abstract No: 7018].
42- Harinouchi H, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2012; [Abstract No: 7070].
43- Farray H, et al. J Clin Oncol 2005; 14: 3257.
44- Alifano M, et al. Chest 2003;124: 966.
45- Rusch VW, et al. J Clin Oncol 2007;25.
46- K. S. Albain, R. S. Swann, V. R. Rusch, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). Proc Am Soc Clin Oncol 20; [Abstract No: 7014].
47- Shan W, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 20; [Abstract No: 7020].
48- Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet. 1998 Jul 25;352(9124):257-63.
49- Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al: Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol. 2003; 21: 2004–10
50- Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al: Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U. S. Oncology. J Clin Oncol. 2008; 26: 5755–60.
51- Yamamoto S, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2012; [Abstract No: 7000].
52- Everett E. Vokes, James E. Herndon II, Michael J. Kelley, et al. Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy Compared With Chemoradiotherapy Alone for Regionally Advanced Unresectable Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 2007; 25: 1698-705.
53- Chandra P. Belani, Hak Choy, Phil Bonomi, et al. Combined Chemoradiotherapy Regimens of Paclitaxel and Carboplatin for Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase II Locally Advanced Multi-Modality Protocol. J Clin Oncol 2005; 23: 5883-91.
54- C. Locher, N. Pourel, B. Marin, A. Vergnenègre, et al. Radio-chimiothérapie concomitante chez le sujet âgé indépendant (Essai GFPC 0806 RACCOSA) : A phase II study of weekly cisplatine plus oral vinorelbine with concomittant radiotherapy in non-dependent elderly patients with localized inoperable non small cell lung carcinoma. Revue des Maladies Respiratoires 2011; 28 : 58-65.
55- Okamoto H, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2012; [Abstract No: 7017].
56- R Rosell, MNEJ (1994), Lung Cancer (1998).
57- J Roth J N C I (1994), Lung Cancer (1998).
58- Depierre et al. J Clin Oncol 2002; 20: 247-53.
59- ASCO 2008 - D'après G. Scagliotti et al, abstract 7508.
60- V. Westeel et al. ASCO 2012. Abstract 7003.
61- Giorgio V. Scagliotti and on behalf of the Adjuvant Lung Cancer Project Italy/European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. The ALPI Trial: The Italian/European Experience with Adjuvant Chemotherapy in Resectable Non–Small Lung Cancer.
62- IALT: N Engl J Med 2004; 350:351-360.
63- Arriagada, JCO 2010; 28:35-42.

64- Winton T et al. NEJM 2005.
65- J Clin Oncol 2010; 28: 29-34.
66- Chemotherapy in non small lung cancer: a metanalysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 1995: 809-909.
67- Burdet S et al. Supportive care and chemotherapy versus supportive care alone in advanced non small cell lung cancer. JCO. 2007; 25:7582.
68- Le Chevalier T et al. Randomized study of Vinorelbine and Cisplatine versus vindesine and cisplatine versus vinorelbine alone in advanced non small cell lung cancer. JCO 1994, 12 (2): 360-367.
69- Wozniak AJ et al. Randomized study comparing Cisplatin with Cisplatin plus Vinorelbine in advanced non small cell lung cancer. JCO 1998 , 16: 2459-2465.
70- Manegold C et al. Single agent gemcitabine versus cisplatin etoposide. early results of a randomized phase II study in locally advanced or metastatic non small cell lung cancer. Ann Oncol 1997, 8: 525-529.
71- Perng RP et al. Gemcitabine versus the combinaison of Cisplatine and etoposide in patient with ionoperable non small cell lung cancer in a phase II randomized study. JCO 1997, 15: 2097-2102.
72- Fossella F et al. TAX 326 study group. JCO 2003 ; 21 : 3016- 3024/
73- Kelly et al. J Clin Oncol 2001; 19: 3210-8.
74- Schiller et al. Nejm 2002.
75- Ardizzoni et al. CISCA (cisplatin vs. Carboplatin) meta-analysis: an individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2006.
76- Scagliotti et al, WCLC 2007.
77- Sandler A et al. Paclitaxel carboplatine alone or with Bevacizumab for non small cell lung cancer. NEJM 2006, 355: 2542-2550.
78- Reck M et al. AVAIL. JCO 2009.
79- Znou C et al, Ann Oncol 2010.
80- Rosell R et al, ASCO 2011.
81- Tony Mok et al, ESMO 2008.
82- Shaw AT et al, ASCO 2011.
83- Miller et al, ASCO 2011.
84- Spigel et al, ASCO 2011.
85- Quoix EA et al, weekly Paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single agent therapy in patients aged 70 to 89 ans: IFCT 0501 Randomized phase III study in advanced non small cell lung cancer. JCO. 2010; 28: 2.
86- Abe T et al. ASCO 2011
87- Azzoli CG, Baker Jr S, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:6251–66.
88- de Marinis F, Rossi A, Di Maio M, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. Lung Cancer 2011;73:1–10.
89- Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Central European Cooperative Oncology Group CECOG. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. Lung Cancer 2006; 52:155–63.
90- Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H, et al. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standard combination therapy with gemcitabinecarboplatin (G-Cb) for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2010; 28:15s [Suppl.; abstr 7506].
91- Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. J Clin Oncol 2010; 28(15s) [Suppl.; abstr 7507].
92- Paz-Ares LG, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2012; [Abstract No: 7507].
93- Barlesi F, de Castro J, Dvornichenko V, et al. AVAPERL (MO22089): final efficacy outcomes for patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer randomised to continuation maintenance with bevacizumab or bevacizumab + pemetrexed after first-line bevacizumab-cisplatin-pemetrexed treatment. In: Presented at 2011 ECCO ESMO European Multidisciplinary Cancer Congress. Eur J Cancer. 2011 [47 (Suppl. 2): abstract 34LBA]
94- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355:2542–50.
95- Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. J Clin Oncol 2009; 27:1227–34 [Erratum in: J Clin Oncol 2009; 27: 2415].
96- Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX):

an open-label randomised phase III trial. Lancet 2009; 373:1525–31.

97- Pirker R, Paz-Ares L, Eberhardt W, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in FLEX study patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). WCLC 2011 [abstract].

98 Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:591–8.

99- Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2009;374:1432–40.

100- Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: a randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27:18s [Suppl.; abstr CRA8000].

101- Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, Mercier M, Breton JL, Debieuvre D, et al. French Thoracic Oncology Collaborative Group (GCOT). Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2005; 97:499–506.

102- Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. SATURN investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced nonsmall-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010; 11:521–9.

103- Miller VA, O'Connor P, Soh C, Kabbinavar F. for the ATLAS Investigators; A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2009; 27:18s [Suppl.; abstr LBA8002].

104- Coudert B, Ciuleanu T, Park K, Wu YL, Giaccone G, Brugger W, et al. SATURN Investigators. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. Ann Oncol 2011. May 24 [Epub ahead of print].

105- Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. J Clin Oncol 2008;26:2450–6

106- Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). J Clin Oncol 2010;28: 753–60.

107- Zhang L, Shenglin M, Song X, et al. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel group study of gefitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC; INFORM; C-TONG 0804). J Clin Oncol 2011:29 [Suppl.; abstr LBA7511].

Cancers bronchiques à petites cellules (CPC ou SCLC)

N. Mellas, F. Z Hijri, S. Arifi, O. El Mesbahi
A. Mansouri*
Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, FES
* Professeur en Oncologie Radiothérapie Rabat

Introduction

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans le monde (1).

Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) représente 15 à 20% de l'ensemble des cancers bronchiques. Sa survenue est étroitement liée au tabagisme (1).

Le CBPC se différencie des autres cancers bronchiques par un ensemble de caractéristiques :

- Tumeur d'origine neuro-endocrine.
- Un temps de doublement extrêmement rapide de l'ordre de 30 jours.
- Un pouvoir métastatique très important, par voie lymphatique et sanguine, rendant inutile une approche thérapeutique chirurgicale.
- Une très grande sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie.
- Une forte probabilité de rechute (malgré la chimiosensibilité).

Ce sont ces caractéristiques qui font l'originalité de ces cancers et les classent à part parmi les autres cancers bronchiques (2).

Le pronostic des cancers bronchiques à petite cellule est réservé avec une survie à 5 ans inférieure à 5% dans les formes métastatiques (1).

I- Epidémiologie

Le CBPC représente 15 à 20% de l'ensemble des cancers bronchiques primitifs.

Incidence : 10. 7 Nouveaux cas /100000 habitants.

Il existe une diminution de l'incidence depuis quelques années, essentiellement liée aux progrès en anatomopathologie (1,2).

En effet, l'utilisation systématique de l'immuno-histochimie a permis de reclasser certains CBPC en CBNPC.

C'est le cancer bronchique le plus directement lié au tabagisme (95%) après le cancer épidermoïde (99%).

La première cause de mortalité par cancer dans le monde, avec une incidence de 1. 3 Millions de décès par an à travers le Monde.

Première cause de décès par cancer chez l'homme : 975,000 morts par an (1).

La seconde cause de décès chez la femme : 376,000 morts par an.

Le sex-ratio ne se distingue pas des autres cancers bronchiques (3 hommes pour 1 femme) mais, comme pour les CBNPC, ce rapport devrait tendre vers 1, à mesure que le tabagisme des femmes sera égal à celui des hommes.

L'âge moyen au moment du diagnostic est entre 50 et 60 ans (1).

II- Facteurs de risque

A- Tabac

Le tabagisme constitue le facteur le plus incriminé (3), puisqu'il est responsable de :

- 99 % des cancers épidermoïdes,
- 95 % des CPC
- 90 % des carcinomes à grandes cellules
- 70 % des adénocarcinomes
- Plus de 2000 carcinogènes identifiés, dont les hydrocarbones polycycliques (Benzopyrène) et les Nitrosamines.

Le risque lié au tabagisme dépend :

- de la durée,
- de la quantité quotidienne,
- du type de tabac
- de l'âge de début,
- de l'inhalation ou non.

Le facteur le plus important est la durée : le risque varie comme la puissance 4 de la durée (× 16) ; alors qu'il double si la quantité double.

- L'estimation du risque par le Paquet-Année (PA : nombre de paquets/jour × durée en année) est une estimation pratique mais non fiable.
- Le risque relatif global lié au tabac est de 15
- L'arrêt du tabac diminue le risque mais ne le ramène jamais au risque du non-fumeur.
- Le tabagisme passif augmente le risque de 35 %.

B- Autres facteurs de risques (3) :

RadiationsIonisantesNaturelles: Essentiellement, le Radon 222 provenant de la dégradation du Radium 226 et de l'Uranium 238. C'est un gaz que l'on trouve dans le sol, les roches, les nappes d'eau souterraines.

Pollution atmosphérique

Professionnelles : Houille, Nickel, Oxyde de fer, Arsenic, amiante

III- Anatomopathologie

A- Rappel histologique

Les cancers bronchiques à petites cellules (CPC) sont des tumeurs développées à partir des cellules neuroendocrines qui sont dispersées à l'état normal dans tout l'épithélium bronchique (4).

B- Formes macroscopiques

Il s'agit de tumeurs à développement proximal, hilaires avec extension médiastino-pulmonaire.

Beaucoup plus rarement elles se présentent sous la forme d'un nodule pulmonaire périphérique (4).

- Le CPC hilaire se développe à partir de la muqueuse des troncs bronchiques et s'étend le long des axes bronchiques de façon hilifuge, infiltrant les parois avec rétrécissement irrégulier des lumières.

  Il envahit les ganglions lobaires, hilaires et médiastinaux. Cette extension explique l'élargissement des éperons bronchiques et les aspects de compression extrinsèque observés lors de l'endoscopie.
- Le CPC périphérique est de type nodulaire. Il tend à combler les espaces alvéolaires sans entraîner de lésions septales. A la coupe, les tumeurs sont blanchâtres et très friables en raison d'un stroma fibreux très grêle.

C- Définition histologique des CPC

- Critères histologiques, histochimiques, immunohistochimiques et ultrastructuraux des CBPC définis par l'OMS (1999) : (2)
  - » Nappes de petites cellules sans architecture endocrinoïde
  - » Cytoplasme étroit
  - » Chromatine finement granuleuse
  - » Nucléoles non visibles
  - » Index mitotique élevé
  - » Coloration de Grimelius positive
  - » Immunohistochimie : chromogranine +, synaptophysine+
  - » Microscopie électronique : grains neuroendocrines intracytoplasmiques

Sur le plan immuno-histochimique : 95% des CPC sont TTF1 positif.

Cependant, 10% des tumeurs non à petites cellules expriment l'un des marqueurs: NSE, chromogranine, synaptophysine et dans 20% des CPC ; les marqueurs épithéliaux et neuro-endocrine sont négatifs.

L'immunohistochimie n'est pas recommandée par l'OMS et le diagnostic histologique des CPC repose sur des critères morphologiques forts.

D- Classification Anatomo-pathologique des Carcinomes broncho-pulmonaires primitifs 1999 WHO / IASLC (2)

Les CPC ne doivent pas être confondus avec les autres tumeurs neuroendocrines : carcinomes neuroendocrines à grandes cellules ou carcinoïdes typiques et atypiques.

Classification OMS simplifiée

1. Carcinome épidermoïde

2. Carcinome à petites cellules

Variante : CPC composite : CPC + CBNPC

3- Adénocarcinome

4- Carcinome à grandes cellules

- Variante : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC) : Architecture endocrinoïde, chromatine claire, marqueurs neuroendocrines positifs

- Variante : CNEGC composite : CNEGC + adénocarcinome ou carcinome épidermoïde.

  Un CNEGC avec composante de CPC est considéré comme un CPC.

5- Tumeurs carcinoïdes

- Carcinoïde typique : mitoses<2/10 champs (G=400), pas de nécrose, absence de pléomorphisme des noyaux (5 à 15% de métastases ganglionnaires).
- Carcinoïde atypique : 2<mitoses<10/10 champs (G=400), nécrose focale, pléomorphisme des noyaux (40 à 50% de métastases ganglionnaires, 20% métastases à distance).

IV- Diagnostic différentiel

1- Carcinomes épidermoïdes ou adénocarcinomes peu différenciés

Marqueurs neuroendocrines sont négatifs.

2- Carcinomes à grandes cellules :

Carcinome indifférencié non mucosécrétant, non kératinisant. Pas de pont d'union entre les cellules tumorales. Les marqueurs neuroendocrines sont négatifs.

3- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

A la différence des CPC l'architecture est endocrinoïde et les noyaux contiennent une chromatine claire.

4- Lymphomes

Les lymphomes expriment l'antigène commun leucocytaire mais pas les marqueurs neuroendocrines ni la cytokératine (marqueur des cellules épithéliales)

V- Eléments de biologie tumorale

Dans un tissu sain, la destruction cellulaire naturelle est équilibrée par la prolifération cellulaire de façon à assurer un renouvellement équilibré. Au cours du processus tumoral, cet équilibre est rompu : la prolifération cellulaire dépasse les besoins du renouvellement (2,4).

On admet que ce déséquilibre est dû :

- Soit à une activation d'oncogène (gène codant pour une protéine favorisant la prolifération cellulaire),
- Soit à une inhibition d'anti-oncogène (gène codant pour une protéine régulant négativement la prolifération cellulaire).

Un certain nombre d'anomalies chromosomiques ont été mises en évidence par les études cytogénétiques.

Trois zones sont particulièrement fréquemment atteintes et contiennent la séquence d'un gène impliqué dans le contrôle négatif de la prolifération:

- 1. Délétion du chromosome 3p, retrouvé dans 90% des CBPC et où se situe le gène FHIT codant pour une protéine dont le rôle n'est pas bien connu, mais impliqué dans la réplication
- 2. Délétion du chromosome 13q, porteur du gène de susceptibilité au rétinoblastome (Rb), anomalie trouvée dans 90% des CBPC. Le gène Rb code pour une protéine Rb régulant négativement le cycle cellulaire.
- 3. Altérations du chromosome 17q, siège du gène codant pour la protéine p53.

Cette protéine aux multiples facettes à un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire (arrêt du cycle), dans la réparation des lésions de l'ADN et dans l'apoptose. Elle est présente dans 90% des CBPC.

A côté des anomalies cytogénétiques, on trouve en immunohistochimie (IHC) :

- 1. Une hyper expression de la protéine oncogénique c-myc.
- 2. Une réactivation de l'activité télomérasique.
- 3. Une absence d'expression de la protéine Rb
- 4. Une hyperexpression de la protéine p53 (les mutations du gène inactivent la protéine p53 mais la rendent stable, permettant sa visualisation en IHC).
- 5. L'expression de facteurs de croissance par la cellule tumorale et de leurs récepteurs sur la cellule tumorale, créant ainsi une boucle de croissance autocrine, comme par exemple, le GRP

(Gastrin-Related Peptide) et l'IGF I et II (Insulin-like Grouth Factor) (2,4) .

VI- Diagnostic

Il est toujours histologique

A- Circonstance de découverte

Tous les signes décrits pour les CBNPC peuvent se rencontrer dans le CBPC. Cependant, les caractéristiques de cette tumeur font que deux points lui sont particuliers :

- La rapidité d'évolution et le siège tumoral «central» donnant volontiers un tableau bruyant marqué par l'importance de signes fonctionnels et généraux, la découverte systématique par radiographie étant très rare.
- La fréquence des syndromes paranéoplasiques

Ainsi, comme pour le CBNPC on trouve des :

1- Signes fonctionnels respiratoires particulièrement importants avec fréquence du wheezing, de la toux, de la dyspnée, des douleurs.

2- Signes fonctionnels d'atteinte médiastinale souvent au premier plan en raison de la localisation préférentielle centrale ou médiastinale de ces tumeurs.

Tous les signes décrits pour les CBNPC sont possibles notamment : dysphonie et toux bitonale (récurrent gauche et trachée), dysphagie (œsophage), hoquet (nerf phrénique) et surtout syndrome cave supérieur (SCS).

Le syndrome cave supérieur

- Installation progressive, rapide.
- 15% des CBPC. 50 à 80% des SCS sont dû à un cancer bronchique.
- Au début vertiges, malaise au relevé de la tête, bourdonnements d'oreilles.
- Puis bouffissure du visage (matin++) et empâtement des creux sus-claviculaires.
- A un stade évolué :
  - » Cyanose de la face et de la partie supérieure du thorax, aspect violacé des lèvres, des lobes d'oreilles, du nez, augmentant à la toux.
  - » Œdème en pèlerine : œdème de la face, du cou, de la partie supérieure du thorax et des membres supérieurs.
  - » Turgescence des jugulaires, circulation veineuse collatérale de la partie supérieure et médiane du thorax.
  - » Majoration des signes du début avec céphalées, troubles visuels, somnolence.

3- Les signes fonctionnels d'atteinte pariétale sont plus rares, la tumeur étant rarement périphérique.

4- Les signes extra-thoraciques sont également fréquents :

- » Soit signes généraux
- » Soit des signes d'atteinte métastatique (20%). Deux patients sur trois ont déjà une forme métastatique au moment du diagnostic. Ce sont :
- » Os (40%) : douleurs, fractures spontanées,
- » Foie (25%) : ictère, douleur de l'hypochondre droit,
- » Médullaire (30%) : pâleur, asthénie, malaise, purpura, infection.
- » Central (20%) : signes neurologiques, céphalées, vomissements, crise comitiale.
- » Surrénales (20%) : douleurs lombaires.

5- Les syndromes paranéoplasiques sont très fréquents dans le CBPC (15 à 20%)

Il s'agit de la survenue de signes cliniques, biologiques ou radiologiques au cours de l'évolution d'un cancer mais qui sont indépendants du processus métastatique (c'est-à-dire non lié à un phénomène physique d'envahissement ou de compression par le cancer).

Aucun syndrome paranéoplasique n'est spécifique d'un cancer particulier mais leur fréquence est nettement plus élevée dans les CBPC. Le mécanisme de survenue implique généralement :

- soit une sécrétion par la tumeur d'un peptide agissant à distance.
- soit par une réaction auto-immune (similarité d'antigènes tumoraux et d'antigènes normaux).

Syndromes généraux Fièvre (non infectieuse) Anorexie, amaigrissement Endocardite aseptique	**Syndromes musculaires** Polymyosite Dermatopolymyosite
Syndromes hématologiques Hyperleucocytose neutrophile Hyperéosinophilie Thrombocytémie CIVD Thrombophlebites récidiventes	**Syndromes endocriniens** Hypercalcémie Hyperglycémie Gynécomastie Syndrome de Schwartz-Bartter Syndrome de Cushing Hyperthyroïdie
Syndromes ostéo-articulaires Hippocratisme digital Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie-Bamberger Hypercalcémie	**Syndromes rénaux** Syndrome néphrotique Glomérulonéphrite
Syndromes cutanés Acanthosis nigricans Thrombophlébites récidivantes migratrices Ichthyose acquise Vascularite	**Syndromes neurologiques** Polynévrite de Wyburn-Masson Neuropathie de Denny-Brown Syndrome de Lambert-Eaton Dégénérescence cérébelleuse rétinienne Syndrome des Auto-Ac anti-HU

B- Radiologie:

1- Radiographie pulmonaire

Peut mettre en évidence :

- Une opacité médiastino-hilaire
- Elargissement du médiastin
- Troubles ventilatoires (atélectasie)
- Un épanchement pleural, une lyse osseuse costale (5).

2- Scanner thoracique

Précise les lésions notamment l'atteinte médiastinale.

3- Fibroscopie bronchique

L'aspect évocateur est celui d'une sténose circonférentielle irrégulière proximale des axes bronchiques par une compression extrinsèque avec infiltration de la muqueuse.

VII- Bilan d'extension et facteurs pronostiques

1- Bilan d'extension

La classification TNM n'est pas appliquée au Cancer à Petites Cellules (CPC) (4, 6). Une classification développée par le veteran's administration lung cancer study group est utilisée et classe les patients en deux groupes :

- CPC localisés au thorax avec possibilité pour la lésion d'être incluse dans un champ d'irradiation
- CPC diffus, disséminé ou métastatiques.

Compte tenu du fort potentiel métastatique des CPC, leur bilan d'extension doit être exhaustif. Les sites les plus fréquents d'extension métastatique sont: le foie, les surrénales, le squelette et l'encéphale.

Le bilan d'extension minimum comprend :

- Examen clinique complet
- Examens biologiques : NFS, créatinine, bilan hépatique, calcémie, LDH
- TDM thoraco-abdominal prenant les surrénales avec injection
- TDM cérébrale avec injection ou IRM cérébrale
- scintigraphie osseuse

La biopsie ostéo-médullaire n'est systématique que pour certaines équipes.

La TEP n'est pas recommandée en routine dans le bilan des CPC(4, 6).

2- Facteurs pronostiques

Le pronostic du CPC est sombre. La durée médiane de survie spontanée des patients non traités à partir du diagnostic est très courte de l'ordre 4 à 6 semaines.

Sous traitement: La durée actuelle médiane de survie est de 9 mois en cas de CPC disséminé et de 16 à 18 mois en cas de CPC localisé.

Sur sept études pronostiques regroupant plus de 700 patients, le degré d'extension de la maladie et

l'indice de performance (PS) lors du diagnostic sont les 2 facteurs pronostiques les plus puissants (6).

Les CPC localisés ont un meilleur pronostic que les CPC diffus.

En cas de CPC localisé, l'existence d'un syndrome cave, d'une atteinte médiastinale ou d'adénopathies sus-claviculaires n'apparaît pas comme un facteur pronostic défavorable. De même, lorsque l'atteinte pleurale représente le seul site métastatique, elle n'altère pas significativement le pronostic.

En cas de CPC diffus, la survie se réduit proportionnellement au nombre de sites métastatiques.

Les variables biologiques pronostiques sont: le taux de LDH et le taux de NSE (Neuron Specific Enolase) qui est très corrélé à la masse tumorale.

L'atteinte médullaire, documenté par une biopsie osseuse et/une cytologie de l'aspiration médullaire, est positif chez près 30% des patients ayant une forme disséminée et sa valeur pronostique est controversée. L'atteinte médullaire comme seul site métastatique ne se trouve que chez 2 à 9% des patients ayant une forme apparemment localisée qui se révèle en fait disséminée (6).

VIII- Traitement

A- Traitement des formes localisées

Bien que la chimiothérapie soit le traitement de référence des CPC, deux méta-analyses ont montré une amélioration de la survie de l'association radio-chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule. Différentes modalités d'association sont possibles : concomitante, séquentielle ou alternée.

1- La chirurgie

Hors essai thérapeutique, la chirurgie n'est pas indiquée pour les CPC histologiquement documentés.

La plupart des CPC réséqués concernent des tumeurs sans histologie préalable. Compte tenu du très faible nombre de cas, la conduite à tenir en post opératoire n'est pas univoque. Un traitement adjuvant de chimiothérapie est habituellement indiqué. Une radiothérapie thoracique doit être discutée. Les modalités seront adaptées au geste chirurgical réalisé. Si une simple résection atypique a été faite la prise en charge doit être identique aux formes non réséquées. Une irradiation prophylactique de l'encéphale est indiquée si une rémission complète est obtenue (7).

2- La radiothérapie

a- Radiothérapie précoce ou tardive

Les essais publiés rapportent des résultats discordants probablement par manque de puissance et à cause d'une grande hétérogénéité dans les chimiothérapies utilisées et dans les modalités de la radiothérapie (split course, concomitant ou séquentiel). Une méta-analyse a été réalisée à partir des 7 essais publiés : elle est en faveur d'une radiothérapie précoce, débutant dans un délai de 3 à 5 semaines après la première cure de chimiothérapie (8, 9).

L'essai de Takada est également en faveur d'une radiothérapie précoce.

Trois essais ont évalué l'intérêt d'une radiothérapie de clôture après la fin de la chimiothérapie par rapport à l'absence de radiothérapie. Aucun n'a retrouvé d'intérêt à cette radiothérapie tardive. Le travail du groupe français « petites cellules » conclut à un effet délétère de la radiothérapie thoracique de clôture, comparé à l'abstention thérapeutique chez des patients en réponse complète après 8 cures de chimiothérapie (9).

b- Dose

Les CPC sont particulièrement radiosensibles. On dispose de peu de données concernant la dose optimale à délivrer. Une étude rétrospective a montré l'intérêt sur le contrôle local d'une augmentation de dose de 30 à 50 Gy. D'autre part, l'accroissement de la toxicité implique de ne pas dépasser 60 Gy en 30 fractions, particulièrement en cas d'association concomitante avec la chimiothérapie (10, 11, 12).

c- Fractionnement

Compte tenu de la rapidité de la croissance cellulaire, des modalités avec 2 fractions par jour ont été proposées.

Un essai montre une augmentation du contrôle local et de la survie à 5 ans, avec une radiothérapie bi-fractionnée (45 Gy en 30 fractions de 1.5 Gy, sur 3 semaines) au prix d'un plus grand nombre d'œsophagites grade3.

Un deuxième essai ne retrouve pas de différence significative en contrôle local ou survie à 3 ans entre une radiothérapie (2 x 1. 5 Gy, semaines 1, 2, 5 et 6) et une radiothérapie standard.

A noter que dans le bras de radiothérapie bi-fractionnée celle-ci ne débute qu'avec le quatrième cycle de chimiothérapie et qu'elle est discontinue.

Ceci pourrait expliquer les discordances dans les résultats obtenus.

Les essais d'hyper-fractionnement (> 2 fractions/j) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et se sont traduits par une toxicité accrue(11,12).

d- Volume

Il n'existe aucune étude prospective publiée sur le volume qui doit être irradié dans les CPC.

Le North American Intergroup Trial rapporte la meilleure survie à 5 ans avec une irradiation limitée à la tumeur et aux aires ganglionnaires radiologiquement envahies, sans irradiation prophylactique systématique du hile controlatéral ou des aires ganglionnaires sus-claviculaires. En cas de volumineuses adénopathies médiastinales supérieures, il convient d'inclure les aires sus-claviculaires dans le champ d'irradiation.

Après chimiothérapie première, le volume cible peut tenir compte de la réduction tumorale (9, 10, 11, 12).

e- Quelle mode d'association avec la chimiothérapie ?

Il existe trois modalités possibles d'association : concomitante, alternée ou séquentielle.

Un essai a comparé les modes concomitant et séquentiel. La médiane de survie est supérieure dans le bras concomitant (27 versus 20 mois). En analyse multivariée, le traitement concomitant réduit le risque de décès de 30%.

L'EORTC a mené un essai comparant une association alternée à une association concomitante. Il n'y a pas de différence de survie entre les deux bras mais une toxicité hématologique plus importante dans le bras alterné.

C'est donc l'association concomitante qui doit être recommandée (8, 11,12).

3- La chimiothérapie

Dans les CBPC, ou la dissémination métastatique est précoce et très fréquente, la chimiothérapie occupe une place prépondérante du fait de nombreux essais de phase II et des résultats d'études randomisées.

En fait, si l'on ne considère que les essais randomisés évaluant la chimiothérapie seule, la survie à 3 ans est de 9% (13, 14).

Ainsi, malgré le taux élevé de réponses objectives aux polychimiothérapies (supérieure 80%), le bénéfice en terme de survie reste modeste. Ces résultats peuvent être expliqués par :

L'insuffisance de contrôle locale assuré par la chimiothérapie d'où la réintroduction de la Radiothérapie qui diminue de 25% à 30% le risque de rechute locale dans bon nombre de schémas thérapeutiques des CBPC localisés ;

L'émergence de clones cellulaires initialement ou secondairement résistants et qui devient prédominants.

Cela a conduit à proposer une alternance de schémas thérapeutiques associant des substances qui n'avaient pas de résistance croisée. Plusieurs études ont prouvé qu'il existait pour certaines substances un effet bénéfique de l'intensification de la dose, ce point est développé plus loin.

B- Le traitement des formes disséminées

Le traitement repose sur la chimiothérapie.

Les rares essais comparant une monochimiothérapie à une polychimiothérapie ont validé l'intérêt des polychimiothérapies.

1- Chimiothérapie de première ligne

Avant l'utilisation de la chimiothérapie, la survie médiane des patients était de 5 semaines. Ce pronostique sombre a été améliorer grâce à la polychimiothérapie.

Le premier protocole de référence a été le cave, une association de Cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine, permettant un taux de réponse de plus de 50%.

Les bons résultats de la chimiothérapie à base de Cisplatine et etoposide (EP), chez les patients réfractaires au CAV, ont conduit à son utilisation en première ligne, avec un taux de réponse de 80% dans une première étude phase II (13, 14, 15,16).

Afin de comparer les régimes CAV, EP et leur administration alternée (CAV/EP), supposé e empêcher l'émergence des clones résistants.

L'étude du NCI canadien a trouvé une supériorité du régime alterné sur le CAV, mais il n'y avait pas de bras avec le régime EP seul.

Une étude norvégienne, ayant inclus 436 patients a comparé le bras CEV vs EP a montré la supériorité de l'association EP dans les tumeurs localisés (survie médiane 14. 5 mois vs 9. 7 mois ; p=0. 001), mais pas de différence dans les tumeurs disséminées (15,16).

L'association étoposide-cisplatine reste actuellement le standard thérapeutique en première ligne des CBPC. Il permet également l'administration concomitante de la radiothérapie.

- Protocoles moins toxiques : Chez les patients âgés ou en mauvais état générale ; une chimiothérapie moins toxique a été testé telle que le Carboplatine et l'étoposide voie orale.
- Carboplatine : Les associations de carboplatine-etoposide donnent des taux de réponse de l'ordre de 60%, avec une survie médiane de 8 à 9 mois. Une comparaison entre EC et EP a montré l'équivalence des 2 traitements dans une petite étude dans les formes localisées et disséminées. Néanmoins, chez les patients ayant un bon état général, sans contre indication à l'administration de cisplatine, le standard est plutôt l'association cisplatine-etoposide.
- Etoposide per os : En association avec le platine, l'étoposide per os donne les mêmes résultats que le régime EP traditionnel, avec une toxicité hématologique plus importante (13, 14, 15,16).

2- Intensification thérapeutique

a- Augmentation des doses de chimiothérapie

L'intensification thérapeutique par augmentation des doses de chimiothérapie donnée à chaque cycle a été évaluée dans de nombreuses études randomisées avec des résultats décevants (17,18).

b- Diminution de l'intervalle intercycles

Une augmentation de l'intensité de dose peut être réalisée en administrant des doses de chimiothérapie à des intervalles plus courts. Les régimes hebdomadaires permettent de doubler l'intensité de la dose délivrée. Cependant, la comparaison de ces régimes hebdomadaires à un régime standard ne trouve pas d'amélioration significative de survie(18,19).

c- Augmentation du nombre de substances

Il est possible d'augmenter le nombre de substances utilisées et quelques études comparant une chimiotoxicité standard à une chimiothérapie intensive par l'adjonction de substances sont en faveur d'une relation dose-effet, mais au prix d'une majoration de la toxicité. Les protocoles testés dans différentes études phases III sont : Etoposide-Ifosfamide –Cisplatine(EIP) et Cisplatine –Etoposide-Cyclophosphamide-Epirubicine(PCDE).

L'addition de l'etoposide au triplet CAV ou du Cisplatine à l'association CDE n'a pas montré de bénéfice sur la survie (17,18, 19).

d-Augmentation du nombre de cycles de chimiothérapie

Différentes études ont évalué le bénéfice ou non de poursuivre la chimiothérapie au delà de 4 cycles à six cycles de chimiothérapie. Cependant, il n'apparait pas utile de prolonger le traitement au delà de six cycles chez un répondeur (18,19).

3- Chimiothérapie de maintenance

13 essais randomisés ont été publiés sur le sujet depuis 1980. Malgré leur importante hétérogénéité on peut retenir qu'un seul essai retrouve un bénéfice en terme de survie pour le bras avec chimiothérapie de maintenance. Il n'y a donc pas d'indication d'une chimiothérapie de maintenance (19).

- Etoposide- CDDP Vs irinotécan- CDDP : phase III randomisée (ASCO 2008) : équivalence entre les 2 bras en terme de SSP et SG
  - » Topotécan-CDDP Vs etoposide – CDDP : phase III randomisée (ASCO 2008) : équivalence entre les 2 bras en médiane de SG

C- Traitement des rechutes

La chimiothérapie demeure le traitement de référence des CPC. Une réponse objective est observée dans 65 à 90% des cas. Plus la tumeur est de petite taille plus les chances de réponse sont importantes.

Cependant, la survie à 2 ans des CPC localisés traités est de l'ordre de 20% avec une médiane de survie qui n'excède pas 18 mois. La médiane de survie passe à 9 mois lorsque le CPC est d'emblée disséminé.

90% des patients en rémission vont présenter une rechute; la rechute est la règle. Le recours à une chimiothérapie de deuxième ligne est donc une éventualité fréquente (20).

1- Chimiothérapie de deuxième ligne

Peu de travaux ont étudié le bénéfice d'une chimiothérapie de deuxième ligne dans le cadre de CPC en rechute. L'essai de Spiro en 1989, semble montrer un allongement de la survie des patients recevant une deuxième ligne de chimiothérapie par rapport aux patients traités par soins palliatifs lors de la rechute. Une revue de 24 essais montre des taux de réponse en deuxième ligne de 20%.

Le choix du protocole dépend étroitement du délai de rechute de la maladie. Plus ce délai est important plus le protocole utilisé en première ligne a des chances d'être efficace lors de la rechute (20).

On distingue de façon habituelle :

- les patients « sensibles » répondeurs à une chimiothérapie de première ligne et qui

rechutent plus de trois mois après la fin de cette chimiothérapie de première ligne

- les patients « réfractaires » : non répondeurs d'emblée ou en rechute dans les trois mois après la fin de la chimiothérapie de première ligne ;

» Patients « sensibles »:

Il est recommandé de reprendre la chimiothérapie de première ligne

» Patients « réfractaires »:

Il faut choisir des drogues n'ayant pas de résistance croisée avec les drogues initiales. La majorité des patients recevant une association de cisplatine et étoposide en première ligne pourront recevoir un protocole de type CAV ou une association ifosfamide et anthracycline en deuxième ligne. Mais les résultats avec ces agents classiques sont médiocres entre 6 et 20% de réponses (20).

Les nouveaux agents permettent d'obtenir des résultats meilleurs en terme de réponse, entre 15 et 40%, mais la survie est comparable. Le topotécan a été le plus étudié dans cette indication mais l'irinotécan, le paclitaxel, la gemcitabine et la vinorelbine font également l'objet de travaux et les résultats préliminaire sont prometteurs (20).

D- Les thérapies ciblées

1- Le thalidomide

Le thalidomide est le seul agent qui a démontré une activité intéressante dans le CBPC.

Le Thalidomide (α - N – phtalimidoglutarimide) est un dérivé de l'acide glutamique. Son activité antiangiogénique est complexe. Plusieurs modes d'action sont possibles et en particulier l'interaction avec les plasminogen activator inhibitors -1 et –2, la modulation de l'expression des intégrine β par régulation positive de la vitron. De plus, il inhibe la production du Tumour Necrosis Factor α et possède des propriétés immunosuppressives.

Les actions diverses du Thalidomide en font un modulateur potentiel de la réponse tumorale et l'étude de son efficacité dans différents cancers humains est en cours (prostate et myélome notamment).

Les premières données produites par ces essais cliniques suggèrent que le Thalidomide est bien toléré lorsqu'il est administré par voie orale aux doses moyennes de 200 à 600 mg/jour. Les principales toxicités cliniques sont la somnolence, la constipation, les œdèmes, les érythèmes et rash, l'alopécie, les vertiges, les troubles de l'humeur et de la libido et les neuropathies périphériques (cette dernière complication, dose-limitante, semble dépendre de la dose cumulée). L'effet tératogène (phocomélie) du Thalidomide impose la vérification systématique de l'absence de grossesse lors de l'initiation et du déroulement du traitement, mais aussi une vérification stricte de l'utilisation du produit par le seul malade à qui il a été prescrit (21).

Une récente étude de phase II de l'association de l'étoposide, du carboplatine et de la thalidomide a démontré la faisabilité d'une telle combinaison (21).

2- Bevacizumab

Le bénéfice d'un traitement par Bévacizumab en association avec la chimiothérapie puis en entretien, n'a été rapporté que dans le cadre d'étude phase II, avec des résultats promoteurs qui nécessitent d'être confirmés dans des études phase III (22).

E- Irradiation cérébrale prophylactique (IPC)

Chez les patients présentant un CPC, en réponse complète après traitement, des métastases cérébrales surviennent dans 50 à 60% des cas dans les 2 ans. Dans 20 à 30% de ces situations, l'encéphale reste le seul site métastatique. Une méta-analyse montre un gain de survie de

5. 4% à 3 ans pour les patients irradiés et une diminution de 54% du taux de rechute cérébrale. Cette étude montre que l'IPC serait d'autant plus efficace qu'elle est précoce (23, 24).

Aussi un essai de phase III randomisé (NEJM 2007), ayant comparé une IPC vs bras contrôle, montre une réduction de l'incidence des métastases cérébrales et une amélioration de SSP et SG

L'IPC doit être proposée à tout patient en bon état général présentant un CPC localisé ou disséminé en réponse complète ou partielle après chimiothérapie. Elle doit être réalisée le plus tôt possible par rapport à l'obtention de la réponse complète (23, 24).

L'intérêt de l'augmentation de dose n'est pas démontré et actuellement, la dose recommandée est de 24 à 30 Gy en 8 à 10 fractions sur l'encéphale in toto. La dose par fraction ne doit pas dépasser 3 Gy (23, 24).

F- Les indications (25)

1- Les formes localisées

- Pour les patients de PS 0 ou 1, le traitement de référence est une association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie par cisplatine-étoposide
- La radiothérapie doit être délivrée précocement dans un délai de 3 à 5 semaines après le premier cycle de chimiothérapie

- Pour les patients de PS 2, une association séquentielle de chimiothérapie par platine-étoposide et de radiothérapie standard est une option thérapeutique
- Les patients âgés ayant un score gériatrique de bon pronostic et un PS 0 ou 1 doivent bénéficier de la même prise en charge que les patients plus jeunes
- La chirurgie : Chez les patients atteints de la maladie très limité (c. -T1-2, N0), la résection chirurgicale peut être considéré suivie d'une chimiothérapie et irradiation cérébrale prophylactique. Un bilan préopératoire doit inclure une médiastinoscopie [III, D].

Aucun essai randomisé n'a comparé cette stratégie avec une chimio-radiothérapie concomitante.

2- Les formes disséminées

- Pour les patients de PS 0 ou 1, le traitement de référence est une chimiothérapie associant cisplatine et étoposide en doublet [I, C].
- Pour les patients de PS 2, une association carboplatine et étoposide est une option thérapeutique
- L'irradiation cérébrale prophylactique :

Les patients avec une réponse au traitement de première ligne, indépendamment du stade, doivent bénéficier d'irradiation cérébrale prophylactique [I, A].

3- Traitement des rechutes

L'indication d'une chimiothérapie de deuxième ligne doit être discutée en fonction du statut de la maladie (sensible ou réfractaire), de l'âge et du PS du patient.

Pas de traitement de référence en deuxième ligne.

En cas de rechute à distance de la première ligne, la réintroduction du protocole de première ligne est une option.

Les inhibiteurs de la topo-isomérase semblent être les nouveaux agents les plus efficaces, en termes de réponse, pour le traitement des rechutes des CPC.

X- Surveillance

Du fait de la fréquence des rechutes et du taux de seconds cancers (17%), une surveillance régulière est recommandée.

Les patients doivent être aidés pour l'arrêt du tabagisme. L'arrêt du tabagisme lors de la prise en charge thérapeutique est un facteur de meilleur pronostic.

Une réalisation régulière de scanner thoracique et abdominal (+/- TDM ou IRM cérébrale), tous les 3 à 4 mois, est licite pendant 2 ans. Chaque 6 mois pendant 3 à 5 ans.

Après 5 ans, une surveillance scannographique annuelle est licite (26).

Conclusion

Le CBPC reste une maladie au pronostic très réservé. L'association Cisplatine-étoposide reste actuellement l'association de référence en première ligne thérapeutique des formes métastatiques. Malgré les progrès, plus de 90% des formes métastatiques vont rechuter avec une réponse thérapeutique faible. Le traitement des formes localisées est l'association d'une radiochimiothérapie. En effet, les modalités optimales de l'association radiothérapie-chimiothérapie, comme la chronologie des associations, les doses et le fractionnement de la radiothérapie doivent continuer à faire l'objet d'études cliniques. Enfin, plus que jamais, l'accent doit être mis sur la prévention.

Des études de la biologie moléculaire afin de déterminer les mécanismes de rechute et d'orienter un traitement médical à la carte est nécessaire.

Ce qui ouvre la porte vers une nouvelle ère thérapeutique de traitement personnalisé.

Références

1- Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortalityin Europe in 2006. Ann Oncol 2007; 18: 581–592.
2- Travis WD. Colby TV,Corrin B,Shimosato Y,and Collaborators. Histological typing of lung znd pleural tumors. Wold Health Organization Pathology Panel:World Health Organisation ;1999
3- Govindan R,Page N,Morgensztern D,Read W,Tierney R,Vlahiotis A et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years :analysis of the surveillance,epidemiologic and end results database. J Clin Oncol 2006;24:4539-44

4- Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007; 2: 1067–1077.
5- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. N Engl J Med 1992; 327: 1618–1624.
6- Stahel R, Ginsberg R, Havemann K et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. Lung Cancer 1989; 5: 119–126.
7- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. N Engl J Med 1992; 327: 1618–1624.
8- De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. Ann Oncol 2006; 17: 543–552.
9- Pijls-Johannesma M, De Ruysscher D, Vansteenkiste J et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Cancer Treat Rev 2007; 33: 461–473.
10- Pijls-Johannesma MC, De Ruysscher D, Lambin P et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; issue 1: CD004700.
11- Fried DB, Morris DE, Poole C et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage smallcell lung cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 4837–4845.
12- Spiro SG, James LE, Rudd RM et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trials and meta-analysis. J Clin Oncol 2006; 24: 3823–3830.
13- Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasas S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphanide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. J Clin Oncol 2002; 20: 4665–4672.
14- Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatincontaining regimen versus a regimen without this alkylating agent. Br J Cancer 2000; 83: 8–15.
15- Amarasena IU, Walters JA, Wood-Baker R, Fong K. Platinum versus nonplatinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2008; issue 8: CD006849.
16- Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. European Lung Cancer Working Party (ELCWP). Lung Cancer 2000; 30: 23–26.
17- Sculier JP, Paesmans M, Bureau G et al. Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. J Clin Oncol 1996; 14: 2337–2344.
18- Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. Br J Cancer 1989; 59: 584–590.
19- Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ et al. Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1993; 11: 1230–1240.
20- Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. Clin Oncol 2007; 25: 2086–2092.
21- Lee SM, Woll PJ, Rudd R et al. Anti-angiogenic therapy using thalidomide combined with chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized doubleblind placebo-controlled trial. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1049–1057.
22- Sandler A,Szwaric S,Dowlati A et al. A phase II study of Cisplatin plus etoposide plus bevacizumab for previously untreated extensive stage small lung cancer
23- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive samll-cell lung cancer. N Engl J Med 2007; 357: 664–672.
24- Le Pe´ choux C, Dunant A, Senan S et al. Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) Collaborative Group. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99–01, EORTC 22003–08004, RTOG 0212, and IFCT 99–01): a randomised clinical trial. Lancet Oncol 2009; 10: 467–474.
25- Guidelines ESMO 2010
26- Guidelines NCCN 2012

Les tumeurs malignes du médiastin

Z. Benbrahim, K. Daoudi, S. Arifi, N. Mellas, O. El Mesbahi.
Service d'oncologie médicale. CHU HASSAN II, Fès.

Introduction

Les tumeurs du médiastin sont des tumeurs rares, découvertes le plus souvent fortuitement chez des patients asymptomatiques. L'enfant et l'adulte jeune sont les terrains privilégiés de ces tumeurs. L'examen clinique, la biologie et l'imagerie offrent une première orientation diagnostique. Néanmoins, le diagnostic de certitude ne peut être qu'anatomopathologique. Les tumeurs médiastinales constituent un groupe hétérogène de tumeurs malignes dont la majorité concerne le compartiment antérieur. Une meilleure connaissance des différentes pathologies et de leurs moyens d'exploration devrait permettre une prise en charge à la fois diagnostique et thérapeutique plus efficace de ces tumeurs.

I - Rappel anatomique

Le médiastin est une région anatomique complexe concentrant dans un volume restreint la filière aérodigestive intra-thoracique, le cœur et les vaisseaux supracardiaques. La connaissance de l'anatomie de cette région aide à interpréter des syndromes cliniques et à analyser les examens d'imagerie afin de programmer la stratégie chirurgicale.

A- Siège

Le médiastin est défini comme l'espace extra-pleural situé entre les deux cavités pleurales. Il est limité de chaque côté par la plèvre médiastinale; sa paroi supérieure correspond à l'orifice supérieur du thorax, sa paroi inférieure correspond au diaphragme. Bien qu'il existe plusieurs systèmes de division du médiastin, les plus fréquemment utilisé en cancérologie le divise en trois compartiments : médiastin antérieur, moyen et postérieur.

B- Rapports

Le médiastin antérieur est limité en avant par la table postérieure du sternum; la paroi postérieure est constituée en haut par la face antérieure de la trachée jusqu'à la bifurcation bronchique, en bas par la face antérieure du péricarde. Elle contient le vestige thymique, des ganglions lymphatiques et plus rarement le tissu thyroidien et parthyroidien ectopique.

Le médiastin postérieur est bordé antérieurement par le péricarde et les gros vaisseaux. Il donne passage à l'œsophage, aux nerfs vagues, à l'aorte descendante et à la veine azygos. Il héberge tout un réseau lymphatique constitué des chaînes ganglionnaires sympathiques, et du canal thoracique.

Le médiastin moyen inclut le cœur, le péricarde, les gros vaisseaux proximaux, les voies aériennes centrales, les nerfs phréniques et des ganglions lymphatiques.

Les tumeurs malignes du médiastin peuvent être classées selon la fréquence de leur localisation parmi les 3 compartiments du médiastin (tableau 1).

Tableau 1 : Localisation préférentielle des tumeurs malignes du médiastin en fonction des compartiments médiastinaux

Médiastin antérieur	Médiastin moyen	Médiastin postérieur
Tumeurs épithéliales thymiques	Adénopathies métastatiques	Tumeurs neurogènes
Tumeurs germinales	Lymphomes	
Lymphomes		
Adénopathies métastatiques		

II - Les tumeurs du médiastin antérieur

Elles sont largement dominées par les tumeurs du médiastin antérosupérieur, notamment par les tumeurs de la loge thymique. Mais il peut s'agir tout autant de pathologie lymphomateuse ou de tumeurs germinales extra-gonadique.

A- Les tumeurs thymiques (thymomes et carcinomes thymiques)

1- Epidémiologie

Les tumeurs épithéliales thymiques sont des tumeurs rares, avec une incidence de 250 nouveaux cas par an dans la population française. Cependant, représentent près de 20% de l'ensemble des tumeurs du médiastin et plus de la moitié des tumeurs du médiastin antérieur. D'un point de vue histopathologique, elles sont classées en thymomes qui en représentent le principal composant (80% des cas), carcinomes (15%) et tumeurs neuro-endocrines thymiques (5%).

Elles concernent les deux sexes de façon identique avec un âge moyen lors du diagnostic d'environ 50 ans [1].

2- Anatomie-pathologie

- **Le thymome :** Il s'agit d'une tumeur homogène, rose ou grise à la coupe, volontiers polylobée, développée dans le médiastin antéro-supérieur. La taille varie de 2 à 20 cm. Soixante pour cent sont bien encapsulés, 30% non encapsulés et 10% franchement invasifs.

Histologiquement, le thymome est lobulé par des tractus fibreux d'épaisseur variable. Les cellules épithéliales peuvent être de deux types, fusiformes ou d'aspect épithélial, polygonales rondes ou ovoïdes. En immunohistochimie, elles sont positives pour les marqueurs épithéliaux (KL1, AE1/AE3). Les lymphocytes de type T (CD3+) sont essentiellement immatures (CD1a+—CD99+) [2]

La classification histologique de l'OMS 2004 est actuellement recommandée et utilisée [3] :

- Thymome de type A : thymome à cellules fusiformes ou thymome médullaire
- Thymome de type AB : thymome mixte, thymome cortical et médullaire
- Thymome de type B1 : thymome riche en lymphocytes, thymome à prédominance corticale
- Thymome de type B2 : thymome à cellules rondes riches en lymphocytes, thymome cortical
- Thymome de type B3 : thymome épithélial atypique ou carcinome thymique bien différencié

Rares thymomes : thymome métaplasique, thymome micronodulaire à stroma lymphoïde, thymome sclérosant....

- **Carcinomes thymiques :**

Se distinguent des thymomes par l'absence de lobulation, le caractère plus atypique des cellules épithéliales, la présence d'un stroma fibreux plus ou moins inflammatoire. Le diagnostic différentiel se pose avec une localisation thymique d'un carcinome d'autre site, notamment pulmonaire.

Les tumeurs de bas grade de malignité sont représentées essentiellement par le carcinome malpighien différencié, le carcinome basaloïde et par le carcinome mucoépidermoïde bien différencié. Les tumeurs de haut grade de malignité sont représentées par le carcinome à cellules claires, le carcinome lympho-epithelioma like, le carcinome sarcomatoïde, les adénocarcinomes papillaires et le carcinome indifférencié. [3]

- **Tumeurs neuro-endocrines thymique**

Elles sont subdivisées en deux groupes, carcinomes neuro-endocrines bien différenciés, (carcinoïdes typiques et atypiques) et carcinomes neuro-endocrines peu différenciés, (carcinomes neuro-endocrines à petites cellules et à grandes cellules)

Les carcinoïdes ont une architecture endocrinoïde caractéristique en travées, cordons, nids et rosettes séparés par de fins tractus conjonctivo-vasculaires et sont classés en typiques ou atypiques en fonction de l'index mitotique et de l'absence ou de la présence de nécrose

Les caractéristiques immunohistochimiques de ces tumeurs sont celles des tumeurs endocrines en général: elles sont positives pour la cytokératine et pour les marqueurs endocrines (chromogranine, synaptophysine, CD56) [3]

3- Diagnostic

a- Clinique

Le diagnostic fait suite à une découverte fortuite dans 40% des cas.

En revanche, 40% des patients consultent pour un syndrome médiastinal, et 20% présentent un syndrome para-thymique.

Les syndromes para-thymiques (paranéoplasique) sont provoqués par une production d'auto-anticorps par le thymome ; la myasthénie est la manifestation la plus connue et la plus fréquente (présente dans

30 à 60% des cas). Son apparition est déterminée par la sécrétion d'auto-anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine; ces derniers sont dosables dans le sérum, et sont un élément de diagnostic important.

Plus rarement, on observe des syndromes hématologiques : anémie érythroblastopénique dans 5% des cas, hypogammaglobulinémie dans 5% des cas [4].

b- Paraclinique

- Bilan morphologie et d'extension

La radiographie thoracique montre une opacité médiastinale antéro-supérieure. Des calcifications et des remaniements nécrotico-hémorragiques sont observés dans 20% des cas, et pourraient être plus fréquents en cas de tumeur invasive.

La tomodensitométrie permet de décrire la topographie exacte de la tumeur et de chercher une éventuelle invasion de la graisse péri-thymique ou des structures péritumorales. La présence d'une paralysie phrénique doit être recherchée. La recherche des greffes pleurales (« droplets ») doit être méticuleuse.

L'IRM est réservée à l'analyse des rapports et de l'extension péricardique, cardiaque et vasculaire.

La tomographie par émission de positons pourrait être utile dans la stratégie diagnostique des tumeurs thymiques, la SUV (Standard Uptake Value) maximale étant significativement corrélée au sous type histopathologique, avec des valeurs croissantes du type A au type C.

L'octréoscan, apporte des informations intéressantes non seulement pour le traitement des tumeurs neuro-endocrines thymiques, mais aussi pour celui des thymomes localement évolués ou des carcinomes thymiques, en particulier lors de la rechute [4].

- Recherche d'un syndrome para-thymique

Il faut envisager de façon systématique l'électromyogramme et le dosage des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine, afin de dépister une éventuelle myasthénie frustre.

- Place de la biopsie à l'aiguille

Si la tumeur parait d'emblée opérable, la probabilité d'un thymome est élevée, et l'on propose une intervention d'emblée. Si par contre, l'infiltration médiastinale est importante, il faut passer par une étape intermédiaire de biopsie à l'aiguille, par médiastinoscopie ou par vidéothoracoscopie.

- Bilan fonctionnel respiratoire et cardiaque

4- Classification pronostique

Il n'existe pas de classification pronostique consensuelle des tumeurs épithéliales thymiques. La classification la plus connue et utilisée internationalement est celle de Masaoka :

- **Stade I :** tumeur bien encapsulée sans envahissement capsulaire microscopique.
- **Stade IIa :** capsule ou graisse environnante envahie de façon macroscopique.
- **Stade IIb** : capsule ou graisse environnante envahie de façon microscopique.
- **Stade III :** envahissement macroscopique des organes du voisinage : péricarde, gros vaisseaux, poumons.
- **Stade IVa :** dissémination pleurale ou péricardique
- **Stade IVb :** métastases lymphatique ou hématogène.

D'autres stadifications des tumeurs thymiques sont utilisées notamment celle du GETT (Groupe d'étude des tumeurs thymiques) :

- **Stade I :** tumeur encapsulée complètement réséquée
  - » IA : sans adhérence
  - » IB : avec adhérences
- **Stade II :** tumeur invasive complètement réséquée
- **Stade III :** Tumeur invasive
  - » IIIA : résection complète
  - » IIIB : simple biopsie
- **Stade IV**
  - » IVA : adénopathie sus-claviculaire, greffe pleurale
  - » IVB : métastases

5- Traitement

a- Moyens

- **La chirurgie :**

Le principe de la chirurgie d'exérèse est la résection en bloc de la tumeur, de la totalité du thymus et de la graisse environnante et des éventuelles structures contiguës envahies.

L'importance de la résection dépend directement de l'importance du niveau d'invasion tumorale.

Les tumeurs de stade I-II ne requièrent qu'une thymectomie totale emportant la graisse péri-thymique, néanmoins, les tumeurs de stade III et IV nécessitent une résection en bloc de la tumeur et des structures médiastinales adjacentes envahies (plèvre, péricarde, gros vaisseaux). La complétude de l'exérèse chirurgicale est, dans la plupart des cohortes rapportées, le facteur pronostique le plus puissant.

La voie d'abord de référence reste la sternotomie médiane longitudinale totale. En cas de tumeur volumineuse, il peut être nécessaire d'avoir recours à une bi-thoracotomie antéro-latérale avec section transversale du sternum. En cas d'envahissement d'un organe de voisinage, tels que le péricarde ou le poumon, il faut dans la mesure du possible élargir l'exérèse en portant la section en zone saine.

- **Radiothérapie :**

Les principes de la radiothérapie des tumeurs thymiques comportent l'utilisation des techniques tridimensionnelles de planification et de délivrance de dose. Le volume à irradier est limité au lit tumoral pour les thymomes, mais peut être étendu à l'ensemble du médiastin et des creux sus-claviculaires dans les carcinomes thymiques en raison de leur lymphophilie. Une dose totale de 50 Gy délivrée en fractions de 1,8 à 2 Gy est en général recommandée sur quatre à six semaines après une chirurgie complète. Cependant, en cas de résection incomplète, la dose recommandée est d'au moins 60 Gy, avec un surdosage sur les lésions résiduelles [6].

La radiothérapie thymique expose aux risques de complications tardives (fibrose pulmonaire, péricardite constrictive, coronaropathie et myélite) [2]

- **Chimiothérapie :**

Peu d'études prospectives ont évalué les résultats de la chimiothérapie dans le traitement des tumeurs thymiques. Il s'agit d'associations avec des sels de platine dont les plus utilisées sont les protocoles CAP (cyclophosphamide, doxorubicine ou adriamycine, cisplatine ou carboplatine), ADOC (cisplatine, doxorubicine, vincristine et cyclophosphamide) et VIP (cisplatine, ifosfamide, étoposide). Les taux de réponse, compris entre 32 et 92%, sont supérieurs en cas de traitement néoadjuvant qu'en cas de traitement métastatique.

La chimiothérapie adjuvante, après résection complète, n'a pas de place clairement définie. Il est néanmoins logique de l'envisager lorsque l'analyse de la pièce opératoire objective un contingent tissulaire agressif : B3, carcinome thymique, tumeur neuro-endocrine.

- **Autres moyens thérapeutique :**

L'association octréotide-prednisone a été testée chez des patients porteurs de tumeurs épithéliales thymiques fixant à l'octréoscan, avec des taux de réponse objective de l'ordre de 30% [7].

L'utilisation de thérapies ciblées n'a pas montré de bénéfice malgré la mise en évidence relativement fréquente d'une surexpression de l'EGF et de c-kit [2].

b- Indications thérapeutiques

- **Tumeur thymique stade I :**
  - » La chirurgie thymique est le traitement de référence
  - » En l'absence d'invasion capsulaire, aucun traitement adjuvant n'est recommandé.
  - » Les récidives tardives (jusqu'à 15ans après la chirurgie) justifient une surveillance prolongée.
- **Tumeurs thymiques stade II-III résécables :**
  - » Résection complète (IB et II du GETT) : radiothérapie n'est pas systématique
  - » Résection incomplète (IIIA du GETT): irradiation systématique
- **Tumeurs thymiques non résécables (IIIB et IVA du GETT):**

Chimiothérapie d'induction (VIP ou CAP), suivie, en fonction de la réponse tumorale, soit d'une chirurgie puis d'une radiothérapie adjuvante, soit d'une irradiation séquentielle à la dose de 65 Gy.

- **Tumeurs thymiques métastatiques (IVB):**
  - » La chimiothérapie exclusive est le traitement de choix.
  - » La chirurgie des masses résiduelles peut être envisagée en cas de réponse tumorale majeure.
- **Carcinomes thymiques :**

La prise en charge des carcinomes thymiques est multimodale. Elle inclut chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie et chimio-radiothérapie adjuvante [6]

c- Facteurs pronostiques

- Le stade tumoral est le facteur pronostique le plus significatif.

- La classification histopathologique de l'OMS a également une valeur pronostique du fait de sa corrélation au stade : 80 à 90% des thymomes de type A et B1 sont de stade I-II et 60 à 80% des thymomes B3 sont de stade III-IV.
- L'existence d'une myasthénie associée est un facteur pronostique favorable, permettant un diagnostic précoce de la tumeur [6].

B- Les tumeurs germinales médiastinales

1- Epidémiologie

Les tumeurs germinales malignes de siège médiastinal sont peu fréquentes par rapport aux atteintes gonadiques : 1 à 3% des cas. Elles surviennent chez l'homme jeune dans 90% des cas [3].

Il n'existe pas de facteur étiologique bien défini, mais des anomalies cytogénétiques sont connues. Il a été observé une association entre tumeurs germinales du médiastin et syndrome de Klinefelter ainsi qu'avec les hémopathies malignes : leucémies aiguës, leucémies à mégacaryocytes et syndromes lymphoprolifératifs. [8]

2- Anatomie pathologique

Du point de vue histologique, on note plusieurs types :

- Le séminome, dérivé de la cellule germinale non fécondée ou gonocyte
- Les carcinomes embryonnaires, développés à partir de la cellule embryonnaire au stade indifférencié
- Le tératocarcinome, formé par dégénérescence de feuillets intra-embryonnaires différenciés
- Le choriocarcinome est une prolifération à partir du syncytiotrophoblaste
- Le mésoblastome ou tumeur du sinus endodermique dérive du sac vitellin

3- Diagnostic

Le développement des séminomes est généralement lent et silencieux. Dans 15 à 30% des cas, la tumeur est asymptomatique. L'examen clinique est normal dans 50% des cas, malgré des volumes tumoraux importants au moment du diagnostic (20 à 30 cm). [9]

La douleur thoracique est le signe clinique le plus fréquemment retrouvé. Elle est présente chez 50% des patients. Une toux irritative est notée chez le tiers des cas. Une compression cave supérieure révèle la maladie chez 20% des patients. Près de la moitié des patients signalent des signes généraux avec fièvre, altération de l'état général et amaigrissement. [9]

4- Paraclinique

La radiologie standard décrit une tumeur du médiastin antérieur de grand volume mesurant en moyenne 8 à 12 cm de grand axe au moment du diagnostic. Le développement est gauche dans deux cas sur trois. La limite de la tumeur est irrégulière, bosselée ou ovoïde. La nature maligne est suggérée dans 20% des cas par la découverte d'une paralysie phrénique, d'un épanchement pleural ou de nodules pulmonaires.

En tomodensitométrie, il s'agit d'une tumeur infiltrant le médiastin de façon diffuse, très hétérogène, refoulant fréquemment les gros vaisseaux et la trachée. Les séminomes purs sont souvent lobulés. Les tératocarcinomes s'accompagnent d'hémorragie, de plage de nécrose, ainsi que de zones kystiques et de calcifications.

Devant une tumeur du médiastin antérieur chez un adulte jeune, le dosage en urgence de deux marqueurs spécifiques (α-foetoprotéine, β- HCG) est l'élément clé de la stratégie diagnostique d'une tumeur médiastinale. Une forte élévation de l'un de ces marqueurs tumoraux suffit au diagnostic positif sans nécessiter de preuve histologique. Si les marqueurs tumoraux sont négatifs, il faut envisager une biopsie pour analyse histologique (ponction biopsie à l'aiguille, voire biopsie chirurgicale par médiastinotomie antérieure) [9] :

5- Traitement

Le but du traitement est toujours d'obtenir une rémission complète, fondée sur une association chimiothérapie néo-adjuvante et chirurgie. La prise en charge diffère selon la nature séminomateuse ou non séminomateuse de la TGM :

- Devant un séminome médiastinal pur, il est recommandé de faire quatre cures de chimiothérapie (cisplatine-étoposide), puis une exérèse chirurgicale des reliquats tumoraux supérieurs à 3 cm de diamètre et hypermétaboliques au morpho-TEP. Une radiothérapie est indiquée uniquement en cas de persistance de reliquat tumoral floride sur la pièce opératoire. En cas d'évolution défavorable par diffusion métastatique, la triple association vindésine-ifosfamide-platine (VIP) permet des résultats intéressants en termes

de taux de réponse (80%) avec cependant une survie à cinq ans égale à 54%.

- Quant aux tumeurs non séminomateuses (et les TG mixtes). Une polychimiothérapie combinant le cisplatine, l'étoposide, la bléomycine ou la vinblastine est principalement utilisée. La référence actuelle comporte l'utilisation du protocole BEP. Une évaluation biologique et scannographique est réalisée après 4 cures. L'absence de masses résiduelles avec normalisation des marqueurs fera opter pour une surveillance. En cas de masses résiduelles, une exploration chirurgicale et systématique, elle comporte nécessairement l'ablation de tous les résidus tumoraux [9]

C- Pathologie lymphomateuse

Le médiastin antérieur est un site de prédilection pour la maladie de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens. Plus de la moitié des maladies de Hodgkin ont une localisation médiastinale au moment de leur diagnostic; cependant, seules 5% sont limitées au médiastin Les lymphomes non hodgkiniens représentent deux tiers des lymphomes médiastinaux.

Le diagnostic de lymphome est volontiers suspecté sur le terrain (adulte jeune) et le cortège de signes cliniques qui l'accompagne (altération de l'état général, asthénie, fièvre au long cours, sueurs nocturnes, prurit). La palpation d'adénopathies périphériques ainsi que l'élévation des LDH constituent des éléments importants d'orientation diagnostique. Le principal diagnostic différentiel est le thymome dont le terrain est une population plus âgée.

Il est préférable de réaliser de larges biopsies chirurgicales (possibilité d'immunomarquages et de biologie moléculaire) soit par une médiastinotomie antérieure, soit par une vidéothoracoscopie. En cas d'incertitude diagnostique et devant une masse considérée comme résécable, il est recommandé de pratiquer l'exérèse complète de la lésion à visée à la fois diagnostique et thérapeutique. Le traitement repose sur une polychimiothérapie. Le rôle de la chirurgie après traitement systémique est double : elle permet de réaliser l'exérèse de la maladie résiduelle et d'apprécier la réponse au traitement médical [10].

III- Les tumeurs du médiastin moyen

Le médiastin moyen a une richesse particulièrement prononcée en relais lymphatiques. Les groupes particulièrement intéressants en pathologie sont :

- Le groupe sous carénaire
- Les ganglions para-trachéaux droits ou loge de Baréty
- Les ganglions para-trachéaux gauches
- Le groupe de la fenêtre aorto-pulmonaire (hile gauche).

Ainsi, la pathologie du médiastin moyen reste dominée par les atteintes ganglionnaires, notamment dans le cadre des cancers broncho-pulmonaires primitifs avec envahissement ganglionnaire, mais aussi de la pathologie lymphomateuse

Toute lésion ganglionnaire à ce niveau est une indication formelle à la réalisation d'une endoscopie trachéobronchique exploratrice assortie de biopsies transbronchiques. Ces explorations endoscopiques seraient complétées éventuellement par une exploration chirurgicale lorsque le diagnostic n'est pas établi.

L'abord chirurgical est dominé par la médiastinoscopie cervicale axiale pour les chaînes ganglionnaires latéro-trachéale et sous-carénaire, et la vidéothoracoscopie gauche pour biopsies au sein de la fenêtre aortopulmonaire [10].

IV - Les tumeurs du médiastin postérieur

Elles sont essentiellement représentées par les tumeurs neurogènes (15—25% de l'ensemble des tumeurs du médiastin). Ces tumeurs neurogènes dérivent essentiellement de trois origines: les gaines des nerfs myélinisés, les cellules nerveuses sympathiques, et les cellules chromaffines. Elles se développent typiquement dans la gouttière paravertébrale, au contact de l'articulation costo-vertébrale [11].

Deux fois sur trois, les tumeurs neurogènes du médiastin postérieur sont quiescentes sur le plan clinique, et leur découverte se fait à l'occasion d'un examen systématique. Le symptôme le plus fréquent est la douleur par irritation d'un ou de plusieurs nerfs intercostaux. La topographie de ces tumeurs explique très facilement ce symptôme.

Les tumeurs neurogènes malignes du médiastin postérieur se présentent habituellement, en tomodensitométrie, comme des masses arrondies, à limites nettes, pouvant envahir les structures médiastinales ou osseuses adjacentes. Elles peuvent présenter des zones d'hypodensité en rapport avec une hémorragie ou une nécrose centrale. Des calcifications peuvent leur être associées. Il n'existe pas de critères de certitude de malignité en dehors des signes indirects représentés par l'envahissement des structures de voisinage, la présence d'une lyse osseuse ou de métastases à distance. L'IRM médiastinale apporte une meilleure délimitation des rapports de la tumeur aux structures adjacentes notamment les gros vaisseaux et permet de préciser une éventuelle extension intracanalaire. Sur le plan thérapeutique, ces tumeurs nécessitent une approche thérapeutique agressive. L'exérèse chirurgicale doit être la plus complète possible, ce qui n'est pas souvent le cas, ces tumeurs étant souvent de grande taille et proches d'éléments vitaux. La qualité de l'exérèse est appréciée par l'absence d'envahissement tumoral des berges. Cette résection sera, d'une part, à visée diagnostique histopathologique et, d'autre part, à visée thérapeutique. La place des traitements associés est très variable d'une série à l'autre. Certains auteurs insistent sur l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire notamment par radiothérapie dans le cadre des tumeurs étendues. Elle est indiquée dans les tumeurs inopérables ou dont l'exérèse est incomplète afin d'éradiquer les résidus tumoraux et diminuer le risque de récidive locale.

L'apport de la chimiothérapie est mal connu. Elle semble efficace dans les formes métastatiques et permettrait une réduction de la taille tumorale en vue d'une chirurgie secondaire.

Les principaux facteurs de risque identifiés de récidive locale sont le siège de la tumeur et l'incapacité d'avoir des marges saines lors de la résection [11, 12]

Conclusion

Les tumeurs du médiastin sont des tumeurs rares dont la majorité se localise au niveau du compartiment antérieur. Ces tumeurs regroupent une grande variabilité histologique de tumeurs, dont chacune requiert une stratégie thérapeutique particulière.

Références

1- Ruffié P, Gory-Delabaere G, Fervers B, Lehmann M, Regnard JF, Resbeut M. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs épithéliales du thymus. Groupe de travail SOR. Bull Cancer 1999;86: 365—84.
2- P. A. Thomasa, M. J. Payan-Defais. Tumeurs épithéliales thymiques. Revue de Pneumologie clinique (2010) 66, 41—51
3- Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
4- Jacot W, Quantin X, Pujol JL. Traitement des tumeurs épithéliales thymiques, vers une prise en charge pluridisciplinaire. Rev Mal Respir 2006;23:3S35—13S.
5- Girard N, Mornex F, Van Houtte P, Cordier JF, van Schil P. Thymoma: a focus on current therapeutic management. J Thorac Oncol 2009;4:119—26.
6- N. Girard, P. Ruffié, J. Margery, J. F. cordier. Tumeurs thymiques. Tumeurs malignes rares. Edition springer. 2010. P :385-390
7- Loehrer Sr PJ, Wang W, Johnson DH, Aisner SC, Ettinger DS. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an eastern cooperative oncology group phase II trial. J Clin Oncol 2004;22:293—9.
8- Lemarié. E. Formes cliniques des cancers Thoraciques Tumeurs du médiastin. Rev Mal Respir 2006; 23 : 16S170-16S176
9- B. Chetaille, G. Massard, P. -E. Falcozb. Les tumeurs germinales du médiastin : anatomopathologie, classification, tératomes et tumeurs malignes. Revue de Pneumologie clinique 2010 : 66, 63—70
10- D. Trousse, J. -P. Avaro. Introduction aux tumeurs du médiastin. Revue de Pneumologie clinique, 2010 : 66, 3—16
10- Takeda S, Miyoshi S, Minami M, Matsuda H. Intrathoracic neurogenic tumors — 50years experience in a Japanese institution. Eur J Cardiothorac Surg 2004;26:807—12.
12- A. Zehani, A. Ayadi-Kaddour, H. Daghfous, I. Ridene, A. Marghli, T. Kilani, F. El Mezni. Les sarcomes primitifs du médiastin. Revue des Maladies Respiratoires 2011 : 28, 14—24

Les mésothéliomes pleuraux malins (MPM)

N Mellas, S Arifi, O El Mesbahi
Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, FES

Introduction

Considéré comme une tumeur rare, le mésothéliome pleural malin (MPM) a été longtemps négligé par la recherche clinique. En 2006, la situation est bien différente et le MPM est désormais un problème sanitaire reconnu. L'amiante reste le facteur de risque majeur, le diagnostic histologique est difficile, et la prise en charge thérapeutique est multimodale (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie)

I- Epidémiologie

- Rare
- Age moyen: 60 ans
- Prédominance masculine,
- Sex-ratio: 4/1
- Incidence mondiale: 1 – 2 cas/1M/an
- 7 – 40 cas/1M/an: pays Européens (1)
- Incidence en constante augmentation, depuis 1960. (2)

II- Facteur de risque : l'amiante

Si les radiations, les fibres céramiques réfractaires ou le virus simien 40 restent des candidats possibles, seule l'amiante offre un niveau de preuve absolu dans la causalité avec le MPM. (3)

Les propriétés carcinogènes de l'amiante suggérées dès les années 1930 sont désormais certaines. En 1960, le lien amiante-MPM a été démontré autour de mines de crocidolite en Afrique du Sud. Dans les années 80, l'érionite (Turquie) puis la trémolite (Grèce) sont identifiées comme des causes de MPM. En 2006, une susceptibilité génétique modulant le risque de développer un MPM est identifiée en Cappadoce où la moitié des décès sont attribuables à une exposition géologique à l'érionite.

Typiquement, le temps de latence entre l'exposition à l'amiante et le diagnostic de la maladie est long (35 ans en moyenne), mais certains MPM sont rapportés après une exposition brève et intense ou à un niveau de dose faible mais prolongé. Le risque cancérigène de l'amiante, davantage lié aux propriétés physiques (taille, forme) que chimiques de la fibre, est plus élevé avec la crocidolite et l'aminosite (amphiboles) qu'avec le chrysolite (serpentine). Les fibres inhalées migrent vers les ganglions médiastinaux ou sous-pleuraux, puis dans la cavité pleurale où elles se concentrent initialement au niveau du feuillet pariétal.

Les mécanismes qui permettent d'expliquer la transformation des cellules mésothéliales après une exposition ancienne à l'amiante ne sont pas clairement identifiés. L'oncogénèse de l'amiante fait probablement intervenir des mécanismes de toxicité directe des fibres elles-mêmes (production de radicaux libres) et des mutations chromosomiques induites par les fibres. Dans le MPM, les anomalies cytogénétiques suspectées d'être à l'origine de la transformation des cellules mésothéliales impliquent probablement les gènes suppresseurs de tumeur comme le gène NF2 (inactivation bi-allélique) et la protéine p16 (délétion 9q21).

Les expositions professionnelles les plus classiques sont observées chez les travailleurs impliqués dans l'installation, la transformation ou la réparation de matériels contenant de l'amiante tels que les bâtiments, les appareils de transport aériens ou maritimes, les appareils thermiques.

III- Présentation clinique

- Début: insidieux
  - » Dyspnée et/ou douleur.
  - » Épanchement pleural
- Début brutal: (3 % des cas)
  - » Pleurésie purulente,
  - » Pneumothorax ou
  - » Hémothorax
- L'évolution sans traitement:
  - » Rétraction thoracique,
  - » Envahissement de proche en proche (paroi: masse palpable)

IV- Paraclinique

A- Radiographie pulmonaire:

1- Epanchement pleural banal,

2- Plèvre festonnée: tardif

3- Plaques pleurales: 40 à 50 % des cas

B- Tomodensitométrie thoracique: (4)

1- Plaques pleurales,

2- Sensibilité : 95 % sur 20 patients asbestosiques

3- Extension locorégionale: atteinte de la plèvre médiastinale

4- Evaluation pour la réponse au traitement

C- Le scanner abdomino-pelvien est recommandé afin d'éliminer une extension sous-diaphragmatique cliniquement méconnue.

D- Thoracoscopie: diagnostic et bilan

La thoracoscopie est l'examen de choix dans le diagnostic du MPM avec un rendement atteignant 98% dans les centres de référence (5). L'inspection de la cavité pleurale est exhaustive et les biopsies pleurales effectuées sous contrôle de la vue présentent toutes les qualités requises pour confirmer le diagnostic histologique de MPM : prélèvements nombreux, de bonne taille et intéressant l'ensemble des feuillets pleuraux.

La thoracoscopie permet d'apprécier :

- Aspect macroscopique évocateur: en « grains de raisin »
- Lésions non spécifiques: 10 à 15 % des cas
- Stadification: plèvre viscérale et poumon
- Biopsies multiples:
  - » taille > 4mm
  - » Plèvre pariétale (4 à 6)
  - » Plèvre diaphragmatique (2)
  - » Plèvre viscérale (2)
- Intérêt thérapeutique:
  - » Talcage
  - » Traitement intracavitaire

E- fibroscopie bronchique:

- Elimine un cancer bronchique

F- IRM :

Évaluation des atteintes diaphragmatiques, du fascia endothoracique et de la paroi.

G- L'intérêt de la tomographie par émission de positons (TEP) :

Comme dans le cancer bronchique, la TEP apporte un bénéfice significatif dans l'évaluation de l'extension loco-régionale et à distance et serait prédictive de la réponse à la chimiothérapie.

V- Diagnostic histologique difficile

L'étude cytologique du liquide pleural est peu contributive au diagnostic de MPM avec un rendement de l'ordre de 20%. Quand une biopsie pleurale à l'aiguille (type Abrams) est associée à l'analyse cytologique, la sensibilité diagnostique est améliorée autour de 40%.

Dans les formes avec symphyse tumorale d'emblée, la ponction transpariétale guidée sous scanner est une alternative efficace.

Le MPM se présente sous 3 formes histologiques. Le type épithélial ou mésothéliome épithélioïde est le plus fréquent (70% des cas). La forme sarcomateuse appelée mésothéliome sarcomatoïde (10% des cas) inclue une sous-variante fibrosante de mauvais pronostic dite desmoplastique. Quand le mésothéliome comporte des contingents épithélioïdes et sarcomatoïdes (20% des cas), il s'agit d'une forme mixte ou biphasique.

L'extrême variabilité du profil morphologique du MPM explique les difficultés du diagnostic anatomopathologique. Il existe en effet un risque élevé de confusion entre métastase pleurale d'un adénocarcinome et MPM épithélial, ou encore entre hyperplasie mésothéliale, pachypleurite réactionnelle et MPM desmoplastique. Ces ambiguïtés potentielles justifient un complément d'analyse en immunohistochimie. Il faut rechercher l'expression d'au moins 2 marqueurs spécifiques de la cellule mésothéliale (EMA, cytokératines 5 et 6, calrétinine) associée à la négativité de 2 marqueurs glandulaires (ACE, CD15, BerEP4, TTF1).

En cas de MPM sarcomatoïde, le diagnostic est plus difficile car les marqueurs mésothéliaux classiques sus-cités sont absents. C'est la combinaison d'une positivité des cytokératines et de la vimentine avec une négativité du CD 34 qui permet la distinction entre MPM sarcomateux et tumeur fibreuse ou sarcome de la plèvre.

Aucun marqueur tumoral n'est pour l'heure validé dans le MPM. Le dosage sanguin et/ou dans le liquide pleural des peptides apparentés à la mésothéline (6) (soluble mesothelin-related peptides des anglo-saxons) est séduisant avec des taux qui pourrait être corrélés à l'importance de la masse tumorale. Mais sa valeur diagnostique ainsi que celle de l'ostéopontine doit encore faire l'objet d'évaluation et n'est pas réalisée en pratique courante.

VI- Classifications

- Classification de Butchart (1976)
- UICC
- IMIG (1999): classification chirurgicale

Classification de butchart

Stade	Description
I	Le mésothéliome est présent dans la plèvre droite ou gauche et peut-être aussi dans le diaphragme du même côté.
II	Le mésothéliome envahi la paroi thoracique ou les structures du médiastin (œsophage, cœur, plèvre).
III	Le mésothéliome pénètre dans le diaphragme jusqu'au revêtement de la cavité abdominale ou du péritoine; les ganglions lymphatiques de la cage thoracique sont éventuellement touchés eux aussi.
IV	Présence de métastases.

Classification de l'UICC

Catégorie ou stade	Description
T : tumeur primaire et étendue	
T1	Tumeur primaire limitée à la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale (du côté affecté).
T2	La tumeur envahit : le poumon homolatéral, le tissu sous cutané (fascia), le diaphragme ou le péricarde.
T3	La tumeur envahit : le muscle homolatéral de la paroi thoracique, les côtes, les organes du médiastin ou les tissus.
T4	La tumeur s'étend à l'un ou l'autre de ce qui suit : plèvre controlatérale (du côté opposé), poumon controlatéral, péritoine, organes intra-abdominaux, colonne vertébrale, tissu du cou.
N : Ganglions lymphatiques	
NO	Aucune métastase régionale ganglionnaire.
N1	Métastases dans les ganglions lymphatiques broncho-pulmonaires ou hilaires.
N2	Métastases dans les ganglions lymphatiques du médiastin du même côté que la tumeur primitive.
N3	Métastases dans les ganglions lymphatiques du médiastin du côté opposé à la tumeur primitive.
M : Métastases	
Mo	Pas de métastase à distance.
M1	Existence de métastases à distance.

Classification de l'IMIG

Catégorie ou stade	Description
T : tumeur primaire et étendue	
T1a	Tumeur primaire limitée à la plèvre pariétale, incluant la plèvre du médiastin et du diaphragme; pas d'implication de la plèvre viscérale.
T1b	Tumeur touchant la plèvre pariétale, incluant la plèvre du médiastin et du diaphragme; noyaux tumoraux dispersés touchant également la plèvre viscérale.
T2	La tumeur envahit : le poumon homolatéral, le tissu sous cutané (fascia), le diaphragme ou le péricarde.
T3	La tumeur envahit : le muscle homolatéral de la paroi thoracique, les côtes, les organes du médiastin ou les tissus.
T4	La tumeur s'étend à l'un ou l'autre de ce qui suit : plèvre controlatérale (du côté opposé), poumon controlatérale, péritoine, organes intra-abdominaux, colonne vertébrale, tissu du cou.
N : Ganglions lymphatiques	
NO	Aucune métastase régionale ganglionnaire.
N1	Métastases dans les ganglions lymphatiques broncho-pulmonaires ou hilaires.
N2	Métastases dans les ganglions lymphatiques du médiastin du même côté que la tumeur primitive.
N3	Métastases dans les ganglions lymphatiques du médiastin du côté opposé à la tumeur primitive.
M : Métastases	
M0	Pas de métastase à distance.
M1	Existence de métastases à distance.

VII- Facteurs pronostiques:

Dans la majorité des cas de MPM, le pronostic est sombre. Sans traitement, la survie médiane varie de 4 à 12 mois et la survie à 5 ans est inférieure à 5%. Cependant, des survies spontanées au-delà d'1 an sont également décrites. Cette variabilité évolutive interindividuelle prend compte de facteurs pronostiques indépendants, dont certains caractérisent le patient et d'autres sa tumeur. Les facteurs pronostiques sont soit cliniques (sexe, performans status et poids, âge) soit biologiques (histologie, hémogramme, syndrome inflammatoire) (7). La survie médiane est égale à 5,5 mois quand les facteurs défavorables sont tous présents : sexe masculin, PS>2, histologie non épithéliale, hyperleucocytose, hyperplaquettose, anémie, augmentation de la protéine C-réactive et/ou de la vitesse de sédimentation. Ces facteurs pronostiques sont indépendants des modalités thérapeutiques. En recherche clinique, ils permettent de classer les patients en groupes homogènes mais peuvent également induire des biais dans l'interprétation des résultats d'un essai. L'étude des mécanismes de transformation de la cellule mésothéliale pourrait permettre l'identification de marqueurs pronostiques en rapport avec l'angiogénèse.

VIII- Traitement

A- Introduction

- Le MPM est une tumeur peu chimiosensible
- Les cellules tumorales sont sensibles à la radiothérapie mais le MPM pose un problème balistique
- La chirurgie du MPM est très discutée et très peu de patients sont candidats pour une chirurgie radicale
- De nouveaux outils et stratégies thérapeutiques comme les traitements ciblés, les thérapies génique ou cellulaire, et le traitement multimodal sont encore en cours d'évaluation

- Moyens

1- La radiothérapie

L'utilisation de la radiothérapie à visée curative dans le traitement du MPM est de réalisation balistique difficile puisqu'elle nécessite une irradiation d'un volume large (hemithorax) avec des doses importantes, ce qui va entrainer une toxicité limitante très importante aux tissus sains adjacents (surtout poumon controlatéral).

L'apport définitif de la radiothérapie dans la stratégie multimodale du traitement du MPM est en cours d'investigations. (8)

a- radiothérapie palliative à visée antalgique : (9)

Recommandée en cas d'infiltration pariétale douloureuse par le MPM ou de nodules de perméation.

b- rôle de la RT dans la prévention des ensemencements pariétaux le long des trajets de drainage :

- Prévenir la survenue de nodule de perméation le long des trajets de drains ou de ponction pleurale par RT 3 x 7 Gy en 3 jours consécutifs, dans les 4 semaines après drainage ou thoracoscopie (10, 11)
- Pour limiter ce risque, limiter les ponctions pleurales si suspicion de MPM et marquer systématiquement le(s) point(s) de ponction pour RT précoce, lorsque le diagnostic est confirmé

2- La chirurgie

Plusieurs équipes ont développé des stratégies chirurgicales et suggèrent qu'une réduction maximaliste de la masse tumorale offrirait un bénéfice avec des survies pouvant atteindre 5 ans. Pour autant la chirurgie n'est pas à elle seule suffisante et la fréquence des rechutes locales et/ou à distance plaide pour la réalisation de traitements complémentaires, dans une approche multimodale. En 2006 et après 25 ans de travaux consacrés à différentes séquences thérapeutiques, l'intérêt même du traitement multimodal n'est pas validé et de nombreuses questions restent posées concernant:

- La chirurgie où s'opposent deux techniques : la pleuropneumonectomie extrapleurale (exérèse de la plèvre pariétale et pneumonectomie intrapéricardique) et la pleurectomie avec ou sans décortication (exérèse partielle de la plèvre pariétale +/- de la plèvre viscérale);
- La radiothérapie qui offre désormais différentes techniques : curiethérapie intrapleurale, irradiation externe classique ou plus moderne comme l'irradiation en modulation d'intensité;
- Enfin, la chimiothérapie dont la place dans la séquence multimodale est encore débattue.

Plusieurs équipes ont évalué un protocole associant P/D et curiethérapie intrapleurale, suivie d'une radiothérapie externe. Dans la série de Hilaris et col. (41 patients) comme dans celle de Rusch et

col. (105 patients), cette stratégie n'offre pas un contrôle local de la maladie suffisant si bien que plus de 50% des sujets rechutent dans le site opératoire.

L'intérêt d'une thérapie photodynamique per-opératoire a été évalué dans une étude randomisée portant sur des malades opérés par P/D ou PPE, et recevant en adjuvant une chimiothérapie à base de platine. Dans cet effectif de petite taille (48 patients), aucune différence significative en termes de survie ou de taux de rechute locale n'a été mise en évidence.

Plusieurs équipes se sont penchées sur l'administration d'une chimiothérapie intrapleurale hyperthermique après P/D ou PPE, en espérant diminuer la toxicité systémique d'une éventuelle chimiothérapie adjuvante, et augmenter le contrôle local. Dans le travail de Ratto et col, l'absorption tissulaire du cisplatine semble améliorée, mais des études complémentaires sont encore nécessaires pour évaluer un bénéfice en termes de contrôle local. Dans les travaux de Rusch et Rice, l'administration d'une chimiothérapie intrapleurale suivie d'une chimiothérapie systémique a été responsable d'un excès de toxicité et d'une majoration de la morbi-mortalité, mais sans offrir de bénéfice en termes de contrôle local.

En pratique, ce sont surtout les stratégies centrées sur la PPE avec radiothérapie et chimiothérapie complémentaires qui ont fait l'objet des plus grandes séries et qui constituent actuellement l'axe principal de la recherche clinique dans le traitement multimodal du MPM.

La PPE est désormais reconnue comme le standard chirurgical par la plupart des équipes dans le monde, mais elle ne peut se concevoir sans traitement complémentaire (12)

La PPE est réservée à des patients hautement sélectionnés (13) : sans comorbidité cardio-respiratoire, plutôt porteur de formes épithélioïdes et de stades précoces (< T3N1) mais dont on ne sait pas la survie spontanée ni la trajectoire en cas de chimiothérapie seule. En effet, la place exacte de la PPE dans le traitement multimodal du MPM ne sera définie qu'au terme d'une démarche rigoureuse reposant sur des études de phase II comme celle lancée par l'EORTC qui s'est fixé pour objectif de valider la faisabilité d'une séquence associant 3 cures de chimiothérapie par pemetrexed-cisplatine, PPE et radiothérapie adjuvante. Dans un second temps, des études de phase III randomisées évalueront l'impact respectif de chacune des modalités thérapeutiques : la chirurgie comme dans le protocole multimodal anglais MARS actuellement dans sa phase initiale pilote (chimiothérapie néo-adjuvante par gemcitabine-cisplatine), la radiothérapie comme dans le projet d'une future étude de groupe collaboratif suisse SAAK, mais aussi la chimiothérapie péri-opératoire (adjuvant versus induction).

3- La chimiothérapie

Dans un passé encore récent, les résultats de la chimiothérapie dans le MPM n'étaient pas encourageants. La plupart des données provenaient d'études de phase II avec des effectifs ne dépassant pas 40 patients et montraient que la doxorubicine était la meilleure des anthracyclines avec un taux de réponse variant entre 5% et 15%, que l'efficacité du cisplatine était supérieure à celle du carboplatine (entre7% et 16% de taux de réponse), que les antifolates et leur chef de file le méthotrexate donnait les meilleurs résultats en monothérapie avec des taux de réponse entre 12% et 37%, et enfin que la meilleure des combinaisons était l'association anthracycline-cisplatine (avec 14 à 22% de taux de réponse). (14)

Les avancées marquantes dans le traitement médical du MPM sont le fait d'études plus récentes qui ont démontré un bénéfice en terme de contrôle des symptômes et/ou en terme de gain de survie. Dans l'étude de phase III Emphacis. (15) l'association pemetrexed-cisplatine était comparée au cisplatine en monothérapie, après randomisation en simple insu. Le critère de jugement principal était la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient le délai jusqu'à progression, le délai avant échec du traitement, la durée de la réponse. L'administration de pemetrexed (500 mg/m2) était suivie de l'injection du cisplatine (80 mg/m2) ou d'un volume égal de sérum physiologique, toutes les 3 semaines, en association avec une supplémentation vitaminique instaurée en cours de protocole (vitamine B12 et acide folique). En 2 ans, 448 patients ont été traités : 226 dans le bras pemetrexed-cisplatine et 222 dans le bras cisplatine seul, avec une répartition stratifiée pour garantir une répartition équilibrée des facteurs pronostiques indépendants que sont le sous-type histologique, le stade de la maladie, le sexe, le performans status. Les résultats montrent une efficacité supérieure de l'association pemetrexed-cisplatine par rapport au cisplatine seul. Sur l'ensemble des patients (sans tenir compte des modalités de la supplémentation vitaminique), la médiane de survie est significativement augmentée (12,1 mois versus 9,3 mois, p=0,020). Le temps médian jusqu'à progression (p=0,008)

et le temps jusqu'à échec du traitement (p=0,001) sont augmentés, en faveur du bras pemetrexed. Le bénéfice du pemetrexed est encore significatif en termes de contrôle des symptômes comme les douleurs (intensité, consommation d'antalgiques) et la dyspnée attestée par une amélioration de la fonction respiratoire au bout de 4 cycles. La qualité de vie évaluée selon l'échelle Lung Cancer Symptoms Scale est significativement améliorée chez les patients après 6 cycles contenant du pemetrexed. Le profil de tolérance du doublet est acceptable et la supplémentation vitaminique diminue d'un facteur 2 les toxicités hématologiques de grade 3-4. Ces résultats ont permis de faire de l'association pemetrexed-cisplatine avec supplémentation vitaminique le traitement de première ligne du MPM.

L'association pemetrexed- carboplatine est une alternative, qui a démontré son efficacité en phase II. (16, 17)

D'autres travaux encore ouvrent des perspectives séduisantes malgré des résultats non significatifs, comme l'étude de phase III randomisée (18) comparant l'association raltitrexed (3 mg/m2)-cisplatine (80 mg/m2) au cisplatine seul, chez 250 patients n'ayant pas reçu de traitement préalable. Le taux de réponse est de 23% avec l'association versus 14% avec le cisplatine en monothérapie. La médiane de survie est supérieure dans le bras raltitrexed-cisplatine, soit 11,2 mois versus 8,8 mois avec le cisplatine seul, mais la différence entre les 2 bras n'est pas significative. L'intérêt de l'association pemetrexed-carboplatine a été souligné avec un taux de réponse de 19% et une médiane de survie de 12,7 mois dans un effectif de 102 patients traités en première ligne.

La place d'un traitement de maintenance dans le MPM a été évaluée dans une récente étude de faisabilité montrant que la poursuite du pemetrexed en maintenance chez des patients considérés en stabilité après pemetrexed-cisplatine pouvait entraîner des réponses partielles supplémentaires. (19)

4- Perspectives thérapeutiques : immunothérapie, thérapeutiques ciblée

Le rationnel de l'immunothérapie dans le MPM repose sur l'existence d'une altération de la réponse immunitaire chez les patients porteur de ce cancer ou simplement exposés à l'amiante : diminution de l'activité des lymphocytes CD4 et des cellules natural killer, altération de l'immunité humorale.

L'administration locale d'interféron gamma et l'interleukine 2 offre des taux de réponse atteignant respectivement 20% et 50%, avec des survies prolongées chez les meilleurs répondeurs (20) mais au prix d'un risque infectieux lié à l'implantation prolongée d'un cathéter intra-pleural. Toujours pour obtenir une réaction cytotoxique anti-tumorale, la recherche développe actuellement des thérapies dirigées vers des antigènes tumoraux spécifiques comme les nucléotides antisens dirigés contre le gène Tag 17. L'actualité la plus prometteuse vient des travaux sur les cellules dendritiques (21) et la thérapie vaccinale autologue. (22)

Le MPM est encore un cadre idéal pour tester une thérapie génique parce qu'il s'agit d'une tumeur à développement essentiellement local et que l'accès à l'espace pleural est aisé. Chez l'homme, la transfection d'un gène suicide a été étudiée portant sur la transfection intra-pleurale du gène thymidine kinase/ganciclovir d'herpès simplex virus par un vecteur adénoviral n'a pas amené de régression tumorale.

De nombreux facteurs de croissance sont impliqués dans le MPM. Si la surexpression du récepteur à l'EGF est observée dans 70% des cas, les inhibiteurs de l'EGF-R/HER 2 comme le géfitinib et l'erlotinib n'ont pas montré de bénéfice dans les quelques études de phase II rapportées. L'imatinib (inhibiteur du PDGF) n'a pas fait mieux. L'identification de fortes concentrations de VEGF dans le MPM a conduit à évaluer plusieurs agents anti-angiogéniques. A côté du thalidomide et du PTK 787, le bevacizumab est le plus prometteur. Il est démontré depuis presque 15 ans que le VEGF et le VEGFr sont fortement exprimés dans le mésothéliome. Les résultats d'une étude de phase II randomisée comparant chez 106 patients le doublet cisplatine-gemcitabine seul ou combiné au bevacizumab (23) a encouragé plusieurs équipes à évaluer l'intérêt de cet agent anti-angiogénique en association avec cisplatine-pemetrexed.

A l'ASCO 2010, une phase II-III évaluant l'intérêt d'ajouter du bevacizumab à une chimiothérapie à base de pemetrexed-cisplatine, chez 109 patients présentant un mésothéliome inopérable (24), en PS 0-2, non prétraités. L'objectif principal de la phase II était le taux de contrôle de la maladie à 6 mois. Le taux de contrôle était alors de 57. 4% contre 45. 7% dans le bras chimiothérapie seule. L'ajout du bevacizumab ne majore pas les toxicités de grade 3-4 de façon significative (p=0. 52) mais on note un décès toxique après le premier cycle dans le bras bevacizumab. La phase II ayant atteint son objectif, l'étude se poursuit en phase III jusqu'à l'inclusion planifiée de 445 patients dans les 42 centres participant.

Aussi à l'ASCO 2010, le sorafenib a également été évalué en phase II dans cette indication (25), en deuxième ligne, chez 19 patients prétraités par sels de platine avec des résultats intéressants (1 réponse partielle et 13 stabilisations, 31% des patients sans progression à 24 semaines) et une toxicité gérable. Il s'agit bien sur d'une petite phase II et il convient d'attendre des résultats plus robustes avant d'envisager de changer nos pratiques.

D'autres molécules sont en cours d'évaluation comme le vorinostat

C- Indications: (ESMO 2012)

Le MPM fait l'objet d'un intérêt croissant légitimé par les récentes tendances épidémiologiques. La recherche clinique est active mais aucun standard thérapeutique n'est encore identifié et la maladie reste incurable. Il est donc primordial d'adopter face au malade une attitude raisonnée et centrée sur la qualité de vie, en tenant compte des acquis validés dans la littérature.

La prise en charge d'un nouveau patient porteur d'un MPM doit obligatoirement comporter : la confirmation du diagnostic histologique, la réalisation d'une irradiation prophylactique des orifices de drainage ou de thoracoscopie dans un délai acceptable jusqu'à 2 mois après la procédure diagnostique, la réalisation d'une enquête professionnelle, une évaluation initiale des symptômes portant prioritairement sur la dyspnée et la douleur. Puis en fonction du projet de vie, l'indication d'une chimiothérapie par pemetrexed–cisplatine peut être discutée, et qui est actuellement considérée comme le traitement de référence. Le carboplatine est une alternative acceptable en cas d'intolérance ou de contre-indication au cisplatine.

La chimiothérapie peut être mise en route immédiatement ou adaptée au contexte radio-clinique. Elle est alors différée jusqu'à l'apparition d'une progression clinique et/ou scannographique avec l'objectif de participer au contrôle des symptômes et d'amener une période de stabilisation tumorale aussi prolongée que possible. Du fait des incertitudes sur le bénéfice de la chirurgie dans le MPM, la proposition d'un traitement multimodal avec pleuropneumonectomie élargie associée à une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante et/ou radiothérapie adjuvante doit être réservée à des patients hautement sélectionnés et uniquement dans le cadre d'un protocole de recherche clinique mené au sein d'une équipe pluridisciplinaire entraînée.

Conclusion

Le mésothéliome pleural malin est une pathologie rare, mais son incidence est en augmentation continue. L'amiante est le facteur de risque principal. Le pronostic reste sombre, et la prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire reposant sur une stratégie multimodale associant la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie.

Références

1- Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C et al. The mesothelioma epidemic in Western Europe : an update. Br J Cancer 2004; 90: 1022–1024.
2- Peto J, Decarli A, La Vecchia C et al. The European mesothelioma epidemic. Br J Cancer 1999; 86: 1970–1971.
3- Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. Semin Oncol 2002; 29 : 2-17.
4- Rusch VW, Godwin JD, Shman WP. The role of computed tomography scanning in the initial assessment and the follow-up of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96 : 171-7.
5- Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma : a prospective study of 188 consecutive patients. Part I : diagnosis. Cancer 1993; 72 : 389-93.
6- Robinson BW, Creaney J, Lake R et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. Lancet 2003; 362: 1612–1616..
7- Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. Thorax 2000; 55: 731–735.
8- R. A. Stahel, W. Weder, Y. Lievens3 , E. FelipOn behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v126–v128, 2010
9- Société de Pneumologie de Langue Française. Conférence d'experts de la Société de Pneumologie de Langue Française sur le mésothéliome pleural malin. Rev Mal Respir 2006; 23 (3 Suppl) : 6S80-6S82.
10- Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patient with pleural mesothelioma.

A randomized trial of local radiotherapy. Chest 1995; 108 : 754-8.
11- Lee C, Bayman N, Swindell R, Faivre-Finn C. Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: A systematic review and survey of UK practice. Lung Cancer 2009; 66: 150–156.
12- De Perrot M, Feld R, Cho J et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2009; 27: 1413–1418.
13- Weder W, Stahel RA, Bernhard J et al. Multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 2007; 18: 1196–1202.
14- Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma : a systematic review of the literature with meta-analysis. Lung Cancer 2002; 38 : 111-21.
15- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21: 2636–2644.
16- Castagneto B, Bota M, Aitini E et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 2008; 19: 370–373.
17- Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2006; 24: 1443–1448.
18- van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C et al. Randomized phase III study ofcisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. J Clin Oncol 2005; 23: 6881–6889.
19- Van den Bogaert D, Pouw E, van Wijhe G, Vernhout R, Surmont V, Hoogsteden HC, van Klaveren R. Pemetrexed maintenance in patients with malignant pleural mesothelioma. Journal of Thoracic Oncology 2006; 1 : 25-30.
20- Astoul P, Picat-Joossen, Viallat JR, et al. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma : a phase II study. Cancer 1999; 83 : 2099-104.
21- Gregoire M, Ligeza-Poisson C, Juge-Morineau N, spisek R. Anti-cancer therapy using dendritic cells apoptotic tumour cells : pre-clinical data in human mesothelioma and acute myeloid leukaemia. Vaccine 2003; 21 : 791-4.
22- Powell A, Creaney J, Broomfield S, Van Bruggen I, Robinson B. Recombinant GM-CSF plus autologous tumor cells as a vaccine for patients with mesothelioma. Lung Cancer 2006; 52 : 189-197.
23- Kindler HL, Karrison T, Lu C, Gandara DR, Stevenson J, Krug L, Jänne P, Guterz TL, Stadler WM, Vokes EE. A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatine plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma : interim results. ASCO 2004 Meeting Proceedings Part I. Suppl. 14S; 7019 : 370S.
24- IFCT-GFPC-0701 MAPS trial, a multicenter randomized phase II/III trial of pemetrexed-cisplatin with or without bevacizumab in patients with malignant pleural mesothelioma. Abstract 7020
25- A phase II study of sorafenib in malignant mesothelioma with pharmacodynamic imaging using 18fdg-PET. Abstract 7038

Cancers de l'œsophage

A. El Omrani, N. Oulmouden, R. Belbaraka, M. Khouchani, A. Tahri
*** K. Rabbani, B. Finech, ** Z. Semlani, K. Krati, *** H. Riahi**
Service d'Oncologie Radiothérapie, * Service de Chirurgie viscérale
** Service de Gastro-Entérologie, CHU Mohammed VI – Marrakech
*** Centre d'Oncologie d'Agadir

Introduction

Le cancer de l'œsophage est un processus tumoral malin développé aux dépens de différentes tuniques de la paroi de l'œsophage.

Il représente le 3ème cancer digestif après le cancer colorectal et le cancer gastrique.

Le type histologique dominant est le carcinome épidermoïde qui est surtout lié à la consommation d'alcool et de tabac.

Le traitement repose sur l'association radio-chimiothérapie associée ou non à la chirurgie.

Le pronostic de ce cancer est sombre du fait d'un diagnostic souvent tardif et du mauvais terrain des patients dû à l'intoxication alcoolo-tabagique, l'âge avancé, ou l'association à d'autres cancers de la sphère aérodigestive.

I- Rappel anatomique

A- Anatomie descriptive

- L'œsophage est un conduit musculo-membraneux tendu entre le pharynx au niveau du bord inférieur du cartilage cricoïde (bouche de Killian) et l'estomac à hauteur de D10 – D12 (cardia).
- Sa longueur moyenne est de 25 cm et comporte les segments cervical, thoracique et abdominal:
  - » Œsophage cervical : s'étend du bord inférieur du cartilage cricoïde à l'entrée du thorax à 19 cm des arcades dentaires
    - Ses rapports sont : En avant : la trachée et la thyroïde.
    - En arrière : la colonne vertébrale cervicale.
    - Latéralement : les nerfs récurrents
  - » Œsophage thoracique : comportant
    - Tiers supérieur : de l'orifice supérieur du thorax à la bifurcation trachéale, (25 cm des arcades dentaires)
    - Tiers moyen : sous la bifurcation trachéale (25 à 32 cm des arcades dentaires)
    - Tiers inférieur : incluant l'œsophage abdominal (32 à 40 cm des arcades dentaires).

Il répond :

- En avant : à la bifurcation trachéale et à l'aorte descendante
- En arrière : au rachis dorsal, aorte descendante et l'oreillette gauche
- Latéralement : aux poumons.

» L'œsophage présente quatre rétrécissements physiologiques qui sont le siège de prédilection des cancers. Ce sont :

- La jonction pharyngo-œsophagienne, au niveau de C6 ;
- Le rétrécissement aortique au niveau de T4, lié à l'empreinte de la crosse de l'aorte
- Le rétrécissement bronchique au niveau de T6, marqué par l'empreinte de la bronche souche gauche.
- Le rétrécissement diaphragmatique au niveau de T10.

B- L'œsophage est constitué de plusieurs tuniques qui sont de l'intérieur vers l'extérieur

- La muqueuse faite d'un épithélium pavimenteux pluristratifié non kératinisé.
- La sous-muqueuse : qui renferme des glandes essentiellement au niveau du tiers inférieur (ce qui explique la fréquence des adénocarcinomes à ce niveau)
- La musculeuse : faite de 2 couches, circulaire interne et longitudinale externe.

- L'adventice : tunique fibreuse L'absence de séreuse explique la précocité de l'envahissement des organes de voisinage.

C- Drainage lymphatique

- Il se fait d'abord vers le réseau lymphatique sous-muqueux très développé et qui draine essentiellement longitudinalement.
- Les aires ganglionnaires lymphatiques de drainage sont celles du médiastin postérieur et du médiastin moyen, prolongées par les aires sus-claviculaires puis cervicales vers le haut et gastriques

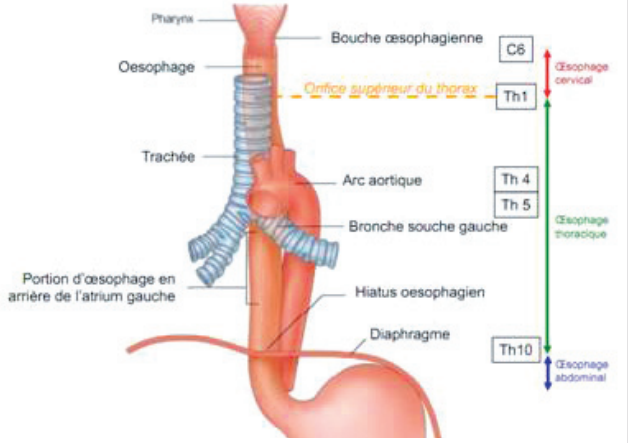


Fig 1 : Anatomie descriptive de l'œsophage

II- Epidémiologie

A- Incidence – fréquence

Le cancer de l'œsophage est le 3ème cancer digestif après le colorectal et l'estomac.

Selon le registre des cancers de Casablanca de 2004 (RCRC) l'incidence standardisée est de 1,03 nouveau cas/100 000 habitants chez l'homme et de 1,17 nouveau cas/100 000 habitants chez la femme. Les données du registre de Rabat de 2005 montrent une incidence standardisée de 1,15 nouveau cas/100 000 habitants chez l'homme et 0,55 nouveau cas/100 000 habitants chez la femme.

Le cancer de l'œsophage est la 6ème cause de décès par cancer dans le monde.

La répartition géographique est variable avec une incidence plus importante dans certaines régions comme la Chine, l'Iran, l'Inde ou l'Afrique du sud.

La majorité des cancers de l'œsophage sont des carcinomes épidermoïdes (72 à 96%) néanmoins, l'incidence des adénocarcinomes est en forte augmentation, atteignant maintenant 20 à 25% des cas.

B- Age – Sexe

L'Age de prédilection du cancer de l'œsophage est de 65-70ans Il atteint surtout les hommes avec un, sex-ratio pouvant varier entre 3, 5 et 12 selon les pays.

C- Facteurs de risque

1- Reflux gastro-œsophagien (RGO):

Le RGO prédispose à l'œsophage de Barret's qui est une métaplasie de la muqueuse œsophagienne, il constitue un précurseur de l'adénocarcinome de l'œsophage.

2- Poids

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que l'obésité augmente le risque d'adénocarcinome de l'œsophage à l'inverse aucun lien n'a été établie entre l'augmentation du l'indice de masse corporelle et le carcinome épidermoïde de l'œsophage.

3- Le régime alimentaire

- La consommation des fruits et légumes et des antioxydants réduit le risque de cancer de l'œsophage.
- La consommation de nitrosamine augmente le risque de cancer de l'œsophage.

4- Niveau socio-économique

L'évaluation du niveau socio-économique (revenus, éducation, profession...) montre une incidence plus élevée du cancer de l'œsophage en cas de niveau socio-économique bas.

5- Médicaments

Une méta-analyse récente a montré que la prise d'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens réduit le risque de cancer de l'œsophage.

6- Alcool

De nombreuses études épidémiologiques ont pu établir la relation entre la consommation d'alcool et la survenue des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage.

Cette relation n'a pas été établie pour les adénocarcinomes.

7- Tabac

Le tabac augmente le risque de carcinomes épidermoïdes de l'œsophage de 5 à 10 fois par rapport aux patients non tabagiques et de 1,5 à 4 fois pour les adénocarcinomes.

Ce risque diminue rapidement après l'arrêt du tabac pour les carcinomes épidermoïdes contrairement aux adénocarcinomes où il persiste élevé plus de 30 ans après l'arrêt du tabac.

8- Autres facteurs de risque

- La consommation de boissons chaudes augmente le risque de cancer de l'œsophage (bouche de l'œsophage)
- Le syndrome de Plummer-Vinson / Kelly Paterson caractérisé par une anémie sidéropénique est un facteur de risque du carcinome épidermoïde de l'œsophage.
- L'achalasie (affection caractérisée par le mauvais fonctionnement des nerfs qui contrôlent les contractions rythmiques normales de l'œsophage et du sphincter inférieur de l'œsophage) accroît le risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage.
- L'ingestion de caustiques favorise la survenue des carcinomes épidermoïde de l'œsophage.
- La tylose (maladie héréditaire rare) est également un facteur de risque du cancer de l'œsophage.
- Les antécédents de cancer ORL : Les personnes qui ont déjà été atteintes d'un cancer ORL sont à risque de développer un carcinome épidermoïde de l'œsophage.
- L'exposition à un rayonnement ionisant (thérapeutique ou accidentelle) augmente le risque de cancer de l'œsophage, en particulier le carcinome épidermoïde.

III- Anatomo-pathologie

A- Macroscopie

- Le cancer peut se présenter sous trois formes :
  - » Forme bourgeonnante
  - » Forme ulcérée
  - » Forme infiltrante.
- La forme habituelle est ulcéro-bourgeonnante (également dénommée ulcéro-végétante).
- Siège : Le siège est variable en fonction du type histologique : pour le carcinome épidermoïde la tumeur siège au niveau de l'œsophage cervical dans 15% des cas, au niveau du 1/3 moyen de l'œsophage thoracique dans 50% des cas et au-dessous de l'arbre trachéo bronchique dans 35% des cas. A l'opposé les adénocarcinomes sont plus fréquents au niveau de la partie distale de l'œsophage (75 à 90% des cas).

B- Microscopie

Le carcinome épidermoïde représente 70 à 80% des cas : il est bien ou peu différencié

L'adénocarcinome est plus rare (20 à 30% des cas), il est parfois difficile à différencier d'un cancer du cardia infiltrant l'œsophage ; il existe des formes mixtes muco-épidermoïde ou adénoïde kystique.

Les autres types sont exceptionnels : indifférenciés à petites cellules, sarcomes, lymphome, mélanome, métastases.. .

C- Modalités d'extension

1- Loco-régionale

L'extension se fait en périphérie, facilitée par l'absence de séreuse et l'envahissement de structures telles que l'arbre trachéo-bronchique, la plèvre, le péricarde, les nerfs récurrents, peut être précoce.

En hauteur l'extension se fait à travers la sous muqueuse et les cellules néoplasiques peuvent être retrouvées à plus de 5 ou 6 cm de la tumeur principale.

2- Ganglionnaire

La diffusion ganglionnaire des cancers de l'œsophage peut se faire sur l'ensemble des sites ganglionnaires déjà décrits ; vers le haut (ganglions cervicaux et sus-claviculaires), vers le bas (ganglions coronaires stomatiques et cœliaques) et vers les groupes intertrachéo-bronchiques et récurrentiels.

Le drainage lymphatique n'est pas systématisé : il existe une atteinte des ganglions cœliaques dans 10% des cancers du 1/3 supérieur et dans 25% des cancers du 1/3 moyen de l'œsophage.

3- Générale

L'extension métastatique est rare au moment du diagnostic. Elle se fait au niveau du foie, poumon et os.

IV- Etude clinique

A- Diagnostic positif

1- Forme de description : carcinome épidermoïde de l'œsophage

a- Circonstances de découverte

Il faut insister sur le caractère asymptomatique des cancers au début. C'est en général une

découverte fortuite par exemple chez un sujet ayant un cancer ORL ou lors de la recherche de varices œsophagiennes chez un cirrhotique.

Le signe le plus important est la dysphagie, elle est rapidement évolutive. La dysphagie se complète progressivement et s'associe à des régurgitations, et une hyper sialorrhée (syndrome œsophagien), parfois des fausses routes responsables d'infections pulmonaires.

L'état général est très altéré avec amaigrissement (cachexie).

D'autres signes peuvent également se voir :

- salves de hoquet au moment de la déglutition,
- éructation,
- sensation de gène rétrosternale.
- douleurs thoraciques
- dyspnée
- dysphonie (envahissement du nerf récurrent)
- toux en rapport avec une fistule, fausse route ou sténose du 1/3 supérieur
- Syndrome de Claude-Bernard-Horner : par lésion du sympathique cervicale
- Compression cave ou péricardique

b– Examen clinique

En raison du siège profond de l'œsophage l'examen clinique est peu contributif néanmoins il permet de rechercher : des adénopathies cervicales et/ou sus-claviculaires, d'autres tares associées et d'évaluer l'état dentaire.

L'évaluation de l'état général selon l'indice de l'OMS ou de Karnovsky de même que l'état nutritionnel et le poids est une étape indispensable.

c- Examens paracliniques pour le diagnostic

- Fibroscopie œso-gastro-duodénale : avec biopsies (5 à 8 biopsies) permet d'affirmer le diagnostic de cancer de l'œsophage. Elle permet de préciser :
  - » La distance par rapport aux arcades dentaires.
  - » L'aspect macroscopique.
  - » Le pourcentage de circonférence atteinte et si la lésion est franchissable,
  - » La longueur de la lésion et sa position par rapport au cardia
  - » L'existence ou non d'un endobrachyoesophage.
- Une coloration vitale (lugol, bleu de Toluidine) est recommandée à la recherche d'autres localisations œsophagiennes et pour mieux apprécier les limites tumorales.

B– Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels à évoquer devant une dysphagie sont :

- Un cancer ORL ou du cardia ;
- Une tumeur bénigne ;
- Une œsophagite peptique, infectieuse, médicamenteuse ou radique ;
- Une compression extrinsèque de l'œsophage par une tumeur médiatisnale ou Adénopathie ;
- Un anneau ou un diverticule.
- Les maladies motrices œsophagiennes (méga œsophage, spasme diffus, sclérodermie.)

V- Bilan d'extension et pré-thérapeutique

A- Bilan du Cancer

1– Bilan d'extension locorégional

- Fibroscopie œso-gastro-duodénale :
- T. O. G. D : localise la tumeur, permet la mesure de sa longueur, note une désaxation éventuelle (signe péjoratif), apprécie les dimensions de l'estomac confirmation d'une fistule œso-respiratoire.
- Echo-endoscopie : en cas de cancer non sténosant et non métastatique permet de visualiser les adénopathies médiastinales ou cœliaques et les rapports avec les vaisseaux, le péricarde, l'arbre respiratoire. Elle est associée éventuellement à une ponction pour déterminer le stade ganglionnaire.
- Scanner thoraco-abdominale :

  Il apprécie le diamètre tumoral, l'extension éventuelle aux organes de voisinages (aorte, arbre trachéo-bronchique.. .) et apprécie la résécabilité.

Il permet de rechercher des adénopathies médiastinales et cœliaques et peut montrer des métastases pulmonaires ou hépatiques.

- Tomographie par émission de positons (TEP)

  C'est une imagerie du métabolisme glucidique de la cellule. Elle permet :

  » D'éliminer une maladie métastatique lorsque le scanner et l'échoendoscopie concluent à une tumeur non métastatique, et qu'une résection est envisagée.

  » Une évaluation précoce de la réponse à la CTH ou RCT

  » De préciser les champs de radiothérapie

- Fibroscopie bronchique : recherche l'envahissement trachéo-bronchique ou une deuxième localisation.
- Examen ORL avec laryngoscopie indirecte, à la recherche d'une paralysie récurrentielle, d'un cancer ORL synchrone

2- Bilan d'extension général

A la recherche des métastases à distance, il repose sur l'examen clinique (hépatomégalie, épanchement pleural) et sur les bilans paracliniques (scanner thoraco-abdominal et Pet scan)

B- Bilan de l'hôte

L'évaluation de l'état général selon l'indice de l'OMS ou de Karnovsky est fondamentale de même que l'appréciation de l'état nutritionnel (perte de poids, index de masse corporelle IMC, protidémie, albuminémie) est indispensable surtout qu'il s'agit souvent de patients âgés, avec des antécédents alcoolo-tabagiques.

Le bilan du terrain comprend également:

- L'évaluation de la fonction respiratoire (EFR gaz du sang) un abord thoracique étant souvent nécessaire
- Un bilan cardio-vasculaire (ECG, Echo cœur)
- Un bilan hépatique et rénal

VI –Classifications

A- Classification TNM (UICC 2009)

T- Tumeur primitive

Elle est classée à l'aide d'un examen clinique, de l'imagerie, de l'endoscopie (incluant une bronchoscopie) et/ou de l'exploration chirurgicale.

- T0 : Pas de signe de tumeur primitive
- Tis : Carcinome in situ ou dysplasie de haut grade
- T1 : Tumeur envahissant la lamina propria, la muscularis mucosae ou la sous muqueuse
- T1a : La tumeur envahit la lamina propria ou la muscularis mucosae
- T1b : La tumeur envahit la sous-muqueuse
- T2 : Tumeur envahissant la musculeuse
- T3 : Tumeur envahissant l'adventice
- T4 : Tumeur envahissant les structures adjacentes
- T4a : La tumeur envahit la plèvre, le péricarde ou le diaphragme
- T4b : La tumeur envahit d'autres structures adjacentes comme l'aorte, un corps vertébral ou la trachée.

N- Adénopathies régionales

Les ganglions régionaux sont ceux du territoire de l'œsophage incluant les ganglions de l'axe Cœliaque et les ganglions para-œsophagiens du cou, mais pas les ganglions sus-claviculaires.

- NX : Le statut des ganglions régionaux ne peut être évalué
- N0 : Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N1 : Métastases dans 1-2 ganglions lymphatiques régionaux
- N2 : Métastases dans 3-6 ganglions lymphatiques régionaux
- N3 : Métastases dans 7 ganglions régionaux ou plus.

pN0 L'examen histologique d'une pièce opératoire de lymphadénectomie inclura habituellement 6 ganglions lymphatiques ou plus. Si les ganglions ne sont pas atteints, classer pN0 même si le nombre habituel de ganglions n'est pas atteint.

M - Métastases

- M0 : Pas de métastases à distance
- M1 : Présence de métastase(s) à distance

• B- Groupement par stades UICC

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1, T2	N1	M0
Stade IIIA	T4a T3 T1, T2	N0 N1 N2	M0 M0 M0
Stade IIIB	T3	N2	M0
Stade IIIC	T4a T4b Tous T	N1, N2 Tous N N3	M0 M0 M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

C- Classification de Paris des lésions œsophagiennes superficielles

1- Classification morphologique

- Ip : lésion en relief, pédiculée
- Is : lésion en relief, sessile
- IIa : lésion plane légèrement surélevée, la hauteur étant inférieure à la hauteur des cuillers d'une pince à biopsie fermée (2,5 mm)
- IIb : lésion plane non surélevée, repérable par son caractère dyschromique
- IIc : lésion plane légèrement déprimée
- III : lésion creusante

2- Classification histologique

- m1 : intra épithélial (= in situ)
- m2 : atteinte de la lamina propria
- m3 : atteinte de la musculaire muqueuse
- sm1 : atteinte du premier tiers de la sous muqueuse, évalué à 200µ pour les lésions épidermoïdes, à 500µ pour l'adénocarcinome superficiel sur endobrachyoesophage (EBO)
- sm2 : atteinte du 2ème tiers de la sous muqueuse
- sm3 : atteinte du 3ème tiers de la sous muqueuse

Pour les lésions épidermoïdes, la limite pour un risque ganglionnaire quasi nul est m2 inclus.

Pour l'adénocarcinome superficiel sur Barrett, la limite est sm1 inclus.

VII- Traitement

A- But

Pour les stades localisés le but du traitement est d'assurer le contrôle locorégional. Alors que le but du traitement dans les formes localement avancées est d'améliorer la qualité de vie et la symptomatologie.

B- Moyens

1- Chirurgie

a- But

- Curatif : assurer le contrôle locorégional (exérèse de la tumeur et curage ganglionnaire)
- Palliatif : améliorer la qualité de vie (jéjunostomie, gastrostomie)

b- Préparation à la chirurgie

- La préparation des patients qui vont bénéficier d'un geste d'exérèse œsophagienne doit comporter :
  - » L'arrêt de l'intoxication tabagique
  - » Une kinésithérapie respiratoire préopératoire.
  - » Une hygiène buccale et dentaire doit être imposée car les bactéries anaérobies peuvent être une source d'infection médiastinale et de pneumopathie.
  - » Une nutrition parentérale ou mieux entérale en cas de dénutrition (perte de plus de 10% du poids)

c- Techniques

Une chirurgie carcinologique du cancer de l'œsophage doit comprendre une oesophagectomie subtotale avec plastie gastrique avec une marge œsophagienne supérieure de 5 à 8 cm et lymphadénectomie cœliaque et médiastinale comportant au moins 6 ganglions. Il existe plusieurs techniques :

- Intervention de Lewis-Santy : indiquée dans les tumeurs situées sous la bifurcation trachéale (inférieur) ; double voie abdominale et thoracique droite avec anastomose intrathoracique.
- Intervention d'Akiyama : indiquée dans les tumeurs de la moitié supérieure du thorax ; triple voie (abdominale, thoracique droite et cervicale) avec anastomose cervicale de l'estomac.

- Autres techniques :
  - » La pharyngo-laryngectomie associée si la tumeur est située à moins de 2 cm de la bouche œsophagienne
  - » L'oesophagectomie sans thoracotomie en cas d'insuffisance respiratoire.
  - » Mucosectomie : par voie endoscopique est une alternative à la chirurgie en cas de carcinome in situ (Tis ou T1m1) ou micro invasif bien différencié (T1a, T1m2 ou T1m3). la résection doit passer en zone saine avec une marge d'au moins 2 mm autour, la lésion doit être limitée à la muqueuse, bien différenciée sans emboles veineux ou lymphatique à l'étude histologique.

d- Complications

- le taux de complications varie entre 15 à 50% en fonction du terrain, du type d'intervention de l'expérience du chirurgien et de la séquence thérapeutique (traitement néoadjuvant).
- La mortalité postopératoire peut atteindre 2 à 10%.
- Les principales complications sont :
  - » En peropératoire : les plaies trachéales ou bronchiques ou vasculaires.
  - » En postopératoire :

Complications pulmonaires (les plus fréquentes) : pneumopathie, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), encombrements bronchiques, atélectasies, pneumopathies défaillances respiratoires, fistules, paralysies récurrentielles et régurgitations trachéo-bronchiques.

Chylothorax

Les sténoses anastomotiques.

2- Radiothérapie externe

a- But

Elle est réalisée soit dans un but curatif afin d'assurer le contrôle locorégional de la tumeur ou à visée palliative pour améliorer la qualité de vie (douleur, dysphagie)

b- Technique

- **Position/contention :**

Décubitus dorsal bras au-dessus de la tête ou le long du corps pour les tumeurs de l'œsophage cervical.

Contention à l'aide d'un repose genoux, cale pieds, repose bras et masque thermoformé pour les tumeurs cervicales.

- **Acquisition des données anatomiques :**

A l'aide d'un scanner dosimétrique réalisé en position de traitement avec le matériel de contention.

L'acquisition est faite de la mastoïde (tumeurs cervicales ou atteinte sus claviculaire) à L3 en coupes jointives de 3 mm et injection de produit de contraste.

- **Définition des volumes d'intérêt :**
  - » **Volumes cibles :**

Volume tumoral macroscopique (GTV) : comprend la tumeur et les adénopathies mises en évidence sur le scanner, l'écho-endoscopie et le Pet scan.

Volume cible anatomo-clinique (CTV) doit comprendre le GTV avec une marge de 4 à 5 cm dans le sens cranio-caudal et de 1 cm dans l'axe antéro postérieur et latéralement en tenant compte des extensions tumorales.

Volume cible prévisionnel (PTV):

- ♦ PTV1 : correspond au CTV avec une marge de 1cm dans toutes les directions.
- ♦ PTV2 : correspond au GTV avec une marge de 2 cm dans toutes les directions.

Dans les atteintes de l'œsophage cervical, la limite supérieure du CTV ne doit pas dépasser la bouche de l'œsophage.

Dans les atteintes du 1/3 inférieur de l'œsophage, la limite inférieure doit inclure le cardia

- » **Organes à risque et contraintes de dose:**
  - ♦ Moelle épinière : la dose maximale est de 45 Gy en fractionnement classique
  - ♦ Poumon : La dose de 20 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 35% du volume (V20 ≤ 35%) et la dose de 30 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 20% du volume (V30 ≤ 20%).
  - ♦ Cœur : la dose maximale est de 35 Gy dans tout le cœur.
  - ♦ Foie : peut être un organe à risque en cas d'irradiation de l'œsophage inférieur ou des ganglions cœliaques. La dose de 30 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume du foie (V30 ≤ 50%).
- » **Dose – Etalement – Fractionnement :**
  - ♦ En cas d'association radiochimiothérapie concomitante exclusive la dose est de : 50. 4 Gy avec un fractionnement de 1. 8Gy par séance, 5 séances par semaine

PTV1= 45 Gy

PTV2= 5. 4 Gy

- En cas de radiothérapie exclusive la dose est de 60 à 66 Gy.

PTV1= 45 Gy

PTV2= 19. 8 Gy

- En cas de radiochimiothérapie pré-opératoire la dose délivrée est de 40 -45 Gy suivie de la chirurgie 4 à 6 semaines après.

» **Dosimétrie :**

La dosimétrie permet de réaliser un plan de traitement radiothérapie le plus optimal.

L'énergie utilisée est généralement des photons X de 6 à 25 MV.

La balistique choisie doit permettre la meilleur couverture possible du volume prévisionnel (95% < PTV < 107%) tout en respectant les contraintes de

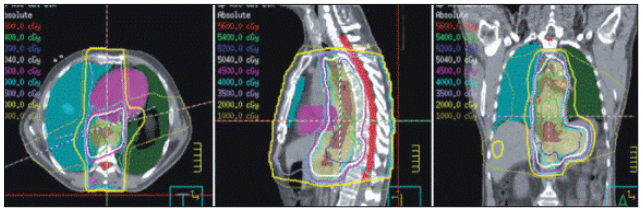


Figure 2 : Exemple d'une dosimétrire d'un cancer de l'œsophage

» **Contrôle de qualité :**

Le bon positionnement du patient est vérifié par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours des trois premières séances du traitement puis de façon hebdomadaire et à chaque modification du plan de traitement.

Le patient est vu en consultation de façon hebdomadaire pendant toute la durée du traitement afin d'évaluer la tolérance et rechercher les complications.

c-Complications

c1- Aigues : Le risque de complication grave est important avec la chimioradiothérapie concomitante

- Mucite : œsophagienne, qui débute généralement après 20 Gy et qui accentue la dysphagie déjà présente.
- Trachéite, pneumopathie aigue.
- Epithélite parfois intense peut se développer vers 30-40 Gy elle est plus marquée en cas d'irradiation des régions cervico-sus-claviculaires.

c2- Tardives

- Sténose œsophagienne : elle est liée à la cicatrisation fibreuse de la paroi œsophagienne. Elle impose en cas de dysphagie trop importante, des dilatations itératives, voire la mise en place d'une prothèse.
- La toxicité pulmonaire tardive avec un risque plus élevé de pneumopathie
- Cardiopathie : par atteinte coronarienne ou myocardique

3- Curiethérapie

a- But

Réalisée dans un but curatif, elle permet de délivrer un complément de dose après la radiothérapie externe.

A visée palliative elle permet d'améliorer la qualité de vie (en cas de sténose œsophagienne).

b- Technique

Source : iridium 192, Cobalt 60 (bas débit ou haut débit)

Volume cible : tumeur initiale en se référant aux données de l'endoscopie initiale avec une marge de 2 cm.

Application :

- introduction du fibroscope et repérage de la lésion par rapport aux arcades dentaires.
- Mise en place de fil guide après franchissement de la lésion, l'applicateur est positionné sur ce fil guide.
- Mise en place d'un repère plombé en fonction de la hauteur de la lésion.
- Mise en place dans l'applicateur d'un tube en plastique qui servira de vecteur à la source de traitement.
- Réalisation de clichés radiologiques orthogonaux ou d'un scanner dosimétrique
- Dosimétrie : le VC doit être couvert par l'isodose 85%
- Dose: 15 à 20 Gy quinze jours après la fin de la radiothérapie externe

4- Chimiothérapie

a- But

Potentialiser l'effet de la radiothérapie par son action radiosensibilisante.

Diminuer le volume tumoral.

Traiter les micrométastases

Palliatif dans les formes localement avancées ou métastatiques.

b- Types

Néoadjuvante : dans les adénocarcinomes.

Concomitante à la radiothérapie.

Palliative : dans les formes métastatiques

c- Molécules et protocoles

- Association radiochimiothérapie : 5 Fluorouracile/ Cisplatine : 5FU en perfusion continu : 800 à 1 000 mg/m²/24 heures J1-J4; Cisplatine : 75 mg/m² J1 (1ère, 5ème, 8ème et 11ème semaine).
- Autres protocoles : (néoadjuvant ou palliatifs)
  - » Paclitaxel et cisplatine/ carboplatine
  - » ECF: Epirubicine, cisplatine et 5 Fluorouracile
  - » EOX: Epirubicine, oxaliplatine et capécitabine
  - » DCF
  - » Irinotecan et cisplatine
  - » FOLFIRI (5 Fluorouracile, Irinotecan)

5- Traitement palliatif

Ils s'adressent à la majorité des patients et ont pour objectifs d'améliorer la qualité de la survie en palliant la dysphagie :

- Dilatations de la sténose par bougies ou ballonnet.
- Photocoagulation par Laser.
- Electrocoagulation plasma argon
- Mise en place d'endoprothèse œsophagienne transtumorale.
- Gastrostomie per cutanée

6- Traitement non spécifique

- Traitement de la douleur selon les paliers de l'OMS.
- Alimentation parentérale ou entérale (apport nutritionnel > 1500 calories/jour).
- Traitement des infections et de l'anémie.

C - Indications

1Cancers superficiels (in situ ou T1m1 ou m2)

- Mucosectomie endoscopique pour les lésions polypoïdes ou planes bien différenciées de moins de 2 ou 3 cm.
- Si sur la pièce de mucosectomie, la lésion est T1m3 ou sm 1, 2, 3 ; Une oesophagectomie est réalisée chez les patients opérables ou une radiochimiothérapie concomitante chez les patients inopérables
- Si la mucosectomie est impossible : Oesophagectomie, radiochimiothérapie ou curiethérapie sont indiquées

2- Cancer de l'œsophage invasif opérable

T1-T2 N0:

- Chirurgie
- Une radiothérapie post-op est indiquée en cas de marge envahie.
- Une chimiothérapie adjuvante est à discuter en cas d'envahissement ganglionnaire.

T1-T2 N1 ou T3 N0:

- Une radiochimiothérapie préopératoire est indiquée suivie d'une chirurgie
- En cas de contre-indication à la Chirurgie: la radiochimiothérapie concomitante sera exclusive

T3 N1; T4 N0, N1:

- Carcinomes épidermoïdes:
  - » Radiochimiothérapie concomitante exclusive
  - » oesophagectomie en l'absence de réponse à radiochimiothérapie
  - » Radiochimiothérapie concomitante puis Chirurgie dans des centres spécialisés
  - » La radiochimiothérapie concomitante est exclusive en cas de cancer de l'œsophage cervical
- Adénocarcinomes:

Chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie.

3- Cancer de l'œsophage inopérable non métastatique

Radiochimiothérapie concomitante exclusive

4- Cancer de l'œsophage métastatique

L'indication de la chimiothérapie sera discutée en fonction de l'état général

- OMS 0-1 : Chimiothérapie palliative
- OMS>2 : traitement symptomatique et soins de support

D- Résultats

La survie à 5ans est de

- Stade 0 : >95%
- Stade I : 50-80%
- Stade IIA : 30-40%
- Stade IIB : 10-30%
- Stade III : 10-15%
- Stade IV : <1%

E - Facteurs pronostiques :

- Stade TNM: Extension pariétale et envahissement ganglionnaire.
- L'invasion lymphatique et vasculaire
- La Qualité de résection +++
- Le Statut du ganglion cœliaque:
- SUV on FDG-TEP après RCT: standardized uptake values
  - » SUV < 4: survie à 18 mois: 77%
  - » SUV ≥ 4: survie à 18 mois : 34%
- La réponse histologique complète:
- Le terrain: Ik, PS, âge et l'intoxication alcoolo-tabagique

IX- Surveillance

A- But

Le but de la surveillance est de rechercher les complications liées au traitement et de détecter les récidives locales ou à distance.

B- Moyens

- Clinique : permet d'évaluer le poids, et de rechercher une dysphagie des adénopathies, une hépatomégalie ou une ascite.
- Examens paracliniques :
  - » Fibroscopie œsogastroduodénale
  - » Scanner thoraco-abdominale +/-cervical
  - » Examen ORL annuel
  - » Fibroscopie bronchique

C- Rythme

Tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis de façon annuelle.

X- Perspectives d'avenir

L'utilisation de nouvelles molécules de chimiothérapie et de la thérapie ciblée.

Amélioration des techniques de radiothérapie.

Conclusion

Malgré le traitement multimodal associant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, le pronostic du cancer de l'œsophage reste sombre.

La fréquence des formes localement avancées, le terrain, la morbidité des traitements limitent les résultats thérapeutiques et exigent un bilan exhaustif avant de proposer un traitement curatif

Références

1- A. Herskovic, K. Martz, M. al-Sarraf, L. Leichman, V et al. ;Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 1992 ; 326:1593-8.

2- AV. Gaast, P. van Hagen, Hulshof M et al: Effect of preoperative concurrent chemotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from a multicenter randomized phase III study. J Clin Oncol 2010; 28(15S), 302 S.

3- C. J. Lightdale; K. G. Kulkarni ; Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer. J Clin Oncol2005;23:4483-9

4- C. Mariette, J. -P. Triboulet ; Traitement du cancer de l'œsophage Management of oesophageal cancer ; EMC-Chirurgie 1 (2004) 643–661

5- J. Boyer, E. Coron ; Endoscopie curative du cancer de l'oesophage : résection ou destuction; Post'U FMC-HGE 2010 : 221-232.

6- JD Urschel, H Vasan.; A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. Am J Surg 2003;185:538-43.

7- Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. J Clin Oncol, 2007; 25, 18S (Suppl. Part I): résumé 4512.
8- Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer : a randomised controlled trial. Lancet 2002 ; 359:1727-33
9- M. Stahl, V. Kataja, J. Oliveira; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimal Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of esophageal; cancer. Ann Oncol 2005;16 Suppl 1:i26-7.
10- M. Van Heijl et al.; Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell cacinoma of the esophagus (CROSS). BMC Surgery 2008 Nov 26;8:21
11- O. Dupuisa, G. Ganema, G. Bérab, Y. Pointreaub, O. Pradierc, P. Martind, X. Mirabele, F. Denisa ; Cancer de l'œsophage ; Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S74–S83
12- P. G. Thirion, S. Michiels, A. Le Maître, J. Tierney, on behalf of the MetaAnalysis of Chemotherapy in Esophagus Cancer Collaborative Group.
13- RK. Wong, RA. Malthaner, L. Zuraw, RB. Rumble.; Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:930-42.
14- R. S. Holmes, MD and T. L. Vaughan MD, MPH; Epidemiology and Pathogenesis of Esophageal Cancer; Seminars in radiation oncology
15- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions : esophagus, stomach, and colon : november 30 to december 1, 2002. Gastrointest Endosc 2003; 58(6 Suppl):S 3-43.
16- Van Westreenen et al.; Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. J Clin Oncol, 2004;22:3805-12.

Cancers de l'estomac

T. El Harroudi, L. Mezouar, Z. Bourhaleb, S. Afqir
Centre d'oncologie d'Oujda

Introduction

L'adénocarcinome de l'estomac est une tumeur dont le centre est à plus de 2 centimètres en dessous de la jonction œso-gastrique. On doit ainsi le distinguer des cancers du cardia.

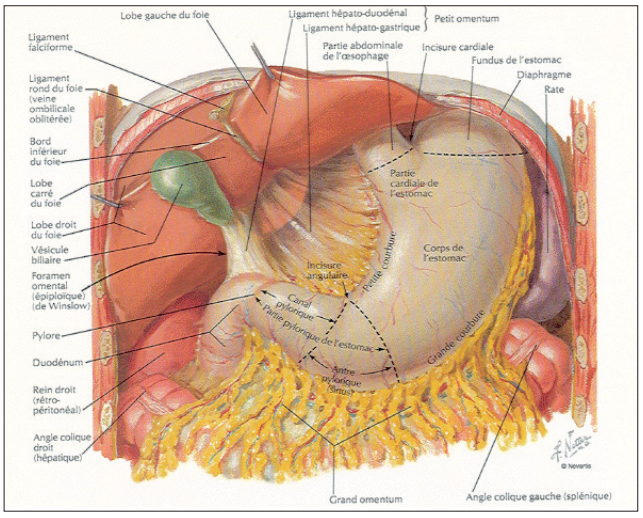
Bien que son incidence soit en diminution, le cancer de l'estomac est le premier cancer digestif. Le diagnostic repose sur l'endoscopie et la biopsie. Le traitement curatif reste l'exérèse chirurgicale. La chimiothérapie péri opératoire pour les tumeurs résécables a permis une amélioration du pronostic qui reste sombre, puisque la survie globale, tous stades confondus, est de 10 à 15% à 5 ans.

Dans ce chapitre il ne sera traité que de l'adénocarcinome de l'estomac qui représente 90% des cancers de l'estomac (les autres types histologiques : tumeur stromale, lymphome, tumeur endocrine sont rares).

I- Rappels anatomiques

A- Siège, Rapports (Figure 1)

L'estomac est un réservoir mobile en forme de «J» situé entre deux points fixes, le cardia, zone de jonction avec l'œsophage abdominal, et le pylore, zone de jonction avec le duodénum. La description la plus simple de l'estomac permet de le diviser en une partie verticale et une partie horizontale. La partie verticale se projette à gauche de la colonne vertébrale. Elle comprend la grosse tubérosité et le corps de l'estomac. La portion horizontale croise la ligne médiane et se dirige vers la droite. L'estomac se prolonge au-delà du pylore par le duodénum. On distingue, sur le plan chirurgical, deux portions du premier duodénum. La première portion n'est pas accolée au pancréas. Elle en est séparée par le prolongement droit de l'arrière cavité des épiploons qui s'étend jusqu'à l'artère gastroduodénale. Cette portion duodénale est intéressée dans la plupart des gastrectomies pour cancer. La description anatomique de l'estomac diffère de sa description physiologique, qui distingue l'antre, qui est une zone acide, et le fundus. La limite de ces deux zones fonctionnelles ne correspond pas à la jonction entre les parties horizontale et verticale de l'estomac.



Figue 1 : Siège et rapports de l'estomac

B- Vascularisation (figure 2)

L'irrigation artérielle de l'estomac provient du tronc cœliaque et se répartit en quatre pédicules, deux au niveau de la petite courbure et deux au niveau de la grande courbure. Ces pédicules se rejoignent au travers d'un riche réseau anastomotique, permettant une suppléance vasculaire en cas d'oblitération ou de ligature d'un des troncs principaux. La description de l'anatomie vasculaire de l'estomac est envisagée sous l'angle topographique, abordant successivement la vascularisation portée par le petit épiploon, le grand épiploon et le ligament gastro-splénique.

1- Vascularisation de la petite courbure

Le petit épiploon forme la limite supérieure droite de l'arrière-cavité des épiploons. Son ouverture permet d'aborder le tronc cœliaque. Celui-ci vascularise le foie, l'estomac, le grand épiploon, la rate et une partie du pancréas. Il naît de la face antérieure de l'aorte au-dessus du bord supérieur du pancréas, a une longueur de 1 à 3 cm et se termine en se divisant en trois branches : l'artère gastrique gauche, l'artère hépatique commune et l'artère splénique.

• **Artère gastrique gauche**

L'artère gastrique gauche naît dans 90% des cas du tronc cœliaque, parfois directement de l'aorte, d'une artère diaphragmatique inférieure, d'un tronc gastro-splénique ou d'un tronc hépatico-gastrique. Elle décrit une crosse qui l'amène le long de la petite courbure à deux travers de doigt sous le cardia. Lors de la réalisation d'une gastrectomie, elle est ligaturée à son origine en cas de pathologie cancéreuse ou au bord de l'estomac en cas de pathologie bénigne. Elle se divise en deux branches, l'une antérieure et l'autre postérieure, qui descendent appliquées le long de la petite courbure. Elles se terminent en s'anastomosant avec les branches terminales de l'artère gastrique droite ou artère pylorique. L'artère gastrique gauche donne plusieurs branches : une artère hépatique inconstante et fonctionnelle dans 30% des cas; des artères cardiooesophagiennes antérieures et postérieures vascularisant le cardia et l'œsophage abdominal.

• **Artère gastrique droite**

L'artère gastrique droite naît habituellement de l'artère hépatique propre, plus rarement des artères hépatique commune, gastroduodénale ou hépatique gauche. Elle rejoint le pylore en donnant une de ses principales branches terminales puis se divise en branches gastriques antérieure et postérieure. Leurs portions terminales s'anastomosent aux terminaisons de l'artère gastrique gauche au niveau de l'angle de l'estomac, jonction des parties verticale et horizontale.

Les artères gastriques droite et gauche constituent ainsi l'arc vasculaire de la petite courbure.

2- Vascularisation de la grande courbure

La grande courbure de l'estomac est bordée par le grand épiploon et le ligament gastro-splénique. Le grand épiploon représente les deux feuillets du péritoine viscéral gastrique. Il s'étale sur le côlon transverse qu'il dépasse largement vers le bas au niveau du corps et de la portion horizontale de l'estomac et constitue le ligament gastro-splénique au niveau de la grosse tubérosité. Le feuillet antérieur du grand épiploon contient une arcade vasculaire composée des vaisseaux gastro-épiploïques droits, gauches et des vaisseaux courts.

• **Artère gastro-épiploïque droite**

L'artère gastro-épiploïque droite naît de la division de l'artère gastroduodénale au bord inférieur du duodénum en artères pancréatico-duodénale inférieure droite et gastro-épiploïque droite. Elle chemine de droite à gauche le long de la grande courbure de l'estomac, dont elle est toujours distante d'environ 1 cm. Sur son trajet, elle donne des branches aux deux faces de l'estomac et à l'épiploon.

• **Artère gastro-épiploïque gauche**

L'artère gastro-épiploïque gauche est une branche de division de l'artère splénique. Elle rejoint la grande courbure de l'estomac à sa partie moyenne, chemine dans le ligament gastro-colique et s'anastomose avec les branches terminales de l'artère gastro-épiploïque droite.

Les artères gastro-épiploïques droite et gauche constituent ainsi l'arc vasculaire de la grande courbure.

• **Vaisseaux courts**

Les vaisseaux courts sont constitués de branches terminales de l'artère splénique. Ils peuvent se détacher du tronc de l'artère splénique ou de ses branches terminales. Au nombre de deux à six, ils cheminent du hile splénique à l'estomac par l'épiploon gastro-splénique. L'un d'eux, plus volumineux, rejoint la face postérieure de l'estomac et se ramifie de la grosse tubérosité au cardia: il s'agit de l'artère gastrique postérieure ou artère cardio-tubérositaire postérieure.

Entre le dernier vaisseau court et l'origine de l'artère gastro-épiploïque gauche existe une fenêtre avasculaire constituée uniquement de deux feuillets péritonéaux. Leur effondrement permet d'entrer dans l'arrière-cavité des épiploons en regard de l'artère splénique.

3- Vascularisation veineuse

Le système veineux est satellite du réseau artériel, avec une veine pour une artère. Le réseau veineux gastrique droit rejoint directement la veine porte. Le réseau veineux gastro-épiploïque droit rejoint la veine colique supérieure droite pour former le tronc veineux gastro-colique (ou tronc de Henle) et se jeter dans la veine mésentérique supérieure avant son abouchement dans la veine porte. Le réseau veineux gastrique gauche rejoint la veine splénique après son passage dans le ligament gastro-splénique où il est satellite du réseau artériel.

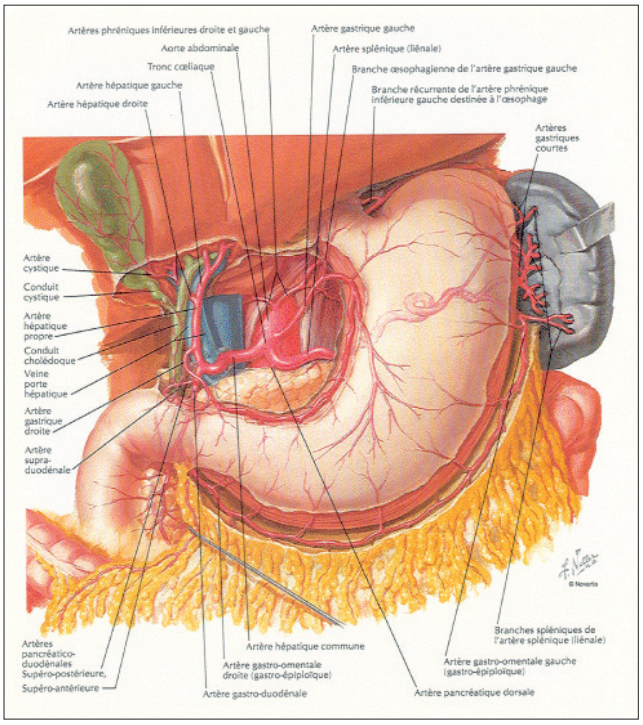


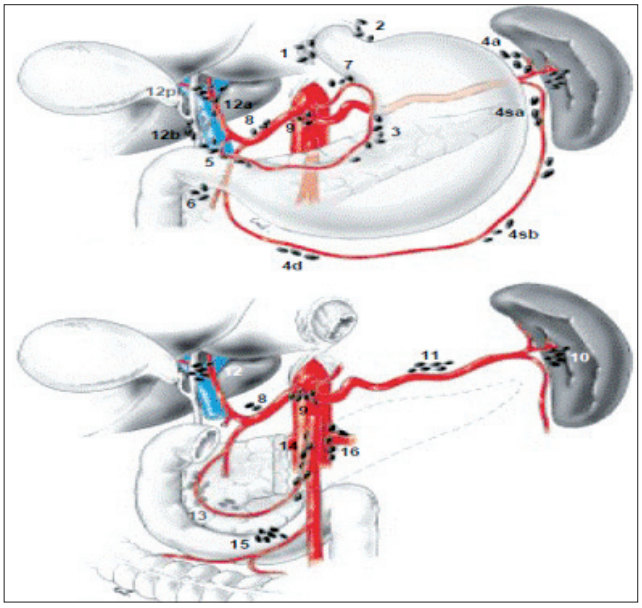
Figure 2 : La vascularisation gastrique

C- Drainage lymphatique

La description actuelle du drainage lymphatique gastrique a une orientation chirurgicale et suit les recommandations de la « Japanese Research Society for Gastric Cancer » (JRSGC) éditée en 1962. Elle représente une description systématique du drainage lymphatique de l'estomac, définissant des groupes d'envahissement ganglionnaire de gravité croissante en fonction de la localisation de la tumeur primitive de l'estomac. Nous décrivons dans ce chapitre les 16 sites de drainage ganglionnaire gastrique tels qu'ils sont définis par la classification de la JRSGC. Elle est adoptée aujourd'hui par la majorité des équipes chirurgicales (figure 3).

La classification des relais ganglionnaires gastriques (tableau I) permet de distinguer les relais locorégionaux (N1 et N2) et les relais métastatiques (N3 et N4). Parmi les relais « régionaux », il est possible de distinguer les relais ganglionnaires « de proximité : N1 », qui sont toujours réséqués lors de la réalisation d'une gastrectomie pour cancer, des relais « distaux : N2 ». Ainsi, les groupes 1, 2, 3 et 4 sont considérés de proximité (N1) pour les cancers du cardia et du corps de l'estomac, et distaux (N2) pour les cancers de l'antre. De la même façon, les groupes 3,4,5 et 6 sont de proximité (N1) pour les tumeurs antrales et distaux (N2) pour les tumeurs du cardia.

Les autres groupes ganglionnaires distaux sont les groupes 7, 8, 9, 10,11 (N2). Enfin, les ganglions à distance situés au-delà de ces limites définissent des atteintes métastatiques lorsqu'ils sont envahis : ce sont les groupes 12,13 (N3) et 15,16 (N4) (tableau I).



1- Para cardial droit	9- Tronc coeliaque
2- Para cardial gauche	10- Hile splénique
3- Petite courbure	11- Artère splénique
4- Grande courbure	12- Artère hépatique propre
5- Supra pylorique	13- Rétro pancréatique
6- Infra pylorique	14- Racine du mésentère
7- Coronaire stomachique	15- Colica média
8- Hépatique commune	16- Para aortique

Figure 3 : Les relais ganglionnaires de l'estomac selon la Classification Japonaise

Tableau I.

Groupe	Localisation de la tumeur primitive			
	CMA	A, AM	MA, M	C, CM, MC
N1	1 2 3 4 5 6	3 4 5 6	3 4 5 6 1	1 2 3 4
N2	7 8 9 10 11	7 8 9 1	2 7 8 9 10 11	5 6 7 8 9 10 11
N3	12 13 14	2 10 11 12 13 14	12 13 14	12 13 14
N4	15 16	15 16	15 16	15 16

Tableau I : Classification des relais ganglionnaires gastriques selon la localisation de la tumeur

II- Epidemiologie

A- Incidence - Fréquence

A l'échelle mondiale, le cancer de l'estomac est le premier cancer digestif chez les deux sexes et la seconde cause de décès par cancer dans le Monde.

L'incidence du cancer de l'estomac est l'objet de grandes variations géographiques. C'est au Japon qu'elle est la plus élevée (100 nouveaux cas/ 100000 habitants/an), suivi de la Chine, de l'Amérique du Sud, de l'Europe de l'Est et du Sud. L'Europe Occidentale et l'Amérique du Nord sont des régions à risque moyen et l'Afrique à risque faible.

On note une baisse très nette de l'incidence de ce cancer dans la plupart des pays depuis 20 ans pour les formes distales; alors que l'incidence des adénocarcinomes du cardia et de la partie toute proximale de l'estomac est stable voire en légère hausse.

Au Maroc, et selon les deux registres régionaux existants, le cancer de l'estomac est le cancer digestif le plus fréquent aussi bien à Casablanca qu'à Rabat avec une incidence standardisée de 7,9/100000 et 11/100. 000 et une fréquence de 29% et 36% respectivement par rapport aux cancers du tube digestif. L'incidence de ce cancer reste cependant plus faible que celle des pays développés et se rapproche de celle des pays du Maghreb.

B- Age- sexe

Le cancer de l'estomac est un cancer du sujet âgé, son âge moyen de survenue étant de 70 ans. Il survient rarement avant l'âge de 40 ans.

Selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca, La moyenne d'âge des malades atteints du cancer de l'estomac est de 58,6 chez les hommes et 55,5 chez les femmes. Selon le Registre des cancers de Rabat, l'âge moyen est plus élevé chez les hommes (61,8 ans) que chez les femmes (51,4 ans) (p=0,055) et l'incidence augmente nettement après 55 ans avec un maximum entre 65-74 ans.

Par ailleurs, l'incidence du cancer de l'estomac est plus élevée chez le sexe masculin. Le sex-ratio homme/ femme est de 1. 5 à Rabat et de 1,51 à Casablanca où le cancer gastrique est le deuxième cancer digestif chez l'homme et la femme après le cancer du rectum. En Europe, le sex-ratio est de 2 à 3 hommes pour une femme.

C- Facteurs de risque

Des facteurs environnementaux, génétiques et un certain nombre d'affections ont été incriminés dans le développement des cancers gastriques.

1- Facteurs exogènes et d'environnement

La responsabilité des facteurs environnementaux est suggérée par l'incidence variable du cancer gastrique à l'intérieur d'un même pays et par des études chez les migrants révélant que dès la deuxième génération, le risque de cancer gastrique se rapproche de celui de la population d'accueil. Parmi les facteurs environnementaux, les facteurs alimentaires jouent un rôle important dans la carcinogenèse gastrique.

a- Facteurs alimentaires

- Facteurs favorisants :
  - » Alimentation riche en sel : Le sel ainsi que les aliments salés, fumés ou frits (alimentation asiatique) sont incriminés dans la genèse des cancers de l'estomac.
  - » Nitrates alimentaires : Les nitrites gastriques proviennent essentiellement des nitrites alimentaires contenus en quantité importante, soit du fait des procédés de fabrication (salaison, fumaison, conserve), soit en raison de la conversion de nitrate en nitrite par les bactéries. Cette dernière réaction ne se produit pas à moins de 2 °C. La quantité de nitrites alimentaires a considérablement diminué dans les pays développés du fait de la modification du stockage des aliments ce qui est une des explications avancées pour expliquer la diminution de l'incidence du cancer de l'estomac dans ces pays
  - » La consommation de viandes rouges favoriserait également la survenue d'un cancer de l'estomac
- Facteurs protecteurs : à l'inverse, une alimentation riche en fruits frais, en légumes crus ou en vitamine C joue un rôle protecteur. Les antioxydants contenus dans ces aliments inhibent les radicaux libres potentiellement carcinogènes.

b- Le tabac et le reflux gastro-œsophagien sont probablement des facteurs de risque important dans les cancers du cardia (RR=4. 2 pour les fumeurs).

c- Le rôle pathogène de l'alcool n'est pas formellement démontré.

2- Facteurs génétiques

La présence de facteurs génétiques influençant le risque individuel de développer un cancer gastrique est suggérée, d'une part par l'existence d'un risque multiplié par 2 ou 3 chez les apparentés au premier degré d'un sujet atteint. Cependant, les cas où une origine génétique peut être suspectée ne représentent que 5% des cancers de l'estomac. La survenue notamment d'un adénocarcinome gastrique avant 40 ans justifie une consultation d'oncogénétique.

La susceptibilité génétique individuelle peut être impliquée à différentes étapes de la carcinogenèse.

a- Oncogène : la perte de fonction de la protéine d'adhésion cellulaire E-cadhérine, liée à des mutations germinales du gène CDH1 de transmission autosomique dominante, provoque l'apparition de cancer gastrique de type diffus avec une très forte pénétrance. Cependant, cette mutation constitutionnelle est rare et ne concernerait que moins de 3% des cancers gastriques. Lorsqu'elle est présente, un conseil génétique et la discussion d'une gastrectomie prophylactique sont nécessaires.

b- Syndrome de Lynch II : L'adénocarcinome gastrique appartient au spectre des cancers du syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer): adénocarcinome du rectum ou du colon qui se transmet de façon autosomique récessive, et qui n'est pas associé à une polypose. On distingue le Type 1 ou isolé et le Type 2 : associé à d'autres adénocarcinomes, comme l'endomètre, l'estomac, la vessie, l'ovaire et les voies biliaires. Les patients atteints de syndrome de Lynch II présentent des mutations sur certains gènes de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ont un risque accru de développer un cancer gastrique (risque relatif de 19).

c- Polypose adénomateuse familiale (PAF) avec mutation du gène APC : à un moindre degré, les patients atteints d'une polypose adénomateuse familiale avec mutation du gène APC ont un risque de transformation maligne des polypes gastriques

d- Apparentés au 1er degré : En cas d'antécédent familial de cancer de l'estomac, le risque de développer un cancer de l'estomac est multiplié par 2 ou 3 pour les apparentés.

3- Conditions pré-néoplasiques

Une grande variété de conditions pathologiques est associée à un risque accru de cancer gastrique. Malgré ces associations, le rôle du dépistage reste controversé.

a- Hélicobacter pylori (HP)

Est un facteur de risque certain de cancer de l'estomac distal (risque multiplié par 2 à 6), en favorisant le développement de la gastrite chronique atrophique par les altérations de la muqueuse qu'il provoque.

L'acquisition d'Hélicobacter pylori pendant l'enfance représente un facteur important. Les individus infectés plus tard au cours de leur existence sont plus à risque de développer des ulcères gastriques que des cancers.

L'éradication d'HP a permis une diminution de l'incidence du cancer de l'estomac distal mais cette éradication ne permet qu'une prévention partielle du cancer gastrique. Le cancer pouvant apparaître des décennies après éradication surtout chez les sujets ayant des lésions ou conditions pré-cancéreuses.

b- Maladie de Biermer

Ou anémie pernicieuse par gastrite chronique atrophique, majore le risque de cancer gastrique (risque multiplié par 2 à 3)

c- Ulcère gastrique

La corrélation entre un ulcère et un cancer est classique (Risque relatif de cancer gastrique est de 1,5 à 2 fois plus élevé) et impose une biopsie systématique lors de sa mise en évidence ; bien que la filiation de l'ulcère vers le cancer n'ait jamais été prouvée avec certitude.

d- Maladie de Ménétrier

Gastrite chronique hypertrophique caractérisée par un épaississement de la muqueuse; dégénérerait dans 10% des cas.

e- Polypes

Les polypes de l'estomac sont le plus fréquemment des polypes hyperplasiques qui comportent une dégénérescence maligne que dans 2% des cas. Les polypes adénomateux, plus rares, sont plus fréquemment le siège d'une dégénérescence surtout si >2cm.

f- Moignon de gastrectomie

Après gastrectomie partielle, une méta-analyse a estimé le risque relatif de développer un cancer sur estomac résiduel de 1,5 après 15ans. Il est majoré si la gastrectomie avait été effectuée pour un

ulcère gastrique. Cet antécédent devient rare avec l'abandon de cette chirurgie.

Le bénéfice d'un dépistage endoscopique systématique des patients ayant un antécédent de gastrectomie n'a cependant pas été démontré.

III- Anatomie pathologique

Les cancers de l'estomac sont, dans environ 90% des cas, des adénocarcinomes développés aux dépens de l'épithélium gastrique.

Les autres tumeurs sont des lymphomes (5%), des tumeurs neuroendocrines (3%) et des tumeurs stromales.

Histologiquement, les adénocarcinomes gastriques sont très polymorphes, les classifications les plus utilisées étant celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de Lauren.

Le cancer superficiel de l'estomac ne dépasse pas la sous-muqueuse. , son bon pronostic impose de bien connaître ses aspects macroscopiques et histologiques.

L'anatomie pathologique joue un rôle important dans la prise en charge des cancers de l'estomac : rôle diagnostique par l'examen des prélèvements biopsiques et rôle pronostique par la détermination du degré d'extension tumorale sur la pièce opératoire. La détermination du stade clinique intervient dans la décision d'éventuels traitements complémentaires.

A- Aspects macroscopiques

60% des cancers siègent dans l'antre, 20% sur la petite courbure verticale et 20% de façon égale sur les faces, la grande courbure et le cardia.

Trois modes de développement sont possibles : bourgeonnement, infiltration ou ulcération. Assez rarement, l'un d'eux prédomine pour réaliser des tumeurs végétantes polypoïdes, des cancers infiltrants comme les linites plastiques, des cancers ulcériformes appelés par certains «ulcères malins » et qui se présentent comme des ulcérations à bord taillé à pic, sans bourrelet net, les plis radiés venant au contact de la perte de substance.

Dans la plupart des cas, les trois aspects macroscopiques sont associés pour donner le cancer en «lobe d'oreille »; c'est une vaste ulcération à fond bourgeonnant creusée dans une masse infiltrante et entourée d'un bourrelet irrégulier.

Les cancers du cardia et de la portion verticale de l'estomac sont le plus souvent végétants polypoïdes; les cancers de l'antre sont souvent en «lobe d'oreille » ou ulcériformes.

B- Aspects microscopiques

D'une façon générale, l'adénocarcinome gastrique est constitué de structures tubulaires, acinaires ou papillaires, tapissées de cellules de type gastrique ou intestinal.

- **Classification de l'OMS :**

Elle propose de classer l'adénocarcinome gastrique en bien, moyennement ou peu différencié. En dehors du degré de différenciation et en fonction de données cytologiques et architecturales, quatre sous-types peuvent être isolés :

» L'adénocarcinome papillaire, composé de saillies épithéliales digitiformes avec axes fibreux;

» L'adénocarcinome tubulé, composé de tubules ramifiés inclus dans un stroma fibreux;

» L'adénocarcinome mucineux (ou colloïde muqueux) dont plus de 50% des cellules apparaissent en petits groupes flottant dans des lacs de mucine; il se présente souvent macroscopiquement comme une «galette » bien limitée;

» L'adénocarcinome à cellules indépendantes en «bague à chaton »; il constitue la forme histologique habituelle de la linite plastique.

En dehors des adénocarcinomes, l'OMS distingue des formes rares : le carcinome adénosquameux ; associant des aspects glandulaires et épidermoïdes et ayant un pronostic plus défavorable que l'adénocarcinome pur ; l'exceptionnel carcinome épidermoïde et le carcinome indifférencié.

- **Classification de Lauren et variante de Mulligan :**

Elle inclut à la fois des critères histologiques et architecturaux et des critères de mode d'extension. Deux formes sont distinguées :

» La forme intestinale (53%) présente la structure d'un adénocarcinome tubulé ou papillaire bien différencié à architecture compacte, bien limité en périphérie;

» La forme diffuse (33%) est surtout faite de cellules indépendantes mucosécrétantes; elle est mal limitée et son pronostic est plus mauvais.

- **Linite plastique :**

Elle représente la forme typique des cancers infiltrants. La paroi gastrique est épaissie (10 à 20mm), cartonnée, rétractée de façon circulaire dans tout l'estomac, le fundus seul ou l'antre; les plis sont effacés ou épaissis par l'infiltration carcinomateuse.

Histologiquement, il s'agit habituellement d'un adénocarcinome à cellules indépendantes en « bague à chaton »; l'infiltration néoplasique épaissit tous les plans de la paroi, dissocie la musculeuse sans la détruire, et s'accompagne d'un stroma scléreux très abondant.

Le pronostic de la linite plastique est très défavorable et dépend de la hauteur de la tumeur et de l'invasion en profondeur de la paroi gastrique.

C- Dissémination

1- Extension locale :

En dehors du cancer superficiel, l'extension transpariétale du carcinome gastrique est précoce.

L'extension régionale se fait aux organes de voisinage (pancréas, côlon, foie, vésicule), ce qui peut poser des problèmes diagnostiques sur l'origine de la tumeur.

L'atteinte d'autres segments du tube digestif est possible par diffusion des cellules par contiguïté le long de la paroi digestive, en particulier l'atteinte de l'œsophage à partir de cancers du cardia et celle du duodénum à partir des cancers de l'antre.

2- Extension lymphatique :

Les ganglions régionaux sont d'abord envahis, dans le territoire de drainage de la tumeur ou de façon plus diffuse. Plus tard, l'extension se fait aux ganglions des chaînes abdominales, parapancréatiques, lomboaortiques, du hile hépatique et périœsophagiennes. L'adénopathie sus-claviculaire gauche de Troisier peut être révélatrice. Les métastases ganglionnaires sont précoces.

3- Extension hématogène :

Les sites préférentiellement atteints étant, par ordre décroissant de fréquence, le foie (particulièrement dans les formes intestinales), les poumons, les surrénales, les ovaires, les os, la thyroïde et la peau.

4- Extension péritonéale :

Les diffusions péritonéales du cancer de l'estomac sont fréquentes. La tumeur ovarienne de Krukenberg peut être précoce, elle est uni- ou bilatérale, l'ovaire étant infiltré par une prolifération généralement constituée de cellules indépendantes en «bague à chaton». Son origine gastrique et sa diffusion par voie péritonéale sont probables, une diffusion par voie sanguine ne peut être exclue.

IV- Diagnostic

A- Diagnostic positif

1- Forme de description : Adénocarcinome antro pylorique

a- Circonstances de découverte

- **Découverte fortuite** à l'occasion d'un examen systématique ou du bilan d'une autre maladie...
- **Les signes fonctionnels :** il s'agit de deux symptômes classiques qui sont la douleur épigastrique et la perte de poids.
  - La douleur abdominale est le plus souvent épigastrique, à type de brûlure ou de pesanteur : elle peut être rythmée par les repas et donc évocatrice d'un ulcère, ou alors constante et atypique. Parfois, il s'agit simplement de dyspepsies (nausées, ballonnements, satiété précoce) peu spécifiques.
  - La perte de poids est fréquente (60 à 80% des cas), et son importance est souvent corrélée à la taille de la tumeur. Elle s'associe à une altération de l'état général, une asthénie, une anorexie.
  - Les autres symptômes sont plus rares.

Ils peuvent être liés à un saignement de la tumeur: celui-ci se manifeste sous forme de melæna, et plus rarement d'hématémèse.

L'anémie microcytaire et sidéropénique est un mode de révélation fréquent.

Devant une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire (dans le cas d'un syndrome paranéoplasique) ;

b- Examen clinique

L'examen clinique est le plus souvent normal.

Une anomalie détectable au cours de l'examen clinique traduit une lésion évoluée ou déjà des métastases à distance.

Il peut s'agir :

- d'une masse épigastrique dure, irrégulière, sensible, plus ou moins fixée;

- de nodules pariétaux de carcinose péritonéale, également retrouvés au toucher rectal;
- d'une ascite néoplasique (matité des flancs, signe du flot);
- d'une hépatomégalie en cas de métastases hépatiques;
- d'un ganglion de Troisier (sus-claviculaire gauche), témoin de métastases lymphatiques à distance.

c- Examens paracliniques pour le diagnostic

- **Endoscopie gastrique :**

Des biopsies dirigées et multiples doivent être réalisées devant toute zone suspecte. On peut y associer un examen cytologique, obtenu par lavage-aspiration ou par brossage.

» L'aspect endoscopique ne pose habituellement pas de problème de diagnostic positif dans les formes invasives végétantes, nodulaires ou ulcéro-végétantes. Les biopsies systématiques et multiples permettent habituellement le diagnostic dans ces formes.

» La forme invasive infiltrante n'est pas toujours facile à repérer dans sa forme localisée. La muqueuse est épaissie, donnant un aspect en marche d'escalier. A un stade plus avancé, l'estomac prend un aspect rigide, indilatable, figé et immobile. Cette forme correspond, en histologie, à la linite gastrique.

» Le cancer superficiel revêt plusieurs aspects, pouvant donner le change à une pathologie bénigne. Il peut s'agir de lésions surélevées, de diagnostic facile, planes ou ulcérées, de diagnostic beaucoup plus difficile car pouvant ressembler à un ulcère bénin. Des biopsies nombreuses et répétées permettront le diagnostic.

» Les biopsies et les mesures de distance de la tumeur par rapport au cardia et au pylore. Au moins 8 biopsies doivent être faites sur les anomalies de relief muqueux et atteindre autant que possible la sous-muqueuse. Les biopsies sont utilisées pour la définition du type histologique, de la différenciation et la classification de Lauren, mais également pour la recherche d'une hyperexpression de HER2 en immunohistochimie. Des biopsies antrales à la recherche d'une infection à Helicobacter pylori sont utiles. Dans la forme linitique les biopsies endoscopiques ont une sensibilité de seulement 50%

- **Transit baryté œso-gastro-duodénal :**

Le transit baryté œso-gastrique n'est plus réalisé en première intention en raison des progrès de l'endoscopie.

» Le cancer gastrique ulcéré se caractérise par une ulcération plus ou moins creusante entourée d'un bourrelet créant un aspect de " niche " ou en "ménisque".

» Dans le cancer gastrique infiltrant, l'estomac est transformé en un tube atone franchi rapidement par la baryte, conséquence de l'incontinence cardiale et pylorique.

» Dans les formes de début, l'image radiologique est celle d'une raideur segmentaire à laquelle s'associent un rétrécissement du segment atteint et une absence de contractions.

2- Formes cliniques

- **Formes topographiques :**

» Cancer du cardia : il se révèle par des signes œsophagiens avec dysphagie basse, régurgitation et éructation douloureuse. Le diagnostic est souvent difficile et tardif. Son extension se fait vers le bas œsophage.

» Cancer antro-pylorique sténosant : c'est la forme la plus fréquente, il se révèle par un syndrome de sténose pylorique posant le diagnostic différentiel avec une sténose d'origine ulcéreuse.

- **Formes Anatomiques ou Linite Plastique :**

Se révèle par une induration muqueuse à la fibroscopie, son diagnostic est surtout radiologique donnant l'aspect d'un estomac tubulisé. Le pronostic est sombre.

B- Diagnostic différentiel

1- Ulcère gastrique bénin

Le diagnostic différentiel principal est l'ulcère gastrique bénin.

Le plus souvent, seule l'absence de cellules suspectes sur les biopsies multiples réalisées au cours de l'endoscopie permet d'écarter le diagnostic de cancer gastrique.

En effet, on connaît la possibilité de cancer ulcériforme, et la dégénérescence possible des ulcères gastriques.

2- Autres tumeurs malignes de l'estomac

Elles sont reconnues sur leur aspect endoscopique et surtout histologique.

• Les lymphomes gastriques peuvent se présenter sous de multiples aspects (associations de plusieurs ulcérations, de plusieurs tumeurs plus ou moins visibles modifiant peu le revêtement superficiel muqueux) et donner de ce fait un aspect de compression extrinsèque.

Une hypertrophie des plis muqueux, parfois monstrueuse, pouvant évoquer une maladie de Ménétrier, ou encore un aspect enraidi, rigide sous la pince, évoquant une linite adénocarcinomateuse, peut également se rencontrer.

• Les carcinoïdes gastriques sont souvent multiples, de petite taille, de couleur rouge, le plus souvent au niveau du fundus, ils surviennent sur une gastrite atrophique avec ou sans anémie de Biermer.

• Les léiomyosarcomes et schwannosarcomes sont des tumeurs solitaires volontiers volumineuses et hémorragiques se développant en « iceberg ».

L'aspect est celui de nodules sous-muqueux, ulcérés au sommet. Les biopsies superficielles sont habituellement négatives.

• Le sarcome de Kaposi se présente sous la forme de plages érythémateuses ou de nodule, unique ou multiple. Une ombilication centrale ou une ulcération est habituelle. Les biopsies peuvent entraîner une hémorragie.

• Les métastases gastriques : l'aspect endoscopique est habituellement celui de nodules sous-muqueux avec ulcère central parfois très creusant.

Ces métastases peuvent être dues à une extension à distance d'un mélanome, d'un cancer du sein, du pancréas, des bronches ou du côlon.

3- Tumeurs des organes de voisinage (pancréas ou plus rarement côlon)

Elles peuvent envahir la lumière gastrique et prendre l'aspect d'un cancer gastrique.

4- Tumeurs bénignes

Les lipomes et les angiomes ne sont pas des lésions précancéreuses à l'inverse de certains polypes qui peuvent dégénérer.

Les léiomyomes et les schwannomes, à développement souvent exogastrique, parfois volumineux, peuvent évoluer vers la malignité.

V- Bilan d'extension et pré-thérapeutique

A- Bilan du Cancer

- **Echoendoscopie :** elle est utile pour évaluer l'extension des lésions sur l'œsophage, le pylore et le duodénum en cas de linite, pour évaluer les tumeurs superficielles afin de déterminer les indications de mucosectomie et pour déterminer l'infiltration pariétale d'une tumeur.
- **Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) :** nécessaire pour le bilan de résécabilité et la recherche de métastases hépatiques et pulmonaires. Ses performances pour préciser l'extension ganglionnaire et pariétale sont inférieures à celles de l'échoendoscopie. La dilatation gastrique à l'eau sensibilise l'examen pour évaluer l'infiltration tumorale pariétale et détecter des adénopathies périgastriques
- **Laparoscopie exploratrice :** elle peut être utile en cas de tumeur volumineuse dont la résécabilité est douteuse sur le scanner, pour diagnostiquer une carcinose péritonéale limitée ou de petites métastases hépatiques périphériques.
- **Echographie abdominale :** non systématique. Elle peut aider à caractériser des images hépatiques dépistées au scanner. Elle peut mettre en évidence des signes directs (nodules) ou indirects (minimes épanchements péritonéaux) de carcinose.
- **IRM :** elle n'est pas indiquée dans le bilan d'extension loco régionale mais peut aider au diagnostic de lésions non caractéristiques au scanner
- **Tomographie par Emission de Positons (TEP) :** sa place dans la prise en charge des adénocarcinomes gastriques n'est pas définie et sa prescription doit être discutée au cas par cas.
- **Marqueurs tumoraux :** aucune étude méthodologiquement correcte n'a été réalisée sur l'utilité du dosage des marqueurs tumoraux. Leur dosage est optionnel lorsqu'ils peuvent être utiles à l'évaluation d'une thérapeutique.

L'ACE peut voir son taux augmenter. Il n'a pas de valeur de spécificité et n'est corrélé ni à la taille ni au stade de la tumeur.

Le CA 19-9 est également peu spécifique des cancers gastriques.

B- Bilan de l'hôte

Il est composé d'une évaluation :

- De l'état général (échelle OMS ou Karnofsky), d'une évaluation onco-gériatrique (si âge > 70 ans).
- Nutritionnelle (pourcentage d'amaigrissement, bilan biologique comportant protidémie et albuminémie). Le statut nutritionnel des malades traités pour cancer gastrique doit être amélioré ou préservé pendant toute la prise en charge. Une alimentation entérale par sonde ou jéjunostomie est préférable à la nutrition parentérale, qui n'est envisageable que dans la période péri-opératoire.
- Cardiologique (ECG, échocardiographie), pulmonaire (EFR) en fonction du terrain et des traitements envisagés (chimiothérapie cardiotoxique)
- De la fonction rénale.

VI- Classification

La classification Tumor-Nodes-Metastases (TNM) des cancers de l'estomac définie par l'Union internationale contre le cancer (UICC) de 2010 est la plus couramment utilisée.

Classification UICC 2010 **(7em Edition)**

TNM :

T :

- Tis : Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria
- T1 : Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel)
- T1a : Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse
- T1b : Tumeur envahissant la sous muqueuse
- T2 : Tumeur étendue à la musculeuse
- T3 : Tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon)
- T4 : Tumeur perforant la séreuse ou envahissant les organes de voisinage
- T4a : Tumeur perforant la séreuse
- T4b : Tumeur envahissant un organe de voisinage (rate, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, retropéritoine)

N :

- N0 : pas d'envahissement ganglionnaire (noter combien de ganglions ont été examinés)
- Nx : ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés
- N1 : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques
- N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques
- N3 : Plus de 6 ganglions régionaux métastatiques
- N3a : 7 à 15 ganglions métastatiques
- N3b : Plus de 15 ganglions métastatiques

M :

- M0 : Pas de Métastase
- M1 : Métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus claviculaires)

Stades/Groupes pronostiques :

- Stade 0 : Tis N0 M0
- Stade IA : T1N0M0
- Stade IB : T1N1M0,T2N0M0
- Stade IIA : T1N2M0 ,T2N1M0 ,T3N0M0
- Stade IIB : T1N3 M0,T2N2M0 ,T3N1M0 ,T4a N0M0
- Stade IIIA : T2N3M0 ,T3N2M0 ,T4aN1M0
- Stade IIIB : T3N3M0 ,T4a N2M0 ,T4b N0, N1M0
- Stade IIIC : T4a N3M0 ,T4b N2, N3 M0
- Stade IV : Tous T, tous N, M1

VII- Traitement

A- But

- Réaliser une exérèse ne laissant en place aucun résidu tumoral (résection de type R0)
- Diminuer le taux de récidive.
- Améliorer la survie.
- Eviter les complications (hémorragie, sténose.....)

B- Moyens

1- Chirurgie

a- Chirurgie curative

La chirurgie carcinologique est le seul traitement éventuellement curatif du cancer de l'estomac. Le geste chirurgical dépend de la localisation de la tumeur et de son extension.

La chirurgie est contre-indiquée si l'exérèse ne peut pas être complète ou si l'état de santé du patient ne permet pas de réaliser cette intervention avec un risque post-opératoire satisfaisant.

- Principe : Gastrectomie (totale ou des 4/5) avec curage ganglionnaire et rétablissement de la continuité (Anatomose gastro-jéjunale ou oeso-jéjunale)
- Voie d'abord : laparotomie médiane. Les exérèses par voie laparoscopique ne peuvent s'envisager que dans le cadre d'études prospectives
- Temps opératoires : L'intervention débute après un dernier bilan lésionnel qui doit confirmer les possibilités d'exérèse. La gastrectomie comprend toujours l'exérèse du grand épiploon. Le premier temps opératoire doit séparer l'épiploon de ses attaches coliques et aborder l'arrière-cavité. La grosse tubérosité est mobilisée par une libération complète de l'épiploon de l'angle colique droit à l'angle colique gauche, laquelle est poursuivie jusqu'au hile splénique. Les temps suivants sont successivement la ligature de l'artère gastro-épiploïque droite à son origine, la ligature de l'artère gastrique droite, puis une libération et une section du duodénum. La dissection du petit épiploon et la ligature de l'artère gastrique gauche terminent le geste avant de réaliser la section de l'estomac.
- Etendue de l'exérèse :
  - » Pour les cancers de l'antre non linitique, une gastrectomie des 4/5 est la référence. La marge de sécurité macroscopique in situ doit être au moins de 5 centimètres
  - » Pour les linites antrales, la gastrectomie totale, avec analyse extemporanée des tranches de section œsophagienne et duodénale, est le traitement de référence. La marge de résection duodénale doit être de 1 centimètre sur pièce fraîche
  - » Pour les cancers proximaux, la gastrectomie totale est préférable à la gastrectomie polaire supérieure
  - » Pour les cancers du corps gastrique, la gastrectomie totale est l'intervention de référence
  - » Pour les cancers envahissant les organes de voisinage, l'exérèse doit être monobloc sans dissection ni rupture de la pièce
- Etendue du curage ganglionnaire :

Si le type d'exérèse gastrique à réaliser est aujourd'hui bien codifié, l'étendue du curage ganglionnaire est encore discutée.

Un curage D1 correspond à l'exérèse du groupe N1, emportant au moins 15 ganglions. Il est recommandé pour les cancers de stade I et pour les patients à risque opératoire élevé

Le curage appelé « D1,5 » (D1+ curage ganglionnaire cœliaque, gastrique gauche, hépatique commune et en cas de gastrectomie proximale splénique sans splénectomie) est recommandé. Il doit emporter au moins 25 ganglions.

L'allongement de la survie par le curage D2 (exérèse du groupe N1 et N2) par rapport au curage D1, suggéré par des études non randomisées, n'est pas démontré.

b- Chirurgie palliative

La chirurgie palliative de l'estomac ne doit être envisagée, en réunion de concertation pluridisciplinaire, que pour les tumeurs symptomatiques (dysphagie, saignement, perforations) chez des malades en bon état général (espérance de vie supérieure à 6 mois). La gastrectomie est préférable à la dérivation quand elle est techniquement possible. Dans les autres cas, les traitements endoscopiques et/ou médicaux doivent être discutés

La résection des métastases hépatiques doit être discutée au cas par cas selon les possibilités techniques, le bilan des lésions, l'état général du malade et uniquement si toutes les métastases sont résécables. Les métastases ovariennes doivent être réséquées si une gastrectomie est réalisée

2- Traitements endoscopiques

a- La mucosectomie endoscopique est un traitement alternatif pour les cancers superficiels respectant la sous muqueuse (Tis, T1a). Après mucosectomie, l'éradication d'Helicobacter pylori diminue significativement le risque de récidive

b- Les traitements endoscopiques palliatifs (prothèses, destruction laser ou Argon) sont possibles sur les formes non opérables.

3- Radiothérapie / radiochimiothérapie concomitante

La radiothérapie des cancers gastriques demeure une irradiation complexe, du fait de la position intra-abdominale de l'estomac et de la proximité de nombreux organes critiques adjacents. Le support nutritionnel des patients devant bénéficier d'une radiothérapie est, de plus, fondamental.

Qu'elle soit pré, post opératoire ou exclusive, la radiothérapie est réalisée suivant des modalités conformationnelles et avec des photons de haute énergie (au moins égale à 10 MV) selon la technique suivante :

- Patient en décubitus dorsal, bras relevés
- Acquisition scannographique des données anatomiques.
- Définition du volume cible anatomo-clinique et des organes à risque.
- Dosimétrie
- Dose : En cas de radio-chimiothérapie concomitante post opératoire : 45 Gy à 50 Gy (1,8 Gy/fraction). Si résidu tumoral ou radiothérapie exclusive : 55 à 60 Gy

a- Radio-chimiothérapie adjuvante

La radiothérapie adjuvante se justifie par la fréquence des récidives locorégionales après chirurgie curative des cancers gastriques, allant jusqu'à 93% pour la série autopsique de l'université du Minnesota.

Ces récidives se retrouvent avant tout au niveau du lit tumoral (25 à 50%) mais aussi au niveau ganglionnaire (8 à 50%) et sur l'anastomose. Ces récidives locorégionales s'accompagnent souvent d'un essaimage péritonéal et de métastases à distance. Cependant, elles restent isolées dans plus d'un tiers des cas.

Comme les résultats de la radiothérapie adjuvante exclusive ont été décevants (amélioration du contrôle local par rapport à la chirurgie seule mais aucune différence de survie n'a été observée), les investigateurs ont tenté d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie en utilisant de façon concomitante la chimiothérapie avec du 5FU en tant que radiosensibilisateur.

Ainsi, une étude américaine multicentrique randomisée (SWOG-9008) a comparé un bras contrôle par chirurgie seule à une chirurgie suivie d'une radio-chimiothérapie selon le protocole Macdonald. Avec un suivi médian de 5 ans, le groupe ayant reçu un traitement adjuvant a bénéficié d'une amélioration de la survie globale à 5 ans de 11,6% (40% versus 28,4% : $p < 0,001$) et de la survie sans récidive à 5 ans (31% versus 25% : $p< 0,01$).

Une chimioradiothérapie postopératoire doit être proposée aux malades n'ayant pas eu, quelle qu'en soit la raison, de chimiothérapie péri-opératoire ou dont le dossier n'a pas été discuté avant la chirurgie :

- S'il s'avère que le curage est D0 et que la tumeur est de stade supérieur à I (T3 et/ou N+) ;
- Si l'envahissement ganglionnaire est N2 ou N3 quel que soit le type de curage réalisé.

b- Radio-chimiothérapie préopératoire

Comme dans beaucoup d'autres localisations, l'association radio-chimiothérapie préopératoire connaît un intérêt croissant, et pourrait permettre d'éviter la morbidité des traitements postopératoires réalisés chez des malades fragilisés, dont l'état nutritionnel postopératoire contre-indiquerait pour certains la radiochimiothérapie adjuvante. Ainsi, de nombreuses études antérieures suggèrent qu'elle est non seulement bien tolérée, mais est également efficace (downstaging tumoral et amélioration de la résécabilité). Toutefois, les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si la radio-chimiothérapie préopératoire est supérieure à la postopératoire et des essais de phase III sont nécessaires pour définir le traitement optimal.

c- Radiothérapie peropératoire

La radiothérapie peropératoire (IORT) permet de n'irradier qu'un volume réduit incluant exclusivement la tumeur ou le lit opératoire et les aires ganglionnaires choisies, en excluant les organes sains adjacents, principal facteur limitant de cette radiothérapie gastrique. Elle permet ainsi de délivrer une très forte dose localisée sans irradier les tissus sains adjacents, principal facteur de limitation de cette irradiation.

Cependant, les difficultés logistiques, les préoccupations des toxicités tardives et l'émergence de nouvelles techniques de radiothérapie sont probablement les raisons pour lesquelles la radiothérapie per-opératoire n'est pas actuellement largement utilisée.

d- Radiothérapie externe exclusive

L'irradiation externe exclusive n'a à présent, que peu de place dans les choix thérapeutiques, essentiellement à but palliatif (hémostatique ou antalgique). Elle vise à apporter une amélioration symptomatique rapide à des patients douloureux (sur adénomégalies cœliaques compressives) ou présentant des troubles hémorragiques, sans possibilités chirurgicales. Elle reste cependant souvent mal tolérée (nausées, vomissements, troubles sub-occlusifs ou diarrhées, etc.) chez ces patients à l'état général altéré et on peut alors lui préférer un traitement médicamenteux.

4- Chimiothérapie

Il existe plusieurs drogues actives en monothérapie dans le cancer gastrique : 5 Fluoro-Uracil (5FU), capécitabine, adriamycine, epirubicine, etoposide, cisplatine, oxaliplatine, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, mitomycine

En polychimiothérapie, il existe différents protocoles associant ces drogues :

- **ECF =** Epirubicine, Cisplatine et 5FU en perfusion continue pendant 20 semaines
  - » Traitement reproduit tous les 21 jours.
- **ECC** = Epirubicine, Cisplatine et Capécitabine
  - » Traitement reproduit tous les 21 jours.
- **EOX** = Epirubicine, Oxaliplatine, et Capécitabine
  - » Traitement reproduit tous les 21 jours.
- **EOF** = Epirubicine, Oxaliplatine, et 5FU
  - » Traitement reproduit tous les 21 jours.
- **DCF** = Docétaxel, Cisplatine, et 5FU
  - » Traitement reproduit tous les 21 jours.
- **Epirubicine-Taxotère (EPITAX)** = Epirubicine, Docétaxel
  - » Traitement reproduit tous les 21 jours.
- **LV5FU2** = Acide folinique, 5FU en bolus, 5FU en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.
  - » Traitement reproduit tous les 14 jours.
- **LV5FU2-Cisplatine** = Cisplatine, Acide folinique, 5FU en bolus, 5FU en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.
  - » Traitement reproduit tous les 14 jours.
- **5FU-Cisplatine** = 5FU en bolus, Cisplatine
  - » Traitement reproduit tous les 28 jours
- **FOLFOX4** = Oxaliplatine + LV5FU2
  - » Traitement reproduit tous les 14 jours.
- **FOLFIRI** = Irinotécan + LV5FU2 simplifié
  - » Traitement reproduit tous les 14 jours.

Historique des protocoles :

Avant 1993, la médiane de survie du cancer de l'estomac métastatique était de 3 à 4 mois avec simplement des soins palliatifs ou BSC (Best supportive care).

Après 1993, plusieurs essais positifs ont comparé des protocoles de polychimiothérapies avec BSC : (tableau)

Par la suite, d'autres essais thérapeutiques ont comparé différents protocoles de chimiothérapies entre eux, à la recherche du protocole le plus efficace et le mieux toléré, ainsi le protocole ECF a montré sa supériorité au FAMTX.

L'ECF étant difficile à utiliser (vue la perfusion continue du 5FU sur 20 semaines), des essais thérapeutiques ont essayé d'optimiser ce protocole pour le rendre au moins aussi efficace et mieux toléré, ainsi on a substitué le 5FU par la capécitabine et le CDDP par l'oxaliplatine dans l'essai REAL 2 qui a comparé les 4 protocoles suivants entre eux : ECF vs EOF vs EOX vs ECX.

Pour ce qui est de l'efficacité, les 4 protocoles étaient équivalents, par contre leurs profils de toxicités étaient différents, l'EOX étant le mieux toléré.

Cet essai a démontré l'équivalence 5FU / Capécitabine et CDDP/Oxaliplatine dans le cancer de l'Estomac.

Tableau : quelques essais positifs montrant l'intérêt de la polychimiothérapie dans le cancer de l'estomac métastatique

	Protocole	Médiane survie	p
Murad Cancer 93	FAMTX Vs BSC	9 3	P=0,001
*Pyrronen Br j cancer*95	FEMTX Vs BSC	12 3	P=0,0005
Glimelus Ann onco 97	ELF/ FUFOL Vs BSC	8 5	P= 0,003

Qu'en est t-il des Taxanes et de l'Irinotecan ?

- **Irinotecan :**

L'Irinotecan a démontré son efficacité en monothérapie

En polychimiothérapie, l'association Irinotecan + 5FU est meilleure en terme de survie et en tolérance par rapport à l'association Irinotecan + Cisplatine

• **Docetaxel :**

Le protocole DCF a montré sa supériorité en termes de survie par rapport au protocole CF dans une étude randomisée.

Il n'a pas eu jusqu'à présent de comparaison entre l'ECF et le DCF.

5- Thérapie ciblée

Depuis la publication en 2010 des résultats de l'Essai TOGA, Le cancer de l'estomac a bénéficié de l'utilisation d'un traitement par un anticorps monoclonal humanisé (Trastuzumab = Herceptine*)

Cet essai randomisé a comparé chez des patients présentant un cancer de l'estomac métastatique avec une surexpression d'HER2 un traitement par chimiothérapie seule (association 5FU + Cisplatine) à un traitement par Bio-chimiothérapie (association 5FU + Cisplatine + Trastuzumab), et il a montré la supériorité de ce dernier en terme de survie avec un profil de toxicité acceptable.

C- Indications thérapeutiques

1- Traitement des formes localisées

Le dossier du malade doit être discuté en RCP avant tout traitement

Pour les formes superficielles, la mucosectomie peut être discutée

La chimiothérapie péri-opératoire doit être proposée à tous les malades de stade supérieur à IA. Elle est devenue ainsi un standard notamment en Europe

La chimiothérapie utilisée peut être faite selon un schéma ECF ou ECX (3 cures avant et 3 cures après la chirurgie) ou 5FU-cisplatine (2 à 3 cures avant et après la chirurgie)

La résection chirurgicale et le curage ganglionnaire doivent être proposés selon les modalités décrites ci dessus.

Une radiochimiothérapie postopératoire doit être proposée aux malades n'ayant pas eu, quelle qu'en soit la raison, de chimiothérapie préopératoire si la tumeur est de stade II ou III et que l'état général et nutritionnel le permet.

Une chimiothérapie post-opératoire à base de 5FU peut être indiquée chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pré-opératoire et ne pouvant supporter de radio-chimiothérapie adjuvante. La durée de la chimiothérapie proposée est de 6 mois.

2- Traitement des formes localement évoluées et métastatiques

a- En première intention

Le choix de la chimiothérapie est fonction de l'âge, de l'état général du patient et du statut HER de la tumeur. Peuvent donc être proposés en première intention:

• Cas des tumeurs avec surexpression de HER2 :

5FU-cisplatine-trastuzumab (ou capécitabine-cisplatine-trastuzumab) si surexpression de HER2 (IHC 3+ / IHC2+ et FISH+ ou SISH+), surveillance de la fraction d'éjection du ventricule gauche par échographie cardiaque tous les 3 mois

• Tumeurs sans hyperexpression de HER2 :

Le schéma de référence est L'ECF (associant épirubicine, cisplatine et 5FU continu). Les protocoles 5FU-cisplatine (FUP), ECC (épirubicine, cisplatine, capécitabine), EOF (épirubicine, eloxatine, 5FU) et EOX (épirubicine, eloxatine, capécitabine), docetaxel et 5FU ou capécitabine et DCF (docetaxel, cisplatine, 5FU) peuvent remplacer le schéma ECF

b- En deuxième ligne

Le principe est de choisir un traitement ne comportant pas les molécules utilisées en première ligne. Les schémas FOLFIRI ou FOLFOX peuvent être proposés éventuellement

La résection des métastases hépatiques et de la tumeur primitive, si elle est en place, doit être discutée au cas par cas en fonction de l'état général et des données de l'imagerie qui doit comporter un scanner spiralé thoraco-abdominal. Elle ne doit être proposée que si :

• 1) les arguments radiologiques permettent d'espérer qu'elle soit complète,

• 2) la maladie métastatique est contrôlée par la chimiothérapie (réponse ou stabilité).

En cas de tumeur primitive symptomatique, le traitement le plus efficace est la gastrectomie. En cas de contre-indication opératoire, on peut proposer la radiothérapie ou le plasma argon pour les hémorragies et les prothèses pour les obstructions.

D- Résultats

Après chirurgie curative, le site de récidive après résection R0 était locorégional dans 20% des cas, péritonéal dans 34% des cas, à distance dans 26% des cas et multiple dans 20% des cas.

Le taux global de survie est de 15 % à 5ans et de 8,5 % à 10 ans. Il passe à plus de 30 % de survie à 5 ans pour les patients opérés et atteint 50 % pour les meilleures séries hospitalières.

E- Facteurs pronostiques

Les facteurs de mauvais pronostic les plus importants sont : l'âge (> 70 ans), la localisation proximale, la présence d'un résidu tumoral macro- (R2) ou microscopique (R1), la découverte de métastases (Survie à 5ans <5%), la présence de ganglions envahis, le ratio ganglions envahis/ nombre total prélevé (> 20%), le degré d'invasion transpariétale (T3-T4), la taille tumorale (> 4 cm) et le type diffus de la classification de Lauren.

La linite gastrique est particulièrement de mauvais pronostic.

Enfin, la présence de cellules néoplasiques ainsi qu'un taux élevé d'ACE dans le liquide de lavage péritonéal sont des éléments prédictifs de la survenue de récidive péritonéale et de mauvais pronostic pour la survie.

VIII- Surveillance

A- But

- Détecter les récidives locales ou à distance.
- Détecter les effets indésirables tardifs liés au traitement.
- Détecter précocement des signes de dénutrition qui peuvent imposer un avis spécialisé.
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Permettre un accompagnement social et une aide à la réinsertion professionnelle lorsque cela est possible pertinent.

B- Moyens/Rythme

Le suivi des patients, traités pour un cancer de l'estomac, est au moins de 5 ans. Ce suivi est clinique et radiologique. Les examens complémentaires sont guidés par les symptômes et dépendent de chaque situation clinique. Il inclut:

- Si gastrectomie totale : Vitamine B12 1mg IM/3 à 12 mois +/- Folates
- Si splénectomie :
  - » Vaccinations Pneumo 23 (si pas réalisées en préopératoire) avec rappel tous les 5 ans, Méningococcique A + C avec rappel tous les 3 ans;
  - » Antibioprophylaxie par Oracilline 1 comprimé à 1M UI matin et soir le plus longtemps possible et au moins 2 ans. Pas d'antibioprophylaxie recommandée pour les malades allergiques aux bêta-lactamines;
  - » Conseils classiques aux splénectomisés (antibioprophylaxie avant soins dentaires, consultation rapide en cas de fièvre, carte de splénectomisé ...);
  - » Un examen clinique tous les 3-6 mois pendant 1-3 ans puis tous les 6 mois jusqu'à la fin de la 5ème année, puis une fois par an, comportant notamment une évaluation nutritionnelle ;
  - » Une échographie abdominale ou une TDM thoraco-abdominopelvienne tous les 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans pendant 2 ans ;
  - » Une endoscopie s'il persiste un moignon gastrique et des lésions pré-néoplasiques associées ou la présence d'Hélicobacter pylori sur les biopsies initiales ;
  - » ULe dosage des marqueurs ACE et CA 19–9 n'a pas d'intérêt dans le suivi.

IX- Perspectives d'avenir

- Développement des programmes de prévention et dépistage basés sur les profils des populations à risque notamment HP, facteurs environnementaux et génétiques ;
- Traitement optimal du cancer de l'estomac. En effet, hormis le cancer de l'estomac précoce, la chirurgie seule n'est pas suffisante. Seule la poursuite des essais thérapeutiques randomisés peuvent confirmer la valeur des traitements complémentaires ;
- Prédiction de la réponse individuelle à la chimiothérapie péri-opératoire dans le cancer de l'estomac pourrait épargner un traitement

inutile et ses effets indésirables aux patients chez qui la chimiothérapie sera un échec ;

- Introduction de nouveaux médicaments : nouvelles drogues de chimiothérapie et de thérapie ciblée ;
- Mise en place d'un vaccin contre Hélicobacter Pylori ;
- Place de la Tomographie par Emission de Positons (TEP) dans la prise en charge des adénocarcinomes gastrique n'est pas encore définie ;
- Développement de marqueurs tumoraux qui pourront être utiles à l'évaluation d'une thérapeutique.

Conclusion

La chirurgie occupe une place centrale dans la prise en charge du cancer de l'estomac, son objectif est d'obtenir une exérèse curative de la lésion gastrique (gastrectomie R0). Pour ce faire, elle doit répondre aux exigences de la chirurgie carcinologique. La résection doit être précédée d'un bilan pré- et peropératoire minutieux de façon à pouvoir adapter la stratégie opératoire à la lésion, tout en offrant au malade un confort de vie optimal par rapport à son pronostic. Mais malgré tout ça la survie à 5 ans ne dépasse pas 15% ; d'où l'intérêt de poursuivre les essais thérapeutiques randomisés pour proposer des traitements complémentaires efficaces.

Références

1- Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca (RCRC) : années 2005-2006-2007 ; Edition 2012.
2- Thésaurus National de Cancérologie Digestive ; Cancer de l'estomac : 2007
3- Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant StomachTumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, et al. JAMA. 2010 May 5;303(17):1729-37
4- Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. Cunningham D et al. N Engl J Med. 2006; 355 (1):11-20.
5- Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. Wagner AD, et al. J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2903-9.
6- Macdonald JS, Smalley SR, et Al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001; 345(10):725-30.
7- Macdonald JS. Gastric cancer--new therapeutic options. N Engl J Med. 2006;355(1):76-7.
8- Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial Yung-Jue Bang, et al. Lancet 2010; 376: 687–97
9- Mutter D et Marescaux J. Gastrectomies pour cancer : principes généraux, anatomie vasculaire, anatomie lymphatique, curages. Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales – Appareil digestif, 40-330-A, 2001.
10- Mutter D et Marescaux J. Gastrectomie pour cancer. Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-330-B, 2001.

Cancers du colon

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

Introduction

Le cancer du colon constitue le troisième cancer touchant autant l'homme que la femme aux Etats Unis. En Europe 250 000 nouveaux cas de cancers du colon sont diagnostiqués chaque année (7). Au Maroc, l'incidence est de 3,77 chez l'homme et 2,64 chez la femme selon le registre des cancers du grand casablanca de 2004. La majorité des cancers du colon sont des adénocarcinomes. D'autres types histologiques plus rares peuvent se voir tel les tumeurs carcinoïdes, les tumeurs stromales et les lymphomes. Le traitement et le pronostic de ces tumeurs rares est diffèrent de celui des adénocarcinomes et ne sera pas traité dans ce chapitre.

La prise en charge du cancer du colon fait appel à une équipe multidisciplinaire de professionnels à savoir le gastro-entérologue, l'anatomo-pathologiste, le chirurgien, le radiologue, l'oncologue, et le stomatothérapeute

I- Rappels anatomiques

A- Siege

La continuité du tube digestif après le grêle s'appelle le côlon, lui-même constitué de plusieurs portions (2). Le côlon est en amont de la jonction recto-sigmoïdienne, située à plus de 15 cm de la marge anale en rectoscopie et au-dessus du corps de la 3ème vertèbre sacrée (de profil au-dessus du promontoire) (5). Il débute dans la fosse iliaque droite et fait le tour de la cavité abdominale, constituant ainsi le cadre colique qui se termine au niveau du rectum. Sa longueur est en moyenne de 150 centimètres, mais elle varie beaucoup d'un individu à l'autre. Il parait utile de décrire séparément les différentes portions du côlon étant donné la présence de différences importantes. Ce sont successivement (1) :

1- La paroi musculaire colique : Elle est plus faible aux endroits où traversent les vaisseaux, ce qui explique que les diverticules coliques se retrouvent, en général, dans le méso-côlon ou alors ils peuvent être associés aux appendices épiploïques.

2- La valvule iléo-coecale : c'est un épaississement localisé de la paroi du grêle au niveau où il pénètre latéralement dans la paroi colique.

3- Le coecum : c'est le premier segment du colon sous forme d'une poche borgne qui se projette plus bas que la valvule iléocæcale, dans la fosse iliaque droite. Ses trois taenias convergent vers la base appendiculaire et c'est à ce niveau que la lumière colique est la plus large. Elle va ensuite en diminuant progressivement de calibre au fur et à mesure qu'on se rapproche du rectum.

4- Le colon ascendant : Longe la paroi abdominale vers le haut et tourne au niveau de l'angle hépatique pour se poursuivre dans le côlon transverse. Il est complètement rétropéritonéal et forme, avec le péritoine pariétal, une gouttière paracolique droite qui va de la fosse iliaque droite à l'hiatus de Winslow

5- Le colon transverse : Il s'étend de l'hypochondre droit à l'hypochondre gauche. Avec le sigmoïde, c'est la seule portion du côlon qui est complètement entourée de péritoine (se sont donc les 2 seules portions du côlon qui ont un méso-côlon). Il est suspendu au duodénum et au pancréas par le méso-côlon transverse. Il est recouvert et fixé par le grand épiploon qui provient de la grande courbure gastrique. Sa longueur est variable et, dans certains cas, il peut descendre jusqu'au pubis.

6- Le colon descendant : Il va de l'angle splénique jusqu'au sigmoïde en suivant la paroi abdominale. Il est rétro-péritonéal dans tout son trajet.

7- Le sigmoïde : Il est en forme de S, mobile, intra-péritonéal et suspendu par son méso-côlon. Sa longueur est assez variable, allant de 15 à 80 centimètres, mais il mesure en moyenne 30 centimètres. Il se continue dans le rectum au niveau du promontoire sacré et cette charnière représente une zone rétrécie. Au niveau du rectum, les taenias s'étalent sur toute la circonférence de la paroi rectale.

Comme la lumière colique est large et la consistance des selles est plutôt liquides au niveau du côlon ascendant, un cancer du caecum donne rarement une occlusion intestinale. Par contre, un cancer sigmoïdien se manifeste surtout par une

occlusion colique étant donné que le calibre de sa lumière est plus petit et que la consistance des selles y est plus ferme. En cas d'occlusion distale sur le côlon et en présence d'une valvule iléo-coecale compétente, il se forme rapidement une anse borgne dans laquelle le chyme intestinal peut pénétrer sans jamais pouvoir sortir. L'augmentation continue de la pression intra-colique amène rapidement sa perforation par gangrène anoxique. Ce phénomène se produit en général au niveau du caecum, car c'est à ce niveau que la lumière colique est la plus large (Loi de Laplace).

B- Rapports anatomiques (1)

Les côlons gauche et droit sont rétro-péritonéaux et en contact direct avec les muscles psoas et iliaques, les nerfs cruraux et abdomino-génitaux de même qu'avec les uretères correspondants**.

** Un cancer colique ou une diverticulite compliquée peuvent atteindre et bloquer les uretères, provoquant ainsi une hydronéphrose du rein correspondant. La proximité des uretères et du côlon est également responsable des lésions urétérales survenant lors d'une chirurgie colique.

Le côlon transverse est accolé à la grande courbure gastrique dans une grande partie de son trajet***. Il peut occasionnellement être assez long pour descendre jusqu'au pubis.

*** Un cancer du côlon transverse envahit l'estomac et vice-versa.

Le sigmoïde est au contact de la vessie, de l'utérus et de ses annexes. Il peut parfois être assez long pour atteindre la fosse iliaque droite et même le creux épigastrique.

C- Projection en surface (1)

Le cadre colique, comme son nom l'indique, fait le tour de la cavité abdominale en suivant ses limites extérieures et supérieures. Le sigmoïde se palpe en principe dans la fosse iliaque gauche, mais peut être occasionnellement assez long pour atteindre la fosse iliaque droite ou le creux épigastrique. Le transverse est, en principe, dans le haut abdomen, mais il peut descendre aussi bas que le pubis.

D- Vascularisation (1)

L'irrigation artérielle se fait par les artères mésentériques supérieure et inférieure, lesquelles sont connectées par l'artère marginale de Drummond, une arcade vasculaire qui longe la paroi colique. Il peut en outre exister une arcade vasculaire à la base du mésocôlon transverse, l'arcade de Riolan. Le caecum et le côlon ascendant sont irrigués par l'artère iléo-colique et le transverse par l'artère colique moyenne. Ces deux vaisseaux sont des branches de la mésentérique supérieure. Le côlon descendant et le sigmoïde sont irrigués, quant à eux, par la mésentérique inférieure qui se subdivise en artères colique gauche et sigmoïdienne. Les veines suivent un trajet parallèle aux artères du même nom. La veine mésentérique inférieure rejoint la veine splénique au bord inférieur du corps du pancréas pour former avec la veine mésentérique supérieure la veine porte.

Note clinique : La double irrigation du côlon lui permet de rester viable même en cas d'occlusion d'une des deux artères mésentériques. Par exemple, on peut ligaturer impunément, dans la plupart des cas, la mésentérique inférieure lors d'une greffe de l'aorte abdominale. La présence des vaisseaux marginaux permet également d'utiliser le côlon comme remplacement oesophagien après avoir pédiculisé le segment colique nécessaire sur la colique moyenne ou la colique gauche par exemple.

E- Innervation (1)

Elle est double, sympathique et parasympathique, comme le reste du tube digestif. Les fibres nerveuses accompagnent les vaisseaux mésentériques supérieurs et inférieurs. Les fibres nerveuses proviennent des plexus pré-aortique et mésentérique supérieur (nerfs splanchniques T10 - T12) pour le côlon droit et la moitié droite du côlon transverse. L'innervation du côlon gauche dépend du plexus mésentérique inférieur ou hypogastrique (ganglions sympathiques lombaires Ll à L3) et des nervi erigentes (parasympathique sacré S2 à S4)*.

* Les douleurs du côlon gauche sont ressenties dans la partie basse de l'abdomen, alors que les douleurs du côlon droit sont perçues dans la région péri-ombilicale.

F- Drainage lymphatique (1)

Les vaisseaux lymphatiques accompagnent les vaisseaux correspondants**.

**Il est nécessaire de réséquer des portions importantes du côlon en cas de résection à visée curative pour des cancers coliques, car on veut enlever en bloc la tumeur et le territoire de drainage lymphatique correspondant.

II- Epidémiologie

A- Incidence

Le cancer colo-rectal est le troisième cancer dans le monde. Le cancer du colon est plus fréquent que le cancer du rectum. Dans les populations à haut risque le ratio est de 2 : 1 alors que dans les populations de faible risque le ratio est de 1. En Europe 250 000 nouveaux cas de cancer du colon sont diagnostiqués chaque année, représentant 9% de l'ensemble des cancers (7).

Au Maroc, l'incidence est de 3,77 chez l'homme et 2,64 chez la femme selon le registre des cancers du grand casablanca de 2004. L'incidence connaît une sensible augmentation avec 4. 8 chez l'homme et 2. 7 chez la femme selon le registre des cancers du grand casablanca de 2005-2007 (14).

B- Variations géographiques

L'incidence augmente avec l'industrialisation et l'urbanisation (7). Elle varie dans un rapport de 1 à 25 dans le monde. Elle est la plus élevée en Amérique du Nord et Nouvelle-Zélande et la plus faible en Inde, Asie et Afrique du Sud. En Europe, elle est plus élevée au Nord qu'au Sud et à l'Ouest qu'à l'Est (2). En général l'incidence a augmenté dans les pays ou le risque global de cancer du colon était bas alors que dans les pays à haut risque l'incidence a connu une stabilisation voir une diminution particulièrement chez les sujets jeunes (7).

C- Age et sexe

Soixante dix pour cent des patients avec cancer du colon ont un âge supérieur à 65 ans et la maladie est rare avant 45 ans (2 par 100 000/an) (7).

Le cancer du colon est plus fréquent chez l'homme avec un sexe ratio de 1. 6 : 39/100 000 chez l'homme et 24/100 000 chez la femme en 2005 (2).

D- Facteurs de risque

1- Facteurs alimentaires

Le cancer colorectal survient le plus souvent de façon sporadique. Il est héréditaire dans seulement 5 à 10% de cas. Des études sur des populations immigrées indiquent que chez les personnes qui se déplacent d'une zone de faible risque (par exemple le Japon) à une zone à haut risque (par exemple les USA), l'incidence augmente rapidement dans la première génération de migrants. Le régime est certainement le facteur exogène le plus important identifié jusqu'ici dans l'étiologie du cancer colorectal. Récemment, le Fond de Cancérologie Mondial et l'Institut américain pour la Cancérologie dans leur rapport sur le régime, l'activité physique et la prévention du cancer ont conclu que le cancer colorectal est surtout évitable par une alimentation adaptée (7).

2- Facteurs non diététiques (7)

Les facteurs non-diététiques établis du cancer du côlon incluent le tabac et l'utilisation chronique des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (NSAIDS).

Fumer a successivement été associé aux grands adénomes colorectaux, qui sont généralement admis comme des précurseurs pour le cancer colique. Une mise à jour des études épidémiologiques a suggéré un modèle temporel compatible avec une période d'induction de trois à quatre décennies entre l'exposition au tabac et le diagnostic de cancer colorectal. Aux USA, un cancer colorectal parmi cinq peut être potentiellement attribuable à l'utilisation de tabac.

Une revue systématique a été conduite pour déterminer l'effet des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (NSAIDS) pour la prévention ou la régression d'adénomes colorectaux et le cancer : trois essais randomisés ont démontré que l'aspirine réduit de façon significative la rechute des polypes adénomateux sporadiques [I, A]. Par contre, pour la polypose adénomateuse familiale, des essais à court terme ont démontré la régression, mais pas l'élimination ou la prévention, de polypes colorectaux.

Des maladies inflammatoires de l'intestin (la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique) augmentent le risque de cancer du côlon : une méta-analyse récente a annoncé un risque accru de développer le cancer du côlon chez les personnes affectées par la maladie de Crohn (le risque relatif : 2. 59 ; intervalle de confiance de 95% 1. 54-4. 36). Une autre revue systématique a établi une relation plus importante entre la rectocolite ulcéro-hémorragique et le cancer colorectal : le risque existe après 10 ans d'évolution de la maladie et il est plus élevé en cas d'atteinte pancolique.

Les patients qui ont eu un cancer colo-rectal ont un risque élevé de développer un deuxième cancer colorectal.

Le syndrome métabolique (l'hypertension artérielle, la circonférence abdominale élevée, l'hyper-

triglycéridémie, bas niveau de cholestérol HDL ou le diabète / hyperglycémie) ont une association modeste, positive avec l'incidence de cancer colorectal parmi les hommes, mais pas parmi les femmes.

L'utilisation d'oestro-progestatif en post-ménopause est associée à une diminution significative de l'incidence du cancer colorectale. Ce bénéfice n'est pas retrouvé avec l'utilisation de l'estrogène seul.

3- Facteurs génétiques

On estime que 10% des CCR surviennent sur une prédisposition génétique.

a- La polypose adénomateuse familiale (FAP syndrome)

Elle est transmise sur le mode autosomique dominant. Elle est responsable de 0,5% des CCR, et se caractérise par l'apparition de centaines, voire de milliers d'adénomes colorectaux après la puberté. La transformation cancéreuse des adénomes survient dans 100% des cas après 50 ans si la pénétrance est complète (forme la plus fréquente) (2). Des manifestations extra-coliques sont présentes chez de nombreux patients tel des polypes gastriques et duodénaux, des tumeurs desmoïdes, des tumeurs thyroïdiennes et cérébrales, des ostéomes, l'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmenté rétinien, des dents surnuméraires et des kystes épidermoïdes, parmi d'autres(3). Elle peut s'associer à des lésions extra-coliques dans le cadre de syndromes :

Syndrome de Gardner : kystes épidermoïdes, tumeurs desmoïdes, ostéomes mandibulaires.

Syndrome de Turcot : tumeur nerveuse ou cérébrale associée (médulloblastome) (2)

Le gène muté (gène APC) est un gène suppresseur localisé sur le bras long du chromosome 5, 5q. Le gène APC intervient à l'état normal dans la dégradation intracellulaire des caténines. Sa mutation entraîne l'accumulation de caténines dans le cytoplasme et le noyau des cellules. Dans le noyau, elles forment un complexe avec le facteur de transcription Tcf qui va activer des gènes de croissance et de prolifération cellulaire (c-Myc par exemple) (2). Les mutations du gène APC sont retrouvées chez > 70% des patients avec FAP classique et chez 25% avec la forme atténuée de FAP. Il y a une corrélation de phénotype et de génotype avec des implications potentielles dans la prise en charge clinique. Dans 30% - 40% des cas, aucune histoire familiale de FAP n'est présente, suggérant ainsi l'origine de novo. Le test génétique devrait concerner l'individu touché. Si la mutation causale est détectée, on peut proposer le diagnostic pré-symptomatique aux membres de la famille à risque (3).

a1- Diagnostic

Le diagnostic clinique de FAP classique est basé sur l'identification de > 100 adénomes colorectaux. La FAP atténuée est caractérisée par la présence d'adénomes moins nombreux et un âge plus tardif au diagnostic de la maladie ; les critères suggérés étant : (i) au moins deux patients avec 10-99 adénomes à un âge > 30 ans ; ou (ii) un patient avec 10-99 adénomes à un âge > 30 ans, un parent du premier degré avec CRC et peu d'adénomes et aucun membre de la famille avec > 100 adénomes avant l'âge de 30 ans (3).

a2- Dépistage (3)

Le dépistage du CRC est justifié par la forte pénétrance de la maladie, puisque pratiquement tous les patients développeront un carcinome à l'âge de 40-50 si le colon est laissé en place. Le test génétique permet d'avoir le meilleur rapport bénéfice/cout du dépistage en concentrant les examens colorectaux chez les porteurs du gène muté. Cependant, quand la mutation causale n'est pas identifiée, tous les membres de la famille à risque devraient bénéficier du dépistage du cancer colorectal.

Dans les familles avec FAP classique, la sigmoïdoscopie souple est une technique adéquate du fait de la distribution presque universelle des adénomes. Cet examen devrait être exécuté tous les 2 ans, commençant à 12-14 ans et être poursuivi à vie chez les porteurs de mutation. Chez les individus à risque issus de famille ou la mutation du gène APC n'a pas été identifiée, la surveillance devrait être réalisée tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 40, tous les 3-5 ans entre 40-50 ans et peut s'arrêter à 50 ans si aucun polype ne s'est développé. Dés que les adénomes sont détectés, la coloscopie devrait être annuelle.

Quand une forme atténuée est soupçonnée, la coloscopie totale est nécessaire. Dans ce contexte, l'examen devrait être réalisé tous les 2 ans jusqu'au diagnostic de la polypose. Le dépistage devrait commencer à 18-20 années et continuer à vie du fait de la pénétrance plus hétérogène de la forme atténuée. Une fois que les adénomes sont détectés, la coloscopie devrait être réalisée de façon annuelle (voir la Surveillance) [III, B].

Le dépistage pour les manifestations extra-coliques devrait commencer quand la FAP est

diagnostiquée ou à 25-30 années, quelque soit la première manifestation de la FAP.

La fibroscopie digestive haute utilisant la vision directe et latérale avec une attention particulière pour la papille devrait être réalisée tous les 5 ans jusqu'à ce que les adénomes soient détectés. Puisque des adénomes gastro-intestinaux peuvent aussi se développer dans le jéjunum et iléon, il a été suggéré que le dépistage se fasse par le lavement baryté à double ou la vidéo-capsule. Le développement de tumeurs desmoïdes est principalement corrélé à une histoire familiale positive et une chirurgie abdominale. Dans ce contexte, l'examen clinique régulier et la TDM abdominale devraient être réalisés. Le dépistage pour les autres manifestations extra-coliques n'est pas justifié du fait de leur fréquence faible et de l'impact clinique limité (3).

a3- Traitement (3)

Le but du traitement colorectal est de prévenir la survenue du CRC et inclut tant la chirurgie que la polypectomie endoscopique. Autant la résection chirurgicale est le standard chez les patients avec FAP classique, autant la polypectomie peut être proposée pour des patients avec une forme atténuée.

La résection chirurgicale inclut tant la colo-protectomie avec anastomose iléo-anale et réservoir que la colectomie totale avec anastomose iléo-rectale. Le choix du type de chirurgie dépend de nombreux facteurs incluant l'âge, la sévérité de la polypose (c'est-à-dire l'atteinte du rectum), le risque de développer des tumeurs desmoïdes et le site de la mutation. Quand une distribution diffuse ou un phénotype sévère est présent, la colo-protectomie totale est proposée. Au contraire, quand les adénomes sont rares ou absents au niveau du rectum et le phénotype familial est peu agressif, y compris les formes atténuées, la colectomie totale avec conservation rectale peut être proposée. Dans ce contexte, la surveillance endoscopique du rectum est obligatoire. Les patients qui ne peuvent se soumettre à cette surveillance endoscopique devraient avoir une colo-protectomie totale [V, D].

Les adénomes duodénaux sont d'habitude réséqués par polypectomie endoscopique. Au stade de Spigelman IV (voir ci-dessous) la duodéno-pancréatectomie peut être proposée [V, D].

Du fait du risque élevé de rechute des tumeurs desmoïdes, la résection chirurgicale devrait être retardée jusqu'à l'apparition de complications. La première ligne de traitement pour les tumeurs volumineuses évolutives intra-abdominales ou pariétales est le sulindac (300 mg), associé habituellement au tamoxifen (40-120 mg) ou le toremifene (180 mg). En cas d'échappement à ce traitement, la chimiothérapie (par exemple doxorubicine et dacarbazine ou méthotrexate et vinblastine) ou la radiothérapie est indiquée [III, C].

a4- Surveillance (3)

Le risque d'adénome et de cancer au niveau du rectum après colectomie et même sur le réservoir après protectomie persiste. Par conséquent, la surveillance endoscopique régulière après la chirurgie est nécessaire pour détecter la rechute d'adénome de façon précoce. Quand la colo-protectomie est réalisée, la surveillance du réservoir peut être répétée tous les 1-2 ans, mais si le rectum est en place l'intervalle entre les examens devrait être réduit à 6-12 mois [V, D].

Pour les patients avec FAP atténué une attitude conservatrice est possible avec résection endoscopique des polypes et une surveillance endoscopique annuelle pour explorer le colon et le rectum [V, D].

La surveillance des manifestations duodénales dépendra de son extension. Pour les stades Spigelman I ou II, l'endoscopie supérieure peut être réalisée tous les 5 à 3 ans, respectivement, tandis que pour les stades plus avancés l'intervalle entre les examens devra être raccourci à 1-2 ans (Spigelman III) ou 6 mois (Spigelman IV) [V, D].

b- Le cancer colique héréditaire sans polypose (HNPCC syndrome)

Il est responsable de 2 à 4% des CCR. Il est transmis sur le mode autosomique dominant. On suspecte la possibilité d'une maladie familiale HNPCC sur les critères d'Amsterdam :

Tableau I : Critères d'Amsterdam II (4)

Tableau I.

Groupe	Localisation de la tumeur primitive			
	CMA	A, AM	MA, M	C, CM, MC
N1	1 2 3 4 5 6	3 4 5 6	3 4 5 6 1	1 2 3 4
N2	7 8 9 10 11	7 8 9 1	2 7 8 9 10 11	5 6 7 8 9 10 11
N3	12 13 14	2 10 11 12 13 14	12 13 14	12 13 14

b1- Génétique

Lors de la réplication normale de l'ADN, une erreur (mismatch) peut survenir. Les gènes de réparation corrigent l'erreur. Si la mutation touche ces gènes, la réparation n'est pas faite et l'anomalie peut s'immortaliser. Les gènes cibles sont K-ras (oncogènes) ou APC ou P53. Le phénotype correspondant à cette anomalie peut être reconnu. Il est dit RER+ (erreur de réplication positive) (2).

Plusieurs gènes dits « gènes de réparation » appelés MMR (mismatch repair gênes) sont concernés avec des mutations au niveau de MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2. Ces altérations entrainent l'instabilité de l'ADN de la tumeur au niveau des microsatellites (MSI) et favorisent des mutations inactivatrices des gènes suppresseurs de tumeur contenant des microsatellites (c'est-à-dire. TGF-βrii et BAX). Les mutations dans les gènes MMR peuvent mener à la perte d'expression de protéines correspondantes et être détectées par techniques immuno-histochimiques (IHC) (3).

En général les porteurs de mutation ont principalement un risque absolu élevé de CRC (30% - 70%) et de cancer endométrial (30% - 60%). D'autres tumeurs extra-coliques observées avec un risque élevé (5% - 15%) sont les tumeurs des voies urinaires, de l'intestin grêle, de l'ovaire, de l'estomac, du pancréas, des voies biliaires, des tumeurs cérébrales et cutanées. Une corrélation de phénotype et de génotype a été observée dans laquelle des porteurs de mutation MLH1 ont un risque plus élevé de CRC du sujet jeune, MSH2 au risque plus élevé de cancers extra-coliques, MSH6 au risque élevé du cancer endométrial et des porteurs de PMS2 ont un risque absolu plus faible de CRC et de cancer endométrial (15%-20%) comparé avec les porteurs des autres mutations (3). La figure 1 montre les mutations retrouvées dans le syndrome de LYNCH.

Le syndrome de Turcot est attribué aux patients avec des mutations de gènes MMR et des tumeurs cérébrales et le syndrome Muir-Torre aux patients avec des tumeurs de glandes cutanées (keratoacanthomes, des adénomes sébacés ou adénocarcinomes) (3).

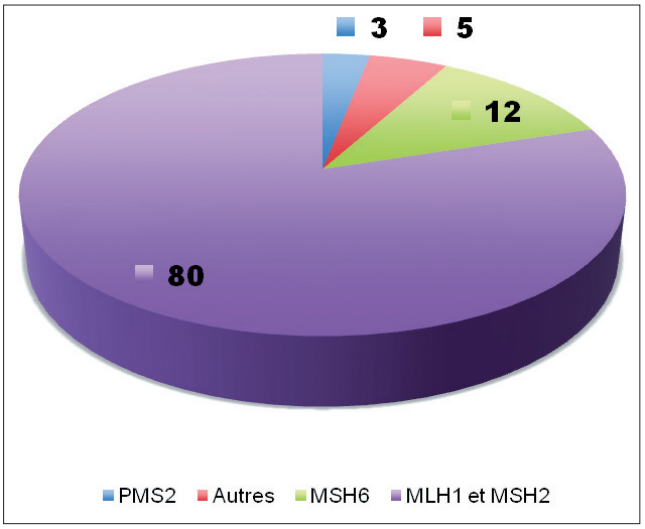


Figure n°1 : Mutations génétiques retrouvées dans le syndrome de Lunch (CRC Familial ESMO (3)

b2- Diagnostic

La recherche de MSI devra être faite sur la tumeur à chaque fois qu'il y a au moins un critère parmi les critères de Bethesda révisés : (4).

Tableau II : Critères de Bethesda révisés (4)

Tableau 5. Critères de Bethesda révisés[14]

1. Patient avec un cancer colorectal < 50 ans ou
2. Patient avec un cancer colorectal synchrone, métachrone ou associé à un autre cancer du spectre HNPCC élargi,[a] indépendamment de l'âge ou
3. Patient avec un cancer colorectal < 60 ans et histologie évoquant la présence d'une instabilité des microsatellites (MSI)[b] ou
4. Patient avec un cancer colorectal avec ≥ 1 parent du premier degré avec un cancer du spectre HNPCC élargi,[a] un de ces cancers diagnostiqué < 50 ans ou
5. Patient avec un cancer colorectal avec ≥ 2 parents du premier ou du deuxième degré avec un cancer du spectre HNPCC élargi[a]

[a] Cancers associés au syndrome HNPCC (spectre élargi) : côlon, rectum, endomètre, intestin grêle, voies urinaires excrétrices (uretère, bassinet), estomac, ovaires, pancréas, voies biliaires, SNC (glioblastome dans le syndrome de Turcot) ; adénomes ou carcinomes des glandes sébacées et kératoacanthomes (syndrome de Muir-Torre).
[b] Infiltration lymphocytaire, réaction inflammatoire de type Crohn, différenciation mucineuse ou présence de cellules de type «bague à chaton».
Remarques :
Parents du premier degré : parents, fratrie, enfants.
Parents du deuxième degré : grand-parents, oncle(s)/tante(s), neveu(x)/nièce(s).

Il est préférable pour identifier ces patients de faire de façon systématique des tests sur les tumeurs. Deux tests sont actuellement :

- Le marquage immuno-histochimique des tumeurs pour les protéines MLH1 et MSH2. L'avantage de cette technique est de reconnaître directement la mutation génétique à analyser puisque l'absence d'expression d'une protéine est suggestive de la mutation génétique qui en est responsable.
- La biologie moléculaire à la recherche d'un phénotype de type MSI.

Ces deux techniques ne sont pas sensibles à 100% mais chacune complète l'autre (3).

b3- Surveillance

La surveillance par colonoscopie tous les 3 ans a permis de réduire l'incidence et la mortalité liée au CRC. Toutefois des cancers de l'intervalle ont été observés. L'ESMO recommande de faire la colonoscopie dès l'âge de 20 à 25 ans et de la répéter tous les 1 à 2 ans (III, C). La surveillance pour le cancer de l'endomètre et de l'ovaire doit être annuelle à partir de 30 à 35 ans. Elle inclut un examen gynécologique, une échographie pelvienne, le dosage du CA125 et le curetage biopsique de l'endomètre [III, C]. La surveillance pour les autres cancers associés au Lynch syndrome dépend des antécédents familiaux et peut inclure la fibroscopie digestive haute, l'échographie abdominale et la cytologie urinaire à partir de 30 à 35 ans tous les 1 à 2 ans [III, C] (3).

b4- Options chirurgicales prophylactiques pour la réduction du risque (3)

- Colectomie prophylactique

Il n'y a aucune donnée pour soutenir la réalisation d'une colectomie prophylactique chez les porteurs sains de mutation et on ne la recommande pas [C].

Hystérectomie prophylactique et salpingo-ovariectomie bilatérale

Une étude rétrospective a montré l'absence de cancers gynécologiques chez les femmes avec syndrome Lynch qui ont subi l'hystérectomie prophylactique et/ou la salpingo-ovariectomie bilatérale, comparée avec 33% et 5% de cancer endométrial et de cancer des ovaires, respectivement, parmi les femmes qui n'avaient pas eu de chirurgie [III]. La chirurgie gynécologique prophylactique pourrait être une option chez les porteurs sains féminins dés l'âge de 35 et après avoir eu des enfants [C] (3).

- Chirurgie colorectale

Dans le syndrome de Lynch il y a un risque accru de CRC synchrone et métachrone. Un risque de 16% de développer un second CRC après 10 ans de suivi a été rapporté. Donc, la nécessité de la surveillance intensive après la chirurgie contre l'option de colectomie subtotale devrait être discuté au moment du diagnostic d'un CRC, particulièrement chez les sujets jeunes [C] (3).

c- MUTYH Associeted polyposis (3)

MUTYH-ASSOCIÉ polyposis est transmise sous forme autosomique récessive avec une forte pénétrance. Cliniquement, elle ressemble à la forme atténuée du syndrome FAP, avec un âge moyen de début autour du milieu des années 50, souvent < 100 adénomes et, par conséquent, la prise en charge des patients est pareille que la FAP.

c1- Génétique

La mutation bi-allélique dans le gène MUTYH (autrefois connu sous le nom de MYH) est responsable de cette polypose. Les mutations sont trouvées chez 25% - 30% des patients avec 10-100 adénomes et chez 5% - 30% des patients avec > 100 adénomes.

Dans des populations Caucasiennes, plus de 80% des mutations correspondent au G382D et Y165C missense. Le test génétique devrait intéresser l'individu atteint. Si la mutation causale est détectée, le diagnostic pré-symptomatique peut être élargi sans danger aux membres de la famille (c'est-à-dire les enfants de mêmes parents) du fait de la nature récessive de la maladie.

c2- Dépistage

Du fait de la similitude avec la FAP atténuée, les individus devraient bénéficier de la colonoscopie totale tous les 2 ans, commençant à 18-20 ans et se poursuivre à vie. Le test génétique permet un bon rapport bénéfice/cout pour le dépistage en concentrant les examens colorectaux seulement sur les porteurs de la mutation. Cependant, quand la mutation causale n'est pas identifiée, tous les membres de la famille à risque devraient subir le dépistage colorectal [III, B].

Bien que moins fréquents que dans la FAP, les patients avec la MYTH peuvent développer des manifestations extra-coliques, c'est-à-dire des adénomes duodénaux. On recommande la fibroscopie digestive haute tous les 5 ans [V, D].

c3- Traitement

La prise en charge thérapeutique des lésions colorectales est pareille que celle proposée pour les patients avec FAP atténuée. On peut proposer la polypectomie endoscopique chez un nombre réduit de patients. Cependant, quand l'étendue des polypes excède le nombre qui pourrait être enlevé sans risque par l'endoscopie, on devrait proposer la colectomie totale [V, D]. Les adénomes duodénaux sont d'habitude reséqués par polypectomie endoscopique. Cependant, quand la maladie correspond au stade IV de Spigelman (voir ci-dessous) la duodéno-pancréatectomie peut être proposée [V, D].

c4- Surveillance

Après la colectomie totale, on recommande la surveillance endoscopique régulière du rectum tous les 6-12 mois. Chez les patients qui ont eu un traitement conservateur avec polypectomie endoscopique, la surveillance est assurée par la colonoscopie annuelle [V, D].

La surveillance des manifestations duodénales dépendra de l'étendue de son atteinte. Quand la maladie correspond au stade de Spigelman I ou II, l'endoscopie supérieure peut être exécutée tous les 5 ou 3 ans, respectivement, tandis que pour les formes avancées l'intervalle entre les contrôles endoscopiques devrait être raccourci.

d- Cancer colo-rectal sporadique (2)

La cancérogénèse est due à l'accumulation de mutations successives dans le temps apparaissant dans les cellules intestinales (mutation somatique), selon le schéma suivant (cf. Figure n°2). Les mutations intéressent à la fois des oncogènes et des gènes suppresseurs.

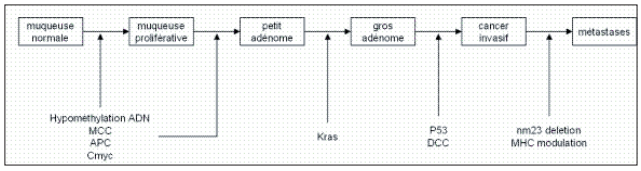


Figure n° 2 – Les mutations génétiques à l'origine du CCR

E- Dépistage (8)

L'identification du polype adénomateux connu comme lésion précancéreuse et l'excellente survie associée au traitement à ce stade fait du cancer colorectal un candidat idéal au dépistage. Le but majeur est de détecter 90% des cas sporadiques de cancer, dont la plupart touche les personnes au-dessus de l'âge de 50 ans. Jusqu'ici deux stratégies ont été disponibles : analyse de sang occulte au niveau des selles (faecal occult blood test : FOBT) et l'endoscopie. Trois essais randomisés ont démontré que le dépistage par FOBT a permis de réduire la mortalité par cancer colorectal jusqu'à 25% chez la population étudiée et ce avec une participation à au moins un passage du dépistage (IA). Devant ces résultats, le Comité Consultatif de la Prévention du Cancer dans l'Union européenne a suggéré que si les programmes de dépistage pour le cancer colorectal sont mis en oeuvre ils devraient utiliser le FOBT, tandis que la coloscopie devrait être réservée pour explorer les cas avec FOBT positif. On devrait proposer le dépistage aux hommes et femmes âgés de 50 ans et plus jusqu'à l'âge de 74 ans (A). Le FOBT devrait être organisé dans le cadre d'un programme de dépistage de masse et il devrait être répète tous les 1 à 2 ans.

III- Anatomie pathologique

A- Macroscopie (8)

A l'endoscopie le cancer siège de façon variable au niveau des différents segments du colon (cf. tableau III) :

Tableau III : répartition du cancer dans les segments du colon.

Siège	Pourcentage
Recto-sigmoïde	50 %
Caecum	15 %
Colon ascendant et angle colique droit	15 %
Colon descendant et angle colique gauche	13 %
Colon transverse	8 %

Dans 2 à 5 % des cas, il existe une seconde localisation colique. La taille moyenne de la tumeur est de 50 mm. L'aspect macroscopique est variable : ulcéro-infiltrant, ulcéro-végétant avec un gros bourrelet tumoral en périphérie, végétant pur rare, linite colique. Cet aspect peut être influencé par le siège étant donné que le diamètre colon est variable (large au niveau du coecum, réduit au niveau du sigmoïde). Sur le colon droit la tumeur est volumineuse, bourgeonnante et peu ulcérée. Sur le colon transverse, descendant et sigmoïde, elle est

circonférentielle en virole, sténosante peu végétante mais très infiltrante (8)

B- Microscopie (2)

Dans 95% des cas, la tumeur primitive est un adénocarcinome né des glandes intestinales, et dans 80% des cas, l'adénocarcinome survient sur un polype préexistant (adénome)

1- De l'adénome vers le cancer (2)

a- L'adénome

C'est une tumeur épithéliale bénigne dysplasique. Le risque de transformation cancéreuse de l'adénome augmente avec sa taille : 0,5% si inférieure à 1 cm; 5% entre 1 et 2 cm; 30% si supérieure à 2 cm. Vingt cinq à 30% des adénomes se transforment en cancer.

b- Le cancer in-situ

Lorsque la prolifération cellulaire dépasse la membrane basale et envahit la muqueuse, le cancer est dit in situ (par opposition aux autres épithéliums dans l'organisme humain), car il n'y a pas de lymphatiques dans la muqueuse donc pas de risque métastatique.

c- Le cancer invasif

Lorsque les cellules tumorales dépassent la musculaire muqueuse et envahissent la sous-muqueuse (présence de canaux lymphatiques), le cancer est dit invasif.

2- Types histologiques et grading pour les adénocarcinomes

Ils suivent les recommandations de l'OMS (cf. Tableau IV). Les tumeurs G1 sont bien différenciées, les G2 modérément, les G3 peu et les G4 sont indifférenciées (cf. tableau IV).

Tableau IV : Types histologiques et grades

Type histologique	Grade
Adénocarcinome	1 à 3
Adénocarcinome mucineux (mucine > 50% extracellulaire)	1 à 3
Carcinome à cellules en bague à chaton	3
Carcinome indifférencié	4

C- Modalités d'extension (2)

1- Evolution morphologique intraluminale

Le cancer est d'abord de type végétant puis en grossissant et du fait des traumatismes répétés, il perd sa partie centrale et devient ulcéré. Enfin, il progresse en profondeur et devient infiltrant.

2- Extension tumorale locale

a- Extension circonférentielle

Par épithéliotropisme (en surface) et par voie lymphatique, à cheminement circulaire, le cancer s'étend circonférentiellement pour réaliser à l'extrême une forme sténosante dont la complication clinique est l'occlusion.

b- Extension en profondeur

Depuis la surface épithéliale, le cancer infiltre progressivement la paroi digestive puis la séreuse (sauf au niveau du rectum où il n'y en a pas), puis l'atmosphère péricolique ou périrectale et les organes adjacents. Cette extension suit la direction d'un rayon (le centre de la roue étant le centre de la lumière digestive). Elle est dite extension radiaire.

c- Extension longitudinale

Dans la paroi digestive, l'extension microscopique déborde rarement de plus de 1 cm la tumeur macroscopique en amont et en aval. A l'extérieur de la paroi digestive, en particulier dans la graisse péri-rectale, elle peut dépasser 2 cm en aval et plus surtout en cas de cancer peu différencié.

d- Extension extra-digestive

Peut être continue ou discontinue de façon embolique dans la graisse péri-digestive, en empruntant les lymphatiques, les veines ou les espaces périnerveux.

3- Extension ganglionnaire

Elle est ordonnée. Dans moins de 3% des cas, les cellules sautent un relais ganglionnaire. Le risque d'extension ganglionnaire augmente avec le degré d'infiltration tumorale en profondeur et avec le grade tumoral (cf. Tableau V).

Tableau V : Risque d'extension ganglionnaire (%)

Invasion	Base grade	Hat grade
Sous-muqueuse	3	17
Musculeuse	20	40
Séreuse	26	80

4- Extension à distance

a- Péritonéale

Les tumeurs coliques ou rectales sus-péritonéales peuvent métastaser au péritoine lorsqu'elles ont franchi la séreuse péritonéale, soit de façon contiguë, soit de façon discontiguë, à distance dans la grande cavité abdominale.

b- Hépatique

Les cellules tumorales empruntent les veines de drainage qui pour l'essentiel se drainent dans la veine porte. Elles peuvent s'arrêter, se développer dans le foie et donner des métastases.

c- Pulmonaire

Les cellules y arrivent en empruntant la veine cave inférieure, après avoir franchi le filtre hépatique.

IV- Diagnostic

A- Diagnostic positif (11)

1- Forme de description : cancer du colon droit

Ils siègent de la valvule iléo-caecale au tiers droit du transverse.

a- Caractères anatomiques

Ce cancer, qui intéresse la portion du cadre colique dont le calibre est le plus large, est parmi les plus latents, avec un faible risque d'occlusion, et une infection fréquente. Les tumeurs basses caecales sont le plus souvent bourgeonnantes, alors que les tumeurs proches de l'angle droit sont plus volontiers rétractiles et squirreuses.

b- Caractères cliniques

Parmi les signes révélateurs, les douleurs et surtout l'anémie hypochrome sont classiques La palpation permet assez souvent de mettre en évidence la tumeur sur ce segment colique qui est assez superficiel et bien accessible. Dans certains cas le diagnostic différentiel est relativement difficile car le tableau clinique peut faire évoquer :

- Une appendicite pseudo-tumorale, dont les explorations para cliniques nécessiteraient beaucoup de prudence, et en présence de laquelle une opacification radiologique sous faible pression aux hydrosolubles mettrait en évidence une compression extrinsèque du caecum avec plissement muqueux intact. Elle est le plus souvent en cause chez le sujet âgé.
- Une pseudotumeur inflammatoire compliquant une maladie de Crohn iléo-caecale à un âge souvent plus précoce, avec des antécédents cliniques évocateurs.
- Une tuberculose iléo-caecale, exceptionnelle actuellement.

c- Caractères évolutifs

Les complications aigues émaillent l'évolution et peuvent être révélatrices. Elles sont dominées par l'infection, soit générale, soit locale avec abcès péri néoplasique. L'occlusion aiguë est à ce niveau beaucoup plus rare. La péritonite aiguë est exceptionnelle, soit par perforation tumorale soit par perforation diastatique caecale en amont d'une tumeur sténosante. Les formes les plus évoluées qui franchissent la séreuse colique peuvent envahir la paroi abdominale, et au niveau de l'angle droit comprimer et infiltrer le deuxième duodénum.

2- Formes cliniques

a- Cancer du colon transverse

a1- Caractères anatomiques

Leur description macroscopique et microscopique sont comparables à celles des segments coliques adjacents. Par contre leur propagation lymphatique est particulière et de mauvais pronostic. L'envahissement ganglionnaire peut se faire vers l'origine des 2 axes vasculaires mésentérique supérieur et mésentérique inférieur, et atteint précocement les ganglions rétro pancréatiques, inaccessibles à une exérèse chirurgicale curative.

a2- Caractères cliniques

Le cancer du colon transverse se caractérise par la fréquence de la symptomatologie d'emprunt souvent trompeuse : crises coliques, troubles du transit, distension caecale, ballonnements, palpation d'une tumeur épigastrique, ou tout autre signe pouvant orienter vers une affection gastrique, biliaire ou pancréatique.

a3- Caractères évolutifs

Ils n'ont pas de particularité par rapport aux autres localisations coliques, hormis dans les formes très évoluées où il existe un risque de survenue de fistule gastro-colique avec diarrhée profuse, vomissements fécaloïdes, et cachexie sévère, devant lesquelles les possibilités thérapeutiques restent palliatives.

b- Colon gauche

b1- Caractères anatomiques

Ils sont rapidement sténosants avec symptomatologie occlusive. Très lymphophiles, ils essaiment vers l'origine de l'artère mésentérique inférieure qui doit être liée à sa naissance devant l'aorte, lorsque l'exérèse chirurgicale se veut curative, permettant un curage ganglionnaire complet de l'axe mésentérique inférieur. Le cancer de l'angle colique gauche se caractérise par la précocité et la fréquence de la propagation lymphatique rétro-pancréatique.

b2- Caractères cliniques

Quelques particularités sont propres à certaines localisations :

- Symptomatologie d'emprunt sus mésocolique des cancers de l'angle gauche.
- Occlusion révélatrice des cancers du colon descendant
- Epreintes et faux besoins des localisations recto-sigmoïdiennes.

La palpation abdominale peut localiser une tumeur évoluée du colon descendant ou du sigmoïde. Le toucher rectal peut percevoir dans le cul de sac de Douglas, par l'intermédiaire de la paroi rectale antérieure, une tumeur sigmoïdienne prolabée dans le pelvis.

- Le diagnostic différentiel, devant une sténose radiologique sigmoïdienne peut faire évoquer :
  - » Une sigmoïdite diverticulaire, qui, typiquement se différencie par :
  - » La longueur plus étendue de la sténose
  - » Son caractère centré
  - » Son raccordement progressif avec le colon sain
  - » La conservation du relief muqueux
  - » La présence de diverticules.

Mais une diverticulose peut être présente à proximité d'un cancer sigmoïdien, et il existe des formes pseudo-tumorales de la sigmoïdite qui rendent le diagnostic différentiel parfois difficile.

- Une colite ischémique
- Une maladie de Crohn colique
- Une sténose radique, dans un contexte bien particulier avec antécédents évocateurs.

b3- Caractères évolutifs

L'occlusion aiguë est la complication la plus fréquente parfois révélatrice, et le lavement baryté effectué en urgence signe le diagnostic

L'infection est habituelle, mais la survenue d'un abcès péri-néoplasique est moins fréquente qu'à droite.

La fistule colo-vésicale, plus rare qu'au cours de l'évolution des sigmoïdites, peut résulter de la propagation d'un cancer sigmoïdien.

3- Examens complémentaires (10)

a- Colonoscopie

Le diagnostic positif repose sur l'examen microscopique d'un prélèvement de tumeur : la biopsie. Elle est effectuée au cours de la coloscopie. La colonoscopie (ou coloscopie) est l'examen de référence : une sonde (long flexible enrobé de plastique) est insérée par l'anus puis glissée peu à peu dans l'intestin, le plus souvent au cours d'une anesthésie générale. Elle permet d'observer la muqueuse de l'anus jusqu'à la jonction iléo-colique, au niveau du cæcum et de l'appendice iléo-cæcal, et de faire des prélèvements. Si l'on constate un polype, celui-ci est enlevé entièrement et sera analysé au laboratoire par histologie, et son exérèse diminue beaucoup le risque de cancer (voir ci-dessous le paragraphe Prévention). La sigmoïdoscopie, un examen plus rapide et moins complet, utilise une courte sonde semi-rigide qui permet l'exploration du rectum et du côlon sigmoïde, mais pas du reste du côlon. Le tissu des prélèvements est inclus dans un bloc de paraffine pour en extraire des coupes fines de quelques micromètres. Après coloration, ces coupes sont examinées au microscope par un médecin spécialisé en anatomo-pathologie (ou histologie). Cet examen permet de classer le prélèvement suivant la forme de la tumeur et le type des cellules.

b- Colo-scanner

Aujourd'hui le diagnostic en imagerie repose sur l'utilisation de la tomodensitométrie ou scanner en s'aidant d'une technique de distension colique. Cette technique particulière justifie le terme spécifique de coloscanner. La distension peut se faire avec un lavement à l'eau ou avec une insufflation gazeuse.

Dans le premier cas de lavement à l'eau on parle de coloscanner à l'eau. Son indication est essentiellement le diagnostic d'un cancer colorectal et il est proposé en alternative à la coloscopie devant des symptômes évoquant un cancer colique, en particulier chez les sujets âgés ou fragiles pour

lesquels il est préférable de se dispenser d'une anesthésie générale en première intention. Cette technique permet de faire le diagnostic du cancer et le bilan complet de recherche d'une métastase, en particulier hépatique ou pulmonaire.

La deuxième technique dite de coloscanner avec coloscopie virtuelle obtenue par distension gazeuse, de préférence par du gaz carbonique, est maintenant une alternative performante à la coloscopie pour le diagnostic non seulement des cancers mais aussi pour celui des lésions précancéreuses, les adénomes. Cette méthode d'exploration en plein essor impose une préparation colique préalable sur 48 heures, assez similaire à celle de la coloscopie. Le scanner se fait en externe sans injection de produit de contraste et avec une irradiation très faible, jusqu'à 10 fois inférieure à celle d'un scanner abdominal habituel. Avec un contrôle précis, en temps réel, de la pression d'insufflation les risques de perforation sont quasi-inexistants et en tout cas très inférieurs à ceux de la coloscopie. Un radiologue formé à cette technique peut atteindre un taux de détection, des lésions significatives, supérieur à celui obtenu par une coloscopie car certaines lésions, en particulier derrière les plis, peuvent être manquées en coloscopie. Le coloscanner ne permet pas la résection d'un polype mais il a été montré, sur des grandes séries de patients, que l'on pouvait, en commençant par le scanner, réduire de 90 % le nombre de coloscopies nécessaires. Pour l'instant, en France, la coloscopie reste l'examen proposé en première intention en cas de dépistage chez un patient à risque élevé. Le coloscanner est donc actuellement indiqué pour les patients qui n'ont pas pu avoir une coloscopie complète ou qui devraient en avoir une mais qui refusent sa réalisation. Le coloscanner est aussi préféré si le patient est considéré comme fragile, car le coloscanner ne nécessite pas d'anesthésie générale.

c- Lavement baryté

La radiographie après lavement au sulfate de baryum est appelée couramment lavement baryté. Elle utilise Le baryum, très lourd, est opaque aux rayons X. Cette technique est nettement moins performante que le coloscanner et va progressivement disparaitre dans cette indication.

B- Diagnostic différentiel (11)

Pour le cancer du colon droit

- Une appendicite pseudo-tumorale
- Une tuberculose iléo-caecale

Pour le cancer du colon gauche

Une sigmoïdite diverticulaire (cf. cancer colon gauche)

- Une colite ischémique
- Une maladie de Crohn colique
- Une sténose radique, dans un contexte bien particulier avec antécédents

V- Bilan pré-thérapeutique

Il vise à répondre aux questions suivantes :

- La tumeur est-elle résècable ou non ?
- Le patient est-il en état de recevoir le traitement le plus approprié à sa maladie ?
- La maladie a-t-elle déjà diffusé à distance ?
- Y-a-t-il une justification à délivrer un traitement préopératoire ?

A- Bilan du cancer

L'extension de la maladie à des territoires ganglionnaires distants des ganglions de drainage direct ou à des organes cibles peut rendre discutable la chirurgie première sur la tumeur initiale. Les sites métastatiques les plus fréquemment atteints à explorer sont : le foie par l'échographie, voire le scanner le poumon, par la radio pulmonaire de face et de profil; en cas de doute, on complète par le scanner. Les ganglions sus-claviculaires gauches sont faciles à examiner cliniquement. La recherche de métastases osseuses (par scintigraphie), cérébrales (par scanner /IRM) est inutile en l'absence de signes cliniques d'orientation. A l'issue de ces examens, le patient doit être considéré porteur ou non de métastases macroscopiques (M0 ou M1) (2).

Le FDG-PET scan est recommandé surtout pour la détection des rechutes puisqu'il permet de faire la différence entre la fibrose et le tissu tumoral. Il n'est pas recommandé initialement puisqu'il ne modifie pas la stratégie thérapeutique dans la majorité des cas (II ESMO). Toutefois il y a certaines situations ou son utilisation s'impose (7) :

- Pour toutes les lésions pulmonaires et/ou hépatiques qui ne sont pas caractérisées par le scanner dans l'objectif de confirmer leur caractère métastatique ou pas.
- Pour retenir l'indication chirurgicale des métastases hépatiques opérables.

Le marqueur tumoral qui a été le plus étudié est l'antigène carcino-embryonnaire ou ACE. Il est dosé dans le cadre du bilan pré-opératoire et au cours du suivi en post-opératoire. Il a une faible valeur prédictive diagnostic pour les personnes asymptomatiques. Ceci est lié à sa faible sensibilité et spécificité (cf. tableau VI). Par contre il permet de suivre l'évolution de la maladie non mesurable (carcinose, ascite) au cours du traitement. (7)

Tableau VI : variation des valeurs de ACE en fonction du stade Dukes

Stade Dukes	Sensibilité en%
Dukes A et B	36%
Dukes' C	74%
Dukes' D	83%

Ces valeurs sont valables pour une limite supérieure de 2. 5 mg/ml. (7)

Un patient sur quatre se présentera avec des métastases au moment du diagnostic et 50% des patients avec CRC vont développer des métastases, contribuant au taux élevé de mortalité rapporté pour le CRC. Le bilan pré-thérapeutique a certaines spécificités. Il comportera un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection, si possible multi-barrettes (niveau de la recommandation : grade b), détermination du statut du gène k-ras tumoral (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases) (accord d'experts). Si une exérèse de métastase est envisagée, une consultation d'anesthésie est programmée ainsi qu'une coloscopie si la précédente date de plus de 3 ans ou a été incomplète, notamment si préparation insuffisante (accord d'experts). La Fluorodeoxyglucose-positron émission tomographie (FDG-PET) scan peut être utilisé pour déterminer la nature maligne des lésions tumorales. Le FDG- PET scan est spécialement utilisé pour évaluer l'étendue de la maladie métastatique quand les métastases diagnostiquées sont potentiellement résècables. (9)

La laparoscopie avec écho-laparoscopie est réalisée s'il y a une forte suspicion de non résécabilité ou de carcinose (niveau de la recommandation grade C) (9)

La confirmation histologique de la tumeur primitive ou de la métastase est nécessaire avant le début de la chimiothérapie. Pour les métastases métachrones, la confirmation anatomo-pathologique ou cytologique devra être obtenue si la présentation clinique ou radiologique est atypique ou si elle survient de façon tardive par rapport au traitement de la tumeur primitive. La confirmation anatomo-pathologique ou cytologique des métastases résècable n'est pas nécessaire avant la résection du fait des faibles chances de confirmation (9).

L'évaluation du performans statut, des principales fonctions et des pathologies associées permet de déterminer la stratégie thérapeutique pour le patient avec CRC métastatique (9).

La stratégie thérapeutique optimale devra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (9).

Les facteurs pronostiques biochimiques connus sont : taux des globules blancs, phosphatases alcalines, LDH, bilirubine et l'albumine (9).

B- Bilan de l'hôte

Un bilan biologique est réalisé pour rechercher le retentissement du cancer colique. Il s'agit de la NFS qui évalue le degré d'anémie, du bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine) qui peut renseigner sur la présence de métastases hépatiques. Le dosage de la protidémie et l'albuminémie permet d'évaluer le degré de dénutrition liée au cancer et renseigne sur la qualité de la cicatrisation en cas de chirurgie prévisible. Le bilan d'hémostase sera fait pour éliminer une contre-indication à la chirurgie. L'ionogramme complet et la créatinémie permettent d'évaluer la fonction rénale pour une éventuelle chimiothérapie. La recherche de tares qui peuvent interférer avec la prise en charge thérapeutique (diabète, HTA, cardio-vasculaire, hépatique ou rénale) sera faite. Ces tares seront évaluées et une visite pré-anesthésique permettra de juger l'opérabilité sur le plan général. Le tableau VII permet de stadifier le patient en fonction de son état général.

Tableau VII : Classification OMS de l'état général (6)

0	Capable d'une activité identique à celle précédent la maladie, sans aucune restriction.
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.

2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler, Alité < 50% de son temps.
3	Capable de seulement quelque soins personnels, Alité ou chaise > 50% du temps.
4	Incapable de prendre soin de lui même, alité ou chaise en permanence.

C- Classification TNM 2009 (7ème édition) (6)

Cette classification s'applique uniquement aux carcinomes. La maladie doit être confirmée histologiquement. La définition des catégories T, N et M repose sur l'examen clinique, l'imagerie, l'endoscopie et/ou l'exploration chirurgicale. L'appendice relève d'une classification TNM séparée.

Tableau VIII : Tumeur primitive

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
To	Pas de signe de tumeur primitive
Tis (1)	Carcinome *in situ* : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculeuse
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri- rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral **T4a :** tumeur perforant le péritoine viscéral **T4b :** tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures (2, 3)

(1) Tis inclut les cas de cellules cancéreuses confinées par la membrane basale glandulaire (intra-épithéliales) ou dans le chorion de la muqueuse (intra-muqueuse), mais sans extension à la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosae.

(2) l'invasion directe d'un stade T4b comprend l'extension aux autres organes ou segments du côlon ou du rectum par l'intermédiaire de la séreuse (confirmée par l'examen microscopique) ou, pour les tumeurs situées dans une région rétro-péritonéale ou sous-péritonéale, l'extension directe à d'autres organes ou structures par l'intermédiaire d'une extension au-delà de la musculeuse.

(3) Une tumeur qui est adhérente à d'autres organes ou structures macroscopiquement est classée cT4b. Toutefois, s'il n'y a pas de cellule tumorale présente dans la zone d'adhésion à l'examen microscopique, la classification peut être pT1-3, en fonction de la profondeur de l'envahissement dans la paroi.

N- Adénopathies régionales

Pour chaque site anatomique, les ganglions lymphatiques régionaux sont les suivants :

Tableau IX : drainage lymphatique en fonction du segment colique

Caecum	Ganglions iléocoliques, coliques droits
Côlon ascendant	Ganglions iléocoliques, coliques droits, coliques moyens
Angle droit	Ganglions coliques droits, coliques moyens
Côlon transverse	Ganglions coliques droits, coliques moyens, coliques gauches, mésentériques inférieurs
Angle gauche	Ganglions coliques moyens, coliques gauches, mésentériques inférieurs
Côlon descendant	Ganglions coliques gauches, mésentériques inférieurs
Sigmoïde	Ganglions sigmoïdiens, coliques gauches, rectales supérieures (hémorroïdales), mésentériques inférieures, rectosigmoïdiennes.

Les métastases dans des ganglions autres que ceux cités ci-dessus sont classées comme des métastases à distance.

Les dépôts tumoraux (satellites), c'est à dire des nodules ou ilots tumoraux macroscopiques ou microscopiques, dans le territoire de drainage lymphatique du tissu adipeux péri-colorectal d'un carcinome primitif (sous-séreuse ou tissus périrectaux non péritonisés) sans preuve histologique d'un ganglion résiduel dans le nodule, peuvent représenter la propagation discontinue d'une invasion veineuse avec une propagation extravasculaire (V1/2) ou un ganglion totalement remplacé par de la tumeur

(N1/2). Si ces dépôts tumoraux sont observés dans des lésions, qui autrement, seraient classées T1 ou T2, la classification T n'est pas modifiée, mais le(s) nodule(s) est (sont) enregistré(s) comme N1c. Si un nodule est considéré par l'anatomopathologiste comme un ganglion lymphatique totalement remplacé par de la tumeur (il a alors généralement un contour régulier), il doit être comptabilisé comme un ganglion lymphatique positif et non comme un dépôt tumoral satellite, et chaque nodule doit être comptabilisé séparément comme un ganglion lymphatique dans la détermination finale du stade pN.

Tableau X : classification des ganglions

NX	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1a Métastases dans 1 seul ganglion régional
	N1b Métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1c Nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique.
N2	Métastases dans > 4 ganglions lymphatiques régionaux
	N2a Métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
	N2b Métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux

Tableau XI : M-Métastases à distance

M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance
	M1a Métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional (aux))
	M1b Métastases dans plus d'un organe ou dans le péritoine

Classification histo-pathologique pTNM

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

pM1 correspond à une métastase confirmée histologiquement.

L'examen histologique d'une lymphadénectomie régionale doit inclure au moins 12 ganglions lymphatiques.

pN0	Si les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints mais que le nombre minimal n'est pas atteint, classer comme pNo.

Tableau XII : Groupement par stades

Stade	TNM		
Stade 0	Tis	No	Mo
Stade I	T1, T2	No	Mo
Stade II	T3, T4	No	Mo
Stade II A	T3	No	Mo
Stade II B	T4a	No	Mo
Stade II C	T4b	No	Mo
Stade III	quelque soit T	N1, N2	Mo
Stade III A	T1, T2	N1	Mo
	T1	N2a	
Stade III B	T3, T4a	N1	Mo
	T2, T3	N2a	Mo
	T1, T2	N2b	Mo
Stade III C	T4a	N2a	Mo
	T3, T4a	N2b	Mo
	T4b	N1, N2	Mo
Stade IV A	quelque soit T	quelque soit N	M1a
Stade IV B	quelque soit T	quelque soit N	M1b

D- Facteurs pronostiques (7)

La rechute locale et/ou métastatique après la chirurgie constitue un problème majeur et représente à la fin la principale cause de décès. Le pronostic du cancer du colon est étroitement lié au degré d'infiltration de la paroi colique et la présence

ou non d'atteinte ganglionnaire métastatique. Les autres facteurs pronostiques sont le degré de différenciation, la réaction inflammatoire lymphoïde, les emboles lymphatiques ou veineux, l'engainement péri-nerveux et des marges d'exérèse chirurgicale tumorales. L'occlusion et la perforation sont des indicateurs de mauvais pronostic. L'élévation pré-thérapeutique du taux sérique des marqueurs tumoraux ACE et/ou CA19-9 est associée à un mauvais pronostic.

VI- Traitement

A- But

Le cancer du colon a une extension locorégionale et métastatique. L'objectif du traitement est de réduire le taux de rechutes et de décès.

B- Moyens

Le traitement du cancer du colon fait appel principalement à la chirurgie, la chimiothérapie et l'endoscopie interventionnelle. D'autres moyens thérapeutiques tel la radiothérapie et la radiofréquence seront utilisées dans la maladie métastatique pour des indications précises et seront détaillés dans le chapitre correspondant.

1- Chirurgie (5)

La chirurgie est utilisée pour la tumeur primitive et pour les métastases. Elle peut être curative ou palliative en fonction du contexte clinique. L'extension locale (T) et métastatique (M) conditionnent la résécabilité :

- Si M0 : résection première sauf si envahissement postérieur empêchant une résection en bloc de type R0 du cancer et des organes et structures envahies; un traitement pré-opératoire pourra dans ce cas être discuté pour rendre résècable cette lésion (niveau de la recommandation: grade C),
- Si M1 non résècable : pas d'indication formelle au traitement initial du cancer primitif sauf si tumeur hémorragique, syndrome occlusif ou perforation. Une chimiothérapie première est alors discutée (cf. Colon métastatique) (niveau de la recommandation: grade C),
- Si M1 résècable, résection de la tumeur primitive et des métastases en un ou deux temps en fonction des symptômes et des localisations avec chimiothérapie d'intervalle de type FOLFOX4 entre les deux temps selon extension (conférence d'experts sur métastases hépatiques; janvier 2003), (niveau de la recommandation: grade B).

La chirurgie de la tumeur primitive se fait selon des critères carcinologiques précis. Ces critères sont définis comme suit :

- Principe : exérèse du cancer avec une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm (sur pièce fraiche), une exérèse en bloc du méso côlon attenant avec repérage du pédicule vasculaire (pour les tumeurs de la charnière recto-sigmoïdienne il faut enlever 5 cm de mésorectum sous le pôle inférieur de la tumeur). La technique « no-touch » et la ligature première des vaisseaux sont optionnelles (niveau de la recommandation : grade C). La résection per coelioscopique est recommandée (niveau de la recommandation : grade A).
- En cas de suspicion de tumeur T4, l'exérèse chirurgicale doit être monobloc, enlevant la tumeur et son extension locale. Un traitement néoadjuvant par chimiothérapie peut se discuter (avis d'expert). En cas de découverte peropératoire d'une tumeur de la charnière rectosigmoïdienne T4 avec atteinte vésicale ou utérine, il est possible de réaliser une stomie d'amont avant de débuter une radiochimiothérapie puis une réintervention a visée d'exérèse (avis d'expert). Cette option thérapeutique devrait être discutée en RCP en pré-opératoire en cas de suspicion de tumeur T4 au cours du bilan pré-opératoire.

En cas de doute sur l'existence de métastases hépatiques, une échographie per opératoire est recommandée.

La résection est variable en fonction du site de la tumeur primitive. Les types de résections sont :

Côlon droit : hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse

Colon transverse : colectomie transverse avec anastomose colo-colique

Sigmoïde et côlon gauche : colectomie segmentaire ou hémi-colectomie gauche et anastomose colorectale,

Jonction recto-sigmoïdienne : résection recto-sigmoïdienne avec anastomose colorectale,

Pour les syndromes HNPCC et les polyposes, se référer aux recommandations dans la rubrique du CCR d'origine génétique.

2- Traitement endoscopique (5)

La résection endoscopique d'un cancer in situ ou intra muqueux peut être un traitement suffisant. Pour les lésions avec foyers de carcinomes sous muqueux, la résection endoscopique est considérée comme suffisante uniquement en cas d'envahissement sous muqueux superficiel (<1000 µm si sessile et 1/3 supérieur du pied si pédiculé) et si la pièce de polypectomie présente l'ensemble des critères de sécurité :

- Limite de résection saine
- Absence de foyer de carcinome indifférencié
- Absence d'emboles vasculaire ou lymphatique
- Marge de sécurité > 1mm (accord d'experts) (recommandations sfed 2007).

3- La chimiothérapie (7)

La chimiothérapie est utilisée pour le traitement adjuvant en post-opératoire et pour la maladie métastatique. Nous allons détailler la chimiothérapie adjuvante dans ce paragraphe. La chimiothérapie dans la maladie métastatique sera détaillée dans le paragraphe consacré à la maladie métastatique plus loin.

Le traitement adjuvant est administré après la chirurgie dans le but de réduire le risque de rechutes et de décès. Les options thérapeutiques seront discutées avec le patient en tenant compte de ses caractéristiques (performance statut, âge, comorbidité et préférences du patient) et les caractéristiques du cancer (stade anatomo-pathologique, degré de différenciation, risque de rechute).

a- Le stade (7)

L'extension de la tumeur au delà de la séreuse constitue la barrière entre les stades de bas risque : I et IIA et les stades à haut risque : IIB et III. La chimiothérapie adjuvante est recommandée pour le stade III et le stade II à haut risque.

Tableau X : survie en fonction du stade après la chirurgie

Stade	Survie à 5 ans en%
Stade I	85% – 95%,
Stade II	60% – 80%,
Stade III	30%–60%.

b- Le grade (7)

Le degré de différenciation influence le taux de survie à 5 ans

Grade	Survie à 5 ans en%
Grade I	59% – 93%,
Grade II	33% – 75%,
Grade III	11% – 56%.

c- Les facteurs biologiques (7)

Pour des tumeurs de même stade et de même grade, d'autres facteurs interviennent dans le pronostic du cancer du colon en adjuvant. Il s'agit de la perte allélique du chromosome 18q qui a un mauvais pronostic et la présence d'une instabilité microsatellitaire (MSI+) qui conditionnerait la tolérance à la chimiothérapie (impact négatif avec les fluoropyrimidines et positif avec l'Irinotécan). Ces deux facteurs sont les plus prometteurs en ce moment. Il faudrait d'autres études pour confirmer ces données et les inclure dans la stratégie thérapeutique. Toutefois la détermination du statut MSI est une recommandation pour toutes les personnes qui vont bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidines.

d- Les protocoles de chimiothérapie (7)

Le bénéfice du doublet avec l'Oxaliplatine et 5FU/LV a été démontré dans deux essais récents. Dans l'étude MOSAÏQUE, l'addition d'Oxaliplatine au 5-FU/LV : schéma FOLFOX, a montré une amélioration significative de la survie sans maladie (DFS) à 3 ans, avec une réduction du risque de récidive de 23% comparés au bras contrôle (LV5FU2). La mise à jour des résultats de cette étude à 6 ans a confirmé l'avantage de la DFS pour le FOLFOX4 et un avantage a été aussi observé dans la survie globale (le gain absolu de 4. 2%), mais uniquement pour les stades III.

L'essai NSABP C-07 a comparé l'efficacité de FU/LV bolus + Oxaliplatine (FLOX) contre FU/LV seul (protocole Roswell Park). La DFS de 3 ans était de 76. 5% contre 71. 6% pour FLOX et FULV, respectivement et la réduction du risque de récidive était semblable à celle retrouvée dans l'essai MOSAÏQUE.

Le spectre de toxicité entre les essais MOSAÏQUE et NSABP-C07 était différent : la diarrhée de grade 3-4 a été plus fréquente avec FLOX, tandis que la neuropathie sensorielle grade 3 a été observée à 12% avec FOLFOX et 8% avec FLOX. Suite à ces études FOLFOX pendant 6 mois a été adopté dans le monde

entier comme la chimiothérapie adjuvante standard chez les patients de stade III (A).

L'essai X-ACT a montré que pour le stade III, la Capécitabine en monothérapie est un agent actif avec un profil de toxicité acceptable permettant de réduire en général les coûts comparé avec des traitements administrés en intraveineux. [I]. Après 4. 3 ans de suivi les données confirment toujours l'équivalence en terme de DFS entre la Capécitabine et 5FU/LV.

La combinaison de Capécitabine et Oxaliplatine a été évaluée sous forme de différents protocoles et niveaux de doses. L'essai randomisé XELOXA international a évalué la sécurité et l'efficacité de la Capécitabine et l'Oxaliplatine (XELOX) en comparaison avec le FU/LV bolus (protocoles de la Mayo Clinique ou de Roswell Park). Le profil de toxicité était différent : les patients recevant XELOX ont présenté moins de diarrhée, alopécie et plus de toxicité neurosensitive, vomissements et le syndrome mains-pieds. Les données préliminaires d'efficacité, présentées à l'heure actuelle seulement comme un résumé, ont indiqué un avantage de la DFS pour XELOX.

Des essais négatifs ont été rapportés sur la comparaison de l'irinotecan en association avec le 5FU (en bolus ou en perfusion continue) en adjuvant.

C- Indications (7, 9)

1- Formes symptomatiques (occlusion, perforation, hémorragie)

a- Chirurgie d'emblée si possible : (III ESMO) plusieurs options

- Chirurgie en deux temps : colostomie de décharge ou intervention de Hartmann puis résection chirurgicale
- Chirurgie en un seul temps : colectomie subtotale et anastomose iléo-rectale ou dans certains cas résection segmentaire du colon après lavage peropératoire

b- La mise en place du stunt permet d'éviter le premier temps opératoire pour la dérivation (IV ESMO)

c- Les tumeurs du colon droit peuvent être traitées par résection et anastomose d'emblée en un seul temps opératoire (IV ESMO)

d- Bilan d'extension après la chirurgie d'urgence

2- Formes non symptomatiques résècables d'emblée non métastatiques

a- Chirurgie

La voie d'abord peut être une laparotomie classique ou Coelioscopie : colon gauche (I ESMO), colon droit (IV ESMO). Le premier temps opératoire est une exploration de l'extension tumorale : la tumeur primitive, les ganglions, le foie, le péritoine. La chirurgie sera adaptée au stade tumoral :

- Stade 0 : Les options de traitement sont : (i) excision locale ou polypectomie simple; (ii) résection segmentaire pour les plus grandes lésions non accessibles à une excision locale.
- Stade I, II et III : Résection carcinologique de la tumeur primitive + curage ganglionnaire (12 à 14 ganglions devraient être ramenés lors du curage surtout pour les stades II dont le pronostic est meilleur quand ce nombre de ganglions est ramené)

L'échographie peropératoire est une option qui permet de

- Détecter des métastases hépatiques qui peuvent être retrouvées dans 15% des cas. Dans cette situation la métastase peut être unique et résècable dans 5% des cas.
- Exclure une atteinte multifocale qui serait passée inaperçue lors du bilan initial pour des métastases hépatiques étiquetées résècables.
- Préciser le plan de dissection et donner les marges de résection adéquates lors de la résection des métastases hépatiques

Le compte-rendu opératoire établi par le chirurgien permet de lister toutes les anomalies constatées en peropératoire (ascite, granulations, métastases hépatiques, tumeur dépassant la séreuse ou extension aux organes de voisinage, perforation colique ou tumorale, stase colique, adénopathies à l'origine de la mésentérique inférieure, ...). Ces données permettront le choix du traitement adjuvant et de suivre l'évolution de la maladie et la réponse thérapeutique.

L'anatomo-pathologiste doit mentionner les éléments suivants (6) :

- Degré de différenciation
- Présence de la composante colloïde
- Emboles vasculaires
- Engainement péri-nerveux

- La qualité et l'étendue des marges d'exérèse
- Le nombre de ganglions prélevés
- Le nombre de ganglions positifs
- Classification pTNM

b- Le traitement adjuvant (7)

La surveillance est adoptée pour les stades I et II faible risque. Pour les stades II à haut risque de rechute (II) : La chimiothérapie sera indiquée en présence d'au moins un des facteurs de mauvais pronostic suivants :

- Curage < 12 ganglions
- Perforation
- Occlusion
- Tumeur peu différenciée
- Emboles vasculaires et lymphatiques
- Invasion péri-nerveuse
- pT4

La chimiothérapie adjuvante est un standard pour les stades III (II). Les protocoles utilisés sont :

- FOLFOX 4 ou FLOX (I, A)
- FUFOL 48h ou Capécitabine (I, A)
- XELOX est équivalent au FOLFOX 4

3- Tumeurs localement avancées et/ou métastatiques (9)

a- Les métastases non résècables

a1- La chimiothérapie

Le protocole le plus utilisé est le LV5FU2 en perfusion de 48h toutes les 2 semaines. La Capécitabine et le Tégafur-uracile (UFT)/LV sont une alternative au LV5FU2 en monothérapie. L'expérience et les données de la littérature sont plus importantes pour la Capécitabine par rapport à l'UFT.

Les protocoles combinés associant 5-FU/LV/Oxaliplatine (FOLFOX) ou 5-FU/LV/Irinotécan (FOLFIRI) donnent des taux de réponse élevés, prolongent la PFS et donnent une meilleure survie par rapport au 5-FU/LV [I, B]. Le FOLFOX et le FOLFIRI ont la même activité mais des profils de toxicité différents : plus d'alopécie et de diarrhée pour l'Irinotécan et plus de neuropathies pour l'Oxaliplatine [I, B].

Il n'y a pas de différence de survie entre une mono chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et une chimiothérapie combinée. De ce fait, chez certains patients fragiles, débuter la chimio par une monothérapie à base de fluoropyrimidine est une option valide [I, B]. Toutefois quand la réponse objective est le principal but à rechercher pour rendre des métastases résècables ou quand les métastases sont symptomatiques la chimiothérapie combinée est privilégiée.

La combinaison de la Capécitabine et l'Oxaliplatine (CAPOX; Capécitabine 2000 mg/m2/J; J1-J14 q3 semaines et l'Oxaliplatine 130 mg/m2 J1 q3 semaines) est une alternative à la combinaison 5-FU/LV/Oxaliplatine [I, A] basée sur l'activité et la tolérance similaire. Le protocole Capécitabine/Irinotécan à doses réduites (Capécitabine 1600 mg/m2/J pendant 2 semaines et Irinotécan 200 mg/m2 J1 q3semaines) garde la même activité pour une toxicité moindre par rapport au protocole original.

La durée optimale de la chimiothérapie pour le CRC métastatique reste controversée. Les options sont : une durée fixe de 3 à 6 mois ou la poursuite de la chimiothérapie jusqu'à progression ou toxicité.

On devrait considérer l'interruption de la chimiothérapie combinée ou le passage à une chimiothérapie moins toxique dans les cas suivants :

- Toxicité cumulative atteinte
- Métastases restent non résècables
- Contrôle de la maladie métastatique

Le maintien d'une chimiothérapie d'entretien par fluoropyrimidine seule permet de prolonger la PFS comparé à l'arrêt de la chimiothérapie après un traitement initial par chimiothérapie combinée (I, B).

La réintroduction d'une chimiothérapie combinée est indiquée au moment de la progression.

La chimiothérapie de deuxième ligne devrait être proposée pour les patients avec un bon performans statut et des fonctions biologiques adéquates. Les patients réfractaires aux fluoropyrimidines en monothérapie, seront mis sous chimiothérapie à base d'Oxaliplatine ou l'Irinotécan. Chez les patients réfractaires au FOLFOX ou CAPOX, un régime à base d'Irinotécan sera proposé en deuxième ligne. L'Irinotécan en monothérapie (350 mg/m2 q3semaines) et FOLFIRI sont des options. Il n'y a aucune preuve évidente que le 5-FU augmente significativement l'activité d'Irinotécan dans cette association, mais il y a des avantages clairs de sécurité du régime FOLFIRI, comparé avec la monothérapie à base d'Irinotécan. Chez les patients réfractaires au FOLFIRI, FOLFOX ou CAPOX est proposé en deuxième ligne [I, B].

a2- Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées visant le VEGF et l'EGFR devraient être utilisées chez les patients avec une maladie métastatique du fait du bénéfice qu'elles apportent chez des patients sélectionnés.

Le Bevacizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF devrait être utilisé chez les patients avec CRC métastatique. Il augmente la survie, la PFS et le taux de réponse en première ligne métastatique en association avec 5FU/LV/ Irinotécan et en association avec 5FU/LV ou la Capécitabine seule (I, B). Le Bevacizumab augmente la survie et la PFS en association avec FOLFOX en seconde ligne (I, B). Les patients au delà de 65 ans ayant un antécédent de thrombose artérielle sont à haut risque de développer une thrombose artérielle s'ils reçoivent le Bevacizumab.

Il n'y a pas de marqueurs moléculaires prédictifs de la réponse au Bevacizumab. Il n'y a pas de preuve formelle pour la poursuite du Bevacizumab après la progression. Généralement le Bevacizumab est poursuivi en association avec la chimiothérapie (fluoropyrimidines seules +/_ Oxaliplatine ou Irinotécan) jusqu'à la progression, toxicité ou quand les métastases deviennent résècables.

Les anticorps anti-EGFR tel le Cetuximab et le Panitumumab sont actifs en monothérapie chez les patients ayant progressé sous chimiothérapie. Les anticorps anti-EGFR sont actifs uniquement chez les patients qui ont un KRAS non muté au niveau de la tumeur [I, B].

Le Cetuximab a permis d'augmenter la survie chez les patients ayant progressé sous chimiothérapie comparé aux soins palliatifs [I, B]. Le Panitumumab a permis d'augmenter la PFS chez les patients réfractaires à la chimiothérapie comparé aux soins palliatifs. Dans l'essai avec le Panitumumab, il n'y avait pas d'avantage au niveau de la survie du fait du cross-over au niveau du design de l'étude. La combinaison du Cetuximab avec l'Irinotécan est plus efficace que le Cetuximab seul chez les patients réfractaires à la chimiothérapie [II, A]. La combinaison du Cetuximab avec l'Irinotécan est devenue la référence chez les patients ayant un CRC métastatique en échec à la chimiothérapie ayant un KRAS non muté.

Cetuximab augmente l'efficacité des doublets de chimiothérapie en première ligne métastatique chez les patients avec le KRAS non muté. Un avantage au niveau de la survie, la PFS et le taux de réponse a été démontré avec la combinaison FOLFIRI/Cetuximab comparée au FOLFIRI seul en première ligne chez les patients avec KRAS non muté [I, B]. Un avantage au niveau du taux de réponse et de la PFS a été démontré pour le FOLFOX et le Cetuximab chez les patients avec KRAS non muté mais pas suffisamment confirmé en première ligne métastatique. Un avantage au niveau de la PFS et le taux de réponse a été démontré avec la combinaison FOLFIRI/Cetuximab comparée au FOLFIRI seul en seconde ligne métastatique chez les patients avec KRAS non muté [I, B]. Les essais avec le Panitumumab en première et seconde ligne pour les patients avec CRC métastatique et KRAS non muté ont démontré une augmentation de la PFS avec Panitumumab quand il est associé au FOLFOX en première ligne et une augmentation du taux de réponse et de la PFS quand il est combiné au FOLFIRI en seconde ligne. Aucun avantage au niveau de la survie n'a été démontré pour ces essais [I, B].

Il n'y a pas de résultats d'essais de phase III ayant comparé l'association du Bevacizumab et le Cetuximab ou le Panitumumab chez les patients avec KRAS non muté. De ce fait, les anti-EGFRs ne devraient pas être associés au Bevacizumab [I, B].

L'activité des anticorps anti-EGFR est limitée au KRAS non muté et ils ne devraient pas être utilisés si le KRAS est muté [I, B]. Approximativement 40% des CRC métastatiques ont le KRAS muté; 5%–10% des CRC ont le BRAF muté. La mutation de KRAS et celle de BRAF sont mutuellement exclusives. L'activité des anti-EGFRs semble être limitée aux CRC avec BRAF non muté.

Chez les patients qui se présentent avec un CRC métastatique d'emblée et une tumeur primitive symptomatique (occlusion, saignement) la résection de la tumeur primitive devra être considérée avant le début de la chimiothérapie. Chez les patients avec cancer rectal métastatique symptomatique la radiothérapie de la tumeur rectale devra être discutée avec le radiothérapeute (éventuellement combinée à la chimiothérapie) pour contrôler les symptômes de la tumeur primitive.

b- La chirurgie des métastases

La résection des métastases hépatiques devrait être proposée à chaque fois qu'il s'agit d'une lésion solitaire ou d'une atteinte hépatique limitée chez les patients avec CRC métastatique puisqu'elle permet d'assurer les meilleures chances de survie à long terme avec un taux de survie actuarielle à 5 ans (après résection hépatique) entre 30 à 50% dans plus de 50% de certaines séries sélectionnées. Toutefois, 60 à 75% de ces patients vont présenter une rechute après la résection de leur métastases hépatiques principalement au niveau du foie [II, A].

Il n'y a aucune place pour la résection palliative des métastases hépatiques.

La radiofréquence en association avec la chimiothérapie est en cours d'évaluation comme une alternative ou un complément à la résection chirurgicale des métastases hépatiques dans les cas ou celle ci n'est pas possible ou ne peut être complète.

Chez les patients avec des métastases hépatiques résècables, la chimiothérapie péri opératoire selon le protocole FOLFOX améliore la PFS de 7%–8% à 3 ans [I, B]. La chimiothérapie péri opératoire est administrée en 3 mois (6 cycles) avant et 3 mois après la résection chirurgicale des métastases hépatiques. Dans les cas ou la chimiothérapie n'a pas pu ou n'a pas été administrée avant la chirurgie des métastases hépatiques, la chimiothérapie post-opératoire avec le FOLFOX devrait être administrée. Il n'y a pas de preuve à ce jour que l'addition des thérapies ciblées au doublet de chimiothérapie ajoute un plus pour la résection des métastases hépatiques comparée au doublet de chimiothérapie seul combinée à la chirurgie des métastases hépatiques.

La résection des métastases pulmonaires résècables apporte un taux de survie à 5 ans de 25%–35% chez des patients bien sélectionnés.

Les métastases hépatiques initialement non résècables peuvent devenir résècables grâce à la réduction de leur taille sous chimiothérapie et leur résection devrait être discutée en concertation multidisciplinaire. Une forte corrélation entre le taux de réponse et le taux de résection au décours de la chimiothérapie néoadjuvante a été démontrée pour le CRC métastatique. La réponse pathologique semble être un bon indicateur pour l'évolution par la suite. L'objectif principal dans la prise en charge du CRC avec des métastases initialement non résécables est d'obtenir le meilleur taux de réponse pour rendre ces métastases résécables. Lors de l'évaluation, la rémission complète radiologique n'est pas synonyme de réponse complète histologique puisqu'il persiste de la maladie microscopique résiduelle au niveau des sites métastatiques. Les protocoles de chimiothérapie les plus utilisés sont : FOLFIRI ou FOLFOX. Ils permettent un taux de résection de 7 à 40% en fonction de la sélection initiale des patients. Toutefois 75 à 80% de ces patients vont rechuter au niveau hépatique dans les 2 ans qui vont suivre. Les données à partir des essais randomisés suggèrent que l'adjonction d'une thérapie ciblée (Bevacizumab ou Cetuximab) ou les données même rares des essais de phase II sur la combinaison avec un cytotoxique plus ou moins une thérapie ciblée, pourraient être encore plus efficace, bien que les réserves concernant la toxicité limitent l'utilisation de cette trithérapie aux patients très sélectionnés. La combinaison d'un doublet de chimiothérapie plus Cetuximab a donné les taux de résection plus élevés (bien que toujours faibles en nombre absolu) chez des patients avec des métastases non résécables avec KRAS non muté. La combinaison de FOLFOX/CETUXIMAB et FOLFIRI/CETUXIMAB a permis des taux de réponse et des taux de résection pareils pour les tumeurs de type KRAS non muté.

L'association fluoropyrimidine/Oxaliplatine/Bevacizumab a montré une amélioration non significative du taux de résection comparée au doublet seul. Aucune amélioration du taux de réponse n'a été démontrée pour le doublet + Bevacizumab comparé au doublet seul. Il n'existe pas d'essais randomisés ayant comparé le doublet avec Bevacizumab versus doublet avec Cetuximab.

La chirurgie peut être réalisée après 4 semaines du dernier cycle de chimiothérapie plus ou moins Cetuximab et 5-8 semaines après la chimiothérapie plus Bevacizumab. La résection des métastases devrait être effectuée aussitôt que les métastases sont résécables, puisque l'administration prolongée inutile de chimiothérapie peut mener à une morbidité post-opératoire plus haute. La morbidité post-opératoire est plus liée à la durée de la chimiothérapie qu'au type de chimiothérapie qui est administrée, bien qu'Oxaliplatine et Irinotécan puissent causer des modifications histologiques différentes du parenchyme hépatique : Oxaliplatine est responsable du Syndrome d'obstruction sinusoïdale du foie et l'Irinotécan est responsable de la stéato-hépatite.

Les critères pour résécabilité des métastases hépatiques ne sont pas standardisés et ont évolué au cours des dernières années et sont clairement liées à l'expérience du chirurgien et l'équipe pluridisciplinaire. Des résections multiples peuvent être réalisées à condition que le parenchyme hépatique restant dépasse 30%. L'indication d'une résection de métastases hépatiques doit faire discuter la présence de métastases extra-hépatiques résécables et le profil biologique de mauvais pronostic.

Stratégie thérapeutique en fonction de l'objectif du traitement

Tableau XIII : Stratégie de traitement du CRC métastatique (modifiée à partir de la discussion des Experts lors de l'ESMO/WCGIC Barcelona Juin 2009)

Situation clinique	But recherché	Type de chimiothérapie
Métastases hépatiques (pulmonaires) potentiellement résècables	Réponse tumorale maximale	Polychimiothérapie
Métastases multiples avec Progression rapide Tumeur symptomatique Risque d'altération rapide	Contrôle de la progression de la maladie	
Métastases non résècables : Aucune option de résection Pas de symptômes Risque d'altération rapide Comorbidité	La réponse tumorale est au second plan Contrôle de la progression future Prévention de la toxicité	Début avec une monothérapie (approche séquentielle) ou bithérapie

c- Carcinose péritonéale sans métastases (5)

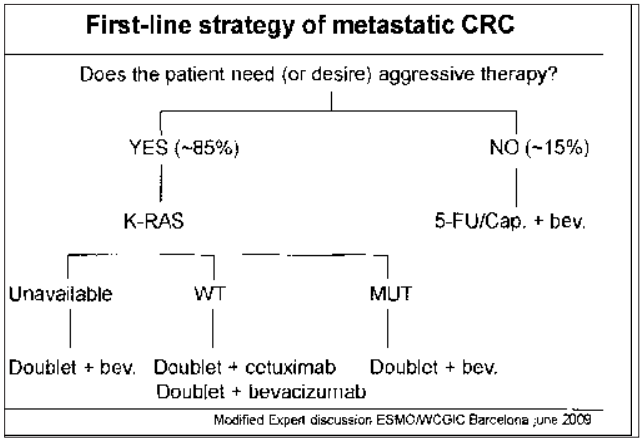
Pour les carcinoses péritonéales, une résection complète des lésions suivie de chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) +/- hyperthermie (CHIP) est indiquée lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général, sans insuffisance viscérale (niveau de la recommandation : grade B). Cette association thérapeutique n'est justifiée que si toutes les lésions > 2 mm ont été retirées. Toute carcinose péritonéale de rencontre au cours d'une laparotomie ou d'une Coelioscopie doit être décrite dans le but de conclure si l'exérèse en est possible ou non, et si oui, à quel prix. L'emploi d'une chimiothérapie périopératoire peut se faire comme pour les métastases hépatiques (accord d'experts). Des critères permettant de discuter l'indication d'une CHIP pour carcinose péritonéale sont en cours d'évaluation.

d- Synthèse

Le CRC métastatique est traité en fonction de l'agressivité de la maladie métastatique et le statut K-RAS. Le tableau XIV détaille la stratégie thérapeutique avec les thérapies ciblées.

Stratégie de chimiothérapie de première ligne du CRC métastatique (9)

Tableau XIV : Modifiée à partir de la discussion des Experts lors de l'ESMO / WCGIC Barcelona Juin 2009) (9)



VII- Résultats thérapeutiques (12)

La survie globale varie en fonction du stade. Pour le stade I, la survie globale à 5 ans est de 90% avec un risque de rechute inférieur à 5%. Les stades II et III constituent un groupe hétérogène de patients ou le risque de rechute et la survie à 5 ans sont variables en fonction du T et du N

Tableau XVI : Risque de rechute et survie en fonction du T et du N

Stade	Risque de rechute à 5 ans	Survie à 5 ans
T3 N0 et T1-2 N1	5 à 10%	80%
T4 N0 et T3 N1	10 à 15%	60%
T4 N1 et T3/4 N2	15 à 20%	40%

Pour les patients avec maladie métastatique, Kohne a réalisé une analyse multivariée pour

déterminer la médiane de survie en fonction des facteurs cliniques et biologiques. Quatre facteurs se sont dégagés : statut OMS, nombre sites métastatiques envahis, le taux de phosphatases alcalines. Il a permis de définir 3 niveaux de risque avec un impact direct sur la médiane de survie.

Tableau XV : Facteurs pronostiques de survie en maladie métastatique : classification pronostique de Kohne (Kohne 2002) (13)

Risque	Définition	Médiane de Survie
Faible	OMS 0-1, 1 site envahi	14. 7 mois
Intermédiaire	OMS 0-1, plus d'un site et phosphatases alcalines < 300 U/L ou OMS > 1, GB < 10. 10⁹ /L et 1 seul site envahi	10. 5 mois
Haut	OMS 0/1, plus d'un site et phosphatases alcalines > 300 U/L ou OMS > 1 et plus d'un site envahi Ou GB > 10. 10⁹ /L	6. 4 mois

VIII- Surveillance (7)

A- But

Elle a pour objectif de déceler les effets secondaires du traitement et de dépister les rechutes loco-régionales et / ou métastatiques.

B- Moyens et rythme

La surveillance intensive doit être pratiquée après traitement pour cancer du colon

- Anamnèse, Examen clinique et ACE tous les 3 à 6 mois pendant 3 premières années puis tous les 6 à 12 mois pendant la 4ème et la 5ème années (II, B ESMO)
- Colonoscopie doit être faite un an puis tous les 3–5 ans à la recherche des adénomes métachronisme et les cancers [III, B].
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne tous les 6–12 mois pendant les 3 premières années chez les patients à haut risque de rechute [II, B].
- L'échographie de contraste peut remplacer la TDM abdomino-pelvienne [III, C].
- D'autres examens biologiques et radiologiques n'ont pas montré d'intérêt dans la surveillance et doivent être limités aux patients avec des symptômes suspects de rechute.

NB : En cas d'élévation significative de L'ACE confirmée sur 3 dosages, il est recommandé de rechercher des signes d'appel et de démarrer immédiatement un bilan de rechute.

IX- Perspectives d'avenir et conclusion (7)

Plusieurs questions restent à élucider à l'avenir. La place des thérapies ciblées associées à la chimiothérapie n'est pas encore établie. L'essai AVANT incluant le Bevacizumab (Bevacizumab + FOLFOX ou XELOX contre FOLFOX) et l'essai PETACC-8 incluant le Cetuximab chez des patients avec statut K-ras sauvage (Cetuximab + FOLFOX contre FOLFOX) explorent cette question. À l'ASCO 2009 ont été présentés les résultats négatifs du NSABP C-08 évaluant l'addition du Bevacizumab au FOLFOX : la DFS à 3 ans n'a pas été amélioré par le Bevacizumab. D'autres essais en cours explorent la place de ces thérapies : le QUASAR 2 et E5202 (avec Bevacizumab) et INT NO 147 (avec Cetuximab).

La durée optimale du traitement adjuvant reste à déterminer : 3 ou 6 mois ? En Italie, l'essai TOSCA examine si 3 mois de traitement FOLFOX4 ne sont pas inférieurs à 6 mois avec le même protocole en terme de RFS dans les stades II et III. Ensemble avec d'autres études, cet essai est la base d'une grande collaboration internationale 'L'IDEE' qui donnera une réponse définitive quant à la durée optimale du traitement adjuvant.

Plusieurs facteurs pronostiques sont à l'étude : l'instabilité microsatellite (MSI), la délétion du chromosome 18q, le statut k-ras, TP53, TGFBR2, DCC et l'expression de gène TS. On s'attend aux données de la grande analyse de sous-groupes dans le cadre d'essais internationaux, comme PETACC-3, AVANT et PETACC-8 pour la validation de facteurs pronostiques/prédictifs du cancer du colon.

Références

1- Dr Frédéric-S. Hould, http://www. fmed. ulaval. ca/med-18654/prive/Cours%2001/Pdf/Anatomie. PDF, anatomie
2- Cancer colorectal, J. F. BOSSET, P. ROUANET Décembre 2005 (mise à jour décembre 2005) Université Médicale Virtuelle Francophone, Polycopié national de cancérologie (148)
3- Familial colorectal cancer risk : ESMO Clinical Practice Guidelines, J. Balman˜ a1, Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v78–v81, 2010 doi:10. 1093/annonc/mdq169,
4- Cancer colorectal : dépistage adapté au risque et rôle du médecin traitant dans la prévention de ce cancer, P. O. Chappuis P. Hutter, Revue Médicale Suisse, Revue Médicale Suisse N° 66 publiée le 17/05/2006
5- Thésaurus national des cancers digestifs www. tncd. org.
6- Cancer du colon oncolor Date de révision : 12 octobre 2012
7- Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up, R. Labianca1, B. Nordlinger2, G. D. Beretta3, A. Brouquet4 & A. Cervantes5, Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v70–v77, 2010 doi:10. 1093/annonc/mdq168
8- Les cancers colorectaux - FMPMC-PS - Cancérologie - DCEM3, www. chups. jussieu. fr/polys/cancero/POLY. Chp. 16. html consulté le 19 novembre 2011 (chapitre anapath)
9- Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment, E. Van Cutsem1, B. Nordlinger2 & A. Cervantes3, Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v93–v97, 2010 doi:10. 1093/annonc/mdq222,
10- Cancer du rectum - Wikipédia fr. wikipedia. org/wiki/Cancer_du_rectum 20 novembre 2011
11- Cancer du côlon // differents_types_de_cancer_du_colon
Cancer. du. colon. free. fr/index. php?Fla_text.. . de_cancer_du_colon 20 novembre 2011
12- Colorectal cancer, Marc B. Nash, Hans T. Chung, Kavita K. Mishra, page 381-393, handbook of evidence based radiation oncology
13- Kohne CH, Cunningham D, Di CF, Glimelius B, Blijham G, Aranda E et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. Ann Oncol 2002 :13;:308-17
14- Registre des cancers du grand casablanca : édition 2004 et 2005-2007

Cancers du rectum

A. Jalil3, S. A. Brahmi1, N. Bouyahya1, A. Chad1, K. Daoudi1, F. Z. El Mrabet1, S. Arifi1, N. Mellas1, O. El Mesbahi1 O. Masbah2, T. Bouhafa2, A. Elmazghi2, K. Hassouni2

1- Service d'oncologie médicale, CHU HASSAN II, Fès

2- Service de radiothérapie, CHU HASSAN II, Fès

3- Service de chirurgie carcinologique, Institut national d'oncologie, Rabat

Introduction

Le cancer du rectum représente le deuxième cancer du tube digestif au Maroc. Ce cancer expose non seulement à une diffusion métastatique (hépatique et pulmonaire), mais aussi à des récidives locales très pénibles et généralement non résécables. La décision de la stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient nécessite un bilan pré-thérapeutique spécialisé, un examen clinique par un chirurgien, puis une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

I- Rappels anatomiques

A- Siège

Partie terminale du tube digestif, le rectum est situé dans l'espace sous péritonéal. C'est un segment fixe, doué de propriétés contractiles. Il fait suite au colon sigmoïde (au niveau de S3), et se termine à l'orifice anal.

Sur le plan clinique et thérapeutique, on divise le rectum dans le sens de la hauteur en trois segments :

- Bas rectum : 0 à 5 cm ou mieux < 2 cm du bord supérieur du sphincter
- Moyen rectum : 5 à 10 cm ou mieux 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter
- Haut rectum : 10 à 15 cm ou mieux plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter

B- Rapports : (Figure 1)

En avant, la partie haute du rectum est péritonisée sur 7 cm environ : c'est le cul-de-sac de Douglas. Par l'intermédiaire de ce repli, le rectum entre en rapport avec la vessie chez l'homme, l'utérus et les ovaires chez la femme, et les éléments digestifs intrapéritonéaux. Plus bas, se trouvent chez l'homme les vésicules séminales et la prostate qui sont séparées de la face antérieure du rectum par l'aponévrose de Denonvilliers; chez la femme, la cloison recto-vaginale est mince et fragile, expliquant l'envahissement fréquent de la filière génitale en cas de tumeur évoluée et de siège antérieur. En arrière et latéralement, le rectum est entouré par le mésorectum. Entité anatomique et embryologique, il est constitué du tissu cellulo-graisseux qui entoure les faces latérales et postérieure du rectum sous-péritonéal. Il contient les vaisseaux, les nerfs et les lymphatiques périrectaux. Il est circonscrit par un feuillet : le fascia recti. Il est parfaitement bien individualisé en arrière où il existe un espace de clivage avasculaire entre le mésorectum et l'aponévrose présacrée, jusqu'au plancher des releveurs. Latéralement, ce fascia sépare le mésorectum des parois pelviennes où cheminent les vaisseaux et les plexus nerveux autonomes assurant les fonctions sexuelles et urinaires.

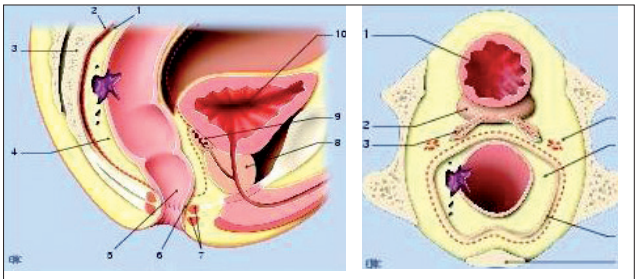


Figure 1 : Rectum et mésorectum chez l'homme.

A. Vue sagittale. 1. Fascia recti; 2. Fascia présacré ; 3. Sacrum; 4. Mésorectum; 5. Canal anal; 6. Sphincter interne; 7. Sphincter externe; 8. Prostate; 9. Vésicule séminale; 10. Vessie.

B. Vue transversale. 1. Vessie; 2. Prostate; 3. Vésicule séminale; 4. Bandelettes neurovasculaires; 5. Mésorectum; 6. Fascia recti; 7. Sacrum.

C- Vascularisation

L'artère hémorroïdale supérieure, branche de la mésentérique inférieure, vascularise la moitié supérieure du rectum. Les veines satellites rejoignent la veine du même nom et ont donc un drainage portal. Les artères hémorroïdales moyennes sont issues

des artères hypogastriques et rejoignent la partie latérale de l'ampoule rectale. Cette artère est peu volumineuse, inconstante (30% des cas) et chemine entre la paroi pelvienne et le fascia recti latéral. Les artères hémorroïdales inférieures proviennent de l'artère honteuse interne, également issue de l'artère hypogastrique, et vascularisent le sphincter externe et le canal anal. Les veines hémorroïdales moyennes et inférieures rejoignent latéralement les veines hypogastriques et ont donc un drainage cave. En raison des nombreuses anastomoses veineuses, le tiers inférieur du rectum a un drainage à la fois portal et cave, ce qui explique la survenue de métastases non seulement hépatiques mais aussi pulmonaires.

D- Drainage lymphatique

Le drainage des deux tiers supérieurs du rectum se fait surtout vers le pédicule hémorroïdal supérieur puis vers la chaîne mésentérique inférieure. C'est la principale voie de drainage. Le drainage de la partie inférieure, notamment celle située en dessous de la ligne pectinée, se fait dans trois directions :

- Vers le haut, dans le système hémorroïdal supérieur ;
- Latéralement, dans le système hémorroïdal moyen (rejoignant les ganglions iliaques internes mais aussi les ganglions obturateurs et les ganglions présacrés en dessous des iliaques communes) ;
- Vers le bas, dans le système hémorroïdal inférieur qui rejoint les ganglions inguinaux superficiels et occasionnellement les ganglions inguinaux profonds.

II- Epidémiologie

A- Incidence - Fréquence

Selon le registre du cancer de Rabat, le cancer du rectum est le deuxième cancer digestif en terme de fréquence après celui de l'estomac. L'âge moyen des malades est de 51,9 chez les hommes (âge médian : 54 ans) et 49,0 chez les femmes (âge médian : 52 ans).

L'incidence du cancer du rectum est un peu plus élevée chez l'homme que chez la femme. Elle augmente avec l'âge et est maximale entre 55 et 64 ans chez l'homme (18,4 pour 100000) et entre 65 et 74 ans chez la femme (14,6 pour 100000). Bien que l'incidence soit peu élevée chez les adultes jeunes (2,7 pour 100000 entre 20 et 39 ans), les malades de moins de 40 ans représentent 27% du total des cas. L'adénocarcinome Liberkühnien est le type histologique le plus fréquent. Le cancer du rectum est diagnostiqué au stade de métastases viscérales chez plus d'un cas sur quatre. Il est traité à visée curative chez les deux tiers des cas. L'incidence du cancer du rectum à Rabat, comme dans les autres pays du Maghreb (excepte en Lybie), reste inférieure aux incidences retrouvées dans les pays occidentaux, en chine ou au Japon. On constate aussi au registre de cancer de Rabat que, chez les deux sexes, l'incidence du cancer du rectum est un peu plus élevée que celle du côlon. Un résultat similaire a été observé chez les femmes à Casablanca où le cancer du rectum vient au premier rang des cancers digestifs.

B- Facteurs de risque et affections prédisposantes

Les facteurs de risque du cancer du rectum sont les mêmes que ceux des cancers du côlon. Parmi les facteurs associés à une augmentation du risque, on trouve la consommation de graisse ou de viande, l'obésité, un apport calorique élevé, la sédentarité et le tabagisme. La consommation de fibres alimentaires, de légumes et d'antioxydants est en revanche associée à une diminution du risque.

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est une affection héréditaire, autosomique dominante, qui se traduit par l'apparition dès l'enfance de centaines d'adénomes colorectaux dont la transformation cancéreuse est inéluctable. Des manifestations extracoliques sont souvent présentes : adénomes duodénaux, tumeurs desmoïdes, anomalies dentaires, kystes épidermoïdes. Le diagnostic repose sur l'enquête familiale et les tests génétiques, l'objectif étant de pouvoir proposer une coloproctectomie prophylactique aux sujets atteints avant que n'apparaisse de cancer.

Le cancer colorectal héréditaire sans polypose (syndrome de Lynch ou hereditary non polyposis colorectal cancer [HNPCC]) est une autre forme familiale de cancer dont le diagnostic repose sur l'existence de trois critères :

- Au moins trois apparentés atteints de cancer colorectal, deux d'entre eux étant apparentés au premier degré ;
- Au moins deux générations successives atteintes ;
- Au moins un des cancers diagnostiqués avant 50 ans.

Le tableau 1 résume les facteurs de risque du cancer colo-rectal et conduite à tenir en terme de prévention de la survenue d'un cancer.

Tableau I - Facteurs associés à un risque de cancer colorectal.

	Risque relatif	Conduite à tenir
Risque très élevé		
Polypose adénomateuse familiale	100	Colectomie prophylactique
Hereditary non polyposis colorectal cancer	100	Coloscopie tous les 2 ans Colectomie totale si cancer
Risque élevé		
Rectocolite supérieure à 10 ans d'évolution	> 10	Coloscopie annuelle Colectomie si dysplasie sévère
Antécédent de cancer colique		Coloscopie tous les 3 ans
Adénome villeux ou supérieur à 1 cm	3,6	Coloscopie tous les 3-5 ans
Adénomes multiples	6,6	Coloscopie tous les 3-5 ans
Cancer colique chez un parent au premier degré	2 à 5	Coloscopie tous les 5 ans
Risque moyen		
Antécédents de cancer de l'ovaire, de l'endomètre, du sein	1,7 - 2,4	Coloscopie tous les 5 ans
Cancer colique chez un apparenté	1,4	Coloscopie tous les 5 ans
Âge > 50 ans	1,2	Coloscopie tous les 5 ans
Adénome colique chez un apparenté au premier degré	1,4	Coloscopie tous les 5 ans

III- ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A- Macroscopie

Les formes ulcéreuses ou ulcéro-infiltrantes représentent 65% des cas. Elles réalisent un cratère entouré d'un bourrelet grossièrement circulaire dont le versant externe est recouvert de muqueuse saine. Leur extension est circulaire et sténosante, réalisant un aspect en « virole ». Les formes végétantes pures représentent 25% des cas. Ce sont des masses exophytiques, sessiles parfois d'aspect villeux. Les autres formes sont bien plus rares (formes linitiques et squirrheuses, blindant le pelvis, formes colloïdes muqueuses de consistance « mollasse » et mucoïde à la coupe). D'une manière générale ces tumeurs sont bien limitées et l'extension microscopique ne dépasse que très rarement l'extension macroscopique.

B- Microscopie

1- Les adénocarcinomes Liberkühniens représentent la majorité de ces cancers (95%). Ils sont développés à partir de l'épithélium glandulaire dont ils tendent à reproduire de près ou de loin la cytologie et l'architecture. Selon leur degré de mucosécrétion et les caractères d'organisation des cellules tumorales, on les classe en bien différenciés, moyennement différenciés, et peu différenciés.

2- Autres formes histologiques

Elles sont très rares. Il s'agit essentiellement des carcinomes épidermoïdes, des mélanomes malins, des tumeurs carcinoïdes, des sarcomes et des lymphomes non hodgkiniens.

3- Technique d'étude en histologie

La pièce fraîche, non ouverte, doit être adressée à l'anatomopathologiste orientée (recoupe proximale et distale, pédicule vasculaire repéré par des fils). La mesure de la marge distale entre le pôle inférieur de la tumeur et la section chirurgicale est effectuée par l'anatomopathologiste sur la pièce non étirée. Le badigeonnage du mésorectum à l'encre de Chine permet ultérieurement la mesure de la clairance latérale. La pièce est ensuite fixée dans un fixateur aldéhydique (formol). La fixation par le liquide de Bouin est à proscrire car elle ne permet pas d'effectuer des études d'analyse moléculaire sur l'ADN tissulaire. L'examen anatomo-pathologique doit préciser l'état de la marge distale et de la marge circonférentielle (clairance) de la résection, ainsi que

l'intégrité ou non du mésorectum. Une marge distale < 1 cm ou circonférentielle < 1 mm est considérée comme envahie (résection R1).

- **Étude des ganglions**

Après fixation, la pièce est débitée en tranches de sections étagées de 3 à 5 mm d'épaisseur permettant la dissection de tous les ganglions. Plus on examine de ganglions et plus on trouve de ganglions envahis. Ainsi, le taux de positivité est de 20% lorsque l'on analyse un à cinq ganglions et il est de 49% lorsque l'on analyse plus de 20 ganglions. Un nombre minimal de ganglions doit être examiné : huit (conférence de consensus 1994) ou 12 (TNM cinquième édition, 1997, Union internationale contre le cancer [UICC]). Ceci permet de classer correctement la tumeur. En sachant que ce nombre dépend du volume du méso réséqué, de la qualité de l'exérèse chirurgicale, d'un éventuel traitement antérieur RT plus chimiothérapie (CT) et du soin du pathologiste.

C- Modalités d'extension

1- Extension locale

Le cancer progresse localement en envahissant les différentes couches de la paroi rectale. Il s'étend plutôt de manière circonférentielle (évoluant vers la sténose) que dans un plan longitudinal. La propagation microscopique au-dessus et au-dessous de la tumeur se fait surtout dans la sous-muqueuse. Cette propagation microscopique distale peut s'observer dans le mésorectum jusqu'à 3 à 4 cm au-delà du pôle inférieur de la tumeur sans extension tumorale intrapariétale. Cette dissémination mésorectale distale est observée dans 10 à 20% des cas et justifie l'exérèse de la totalité du mésorectum. La propagation latérale vers les parois pelviennes s'observe surtout pour les tumeurs du bas rectum. La mesure de cette extension tumorale latérale définie ce que l'on appelle la clearance latérale : c'est la mesure en millimètres de la distance existant entre la zone d'extension maximale de la tumeur et la section chirurgicale.

2- Extension lymphatique

Elle se fait tout d'abord dans les ganglions périrectaux juxta-tumoraux, puis de proche en proche vers les ganglions intermédiaires, puis ceux situés à l'origine des pédicules vasculaires (mésentérique inférieure).

3- Extension hématogène

Près d'un tiers des patients présentent des métastases décelables lors du diagnostic de leur cancer rectal. Les plus fréquentes sont les métastases hépatiques (73% des premières métastases sont isolées au foie), puis les métastases pulmonaires, les autres localisations étant bien plus tardives et plus rares. En fait, 5% des patients seulement présentent d'autres métastases (osseuses, cérébrales ou surrénaliennes) sans localisation hépatique ou pulmonaire préalable. Ces deux principales cibles illustrent la dualité du drainage rectal : vers le haut par le courant portal en direction du foie, et accessoirement latéralement vers le courant cave en direction du poumon.

IV- Diagnostic

A- Diagnostic positif

1- Circonstances de découverte

Les signes révélateurs du cancer du rectum sont variés, trop souvent banalisés, et sont négligés par les patients ou les médecins, retardant le diagnostic. Il peut s'agir :

- De réctorragies, quelles que soient leurs caractéristiques, trop souvent attribuées à des hémorroïdes fictives. C'est le signe d'alarme majeur imposant un toucher rectal
- D'écoulements anormaux : glaires ou sécrétions mucopurulentes ;
- De faux besoins : poussées impérieuses et répétées, sensation de pesanteur, de corps étranger intra-rectal;
- De manifestations douloureuses : ténesmes et épreintes, colites rectosigmoïdiennes.

L'association de ces signes cliniques réalise le syndrome rectal décrit par Bensaude.

Il peut s'agir de signes moins caractéristiques tels que des troubles du transit (diarrhée ou constipation ou alternance des deux), de douleurs pelviennes ou périnéales, de troubles urinaires. Plus rarement, il s'agit de métastases révélatrices (hépatiques, pulmonaires ou ganglionnaires (sus-claviculaire gauche), ou d'une altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, fièvre, anémie) témoignant d'un cancer déjà évolué.

2- Examen clinique

Le toucher rectal est un élément essentiel pour le diagnostic, l'évaluation du stade tumoral et l'orientation thérapeutique. Il doit être réalisé en décubitus dorsal et en position genu-pectorale, éventuellement sous anesthésie si les douleurs le rendent impossible. Lorsque la lésion est accessible, c'est-à-dire dans plus de la moitié des cas (cancers du bas et du moyen rectum), il permet d'apprécier la taille de la tumeur et le caractère plus ou moins circonférentiel, le siège antérieur, postérieur ou latéral sur le rectum, le type bourgeonnant, ulcéré ou infiltrant, la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le plan des releveurs de l'anus, la mobilité sur les plans profonds (sacrum en arrière, filière génitale en avant avec un toucher bidigital chez la femme), et la présence éventuelle de nodules de carcinose péritonéale dans le cul-de-sac de Douglas.

Les données du toucher rectal sont irremplaçables pour évaluer les possibilités de conservation sphinctérienne qui dépendent de la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur de l'appareil sphinctérien et du caractère fixé ou non de la lésion.

3- Examen paraclinique pour le diagnostic positif

La rectoscopie permet de visualiser la lésion souvent ulcéro-bourgeonnante, dure et saignant au contact, et d'en réaliser des biopsies. Elle est indispensable à l'exploration des lésions du tiers supérieur du rectum inaccessibles au toucher rectal. Elle peut être utile à la description du pôle supérieur de certaines tumeurs du bas et moyen rectum.

B- Diagnostics différentiels

Ce qu'il faut éviter avant tout, c'est méconnaître un cancer du rectum et attribuer à des hémorroïdes des hémorragies révélatrices, et omettre de pratiquer un toucher rectal et une rectoscopie. En cas de tumeur bourgeonnante ou ulcéro-végétante, le diagnostic de cancer est pratiquement certain mais doit toujours être confirmé par une biopsie.

Chez l'homme, en cas de tumeur rectale de siège antérieur, fixée, il peut s'agir d'un cancer prostatique envahissant le rectum, mais la biopsie redressera le diagnostic. Dans un contexte de carcinose péritonéale, un nodule de cul-de-sac de Douglas peut envahir le rectum et apparaître sous la forme d'une tumeur rectale ulcéro-végétante antérieure.

Chez la femme, un cancer du col ou du vagin envahissant la cloison recto-vaginale peut se révéler par des réctorragies, mais le diagnostic est redressé par le toucher bidigital et les biopsies. Également chez la femme, l'endométriose rectale siège en général au niveau de la portion haute du rectum et est inaccessible au toucher rectal. Elle peut être évoquée lorsque les hémorragies révélatrices coïncident avec la date des règles.

En fait, les problèmes diagnostiques se posent essentiellement en cas de sténose rectale et le cancer purement infiltrant doit être différencié des sténoses inflammatoires rectales : radiques (après traitement d'un cancer gynécologique), ischémique, amibiase, maladie de Nicolas-Favre. Les biopsies permettant le diagnostic sont difficiles, souvent trop superficielles, et il ne faut pas hésiter à les répéter, voire à les effectuer sous anesthésie générale.

Enfin, en cas d'ulcération isolée, on peut évoquer un ulcère solitaire du rectum ou certaines rectites spécifiques (tuberculose, maladie de Crohn, syphilis).

V- Bilan d'extension et préthérapeutique

A- Bilan du cancer

1- Examen clinique complet

Il recherche une éventuelle dissémination métastatique : palpation du foie, de la région ombilicale à la recherche d'un nodule de carcinose, recherche d'une ascite, palpation des aires ganglionnaires (inguinales et sus-claviculaires).

Un interrogatoire soigneux précise les antécédents familiaux de cancers lorsque ceux-ci existent; un arbre généalogique doit être fait, devant conduire à une enquête épidémiologique.

Le toucher rectal, qui a permis le diagnostic du cancer, permet d'apprécier l'extirpabilité ou non de la tumeur (tumeur fixée) et permet de prévoir le type de chirurgie envisagée (conservation ou non du sphincter). Il apprécie d'autre part la fonction ano-sphinctérienne compatible avec une anastomose colorectale basse ou colo-anale. Chez la femme, on complète l'examen clinique par la palpation des seins et un examen gynécologique avec des frottis.

La recherche de lésions associées sus-jacentes est faite par la coloscopie, qui permet le diagnostic des cancers synchrones, des adénomes (ablation à l'anse possible), et des diverticules associés. Elle est

à refaire 3 à 6 mois après l'intervention si elle a été incomplète en préopératoire.

2- Bilan d'extension locorégional

Les examens complémentaires du bilan locorégional sont la rectoscopie, l'écho-endoscopie rectale (EER) et l'IRM. La rectoscopie au tube rigide, qui permet la réalisation des biopsies, est réalisée en position genu-pectorale ou en décubitus latéral gauche sur un rectum vide. Elle apprécie l'extension circonférentielle, la taille de la lésion, et mesure la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale. L'EER permet un bilan d'extension précis. Elle permet de mesurer la distance entre le pôle inférieur de l'infiltration tumorale et le plan du plancher pelvien (plan des releveurs de l'anus). L'IRM pelvienne est faite en cas de grosse tumeur suspectée d'être T3 ou T4 et dont la résécabilité R0 n'est pas certaine à l'issue des explorations précédentes. Elle montre le fascia recti (limite externe du mésorectum) et il est possible de mesurer la distance entre la marge latérale de la tumeur ou d'un ganglion et ce fascia. Si la plus petite distance est < 1 mm, la résection chirurgicale risque de rester incomplète. L'IRM est indispensable pour apprécier l'extention aux sphincters.

Bilan d'extension à distance :

Le bilan d'extension à distance comporte la recherche des métastases hépatiques et pulmonaires par le scanner thoraco-abdominal. En cas de doute sur la nature métastatique d'une lésion vue au scanner, une IRM (foie) et/ou un TEP Scan au FDG-glucose (toutes localisations) peuvent être nécessaires pour écarter cette hypothèse.

B- Bilan de l'hôte

Bilan général appréciant l'âge physiologique et dépistant des tares viscérales éventuelles permettant de juger de l'opérabilité du patient.

Dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), seul marqueur tumoral intéressant en cas de cancer du rectum. Il sert surtout d'élément de référence pour la surveillance ultérieure.

Bilan biologique complet et évaluation cardiologique si indication d'une chimiothérapie.

Electrocardiogramme et consultation de cardiologie en cas d'indication d'une chimiothérapie à base de 5 FU.

Consultation de neurologie avant utilisation d'oxaliplatine en cas de neuropathie périphérique connue

VI- Classification

Les classifications de Dukes et d'Astler-Coller, sources de confusion, doivent être abandonnées. L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé par l'UICC et l'AJCC. Quel que soit le stade le pronostic est d'autant meilleur que le nombre de ganglions prélevés et analysés est grand. Une nouvelle classification a été récemment adoptée par l'AJCC et l'UICC (TNM 7ème édition : www. uicc. org/tnm), applicable depuis janvier 2010.

- Tis : intra-épithéliale ou intramuqueuse
- T1 : sous-muqueuse
- T2 : musculeuse
- T3 : sous-séreuse
- T4a : pénétration du péritoine viscéral
- T4b : envahissement d'un organe de voisinage.
- N0 : pas de métastase ganglionnaire
- N1a : 1 ganglion envahi
- N1b : 2-3 ganglions envahis
- N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, dans le cadre d'une absence de ganglions lymphatiques métastatiques
- N2a : 4-6 ganglions envahis
- N2b : > 7 ganglions envahis.
- M0 : pas de métastase
- M1a : métastases à distance confinées à un organe
- M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique ou atteinte du péritoine.

Classification par stade

- Stade 0 : pTis N0 M0
- Stade I : pT1-2 N0 M0
- Stade IIA : pT3 N0 M0
- Stade IIB : pT4a N0 M0
- Stade IIC : pT4b N0 M0

- Stade IIIA : pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
- Stade IIIB : pT3-T4a N1N1cM0, pT2 T3N2aM0, pT1 T2N2bM0
- Stade IIIC : p T4a N2a M0; p T3, T4a N2b M0; pT4b N1-N2M0
- Stade IVA : tout T, Tout N, M1a
- Stade IVB : tout T, tout N, M1b

VII- Traitement

Le traitement des cancers du rectum repose sur la chirurgie. Des traitements adjuvants (radiothérapie avec ou sans chimiothérapie) peuvent être proposés en cas de tumeur localement évoluée et sont nécessaires en préopératoire en cas de tumeur fixée. En cas de cancer métastatique, la priorité est souvent donnée à la chimiothérapie systémique. Actuellement, le traitement du cancer du rectum ne se conçoit que dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire (chirurgiens, radiothérapeutes, chimiothérapeutes et anatomopathologistes).

A- Moyens

1- Chirurgie

a- Objectifs de la chirurgie

- Exérèse carcinologique : Le seul traitement curatif. Taux de récidive : 5%.
- Conservation sphinctérienne : Le taux de conservation est passé de 1,5% à 90%.
- Préservation nerveuse.
- Diminution des séquelles fonctionnelles et amélioration de la qualité de vie.

b- Bilan préthérapeutique

- TR: passif et actif pour apprécier le degré d'extension loco-régionale ; la situation de la tumeur par rapport au bord supérieur du sphincter et la qualité de l'appareil sphinctérien.
- La Coloscopie permet de rechercher des lésions synchrones ou des polypes.
- EER: apprécie le staging tumoral
- IRM : haute résolution est indispensable pour la prise en charge chirurgicale ; surtout pour les cancers stade II et III . Elle permet d'apprécier la marge circonférentielle , le degré d'infiltration du mesorectum. La marge circonférentielle correspond à la plus petite distance entre la tumeur et le fascia recti . La Corrélation IRM/ anapath est de 94% (fig 1) Brown 2003) . L'IRM permet également de planifier le traitement pré-opératoire et d'apprécier l'envahissement des sphincters et de guider le plan de dissection chirurgicale : résection inter-sphinctérienne ou AAP(fig 2)

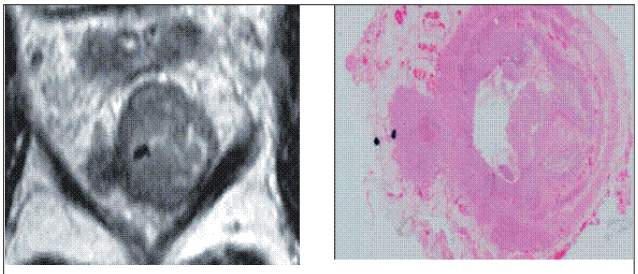


Fig 1 : Corrélation IRM - ANA PATH

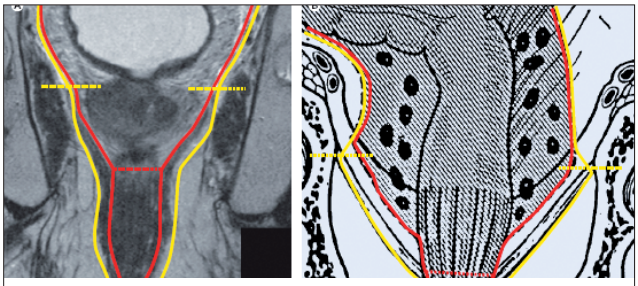


Fig 2 : Etude des sphincters et plan chirurgical conservateur (rouge) et amputation (jaune)

c- Principes de la chirurgie des cancers du rectum

c1- Le curage ganglionnaire

L'artère mésentérique inferieure doit être ligaturée après le départ de l'ACSG. Le curage doit être complet et ramener 12 ganglions.

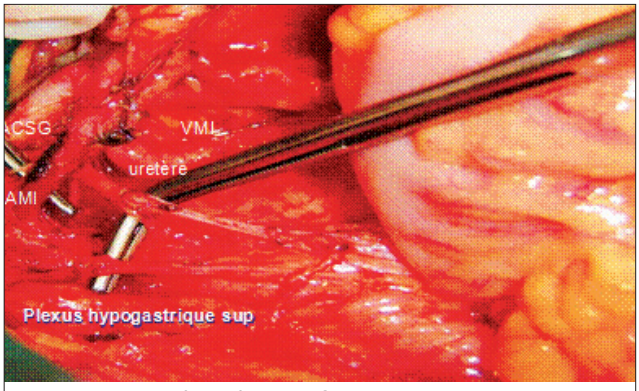


Fig 3 : curage mésentérique inferieur

La technique du ganglion sentinelle permet de focaliser l'examen anatomo-pathologique en recherchant des micrométastases. Dans la série de Saha ; la technique du GS a permis un restaging chez 18 p cent des patients. Tableau 2 faisabilité du GS

Tableau 2 : faisabilité du GS

GANGLION SENTINELLE

	N	Produit	Identification	Faux négatifs
WATERS AM Surg 2000	22	Bleu Isosulfan	90%	0
WOOD AM Surg 2000	50		94%	6%
SAHA Ann Surg oncol 2000	86	Lymphazurin	98%	0%
MERRIE Ann Colon Rect 2001		Bleu Patent TC 99	88%	5%

c2- Exérèse totale du mésorectum TME

La description par Heald des techniques de TME et sa pratique a permis d'améliorer grandement les résultats de la chirurgie du cancer du rectum(taux de récidive :4%) (1) et la conservation de l'innervation pelvienne.

Le mésorectum est constitué par la graisse et le tissu cellulo-lymphatique périrectale. Développé surtout en arrière et latéralement ; il est enveloppé par le Fascia recti. Il est séparé du feuillet pariétal du fascia pelvien par un espace avasculaire ou doit être menée la dissection pour faire une exérèse totale du mésorectum en respectant l'intégrité du fascia recti. fig 2.

Dans 10 à 20% des cas ; existent des ilots tumoraux dans le mesorectum. il peuvent siéger jusqu'à 4cm en aval du pôle inférieur de la tumeur. il faut préconiser une marge de sécurité distale de 5 cm dans le mésorectum.

L'exérèse totale du mésorectum est un standard chirurgical. L'exérèse circonférentielle doit être totale et respecter l'intégrité du Fascia Recti. L'exérèse distale doit être à 5cm pour les Cancers du 1/3 supérieur et doit emporter tout le mésorectum pour les cancers du 1/3 inférieur et moyen avec anastomose colo anale.

La qualité de l'exérèse du mésorectum constitue un facteur pronostique important.

c3- La clearance chirurgicale laterale

Elle correspond à la plus petite distance (en mm) entre la tumeur et le fascia recti. Il faut une clearance latérale saine supérieure à 1mm. Sinon le taux de récidive est très important. (Tableau 3). L'IRM permet de prédire la possibilité d'avoir une clairance saine et dans le cas contraire l'importance d'une RCC pré-opératoire.

Tableau 3 : Limite de résection latérale

	Récidive	Métastase	sv 5 ans
Envahie	12%	41%	25%
> 1mm	4%	20%	69%

c4- Marge de sécurité distale

- Le Standard est de préserver une marge distale de 2cm. la série de Shirouzu concernant 610 pièces (Cancer 1995) a montré un envahissement distal dans 10% des cas et il dépasse exceptionnellement 1 cm
- Selon le Royal college of surgeons of England et la HAS: une marge distale de 1 cm est suffisante.
- La RIS permet actuellement d'obtenir une marge satisfaisante même pour les tumeurs très basses

c5- Préservation de l'innervation pelvienne autonome

La Chirurgie « conventionnelle» était associée à un taux important de séquelles sexuelles et urinaires considérée à tort comme le corollaire d'une chirurgie large. Grâce à la pratique de la dissection selon Heald, le taux de ces complications a diminué de façon très importante :

Les nerfs sympathiques pré aortiques peuvent être lésés lors de la dissection de l'AMI à son origine et lors du curage mésentérique inferieur. Le Plexus hypogastrique supérieur risque d'être lésé lors de la section péritonéale et l'amorce de la dissection du mesorectum. La mobilisation de ce dernier risque de léser les nerfs hypogastriques. Les nerfs érecteurs peuvent être blessés lors de la dissection antérieure. fig 4 et 5

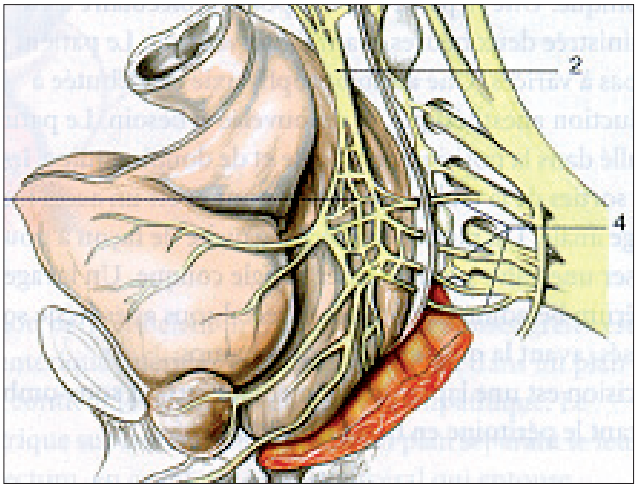


Fig 4 : Système nerveux autonome

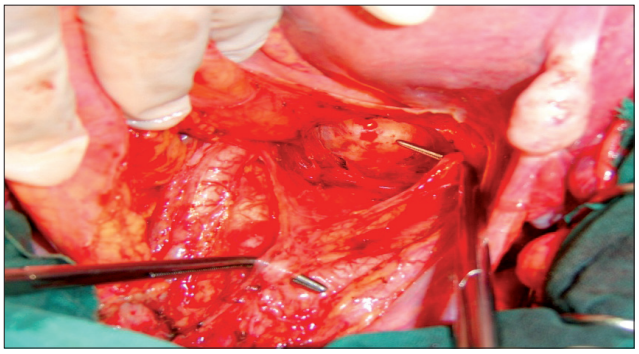


Fig 5 : Préservation nerveuse

Résultats de la préservation nerveuse

		Complète	Unilat	Partielle
Erection	Hojo Masiu Morita	80% 90% 100%	53% 67%	22% 26%
Ejaculation	Hojo Masiu	60% 82%	47%	5% 0%

d- Modalités techniques

d1- Les cancers du haut rectum

Situés entre 10 et 15 cm de la marge anale ; ils posent peu de problèmes techniques : ils sont traités par résection antérieure avec anastomose colorectale. La section du mésorectum doit se situer à 5 cm du pole inferieur de la tumeur et doit être perpendiculaire à l'axe du rectum pour éviter l'effet cône.

d2- Les cancers du moyen rectum

Doivent bénéficier d'une exérèse totale du mésorectum avec anastomose colo-anale ou colo sus anale. L'adjonction d'un réservoir colique est indiquée chaque fois que le moignon rectal est inférieur à 2 cm.

d3- Les cancers du bas rectum

Les cancers du bas rectum sont situés entre 0 à 5 cm / marge anale ou à moins de 2 cm / Bord supérieur du sphincter. Cette localisation a été traitée il ya quelques années par AAP. Actuellement la plupart des cas peuvent bénéficier d'une chirurgie conservatrice

e- Critères de conservation sphinctérienne

- Marge distale saine : Cette condition pose peu de problèmes car la Résection Inter Sphincterienne (RIS) permet d'obtenir une marge distale saine même pour les localisations distales. Quand la distance entre le pôle inferieur de la tumeur et le bord supérieur du sphincter est entre 1et 2 cm on peut pratiquer anastomose coloanale et quand cette cette distance est inferieure à 1 cm ou quand la tumeur est juxta ou intracanalaires il faut opter pour une RIS.
- Marge circonférentielle saine : est un facteur décisionnel de la conservation sphinctérienne.

Le Sphincter externe ne doit pas être envahi (IRM). ,l'envahissement du sphincter anal interne n'est pas une contre indication à la conservation mais doit orienter l'acte chirurgical vers une RIS.

- L'absence d'incontinence

f- Résection inter-sphinctérienne (RIS)

La RIS est proposée comme une alternative à l'amputation abdomino-périnéale (AAP) pour les cancers du bas rectum. L'exérèse d'une partie ou de la totalité du sphincter interne permet d'obtenir une marge distale saine et de préserver le sphincter externe et la fonction naturelle de la défécation. Elle est indiquée pour les tumeurs situées à moins de 1 à 2 cm du bord sup du sphincter et les tumeurs endo-anales ou envahissant le sphincter interne. Elle peut être indiquée quelque soit la distance entre la tumeur et la marge anale à condition que le sphincter externe soit de bonne tonicité et ne soit pas envahi. Fig 6 et7

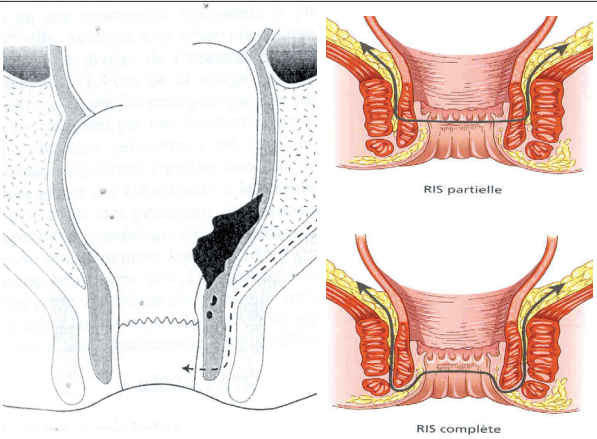
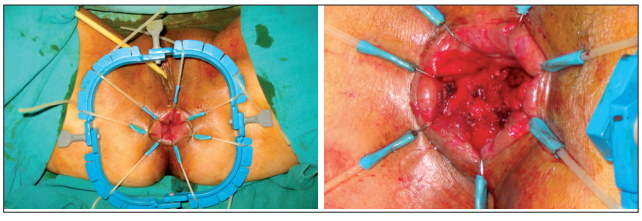


Fig 6 : Résection inter sphinctérienne



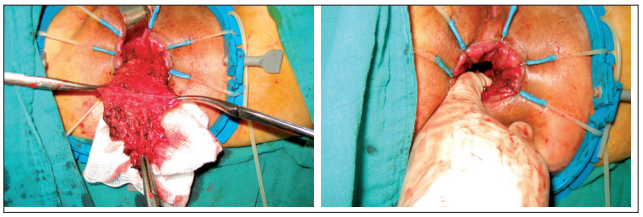


Fig 7 : temps périnéal d'une RIS

g- Résultats carcinologiques de la RIS

Les resultats carcinologiques de la RIS sont meilleurs par rapport à ceux obtenus par l'AAP. Le taux de récidive est d'environ 5% (tableau 5)

Tableau 5 : résultats carcinologiques

		N	hauteur	récidive%
Saito	2004	35	2-5	3
Rullier	2005	92	2-5	2
Schiessel	2005	117	1-5	5
Metaanalyse	2009	612		9 (5ans)

Les résultats fonctionnels (continence) sont bons dans 53% des cas après RIS et dans 81% après anastomose colo anale

h- Reconstruction rectale avec réservoirs coliques

La confection d'un réservoir colique peut se faire selon différents procédés :

- **Réservoir colique en J(fig 7)**

La taille du réservoir '(5 ou 10 cm) n'influence pas le résultat fonctionnel.

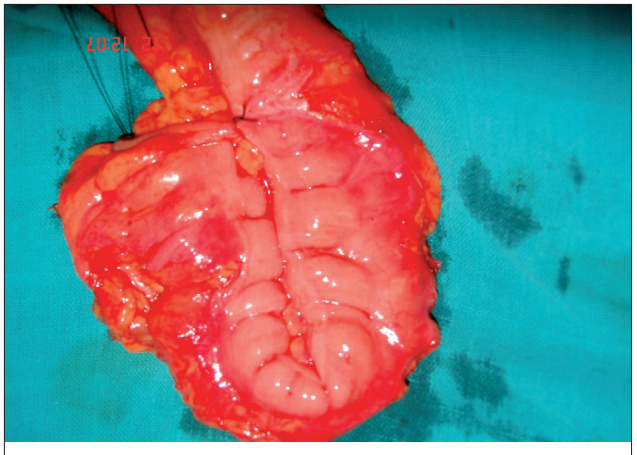


Fig 7 : Réservoir J

- **La coloplastie transverse**

C'est une technique simple qui permet d'abaisser le colon sans difficultés même en cas de méso épais. Sa morbidité est faible (1/35 Rullier). Ses résultats fonctionnels sont équivalents au Jujenum.

- **Anastomose latéro-terminale**

Crée une anse borgne de 4cm et un micro-réservoir. Elle diminue la dyschésie mais augmente la fréquence des selles.

i- Place de l'amputation abdomino-périnéale

les indications actuelles de l'AAP sont très restreintes et sont représentées par l'Infiltration du sphincter anal externe, la fixité de la tumeur et l'incontinence anale ancienne (> 6 mois) Dans ces cas et pour éviter la colostomie iliaque gauche ; on peut utiliser la colostomie périnéale continente (CPC) fig 8



Fig 8 : Colostomie périnéale continente

2- Radiothérapie

a- But

- 1- Améliorer le contrôle local
- 2- Améliorer la survie
- 3- Augmenter les chances d'une préservation sphinctérienne
- 4- Stériliser les lésions résiduelles microscopiques après chirurgie

Pourquoi la radiothérapie ?

Chirurgie conventionnelle seule : 20 - 50% de rechutes locales.

Chirurgie + TME : 10% de rechutes locales

RT + Chirurgie + TME : 5% de rechutes à 5 ans

b- Techniques d'irradiation

b1- La radiothérapie externe

La technique recommandée est une radiothérapie externe conformationnelle 3D utilisant des photons de haute énergie (≥ 10MV). L'irradiation par modulation d'intensité permet de diminuer la toxicité

mais son utilisation dans le traitement du cancer rectal n'est pas encore standardisée. Le patient peut être traité aussi bien en procubitus, avec bras autour de la tête, qu'en décubitus dorsal avec bras sur la poitrine. Le décubitus ventral avec vessie pleine et l'utilisation de « belly board » permettent de mieux écarter l'intestin grêle du champ d'irradiation.

Pour améliorer la visualisation des volumes cibles, la scanographie dosimétrique doit être réalisée en position de traitement. L'acquisition va de L4-L5 jusqu'à sous les petits trochanters en coupes de 2 a 5 mm d'épaisseur, et peut comporter une opacification rectale ou l'injection de produit de contraste pour améliorer la visualisation de la tumeur primitive et des structures ganglionnaires. Le repérage de la marge anale est recommandé.

- **Détermination des volumes cibles : (référence 1)**

La détermination du volume cible est liée aux voies d'extension tumorale (transpariétale, via le mésorectum, chaines iliaques internes), à la localisation tumorale (bas/moyen rectum, extension aux organes de voisinage, à la marge anale...) et aux sites de prédilection de récidive locale (pelvis inferieur et région présacrée).

*** Volume cible anatomoclinique (CTV) des tumeurs du moyen rectum :**

» Régions périrectale, présacrée, iliaque interne.

» Couvrant l'ensemble du mésorectum jusqu'à au moins deux centimètres sous le volume tumoral macroscopique(GTV).

» Limites :

- en haut : jonction rectosigmoïdienne ou deux cm au-dessus de la tumeur macroscopique ;
- en bas : un cm sous la jonction ano-rectale (insertion des muscles releveurs de l'anus = limite inferieure du mésorectum) ;
- latéralement : le fascia recti.

*** Volume cible anatomo-clinique des tumeurs du bas rectum :**

» Régions périrectale, présacrée, iliaque interne.

» Couvrant l'ensemble du mésorectum.

» Limites :

- en haut : jonction moyen-haut rectum ;
- en bas : un cm sous la jonction ano-rectale (insertion des releveurs de l'anus = limite inferieure du mésorectum) : inclusion de la partie haute du canal anal ;
- prise en compte des fosses ischio-rectales (donc inclusion des muscles releveurs de l'anus), plus ou moins profondément selon l'extension de la tumeur ;
- latéralement : le fascia recti.

*** Volume cible anatomoclinique ganglionnaire :**

» Systématiquement : aires iliaques internes

» Irradiation élective des ganglions :

- iliaques externes : extension au-delà du fascia du mésorectum, extension aux organes adjacents (prostate, vagin, utérus, vessie) ;
- ganglions inguinaux : à discuter en cas d'extension au canal anal, ou au tiers inferieur du vagin.

- **Doses prescrites et fractionnement : (référence 1)**

Deux longueurs d'étalement sont possibles

» la RT courte qui consiste en l'administration de 25 Gy en 5 fractions de 5 Gy, durant 5 jours consécutifs, suivies par la chirurgie une semaine après.

» la RT longue qui consiste en l'administration de 45 Gy à 50,4 Gy en fractions de 1,8 Gy par séance, 5 séances par semaine, durant 5 semaines. La chirurgie intervient cinq à sept semaines après l'irradiation.

- **Organes à risque et contraintes de dose : (référence 1)**

Les organes à risque sont principalement l'intestin grêle, la vessie, les têtes et les cols fémoraux. Les contraintes de dose posent peu de problème dans l'irradiation des tumeurs rectales car la dose totale délivrée reste modérée. On retiendra :

» intestin grêle : dose maximale de 50 Gy dans quelques dizaines de cm3, sans dépasser 40 Gy dans un grand volume ;

» vessie : la dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume vésical (V60 < 50%) ;

» têtes, cols fémoraux et grands trochanters : la dose de 50 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 10% d'un volume osseux délinée par convention du sommet des têtes fémorales au petit trochanter exclu (V50 ≤10%) ;

» La dose au canal anal est à documenter même s'il n'existe pas actuellement de contrainte de dose précise.

- **Balistique, dosimétrie : (référence 1)**

Habituellement la balistique fait appel à trois ou quatre faisceaux :

» trois faisceaux : deux latéraux et un postérieur ;

» quatre faisceaux (à préférer en cas de tumeur à développement antérieur) : deux latéraux, un antérieur et un postérieur.

Le bénéfice de la radiothérapie tridimensionnelle conformationnelle réside dans la possibilité d'épargner au mieux les organes à risque et de documenter la dose qui leur est délivrée par les histogrammes dose-volume.

- **Toxicité aiguë et tardive : (référence 1)**

La toxicité aigue est essentiellement marquée par une rectite radique aigue en général modérée. La toxicité tardive est modérée en raison :

» de la limitation des doses à environ 45-50 Gy ;

» de l'irradiation en situation préopératoire :

♦ le rectum est enlevé par la suite ;

♦ le rectum refoule les anses grêles hors du volume cible ;

♦ la mobilité du grêle est améliorée en l'absence de chirurgie antérieure.

On peut observer cependant de rares cas de grêle radique.

Des fractures post-radiques tardives peuvent également être observées.

b2- La radiothérapie endocavitaire (de contact)

Cette technique a surtout été développée et utilisée à Lyon par Papillon. Elle s'effectue à l'aide d'un appareil à photons X (50MV).

Le localisateur a un diamètre de 30 mm à son extrémité distale et peut coulisser dans un rectoscope. Le patient est placé en position genu pectorale et une anesthésie locale du sphincter est suffisante. La durée de l'irradiation est courte, une à trois minutes permettant de délivrer 20 à 40 Gy. Le traitement se déroule en quatre séances réparties sur quatre semaines en ambulatoire. Cette technique permet un contrôle local de 80 à 90% chez des patients rigoureusement sélectionnés (tumeur bourgeonnante de diamètre inférieur à 3 cm, mobile de grade 1 ou 2, sans envahissement ganglionnaire, à moins de 12 cm de la marge anale), et nécessite une surveillance très étroite.

b3- La curiethérapie interstitielle

La curiethérapie est réalisée sous anesthésie générale ou rachi-anesthésie en position gynécologique; pour des tumeurs du bas rectum elle est pratiquée avec des aiguilles vectrices et un applicateur en couronne permettant l'insertion en palissade d'une ou exceptionnellement de deux rangées d'aiguilles. Le chargement différé est réalisé avec des fils d'iridium 192 ou à l'aide d'un projecteur de source de débit pulsé (curiethérapie PDR).

Plus rarement, pour les cancers développés sur le haut rectum, la curiethérapie peut être réalisée sous anesthésie locale du sphincter puis du site d'implantation en position genu-pectorale, à l'aide d'une fourchette pré-chargée de 2 fils d'iridium 192.

Le patient est hospitalisé la veille ou le matin de la curiethérapie selon le type d'anesthésie. Dans tous les cas, il est procédé à une préparation digestive par lavement évacuateur, permettant d'obtenir la vacuité de l'ampoule rectale.

c- Modalités de la radiothérapie

c1- La radiothérapie préopératoire

- **Avantages :**

» réalisation sans délai

» cellules mieux vascularisées et donc mieux oxygénées

» absence de dissémination des cellules clonogéniques en peropératoire

» downsizing et augmentation des chances de préservation sphinctérienne

» diminution de la toxicité et diminution de la dose pour un effet équivalent

» compliance augmentée

- **Inconvénients :**

» retard à la cicatrisation périnéale

» modification du staging et des caractères histologiques de la pièce (facteurs pronostiques)

» irradiation inutile pour les stades précoces

c2- La radiothérapie postopératoire

- **Avantages :**

» étude de la pièce opératoire non modifiée avec un staging réel

» cicatrisation périnéale ou de l'anastomose colorectale non interférée

- **Inconvénients** :
  - » Effet radiobiologique médiocre (augmentation de la dose pour un même effet, dévascularisation (hypoxie))
  - » adhérences intestinales aggravant la toxicité de l'irradiation
  - » augmentation des dimensions du champ d'irradiation du fait de l'inclusion du périnée.
  - » compliance diminuée

c3- La radiothérapie peropératoire

Permet d'espérer une amélioration du contrôle local, par sa contribution à l'augmentation de la dose totale, et une réduction du taux des complications radiques par son épargne des tissus sains.

d- Résultats

La radiothérapie est efficace sur le contrôle local mais influence peu la survie. Les seuls gains de survie avaient été observés à partir d'études où le taux de récidive locale était important. Depuis l'amélioration de l'exérèse chirurgicale et la diminution du taux de récidive locale au voisinage de 10%, aucun essai effectué au cours de ces dix dernières années n'a montré une amélioration de la survie liée à la radiothérapie. La radiothérapie a un impact négatif sur la fonction sexuelle et digestive. Le risque d'impuissance et d'incontinence anale étant plus élevé en cas de radiothérapie associée à la chirurgie. L'essai Hollandais qui comportait une radiothérapie courte suivie d'une chirurgie optimale a inclus des cancers des trois tiers du rectum et de stade I à III. L'analyse de ces sous-groupes suggère l'inutilité de la radiothérapie pour les tumeurs du haut rectum (10 à 15 cm de la marge anale) et en cas de stade I (T1-2N0). Cet essai exclue les tumeurs fixées. La radiothérapie reste à discuter en cas de tumeur non résécable du haut rectum. La radiothérapie préopératoire n'a pas encore démontré la possibilité d'augmenter la conservation sphinctérienne, mais le manque de standardisation de la chirurgie est un défaut dans ces études. (2)

e- La radiochimiothérapie concomitante : (2)

Jusqu'en 2005 était recommandée une radiothérapie préopératoire seule, soit de type longue délivrant 45 Gy en fractions de 1,8 Gy et 5 semaines soit de type courte délivrant 25 Gy en fractions de 5 Gy et 5 jours. L'efficacité de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie préopératoire vient d'être démontrée par deux essais multicentriques de phase III [EORTC, FFCD]. L'association d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie longue augmente la réponse tumorale et diminue de moitié le taux de récidive locale à 5 ans par rapport à la radiothérapie seule (8% vs 16%), au prix d'une légère sur toxicité.

L'association d'une irradiation et d'une chimiothérapie concomitante est donc recommandée, même si un essai Polonais qui mérite confirmation suggère une équivalence thérapeutique entre radiothérapie courte et radiochimiothérapie.

*** RT préopératoire versus RT postopératoire : (2)**

Plusieurs essais randomisés comparant la RT préopératoire à la radiothérapie postopératoire ont conclu que la radiothérapie préopératoire est préférée en raison d'une meilleure compliance, une plus faible toxicité ainsi qu'un meilleur contrôle local. La radiothérapie préopératoire diminue de moitié la fréquence des récidives locales, y compris en cas d'exérèse optimale du mésorectum.

La radiochimiothérapie préopératoire est également plus efficace que la radiochimiothérapie postopératoire car la tolérance est meilleure et le risque de récidive locale deux fois moins élevé (6% vs 13%).

*** La radiothérapie peropératoire : (4)**

Les premières publications de radiothérapie peropératoire concernaient des cancers du rectum localement très évolués ou récidivants avec des effets locaux significatifs en terme de réduction des volumes tumoraux. Dans les évolutions premières, la radiothérapie peropératoire a permis dans de nombreuses études rétrospectives d'augmenter la dose à la tumeur en épargnant les organes critiques (vessie, grêle) et de contribuer significativement à l'amélioration du taux de contrôle local en complément de la radiothérapie externe pré ou postopératoire et de la chimiothérapie. La seule étude randomisée de radiothérapie peropératoire de tumeurs digestives concernait des cancers du rectum classés T3 ou T4 ou atteignant les ganglions mais non métastatiques et comparait une préopératoire de 40 Gy avec ou sans radiothérapie peropératoire de 18 Gy. Il en ressortait que pour tous les critères étudiés, (tolérance, contrôle local, survie sans maladie locale ou métastatique, survie globale), il n'était observé aucune différence statistiquement significative entre les deux bras de l'essai.

D'autres études sont en cours dans les tumeurs rectales en évolution première ou récidivante pour apprécier l'impact de la radiothérapie peropératoire sur les associations chimiothérapiques utilisant des substances cytotoxiques nouvelles, des anticorps monoclonaux, ou des radiosensibilisateurs et des radioprotecteurs pour réduire le nombre de complications encore fréquentes dans la vessie, le grêle ou le sacrum.

3- Chimiothérapie

a- En situation métastatique

La chimiothérapie est identique au cancer du colon métastatique mais la stratégie thérapeutique dépend du stade local de la tumeur.

La mise en œuvre d'une chimiothérapie palliative, qui a pour but de maintenir la qualité de vie et d'allonger la durée de survie est recommandée dans les conditions suivantes :

- sans attendre qu'apparaissent des symptômes
- à des doses adaptées à la tolérance
- preuve anatomopathologique formelle de cancer au moins sur la tumeur primitive
- patient alité moins de 50% de la période diurne (état général OMS 0, 1 ou 2)
- patient informé du traitement avec bénéfices, contraintes et effets secondaires potentiels
- métastases non résécables
- pas de défaillance viscérale grave.

* **Les drogues actives**

- 5FU, AF
- Capécitabine
- Raltitrexed (Tomudex) : prescrit surtout en cas de contre indication au 5FU (notamment d'ordre cardiaque)
- Tégafur-uracile (UFT) per os
- Irinotecan
- Oxaliplatine
- Thérapies ciblées : Bevacizumab (anti-VEGF), cetuximab (anti-EGFR1), Panitumumab (anti-EGFR1)
- La première ligne de chimiothérapie associe généralement le 5 Fluoro uracile à l'oxaliplatine ou l'irinotecan avec ou sans une biothérapie. Un traitement par anti EGFR est indiqué seulement en cas de K-ras sauvage.
- L'évaluation doit être faite par la même méthode d'imagerie après 2 à 3 mois de traitement (la méthode de référence est le scanner)
- en cas de réponse, la chirurgie doit être rediscutée en fonction des métastases
- en cas de réponse ou de stabilité, si les métastases restent non résécables : poursuite de la chimiothérapie ou discussion avec le patient d'une pause thérapeutique jusqu'à progression avec réévaluation tous les 2 mois ou d'un traitement d'entretien en cas de bi-chimiothérapie.
- en cas de stabilité, il n'y a pas lieu de changer de protocole
- en cas de progression : arrêt ou changement de protocole de chimiothérapie

b- En adjuvant

Le but de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum est d'améliorer le contrôle local et la survie globale en agissant sur les micrométastases. La chimiothérapie (CT) adjuvante par 5FU avec ou sans acide folinique a été évaluée en postopératoire soit seule, soit associée à la radiothérapie (RT). Seule, elle n'a pas démontré son efficacité dans les essais de phase III. Par contre, elle apporte un bénéfice en terme de survie lorsqu'elle est associée à la RT pelvienne. Ceci a été démontré par deux études de phase III européennes 22 921 de l'European Society for Research and Treatment of Cancer [EORTC] et 9203 de Fédération francophone de la cancérologie digestive [FFCD]. Une analyse complémentaire de l'étude de l'EORTC a évalué l'effet de la chimiothérapie postopératoire en fonction de la réponse histologique à la chimioradiothérapie pré-opératoire (5). Cette analyse a montré que les patients chez qui la taille tumorale a diminué sur la pièce opératoire ont bénéficié de la chimiothérapie postopératoire (augmentation de la durée de vie sans récidive et la durée de vie globale). En revanche, les patients dont la tumeur n'a pas diminué de taille après la chimioradiothérapie n'ont pas bénéficié de la chimiothérapie postopératoire par 5-fluoro-uracile. Une étude plus précise des données individuelles de 3105 patients issus de 14 séries publiées (6) a montré que les 484 patients en situation de réponse histologique complète, classée ypT0N0, avaient un taux de survie à cinq ans de 83,3% (intervalle de confiance à 95% : 78,8–87%). Dans ce

sous groupe, la chimiothérapie adjuvante n'apportait pas de bénéfice. L'étude coréenne sur 333 patients traités pour un cancer du rectum localement évolué a confirmé ces résultats en insistant sur l'indispensable étude des ganglions (7). Comme dans le cancer du côlon, un nombre de ganglions examinés sur la pièce opératoire a été défini pour valider la valeur pronostique du statut ypN0. Sur une série de 374 patients irradiés à la dose de 45 Gy en 25 fractions et cinq semaines, associée à une chimiothérapie par 5-fluoro-uracile (ou capécitabine), le nombre de ganglions examinés a été intégré dans l'analyse statistique des facteurs pronostiques. Un nombre de ganglions examinés supérieur à sept était significativement lié au pronostic en termes de survie sans récidive et de survie globale en analyse uni- et multifactorielle (8).

Deux essais de phase III sont en cours pour définir la place de la chimiothérapie adjuvante. L'essai anglais Cancer Research United Kingdom (CRUK)-CHRONICLE pour les tumeurs rectales avec une résection dite R0 compare une chimiothérapie adjuvante par capécitabine –oxaliplatine et la surveillance. L'essai européen « AERO-R98 » pour les tumeurs rectales de stades II/III compare une chimiothérapie adjuvante à base de 5 Fluoro-uracile et leucovorine à la même chimiothérapie avec de l'irinotécan. Dans ce dernier essai, une radiothérapie préopératoire est recommandée, mais non obligatoire.

c- Nouveaux protocoles de radiosensibilisation

L'impact sur le contrôle local d'une radiosensibilisation des cellules tumorales avec un sel de platine (oxaliplatine) a été testé dans deux essais de phase III (9, 10). Aucune amélioration de la réponse pathologique complète n'a été observée, tandis que le taux de métastases à distance était diminué dans le bras expérimental. L'essai de phase II 0247 du RTOG, actuellement fermé aux inclusions, a randomisé 146 patients entre une chimioradiothérapie préopératoire de 50,4 Gy de type CAPIRI (capécitabine et irinotécan) et une chimioradiothérapie préopératoire de 50,4 Gy de type capécitabine et oxaliplatine. Une chimiothérapie adjuvante par 5-Fluoro-uracile –leucovorine – oxaliplatine a été prescrite dans les deux bras. Un autre essai de phase II du même groupe (R-0012 du RTOG) a comparé une chimioradiothérapie préopératoire de 55,2 Gy avec du 5-fluoro-uracile en perfusion continue et une chimioradiothérapie préopératoire de 50,4 Gy (avec ou sans complément de 3,6 Gy si T4) avec du 5-fluoro-uracile en perfusion continue et de l'irinotécan. Dans ces deux essais, le critère de jugement principal était le taux de stérilisation de la pièce opératoire. Les résultats sont en attente de publication. Plusieurs études de phase I/II ont montré la faisabilité d'une chimioradiothérapie préopératoire à base de bevacizumab. Les résultats préliminaires sont encourageants chez des patients atteints de cancer ayant des facteurs de pronostic défavorable définis selon l'IRM (11).

B- Indications (selon les recommandations de la FFCD 2007)

1- Tumeurs T1, No, Mo

La résection du rectum avec conservation sphinctérienne est le traitement standard. Une résection locale peut être proposer pour des tumeurs selectionnés.

2- Tumeurs T2, No, Mo

La résection du rectum réalisée selon les modalités décrites précédemment est le traitement standard.

En cas de classement pTNM > T2 ou N+, un traitement post-opératoire est indiqué cf. ci-dessous.

3- Tumeurs T3 No et T1 à T3 N+

a- Traitement pré-opératoire et chirurgie

Haut rectum: chirurgie avec exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur, sans traitement préopératoire (niveau de la recommandation : grade B)

Moyen rectum : chirurgie avec exérèse complète du mésorectum précédée d'une radiochimiothérapie (niveau de la recommandation : grade A)

Bas rectum : chirurgie avec exérèse complète du mésorectum précédée d'une radiochimiothérapie (niveau de la recommandation : grade A)

Le traitement post-opératoire dépend de l'analyse de la pièce opératoire et du traitement reçu en pré-opératoire.

b- Traitement post-opératoire

*** Si le patient a reçu une radiochimiothérapie concomitante ou une radiothérapie pré-opératoire.**

Si les ganglions ne sont pas envahis (tumeur ypT1-3, N0 soit stade I ou II), un traitement postopératoire est inutile (accord d'experts).

Alternatives

En cas d'envahissement ganglionnaire (tous y pT, N1-2 soit stade III) l'abstention et la chimiothérapie post-opératoire sont les alternatives à discuter en fonction des facteurs de mauvais pronostic : ypT4, N2, engainement péri-nerveux, absence d'excision totale du mésorectum. La CT proposée sera une association 5FU-acide folinique, la référence étant le schéma FUFOL, les alternatives le LV5FU2 ou un précurseur oral du 5FU (UFT + acide folinique ou capécitabine) (accord d'experts).

En cas d'exérèse R1 ou R2, une chimiothérapie associant 5FU et oxaliplatine ou irinotécan pendant 6 mois est recommandée (avis d'experts).

*** Si le patient n'a pas reçu de radiochimiothérapie concomitante ou de radiothérapie pré-opératoire.**

En l'absence d'envahissement ganglionnaire (pT1-3 N0 soit stades I ou II), un traitement postopératoire est inutile (niveau de la recommandation : grade A)

En cas d'envahissement ganglionnaire (tous pTx N1-2 soit stade III), ou de tumeur pT4, une radiochimiothérapie post-opératoire par FU continu est recommandée (accord d'experts)

En cas d'exérèse R1 (marge circonférentielle < 1 mm) ou R2, une RCT est recommandée (accord d'experts).

4- Tumeurs T4, tumeurs T3 dont la résection Ro est incertaine, Mo

Elles correspondent à des tumeurs T4 et des tumeurs T3 ayant une marge latérale inférieure ou égale à 1 mm en IRM.

RT 45 à 50 Gy en 5 semaines et CT concomitante (niveau de la recommandation : grade B) par FU continu, puis tentative d'exérèse en bloc

En cas d'extension régionale chez un sujet jeune, en l'absence d'adénopathie à distance, une exérèse élargie mutilante (organes génito-urinaires ou sacrum) doit être discutée au cas par cas si une résection R0 peut être espérée (niveau de la recommandation : grade C).

Si l'exérèse s'avère impossible, la radiothérapie sera poursuivie jusqu'à 60 Gy, et sera associée à des traitements endoscopiques (prothèse ou hémostase) ou à une colostomie d'amont.

Traitement post-opératoire en cas d'exérèse R1 ou R2 : en l'absence de traitement pré-opératoire, une RCT est recommandée (accord d'experts). Si un traitement néo-adjuvant a été reçu, une CT associant 5FU et oxaliplatine ou irinotécan pendant 6 mois est recommandée (avis d'experts).

Alternatives

Alternatives de chimiothérapies associées à la radiothérapie : 5FU-acide folinique (FUFOL), LV5FU2, 5FU oral, par exemple capécitabine 1600 mg/m²/j 5j/7 (avis d'experts)

RT per-opératoire en cas de reliquat tumoral macroscopique (résection R2) Pour des patients inopérables pour raison médicale, la RCT ou la RT exclusive peuvent être proposées

En cas de tumeur pT4 et/ou pN1-N2 n'ayant pas été classée T4 en pré-opératoire et n'ayant pas reçu de traitement pré-opératoire, une chimio-radiothérapie est recommandée (accord d'experts). En cas de contre-indication à la radiochimiothérapie post-opératoire, une simple chimiothérapie post-opératoire, voire une abstention thérapeutique peuvent être retenues (accord d'experts).

5- Tumeurs métastatiques : (Recommandations FFCD 2011)

a En cas de métastases synchrones non résécables

a1- Si tumeur rectale symptomatique

Recommandations

- soit radiothérapie ou coagulation (laser ou plasma argon), prothèse endoscopique (si le pôle inférieur est à plus de 6 cm de la marge anale) ou colostomie puis radiothérapie + chimiothérapie
- soit exérèse suivie de chimiothérapie.

Options

- radiothérapie pré-opératoire courte (25 grays en 5 fractions), puis chirurgie une semaine après
- chimiothérapie d'induction puis radio-chimiothérapie

a2- En cas de tumeur rectale non symptomatique

Discuter en RCP une radio-chimiothérapie ou une chimiothérapie seule, et évaluation après 2 mois.

a3- En cas de métastases symptomatiques

Discuter en RCP, si l'état général le permet, une chimiothérapie première (bi-thérapie).

b- Cas particuliers des métastases hépatiques

b1- En cas de métastases résécables

- Chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX4 (6 pré-op et 6 post-op) : Actuellement il est recommandé de toujours commencer par une chimio pré-op (FOLFOX4) en cas de métastases hépatiques d'emblée résécables, afin d'apprécier le profil évolutif de la maladie (agressive ou non)
- Si disparition en imagerie d'une métastase hépatique après chimiothérapie : il est recommandé que la résection hépatique intéresse le site initial de la lésion disparue..
- Si métastases pulmonaires résécables associées : débuter par une chirurgie hépatique puis résection pulmonaire 2 à 3 mois plus tard.

b2- En cas de métastases marginalement résécables

- Privilégier, après RCP, un protocole donnant un taux de réponse élevé dans l'optique d'une résécabilité secondaire.

b3- En cas de métastases non résécables

- Chimiothérapie palliative
- Toujours discuter une chirurgie des métastases si elles deviennent résécables après la chimiothérapie

VIII- Surveillance

A- Moyens

Les moyens de surveillance disponibles sont :

- L'examen clinique, en particulier les touchers pelviens
- L'examen biologique hépatique. Le dosage des phosphatases alcalines est sensible pour le dépistage des métastases hépatiques, mais peu spécifique
- L'échographie abdominale reste l'examen ayant le meilleur rapport coût/bénéfice pour le dépistage de métastases hépatiques. La sensibilité de détection voisine de 85% peut être diminuée par des difficultés d'ordre technique ou par certaines caractéristiques de la tumeur (caractère isoéchogène, taille < 10mm, situation périphérique, sous capsulaire ou dans le dôme). La spécificité est voisine de 95%. Elle peut également montrer des adénopathies ou une carcinose.
- La radiographie de thorax est un examen peu sensible mais peu coûteux pour la recherche des métastases pulmonaires.
- La coloscopie dépiste les lésions recto-coliques métachrones et les rechutes au niveau de l'anastomose mais elle n'a pas d'intérêt pour le diagnostic précoce des récidives locales qui sont extra-luminales dans la majorité des cas.
- L'EER avec éventuelle cytoponction écho-guidée est utile pour confirmer une récidive locorégionale suspectée. Elle permet également la détection d'adénopathies, ou de récidives précoces à un stade encore asymptomatique. En cas de radiothérapie préalable, l'interprétation des images est parfois difficile. Après amputation du rectum chez la femme, l'échographie endo-vaginale remplace l'EER.
- Les autres examens morphologiques (TDM, IRM) sont plutôt utilisés dans le bilan préopératoire des métastases, ou en 3ème intention dans les cas de diagnostic difficile.
- Le TEP scan est utile dans le bilan pré-opératoire de métastases et pour tenter de différencier devant une masse pelvienne, une fibrose d'une récidive post-opératoire.
- L'ACE est le principal marqueur biologique utilisable. Sa sensibilité pour la détection des récidives est meilleure pour les métastases hépatiques que pour les récidives locorégionales. Sa spécificité est mauvaise et l'impact sur la survie de son dosage répété semble faible.

B- Rythme (Recommandations FFCD)

1- Patients pT1-T2

Examen clinique tous les 3-4 mois

Echographie hépatique tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans pendant 3 ans radiographie de thorax tous les ans pendant 5 ans

Coloscopie à 2-3 ans puis délai fonction de la découverte ou non d'adénomes.

Alternatives

EER tous les 3 à 4 mois les 2 premières années, puis 2 fois/an les 3 années suivantes pour les malades ayant bénéficié d'une résection trans-anale

Dosage d'ACE trimestriel.

2- Patients pT3-T4, tout N

Examen clinique tous les 3-4 mois

Echographie hépatique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans

Radio de thorax tous les 6 mois pendant 5 ans

Coloscopie à 2-3 ans puis délai fonction de la découverte ou non d'adénomes.

Alternatives

EER

TDM en cas d'amputation abdomino-périnéale

Dosage d'ACE trimestriel.

Après 5 ans, on peut proposer dans tous les cas un examen clinique et une radiographie de thorax annuels et une coloscopie dont la fréquence sera fonction de la découverte éventuelle d'adénomes.

3- Maladie métastatique

Evaluation tous les 2-3mois : examen clinique, scanner thoraco-abdomino-pelvien

Options : ACE et Ca 19. 9 (si initialement élevé)

IX- Pronostic

Le taux de survie actuarielle après exérèse d'un cancer du rectum est de 50%. Si l'on ne tient compte que des résultats après intervention curative, la survie est proche de 60%. Le facteur pronostic le plus important est le stade anatomopathologique. Le tableau 6 illustre la survie globale à 5 ans en fonction du stade.

Tableau 6 : Pronostic selon le stade

Stades	Regroupements	SG à 5 ans
St 0	T0, Tis, N0, M0	
Stade Ia Stade Ib	T1, N0, M0 T2, N0, M0	>90%
StadeII Stade IIa Stade IIb	T3, N0, M0 T4, N0, M0	70-85%
Stade III Stade IIIa Stade IIIb Stade IIIc	T1-T2, N1, M0 T3-T4, N1, M0 T1-T4, N2, M0	35-60%
Stade IV	T1-T4, N1-N3, M1	<5%

Conclusion

Le traitement du cancer du rectum a évolué au cours de ces dernières années. Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de ce cancer, une évaluation plus précise du stade de la maladie, une meilleure connaissance anatomique (mésorectum), des progrès techniques (pinces automatiques), associés aux progrès de l'anesthésie et de la réanimation, ont modifié la chirurgie. Les interventions mutilantes (amputation avec colostomie définitive) ont laissé la place aux interventions conservatrices. La radiochimiothérapie trouve sa place dans les cancers localement avancés. En cas de cancer métastatique, la priorité est souvent donnée à la chimiothérapie systémique. Quoiqu'il en soit, le traitement du cancer du rectum est multidisciplinaire et, à tous les stades de la maladie, une confrontation entre les différents thérapeutes est indispensable pour adapter le meilleur traitement.

Références

1- P. Blanchard, A. Levy et al. Le cancer du rectum ; Cancer/radiothérapie 14 suppl. 1 (2010) S111-S119
2- Thésaurus national de cancérologie digestive (recommandations de la FFCD)
3- A Belliere, O Chapet, et al. Curiethérapie des cancers du rectum et du canal anal : techniques et résultats ; Cancer/Radiothérapie, Volume 7, Issue 1, (2003) 24-32.
4- J-B. Dubois. Quel avenir pour la radiothérapie peropératoire ? Cancer/Radiothérapie 13 (2009) 423–427
5- Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Ngyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluoro-uracil based chemotherapy? A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. J Clin Oncol 2007;25:4379–86.
6- Maas M, Nelemans PJ, Valntini V, Das P, Rödel C, Kua LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiotherapy for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2010;11:835–44
7- Yeo SG, Kim DY, Kim TH, Chang HJ, Oh JH, Park W, et al. Pathologic complete response of primary tumor following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal

cancer. Long-term outcomes and prognostic significance of pathologic nodal status (KROG 09-01). Ann Surg 2010;252:998–1004.

8- Tsai CJ, Crane CH, Skibber JM, Rodrigues-Bigas MA, Chang GJ, Feig BW, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis among pathologically lymph node-negative patients after preoperative chemoradiation therapy for rectal adenocarcinoma. Cancer 2011, doi:10. 1002/cncr. 25973.

9- Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405- Prodige 2. J Clin Oncol 2010;28:1638–44.

10- Aschele C, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Tagliagambe A, Artale S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial 2009 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 2009;27 [suppl.; abstr CRA4008].

11- Nogué M, Salud A, Vicente P, Arriví A, Roca JM, Losa F, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS Study. Oncologist 2011. doi:10. 1634/the oncologist. 2010-0285.

Cancers du canal anal

A. El Omrani, N. Oulmouden, M. Khouchani, R. Belbaraka, A. Tahri
***Y. Narjis, B. Finech, ** A. Diffaa, K. Krati**
Service d'Oncologie Radiothérapie, * Service de Chirurgie viscérale
** Service de Gastro-Entérologie, CHU Mohammed VI – Marrakech

Introduction

Le cancer du canal anal (CCA) est un cancer relativement rare. Il représente 1. 5% des cancers du tube digestif. Malgré sa rareté le CCA est un modèle qui reflète la réussite de la recherche en oncologie grâce à de nombreux progrès concernant l'identification des facteurs de risque, des mécanismes de carcinogenèse et surtout l'amélioration de la prise en charge grâce au traitement multimodal (association radiothérapie chimiothérapie) permettant un bon contrôle local et la conservation sphinctérienne. Malheureusement le diagnostic tardif et le terrain d'immunodépression limitent les résultats thérapeutiques.

Dans ce chapitre nous traiterons plus en détail le carcinome épidermoïde du canal anal

I- Rappels

A- Anatomie

La région anale est la partie terminale du tube digestif située dans la zone de transition entre l'endoderme et l'ectoderme. Nous distinguons :

- Le canal anal (CA): segment cylindrique de 3 à 4cm revêtu d'une muqueuse transitionnelle qui fait suite à l'épithélium cylindrique du rectum débutant au dessous de la ligne pectinée au niveau de la jonction ano-rectale puis d'un épithélium malpighien jusqu'à la jonction ano-cutanée en bas.
- La marge anale (MA) : correspond à la peau périnéale entourant l'anus dans un rayon de 5cm. Les tumeurs de la MA sont classées parmi les tumeurs cutanées

C'est un organe accessible au toucher rectal, sa projection sur les tubérosités ischiatiques constitue un repère osseux fixe pour la radiothérapie.

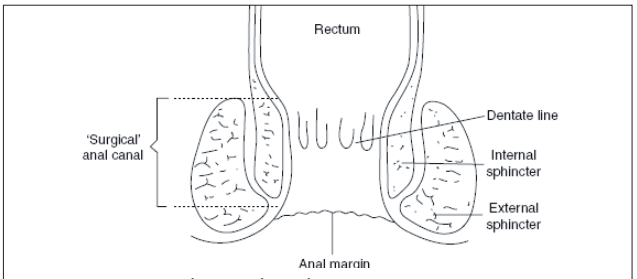


Fig 1 : Anatomie du canal anal

B- Histologie

Le canal anal est tapissé par un épithélium malpighien qui se kératinise en se rapprochant de la MA d'où la fréquence des carcinomes épidermoïde. L'existence d'un épithélium cylindrique dans sa partie proximale au dessus de la ligne pectinée formée par le bord libre des valvules de Morgani dont l'épithélium est de type transionnel, explique la possibilité d'avoir des adénocarcinomes souvent d'origine rectale et des carcinomes transitionnels de type urogénital.

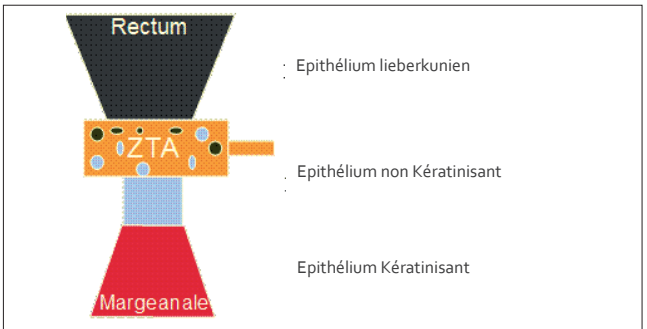


Fig 2 : Histologie du canal anal

C- Vascularisation et drainage lymphatique

- La vascularisation artérielle : est assurée par les artères hémorroïdales inférieures nées de la honteuse interne. Elles s'anastomosent dans la paroi du CA avec des rameaux de l'hémorroïdale supérieure et moyenne.
- La vascularisation veineuse : est très riche à l'origine du plexus hémorroïdaire. Elle

communique avec les deux systèmes portales en proximal et cave dans sa partie distale.

Le drainage lymphatique : La vascularisation lymphatique du CA est très riche. Elle fait intervenir 3 voies selon le siège proximal ou distal. En dessous de la ligne pectinée et au niveau de la marge anale, le drainage lymphatique se fait vers les ganglions inguinaux superficiels (accessibles à l'examen clinique), et avec quelques communications inconstantes vers les ganglions iliaques externes ou fémoraux. Au-dessus de la ligne pectinée le drainage suit celui du tiers inferieur du rectum vers les ganglions péri-rectaux, la honteuse interne, l'hypogastrique, et les nœuds de l'obturateur du système iliaque interne alors que le canal proximal est drainé principalement vers les ganglions péri-rectaux et hémorroïdaires supérieurs du système mésentérique inférieur.

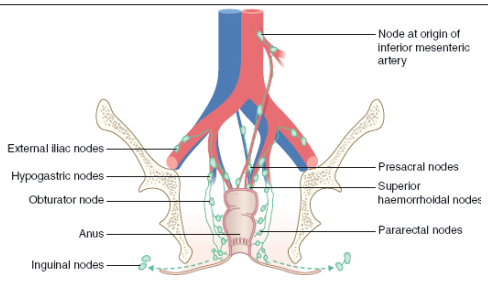


Fig 3 : Drainage lymphatique du canal anal

D- Innervation

La continence ano-rectale est assurée par une double innervation du sphincter anal. Les muscles striés du **sphincter externe** sont sous contrôle volontaire du nerf interne du rectum, branche du plexus sacré. Les muscles lisses du **sphincter interne** sont innervés par le **système sympathique** (plexus hypogastrique) et **para sympathique** (plexus sacré).

L'appréciation du tonus sphinctérien par le toucher rectal (TR) est un temps capital de l'examen clinique et de la décision de la conservation sphinctérienne.

E- Rapports

Les rapports anatomiques du CA avec les organes pelviens expliquent la morbidité de la radiothérapie et de la chirurgie.

- **En avant :**

La paroi postérieure du vagin chez la femme (zone de faiblesse à l'extension tumorale) d'où l'intérêt du toucher vaginal bidigital

L'urètre et la prostate chez l'homme par l'intermédiaire de l'aponévrose de Denonvilliers : zone de résistance.

- **En arrière :** le coccyx et le sacrum
- **Latéralement :** les ailerons pelviens et les fosses ischio-rectales

II- Epidémiologie

A- Incidence et fréquence

Le CCA est beaucoup moins fréquent que les autres cancers du tractus digestif. Il ne représente que 2% à 4% des cancers colo-rectaux mais son incidence ne cesse d'augmenter. Selon SEER (surveillance epidemiology and end results), l'incidence annuelle standardisée aux Etats-Unis est de 1. 6/100000 habitant. Au Maroc, selon le registre de Casablanca de 2004 l'incidence standardisée chez l'homme est de 0. 79/100000h contre 0. 7/100000f chez la femme alors que selon le registre régional de rabat de 2005 l'incidence standardisée est de 0. 75/ 100000 h chez les hommes.

B- Age

L'âge médian est de 62 ans mais les études épidémiologiques ont montrés une augmentation de l'incidence dans la tranche d'âge de 30 à 40 ans

C- Sex-ratio

Le CCA est plus fréquent chez la femme 1. 8/100000 f contre 1. 6/100000 chez l'homme, néanmoins l'incidence est plus élevée chez l'homme dans les zones à forte proportion d'homosexuels et bisexuels.

D- Facteurs de risque

La carcinogénèse du CCA est le résultat d'une interaction de multiples facteurs endogènes et exogènes. Les patients atteints de cancer épidermoïde anal sont plus susceptibles de développer un cancer de la vulve, du vagin, du col utérin, lymphome ou leucémie..., ce qui suggère une ressemblance des facteurs de risques exogènes (virus, immunodépression, infection sexuellement transmissibles..). La surexpression de l'oncogène c-myc a été impliquée dans la genèse de ce cancer.

Infection par l'HPV (Human papilloma virus): Parmi plus de 60 sérotypes, les 16, 18, 31, 33 et 35 sont associés à la malignité ou la dysplasie de haut grade, alors que l'HPV 6 et 11 sont associés à des lésions bénignes type condylomes acuminés. Les

patients ayant un CCA associé à HPV sont 10 ans plus jeunes que les HPV négatifs.

Infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine): L'incidence du CCA chez les patients ayant un syndrome d'immunodéficience acquise (sida) est élevée. Le risque relatif (RR) est d'environ 63.

Immunosuppression chronique : Les transplantés rénaux ont un risque plus élevé de carcinome de l'anus.

Pathologie bénigne : l'association lésions bénignes (Condylomes hémorroïde, fissure et fistule anale.. .) et de CCA est fréquente mais il s'agit souvent d'un symptôme qu'une lésion causale.

Tabagisme: plusieurs études suggèrent le rôle du tabagisme dans la genèse du CCA avec une corrélation entre le nombre de paquets années, l'âge et la survenue du CCA.

E- Prévention et détection précoce.

La rareté du CCA limite l'intérêt d'un dépistage systématique comme pour le cancer du col utérin, mais les autres recommandations de prévention, la lutte contre l'infection virale, programme d'immunisation, dépistage individuel chez la population à risque (séropositif, immunodépression..) restent applicables.

III- Anatomopathologie

A- Macroscopie

L'aspect macroscopique est variable. Il peut s'agir d'une lésion ulcérée et/ou bourgeonnante, ou infiltrante ce qui rend le diagnostic parfois difficile.

B- Microscopie

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs épithéliales malignes du canal anal distingue :

- Carcinome spinocellulaire : 60 à 80% des cas. Il peut être kératinisant, non kératinisant, muco-épidermoïde, transitionnel ou cloacogenique, et basaloïde. Bien que parfois considérées comme lésions distinctes, elles ont les mêmes caractéristiques cliniques et ne diffèrent pas du carcinome épidermoïde en terme d'histoire naturelle, du traitement et du pronostic.
- Adénocarcinome : l'adénocarcinome primitif du CA est rare, dans la majorité des cas c'est un adénocarcinome du rectum étendu au CA.
- Carcinome à petites cellules.
- Carcinome indifférencié : de mauvais pronostic.

Le mélanome du canal anal est rare et ne représente que 1% des cancers de l'anus, le traitement de base est l'exérèse large ou l'amputation abdominopérinéale mais le pronostic reste réservé avec une survie qui ne dépasse pas 10% à 5 ans vu l'extension métastatique précoce.

C- Modalités d'extension

Locale du CCA : se fait en endoluminal responsable d'une sténose, en haut vers la muqueuse rectale et en bas vers la marge anale. L'extension transpariétale élément très important de la classification TNM se fait par contiguïté au niveau du sphincter (50% au moment de diagnostic), des fosses ischiorectales latéralement, la cloison recto-vaginale chez la femme est une zone de fragilité à l'extension tumorale alors que chez l'homme l'aponévrose de Denonviliers constitue une barrière efficace à l'envahissement de la prostate chez l'homme

Le CCA est très lymphophile : 10% des patients ont des Adénopathie inguinales au moment du diagnostic et 20% si la tumeur dépasse 4cm. Selon les séries 25 à 35% des patients ayant eu une amputation abdominopérinéale (AAP) ont un envahissement histologique des ganglions. Schématiquement les lésions en dessous de la ligne pectinée sont drainées vers les ganglions inguinaux superficiels alors que les lésions au dessus ont un drainage pelvien. L'importance de préciser cette extension influence directement la prise en charge et surtout le pronostic

Générale : Contrairement aux cancers du tractus gastro-intestinal, le CCA est une maladie locorégionale. Les métastases se voient dans moins de 10% des cas essentiellement au niveau du foie, du poumon et de l'os.

IV- Etude Clinique

A- Diagnostic positif

1- Motif de consultation

La symptomatologie révélatrice d'un cancer de l'anus est peu spécifique et diffère peu de la pathologie bénigne plus fréquente et souvent source de diagnostic tardif. Il peut s'agir de :

- Prurit et douleur anale
- Suintement séro-sanglant
- Syndrome rectal, fistule anale
- Incontinence anale

- Adénopathies inguinales révélatrices
- Découverte fortuite sur pièce de résection d'une fistule ou fissure anale.

2- L'interrogatoire

Doit préciser les facteurs de risques (HIV, homosexualité…), les comorbidités (immunodépression, transplantation d'organe, cardiopathie…) et la continence sphinctérienne.

3- Examen clinique

Temps capital de l'évaluation du CCA. L'examen proctologique réalisé en position genu pectoral avec un bon éclairage précise :

- A l'inspection : on recherche la présence de :
  - » lésions évocatrices d'une infection virale (condylome)
  - » lésions bénignes (marisque, fistule, fissure ou thrombose hémorroïdaire)
- La surélévation des bords, l'induration et l'augmentation de la taille sont des éléments suspects de l'origine tumorale
- Toucher rectal (TR) : doit préciser
  - » L'aspect de la tumeur
  - » Le siège (latéral, antérieur, circonférentiel…)
  - » La taille tumorale
  - » La fixité, l'infiltration pariétale
  - » Le tonus sphinctérien
  - » Les pôles inférieur et supérieur de la tumeur par rapport à la MA
  - » Eventuels ganglions périrectaux
- L'anuscopie-rectoscopie : permettent de vérifier les données du TR et la réalisation des biopsies nécessaires pour confirmer le diagnostic.

B- Diagnostic différentiel

- Hémorroïdes
- Fissures anales
- Condylomes

Ces diagnostics sont souvent source de retard diagnostic et thérapeutique : Toute symptomatologie anale résistante à un traitement symptomatique de plus de 10 jours doit faire réaliser un examen proctologique.

V- Bilan d'extension et préthérapeutique

A- Bilan d'extension

1- Locorégional

a- Clinique

- TR : voir examen clinique
- L'examen bidigital (TR couplé au TV) et l'examen gynécologique en cas de tumeur antérieure recherche une infiltration de la paroi vaginale et l'existence de carcinomes associés de la vulve, du vagin et/ou du col utérin
- L'examen des aires inguinales à la recherche d'adénopathies.

Ces données doivent être consignées sur un schéma signé et daté.

b- Paraclinique

- Echo-endoscopie : Simple, peu coûteuse, reproductible et dénuée d'effets secondaires. Réalisée par voie endoanale ou endovaginale (en cas de tumeur sténosante), elle fournit une image anatomique du CA et précise le site de la tumeur, ses dimensions exactes, l'atteinte circonférentielle et surtout l'extension en profondeur dans l'appareil sphinctérien ainsi que dans les organes adjacents (cloison rectovaginale, prostate et vésicules séminales) et permet dépister des adénopathies périrectales
- Scanner abdomino-pelvien : généralement inférieur à l'examen clinique et l'échoendoscopie dans l'appréciation des caractéristiques de la tumeur mais il garde un intérêt capital dans l'évaluation de l'infiltration du mésorectum, des organes de voisinage et des adénopathies pelviennes
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne : permet une meilleure précision de la taille tumorale, de l'extension pariétale pour les petites tumeurs et l'extension aux parties molles et au sphincter.

2- Général

a- Clinique

recherche des adénopathies sus-claviculaires ou hépatomégalie

b- Paraclinique

- En pratique, on fait le plus souvent appel à l'échographie ou à la tomodensitométrie abdominale à la recherche de métastases hépatiques, d'adénopathies lombo-aortiques et mésentériques ou une carcinose.

- La radiographie ou la tomodensitométrie thoracique à la recherche de métastases pleuro-pulmonaires
- TEP scan : il est utile pour apprécier l'extension locorégionale, à distance et surtout l'évaluation de la réponse thérapeutique. Dans une étude rétrospective le PET scan a rectifié le stade dans 23% et les faisceaux de traitement radiothérapique dans 13%.
- Autres bilans : radiographie et scintigraphie osseuse en cas de signes d'appel.

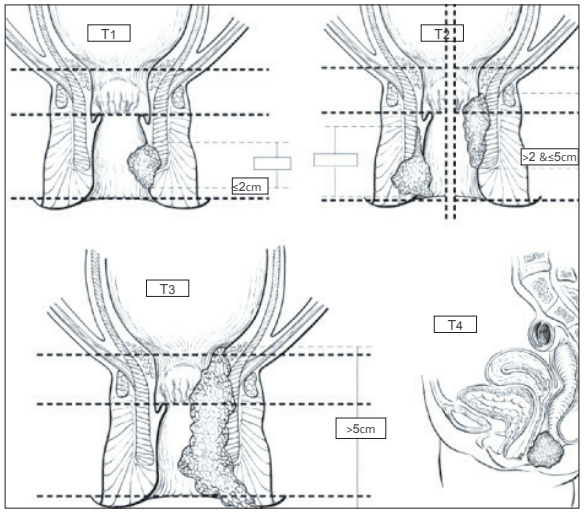
B- Bilan du terrain

L'âge physiologique, l'état général évalué par le performans status, la recherche de tares (HIV, HVC, HBV, immunosuppression, traitement antiviral, immunosuppresseur..) sont des éléments importants dans les choix thérapeutiques pour prévenir ou à défaut réduire la morbidité de la chimiothérapie et la radiothérapie.

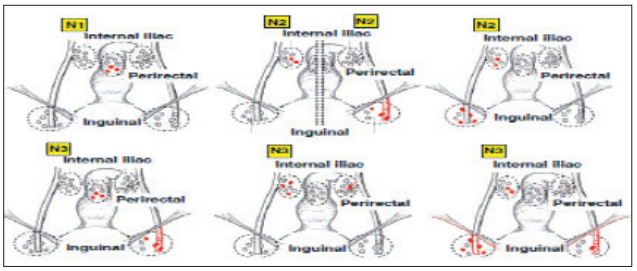
Tous les patients doivent bénéficier d'un bilan biologique : Hémogramme, bilan rénal et hépatique qui peuvent contre-indiquer une chimiothérapie.

VI- Classification : TNM 2010 7ème édition AJCC

- **T : tumeur**
  - » Tis : in situ
  - » T1 : tumeur ≤ 2cm
  - » T2 : 2cm < tumeur ≤ 5cm
  - » T3 : tumeur > 5cm
  - » T4 : tumeur étendue aux organes de voisinage (le sphincter n'est pas considéré comme organe de voisinage)



- **N : Adénopathies régionales**
  - » N0 : Absence de métastases ganglionnaires
  - » N1 : Adénopathies péri-anales/rectales
  - » N2 : Adénopathies inguinales et/ou iliaques internes unilatérales
  - » N3 : Adénopathies inguinales bilatérales, ou iliaques internes bilatérales ou adénopathies inguinales et péri-rectales



- **M : métastases**
  - » M0 : absence de métastases
  - » M1 : présence de métastases (en précisant le siège)

Cette classification permet le choix de la stratégie thérapeutique et apprécie le pronostic

- **Classification par stade :**

Stage Grouping				
	T1	T2	T3	T4
N0	I	II	II	IIIA
N1	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB
N2	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
N3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
M1	IV	IV	IV	IV

- **Classification par stade AJCC2010**

VII- Traitement

A- Moyens thérapeutiques

Historiquement l'AAP était le traitement de référence du CCA. Elle a été remplacée par l'association radiothérapie chimiothérapie qui permet un bon contrôle local et surtout une conservation de l'appareil sphinctérien, alors que la chirurgie n'a actuellement que de rares indications.

1- Radiothérapie

a- But

Stériliser la tumeur sans recours à l'AAP et la colostomie définitive. C'est un traitement très complexe qui se déroule en deux phases un premier temps de radiothérapie externe suivi, après un intervalle de repos (split course), d'un complément par radiothérapie externe ou par curiethérapie interstitielle.

b- Radiothérapie externe

La réussite d'une radiothérapie (bon contrôle local et moins de morbidité) exige le respect des critères de qualité.

*** Préparation :**

- Alimentation pauvre en résidu
- Colostomie de décharge en cas de fistule vaginale ou de tumeur sténosante

*** Balistique :**

- Appareil : Accélérateurs linéaires délivrant des photons X de haute énergie de 15 à 25 Mv et des électrons pour les ganglions inguinaux.

*** Position du malade et contention:**

- Décubitus dorsal, bras croisés sur la poitrine avec réplétion vésicale
- Contention : par un billot de genoux et cale pieds
- Position gynécologique pour le classique champ périnéal
- Opacification du grêle (ingestion de l'eau)
- Repère métallique au niveau de la marge anale et du canal anal

*** Acquisition des données anatomiques :**

- A l'aide d'un scanner dosimétrique réalisé en position de traitement avec les moyens de contention.
- L'acquisition est faite de L3 jusqu'à 1cm sous les petits trochanters en coupes jointives de 2. 5 à 5mm avec injection de produit de contraste.

*** Détermination des volumes d'intérêt :**

Volumes cibles :

» Volume tumoral macroscopique(GTV) comprend la tumeur et les adénopathies mises en évidence à l'examen clinique et sur l'imagerie

» Volume cible anatomoclinique (CTV) doit comprendre : La tumeur ano-rectale (GTV), le canal anal en totalité, la marge anale, les fosses ischiorectales, les ganglions du mésorectum, hypogastriques, iliaques externes et primitifs +/- les aires ganglionnaires inguinales qui seront traitées par un mixage photons / électrons.

» Volume cible prévisionnel (PTV) : correspond au CTV avec une marge de 1cm.

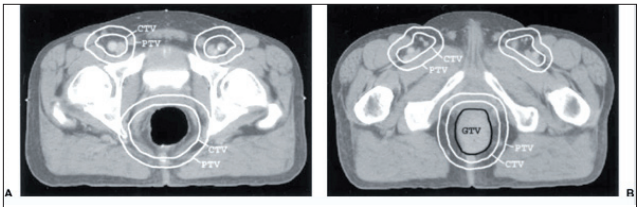


Fig 4 : contourage des volumes cibles

- Organes à risque et contraintes de dose :
  - » Vessie : moins de 60Gy sur 50% de volume vésical
  - » Grêle : organe mobile difficile à contourer. La dose maximale tolérable est de 50Gy sur dizaines de cm3
  - » Têtes fémorales : ne pas dépasser 50 Gy sur 10% de volume
  - » Vulve, verge et bourses doivent être protégés au maximum

*** Dose, étalement et fractionnement :**

- Dose
  - » 45 à 50 Gy sur le pelvis avec un complément de 15 à 20Gy sur la tumeur.
  - » Les aires ganglionnaires : La dose prophylactique est de 45 Gy en l'absence d'envahissement ganglionnaire et de 60 Gy en cas d'envahissement macroscopique
- Le Fractionnement est classique : 1. 8 à 2Gy par séance et 5 séances par semaine
- L'étalement :
  - » La tendance actuelle est de raccourcir la durée totale d'irradiation à moins 75 jours

*** Etude balistique et dosimétrique : repose sur**

» L'utilisation des faisceaux multiples (4 orthogonaux) et de collimateur mutilâmes pour une protection personnalisée des organes critiques.

» La dosimétrie permet de limiter la toxicité en diminuant notamment la dose reçue par les tissus sains de voisinage.

» Le PTV doit recevoir entre 95% et 107% de la dose prescrite.

» L'étude et le calcul de l'histogramme dose volume permet de vérifier les doses reçues par les volumes cibles et les organes à risque ainsi que la validation du plan de traitement.

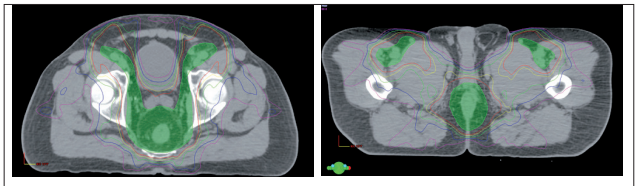


Fig 5 : Exemple de dosimétrie d'un cancer anal

- Le contrôle de qualité :

» Réalisation d'imagerie portale à J0J1J2 puis de façon hebdomadaire,

» Consultation de surveillance chaque semaine pour évaluer la tolérance, dépister et traiter d'éventuelles complications aigues de la radiothérapie

*** Complications :**

- Aigues :

» La radiomucite : se voit après la deuxième semaine d'irradiation sous forme :

♦ Iléites : diarrhée, le traitement repose sur des boissons abondantes pour éviter la déshydratation, des anti-diarrhéiques et des antispasmodiques.

♦ Cystites : traitées par des antiseptiques urinaires et boissons abondantes

♦ Anite et vulvite : se sont des complications redoutables car elles sont très douloureuses nécessitant parfois le recours à la morphine. Le traitement repose sur la toilette par une solution alcaline, les lavements aux corticoïdes et les corticostéroïdes locaux.

» Radiodermite : surtout au niveau des plis inter fessiers et des plis inguinaux, elle apparait à la 2ème- 3ème semaine d'irradiation, nécessitant des traitements symptomatiques (crème hydratante, éosine…) et même parfois un arrêt momentané de la radiothérapie

L'utilisation de l'échelle de toxicité National Cancer Institue Common Toxicity Criteria (NCI CTC) version 3. 0 qui définit 5 grades de toxicité, de 0 à 4 pour chaque symptôme est recommandée pour l'évaluation des toxicités.

- Chroniques : survenant plus de 3 mois de la fin de la radiothérapie. Leur traitement est souvent très difficile

» Nécrose anale : complication redoutable (dosimétrie+++)

» fibrose périnéale

» Sclérose du canal anal : incontinence

» Radiomucite et radiodermite chronique (Fig6)

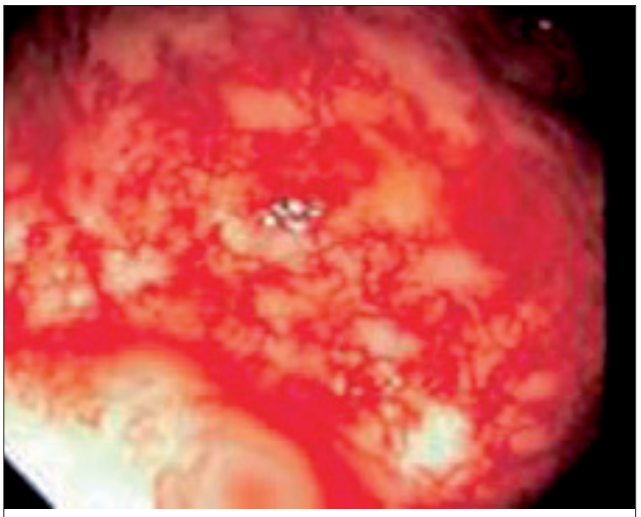


Fig 6 : Aspect endoscopique d'une radiomucite

c- Curiethérapie

- But : délivrer le complément de dose dans la tumeur primitive
- Contre indication : les tumeurs circonférentielles ou un volume très important
- Préparation : régime sans résidu et lavement évacuateur la veille de l'application
- Source radioactive : iridium 192 (bas débit ou haut débit pulsé)
- Position : gynécologique
- Volume cible : Tumeur initiale en se référant aux données du TR initial et de l'imagerie.

- Matériel : dispositif périnéal
- Technique :
  - » Implantation d'aiguilles bornes en regard de la tumeur en sous muqueux, avec espacement de 1 cm
  - » Fixation du dispositif à la peau pour maintenir le parallélisme des aiguilles
  - » Vérification des règles du système de Paris à l'aide de 2 clichés orthogonaux (face et profil) avec fils fantômes
  - » Chargement différé par les fils d'iridium ou projecteur de sources, la longueur des fils dépend du volume tumoral,

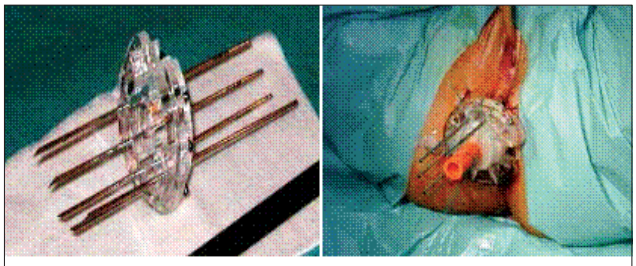


Fig 7 : Dispositif de Curiethérapie du canal anal

- Dose : 15 à 20 Gy
- Dosimétrie : le volume cible doit être couvert par l'isodose 85%
- Complications : la plus redoutable est la sclérose anale

2- Chimiothérapie

Les drogues classiquement utilisées sont le 5fluoro-uracile et la mitomycine C ou les sels de platine. Elles sont administrées de façon concomitante à la radiothérapie (chimiothérapie radiosensibilisante). L'évaluation d'une radio-chimiothérapie intensifiée par une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et de Fluoro-uracile et l'apport des taxanes sont l'objet d'une étude phase III ACCORD 3.

a- But

- Curatif en association avec la radiothérapie : elle a une action radio sensibilisante, améliore l'index thérapeutique et augmente le contrôle locorégional au prix d'une toxicité non négligeable.
- Palliatif en cas de maladie métastatique

b- Drogues et Protocoles

*** En association radiochimiothérapie**

- 5FU (500-1000mg/m² J1-J4 et J29-J32) + mitomycine 10-15mg/m² J1&J29
- 5FU (600mg/m² J1-J5) et Cisplatine (20mg/m² J1-J5) /21jours pour 2 cycles

*** En métastatique:**

- 5FU 1000mg/m² J1-J5 en perfusion continue et cisplatine 100mg/m² J2 tout les 21 à 28 jours
- 5FU (500-1000mg/m² J1-J4 + Mitomycine 10-15mg/m² J1

c- Complications

- Communes :
  - » Hématologiques : anémie, neutropénie, thrombopénie
  - » Digestives : nausées, vomissements
- Spécifiques :
  - » 5FU : spasme coronarien
  - » CDDP : Insuffisance rénale, neuropathie périphérique.

3- Chirurgie

Sa place est limitée vu les résultats obtenus par l'association radiothérapie chimiothérapie concomitante (RCC) sur le plan carcinologique et de conservation sphinctérienne.

- Chirurgie de dérivation : en cas de fistule, occlusion ou incontinence anale
- Chirurgie ganglionnaire avant ou après radiothérapie : en cas de reliquat ganglionnaire après radiothérapie ou dans le cadre de la technique de ganglion sentinelle
- Chirurgie de rattrapage : AAP en cas de progression ou récidive après radiothérapie avec utilisation de lambeaux en cas de perte de substance périnéale.

4- Traitements non spécifiques

- Traitement de la douleur +++
- Traitement de l'infection
- Traitement de l'anémie
- Réintégration sociale surtout avec la colostomie
- Soins de support et soins palliatifs

B- Indications

1- Tis : Chirurgie conservatrice (si les marges sont saines une surveillance est préconisée et si les marges sont envahies une reprise chirurgicale est nécessaire)

2- T1 T2 No Mo : Radiothérapie sur la tumeur et les ganglions à la dose de 45Gy +/- chimiothérapie concomitante avec un complément de dose sur la tumeur de 15 à 20Gy

3- T3, T4, N1, N2, N3 : Radiothérapie sur la tumeur et ganglions + chimiothérapie concomitante avec complément de dose de 15 à 20Gy sur la tumeur et les ganglions envahis.

4- En l'absence de réponse à 45Gy voir 65Gy une chirurgie de rattrapage doit être proposée

5- Maladie métastatique : chimiothérapie palliative +/- un traitement local

6- Incontinence anale : RCC à 45 Gy préopératoire puis AAP

7- Fistule ano-vaginale : colostomie de décharge puis RCC

8- Mélanome : chirurgie

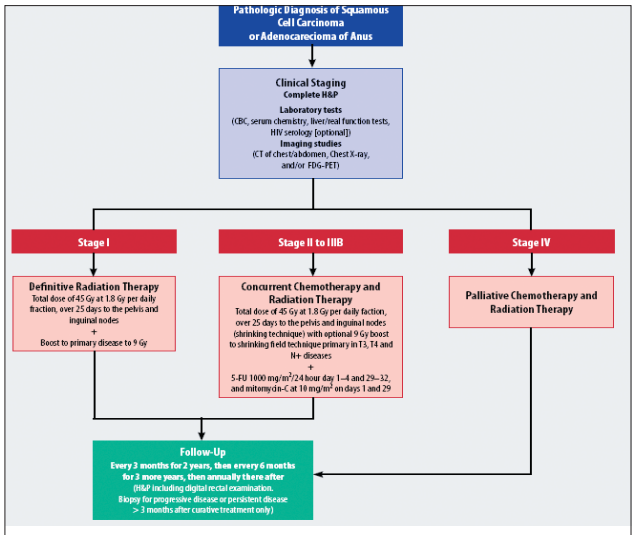


Fig 8 : arbre décisionnel de la prise en charge du cancer du rectum

C- Résultats thérapeutiques et facteurs pronostiques

1- Facteurs pronostiques

- Taille et extension tumorale
- Envahissement ganglionnaire
- Réponse à la radiothérapie
- Type histologique

2- Survie

La Survie à 5ans dans les séries chirurgicales est presque égale à celle de la radiothérapie

La qualité de la conservation sphinctérienne après radiothérapie est satisfaisante dans 80 à 90% pour les T1, T2 et 40 à 50% pour les T3, T4

VIII- Surveillance

A- But

Evaluer la réponse thérapeutique

Détecter les complications

Guetter une rechute locorégionale ou métastatique

B- Moyens

Interrogatoire, à la recherche de complications

Examen clinique : TR, examen des aires ganglionnaires

Paraclinique :

Endoscopie, IRM à la recherche d'une rechute locale

Radiographie du thorax, échographie abdominale à la recherche d'une rechute métastatique

C- Rythme

Hebdomadaire au cours de la RTH

Trimestriel les deux premières années

Semestriel jusqu'à 5 ans

Annuel à vie

D- Résultats

Rechute locale :

20-30% surtout les 2 premières années le traitement repose sur la chirurgie de rattrapage

IX- Perspectives

Nouvelles molécules de chimiothérapie plus efficaces et moins toxiques

Thérapie ciblée (anti EGFR) cetuximab et bevacizumab : données prometteuses

Nouveaux facteurs pronostiques : anémie, p53, Bax, antiapoptotique Bcl-2

Vaccination anti HPV

Conclusion

La radio-chimiothérapie est le traitement de référence du CCA. Plusieurs défis sont toujours posés : l'amélioration du contrôle locale et de la survie et surtout la réduction de la morbidité des traitements. Malheureusement la rareté de cette pathologie ne permet pas un changement facile des pratiques thérapeutiques.

Références

1- Ann Barrett, Jane Dobbs, Stephen Morris, Tom Roques, Practical radiotherapy planning, 4th
2- A. Herold, K. E. Matzel , coloproctology , European manuel of medicine 2008
3- D. Peiffert, P. Brunet, R. Salmon, J. -M. Hannou, Marc Giovannini, Cancer of the anal canal Gastroenterol Clin Biol 2006;30:2S52-2S56
4- Khan, Faiz M. treatment planning in radiation oncology, 2nd edition 2007 Lippincot Williams & Wilkins
5- L. W. Brady, H. Heilmann, Radiation oncology An Evidence based Approach 2008
6- M. D. Callister, M. G. Haddock, J. A. Martenson, Jr , Clinical radiation oncology third edition1016-1031
7- M. Fesneaua, É. Champeaux-Orangea, C. Hennequin ; Cancer du canal anal ; Cancer/ Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S120–S126
8- M. -V. Moreau-Claeys, D. Peiffert ; Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : le canal anal ; Cancer/Radiothérapie 14 (2010) 359–362
9- P. Bauer, I. Etienney ; Thérapeutiques du cancer épidermoïde de l'anus : particularités chez les sujets infectés par le VIH ; Gastroenterol Clin Biol 2002;26:147-149
10- R. K ochharand, A. Hulse, anal cancer; MRI Manual of pelvic cancer second edition 2012-01-09
11- R Myerson, M Garofalo, Iel Naqa, R Abrams, A Apte, W Bosch, P Das, L Gunderson, T Hong, J Kim, C Willett, L Kachnic, Elective Clinical Target Volumes in Anorectal Cancer: An RTOG Consensus Panel Contouring Atlas
12- T. Devita, Vincent; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. principles and practice of oncology, 8th edition 2008
13- The MD Anderson Manual of medical oncology, second edition 2011
14- V. Deparades , P. bauer , J. L. Benbunan, T. Bouillet ; Bilan préthérapeutique initial du carcinome épidermoïde invasif de l'anus ; Gastroenterol Clin Biol 2007;31:157-165

Les carcinomes hépatocellulaires

Y. Sbitti (1,2), H. Mrabti (1), K. Slimani (1,2), S. Boutayeb(1), Y. Bensouda(1), I. El Ghissassi(1), M. Ichou(2), H. Errihani(1).
1 Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat
2 Service d'oncologie médicale hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat

Résumé

L'hépatocarcinome est la principale tumeur primitive hépatique. Il s'agit d'une complication des maladies chroniques du foie. Ces dernières années, nous avons constaté une augmentation de l'incidence et de la mortalité, une meilleure compréhension des phénomènes de carcinogénèse hépatique et nette amélioration des moyens diagnostiques et thérapeutiques. Il faut insister sur Le dépistage précoce par surveillance échographique des malades cirrhotiques, la possibilité de poser un diagnostic sur des critères radiologiques non invasifs, l'amélioration des résultats de transplantation et le développement de la radiofréquence et surtout la preuve d'efficacité du sorafénib en situation palliative considéré comme orpheline chez des patients sélectionnés. Mais beaucoup de choses restent à développer pour diminuer l'incidence et la mortalité par carcinome hépatocellulaire tel que la généralisation du dépistage qui a démontré une réduction de la mortalité, le développement de la chimio prévention et surtout la vaccination contre l'hépatite B, la maitrise des rechutes après résection ou radiofréquence, le développement de nouvelles molécules après échec du sorafénib dans le futur.

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) développé à partir des hépatocytes, représente la tumeur la plus fréquente des cancers primitifs du foie, sa principale caractéristique étant de se développer sur une cirrhose mais aussi sur un foie non cirrhotique. Considéré longtemps comme un cancer presque toujours fatal en quelques semaines ou quelques mois, une diminution significative de sa mortalité dans un avenir proche est aujourd'hui envisageable du fait des importants progrès réalisés [1]. L'objectif est de faire une mise au point des développements récents dans le diagnostic et le traitement de cette tumeur.

I- Epidémiologie globale

La plupart des patients atteints de CHC ont une maladie chronique du foie associée souvent au stade de cirrhose au moment du diagnostic de la tumeur. Cette association est tellement forte qu'elle a été très rapidement mise en évidence [3]. Au niveau mondial, il existe donc un lien étroit entre l'épidémiologie du CHC et celles des principales causes de maladie chronique du foie : le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) et, à un moindre degré, la consommation excessive d'alcool [2].

L'épidémiologie du CHC dans le monde est très contrastée [2,4]. Il existe des zones géographiques de forte endémie, principalement l'Afrique et l'Asie. On estime que 80% des cas de CHC y surviennent, dont plus de la moitié en Chine. Dans les régions de forte endémie, le CHC est principalement associé aux maladies chroniques du foie d'origine virale, le VHB (souvent associé à la consommation alimentaire d'aflatoxine B1 qui est un carcinogène puissant [5] et le VHC, la contamination survenant à la naissance ou lors des premières années de la vie. L'Europe occidentale et l'Amérique du Nord sont des zones d'endémie moyenne ou faible. Dans ces régions, le CHC est principalement associé aux maladies chroniques du foie liées à l'alcool et/ou au VHC [6], et à la stéatohépatite non alcoolique causée par l'obésité et/ou le diabète, dont le rôle dans la genèse du CHC est probablement croissant [7]. L'exposition à ces facteurs survient à partir de l'adolescence, soit 15 à 20 ans plus tard que dans les régions de forte endémie. Le CHC est responsable d'environ 500 000 à un million de décès chaque année dans le monde [2]. Il est cependant souvent difficile de distinguer la part des décès relevant directement de l'évolution du cancer de celle due à l'insuffisance hépatocellulaire terminale résultant de l'aggravation de la cirrhose. Globalement, la médiane de survie des patients reste nettement inférieure à un an, en raison d'un diagnostic souvent tardif, empêchant la mise en œuvre d'un traitement curatif [2]. L'incidence du CHC semble en diminution dans les zones de forte endémie du fait des progrès sanitaires (notamment

la lutte contre la contamination alimentaire par l'aflatoxine B1) et de la mise en œuvre de la vaccination contre le VHB [2]. Par contraste, de nombreuses études concordantes suggèrent une forte augmentation de l'incidence et de la mortalité du CHC en Europe et en Amérique du Nord depuis 20 à 30 ans [2,4]. Cette augmentation est probablement liée à plusieurs facteurs : l'accroissement des cas liés au VHC (beaucoup de patients contaminés dans les années 1970 arrivant au stade de cirrhose), une meilleure identification diagnostique (du fait des progrès de l'imagerie), ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose, comme les hémorragies digestives de l'hypertension portale (cette amélioration de la prise en charge exposant plus longtemps les patients au risque de cancer).

A- Facteurs de risque

Les facteurs étiologiques sont multiples, souvent intriqués, et leur poids peut varier selon le territoire géographique considéré. Les principaux sont : le sexe masculin, l'âge supérieur à 50 ans, l'existence d'une cirrhose, l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC), l'exposition à l'aflatoxine et l'hémochromatose génétique [8].

La cirrhose peut être considérée comme un état précancéreux, quelle que soit son étiologie. Après avoir longtemps considéré que la quasi-totalité (80% ou plus) des CHC se développaient en Occident dans un contexte de cirrhose, des séries récentes rapportent l'absence de cirrhose chez 40% des patients porteurs de CHC [9].

L'infection par le VHB ou par le VHC (retrouvée actuellement chez 10% à 40% des patients occidentaux porteurs de CHC) constitue un facteur de risque majeur pour le CHC. Le virus de l'hépatite B jouerait surtout un rôle direct dans la carcinogenèse, en interagissant avec le génome hépatocytaire; pour le VHC, le rôle indirect de la cirrhose paraît essentiel. Le rôle (co-) carcinogène d'autres facteurs, surtout en l'absence de cirrhose, est fortement suspecté : existence d'un diabète, d'un adénome hépatocellulaire, prise d'androgènes, de stéroïdes, exposition au tabac et à l'alcool, surcharge hépatique en fer.. . [10,11]

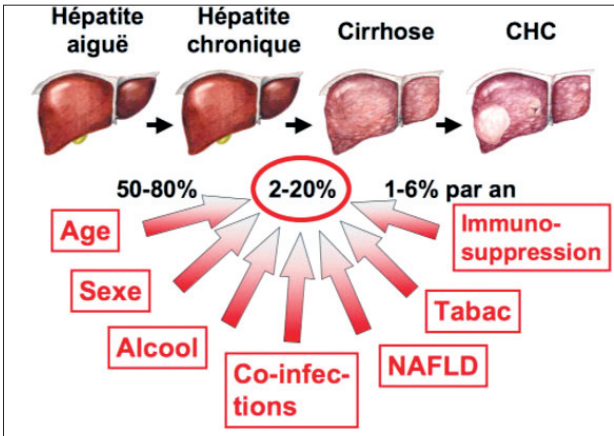


Fig 1 : Facteurs de risque de l'hépato carcinome

II- Carcinogénèse hépatique

Le développement du carcinome hépatocellulaire au sein d'un foie cirrhotique est un processus long, complexe multi-séquentiel, qui reste encore mal connu. Par ailleurs il existe une hétérogénéité au sein des carcinomes hépatocellulaires et au sein même des tumeurs. Certains auteurs ont ainsi développé des classifications de tumeurs selon les altérations mises en évidence (transcriptome, génome) [12–13]. Les mécanismes de l'oncogenèse hépatique sont variables, hétérogènes et restent mal compris. De nombreuses altérations génétiques et épigénétiques ont été décrites dans les carcinomes hépatocellulaires. À l'opposé, les anomalies moléculaires intervenant au cours des étapes précoces de l'oncogenèse hépatique, c'est-à-dire les étapes qui permettent la transition d'une cellule hépatique normale vers une cellule précancéreuse puis cancéreuse, n'ont jamais été clairement établies. La compréhension des mécanismes moléculaires intervenant aux différentes étapes de l'oncogenèse hépatique est un enjeu important pour une meilleure compréhension de cette pathologie et pour le développement de thérapies ciblées innovantes. Dans les carcinomes hépatocellulaires chez l'homme, de nombreuses altérations chromosomiques associées à une instabilité génétique ont été décrites : aneuploïdie (60% des carcinomes hépatocellulaires), délétions chromosomiques responsables de perte d'hétérozygotie (1p, 4q, 6p, 8p, 9p, 13q, 16p, 16q et 17p) ou gains chromosomiques (1q, 8q, 17q) [24,25]. La réactivation de la télomérase conférant l'immortalité cellulaire a également été mise en évidence dans les carcinomes hépatocellulaires. Sur le plan génomique, de nombreuses anomalies ont été observées comme l'activation d'oncogènes (amplification de c-myc, mutation activatrice de la caténine) ou l'altération

de gènes suppresseurs de tumeur (mutations inactivatrices du facteur suppresseur de tumeur p53, et de pRb) [14]. À côté de ces altérations génétiques, la plupart des anomalies observées dans les carcinomes hépatocellulaires sont des modifications épigénétiques très variables. Ces voies contrôlent différentes cascades intracellulaires impliquées dans le contrôle de la survie, de la prolifération, de l'apoptose, de la motilité, et de la différenciation cellulaire. La dérégulation d'une ou plusieurs de ces fonctions est nécessaire à l'acquisition du phénotype cancéreux par les cellules. Comme conséquence directe ou indirecte de ces anomalies génétiques ou épigénétiques, les carcinomes hépatocellulaires sont caractérisés par l'activation anormale de différentes voies caractérisées par un facteur de croissance (ligand extracellulaire) et son récepteur membranaire au niveau de l'hépatocyte.

Notons :

- La voie du transforming Growth factor-bêta (TGF) avec le récepteur TGF
- La voie de l'hépatocyte Growth factor (HGF) avec le récepteur MET;
- La voie d'insulin-like Growth factor-II (IGF II) avec le récepteur IGF-1 receptor (IGF-1R) ;
- La voie de l'Epidermal Growth factor (EGF) et transforming Growth factor-alpha (TGF-_) et le récepteur EGF receptor (EGFR) ;
- Et la voie des ligands Wnt avec les récepteurs Frizzled [15].

III- Présentation clinique

L'hépatocarcinome peut être longtemps asymptomatique, compliquer une cirrhose connue, ou être la cause déclenchante d'une décompensation qui révélera la cirrhose jusqu'alors compensée et non connue: aggravation d'une hypertension portale avec hémorragie digestive révélatrice; apparition ou majoration d'une ascite (qui devient irréductible ou hémorragique) ou d'une insuffisance hépatocellulaire: ictère, encéphalopathie. Il peut exister des douleurs liées à l'extension ou à la nécrose de la masse tumorale. Souvent, le CHC est une découverte d'échographie sur terrain à risque [16].

IV- Critères diagnostiques du CHC

La confirmation du diagnostic de CHC et la détermination du traitement adapté sont souvent difficiles. Il est recommandé d'organiser des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) incluant différents intervenants (hépatologue, chirurgien transplanteur, radiologue interventionnel, anatomopathologiste et oncologue médical). Le diagnostic de CHC est généralement suspecté du fait de la découverte échographique d'une ou plusieurs lésions focales. La confirmation est fondée, sur la réalisation d'au moins un examen d'imagerie éventuellement, la biopsie guidée de la lésion focale et le dosage de la concentration sérique d'AFP.

A- Critères radiologiques non invasifs

Le CHC est hyper vasculaire à la phase artérielle et se lave à la phase portale (Fig. 2—5). Ce « Wash-out » est défini par une hypodensité à la phase portale ou à la phase tardive (à plus de trois minutes) alors que la lésion était hyper vasculaire à la phase artérielle (Fig. 5). La tomodensitométrie (TDM) est le premier de ces examens. L'IRM est indiquée en seconde intention pour caractériser les lésions complexes (Fig. 3). Deux critères sont alors recherchés, la présence de graisse sur une séquence « in/out », très évocatrice de CHC et qui peut être présente dans un petit nodule, et l'hyper intensité en T2 qui est exceptionnelle pour les nodules cirrhotiques non tumoraux. L'hyper intensité en T1 pourrait être un argument en faveur de la dysplasie, mais la sensibilité et la spécificité de ce signe ne sont pas suffisantes pour organiser une stratégie thérapeutique sur ce seul argument. Les nouvelles séquences d'injection en coupes fines permettent de sensibiliser le dépistage de la prise de contraste au cours des séquences 3D [17]. La sensibilité de l'IRM et de la TDM pour rechercher un « Wash-out » sont comparables [18]. L'échographie de contraste est le plus récent des examens permettant de caractériser la vascularisation d'un nodule. Sa sensibilité pour dépister l'hyper vascularisation à la phase artérielle est de 88%, supérieure à celle de la TDM [19]. La cinétique du « Wash-out » en échographie de contraste semble corrélée à la différenciation de la tumeur. Elle est d'autant plus lente que le CHC est bien différencié [20].

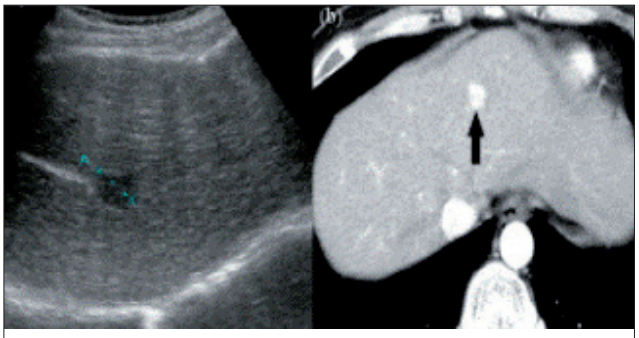


Fig 2 : Carcinome hépatocellulaire sur cirrhose avec critère AASLD 2005 [26] : a : nodule de découverte échographique ; b : tomodensitométrie : aspect typique, hyper vasculaire (si présent sur deux imageries la biopsie n'est pas nécessaire).

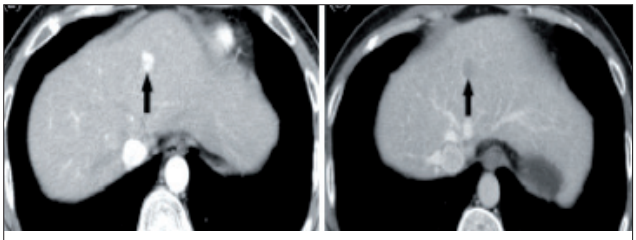


Fig 3 : Carcinome hépatocellulaire sur cirrhose avec critère JSH 2007 [28]. Aspect typique de « wash-out » (lavage) : a : tomodensitométrie en phase artérielle : nodule hyper vasculaire; b : tomodensitométrie en phase portale « wash-out » (la lésion devient hypodense par rapport au parenchyme adjacent).



Fig 4 : Figure 4. Carcinome hépatocellulaire sur cirrhose avec critère JSH 2007 [28]. Aspect typique de « Wash-out » (lavage) : a : échographie : nodule de découverte échographique; b : IRM : T1 phase artérielle nodule hyper vasculaire; c : IRM : T1 phase portale « Wash-out » (la lésion devient hypo-intense par rapport au parenchyme adjacent).

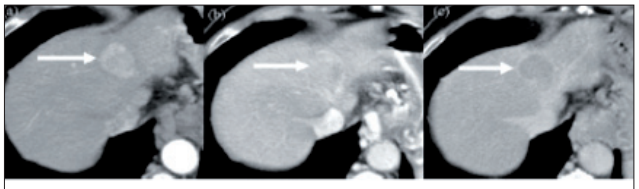


Fig 5 : Tomodensitométrie poly phasique : carcinome hépatocellulaire sur cirrhose avec critère JSH 2007 [28] : aspect de « Wash-out » non portal mais tardif : a : phase artérielle nodule hyper vasculaire; b : phase portale égalisation avec le parenchyme alentour; c : phase tardive (plus de trois minutes) « Wash-out » (lésion qui devient hypodense par rapport au parenchyme adjacent).

B- Critères anatomopathologiques

La biopsie est utile au diagnostic. En son absence, il a été constaté un pourcentage non négligeable de patients transplantés « pour un très probable CHC de moins de 2 cm » sans tumeur retrouvée à l'analyse de l'explant hépatique [21]. D'autre part, un certain nombre de nodules correspond, après examen histologique, à des nodules hépatocytaires bénins ou à des lésions non hépatocytaires (hémangiomes, cholangiocarcinomes); enfin, la cirrhose est un état pré-néoplasique où se développent des nodules cirrhotiques dont certains, les nodules dysplasiques, ont un potentiel certain de malignité, et dont le sous-typage histologique (bénins, dysplasiques de bas ou haut grade de malignité) est important pour la prise en charge.

La biopsie est également utile pour l'évaluation pronostique dans la mesure où le grade de différenciation tumorale est un facteur pronostique du CHC.

La biopsie utilisant des aiguilles de 14 à 18 G, qui fournit un matériel tissulaire permettant une analyse histologique, doit être préférée à la ponction aspiration à l'aiguille fine de 20 à 25 G qui ne permet qu'une analyse cytologique. Il est essentiel, chaque fois que c'est possible, de comparer des fragments de foie tumoral et non tumoral [22].

La biopsie doit être faite au travers d'une épaisseur notable de parenchyme non tumoral et, surtout si une transplantation est envisagée, avec une protection du trajet pariétal (aiguille co-axiale). Lorsqu'une transplantation est envisagée, la biopsie ne doit pas être faite avant d'avoir contacté le centre référent principalement en raison du risque d'essaimage du trajet de ponction, qui a été évalué à environ 2% [23]. En cas de traitement percutané, une biopsie par la même aiguille introductrice doit être faite lors de la première séance. Une étude prospective a récemment évalué la performance de la biopsie dans le diagnostic des nodules solitaires de diamètre inférieur à 2 cm, détectés par échographie. Le diagnostic de CHC est confirmé à la première biopsie dans 70% des cas et le taux de faux négatifs atteint 39% à la seconde biopsie [22]. Il est probable que la performance de la biopsie sera augmentée par l'utilisation de marqueurs moléculaires de CHC, d'autant que certains de ces marqueurs sont applicables sur tissu fixé inclus en paraffine. En pratique, il est important de noter qu'une biopsie « négative » n'élimine pas le diagnostic de CHC. Selon les recommandations 2005 de l'AASLD, les biopsies des nodules de petite taille doivent être examinées par des anatomopathologistes experts. En cas de biopsie négative d'un nodule suspect, les malades doivent être suivis par échographie ou scanner tous

les 3 à 6 mois jusqu'à ce que le nodule disparaisse, augmente de taille ou remplisse les critères du diagnostic de CHC; si le nodule augmente de taille et reste d'aspect atypique, une nouvelle biopsie est recommandée [24].

C- Dosage sérique de l'Alpha-Fœtoprotéine (AFP)

Le dosage sérique de l'AFP ne doit pas être utilisé ni pour diagnostiquer ni pour dépister un CHC en raison de sa faible sensibilité et spécificité, en plus il peut être élevés dans d'autres pathologies bénignes ou malignes du foie [25].

Les sociétés savantes européennes (EASL), nord américaines (AASLD) et japonaises (JSH) ont successivement émis des recommandations pour les critères du diagnostic des CHC :

- L'EASL [26] a conclu que, chez un patient cirrhotique, le diagnostic de CHC pouvait être affirmé, sans qu'une biopsie soit nécessaire, devant un nodule de plus de 2 cm de diamètre, qui était hyper vasculaire à la phase artérielle sur un examen d'imagerie lorsque l'alpha-foetoprotéine (AFP) était supérieure à 200 ng/ml ou sur deux examens d'imagerie complémentaires lorsque l'AFP était supérieure à 200 ng/ml.
- L'AASLD [27] a apporté des informations complémentaires pour les nodules compris entre 1 et 2 cm (Fig. 2). Pour cette taille, la sensibilité de l'AFP est très faible et ces nodules doivent être explorés par deux examens d'imagerie complémentaires. Si les deux montrent une hyper vascularisation à la phase artérielle, le nodule peut être considéré comme un CHC. Dans les autres cas, une biopsie est nécessaire en sachant qu'un résultat négatif n'élimine pas le diagnostic. Il existe cependant des faux-positifs en imagerie, en particulier liés aux fistules artérioportes fréquentes dans la cirrhose et l'hypertension portale. Les arguments en faveur de ce diagnostic sont une lésion infra centimétrique, visible uniquement à la phase artérielle, peu nodulaire, périphérique et sans « Wash-out ».
- La JSH [28] a entériné de façon plus formelle le concept de « Wash-out ». Le nodule est typique de CHC si en TDM, IRM ou échographie de contraste il est hyper vasculaire à la phase artérielle avec un lavage portal. Deux examens, peu utilisés en France, étaient aussi référencés : le porto scanner et l'IRM avec injection de produit de contraste spécifique (SPIO) ;
- Il est à noter que dans cette conférence de consensus, le « Wash-out » est recherché à la phase portale. Il a cependant été montré que la sensibilité de la TDM hélicoïdale pour détecter le lavage est de 87% si deux hélices artérielle et portale sont réalisées, 90% si deux hélices artérielle et tardive (supérieures à trois minutes) sont réalisées et 94% si trois hélices artérielle, portale et tardive sont réalisées [29].

V- Bilan d'extension tumoral

Il comporte, outre l'examen clinique et l'AFP, l'IRM abdominale et le scanner thoracique (avec injection de produit de contraste) ou scanner thoraco-abdominal, afin de préciser la morphologie tumorale (localisation, nombre et taille des lésions), la vascularisation portale et sus-hépatique, l'existence ou non de localisations ganglionnaires ou viscérales (poumons, surrénales...), et le retentissement éventuel sur les voies biliaires. Le scanner permet le calcul des volumes hépatiques. L'écho-Doppler peut permettre de préciser l'état du flux portal ou sus- hépatique. L'IRM peut être utile si le scanner ne permet pas de suffisamment caractériser l'extension tumorale. Aucun examen d'imagerie ne permet actuellement de détecter les CHC de très petite taille, fréquemment associés aux tumeurs visibles. Scanner cérébral et scintigraphie osseuse sont à effectuer seulement en cas de point d'appel clinique.

A- Bilan d'évaluation du foie non tumoral

La nature histologique du foie non tumoral, c'est-à-dire le niveau d'atteinte en termes de fibrose, doit être connue. Il convient d'effectuer le bilan étiologique de l'hépatopathie, les indications thérapeutiques pouvant dépendre de l'étiologie.

En cas de fibrose sévère (cirrhose ou score Metavir F3), il convient d'évaluer la sévérité de l'hépatopathie : bilan clinique, biologique (TP, albuminémie, bilirubinémie, ALAT/ ASAT), détermination du score de Child-Pugh, et recherche de signes d'hypertension portale (endoscopie, échographie Doppler, numération plaquettaire).

Certains y ajoutent des tests « fonctionnels » lorsqu'une résection hépatique est envisagée, clairance du vert d'indocyanine ou évaluation de

l'hypertrophie du futur foie restant au décours d'une embolisation portale).

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Grade 1&2	Grade 3 & 4
Ascite	Absente	Minime	Modéré
Bilirubinémie (umol/l)	<35	35 à 50	>50
Albuminémie (g/l)	>35	28 à 35	<28
TP%	>50	40 à 50	>40

Score total	
5 et 6	A
7 à 9	B
10 à 15	C

B- Pronostic

La tumeur a un fort potentiel de croissance, avec un doublement spontanée de sa taille entre un mois et un an [30]. Le pronostic global est mauvais en raison de l'existence de la cirrhose sur le foie non tumoral qui limite les possibilités de traitement. En fait, la détection de petites tumeurs et les progrès thérapeutiques ont modifié son pronostic. Les taux de survie atteignent, à 5 ans, de 50 à 70% [31]. Si la tumeur n'est pas résécable, l'espérance de vie ne dépasse guère un à deux ans [32].

VI- Prise charge thérapeutique

A- Méthodes

Les traitements proposés peuvent être divisés en trois catégories principales :

1- Méthodes à visée curative : la transplantation, la résection et la destruction percutanée représentent les traitements actuellement disponibles.

Le développement des campagnes de dépistage a pour but la détection d'un grand nombre de malades à stade précoce de la maladie afin de leur proposer un traitement curateur.

- **La transplantation** considérée comme le traitement de choix du CHC limité car elle permet de traiter le CHC et l'hépatopathie sous jacente. dans les années 80, la survie à 5ans des patients greffés était de <50% en raison de la mauvaise sélection des malades opérés de tumeurs de grande taille et multifocales [33,34]. Depuis 1996, les critères de milan [35] sont acceptés mondialement comme les critères morphologiques permettant une survie à 5 ans de 70% similaire en l'absence de tumeur [36]. Ces critères sont la présence d'une tumeur moins de 5 cm ou la présence de 3 tumeurs toutes inférieures à 3 cm de diamètre. Mais de nombreux paramètres tel que l'âge supérieur à 65 ans, les comorbidités font en sorte que la transplantation n'est accessible que dans 10à15% des malades. En 2007, la pénurie du greffon allongeait les délais d'attente de 12 à18 mois excluant les patients inscrits dans la liste pour progression tumorale. Depuis peu une stratégie adoptée aux USA de donner la priorité aux patients atteints de CHC. Le score de MELD (Model for End-stage Liver Disease) intégrant trois paramètres biologiques (bilirubine totale, la créatinine et l'INR) et attribuant 6 à 40 points en fonction de la gravité de la cirrhose a été implanté et un ajout de 2 points a été privilégié aux patients atteints CHC permettant de réduire les délais d'attente de 3 à 6 Mois [37]. Afin de contrôler, l'évolution tumorale, certaines équipes préconisent des traitements d'attente une Chimioembolisation [38,39], une radiofréquence percutanée [40] ou une résection hépatique justifiant de contrôler la croissance de la tumeur avant transplantation.
- **La résection** reste le traitement de référence du CHC sur foie non cirrhotique et doit être préférée à la transplantation dans cette indication, au vu des mauvais résultats de cette dernière [42]. En cas de cirrhose, son efficacité est limitée par deux facteurs : d'une part, le risque de survenue d'une insuffisance hépato-cellulaire parfois fatale en cas de résection étendue ou de mauvaise fonction hépatique de départ; d'autre part, les récidives systématiques, liées aux métastases intra-hépatiques ou au développement de nouveaux CHC et dont le taux est d'environ 20% par an [40]. Ainsi, des chiffres de survie à 5 ans de l'ordre de 40 à 50% semblent généralement admis, avec une morbidité péri-opératoire de l'ordre de 5% dans les séries les plus récentes [43]. Les dernières techniques pré et péri-opératoires, telles l'embolisation de la veine porte en cas de lésion du foie droit [44], le clampage intermittent, et surtout une meilleure sélection des candidats

contribuent à améliorer ces résultats. Les candidats à la résection doivent dès lors être rigoureusement sélectionnés, être dans la classe A selon Child-Pugh, avoir une bilirubine normale et une absence d'hypertension portale mesurée [45]. Ces critères rigoureux permettent d'obtenir, pour des tumeurs uniques ≤ 5 cm, des survies à 5 ans de 70%. Le test de clairance au vert d'indocyanine, fréquemment utilisé en Extrême-Orient, montre une bonne corrélation avec la réserve hépatique et la survie [46]. Les contre-indications absolues sont donc une insuffisance hépato-cellulaire, une atrophie hépatique et/ou une thrombose portale tronculaire. La récidive tumorale, malheureusement de survenue très fréquente, est la principale cause de décès des patients [47]. Elle apparaît de manière précoce, soit dans les deux premières années du fait de métastases intra-hépatiques, soit plus tardivement par le développement de nouveaux CHC. Des facteurs prédictifs de récidive ont été identifiés. Ils sont liés à la tumeur (taille > 5 cm, caractère infiltrant, présence de nodules filles, envahissement micro-vasculaire, taux élevé d'AFP, absence de capsule tumorale, degré de différentiation) et à l'hépatopathie sous-jacente (VHC) [48].

- **Traitements percutanés** : Pour les raisons déjà énoncées (cirrhose avancée, comorbidités, pénurie de greffon), une grande majorité des patients atteints de CHC de petite taille ne sont candidats ni à la transplantation ni à la résection. Des traitements de destruction tumorale par voie percutanée se sont dès lors développés.

* Le plus largement utilisé et étudié est l'alcoolisation. Il consiste en l'injection intra-tumorale d'alcool absolu, le plus souvent sous contrôle échographique. C'est un traitement simple, peu onéreux, grevé de peu de morbidité, nécessitant cependant une expertise. Son efficacité est comparable à la chirurgie dans des séries historiques [49-50], pour des tumeurs < 3 cm, avec des taux de réponses complètes de 80-100% et des survies de l'ordre de 32 à 59% à 5 ans. Lorsque les tumeurs sont > 3 cm, l'efficacité diminue significativement [50]. Les contre-indications se limitent aux troubles de l'hémostase (PS<40000/ml, INR>2), à la présence d'ascite et/ou à la mauvaise accessibilité de la tumeur. Les complications graves sont rares et consistent en la survenue d'un hémopéritoine, d'une thrombose portale, d'un bilome, et/ou d'un abcès hépatique. Le risque d'essaimage sur le trajet de ponction est estimé à moins de 3%. Les récidives sont systématiques, comme pour la chirurgie, et les causes de récidive sont les mêmes, outre la possibilité d'une récidive locale en cas de nécrose incomplète.

* Plus récemment, la radiofréquence a été développée. C'est une technique de destruction par chaleur, obtenue par l'introduction d'aiguille-électrode, permettant d'obtenir une zone de nécrose d'environ 5 cm [51]. Elle permet la nécrose complète de CHC un peu plus grands, avec une marge saine plus large, en une à deux séances [52]. Les complications et contre-indications de la technique sont sensiblement les mêmes que celles de l'alcoolisation. De plus, il faut éviter de traiter des lésions proches des voies biliaires, des troncs veineux ou des organes digestifs creux, qui pourraient être atteints, et préférer alors l'alcoolisation. Une étude récente [53] a comparé l'alcoolisation et la radiofréquence en termes de réponse, de survie globale et sans récidive. Le taux de réponse et la survie globale n'étaient pas différents mais la survie sans récidive à 2 ans était significativement meilleure dans le groupe radiofréquence (96 vs 62%).

- **Traitement adjuvant**

Après un traitement à visée curative par résection ou destruction percutanée, il y a un risque très élevé de récidive locale (échec du traitement) ou à distance (nouveau CHC); cela pose le problème d'un éventuel traitement adjuvant; un essai randomisé suggère l'intérêt de l'injection intra-artérielle hépatique de lipiodol radioactif [54]; d'autres essais préliminaires suggèrent l'efficacité de l'immunothérapie passive et de l'administration de rétinoïdes.

Cependant, il n'y a pas suffisamment de preuve pour recommander actuellement un traitement adjuvant [25]. En revanche, il est certain que la prise en charge parallèle de l'hépatopathie chronique améliore son pronostic et il est possible (ou probable) que cela réduise le risque de récidive tumorale. Cette prise en charge concerne le traitement étiologique, la prise en charge des comorbidités et, en cas de cirrhose, la prévention des complications de l'hypertension portale

En résumé, le traitement curatif du CHC doit prendre en compte le statut général du patient, la fonction hépatocellulaire et l'extension de la lésion, comme l'a défini l'équipe de Barcelone, qui propose un algorithme décisionnel. Il faut toujours garder à l'esprit que la greffe hépatique reste le premier choix thérapeutique.

2- Méthodes à visée palliative : la Chimioembolisation, le sorafénib et les soins de support représentent le traitement actuellement disponible.

- **Chimioembolisation trans-artérielle**

Ce traitement consiste en l'injection dans l'artère nourricière de la tumeur ou à défaut le plus sélectivement possible d'agents chimiothérapiques (cisplatine, doxorubicine, mitomycine C) associés au lipiodol, via un cathéter introduit dans l'artère fémorale. Le geste est complété en fin de procédure par l'embolisation au moyen de particules de spongel de calibre variable en fonction de la taille du vaisseau embolisé. Le but de la technique est de profiter de l'hyper artérialisation des CHC, permettant une plus grande concentration intra- tumorale sans surtoxicité systémique. L'embolisation permet une nécrose ischémique et d'obtenir une grande concentration du produit de chimiothérapie injecté. Ce traitement s'adresse aux patients n'ayant pas accès aux thérapies curatives. Son but est d'obtenir une nécrose tumorale, permettant de ralentir son évolution et d'éventuellement permettre par après la réalisation de techniques curatives. Les effets secondaires de la technique ne sont pas rares, tant localement (abcès hépatiques, nécrose des voies biliaires, ischémie des organes voisins) qu'au niveau systémique (insuffisance rénale) [55, 56]. Les contre-indications sont la thrombose porte, l'insuffisance hépatique, un flux hépatofuge, les formes diffuses et infiltrantes, ainsi que des antécédents de chirurgie biliaire. Les premières études contrôlées n'ont pas montré d'efficacité de ce traitement en termes de survie [57, 58,59] mais deux études récentes [60, 61] ainsi qu'une méta-analyse [62] ont permis de démontrer un gain significatif de survie à 3 ans par rapport à un groupe contrôle. Ces études soulignent l'importance cruciale de la sélection des patients pouvant bénéficier de ce traitement. Il doit s'agir de patients ayant des tumeurs bien limitées, très hyper vascularisées et ayant une bonne fonction hépatique (Child-Pugh ≤ B7) [62]. L'embolisation seule est un traitement hémostatique efficace en cas d'hémorragie intrapéritonéale sur rupture de CHC sous-capsulaire. La chimio-embolisation comme traitement néo-adjuvant en liste d'attente de greffe n'a fait l'objet d'aucune étude randomisée contrôlée et est par ailleurs controversée, mais est souvent utilisée par les centres de transplantation [50, 54]. Des associations de technique telles l'alcoolisation et la chimio-embolisation semblent être plus efficaces en termes de nécrose mais leur efficacité sur la survie n'est pas démontrée [63, 64]. Une étude très récente a démontré l'efficacité comparable de la chimio-embolisation sur l'acétisation en termes de survie [65], avec un avantage de la chimio-embolisation pour les tumeurs >3 cm, ce qui n'est pas surprenant vu les mauvais résultats des traitements percutanés sur les tumeurs d'un tel diamètre. L'indication consensuelle pour la CE est « traitement palliatif de première ligne des CHC évolués (c'est-à-dire en pratique surtout multi nodulaire), en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A, (les thromboses portales non tronculaires ne sont pas une contre-indication) ou éventuellement B7, asymptomatiques et en bon état général (stade OMS 0) » [3]. L'association CE - destruction percutanée, qui semble permettre le contrôle de tumeurs plus volumineuses, n'a pas fait la preuve actuellement de son intérêt en termes de survie globale; elle ne doit être proposée que dans le cadre d'essais thérapeutiques. De nouvelles modalités de CE utilisant des microsphères chargées de cytotoxiques sont en évaluation; elles ont l'avantage d'une meilleure standardisation de la technique, mais, bien qu'une meilleure biodisponibilité du cytotoxique sur le site tumoral ait été constatée, leur supériorité sur la CE conventionnelle n'a pas été démontrée en termes de réponse tumorale et de survie [24].

- **Traitement médicamenteux**

*** Hormonothérapie :**

Tant le tamoxifène [66], l'octréotide [67, 68], que les anti-androgènes [69, 70] n'ont pas montré d'effet positif sur la survie.

*** Chimiothérapie :**

Une revue exhaustive de la littérature a récemment été publiée, démontrant l'absence d'efficacité de la chimiothérapie tant en mono qu'en poly-chimiothérapie [71].

*** Thérapies ciblées antiangiogéniques :**

En raison de la résistance habituelle de cette tumeur à la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle. En outre, des chimiothérapies agressives comportant plusieurs molécules cytotoxiques non sélectives ne peuvent souvent pas être proposées à des patients cirrhotiques ayant une fonction hépatique compromise en raison du risque élevé d'effets secondaires systémiques. De nouveaux traitements médicaux du CHC avancé étaient donc attendus de façon urgente.

La connaissance de plus en plus précise des mécanismes moléculaires impliqués dans la carcinogenèse hépatique a permis le développement de nouvelles thérapies « dites ciblées » parce qu'elles inhibent spécifiquement par exemple des récepteurs de facteurs de croissance ou des voies de signalisation cellulaire (Figure 3). Parmi les principales cibles de ces nouvelles molécules figurent l'angiogenèse tumorale dépendante du VEGF, la prolifération et la survie cellulaires dépendantes de récepteurs de facteurs de croissance comme le récepteur à l'Epidermal Growth Factor (EGFR) ou à l'Insulin-like Growth Factor (IGFR) et des voies de signalisation intracellulaires dépendantes de PI3K-AKT mTOR et de Ras-Raf-MEK-MAPK. 1

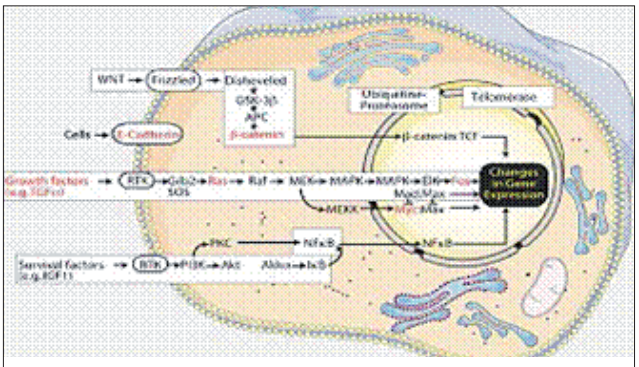


Fig 6 : principales voies d'activation de la prolifération et la survie du CHC

Le sorafénib, antiangiogénique inhibiteur des récepteurs de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinases (VEGF-R2, c KIT et PDGFR) et de la voie des MAP kinases, est le premier traitement systémique qui ait démontré un effet significatif sur la survie des patients atteints de carcinome hépatocellulaire. Dans un essai clinique de phase III randomisé (essai Sorafenib Hepatocarcinoma Assessment. Randomized Protocol [SHARP], n inclus = 602), ayant comparé sorafénib et placebo chez des malades atteints de carcinome hépatocellulaire évolué, il a été constaté un allongement significatif de la survie globale (médiane de 10,7 mois contre 7,9 mois) et de la survie sans progression (5,5 mois contre 2,8 mois) chez les malades traités par sorafénib, mais sans allongement de la survie sans progression clinique et sans qu'il soit constaté de réponses tumorales (réponses partielles : 2,3%). Des effets indésirables sévères (de grade ≥3) ont été observés chez 8% des malades traités, à type de diarrhée et de syndrome mains pieds [72]. Des résultats identiques ont été constatés dans un essai phase III effectué avec les mêmes critères d'inclusion dans la zone Asie-Pacifique [73]. À la suite de ces essais, le sorafénib a bénéficié d'une extension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en octobre 2007.

Cette molécule est en cours d'évaluation dans d'autres indications dans le cadre d'essais de phase II ou III : en complément de la Chimioembolisation, en adjuvant après rémission complète par chirurgie ou radiofréquence percutanée, ou en association avec d'autres thérapies ciblées. Bien entendu, d'autres thérapies ciblées, de la classe des antiangiogéniques ou non, sont en cours d'évaluation préclinique et clinique. À l'avenir, la prise en charge systémique du carcinome hépatocellulaire passera probablement par une approche d'association de thérapies ciblées en combinaison ou non avec de la chimiothérapie cytotoxique lorsque des substances spécifiquement efficaces auront été identifiées [74].

3- Méthodes à visée Préventives

Le traitement préventif de l'HCC peut se concevoir à trois niveaux : la prévention et le traitement des maladies cirrhogènes, la prévention de l'HCC en cas de cirrhose constituée et enfin, le dépistage précoce de nodules DHCC sur cirrhose.

- **Prévention primaire :**

L'éradication des virus B et C, l'abstention de la consommation d'alcool et les saignées en cas d'hémochromatose sont les principaux moyens d'éviter la progression de l'hépatopathie chronique vers la cirrhose.

La plus belle démonstration de l'efficacité de la prévention primaire a été la campagne de vaccination néonatale du VHB, réalisée à Taiwan en 1984, qui a permis de réduire significativement l'incidence du CHC entre 1981-1986 et 1990-1994 [75]. Quant au traitement d'éradication du VHB, il n'y a pas d'évidence formelle de son efficacité vis-à-vis de la survenue de CHC. L'absence de vaccin contre le VHC doit donner la priorité de la prévention à la limitation du risque d'infection et de contagion, passant par les campagnes de sensibilisation des populations à risque (toxicomanes). En prévention primaire, l'effet de l'éradication du VHC par l'interféron sur la survenue de CHC a été démontré dans plus de 15 essais cliniques, regroupant plusieurs milliers de patients porteurs de CHC compliquant une hépatite C [76]. Une méta-analyse parue en 2001 conclut à un effet modéré de l'interféron [77]. La surcharge en fer est un facteur contributif de la survenue du CHC [78]. L'utilisation de saignées pourrait avoir un effet préventif.

- **Prévention secondaire :**

Il s'agit de prévenir la survenue de CHC sur cirrhose. A ce stade, seul l'interféron-alpha a fait la preuve de son efficacité au Japon. En effet, quatre études randomisées japonaises ont montré une diminution de l'incidence du CHC chez des cirrhotiques porteurs du VHC, traités par interféron [79-82]. Le traitement antiviral des hépatites virales pourrait diminuer l'incidence des carcinomes hépatiques. Cela semble être vrai dans le cas d'une hépatite B. Dans le cas d'une hépatite C, le traitement antiviral ne préviendrait l'apparition de l'hépato carcinome qu'en cas de réponse virale effective. Le dépistage précoce de l'hépato carcinome dans les populations à risque peut, en théorie, en améliorer le pronostic. Il est fait par une échographie hépatique tous les six mois. La preuve de l'efficacité de cette stratégie n'est cependant pas définitivement établie, certaines études prouvant un bénéfice en termes de mortalité, d'autres non. L'échographie hépatique a une très bonne spécificité (supérieure à 90%) et une moins bonne sensibilité (de l'ordre de 60%). Il peut être complété par la recherche d'une élévation du taux sanguin d'alpha-fœtoprotéine, avec une sensibilité et une spécificité imparfaite.

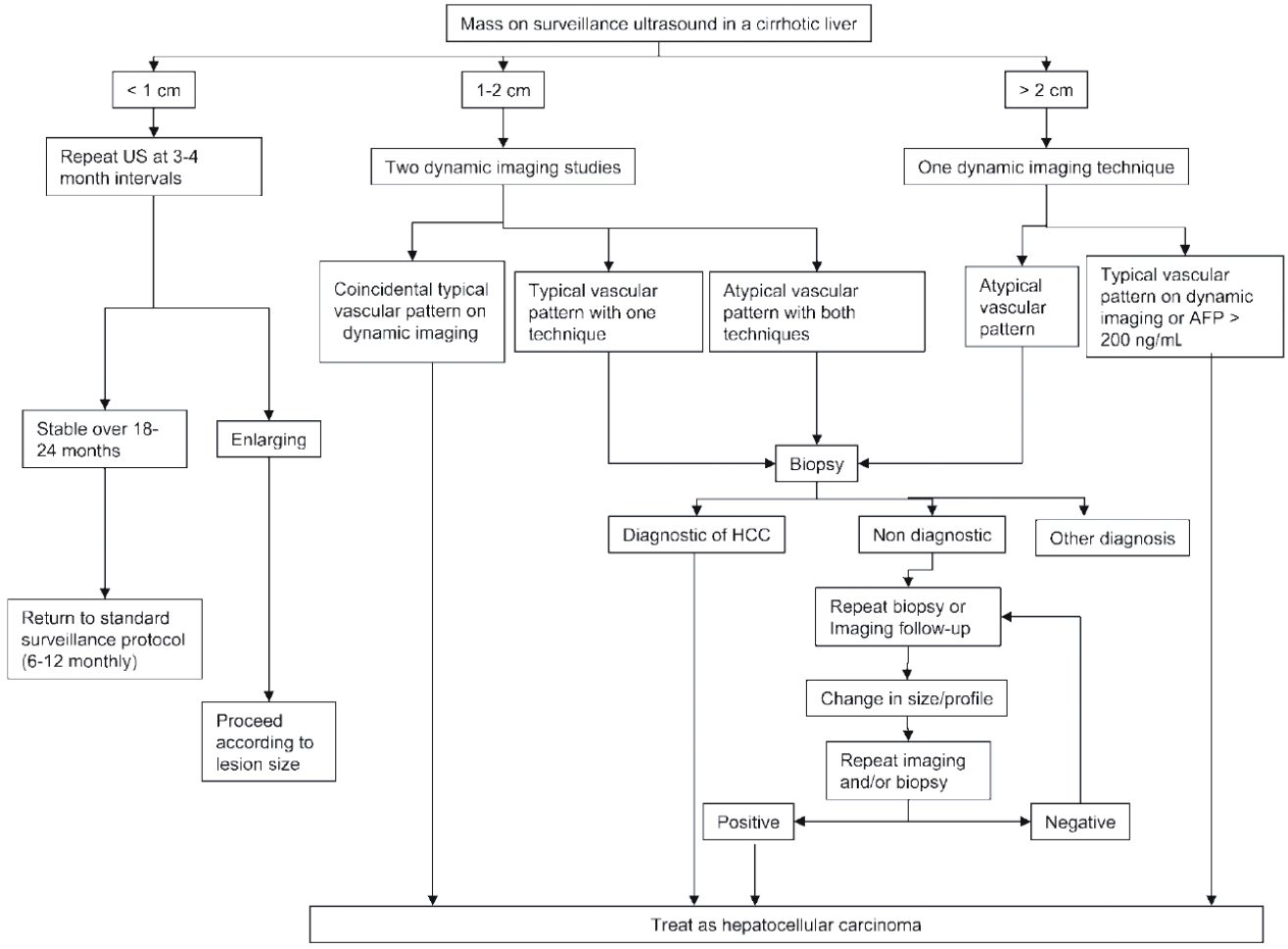


Fig 7 : Arbre décisionnel de surveillance et gestion d'un nodule sur foie cirrhotique

- **Prévention tertiaire :**

C'est la prévention de la récidive d'un CHC après traitement curatif. Le risque de récidive après survenue d'un premier CHC est en effet très augmenté, et des stratégies de prévention sont indispensables.

Acide poly rétinoïque :

Il a été testé au Japon dans une étude contrôlée vs placebo après résection ou traitement percutané. La récidive à 3 ans était réduite de manière significative dans le groupe traité (49 vs 27%) [83] et un suivi à long terme confirment ces résultats [84]. Depuis lors, aucune autre équipe n'a reproduit ces résultats.

Radiothérapie intra-artérielle :

Le lipiodol radioactif a été testé dans une étude randomisée, dans une population chinoise préalablement traitée par résection. La survie sans récidive à 3 ans était significativement meilleure (74 vs 36%) dans le groupe traité par une injection unique de lipiodol radioactif 6 semaines après la chirurgie [85]. Ces résultats ont été reproduits dans une étude française, chez des patients atteints de cirrhose d'origine éthylique, avec des chiffres de survie sans récidive étonnamment similaires [86]. Ces résultats sont encourageants et méritent confirmation.

B- Classification pronostiques et indications thérapeutiques du CHC

La compréhension de l'évolution naturelle des CHC et l'identification de facteurs pronostiques sont indispensables pour la prise en charge des malades. La complexité de la maladie et du traitement provient en effet de la présence quasi systématique d'une perturbation sous-jacente des fonctions hépatiques.

Les principaux facteurs pronostiques sont maintenant bien identifiés. Il s'agit :

- Des caractéristiques tumorales définies par le nombre et la taille des nodules, la présence d'une invasion vasculaire macroscopique, l'existence de métastases extra-hépatiques, l'élévation de l'alpha-fœtoprotéine;
- Des travaux plus récents suggèrent que les caractéristiques histologiques des tumeurs (degré de différentiation, envahissement micro vasculaire, présence de marqueurs potentiels de cellules souches dont la cytokératine 19) constituent des paramètres importants fortement prédictifs de l'évolution tumorale et du risque de récidive après traitement. Des classifications moléculaires, corrélées à l'étiologie mais également au potentiel évolutif des CHC sont également développées et pourraient avoir un impact dans le choix des traitements dans les années à venir. En conclusion, bien que le diagnostic de CHC puisse être porté de façon non invasive grâce aux examens radiologiques dynamiques, la place de la biopsie devra donc être reconsidérée dans la prise en charge thérapeutique.
- De la fonction hépatique sous-jacente définie par le score de Child-Pugh, l'albumine, la bilirubine et l'existence d'une hypertension portale. L'évaluation précise de l'hépatopathie sous-jacente et sa prise en charge sont des éléments essentiels à prendre en compte.
- De l'état général du patient défini par l'index ECOG / OMS et par la présence de symptômes liés à la masse tumorale.
- La combinaison de ces divers paramètres est à l'origine de plusieurs classifications à visée pronostique [8]. Certaines d'entre elles ont été validées prospectivement dans plusieurs cohortes dont la classification du CLIP (Cancer Liver Italian Program) et la classification BCLC (Barcelona Cancer Liver Center). Cette dernière permet d'appliquer une stratégie thérapeutique relativement standardisée, recommandée par les sociétés savantes internationales : EASL (European Association for the Study of Liver Diseases) et AASLD (American Association for The Study of Liver Diseases).

Elle permet en effet de regrouper schématiquement les CHC en trois grandes catégories :

- Stade précoce (A) de la maladie pour lequel un traitement curateur peut être envisagé avec un effet bénéfique sur la survie globale démontré pour la résection chirurgicale, les traitements percutanés et la transplantation hépatique. Il s'agit de patients avec une cirrhose compensée et une tumeur unique de moins de 5 cm ou 3 nodules de moins de 3 cm (critères dits de Milan). La survie globale à 5 ans atteint 50 à 70%;
- Stade terminal (D) de la maladie caractérisé par une altération profonde de la fonction hépatique (Child C), et de l'état général (ECOG > 2) avec une médiane de survie spontanée de 3 à 4 mois pour lequel le traitement ne peut et ne doit être que symptomatique;
- Stade intermédiaire-avancé de la maladie pour lequel un traitement curateur ne peut être envisagé et qui est donc la cible des traitements palliatifs. Ce stade est subdivisé en deux groupes :
  - » Stade intermédiaire (B) correspondant à une atteinte multifocale hépatique sans extension extra-hépatique, ni envahissement vasculaire, avec une fonction hépatique préservée (Child A ou B) et un bon état général (ECOG 0). La médiane de survie spontanée de ces patients

est de 16 mois. Les traitements locorégionaux (dont la chimio-embolisation) constituent le traitement de première intention;

» Stade avancé (C) correspondant à des tumeurs en évolution extra-hépatique ou avec envahissement vasculaire macroscopique ou altération de l état général (ECOG 1-2). La survie spontanée des patients varie en fonction de la fonction hépatique sous-jacente de 6 (Child B) à 8 mois (Child A). Cette catégorie de malade ne peut en général bénéficier d'un traitement locorégional et relève donc en théorie, de traitements systémiques (Sorafénib).

Cette classification a l'avantage d'orienter le traitement de façon simple. La frontière entre les différents groupes est cependant quelque peu artificielle et va se modifier avec l'amélioration des moyens de traitement. Ainsi, la frontière entre traitement curateur (stade A) et palliatif (stade B), élément capital pour la prise en charge et le pronostic, est extrêmement ténue. A titre d'exemple, les critères de transplantation classiques de Milan (moins de 3 nodules de moins de 3 cm ou nodule unique de moins de 5 cm) définissant les malades au stade A sont actuellement remis en cause par de nombreuses équipes qui proposent plusieurs modèles d'extension de ces critères. Les progrès techniques tels que la radiofréquence multipolaire, la chimio-embolisation hyper-sélective avec particules chargées de chimiothérapie voire certaines techniques de radiothérapie conformationnelle vont modifier la prise en charge en permettant le downstaging de tumeurs voire le traitement curateur de tumeurs volumineuses (> 5 cm).

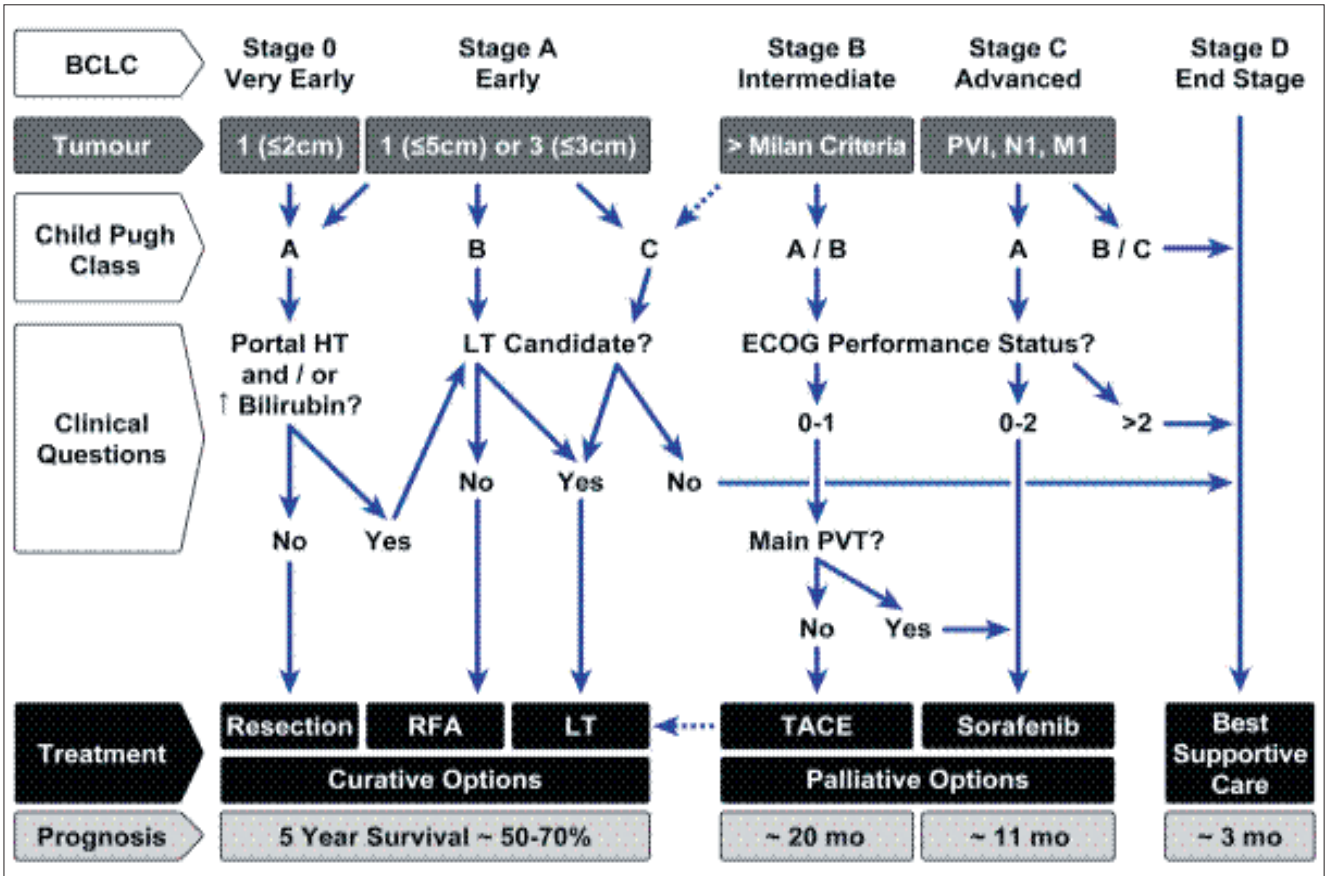


Fig 4 : Arbre décisionnel de choix thérapeutique selon le BCLC

VII- Conclusion

Le carcinome hépatocellulaire reste une tumeur fréquente dans le monde et ses causes sont principalement l'hépatite B et l'hépatite C. La prise en charge des carcinomes hépatocellulaires s'est grandement améliorée au cours des dernières décennies en termes de diagnostic et de traitement. Mais le carcinome hépatocellulaire reste globalement de pronostic défavorable. Les conditions de l'amélioration de ce pronostic passent vraisemblablement par la prévention des facteurs de risque et leur traitement et notamment pour l'hépatite B et l'hépatite C, mais également le

dépistage systématique des patients cirrhotiques. Enfin, la meilleure connaissance de l'oncogenèse hépatique, qui est un processus complexe, variables et multi-étapes, en partie élucidée pour l'hépatite B, devrait permettre l'émergence de nouvelles cibles pharmacologiques.

Références

1- Liovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. J Hepatol 2008; 48(Suppl. 1):S20—37.
2- McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19:3—23.
3- Plauchu M, Girard M, Feroldi J, Delahaye JP, Tommasi M, Jakubowicz B. Anatomoclinical considerations on 28 primary cancers of the liver. Cancer-cirrhosis relations. J Med Lyon 1960; 41:171—91.
4- Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. Semin Liver Dis 2005; 25:143—54.
5- Kew MC. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. Liver Int 2003;23:405—9.
6- Ribes J, Cleries R, Esteban L, Moreno V, Bosch FX. The influence of alcohol consumption and hepatitis B and C infections on the risk of liver cancer in Europe. J Hepatol 2008;49:233—42.
7- Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. Hepatology 2008; 47:1856—62.
8- Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and screening. Semin Liver Dis 2005; 25:143—54.
9- Yang HI, Yeh SH, Chen PJ et als. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma [archive], J Natl Cancer Inst, 2008;100:1134-1143
10- Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU, Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study [archive], Hepatology,2007; 46: 1350-1356
11- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F, Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors [archive], Gastroenterology, 2004;127:Suppl 1:S35-S50
12- Boyault S, Rickman DS, de Reynies A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. Hepatology 2007;45:42–52.
13- Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY, et al. Integrative transcriptome analysis revealscommonmolecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. Cancer Res 2009; 69:7385–92.
14- Boige V. , Laurent-Puig P. Altérations génétiques associées au carcinome hépatocellulaire. Gastroentérol Clin Biol 1997; 21 : 34-44.
15- Breuhahn K, Longerich T, Schirmacher P. Dysregulation of growth factor signalling in human hepatocellular carcinoma. Oncogene 2006; 25:3787–800.
16- Trevisani, F. , et al. , Clinical and pathologic features of hepatocellular carcinoma in young and older Italian patients. Cancer, 1996. 77(11): p. 2223-32.
17- Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. Hepatology 2003; 38:1034—42.
18- Hayashida M, Ito K, Fujita T, Shimizu, et al. Small hepatocellular carcinomas in cirrhosis: differences in contrast enhancement effects between helical CT and MR imaging during multiphasic dynamic imaging. Magn Reson Imaging 2008; 26:65—71.
19- Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005; 42(1):27—34.
20- Liu GJ, Xu HX, Lu MD, et al. Correlation between enhancement pattern of hepatocellular carcinoma on real-time contrastenhanced ultrasound and tumour cellular differentiation on histopathology. Br J Radiol 2007; 80:321—30.
21- Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. Transplantation 2008;86: 1068–1076
22- Vullierme MP, Paradis V, Chirica M, et al. What is new in the management of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis ? J Chir (Paris) 2009 (in press)
23- Stigliano R, Marelli L, Yu D et al. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk

for percutaneous approach of HCC. Cancer Treatment Reviews 2007; 33,:437– 447
24- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208-36
25- Bruix J, Sherm an M. Management of hepatocellular carcinoma UPDATE. Hepatology 2011. 53,1020-1035.
26- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2001;35:421—30.
27- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208—36.
28- Kudo M, Okanoue T, Japan Society of Hepatology. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. Oncology 2007;72(Suppl. 1):2—15.
29- Monzawa S, Ichikawa T, Nakajima H, Kitanaka Y, Omata K, Araki T. Dynamic CT for detecting small hepatocellular carcinoma: usefulness of delayed phase imaging. AJR Am J Roentgenol 2007;188:147—53.
30- Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS et als. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications [archive], Gastroenterology, 1985;89:259-66
31- Bruix J, Llovet JM, Major achievements in hepatocellular carcinoma [archive], The Lancet, 2009;37:614- 616
32- Liovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M et als. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials, Hepatology, 1999;29:62-7
33- Iwatsuki, S. , et al. , Role of liver transplantation in cancer therapy. Ann Surg, 1985. 202(4): p. 401-7.
34- O'Grady, J. G. , et al. , Liver transplantation for malignant disease. Results in 93consecutive patients. Ann Surg, 1988. 207(4): p. 373-9.
35- Mazzafero, e. a. , Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. N Engl J Med, 1996. 334: p. 693-9.
36- Llovet, J. M. , et al. , Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. Hepatology,1998. 27(6): p. 1572-7.
37- Brown, R. S. , Jr. , et al. , Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. Liver Transpl, 2002. 8(3): p. 278-84.
38- Majno, P. E. , et al. , Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Ann Surg, 1997. 226(6): p. 688-701; discussion 701-3.
39- Fisher, R. A. , et al. , Hepatocellular carcinoma: strategy for optimizing surgical resection, transplantation and palliation. Clin Transplant, 2002. 16 Suppl 7: p. 52-8.
40- Veltri, A. , et al. , Effect of preoperative radiological treatment of hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a retrospective study. Cardiovasc Intervent Radiol, 1998. 21(5): p. 393-8.
41- Yao, F. Y. , et al. , Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology, 2001. 33(6): p 1394-403.
42- Adam, R. and M. Del Gaudio, Evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2003. 39(6): p. 888-95.
43- Tsao, J. I. , et al. , Trends in morbidity and mortality of hepatic resection for malignancy. A matched comparative analysis. Ann Surg, 1994. 220(2): p. 199-205.
44- Tanaka, H. , et al. , Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. Br J Surg, 2000. 87(7): p. 879-82.
45- Bruix, J. , et al. , Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology, 1996. 111(4): p: 1018-22.
46- Okamoto, E. , et al. , Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. Surgery, 1984. 95(5): p. 586-92.
47- Imamura, H. , et al. , Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. J Hepatol, 2003. 38(2): p. 200-7.
48- Ercolani, G. , et al. , Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. Ann Surg, 2003. 237(4): p. 536-43.
49- Yamamoto J, e. a. , Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: Comparison of long-

term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. Hepatology, 2001. 34: p. 707-13.
50- Livraghi, T. , et al. , Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. Radiology, 1995. 197(1): p. 101-8.
51- Livraghi, T. , et al. , Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. Radiology, 2000. 214(3): p. 761-8.
52- Livraghi, T. , et al. , Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. Radiology, 1999. 210(3): p. 655-61.
53- Lencioni, R. A. , et al. , Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology, 2003. 228(1): p. 235-40.
54- Lau WY, Lai ECH, Leung TWT. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial—update on 5-Year and 10-year survival. Ann Surg 2008;247: 43–48.
55- Huo, T. I. , et al. , Incidence and risk factors for acute renal failure in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: a prospective study. Liver Int, 2004. 24(3): p. 210-5.
56- Huo, T. I. , et al. , Acute renal failure after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of the incidence, risk factors, clinical course and long-term outcome. Aliment Pharmacol Ther, 2004. 19(9): p. 999-1007.
57- Pelletier, G. , et al. , Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Groupe CHC. J Hepatol, 1998. 29(1): p. 129-34.
58- Pelletier, G. , et al. , A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 1990. 11(2): p. 181-4.
59- A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. N Engl J Med, 1995. 332(19): p. 1256-61.
60- Lo, C. M. , et al. , Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology, 2002. 35(5): p. 1164-71.
61- Llovet, J. M. , et al. , Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet, 2002. 359(9319): p. 1734-9.
62- Llovet, J. M. and J. Bruix, Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology, 2003. 37(2): p. 429-42.
63- Huo, T. I. , et al. , Sequential transarterial chemoembolization and percutaneous acetic acid injection therapy versus repeated percutaneous acetic acid injection for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective study. Ann Oncol, 2003. 14(11): p. 1648-53.
64- Lencioni, R. , et al. , Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate. Eur Radiol, 1998. 8(3): p. 439-44.
65- Huo, T. , et al. , Comparison of transarterial chemoembolization and percutaneous acetic acid injection as the primary loco-regional therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective survey. Aliment Pharmacol Ther, 2004. 19(12): p. 1301- 8
66- Llovet, J. M. and J. Bruix, Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology, 2003. 37(2): p. 429-42.
67- Yuen, M. F. , et al. , A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology, 2002. 36(3): p. 687-91.
68- Becker, G. , et al. , Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study. Hepatology, 2007. 45(1): p. 9-15.
69- Manesis, E. K. , et al. , Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial. Hepatology, 1995. 21(6): p. 1535-42.
70- Grimaldi, C. , et al. , Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. J Clin Oncol, 1998. 16(2): p. 411-7.
71- Nowak, A. K. , P. K. Chow, and M. Findlay, Systemic therapy for advanced hepatocellular

carcinoma: a review. Eur J Cancer, 2004. 40(10): p. 1474-84.
72- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359:378–90.
73- Ann-Lii Cheng, Yoon-Koo Kang, Zhendong Chen, Chao-Jung Tsao, Shukui Qin, Jun Suk Kim, Rongcheng Luo, Jifeng Feng, Shenglong Ye, Tsai-Sheng Yang Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial The Lancet Oncology, Volume 10, Issue 1, Pages 25-34
74- Girard N, Mornex F. Sorafénib et radiothérapie dans le carcinome hépatocellulaire. Cancer Radiother 2011; 15:77–80.
75- Chang, M. H. , et al. , Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med, 1997. 336(26): p. 1855-9.
76- Ikeda K, e. a. , Effect of Interferon Therapy on Hepatocellular Carcinogenesis in Patients With Chronic Hepatitis Type C: A Long-Term Observation Study of 1,643 Patients Using Statistical Bias Correction With Proportional Hazard Analysis. Hepatology, 1999. 29: p. 1124-30.
77- Camma C, G. M. , Andreone P, Craxi A. , Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. J Hepatol, 2001. 34((4)): p. 593-602.
78- Blanc, J. F. , et al. , Increased incidence of HFE C282Y mutations in patients with iron overload and hepatocellular carcinoma developed in non-cirrhotic liver. J Hepatol,2000. 32(5): p. 805-11.
79- Suou T, M. A. , Koda M et al. , Interferon alpha inhibits intrahepatic recurrence in hepatocellular carcinoma with chronic hepatitis C: A pilot study. Hepatol. Res. , 2001. 20: p. 301-11.
80- Ikeda K, A. Y. , Saitoh S et al. , Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumorA prospective randomized study of hepatitis C-related liver cancer. Hepatology, 2000. 32: p. 228-32.
81- Kubo S, e. a. , Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. Br J Surg, 2002. 89(4): p. 418-22.
82- Nishiguchi S, e. a. , Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. Lancet, 1995. 346: p. 1051-55.
83- Muto Y, M. H. , Ninomiya M, et al. , Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med. , 1996. 334: p. 1561-7.
84- Muto, Y. , H. Moriwaki, and A. Saito, Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 1999. 340(13): p. 1046-7.
85- Lau, W. Y. , et al. , Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. Lancet, 1999. 353(9155): p. 797-801.
86- Boucher, E. , et al. , Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. Hepatology, 2003. 38(5): p. 1237-41.
87- Sherman M, Burak K, Maroun J, Metrakos P, Knox JJ, Myers RP, Guindi M, Porter G, Kachura JR, Rasuli P, Gill S, Ghali P, Chaudhury P, Siddiqui J, Valenti D, Weiss A, Wong R. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. Curr Oncol. 2011 Oct; 18(5):228-40.

Les cancers du pancréas

Y. Bensouda, S. Boutayeb, H. Mrabti, I. El Ghissassi, Y. Sbitti, K. Slimani, H. Errihani
Service d'oncologie médicale, Institut national d'oncologie, Rabat

Introduction

Les tumeurs malignes primitives du pancréas peuvent se développer à partir du pancréas exocrine ou du pancréas endocrine ; l'adénocarcinome développé à partir de l'épithélium canalaire du pancréas exocrine prédomine largement, dans plus de 90% des cas.

Le cancer du pancréas est un cancer agressif, fatal, de pronostic très péjoratif, ceci s'explique par :

- L'absence de facteurs de risque spécifiques permettant une prévention efficace.
- Un diagnostic tardif devant l'absence de signes cliniques précoces, vu la situation profonde de l'organe.
- Une diffusion métastatique rapide par voie lymphatique et nerveuse.

Le seul traitement curatif du cancer pancréatique est la chirurgie, celle-ci ne peut être proposée que pour un nombre limité de patients (10% à 20%).

Les autres patients relèvent d'un traitement palliatif médical ou chirurgical et parmi eux la survie médiane n'excède pas 6 à 8 mois.

Le pronostic du cancer du pancréas n'a pratiquement pas changé, malgré les quelques avancées thérapeutiques.

Nous ne traiterons que le cancer du pancréas exocrine (adénocarcinome ductulaire), qui est majoritaire (95% des cancers du pancréas); excluant les autres tumeurs malignes du pancréas (les ampullomes, les tumeurs endocrines et les cystadénocarcinomes) qui relèvent d'une prise en charge différente.

I- Epidémiologie

A- Incidence

L'incidence du cancer du pancréas est en augmentation constante, partout dans le monde. Il existe une différence significative entre les pays à haut niveau socio-économique ou la fréquence est plus élevée et les pays en voie de développement.

En Europe, c'est le 10e cancer avec une fréquence de 2,6% de l'ensemble des cancers [1].

L'incidence augmente à partir de l'âge de 50 ans avec un pic entre 70 et 80 ans ; le sex ratio est de 1. 5 hommes pour 1 femme; les sujets de race noire sont plus fréquemment atteints.

Au Maroc, selon les données du registre du grand Casablanca, en 2004, le cancer du pancréas était le 13e cancer chez l'homme avec une fréquence de 2. 1%, la fréquence chez la femme était inférieure à 1% [2].

Selon le registre de Rabat, en 2005 le cancer du pancréas était le 9e cancer chez l'homme avec une fréquence de 2,9% et le 12e chez la femme représentant 1,8% de l'ensemble des cancers féminins [3].

La mortalité augmente de façon parallèle à l'incidence reflétant la lenteur des progrès thérapeutiques, c'est la 5e cause de décès par cancer dans les pays industrialisés. [4].

B-Facteurs de risque

1- Tabac : c'est le principal facteur de risque [5].

2- Facteurs nutritionnels : sont incriminés : un régime hypercalorique, un état d'obésité et un défaut d'exercice physique ; le lien avec le café et l'alcool n'a pas été clairement démontré.

3- Environnement : Certains toxiques industriels : hydrocarbures aromatiques polycycliques ou les insecticides organochlorés.

4- Adénocarcinome pancréatique et diabète : le problème posé est celui du "diabète cause ou conséquence" ; certaines études ont attribué le diabète comme signe précoce du cancer pancréatique dans environ 10% des cas. D'autres évoquent le sur-risque d'adénocarcinome en cas de diabète ancien, après plus de 10 ans d'évolution, le risque relatif est entre 1,6 et 2,8 [5].

5- Facteurs familiaux : une susceptibilité génétique est en cause dans 5% à 10% des cas d'adénocarcinomes pancréatiques. Schématiquement, on distingue :

Cancers s'intégrant dans un syndrome génétique déterminé : Syndromes des cancers du sein et de l'ovaire familiaux (mutation du gène BRCA2), mélanome familial multiple (CDKN2A/p16), syndrome de Peutz-Jeghers (STK11/LKB1),

pancréatite chronique héréditaire (PRSS1), HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) (MLH1, MSH2, MSH3) ou encore syndrome de Li-Fraumeni (TP53) [6].

Contexte D'agrégation Familiale Non Syndromique : Le cancer pancréatique familial est défini comme l'existence de 2 ou 3 cas de cancer pancréatique chez des parents au 1er degré. Le risque relatif est x18, la transmission se fait sur le mode autosomique dominant. Le gène n'est pas connu et l'attitude pratique de détection n'est pas codifiée avec des recommandations allant de la "pancréatectomie prophylactique" à l'échoendoscopie annuelle [6].

6- Lésions pancréatiques précancéreuses

Tumeurs intracanalaires mucineuses et papillaires du pancréas

Pancréatite chronique calcifiante.

II- Anatomopathologie

95% des tumeurs du pancréas sont d'origine exocrine et dans 90 % des cas il s'agit d'un adénocarcinome [7].

1- Le carcinome canalaire : représente 85 à 90% des tumeurs du pancréas, il peut être subdivisé en :

- Adénocarcinome canalaire (le plus fréquent),
- Carcinome colloïde,
- Cancers adénosquameux,
- Autres formes exceptionnelles : les carcinomes à cellules géantes, carcinome sarcomatoide.

2- Le carcinome acineux : 1% des tumeurs du pancréas.

3- Mucin-producing tumors

4- Solid and pseudopapillary cystic tumors

La tête du pancréas est la localisation la plus fréquente, deux fois plus que la partie corporéocaudale. L'extension se fait volontiers vers les gaines nerveuses ; l'atteinte ganglionnaire à proximité ou à distance du pancréas est également précoce.

Les métastases extralymphatiques les plus fréquentes concernent le foie et le péritoine, puis le poumon ; par ordre de fréquence, l'extension vasculaire arrive en tête (environ 40%), suivie des métastases hépatiques (35%) et péritonéales.

Plus de 90% des cancers pancréatiques présentent une mutation K-RAS expliquant le profil évolutif rapide et péjoratif des cancers du pancréas [8].

III- Diagnostic et « staging »

A- Expression clinique

Le cancer du pancréas présente peu de signes cliniques spécifiques permettant une découverte précoce, l'expression clinique est souvent tardive.

1- Signes fonctionnels

La douleur est assez typique, elle est épigastrique, au niveau de l'hypochondre droit ou périombilicale ; son irradiation est souvent dorsale ou parfois atypique.

L'ictère est de type rétentionel, les urines sont foncées et selles décolorées, un prurit peut être présent.

Les signes accompagnateurs sont souvent une altération de l'état général, l'amaigrissement pouvant être important, associé à une anorexie, diarrhée ou stéatorrhée.

Cependant la clinique varie selon le siège de la tumeur :

- Tumeur du corps et de la queue : Douleur + amaigrissement
- Tumeur de la tête : Amaigrissement+ stéatorrhée +ictère.

L'apparition récente d'un diabète, surtout sans anamnèse familiale, est un signe évocateur.

D'autres symptômes peuvent se voir : les symptômes de maldigestion, thromboses veineuses paranéoplasiques, troubles neuro-psychiatriques.

2- Signes physiques

L'examen physique peut être normal, mais des signes physiques sont à rechercher

- Une masse palpable.
- Une grosse vésicule : l'association d'une grosse vésicule et l'ictère est très évocatrice du cancer du pancréas (loi de Courvoisier Terrier).
- Une adénopathie supra-claviculaire (de Virchows).

B- Examens para-cliniques

Le but de ces examens est de :

- Poser le diagnostic positif,
- Faire le bilan d'extension locorégionale et métastatique pour déterminer le stade,
- Etablir l'opérabilité ou non de la tumeur.

1- Bilan d'extension locorégional

a- Echographie

C'est l'examen de première intention, son rôle est double, à la fois pour le diagnostic positif, et le bilan d'extension locorégional et métastatique.

Elle peut mettre en évidence :

- Signes directs : typiquement, une formation hypoéchogène, à contours flous, déformant ou non les contours de la glande.
- Signes indirects : dilatation du canal de Wirsung, dilatation de la VBP (voie biliaire principale) et VBIH (voie biliaire intra- hépatique).
- Signes d'extension métastatique : Métastases hépatiques, adénopathies coelio-mésentériques, ascite.

b- Tomodensitométrie spiralée avec injection

Représente l'examen de référence, la sensibilité est de 90% à la fois pour le diagnostic du cancer du pancréas et pour le diagnostic de non résécabilité.

Elle montre :

- Des signes directs : Typiquement, une masse déformant les contours de la glande, hypodense après injection au temps pancréatique (retrouvé que dans 80 à 95% des cas).
- Des signes indirects : dilatation du Wirsung, dilatation de la VBP
- Bilan de résécabilité : Extension vers le rétropéritoine, présence d'adénopathies péripancréatiques, l'extension vasculaire.
- Signes d'extension métastatique : Métastases hépatiques, adénopathies, ascite.

c- Echoendoscopie

Cet examen est relégué au troisième rang par la TDM spiralée, son indication reste réservée au diagnostic des petites tumeurs (< 15 mm), pour un diagnostic de résécabilité douteux (reconnaître une atteinte veineuse ou des adénopathies à distance), ou encore pour le dépistage en cas de contexte familial héréditaire.

Sa principale limite réside dans la difficulté à établir le diagnostic différentiel avec un noyau de pancréatite chronique.

d- IRM : aucune supériorité par rapport à la TDM hélicoïdale

e- Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE)

La CPRE présente un intérêt particulier dans le diagnostic différentiel entre noyau de pancréatite chronique et cancer.

Cet examen est le plus souvent pratiqué à titre thérapeutique lorsqu'une décompression biliaire avec mise en place d'une prothèse est indiquée.

f- Cholangiopancréatographie par résonance magnétique (MRCP)

C'est un examen aussi sensible que la CPRE, sans injection d'agent de contraste, l permet d'obtenir des images tridimensionnelles des voies pancréatobiliaires, du parenchyme hépatique et des structures vasculaires.

En attente de validation, il pourrait être une technique d'imagerie de choix.

g- Staging laparoscopique

La laparoscopie est une nouvelle modalité de staging pour les tumeurs périampullaires (tête du pancréas, ampoule de Water, tumeurs du tiers inférieur de la VBP et les tumeurs des trois premières parties du duodénum).

Elle met en évidence des petites tumeurs (< 1 cm de diamètre) à la surface du foie ou du péritoine non visible par les autres moyens d'imagerie, elle est responsable d'une modification de la stratégie thérapeutique dans environ 15% des cas.

L'échographie laparoscopique peut mettre en évidence un envahissement des ganglions (hépatiques, porte, coeliaques, périaortiques et péripancréatiques) et des vaisseaux.

2- Bilan d'extension métastatique [6]

Son objectif est de rechercher des métastases à distance, les examens recommandés sont :

- Le scanner thoraco-abdomino-pelvien en coupes fines.
- La scintigraphie au FDG (TEP scanner) : sa place reste à valider.

- Examens en fonction des signes d'appel : TDM cérébrale, Scintigraphie osseuse.

3- Bilan biologique

Le CA19-9 est le marqueur tumoral le plus spécifique du cancer du pancréas ; sa sensibilité est de 80% et sa spécificité est de 90% [11].

Ces valeurs sont intimement corrélées à la taille tumorale ; un taux très élevé (>1000 UI/mL) est corrélé à l'existence d'une tumeur non résécable et à un mauvais pronostic.

Le CA19-9 n'est pas recommandé pour le dépistage, il peut rester normal pour des petites tumeurs pancréatiques, et peut être élevé dans des pathologies bénignes du pancréas.

Il a une valeur pronostique en péri opératoire, utile pour la surveillance des patients après chirurgie curative et aussi pour évaluer l'efficacité de la chimiothérapie pour les cancers du pancréas évolués ou métastatiques [11].

Un bilan biologique non spécifique a titre préopératoire ou de tolérance sera demandé : bilan de cholestase, cytolyse, Numération sanguine, Ionogramme, TP-TCK.

4- Diagnostic histologique « Biopsie »

Le diagnostic histologique est une nécessité, il peut être obtenu par examen histologique de la pièce opératoire ou par biopsie en fonction des situations cliniques [6].

1. Si la tumeur est résécable, il faut éviter la biopsie (la morbidité du geste et le risque de dissémination sur le trajet de l'aiguille) ; le diagnostic histologique est obtenu par l'examen anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse ou de prélèvements à distance en cas de découverte de lésion non résécable (adénopathie, nodules de carcinose).

2. Si la tumeur est jugée résécable mais avec un fort doute diagnostique avec un nodule de pancréatite, la biopsie pour confirmation du diagnostic est nécessaire.

3. Si la tumeur est non résécable ou métastatique : il faut faire la biopsie :

- En première intention : ponction d'ascite avec cytologie ou une ponction biopsie hépatique à l'aiguille fine sous contrôle radiologique (ex : métastases hépatiques).
- Dans les autres cas, la biopsie de la masse pancréatique sous échographie, scannographie ou écho-endoscopie est indiquée.

Une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic de cancer et une 2ème tentative de biopsie doit être proposée.

5- Critère d'opérabilité et de résécabilité [12]

Au terme du bilan para-clinique, trois questions doivent être posées :

- La tumeur est-elle résécable ?
- Existe-il des contre-indications opératoires ?
- Si la tumeur n'est pas résécable lors du bilan pré-opératoire, le traitement de l'ictère doit il être chirurgical ou endoscopique ?

Les 3 éléments principaux à prendre en compte pour la résécabilité sont :

a- L'extension loco-régionale : l'infiltration postérieure (lame rétro-portale, envahissement de l'artère mésentérique ou de l'adventice aortique, etc.) ne permet pas une résection curative.

b-L'extension vasculaire

- Résécabilité possible : l'artère splénique, la veine mésentérique supérieure, la veine porte
- Non résécabilité si envahissement de :
  - » l'artère mésentérique supérieure.
  - » l'artère hépatique ou du tronc coeliaque.
  - » la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte s'il intéresse plus de la moitié de l'axe veineux.

c- L'extension ganglionnaire

- Résécable: l'extension métastatique aux ganglions de la loge pancréatique
- Non résécables : Un envahissement ganglionnaire à distance documenté (origine du tronc coeliaque, hile hépatique, racine du mésentère, rétro-péritonéal ou inter-aortico-cave)

6- L'examen histologique de la pièce de résection

L'analyse histopathologique de la pièce opératoire doit être standardisée : un nombre suffisant de ganglions examinés (≥10) et l'étude des marges est indispensable.

Les marges étudiées sur les pièces de duodéno-pancréatectomie céphalique sont usuellement les

marges, pancréatique distale, cholédocienne et gastrique ou duodénale. La marge pancréatique distale devant faire l'objet d'un examen extemporané afin d'étendre la pancréatectomie (nouvelle tranche de section en cas de positivité) [13].

La marge pancréatique postérieure, les marges vasculaires avec la marge rétro-veineuse (lit de la veine mésentérique supérieure et de la veine porte) et la marge rétro-artérielle (derrière l'artère mésentérique supérieure) sont plus rarement étudiées et constituent la marge rétro-péritonéale (MRP). La marge rétro-artérielle étant la plus importante sur le plan histopronostique [13].

Une clearance de 1,5 mm permet aujourd'hui de définir la marge de résection optimale [14].

IV- La classification TNM

» La classification TNM (AJCC 2009, 7e version) [15].

Tumeur (T)

» Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

» Tis : carcinome in situ

» T1 : tumeur limitée au pancréas ≤ à 2 cm dans son plus grand diamètre

» T2 : tumeur limitée au pancréas > à 2 cm dans son plus grand diamètre

» T3 : tumeur s'étendant au-delà du pancréas mais sans envahir le tronc coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure.

» T4 : tumeur étendue au tronc coeliaque ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable).

Adénopathies (N)

L'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable.

» Nx : renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales

» N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale

» N1 : envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

Métastases viscérales (M)

» M0 : pas de métastase.

» M1 : présence de métastase(s) à distance.

Le regroupement par stades:

» Stade 0 : Tis N0M0

» Stade IA : T1, N0, M0

» Stade IB : T2, N0, M0

» Stade IIA : T3, N0, M0

» Stade IIB : T1-3, N1, M0

» Stade III : T4, tout N, M0

» Stade IV : M1 quel que soit T et N.

V- Pronostic

Le pronostic des cancers du pancréas est médiocre, la survie à 5 ans ne dépasse pas les 5% tous stades et patients confondus, moins de 20% des patients sont en survie à 1 an.

En cas de résection à visée curative suivie d'une chimiothérapie, la survie à 5 ans est variable entre 5 et 20%, le taux de résécabilité n'étant que de 10 à 20% ; le pronostic dépendra de la qualité des marges [13, 14]

Les facteurs pronostics les plus importants pour les cas réséqués avec marges négatives sont : [6].

- La taille tumorale
- Les métastases ganglionnaires [13]
- La différentiation histologique.
- Le taux de CA19-9 post- résection récemment démontré [11].

VI- Traitement

A- Moyens thérapeutiques

1- Traitement chirurgical

a- Chirurgie à visée curative [16]

La Chirurgie des cancers du pancréas localisés consiste en une résection pancréatique dont l'extension dépendra du siège de la tumeur.

Les différents types de chirurgie indiqués sont :

- Duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) ou intervention de « Whipple » qui consiste en une résection de la tête du pancréas, les 15 premiers centimètres du duodénum, la voie biliaire principale, la vésicule biliaire et l'antre gastrique. La mortalité postopératoire reste inférieure à 2% dans les centres spécialisés.
- Spléno-pancréatectomie gauche : résection de la rate et de la partie gauche du pancréas.

- Duodéno-pancréatectomie totale : Pour ce type d'intervention, le taux de mortalité est élevé, de l'ordre de 15% et le diabète est difficile à équilibrer.
- DPC standard modifié: DPC avec préservation du pylore pour diminuer le dumping post-opératoire, les ulcérations marginales et les gastrites.

La résection pancréatique sera suivie d'une reconstruction soit par anastomose pancréatico-gatrique ou pancréatico-jéjunale.

La lymphadénectomie étendue n'est pas recommandée.

La résection du pancréas retro-vasculaire (lame retroportale) est fortement conseillée, permettant l'étude histopathologique de la marge rétropéritonéale.

b- Chirurgie à visée palliative [16]

Les cancers non résécables de la tête du pancréas peuvent nécessiter des traitements curatifs ou préventifs afin d'éviter des complications a type de sténose duodénale ou d'obstruction biliaire, avec une amélioration de la qualité de vie.

Le choix se fera entre un traitement palliatif chirurgical ou non, la chirurgie entraîne une mortalité supérieure mais moins de récidive de l'ictère.

Un essai a montré qu'une gastro-jéjunostomie de principe mettait à l'abri des conséquences d'une sténose duodénale, qui survient dans 15% à 20% des cas [17, 18].

La meilleure dérivation biliaire est l'anastomose cholédoco-duodénale, plus simple à réaliser et aussi efficace que l'anastomose cholédoco-jéjunale ; les prothèses biliaires et duodénales sont une bonne alternative à la chirurgie palliative.

Le choix entre des prothèses de type métallique ou plastique se fera en fonction de la durée de survie estimée.

2- Traitement médical : Chimiothérapie & Thérapie ciblée

a- Drogues actives

a1- Chimiothérapie

Les drogues actives en monochimiothérapie dans le cancer du pancréas avec un bénéfice clinique entre 5% et 25% sont : le 5FU, la gemcitabine, la capecitabine ; et a moindre degré : le cisplatine, les anthracyclines, la streptozocine, les taxanes, l'irinotecan et l'ifosfamide.

a2-Thérapies ciblée

Le cancer du pancréas présente une surexpression élevée du VEGF et de l'EGFR, expliquant l'activité des thérapies ciblées anti-angiogéniques telles que le bevacizumab et des thérapies ciblées anti-EGFR telles que l'erlotinib et le cetuximab. Cependant le taux de mutation élevé de K-Ras, entre 70-90% des cas explique l'échec des thérapies anti-EGFR.

b- Chimiothérapie palliative

b1-Traitement de première ligne

Les premières études ont permis de valider le bénéfice de la chimiothérapie palliative pour les cancers du pancréas métastatiques en comparaison a un traitement par des soins de support (Best Supportive Care : BSC).

Une chimiothérapie à base de 5FU permet un allongement de la survie globale accompagné d'une amélioration de la qualité de vie. Ce bénéfice à été confirmé par la méta-analyse de la Cochrane ayant inclus 8 essais prospectifs randomisés de chimiothérapie versus BSC conduit entre 1974 et 2001 [19].

Les études suivantes ont permis de comparer les différents associations de chimiothérapie a base de 5FU, l'association 5FU + Cisplatine n'as pas montré de bénéfice supplémentaire [20].

La Gemcitabine est actuellement la drogue la plus active et représente le standard thérapeutique en première ligne métastatique ; l'essai de Phase III de Burris a permis de valider le protocole de Gemcitabine (1000 mg/m² en perfusion de 30 min, 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4) comme celui de référence en comparaison au 5FU + acide folinique avec un bénéfice clinique, des taux de RO et survie supérieurs [21].

Les doublets a base de Gemcitabine, notamment avec les platines (cisplatine, oxaliplatine), ou la capecitabine ont permis d'augmenter le taux de RO, de survie sans progression (SSP) mais sans bénéfice net en survie globale [22-26]. Une méta-analyse concluait à une supériorité en terme de survie globale de l'association gemcitabine + sels de platine (oxaliplatine ou cisplatine) que pour les patients en bon état général OMS 0 ou 1 [27].

La seule association de chimothérapie sans gemcitabine ayant démontré une supériorité en terme de survie à la gemcitabine seule est le l'association de 3 drogues 5FU + Oxaliplatine + Irinotecan (FOLFIRINOX) ; la SSP médiane était 6,4 versus 3,3 mois ($p < 0,001$) et la SG était de 11,1 versus 6,8 mois (HR = 0,57; $p < 0,001$) [28].

La toxicité de cette combinaison paraissait gérable, mais elle reste réservée pour les patients avec un état général conservé (PS 0 ou 1), sans pathologie coronarienne et ayant une bilirubine normale ou subnormale (< 1,5 fois la normale) [28].

L'association d'une chimiothérapie par Gemcitabine et une thérapie ciblée anti-EGFR semble intéressante, l'Erlotinib a obtenue la FDA et l'AMM en 2006 pour les cancers du pancréas métastatiques uniquement avec une amélioration faible mais significative de la survie globale ; bénéfice médian de 2 semaines avec une toxicité acceptable [29].

Les deux autres thérapies ciblées (cetuximab, bevacizumab) testées en association à la gemcitabine n'ont pas montré de bénéfice en survie [30, 31].

b2- Traitement de deuxième ligne

Les patients en progression après une première ligne de chimiothérapie avec un bon PS sont candidats à une chimiothérapie de deuxième ligne.

L'étude CONKO 003 a montré l'efficacité d'une chimiothérapie de 2e ligne par 5FU + oxaliplatine, ce protocole peut être considéré comme le standard après échec de la gemcitabine [32].

D'autres protocoles testés en phase II peuvent être proposés : Association capécitabine et oxaliplatine, reprise de la gemcitabine et oxaliplatine, FOLFOX 4 ou FOLFIRINOX [33, 34].

c- Chimiothérapie adjuvante

Plusieurs essais et une méta-analyse montrent qu'une chimiothérapie adjuvante seule est efficace dans le cancer du pancréas ce qui n'est pas le cas d'une association radio-chimiothérapie [35]. Cette chimiothérapie peut se faire soit par 5FU, soit par Gemcitabine.

L'étude ESPAC-1 a permis de valider le bénéfice en survie avec 6 mois de FUFOL en adjuvant avec une survie à 5 ans de 21% dans le bras chimiothérapie vs 8% dans le bras sans chimiothérapie (p = 0,009) [36].

L'étude CONKO 001 a montré que la gemcitabine améliorait significativement la médiane de SG en comparaison à un bras surveillance (22,8 versus 20,2 mois, p = 0,005), ainsi que le nombre de patients survivants à 5 ans qui était de 19,5% versus 9,0% respectivement [37].

L'essai ESPAC 3 à comparé la gemcitabine au 5FU, il n'y avait pas de différence en survie, environ 23 mois pour les deux bras, mais une meilleure tolérance pour la gemcitabine [38].

L'essai RTOG 97-04 a testé un traitement adjuvant combinant une RCC par 5FU en sandwich à une chimiothérapie par gemcitabine (gemcitabine–RCC-gemcitabine) en comparaison au même schéma avec du 5FU, l'utilisation de la gemcitabine s'est révélée plus bénéfique pour les tumeurs de la tête du pancréas [39].

d- Chimiothérapie néoadjuvante

Des essais sont en cours testant l'approche d'une chimiothérapie néoadjuvante pour des cancers du pancréas opérables en association à une radiochimiothérapie concomitante néoadjuvante (voir chapitre 3. 2. b).

Des résections secondaires peuvent se voir après une chimiothérapie première pour des tumeurs jugées initialement non résécables, avec une fréquence variable de 1% à 30% [40].

3- Radiothérapie

a- Radiothérapie externe conventionnelle

L'intérêt de délivrer une radiothérapie externe seule est très limité, que ce soit pour les cancers du pancréas localement avancés ou en situation adjuvante.

b- Radio-chimio concomitante (RCC)

b1- RCC à visée palliative

Les essais américains ont fait de l'association radiochimiothérapie une référence qui est actuellement devenu contestable pour les cancers du pancréas évolués et non résécables.

Une RCC avec une radiothérapie de 40 à 60 Gy en 2 ou 3 séries mensuelles de 20 Gy, associée les trois premiers jours de chaque série à du 5-FU en bolus à la dose de 500 mg/m² était le protocole de référence utilisé ; elle est supérieure à la radiothérapie seule [41].

L'étude FFCD SFRO 2000-01 a montré qu'une chimiothérapie par gemcitabine en monothérapie faisait mieux qu'une RCC suivi de gemcitabine pour des cancers du pancréas localement avancés ; la médiane de SG était de 14,5 mois pour les patients traités par gemcitabine monothérapie vs 8 mois pour les patients traités par RCC [42].

Cependant, un essai publié dernièrement a montré l'inverse, a savoir la supériorité de l'association d'une RCC par gemcitabine suivi de gemcitabine pendant 1 mois, la survie globale était de 11. 1 mois versus 9,2 mois pour la gemcitabine seule. (p : 0. 017) [43].

Une autre stratégie intéressante pour les cancers du pancréas localement avancés est celle de réserver la RCC que pour les patients en bon contrôle après une chimiothérapie première [44].

Des résections pancréatiques secondaires après RCC sont possibles, une réévaluation est toujours nécessaire [45].

b2- RCC à visée néoadjuvante

En pratique, il est difficile de distinguer un traitement « néo-adjuvant vrai » (résécabilité évidente) d'un traitement de « rattrapage » pour des tumeurs de résécabilité incertaine ou localement évoluées ; la définition du caractère résécable ou non d'un cancer du pancréas dépend de la qualité du bilan.

L'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie est théoriquement supérieure avant chirurgie quand les cellules tumorales sont bien oxygénées.

Le traitement néo-adjuvant permet de sélectionner les bons candidats à une chirurgie, et d'éliminer les malades avec une évolution tumorale rapide, avec apparition de métastases précoces, qui n'auraient pas tiré profit d'une résection chirurgicale.

La faisabilité de cette approche paraît bonne, le taux de résection chirurgicale R0 approchait 70%, avec des réponses histologiques complètes de l'ordre de 10% [46].

Une autre stratégie néoadjuvante attrayante est celle de débuter par une chimiothérapie néoadjuvante pour un meilleur contrôle de la malade micrométastatique, afin de selectionner les bons candidats aux traitements locaux RCC plus ou moins chirurgie, l'équipe de Houston a testé chez 87 patients opérable d'emblée, 4 cycles Gemcitabine-CCDP puis RCC (Gemcitabine), 79% des patients ont été opéré, une résection RO dans 55% des cas et une survie médiane de 21 mois [47].

b3- RCC à visée adjuvante

La RCC adjuvante avec du 5-FU ne peut être considérée comme un standard thérapeutique, dans l'essai ESPAC 1 cette option s'est révélée inférieur à une chimiothérapie adjuvante seule par 5FU et acide folinique, elle est même délétère [36]. La principale critique faite à cet essai, outre la méthodologie, c'est le schéma ancien de radiothérapie utilisé.

La RCC est une option valable pour les résections R1 selon la méta-analyse adjuvante [35].

b4- Radiothérapie intra-opératoire (IORT)

La technique d'irradiation intra-opératoire avant la chirurgie permet un meilleur control local et une meilleure survie dans des études de phase II [48].

Pour l'instant, elle ne peut être recommandée que dans le cadre des essais cliniques.

4- Traitements médicaux palliatifs de support [16]

Le but des traitements symptomatiques est l'amélioration de la qualité de vie des patients ; ils peuvent être délivrés seuls, si indication de BSC ou en association aux autres traitements anti-cancéreux.

a- Traitement de la douleur

Le cancer du pancréas infiltre les nerfs rétropéritonéaux expliquant le fait que les trois quart des patients diagnostiqués avec un cancer du pancréas se présentent avec une douleur intense d'emblée.

Cette douleur doit être prise en charge pour améliorer la qualité de vie des patients, elle peut être soulagée par les opioïdes, la neurolyse du plexus coeliaque reste une option en cas d'échec des morphiniques.

b- Traitement de la dépression

La survenue d'une dépression est un symptôme fréquent dans le cancer du pancréas, sa prise en charge fait appel a un suivi pshycologique et des antidépresseurs.

c- Insuffisance pancréatique exocrine

Elle se traduit par une malabsorption des graisses responsable d'une perte pondérale et de la cachexie ; les patients souffrant de cette malabsorption peuvent se voir proposer un traitement enzymatique substitutif (lipase).

d- Complications thromboemboliques

Elles sont très fréquentes dans les cancers du pancréas, l'héparinothérapie a bas poids moléculaire (HBPM) est recommandée en curatif, voir en préventif pour certains patients pendant les 3 premiers mois de la chimiothérapie.

B- Indications thérapeutiques [6,16].

1- Tumeurs du pancréas localisées résécables

a- Chirurgie

- Tumeurs de la tête du pancréas, : Duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC), la DPC avec préservation du pylore est la méthode de choix.
- Tumeur du corps ou de la queue : spléno-pancréatectomie gauche.

b- Traitements adjuvants

6 cycles de chimiothérapie adjuvante doivent être proposés par :

- Gemcitabine (1000 mg/m2 en 30 min J1, J8, J15 ; J1=J28), comme premier choix, ou
- 5-FU et Acide Folinique selon le schéma de la Mayo clinic ou LV5FU2 (12 cycles).

Option pour les résections R1 et les tumeurs de la tête du pancréas : RCC ou Gemcitabine puis RCC (5FU) puis Gemcitabine.

2- Tumeurs du pancréas localisées potentiellement résécables

Options :

- RCC néoadjuvante plus ou moins chirurgie
- Chimothérapie néoadjuvante puis RCC plus ou moins chirurgie.

3- Tumeurs du pancréas localement avancées non résécables

a- Traitement symptomatique

Double dérivation chirurgicale ou endoprothèse biliaire pour l'ictère.

Le choix sera adapté à l'estimation de la durée de vie du patient :

- Si survie estimée ≥ 6 mois : Double dérivation chirurgicale.
- Si survie estimée < 6 mois : Endoprothèse biliaire en cas d'ictère et duodénale en cas d'obstruction duodénale pour permettre une alimentation orale.
- Si survie estimée > 3mois : prothèses métalliques préférées aux prothèses plastiques.

Une gastroenterostomie prophylactique devra être proposée pour certains patients.

b- Traitement anti-cancéreux

Plusieurs options :

- Chimiothérapie comme pour les cancers du pancréas métastatiques
- Chimiothérapie par gemcitabine (3 mois) suivie d'association radio-chimiothérapie en l'absence de progression sous chimiothérapie
- RCC avec réévaluation pour éventuelle résection secondaire
- Inclusion dans un essai clinique.

4- Tumeurs du pancréas métastatiques

a- Traitement de Première ligne

Standard: Gemcitabine 1000 mg/m2 en perfusion de 30 min toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4.

Option :

- Association FOLFIRINOX pour les patients OMS 0 ou 1, sans pathologie coronarienne, avec une bilirubine normale ou subnormale (< 1,5 fois la normale).
- Association Gemcitabine plus Erlotinib

Pas de chimiothérapie et traitement symptomatique si le patient est âgé ou en mauvais état général.

b- Traitement de deuxième ligne

Il peut être proposé pour les patients en bon état général

- Chimothérapie par 5FU + Oxaliplatine après gemcitabine en première ligne
- Chimiothérapie par gemcitabine après 5FU en première ligne.
- Autres options : association LV5FU2 et cisplatine, FOLFOX4 ou XELOX.
- Inclusion des patients dans les essais thérapeutiques.

VII- Surveillance [6]

1- Après résection chirurgicale

Le bénéfice d'une détection précoce des récidives n'est pas très important en regard du pronostic péjoratif même pour les cas opérés.

On pourra proposer

- Examen clinique tous les 3 à 6 mois et en cas de symptômes.
- Dosage sérique du CA19-9 si augmenté initialement, tous les 3 mois pendant 2 ans.
- Scanner abdominal chaque 6 mois
- Autres examens en fonction des symptômes

2- Après traitement palliatif

Les examens paracliniques seront demandés en fonction des symptômes

Le dosage sérique du CA19-9 si augmenté initialement peut être utile pour le diagnostic d'une progression.

Conclusion

Les cancers du pancréas sont de pronostic très sombre du fait d'un diagnostic très tardif mais également d'un « génie évolutif » marqué par une agressivité particulière.

Leur traitement est dominé par la chirurgie qui n'est hélas que rarement réalisable et de résultats souvent décevants du fait de la grande fréquence des récidives postopératoires.

Les progrès thérapeutiques réalisés restent insuffisants, c'est l'un des cancers ou les données scientifiques avancent à pas de tortue, d'où la nécessité d'inclure les patients dans les essais thérapeutiques.

Une meilleure connaissance des facteurs de risque, des stratégies de prévention et de détection précoce doivent être les voies de recherches les plus développées.

Références

1- Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007; 18: 581–592.
2- Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca Année 2004. http://www. emro. who. int/ncd/pdf/cancer_registry_mor_rabat. pdf
3- Incidence des cancers à Rabat - Année 2005. http://www. emro. who. int/ncd/pdf/cancer_ registry_mor_rabat. pdf
4- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–2 period analysis. Lancet Oncol 2007; 8: 784–796.
5- Yamaguchi K. How to define patients at high risk for pancreatic cancer. Pancreatology. 2011;11 Suppl 2:3-6. Epub 2011 Apr 5
6- Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S, ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May; 21 Suppl 5:v55-8.
7- Huggett MT, Pereira SP. Diagnosing and managing pancreatic cancer. Practitioner. 2011 Jul-Aug;255(1742):21-5, 2-3.
8- Kullmann F, Hartmann A, Stöhr R, Messmann H, et al. KRAS mutation in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: results of a multicenter phase II study evaluating efficacy of cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOXCET) in first-line therapy. Oncology. 2011; 81(1):3-8. Epub 2011 Sep 2.
9- Tamm EP, Balachandran A, Bhosale P et al. Update on 3D and multiplanar MDCT in the assessment of biliary and pancreatic pathology. Abdom Imaging 2009; 34: 64–74.
10- Chang L, Stefanidis D, Richardson WS et al. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. Surg Endosc 2009; 23: 231–241.
11- Hata S, Sakamoto Y, Yamamoto Y, Nara S, et al. Prognostic Impact of Postoperative Serum CA 19-9 Levels in Patients with Resectable Pancreatic Cancer. Ann Surg Oncol. 2011.
12- Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William TL, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Annals of Surgical Oncology 2009;16(7):1727-33.
13- Moutardier V, Giovannini M, Magnin V, Viret F, Lelong B, Delpero JR. How to improve treatment of resectable pancreatic adenocarcinomas? Surgical resection, histopathological examination, adjuvant therapies. Gastroenterol Clin Biol 2004. ;28:1083-91.
14- Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2009 10;27(17):2855-62
15- Exocrine and endocrine pancreas. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. , eds. : AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 241-9
16- Thésaurus National de Cancérologie Digestive. http://www. snfge. org/data/ModuleDocument/ publication/5/pdf/TNCD-chapitre-9. pdf

17-Huser N, Michalski CW, Schuster T et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. Br J Surg 2009; 96: 711–719.
18-Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman JA et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer ? A prospective randomized trial. Ann Surg 1999;230:322-30.
19-Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 1996;7:593-600.
20-Ducreux M, Rougier P, Pignon JP, Douillard JY, et al. Groupe Digestif of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Digestif. A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. Ann Oncol. 2002 Aug;13(8):1185-91.
21-Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-13.
22-Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, et al.. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2009 10;27(23):3778-85.
23-Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler M, Gonnermann M, Schonekas A, Rost H et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2006; 20:3946-52.
24-Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, Gerber D, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial--SAKK 44/00-CECOG/PAN. 1. 3. 001. J Clin Oncol. 2008;26(22):3695-701
25-Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2009 27:5513-8.
26-Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F et al. A randomised trial of gemcitabine versus gemcitabine plus cisplatin in chemotherapy-naı¨ve advanced pancreatic adenocarcinoma: The GIP-1 study. J Clin Oncol 2009; 27 (Suppl): 4504.
27-Heinemann V, Boeck S, Hinke A et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. BMC 2008; 28: 8–82.
28-Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Ducreux M, et al. phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4010)
29-Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007; 25: 1960–1966.
30-Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. J Clin Oncol. 2010 Aug 1;28(22):3605-10.
31-Kindler HL, Niedzwiechi D, Hollis D, Oraefo E, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus Gemcitabine plus placebo in pts with advanced pancreatic cancer (PC): phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB). J Clin Oncol. 2010;28(22):3617-22
32-Riess H, Pelzer U, Stieler J et al. A randomised second line trial in patients with gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer- CONKO 003. J Clin Oncol 2007; 25 (Suppl): 201.
33-Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, Borsellino N, Caruso M, Di Maggio G et al, Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinical practice. Ann Oncol. 2007;18 Suppl 6:vi124-7.
34-Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, Grenier J et al. 5-fluorouracil/leucovorin combined

with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. Oncology. 2011;80(5-6):301-6.
35- Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. Br J Cancer 2005; 92: 1372–1381.
36- Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, Bassi C, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. Br J Cancer. 2009 Jan 27;100(2):246-50.
37- Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K et al. CONKO-001; Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). J Clin Oncol 26:15s, 2008 (suppl; abstr 4504)
38- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA. 2010 Sep 8;304(10):1073-81.
39- Regine W, Winter KA, Abrams R et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 1019–1026.
40- Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med. 2010 20;7(4):e1000267
41- Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer. 1981 Oct 15;48(8):1705-10.
42- Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study. Ann Oncol 2008; 19: 1592–1599.
43- Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, and all. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol. 2011 Nov 1;29(31):4105-12.
44- Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma. An analysis of 181 patients enrolled in GERCOR phase II and III studies. J Clin Oncol. 2007 20;25(3):326-31
45- Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, Adhoute X, Vendrely V, Bellannee G, Brunet R, et al. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. J Am Coll Surg. 2005 Sep;201(3):359-65.
46- Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008; 2: 3496–3502.
47- Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008; 26: 3487–3495.
48- Valentini V, Calvo F, Reni M et al. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISIORT-Europe experience. Radiother Oncol 2009; 91: 54–59.

Les cancers du sein

A. Jalil3 , F. Z. El Mrabet1, K. Oualla1, N. Mellas1, O. El Mesbahi1
T. Bouhafa2, O. Masbah2, A. Elmazghi2, K. Hassouni2,
1- Service d'oncologie médicale, CHU HASSAN II, Fès
2- Service de radiothérapie, CHU HASSAN II, Fès
3- Service de chirurgie carcinologique, INO, Rabat

Introduction

Le cancer du sein, est une tumeur maligne naissant à partir des unités cellulaires ducto-lobulaires du sein. C'est un véritable problème de santé, il représente le premier cancer de la femme dans le monde, et la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme. Grâce au dépistage, et une meilleure connaissance des facteurs de risque, il a connu une nette diminution de la mortalité ces dernières années.

La prise en charge multidisciplinaire, améliorée grâce aux progrès diagnostique et thérapeutique, a permis une amélioration du pronostic et par conséquence, de la survie.

I- Rappels anatomiques

A- Morphologie et siège

Le sein est une glande qui se situe en avant de la paroi thoracique, s'étend du 2ème au 8ème espace intercostal, et l'aréole est située au niveau du 4ème espace intercostal. Derrière, il y a la plèvre et le poumon.

C'est un organe pair, de dimensions variables. Il est Constitué de 4 quadrants et 3 zones :

- Périphérique: lisse, se continue en dedans vers l'aréole
- Moyenne: aréole; zone circulaire située à la partie la plus proéminente du sein. 15 – 30mm de diamètre
- Centrale: Mamelon, situé au centre de l'aréole

B- Rapports

Il n'y a pas de rapports antérieurs.

Le sein répond en arrière à l'espace rétro mammaire (fait de graisse), au fascia superficialis, puis au muscle grand pectoral (engainé par son aponévrose). En arrière de ce muscle, il y a le muscle petit pectoral (s'insère sur le processus coracoïde et se termine sur les 3, 4, 5 ème côtes). Derrière, il y a le gril costal avec les muscles intercostaux.

Pour apprécier l'extension en arrière de la tumeur du sein, il faut pratiquer la manœuvre de Tillaux (adduction contrariée).

C- Vascularisation

1- Artérielle

Le sein peut-être divisé en 4 quadrants : supéro externe, inféro externe, supéro interne et inféro interne.

Ces 4 quadrants sont vascularisés par des artères dont l'origine est différente; on distingue trois sources artérielles :

- Artère axillaire
- Artère subclavière
- Artères intercostales

A partir de l'origine subclavière naît la branche thoracique interne (qui vascularise les quadrants internes).

A partir de l'origine intercostale, les artères intercostales 3, 4 et 5 envoient à la face postérieure de tout le sein des perforantes qui vascularisent la face postérieure.

2- Veineuse

Est calquée sur la vascularisation artérielle.

Le réseau sous dermique est particulièrement prononcé en cas de grossesse et de lactation.

3- Lymphatique

La circulation lymphatique est très importante au niveau du sein.

Le cancer du sein est très lymphophile, il colonise les nœuds lymphatiques en premier.

La connaissance précise de l'envahissement lymphatique est un élément très important pour l'adaptation du traitement.

Il existe 3 voies de drainage :

- Lymphocentre axillaire satellite des vaisseaux thoraciques latéraux et subscapulaire drainant les quadrants supérieur et inférieur externes du sein
- Les quadrans internes seront plutôt drainés par les nœuds thoraciques internes, qui se trouvent derrière les côtes et ne sont donc pas palpables, ils sont satellite de l'artère thoracique interne.
- Les voies profondes qui vont gagner le nœud supra claviculaire et qui partent de la face postérieure du sein.

II- Epidémiologie

A- Epidémiologie descriptive

1- Fréquence : Le cancer du sein est le premier cancer de la femme avec 49 000 nouveaux cas par an en France en 2005. Selon le registre de Rabat le Maroc a enregistré 127 nouveaux cas chez les femmes en 2005 (soit 38,8 /100000)

2- Incidence : en 15 ans, l'incidence en France a augmenté de 50% (25 000 nouveaux cas en 1985). Durant la même période, le nombre de décès n'a augmenté que de 17%, reflétant les progrès dans le dépistage du cancer du sein et les avancées thérapeutiques.

B- Epidémiologie Analytique

1- Facteurs familiaux et génétiques (Mutations des gènes BRCA1 et BRCA2)

- Au premier rang des risques de cancer du sein se trouve le risque identifiable des prédispositions génétiques majeures liées aux gènes BRCA1 et BRCA2.
- Pour une femme porteuse d'une mutation BRCA1, le risque absolu de cancer du sein est de l'ordre de 80%, en ce qui concerne le gène BRCA2, le risque est de 60% à 70%.
- Les situations suivantes doivent mener à la réalisation d'une consultation de génétique, avec analyse BRCA1, BRCA2
  - » Au moins 3 cas de cancer du sein chez les apparentés proches
  - » Au moins 2 cas, dont un diagnostiqué avant l'âge de 45 ans ou un cas masculin
  - » Un seul cas du cancer du sein, diagnostiqué avant l'âge de 35 ans
  - » L'association chez la même personne ou la même famille d'un cancer du sein , et un cancer de l'ovaire .

2- Age et sexe

- L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge
- Le pic d'incidence se situe entre 60 et 70 ans.
- Le cancer du sein chez l'homme représente moins de 1% de l'ensemble des cancers.
- Une survenue avant 35 ans traduit l'existence d'une susceptibilité génétique

3- Facteurs hormonaux

Il n'y a globalement pas d'augmentation significative du risque de développer un cancer du sein lié à la contraception orale ou aux traitements inducteurs de l'ovulation. On ne peut exclure, tout comme pour le traitement hormonal de la ménopause, un effet promoteur sur d'éventuelles cellules cancéreuses pré existantes hormono-sensibles

4- Facteurs environnementaux

- Exposition aux radiations ionisantes.
- L'obésité
- Alimentation riche en graisses saturées.
- La sédentarité.
- Haut niveau socio-économique.

III- Anatomie pathologie

A- les données histologiques

1- Types histologiques

- Les carcinomes sont les tumeurs malignes les plus fréquentes (98%)
- Ils naissent du revêtement épithélial des canaux et des lobules.
- La classification la plus utilisée est celle de l'OMS, on distingue :

a- Les carcinomes in-situ

- La prolifération épithéliale maligne se développe soit dans la lumière du canal galactophorique, il s'agit alors d'un carcinome intracanalaire, soit dans la lumière des acinis situés dans les lobules, il s'agit alors d'un carcinome intra lobulaire.
- Mais la membrane basale est toujours respectée

*** Carcinomes intracanalaires ou canalaires in situ (CCIS) :**

- Il s'agit habituellement de lésions non palpables cliniquement,découvertes par des microcalcifications à la mammographie (70 à80%) ou lors d'un dépistage systématique.
- Ces lésions peuvent être focales ou diffuses, bilatérales dans 10% des cas et multicentriques dans 30% des cas.
- L'aspect morphologique est variable, le comédocarcinome étant le plus agressif.
- La lésion CCIS est l'étape préliminaire à la lésion infiltrante, mais tous les CCIS ne se transforment pas en carcinome infiltrant.
- Le pathologiste doit préciser les critères suivants :
  - » La taille tumorale.
  - » Le grade nucléaire de Holland (fonction de l'aspect des noyaux des cellules carcinomateuses): bas, intermédiaire ou élevé
  - » La présence ou pas d'une nécrose
  - » Les limites d'exérèse chirurgicale
  - » le type architectural du carcinome : micropapillaire, cribriforme ou massif.

*** Carcinomes lobulaires in situ (CLIS):**

- C'est une lésion de la femme non ménopausée, habituellement de découverte fortuite histologique avec une fréquence de 5%.
- Elle est bilatérale dans 30% des cas, multicentrique dans 70% des cas.
- Le CLIS n'est pas considéré comme une lésion pré-néoplasique mais son existence augmente le risque d'un carcinome mammaire (RRx9): surveillance

b- Les carcinomes infiltrants

- **Carcinomes canalaires infiltrants (CCI) :**
  - » C'est le plus fréquent des carcinomes (70-85%)
  - » Se traduisant le plus souvent par une tumeur palpable.
  - » Une composante intracanalaire est présente dans 75% des cas
- **Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :**
  - » Fréquence de 4 à 11%, un CLIS est associé dans 70% des cas.
  - » Existence de variantes architecturales de CLI : massif, alvéolaire, trabéculaire, tubulo-lobulaire de Fisher et des variantes cellulaires : cellules histiocytoïdes, en bague à chatons et pléomorphes.
- **Autres carcinomes infiltrants**
  - » Carcinome tubuleux : 6% des carcinomes mammaires, très bien différencié, souvent de petite taille (< 10 mm). Une composante intracanalaire de bas grade est retrouvée dans 70% des cas
  - » Carcinome mucineux : 2% des carcinomes, c'est une tumeur rare de la femme âgée. Ce terme est réservé à la forme pure, qui seule bénéficie d'un bon pronostic.
  - » Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome
  - » Carcinome médullaire : 2%
  - » Carcinome papillaire : de bon pronostic, il s'associe fréquemment à une composante intracanalaire papillaire, avec des microcalcifications.
  - » Carcinome micro papillaire : rare (2%), décrit récemment, c'est un carcinome de mauvais pronostic lié à une importante lymphophylie.
  - » Carcinome apocrine.
  - » Carcinome cribriforme infiltrant.
  - » Carcinome sécrétant.
  - » Carcinome métaplasique

2- Taille tumorale

Il s'agit de la taille macroscopique déterminée sur la pièce opératoire avant fixation

Si cette taille est différente à l'examen microscopique , c'est la taille microscopique qui sera retenue

3- Grade histologique

Le grade SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis.

4- L'activité mitotique

Parmi les trois composants du grade, l'activité mitotique est la plus étudiée.

Une activité mitotique élevée est un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie adjuvante

5- KI67

L'anticorps Ki67 marque les cellules en cycle (phases G1, G2,M,S)

Des études récentes concordent pour montrer la valeur pronostique défavorable d'un taux élevé de cellules marquées par Ki67

Sa place par rapport à l'index mitotique est encore mal définie

6- Les emboles tumoraux vasculaires

La présence d'amas tumoraux dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins est un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire

C'est un facteur pronostique défarobale pour les patientes N- , dans certaines études

7- Les limites d'exérèse

Elles doivent être déterminées de façon précise, après encrage des bords de la pièce.

Selon les équipes : limite satisfaisante si elle est de plus de 1 à 5 mm pour le carcinome infiltrant et de 5 à 10 mm pour le carcinome intracanalaire. Mais actuellement on parle de limites saines à partir de 2 mm pour les deux.

8- La présence de carcinome intra canalaire et son extension

La localisation du carcinome intracanalaire : en périphérie ou au centre

Le pourcentage par rapport au nodule, le grade nucléaire et l'éventuelle présence de nécrose au sein du carcinome intracanalaire.

S'il est élevé ou extensif, il est associé à une augmentation du taux de rechute locale.

9- Le nombre de ganglions examinés et le nombre de ganglions envahis avec ou sans rupture capsulaire

La présence de métastases ganglionnaires axillaires est le facteur pronostique le plus important

Soit sur le curage ganglionnaire : Il en faut classiquement au minimum 10.

Soit sur le ganglion sentinelle: le premier ganglion de drainage de l'aisselle.

Marqué par un traceur radio-actif et/ou par un colorant bleu

Les études préliminaires ont montré que l'absence de métastase dans ce ganglion sentinelle est liée à une absence de métastase dans les autres ganglions du curage

10- Evaluation des récepteurs hormonaux

L'évaluation par immunohistochimie est le standard.

L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives pour les récepteurs oestrogènes (RE) et progestérones (RP).

Les RH doivent être évalués sur la tumeur initiale (micro, macrobiopsie ou pièce opératoire) et sur les récidives et métastases (jusqu'à 25% du changement de statut des récepteurs hormonaux par rapport à la tumeur primitive).

Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués(score d'Allred).

Le seuil de positivité est fixé à 10% de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal).

Ce seuil est discuté par certains (1% USA).

11- Evaluation du statut HER2

L'oncogène Her2 est une cible thérapeutique pour le Trastuzumab (Herceptin®) ou pour les inhibiteurs de tyrosine kinase de Her2 comme le lapatinib (Tykerb®).

L'amplification du gène HER2 conduit à une surexpression de la protéine et une stimulation de la croissance cellulaire.

On peut évaluer soit l'amplification du gène par hybridation in situ, soit l'expression de la protéine par immunohistochimie (IHC).

Il existe une surexpression et une amplification de HER2 dans 15 à 20% des cancers du sein.

La recherche de l'amplification de HER2 est réservée aux cas dont le résultat d'étude IHC est de score 2+.

Seules les patientes dont la tumeur surexprime Her2 (score 3+) ou est amplifiée seront éligibles pour recevoir du trastuzumab (Herceptin®).

B- Classification moléculaire du sein

C'est une classification issue de micro-arrays d'ADN (selon Perou et Sérolie) qui identifie des sous classe moléculaires de tumeurs mammaires. Elle n'a pas apporté d'information pronostique plus

importante que les facteurs anatomo-cliniques et Immuno- histochimiques validés, mais clairement amélioré la compréhension de la maladie en démontrant l'hétérogénéité moléculaire du cancer du sein.

1- Luminal A

- ER+, RP+ (réceptivité hormonale très élevée et homogène)
- HER2-
- CK 8+
- CK18+ et CK19+
- Bas grade, peu prolifératif+++
- Souvent p53- et HER2-
  - » Meilleur pronostic
  - » Bénéficient du traitement hormonal

2- Luminal B

- ER+, RP+
- HER2-
- CK 8+
- CK18+
- Haut grade, très prolifératif
- Les tumeurs HER2+/ER+ sont classées luminal B
  - » Moins bon pronostic
  - » Semblent bénéficier de la chimiothérapie.

3- HER2-like : 15%

- HER2+
- ER-, PR-
- Environ 20% des tumeurs HER2+ en IHC sont ER+
  - » Ces tumeurs ont des profils d'expression qui les classent dans la catégorie Luminal B

4- Basal-like : 15%

- ER- PR-
- HER2-
- CK5/6+
- CK14+ et CK17+
- EGFR+ et/ou c-Kit
  - » Mauvais pronostic
  - » Instabilité génétique
  - » Sensible à des drogues qui provoquent des cassures ADN : alkykant, sels de platine
  - » Sensible aux médicaments qui empêchent la recombinaison homologue comme les inhibiteurs de PARP
  - » Pourrait bénéficier de thérapeutiques ciblant EGFR
  - » Cette catégorie comporte la majorité des tumeurs mutées pour BRCA1 des CCI grade III avec une importante hétérogénéité histologique+++ de pronostic différent
    - ♦ les carcinomes métaplasiques
    - ♦ carcinomes médullaires, adénoïdes kystiques
  - » Par extension, on parle de tumeurs triples négatives qui sont : RE-, RP-, HER2-: 85% de tumeur basal like avec un pronostic plus mauvais.

IV- Diagnostic positif

A- Clinique

1- Circonstances de découverte

- Palpation d'une masse ou d'un nodule par la patiente elle-même, ou le médecin dans 80% des cas.
- Ecoulement sanglant du mamelon: 5% des cas,
- Rétraction du mamelon, signes inflammatoires.
- Découverte d'une adénopathie.
- Découverte de métastases suite à un point d'appel osseux, pulmonaire…
- Examen systématique, dépistage (mammographie systématique).

2- Interrogatoire

Rechercher des antécédents personnels et familiaux

Rechercher les facteurs de risque

3- Examen clinique

- Inspection: déformation, rétraction, signes inflammatoires
- Palpation des seins et des aires ganglionnaires:
  - » Lésion mammaire, situation, mobilité, taille
  - » Adénopathie axillaire ou sus claviculaire

B- Imagerie

1- Mammographie bilatérale

» Comporte deux incidences : face et oblique externe.

» Des clichées profils en cas de tumeur.

» Des clichés en compression localisée (asymétrie de densité, distorsion architecturale)

» Des clichés en agrandissement (face et profil) pour les microcalcifications.

» Résultats : renseignements dans 97% des lésions palpables

- **Les opacités**

» Bien circonscrite, ronde ou ovalaire à contours réguliers en faveur plutôt de la bénignité

» Spiculaires ou stellaires, à contours irréguliers, présence d'un halo clair péritumoral en faveur plutôt de la malignité.

- **désorganisation architecturale**
- **Les micro calcifications** à la recherche des 5 critères: taille, nombre, forme, densité, répartition selon la Classification de Le Gal
- **Classification BIRADS: Breast Imaging Reporting system & data System de l'ACR « Américan College of Radiology »**

» BI-RADS 0: Evaluation incomplète qui nécessite un complément d'imagerie

» BI-RADS 1 : Examen négatif : mammographie normale

» BI-RADS 2 : Constatations bénignes : adénofibrome , kyste

» BI-RADS 3 : Anomalie probablement bénigne > 98% : Risque du cancer du sein de 0,3 – 1,7%

» BI-RADS 4 : Anomalie suspecte : Risque du cancer du sein de 10 – 50%

» BI-RADS 5 : Haute probabilité de malignité : Risque du cancer du sein >95%

» BI-RADS 6 : Malignité histologiquement prouvée

2- Echographie mammaire: Associée à la mammographie

a - Indications

- Investigation des opacités mammographique solides ou liquides
- Seins denses à la mammographie
- Guidage des biopsies

b - Résultats

- En présence d'une masse, les critères discriminants pour le diagnostic de cancer sont :la forme irrégulière, le contour non circonscrit (indistinct, anguleux, microlobulé ou spiculé), l'hypoéchogénicité et les extensions digitiformes
- En cas de non-masse, l'échostructure hétérogène, l'hypoéchogénicité marquée ou une atténuation focale des ultrasons doivent faire éliminer un processus malin.
- Les calcifications isolées sont difficilement détectées en échographie. Lorsqu'elles sont associées à une lésion, elles se traduisent par des spots hyperéchogènes le plus souvent sans atténuation postérieure des ultrasons

3- IRM avec ou sans injection du Gadolinium

- Elle permet de recherche les récidives sur traitement conservateur après cancer du sein.
- Bilan d'extension des cancers du sein, à la recherche de multifocalité ou multicentricité, en particulier en cas de carcinomes lobulaires infiltrants
- Recherche de résidus tumoraux après traitement chirurgical, en cas de berges non saines, en particulier en cas de cancers lobulaires infiltrants
- Recherche de primitif, en cas d'adénopathie axillaire métastatique (0,4%)
- Surveillance des cancers localement avancés ou inflammatoires traités par chimiothérapie néo adjuvante
- Surveillance des prothèses mammaires en silicone
- Dépistage du cancer du sein chez des patientes jeunes, en présence de facteurs de risque familiaux (présence de la mutation du gène BRCA1, BRCA2).

- Avant et aprés chimiothérapie à visée conservatrice

C- Cyto-Histologie

1- Cytoponction à l'aiguille fine 21 – 23G

- Permet d'apporter un diagnostic de bénignité ou de malignité mais ne permet pas de préciser le caractère infiltrant.
- Les cyto-ponctions ne peuvent être suffisantes que si l'analyse cytologique est formelle et concordante avec l'imagerie ;
- Elles peuvent avoir un intérêt devant un ganglion suspect

2- Microbiopsies au TRU-CUT (18 à 14 G)

le plus souvent guidées par l'échographie

Technique la plus recommandée

Plus de détails anatomopathologiques : type, grade et statut hormonal, HER 2

3- Macrobiopsies assistées par aspiration (11 à 8 G)

Réalisées avec guidage stéréotaxique : Les prélèvements sont assistés par aspiration de préférence.

4- Biopsie chirurgicale (excisionnelle)

5- Biopsie cutanée: option pour évaluer les tumeurs inflammatoires

D- Bilan d'extension

1- Radiographie pulmonaire et/ou TDM thoracique : recherche de métastases pleuro-pulmonaires

2- Echographie Abdominale et/ou TDM abdominale : recherche de métastases hépatiques

3- Scintigraphie osseuse au technetium Tc 99m :

» Recherche de lésions osseuses

» Justifiée pour stade III-IV

» Stade II: prescription au cas par cas

4- TDM cérébrale : si signes d'appel et cancer du sein triple négatif

5- La place du TEP-Scanner

a- Diagnostic du cancer du sein

- La TEP-FDG n'est pas indiqué pour le diagnostic de malignité des tumeurs mammaires. (niveau de preuve A)
- Le risque de faux négatif est de 12% pour une tumeur de moins de 1cm.

b- Bilan d'extension locorégional

- Pas un standard « ne permet pas la détection de la maladie microscopique ganglionnaire » (niveau de preuve B2)
- Option « permet de faire le bilan de l'invasion locorégionale des tumeurs invasives lors du bilan initial d'un cancer du sein » (niveau de preuve B2).

c- Bilan d'extension à distance

- Sensibilité et spécifité à 100%
- Modification du stade initial chez 42% des patientes

d- Diagnostic des récidives est une option

E- Bilan pré thérapeutique

- Hémogramme,bilan hépatique et ionogramme sanguin.
- Marqueurs du cancer du sein : CA15-3 n'est pas un élément diagnostique, avant tout traitement constitue une valeur de référence pour un suivi ultérieur.
- Echo-cœur: si traitement par antracyclines ou trastuzumab prévu.

V- Classification TNM des cancers du sein (2002 modifiée en 2003)

Au décours d'un bilan de diagnostic positif et du bilan d'extension, une classification tumorale s'impose pour une bonne stratégie thérapeutique, la classification TNM reste la plus utilisée.

1- Classification clinique TNM

- **Tumeur primitive (T)**

» Tx : Evaluation de la tumeur primitive impossible.

» T0 : Pas de signes de tumeur primitive.

» Tis : Carcinome in situ : intra-canalaire, lobulaire in situ, maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable.

» T1 : Tumeur ≤ à 2 cm dans sa plus grande dimension.

» T1mic : micro invasion ≤ 1 mm.

» T1a : 0,1 cm - 0,5 cm.

» T1b : 0,5 cm - 1 cm.

» T1c : 1 cm - 2 cm.

» T2 : Tumeur > 2 cm et ≤ à 5 cm dans sa plus grande dimension.

» T3 : Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.

» T4 : Tumeur de toute taille avec extension à la paroi thoracique ou à la peau.

» T4a : Extension à la paroi thoracique.

» T4b : Oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.

» T4c : A la fois 4a et 4b.

» T4d : Carcinome inflammatoire.

- **Adénopathies régionales (N)**

» Nx : Evaluation de l'atteinte ganglionnaire impossible.

» N0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.

» N1 : ganglions axillaires homo latéraux mobiles.

» N2 : N2a : ganglions axillaires homolatéraux fixés.

» N2b : ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement envahis sans adénopathie axillaire cliniquement évidente.

» N3 : N3a : ganglions sous claviculaires homo latéraux.

» N3b : ganglions mammaires internes homolatéraux et axillaires.

» N3c : ganglions sus claviculaires homolatéraux.

- **Métastases à distance (M)**

» Mx : Evaluation impossible de l'extension métastatique.

» M0 : Absence de métastases à distance.

» M1 : Présence de métastases à distance.

2- Classification histologique TNM

Est possible après la chirurgie, une nouvelle classification pTNM a été proposée en 2003 et prend en compte la taille de la métastase ganglionnaire.

- **Taille tumorale histologique (pT)**
- **Envahissement ganglionnaire histologique (pN)**

» pNx : Evaluation impossible de l'envahissement ganglionnaire

» pN0 : Pas d'envahissement des ganglions régionaux

♦ pN0(i-) : Absence de métastase après immunohistochimie

♦ pN0 (i+) : Cellules isolées (<0,2 mm)

» pN1 : 1-3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes microscopiques détectés par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes

♦ pN1mi : Micro métastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm

♦ pN1a : 1-3 ganglions axillaires

♦ pN1b : ganglions mammaires internes microscopiques détectées par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes

♦ pN1c : pN1a + pN1b

» pN2 : 4 à 9 ganglions axillaires ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes sans adénopathies axillaires métastatiques

♦ pN2a : 4-9 ganglions axillaires avec au moins un envahissement > 2mm

♦ pN2b : Présence clinique d'adénopathies mammaires internes sans adénopathies axillaires métastatiques

» pN3 : 10 ganglions axillaires ou plus, ou ganglions sous claviculaires, ou mammaires internes avec envahissement axillaire, ou sus claviculaires

♦ pN3a : 10 ganglions axillaires ou plus, ou sous claviculaires

♦ pN3b : Ganglions mammaires internes cliniquement envahis avec au moins 1 ganglion axillaire envahi ou micrométastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle avec plus de 3 ganglions axillaires envahis.

♦ pN3c : ganglions sus claviculaires homolatérales

3- Regroupement par stades

Le stade du cancer du sein sera déterminé en tenant compte de la taille tumorale, du statut ganglionnaire et de la présence de métastases

Stades	Taille tumorale	Adénopathies régionales	Métastases à distance
Stade 0	T0	N0	M0
Stade I	Tis	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
Stade IIIB	T4	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

VI- Facteurs pronostiques

A-Facteurs pronostiques classiques de première génération :

1- Age

Avant la ménopause : le pronostic est d'autant plus défavorable que la patiente est jeune, la survenue d'un cancer à un âge inférieur à 35 ans est de mauvais pronostic, associé à un risque élevé de récidive locale et de métastases.

Après la ménopause : le risque de décès augmente après 70 ans.

2- L'envahissement ganglionnaire

Le paramètre pronostique le plus discriminant, il permet de prédire des rechutes métastatiques et de la survie des patientes : seulement 20 à 30% des patientes N- rechutent à 10 ans contre 70% des patientes N+.

Le nombre de ganglions envahis est déterminant ; le pronostic est d'autant plus mauvais que le nombre de ganglions envahis est important

3- La taille de la tumeur

Elle constitue un facteur pronostique important corrélé à l'envahissement ganglionnaire.

La fréquence des métastases ganglionnaires chez des patientes avec des tumeurs de moins de 1 cm est de 10-20%.

La survie des patientes N- avec des tumeurs < 1 cm est de 90%.

4- Grade histopronostique SBR

C'est un facteur pronostique important et indépendant pour le risque métastatique et la survie des patientes N+ et N-.

Les patientes avec une tumeur de grade III ont un risque relatif de rechute multiplié par 4,4 par rapport aux tumeurs grade I

5- Type histologique

Les Carcinomes infiltrants de bon pronostic : tubuleux, mucineux, adénoïdes kystiques.

Les Carcinomes lobulaires infiltrants sont de pronostic plus défavorable, seuls ceux de bas grade nucléaire et de faible densité cellulaire seraient associés à un meilleur pronostic.

6- Emboles vasculaires ou lymphatiques

Corrélés au fort pouvoir de dissémination des cellules tumorales (N+)

Facteur pronostique chez les N-

Introduits dans STGallen depuis 2005, pour la décision de la chimiothérapie adjuvante

7- Récepteurs hormonaux

Ils ont une faible valeur pronostique, leur valeur prédictive est reconnue, ce sont les seuls marqueurs validés utilisés en clinique.

La présence d 'un des 2 récepteurs améliore durant les 5 à 7 premières année les courbes de survie

Cet « effet » pronostic disparaît avec le temps, les rechutes des tumeurs RE + étant tardives

La différence de survie à 5 ans entre des patientes RH+ et des patientes RH- est d'environ 15%.

8- HER 2/neu (cerbB-2)

L'amplification du gène cerbB2 se produit dans 20-30% des cas.

Son surexpression est associée à un grade histopronostique élevé, une survie réduite, une faible sensibilité à la chimiothérapie avec méthotrexate,

aux traitements hormonaux comme le tamoxifène, et une réponse forte aux traitements à base de doxorubicine, et de taxanes avec des résultats contradictoires.

B-Facteurs de deuxième génération

1- Les marqueurs de prolifération (phase S, Ki 67ou MIB-1 , l'index mitotique)

Le KI 67 est une protéine nucléaire, exprimée par cellules proliférantes (phase S, M, G2, fin G1, pas en G0) , intégrée dans Saint Gallen 2009

Valeur pronostique significative

Performance très modeste chez les RE+ /grade II

Limite majeure :

- Rechute à long terme chez les Ki67 faibles
- Zone intermédiaire non informative très large (40%)

2- UPA/PAI 1

Marqueur de risque de dissémination métastatique lié à l'invasion et non à la prolifération

Une valeur pronostique avec un niveau de preuve élevé permettant une désescalade thérapeutique

Les données concernant ce marqueur sont solides, mais il n'est pas encore retenu dans les conférences de consensus sur les stratégies des traitements adjuvants.

3- Les micro métastases

Leur valeur pronostique a été établie, mais cette approche tand actuellement à être supplantée par l'évaluation des cellules tumorales circulantes, d'accès plus aisé.

C-Facteurs de troisième génération

Représentés par les signatures génomiques qui ont permis d'élaborer une classification moléculaire du cancer du sein

- Oncotype DX
- Mammaprint
- Mapquant Dx (grade génomique)

VII - Traitement locorégional

A- Chirurgie

La prise en charge des cancers du sein est pluridisciplinaire. le traitement chirurgical est souvent le premier à être discuté et représente un pilier principal de la prise en charge des cancers du sein. Si la mastectomie et le curage axillaire gardent des indications indiscutables (multicentricité,..), la chirurgie conservatrice, depuis son introduction en 1960 est progressivement devenue le traitement de référence des cancers du sein. Elle est actuellement indiquée chez 60 à 70% des patientes. L'efficacité carcinologique de la chirurgie conservatrice a été démontrée par plusieurs essais randomisés (NSABP-B06, NCI et EORTC 108. 01) . l'intégration des techniques de chirurgie plastique à la chirurgie carcinologique conservatrice ou chirurgie oncoplastique permet d'anticiper le résultat esthétique et d'augmenter les marges de resection. la technique du ganglion sentinelle permet d'appréhender le statut ganglionnaire, de faire un ultra staging et de prévenir les séquelles des curages classiques.

1- Evaluation initiale

L'évaluation initiale de tous les paramètres qui influencent la décision chirurgicale sera faite en RCP afin de prendre la meilleure décision chirurgicale. En dehors des paramètres d'ordre carcinologique, il faut prendre en considération les facteurs prédictifs d'un mauvais résultat esthétique :

- **Le terrain :** la surcharge pondérale, l'âge, le tabagisme, le diabète, l'existence d'une pathologie vasculaire,
- **La tumeur :** le siège de la tumeur dans les quadrants inferieur, supero externe, supero interne ou central et le rapport du volume de la tumorectomie /volume du sein
- **La morphométrie du sein :** le degré de la ptose et de l'hypertrophie et la décision de la patiente après son consentement éclairé . il est recommandé d'avoir un diagnostic histologique avant de s'engager dans une chirurgie modifiant les rapports anatomiques du sein

2- Modalités techniques

a- La chirurgie de la tumeur mammaire

a1- La chirurgie conservatrice « conventionnelle »

Doit impérativement être in sano et s'accompagner de bons résultats esthétiques

*** Incisions**

Le siège de l'incision est fondamental car doit permettre une exérèse carcinologique, la possibilité de conversion en mastectomie avec éventuellement conservation de l'étui cutané et doit éviter le décolleté. En général ; elle est arciforme dans le quadrants supérieurs, radiaire dans les quadrants inferieurs, et peut être périaréolaire ou sous mammaire.. L'exérèse cutanée n'est indiquée que pour les tumeurs proches de la peau avec le plus souvent une rétraction cutanée.

*** Exérèse de la tumeur**

L'exérèse de la tumeur doit être complète, non fragmentée, de la peau jusqu'au muscle grand pectoral, avec des limites saines et marges adéquates. La pièce opératoire et les recoupes doivent être orientées. L'analyse en examen extemporané des limites de la résection permet de vérifier la qualité de la résection qui doit assurer une berge macroscopique de 1 cm. En cas de berges insuffisantes, il faut faire des recoupes. Le lit tumoral doit être » clippé » au niveau du perimysium musculaire et des berges de la tumorectomie afin de faciliter le centrage lors de l'irradiation complémentaire ou boost.

Le remodelage glandulaire est nécessaire pour combler le defect glandulaire et fait appel à des lambeaux glandulaires mobilisés par décollements postérieur et antérieur de la glande. Ce remodelage est suffisant si le volume de la tumorectomie ne dépasse pas un quadrant du sein sinon il faut utiliser des techniques d'oncoplastie de type 2 ;

Cette chirurgie conservatrice peut parfaitement être réalisée en ambulatoire.

a2- La chirurgie oncoplastique

L'intégration des procédés de chirurgie plastique à la chirurgie carcinologique de base ou chirurgie oncoplastique permet d'améliorer la qualité du résultat esthétique, d'élargir les indications du traitement conservateur à certaines tumeurs de plus de 3cm ainsi qu'aux lésions centrales et d'augmenter la taille des berges de l'exérèse chirurgicale

Plusieurs techniques ont été décrites, et sont actuellement bien codifiées.

*** Oncoplastie « mineure » ou niveau 1 :**

L'oncoplastie de type 1 associe après tumorectomie un remodelage glandulaire à une centralisation de la PAM par désépidermisation périaréolaire du coté opposé à la tumorectomie

*** Oncoplastie « étendue » ou niveau 2 :**

L'oncoplastie de type II est surtout utilisée pour des restions glandulaires plus importantes (20 à 50%) et nécessite l'utilisation de techniques élaborées de chirurgie plastique. Un geste de symétrisation controlatéral peut être effectué de manière immédiate. Il est différé si le risque de multifocalité ou d'atteinte des berges est important comme dans les formes lobulaires par exemple. Actuellement, chaque localisation tumorale a sa technique spécifique :

(Figures : 1 ;2 :3 :4 5,6)



Fig 1 : Technique externe ou méthode oblique



Fig 2 : Round Block



Fig 3 : « T inversé » à pédicule inférieur.



Fig 4 : « T inversé » à pédicule supérieur



Fig 5 : Plastie après mastectomie centrale



Fig 6 : Plastie verticale

Résultats de la chirurgie oncoplastique

Les seules données publiées ne concernent que des séries rétrospectives. les taux de récidives locales sont comparables à ceux de la chirurgie classique et ce malgré qu'en chirurgie oncoplastique 'la taille tumorale est plus importante (30 à 32 mm) et que toutes les localisations (retroaréolaire ...) sont traitées par oncoplastie. le taux de récidives à 5 ans est évalué à 6. 8% avec une taille tumoral moyenne (pt) de 29mm. Dans notre série la taille moyenne est

de 28 mm et la marge de sécurité moyenne est de 5. 4mm.

a3- Les mastectomies

Gardent des indications en cas de tumeur multicentriques ; en cas de carcinome intra canalaire et en cas de carcinome inflammatoire préalablement traité par chimiothérapie. Les tumeurs retro aréolaires ; une taille supérieure à 3 cm et des lésions plurificales sont actuellement traitées par chirurgie oncoplastique. Plusieurs types de mastectomies ont été décrits :

L'intervention de Halsted Décrite en1882 ; elle consiste en l'ablation totale du sein, des pectoraux et des groupes ganglionnaires (Berg1 ; 2et 3)

L'intervention de Patey ; associe une résection du muscle petit pectoral à un curage des 3 étages de Berg. Cette intervention est d'utilisation exceptionnelle.

La mastectomie radicale modifiée type Madden est la plus utilisée actuellement. Elle permet l'ablation totale du sein avec un curage des 2 étages de Berg tout en respectant les pectoraux.

b- Le geste ganglionnaire

b1- Le curage axillaire

L'envahissement ganglionnaire est un important facteur pronostique et a un rôle déterminant dans l'indication du traitement adjuvant. Ni la radiologie ni la TEP 18F. FDG (TFN 60pcent) n'ont détrôné le curage axillaire. Le curage axillaire consiste à prélever tous les ganglions situés en dessous de la veine axillaire entre le bord du grand dorsal et la paroi thoracique longée par le nerf grand dentelé. Il doit respecter les structures vasculo-nerveuses tel que le nerf long thoracique ; le nerf thoraco dorsal ; les nerfs perforants inter costaux et le pédicule arterio-veineux du grand dorsal. Le curage ganglionnaire est souvent infra et retro pectoral (niveaux 1 et 2 de Berg) et doit prélever 10 ganglions. La morbidité à court terme est marquée par les lymphocèles et les douleurs. Le capitonnage du creux axillaire permet de réduire le taux de ponction pour lymphocèle (1 patiente sur 5). La principale complication à long terme du CA est le lymphœdème (10 à 20 p cent).

b2- Le ganglion sentinelle

Le GS représente le premier relais ganglionnaire qui draine la tumeur. Le principe de la recherche du GS est basé sur son identification son prélèvement et son analyse. En effet ; si le GS n'est pas envahi ; il est inutile de faire le curage car les ganglions non sentinelles (qui restent dans le creux axillaire) ne sont pas envahis ; ce qui est le cas dans 60à 90 p cent des tumeurs inferieures à 25mm. En plus de ce caractère sélectif du curage axillaire ; la recherche du GS permet une ultra starification du statut ganglionnaire (macro métastases; micrométastases PN1mi et cellules circulantes PN0(i +) et une diminution très importante de la morbidité par rapport au curage axillaire. le taux de faux négatifs varie de 2 à5 p cent. . la technique du ganglion sentinelle est actuellement validée pour le staging axillaire des cancers du sein diagnostiqués precocemment. les modalités d'identification du GS dépendent des équipes. l'identification isotopique au technicium 99m est la plus utilisée et permet en même temps de réaliser une lymphoscintigraphie préopératoire. La technique colorimétrique utilise le bleu patenté qui est injecté en péri aréolaire ou en péri tumoral. la dissection du creux axillaire doit être très minutieuse pour repérer les canaux lymphatiques « bleus » qui vont aboutir au GS. 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.

Plusieurs études ont montré la possibilité d'un élargissement prudent des indications, aux tumeurs jusqu'à 5cm (essai ALMANAC 62 CHIR. GAS 2+) ; aux tumeurs multifocales ; après chimiothérapie ou chirurgie antérieure. Les carcinomes in situ doivent bénéficier de la technique du GS en cas de forte suspicion de cancer invasif associé. Ces situations à risque sont les tumeurs supérieures à 4cm ; solides ; le grade III ; ou la présence de micro calcifications diffuses et multicentriques. En cas d'indication de mastectomie pour DCIS ;le GS est recommandé .

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.

c- La reconstruction mammaire

La reconstruction mammaire (RM) fait actuellement partie intégrante du traitement du cancer du sein. Elle doit être évoquée dés la première consultation car en plus de son innocuité carcinologique, elle permet l'adhésion au traitement. La RM peut être immédiate ou différée. Au cours d'une RM immédiate, on peut conserver l'étui cutané

(SSM) ou même la plaque aréolo mamelonaire, ceci permet d'améliorer le résultat esthétique. La RM peut être faite par implant prothétique. , dans une loge entièrement retro musculaire (fig 7). Il existe plusieurs types, tailles et formes de prothèses. la RM peut également être autologue et faite par des lambeaux myocutanés : grand dorsal (fig 8), grand droit de l'abdomen TRAM ou grand fessier. Le grand dorsal peut être utilisé seul ou avec prothèse. Sa principale complication est le sérome. Plusieurs variétés de TRAM ont été décrites : TRAM bipédiculé, TRAM libre, Turbo TRAM. Le DIEP est un lambeau abdominal sans prélèvement musculaire, il permet d'éviter les séquelles pariétales abdominales du TRAM. . Les RM autologues ont l'avantage d'être stables dans le temps, naturelles, et avec possibilité de remodelage



Fig 7 : Reconstruction par prothèse



Fig 8 : RMI par LGD

d- La chirurgie préventive

La mastectomie prophylactique réduit de 95% le risque de cancer dans les formes génétiquement transmissibles. 4 a 5% des cancers du sein sont héréditaire avec présence de deux gènes de prédisposition : BRCA 1 et BRCA 2. La transmission est autosomique dominante avec un risque de 50%chez tout apparenté au premier degré. En cas de mutation, le risque de développer un cancer du sein est de 80% (50% avant 50 ans) avec un risque de 40% de développer un cancer de l'ovaire (BRCA 1). La prévention des cancers du sein BRCA1/2 repose sur la mastectomie prophylactique associée à la salpingo ovariectomie bilatérale. La reconstruction du sein est souvent immédiate avec prothèse. La conservation de la Plaque aréolo-mamelonnaire, dont l'innocuité carcinologique a été démontrée, permet d'améliorer le résultat esthétique. La salpingo-ovariectomie bilatérale ,permet de diminuer le risque de cancer de l'ovaire de 95% et celui du sein de 50% ; plusieurs études ont monté que la mastectomie prophylactique réduit le risque de cancer de 90 à 100% ,avec une satisfaction de 70% et une bonne QOL . Les décisions doivent être prises par un groupe multidisciplinaire (FAR) avec information éclairée et décision partagée avec la patiente une fois que la certitude du risque génétique a été confirmée.

B- Radiothérapie

L'objectif de la radiothérapie c'est de réduire le taux de rechute locorégionale et d'augmenter la survie.

1- Radiothérapie externe (RTE)

La radiothérapie sur le sein ou la paroi thoracique et les aires ganglionnaires pose un certain nombre de difficultés techniques :

- La nécessité de traiter des volumes cibles parfois volumineux (sein, paroi thoracique, ganglions mammaires internes, sus claviculaires et axillaires),
- La proximité d'organes critiques (poumon, cœur, sein controlatéral)
- Les variations anatomiques importantes d'une patiente à l'autre (volume du sein, ptose mammaire, profondeur de la chaîne mammaire interne).

D'où la nécessité d'utiliser des moyens modernes d'imagerie, d'effectuer une dosimétrie individualisée et de définir avec précision les volumes à traiter. Actuellement trois nouvelles techniques sont utilisées pour traiter les patientes :

- La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC 3D).
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité(RCMI).
- La radiothérapie per opératoire.

a- La RTE conformationnelle tridimensionnelle (RTC 3D)

Depuis plus d'une décennie, l'évolution des systèmes d'imagerie servant à la préparation des traitements (par scanner notamment) et le développement de nouveaux logiciels et d'équipements complémentaires sur les accélérateurs (collimateurs multilames) ont permis l'émergence de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC 3D).

Cette technique vise à conformer les faisceaux d'irradiation au volume tumoral à traiter et présente deux avantages majeurs. D'une part, elle permet de mieux prendre en compte les tissus sains voisins de la tumeur à traiter et donc de diminuer les doses de rayonnements qu'ils reçoivent, et inversement, elle permet d'augmenter la dose dans les tissus cibles et améliore ainsi le contrôle tumoral local sans accroître la morbidité induite.

La RTC 3D s'affirme aujourd'hui comme la technique standard et l'on constate ainsi que la proportion de traitements réalisés avec cette technique progresse nettement entre 2006 et 2009 passant, en moyenne de 56% à plus de 80%, toutes pathologies confondues.

b- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) représente une évolution de la radiothérapie conformationnelle 3D standard.

La RCMI, par la modification volontaire et maîtrisée de la dose au sein d'un même faisceau, présente une meilleure capacité à préserver les tissus sains environnants tout en assurant une couverture optimale des volumes cibles, c'est-à-dire de la tumeur à traiter (ou les berges d'exérèse après chirurgie).

Cette pratique garantit une très haute précision, et présente un avantage certain pour les régions difficiles à traiter du fait de la complexité des structures anatomiques, notamment les volumes de forme concave, mais requiert également un contrôle qualité plus important.

c- La radiothérapie peropératoire

La radiothérapie peropératoire permet de réaliser au bloc opératoire, en cours d'anesthésie générale, le geste chirurgical d'exérèse de la tumeur suivi d'une irradiation précise du site de tumorectomie.

Cette technique, qui utilise aujourd'hui le système Intrabeam®, repose sur un accélérateur mobile avec source de rayons X miniaturisée délivrant des photons de basse énergie, ce qui permet une irradiation précise et immédiate avec un haut gradient de dose épargnant les tissus sains environnants et la peau. Cet équipement ne nécessiterait pas de salle d'opération spécialement protégée, comme les salles de curiethérapie ou de radiothérapie classique, et les patients ne reçoivent pas d'autres traitements de radiothérapie.

d- Modalités de l'irradiation tridimensionnelle conformationnelle dans les cancers du sein

d-1- Positionnement de la patiente et acquisition des images pour la planification de l'irradiation tridimensionnelle

Une scanographie dosimétrique en vue de la planification de la radiothérapie est réalisée en position de traitement, la patiente est placée en décubitus dorsal sur un plan incliné, les deux bras relevés au dessus de la tête. Une scanographie dosimétrique sans injection de produit de contraste est alors réalisée en position de traitement avec un pas de coupes de 2 à 4 mm, allant de la mandibule jusqu'en dessous des coupoles diaphragmatiques. Des repères métalliques (fil de plomb) peuvent être placés sur la patiente afin d'aider le repérage des structures anatomiques telles que les racines de la glande mammaire, la cicatrice de tumorectomie/ mastectomie.

d-2- Radio anatomie et détermination des volumes cibles

Les volumes cibles d'intérêt sont ici la glande mammaire suivie d'un complément d'irradiation du lit de tumorectomie et/ou la paroi thoracique; les aires ganglionnaires (la chaîne mammaire interne, l'aire sus et sous-claviculaire ± l'aire axillaire).

d-2-1- Paroi thoracique

La cicatrice de mastectomie doit être délimitée et dessinée dans son intégralité grâce à la mise en place d'un fi l de plomb.

La glande mammaire controlatérale est de préférence délimitée par un fi l de plomb apposé à la peau. Le volume cible anatomoclinique (CTV, Clinical Target Volume) représente l'ancien emplacement de la glande mammaire : (I) en avant, 5 mm en dessous du contour cutané; (II) en arrière, la face supérieure du muscle pectoral et des côtes; et en miroir de la glande mammaire controlatérale; (III) en dedans, la racine interne clinique (matérialisée par un fi l radio-opaque) et radiologique; (IV) en dehors, la racine externe clinique (matérialisée par un fi l radio-opaque) et radiologique; (V) en haut, la limite supérieure clinique et prolongement axillaire de la glande mammaire (matérialisée par un fil radio-opaque); (vi) en bas, la limite inférieure clinique et sillon sous-mammaire (matérialisée par un fi l radio-opaque).

Le volume cible prévisionnel (PTV, Planning Target Volume) est une expansion du volume cible anatomoclinique de 5 mm dans toutes les directions de l'espace.

d-2-2- Aire ganglionnaire sus-claviculaire

Le volume cible anatomoclinique est délimité (I) en avant par une ligne située à 5 mm en dessous du contour cutané, (II) en arrière par les apophyses vertébrales latérales et la plèvre, (III) en dedans par le tendon du muscle sterno-cléido-mastoïdien, le bord externe du lobe thyroïdien, la trachée et l'oesophage,

(IV) en dehors par la jonction des deux tiers internes et du tiers externe de la clavicule, (V) en haut par un plan parallèle à la clavicule, dont la limite supérieure correspond à l'articulation acromio-claviculaire (en dessous du cartilage cricoïde) et (VI) en bas par un plan parallèle à la clavicule à hauteur du bord de l'articulation sterno-claviculaire.

d-2-3- Aire ganglionnaire sous-claviculaire

Elle correspond au drainage lymphatique allant de la dissection axillaire chirurgicale au sommet de l'aisselle. Le volume cible anatomoclinique est délimité : (I) en avant par le muscle pectoral; (II) en arrière par le muscle de la fosse antérieure de l'omoplate; (III) en dedans par la paroi thoracique; (IV) en dehors par l'aire ganglionnaire axillaire; (V) en haut par le bord inférieur de la clavicule; et (VI) en bas par la limite supérieure du curage axillaire repéré par des clips chirurgicaux.

d-2-4- Aire ganglionnaire axillaire

Le volume cible anatomoclinique est délimité : (I) en avant par le muscle pectoral; (II) en arrière par le muscle de la fosse antérieure de l'omoplate; (III) en dedans par la paroi thoracique (muscle grand dentelé, côtes et plèvre); (IV) en dehors par un plan allant du muscle dorsal au pectoral (5 mm en dedans du contour cutané, si celui-ci se situe à proximité du contour cutané); (V) en haut par le bord inférieur de la clavicule, dans le prolongement de l'aire sous-claviculaire et (VI) en bas par la limite supérieure du prolongement axillaire de la glande mammaire.

d. 2. 5 Aire ganglionnaire de la chaine mammaire interne

Elle se situe autour des vaisseaux de la chaine mammaire interne. Le volume cible anatomoclinique est délimité (I) en avant par la face postérieure du muscle pectoral, (II) en arrière par la plèvre pariétale, (III) en dedans par le bord externe du sternum, (IV) en dehors par l'angle du triangle cellulo-graisseux formé par le muscle pectoral et la paroi thoracique, (V) en haut par le bord inférieur de la tête de la clavicule et (VI) en bas par le troisième espace intercostal.

d-2-6- Détermination des organes à risque : Coeur et poumon homolatéral (11)

Le coeur est délimité en haut sur la coupe passant par l'artère pulmonaire et en bas sur la coupe passant par la pointe cardiaque. Les stations de délinéation sont généralement équipées d'une délinéation automatique concernant les poumons.

d-3- Planification du traitement : dose/fraction, dose totale et contraintes de dose des volumes cibles et des organes à risque (12. 13)

d-3-1- Dose totale, Fractionnement et étalement

Schéma classique ; 50 Gy en 25 fractions et 5 semaines sur :

- La paroi après mastectomie
- L'ensemble de la glande mammaire avec Boost de 10 à 16 Gy.

Schéma hypofractionné : Le schéma le plus utilisé est de 42 GY en 15 séances et 3 semaines. D'autre schéma sont possible voir tableau

Schémas	Dose (Gy)	Fraction	Dose/f	Sem
1 séance hébdo.	32,5	5	6,5	5
	24	3	8	3
2x/sem	23	4	5-6,5	2
	32	8	4	4
3x/sem	36	12	3	3
	39.6	11	3.6	3

d-3-2- Volumes cibles, contraintes de dose

Les volumes cibles (glande mammaire ou paroi thoracique et aires ganglionnaires) doivent recevoir ente 95% et 107% de la dose prescrite.

d-3-3-Organes à risque et contrainte de dose

- **Le poumon**

Lors d'une planification tridimensionnelle conformationnelle, l'épaisseur maximale de poumon incluse dans les faisceaux tangentiels doit être inférieure à 2,5 cm. Le pourcentage du volume pulmonaire homolatéral qui reçoit plus que 20 Gy (V20 Gy) et plus de 30 Gy (V30 Gy) et la dose moyenne reçue par la totalité du poumon homolatéral (DM) sont des facteurs prédictifs pour la toxicité pulmonaire. Le V20 Gy doit être inférieur à 30%, le V30 Gy inférieur à 18% et la DM inférieure à 20 Gy.

- **Le cœur**

L'épaisseur maximale de cœur incluse dans le champ d'irradiation (MHD) est un paramètre prédictif pour la mortalité cardiaque tardive. Une MHD de 11 mm est associée à un taux de risque de mortalité cardiaque tardive de moins de 1%. La dose moyenne et maximale reçue par le cœur doivent être la plus faible possible (100% du cœur doivent recevoir moins de 35 Gy).

• **Le plexus brachial**

Le plexus brachial est un organe à risque à considérer et à repérer en cas d'irradiation sus-claviculaire. La dose maximale délivrée à ce niveau doit être de moins de 55 Gy.

d-3-4- Balistique

L'irradiation du sein ou de la paroi se fait par deux faisceaux tangentiels opposés (inclinaison de l'angle ± 40 à 60 °), en technique distance source-peau (DSP) ou distance source-axe (DSA) dont la balistique sera adaptée et personnalisée en prenant en compte les contraintes dosimétriques énoncées ci-dessus. Les limites des faisceaux tangentiels sont (I) en haut, l'extrémité inférieure de la clavicule, qui peut être matérialisée par un fil radio-opaque si besoin; (II) en bas, 1 à 2 cm sous la glande mammaire ou de la limite inférieure de la paroi thoracique ; (III) en externe, 1 cm en dehors de la racine externe de la glande mammaire ou de la paroi thoracique; (IV) en interne, 1 cm en dedans de la racine interne de glande mammaire ou de la paroi thoracique.

Le complément d'irradiation du lit de tumorectomie est délivré soit par deux faisceaux tangentiels de photons, opposés ou non, en technique DSP ou DSA, soit par un faisceau direct d'électrons.

L'irradiation de la chaîne mammaire interne se fait par un faisceau direct (inclinaison de l'angle ± 0 à 15 °), en technique DSP dont la balistique est adaptée et personnalisée en prenant en compte les contraintes dosimétriques énoncées ci-dessus. Les limites du faisceau de la chaîne mammaire interne sont (I) en haut, 0,5 cm en dessous du faisceau sus-claviculaire antérieur; (II) en bas, le quatrième espace intercostal; (III) en dehors, jointif avec le faisceau tangentiel interne; (IV) en dedans, 1 cm en dehors de la ligne médiane du côté opposé. Le traitement du volume de la chaîne mammaire interne est un mixage photons et électrons.

L'irradiation des aires ganglionnaires sus et sous-claviculaire se fait par un faisceau direct de photons (inclinaison de l'angle de 10 à 15 ° afin d'épargner la moelle épinière), en technique DSP dont la balistique sera adaptée et personnalisée en prenant en compte les contraintes dosimétriques énoncées ci-dessus. Les limites du faisceau sus-claviculaire sont (I) en haut, le sommet de la clavicule, soit 1 cm sous le bord libre du muscle trapèze; (II) en bas, 1 cm sous l'articulation sterno-claviculaire; (III) en dedans, en dedans de la tête de la clavicule, soit 1 cm en dehors de la ligne médiane; (IV) en externe, 1 cm en dedans de la tête humérale. Il est nécessaire d'ajouter des caches afin de protéger la tête humérale, le larynx, la thyroïde et la moelle épinière. Le point de prescription de ce faisceau est généralement de 2 à 3,5 cm de profondeur en fonction de l'épaisseur du creux sus / sous-claviculaire de la patiente.

Lorsque l'irradiation axillaire est indiquée, celle-ci se fait par deux faisceaux opposés antéro-postérieurs (faisceau antérieur incliné de ± 10 à 15 ° afin d'épargner la moelle épinière et faisceau postérieur incliné de 180 °), en technique DSA dont la balistique est adaptée et personnalisée en prenant en compte les contraintes dosimétriques énoncées ci-dessus.

Les limites du faisceau axillo-sus-claviculaire antérieur sont (I) en haut, le sommet de la clavicule, soit 1 cm en dessous du bord libre du muscle trapèze; (II) en inférieur, 1 cm sous l'articulation sterno-claviculaire; (III) en dedans, en dedans de la tête de la clavicule, soit 1 cm en dehors de la ligne médiane; (IV) en dehors, débord de 5 mm sur la tête humérale. Les limites du faisceau axillo-sus-claviculaire postérieur sont (I) en haut, le long du bord supérieur de la clavicule; (II) en bas, 1 cm sous l'articulation

sterno-claviculaire, en limitant la divergence et d'éventuelle recoupe avec les faisceaux tangentiels; (III) en dedans, le long du gril costal en laissant 1 cm de poumon; (IV) en dehors, débord de 5 mm sur la tête humérale. Il est nécessaire d'ajouter des caches afin de protéger le reste de la tête humérale, l'articulation acromio-claviculaire, le larynx, la thyroïde et la moelle épinière. Le point de prescription de ce faisceau est à mi-épaisseur.

2- Complications de la RTE

a- Toxicité aigue de la radiothérapie

a-1- Radiodermite

Elle se manifeste vers les 3eme - 4eme semaines de traitement par un érythème, un oedème et une diminution des sécrétions sébacées.

À la 5e semaine (vers 45 Gy), il peut exister une desquamation sèche puis exsudative. La ré-épithélialisation débute en général sept à dix jours après la fin de l'irradiation.

a. 2. Œsophagite

Elle apparaît à la 2e semaine de traitement lorsque l'œsophage est inclus dans le champ d'irradiation. Elle se manifeste par une dysphagie plus ou moins importante. Elle se répare plus rapidement que la

radiodermite et peut être traitée par l'administration d'anti-acides.

a. 3. Pneumopathie aigue

Elle apparaît deux à quatre mois après la radiothérapie, souvent asymptomatique et de découverte radiologique. Elle peut s'accompagner de signes fonctionnels (toux, dyspnée, fièvre). Dans les cas les plus sévères, un tableau de pneumopathie interstitielle diffuse peut survenir, faisant intervenir un œdème interstitiel pulmonaire avec réduction de l'espace alvéolaire favorisant les surinfections.

a. 4. Péricardite aigue

Elle est observée pendant ou peu après la radiothérapie, et est marquée par une douleur thoracique, une fièvre et des signes électrocardiographiques. La survenue d'un épanchement péricardique n'est pas constante.

b. Toxicité tardive

b. 1. Facteurs de risque de survenue de complications tardives

Différents facteurs sont impliqués dans la genèse de ces complications tardives radio-induites. Ils sont soit dépendants du patient : (I) génétiques tels que le déficit de la réparation de l'ADN; (II) ou peuvent être liés à des « comorbidités » préexistantes telles que l'obésité, les anomalies de la vascularisation (hypertension artérielle, diabète) ou les maladies du collagène; (III) et enfi n l'âge de la patiente. Il existe également des facteurs de risque liés au traitement : (I) par irradiation, tels que la dose totale, la dose/fraction, le volume traité; (II) antécédent de chirurgie; (III) association concomitante de chimiothérapie ou hormonothérapie.

b. 2. Toxicité cutanée et sous-cutanée

Elle se traduit par une peau atrophique, sèche, dépigmentée et parsemée de télangiectasies. Elle est souvent associée à une fibrose sous-cutanée. Elle s'observe pour des doses de plus 60 Gy.

Le principal risque est la nécrose cutanée, qui se manifeste par une ulcération atone de cicatrisation difficile et pouvant nécessiter dans les cas extrêmes une greffe ou une plastie cutanée.

Le taux d'incidence de la fibrose mammaire après traitement conservateur du sein a été évalué à 20,8% dans une étude 22881- 10882 de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer. Les principaux facteurs de risque identifiés sont l'existence d'un oedème ou d'un hématome postopératoire dans le sein, la chimiothérapie concomitante, la dose totale délivrée dans la glande mammaire et la faible énergie des photons utilisée (≤ 6 MV).

b. 3. Lymphoedème

Il se manifeste par une augmentation de la circonférence du bras homolatéral au sein traité. Le taux d'incidence du lymphoedème du membre supérieur après curage axillaire de niveau I ou II, suivie ou non de radiothérapie est d'environ 4%. Le principal facteur de risque impliqué dans ce cas est l'irradiation axillaire.

b. 4. Toxicité pulmonaire

Elle se manifeste à la fin de la première année suivant le traitement et se traduit par une fibrose pulmonaire. La radiographie pulmonaire montre un syndrome interstitiel. Les signes évoluent progressivement en un à deux ans, avant de se stabiliser. Leur fréquence et leur intensité sont proportionnelles au volume pulmonaire irradié, à la dose totale, à la dose par fraction (le risque augmentant rapidement au-dessus de 2 Gy). Les lésions pulmonaires sont de plus favorisées par une bronchite chronique ou un emphysème et par certains agents de chimiothérapie.

b. 5. Toxicité cardiaque

Il s'agit essentiellement de cardiopathies ischémiques, d'insuffisances cardiaques et de valvulopathies. Le risque de maladies cardio-vasculaires après irradiation est 1,3 fois supérieur à celui de la population générale. L'irradiation mammaire interne augmente significativement le risque d'affection coronarienne de 7 à 18% et celui d'infarctus du myocarde de 3 à 9%. Par ailleurs, la dose totale, la technique d'irradiation, une anatomie défavorable de la patiente sont des facteurs de risque de complications cardiaques radio-induites et l'association de chimiothérapies cardio-toxiques, même administrées à distance de la radiothérapie, peut accroître la gravité de ces complications.

b. 6. Cancer radio-induit

L'incidence des cancers radio-induits, c'est à dire de cancers de type histologique différent du cancer primitif dans les territoires irradiés est très faible (< 2/1000). La dernière méta-analyse de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group) a montré une augmentation du risque de second cancer après radiothérapie, en particulier de cancer du poumon (HR = 1,61), de cancer de l'œsophage (HR

= 2,06), de leucémie (HR = 1,71), de sarcome des tissus mous (HR = 2,34). Le risque de cancer bronchique radio-induit pourrait être augmenté, notamment en cas de tabagisme associé (HR = 3,08).

b. 7. Toxicité neurologique

La plexite radique se manifeste par des douleurs et/ou des déficits sensitivo-moteurs et peut survenir pour une dose de plus de 55 Gy délivrée sur le plexus brachial.

b. 8. Toxicité osseuse

Les ostéonécroses s'observent pour une dose totale de 60 à 70 Gy. Leur fréquence et leur gravité sont liées à l'importance du volume osseux irradié. Des fractures spontanées de côtes ou de la clavicule peuvent s'observer pour une dose de 65 Gy.

3- Indications de la radiothérapie

a. Radiothérapie après traitement conservateur

Après chirurgie conservatrice, quel qu'en soit le type, tumorectomie ou quadrantectomie, l'irradiation mammaire complémentaire est indiquée, comme cela a été confirmé par plusieurs essais randomisés et trois méta-analyses. Elle réduit de 50 à 70% le risque de récidive locale pour les cancers canalaires in situ comme pour les cancers infiltrants.

Le complément d'irradiation du lit tumoral améliore encore le taux de contrôle local pour les cancers infiltrants, mais son rôle doit être mieux précisé pour les cancers canalaires in situ.

b. Radiothérapie après mastectomie

Après mastectomie, la radiothérapie réduit les taux de récidive locale de 60 à 70%, en particulier en cas d'envahissement ganglionnaire. Parallèlement, elle augmente la probabilité de survie de 7 à 9%, comme l'a confirmé la méta-analyse de 2005.

Entre 50 et 60% des récidives surviennent sur la paroi thoracique, surtout autour de la région cicatricielle; 20 à 25% des récidives locorégionales sont dans la région sus ou sous-claviculaire (correspondant anatomiquement à l'apex de l'aisselle), alors que les récidives axillaires et mammaires internes ne représentent qu'environ respectivement 5% et 2%.

L'indication de radiothérapie pariétale est un standard chez les patientes qui ont plus de quatre ganglions envahis. En revanche, elle est un sujet de controverse si un à trois ganglions sont atteints.

b. 1. Un à trois ganglions axillaires atteints

Les grands essais randomisés évaluant l'apport de la radiothérapie adjuvante après mastectomie montrent une nette diminution du taux de risque de récidive locorégionale dans cette population, de 30% sans radiothérapie à 7% après radiothérapie. Toutefois, l'indication de radiothérapie dans ce sous-groupe de patientes est contestée en raison du caractère considéré comme incomplet du curage axillaire (nombre médian de ganglions prélevés de sept) et avec un taux de risque de récidive axillaire nettement inférieur dans les essais avec un curage axillaire satisfaisant. Se pose alors la question du rôle curatif de la chirurgie si celle-ci était complète.

L'analyse des essais randomisés comprenant une chirurgie complète et des traitements systémiques optimaux montre un taux de risque de récidive locorégionale de 13-16%. Après analyse multifactorielle, l'indication diminue significativement le taux de risque de récidive locorégionale lorsque le rapport du nombre de ganglions atteints sur celui de ganglions prélevés dépasse 50%.

b. 2. Plus de trois ganglions axillaires atteints

La radiothérapie adjuvante est dans cette population un standard thérapeutique car elle réduit de 80% le taux de risque relatif de récidive locorégionale et augmente d'une part, les taux de survie sans récidive métastatique (HR = 0,78) et de survie spécifique. Il est important de rappeler que les champs de traitements dans ces essais comprenaient la paroi thoracique, l'aire axillo-sus-claviculaire et la chaîne mammaire interne. Cependant, récemment, Kyndi et al. ont rapporté, après analyse des blocs tumoraux par Tissue Micro-Array, que la radiothérapie n'avait aucun impact en termes de contrôle local ni de survie globale dans le sous-groupe basal-like (RH-/Her2-), alors qu'elle diminuait significativement le risque de récidive locorégionale des patientes avec un phénotype luminal (exprimant des récepteurs hormonaux mais non Her2) en se traduisant par une amélioration de la survie globale.

4. Facteurs de risque de récidive locorégionale

a. Après chirurgie conservatrice

En l'absence de radiothérapie des aires ganglionnaires, les principaux sites de récidives locorégionales chez les patientes atteintes d'un cancer du sein colonisant les ganglions axillaires sont principalement la glande mammaire (57%) puis les aires ganglionnaires (25%). L'âge jeune

de la patiente et l'atteinte des tranches de section chirurgicales sont les principaux facteurs de risque de récidive locorégionale avec un Hasard Ratio (HR) respectivement de 2,3-2,9 et 1,5-3,5; mais aussi, un grade histologique élevé, la présence d'engainements périnerveux ou d'emboles vasculaires et la taille tumorale.

Aucun de ces facteurs de risque, isolés ou associés ne permet actuellement d'individualiser une population à haut risque de récidive locale. L'apport des outils biologiques, tels que la classification intrinsèque par Tissue-Micro-Array, i. e. cancers du sein de type luminal A et B, basal-like ou surexprimant l'oncoprotéine Her2, ou la « Wound Signature » pourrait permettre d'individualiser à l'avenir des populations à haut risque de récidive locorégionale, et ainsi de proposer à ces patientes des traitements personnalisés (radiothérapie et chimiothérapie concomitantes...).

b. Après mastectomie et curage axillaire

Après mastectomie, le site de récidive locale est essentiellement pariétal. Classiquement, après mastectomie et curage axillaire, on distingue trois populations à risque de récidive locorégionale : population à faible risque de récidive locorégionale (taux estimé à moins de 10%) correspondant le plus souvent aux cancers du sein sans envahissement ganglionnaire; population à risque intermédiaire de récidive locorégionale (taux estimé entre 10 et 20%) et population à haut risque de récidive locorégionale (taux estimé à plus de 20%).

L'atteinte ganglionnaire axillaire est le principal facteur de risque de récidive locorégionale, et plus particulièrement le nombre de ganglions atteints et le rapport de nombre de ganglions atteints sur celui de ganglions prélevés. La jeunesse de la patiente, la taille tumorale, la présence d'emboles vasculaires ou d'engainements péri-nerveux, le grade tumoral élevé, l'absence d'expression de récepteurs hormonaux, la surexpression de l'oncoprotéine Her2 sont également d'autres facteurs de risque de récidive locorégionale. Bien que ces facteurs pronostiques cliniques et histologiques soient quotidiennement pris en compte pour déterminer et définir les indications de radiothérapie après mastectomie, ils restent insuffisants pour définir son indication.

En effet, les cancers du sein sont composés de plusieurs entités avec des pronostics différents les uns des autres. Ainsi, à terme, l'utilisation de signature génomique (« bon » contre « mauvais » profil génomique) pourrait être un outil intéressant dans l'aide à la décision des traitements locorégionaux.

Par exemple, chez les patientes traitées par mastectomie sans radiothérapie adjuvante pour un cancer du sein atteignant de un à trois ganglions axillaires, le taux de contrôle local est de 100% à cinq ans si la signature génomique est de bon profil contre 47% si elle est de mauvais profil.

VIII - Traitement médical

A- En situation adjuvante

L'objectif du traitement adjuvant est l'éradication de la maladie micro-métastatique, chez les patientes sélectionnées à risque, afin d'éviter la rechute (SSR) et d'allonger la survie globale (SG).

1- La chimiothérapie adjuvante

Les premiers essais cliniques de chimiothérapie adjuvante datent des années 1960 et ont comparé divers régimes de chimiothérapie à la simple surveillance, après l'exérèse d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire. Ces essais thérapeutiques ont clairement démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante pour les patientes à haut risque de rechute. Les schémas thérapeutiques utilisés à l'époque étaient la combinaison de cyclophosphamide , méthotrexate et 5- fluorouracil (CMF). La réduction du risque de rechute et de décès était respectivement de 24 % (±3 %) et 14 % (±4 %).

Les années 1980 ont été marquées par l'apparition des anthracyclines, évaluées dans divers essais prospectifs randomisés. Les différents régimes à base d'anthracycline, doxorubicin, cyclophosphamide (FAC), 5- fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) ; doxorubicin et cyclophosphamide (AC) ont permis une réduction du risque de rechute de 11,2 % ($p < 0,00001$) et de décès de 16 % ($p < 0,00001$) par rapport au CMF. Le National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) a comparé, dans deux essais (NSABP B-15 et NSABP B-23), le CMF et les régimes de chimiothérapie à base d'anthracycline : ces essais ont montré que quatre cycles d'AC étaient équivalents à six cycles de CMF en termes de SSR et SG. D'autres essais randomisés et une méta-analyse ont démontré que six cycles de chimiothérapie à base d'anthracycline étaient supérieurs à six cycles de CMF La durée optimale du traitement a été évaluée dans un essai français qui a montré que six cycles de FEC étaient supérieurs à trois cycles de FEC.

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique a été modifié avec l'utilisation des taxanes. Il existe deux générations d'essais thérapeutiques à base de taxanes. Les premiers ont comparé une combinaison anthracycline-taxane (concomittante ou séquentielle) au standard à base d'anthracycline,

les seconds ont posé la question de la meilleure molécule et du meilleur schéma d'administration. Le bénéfice apporté par l'utilisation des taxanes en adjuvant a été établi dans plusieurs méta-analyses. L'analyse de 15500 patients par Bria et al. a montré que l'ajout des taxanes dans le schéma de chimiothérapie adjuvante permettait une augmentation significative de la survie sans recidive (SSR) dans la population globale (risque relatif [RR]=0,86 ; p < 0,00001) et dans la population avec envahissement ganglionnaire (RR=0,84 ; p < 0,0001), ainsi qu'une augmentation de la survie globale (SG) dans les deux groupes (RR=0,87 ; p < 0,0001 et RR=0,84 ; p < 0,0001 respectivement). Dans le sous-groupe des patientes N+, le gain absolu en SSR et en SG était respectivement de 4,3 et 2,8 %, avec un schéma séquentiel ou concomitant. La méta-analyse rapportée par De Laurentiis et al. a inclu 13 études et plus de 22903 patientes. Le risque relatif de SSR et de SG était respectivement de 0,83 (p < 0,00001) et 0,85 (p < 0,0001) en faveur des bras avec taxanes. La réduction du risque n'était pas influencée par le type de taxane, le statut hormonal, l'envahissement ganglionnaire ou le statut ménopausique de la patiente. Selon cette analyse, l'ajout de taxanes induit un bénéfice absolu en SSR et SG de 5 et 3 %, soit un bénéfice du même ordre que l'ajout des anthracyclines. L'utilisation des taxanes est désormais un standard dans les schémas de chimiothérapie adjuvante.

2- Thérapie ciblée en adjuvant

La caractérisation des tumeurs HER2 positives a modifié profondément leur prise en charge. Le bénéfice du trastuzumab administré avec la chimiothérapie adjuvante en concomitant ou séquentiel a été analysé dans plusieurs grands essais randomisés incluant plus de 10000 patientes au total. L'analyse jointe des essais NSABP N-31 et North Central Cancer Treatment group (NCCTG) N9831 a montré que l'adjonction du trastuzumab à un schéma de chimiothérapie à base de taxane réduit le risque de rechute de près de 50 % (HR=0,48 ; 95 %IC : 0,41–0,57 ; p < 0,00001) et le risque de décès de 45 % (HR=0,65 ; 95 %IC : 0,51–0,84 ; p =0,0007). Ce bénéfice a été confirmé par l'essai du Breast Cancer International Research Group (BCIRG) sur plus de 3000 malades. Dans une revue récente, la réduction du risque de rechute est estimée entre 24 à 58 % selon les essais et la réduction du risque de décès entre 23 à 35 %. La durée optimale du traitement est inconnue à ce jour et le standard actuel est de 12 mois. On attend les résultats de l'essai français PHARE qui compare six et 12 mois de traitement.

3- Hormonothérapie

L'hormonothérapie consiste à délivrer des substances actives qui bloquent les effets des œstrogènes et/ou de la progestérone sur la croissance des cellules tumorales possédant des récepteurs aux œstrogènes et/ou de la progestérone. Cette thérapie est donc uniquement indiquée aux femmes présentant un cancer hormonodépendant du sein.

La privation des cellules tumorales peut être réalisée par :

- » Suppression ovarienne, quelles qu'en soient les modalités, chez la femme jeune.
- » Inhibiteurs de l'aromatase (IA) chez la femme ménopausée.
- » Blocage des RE réalisé par les anti oestrogènes : le tamoxifène (TAM)

• Chez la femme non ménopausée :

Sur l'ensemble des essais réalisés et regroupés dans la méta-analyse de l'EBCTCG la suppression ovarienne définitive réduit le risque de rechute de 16,2 % et le risque de décès de 10 %. En l'absence de chimiothérapie, la réduction de rechute est de 31 % et celle de décès de 28 % ; en présence de chimiothérapie, les réductions sont respectivement 7 et 3 %.

Les analogues de LH–RH administrés pendant deux à trois ans réduisent le risque de rechute de 15,3 % et le risque de décès de 15,1 %. Chez les femmes de moins de 50 ans, le tamoxifène, délivré pendant cinq ans, réduit le risque de rechute de 34 % et de décès de 24 %. Ainsi, chez les femmes non ménopausées, l'hormonothérapie adjuvante de référence est le tamoxifène.

• Chez la femme ménopausée :

Trois grands essais ont comparé une hormonothérapie par tamoxifène pendant cinq ans à un traitement utilisant un inhibiteur de l'aromatase (IA), soit pendant les cinq ans , soit en séquentiel avec le tamoxifène (2 à 3ans). Les trois essais montrent une réduction significative des rechutes dans le bras IA. L'essai IES qui utilise l'exemestane en séquentiel montre, en outre, un gain en survie.

B- En situation néoadjuvante

1- La chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante ou préopératoire consiste à administrer un traitement cytotoxique avant la prise en charge locorégionale de la tumeur. Elle représente la prise en charge de référence des cancers du sein inflammatoire ou localement avancé

pour lesquels le traitement locorégional exclusif est insuffisant.

Elle permet aussi le contrôle de la maladie micro-métastatique de façon très précoce. Certains travaux ont montré que l'acte chirurgical permettait la libération de puissants facteurs pro-angiogéniques augmentant ainsi le potentiel métastatique de la maladie. L'administration d'une chimiothérapie avant toute chirurgie permettrait donc de contrôler précocement la maladie micrométastatique et d'augmenter la survie des patientes. Cependant, les essais qui ont comparé une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante n'ont pas montré d'impact sur la survie globale.

Enfin, l'administration de la chimiothérapie en néoadjuvant permet de juger rapidement de la chimiosensibilité de la tumeur ; il s'agit là d'un véritable modèle « in vivo » permettant théoriquement une modification rapide de la chimiothérapie en cas de mauvaise réponse histologique.

Comme en adjuvant, il s'agit d'une chimiothérapie à base d'anthracycline, et différentes études de phase II et III ont évalué l'ajout des taxanes dans ce contexte. Les données de ces études montrent que l'ajout d'un taxane à un régime à base d'anthracyclines augmente significativement le taux de réponse complète histologique et le down staging ganglionnaire. L'augmentation du taux de réponse pourrait se traduire par un bénéfice en SSR et SG. Le nombre de cycle optimal et la stratégie optimale (séquentielle ou concomitante) reste encore à déterminer.

Comme en adjuvant, le trastuzumab s'est rapidement imposé en néoadjuvant en association avec la chimiothérapie pour les tumeurs surexprimant HER2, tout en augmentant la réponse histologique.

2- L'hormonothérapie néoadjuvante

Le tamoxifène a donc été naturellement utilisé chez les femmes âgées dans les années 1980, suivi ou non par un traitement locorégional. Par ailleurs, la constatation de l'efficacité supérieure des antiaromatases par rapport au tamoxifène en phase palliative a incité leur utilisation en phase néoadjuvante, alors même qu'ils n'étaient pas encore validés en traitement adjuvant.

C- En situation métastatique

La diffusion du cancer à distance du sein et des ganglions de drainage lymphatique t impose une prise en charge systémique de la maladie cancéreuse. Les deux armes classiquement opposées à cette situation sont la chimiothérapie cytotoxique et l'hormonothérapie anticancéreuse. À cet arsenal se sont récemment ajoutées les thérapeutiques ciblées, aidées par une meilleure sélection des populations tumorales grâce aux progrès de la biologie moléculaire. Cependant, malgré toutes ces avancées, les résultats cliniques, certes encourageants, restent limitées.

- **Objectifs des traitements systémiques en situation métastatique :**
  - » Augmenter et maintenir la qualité de vie en utilisant les traitements les moins toxiques.
  - » Prévention et palliation des symptômes : les contrôler, les réduire et retarder leur apparition.
  - » Prolonger la durée de vie (Survie sans récidive et survie globale)
  - » **Hormonothérapie ou Chimiothérapie ? :**

Le choix d'un traitement de première ligne métastatique devra prendre en compte plusieurs critères intéressant la tumeur, le patient et le traitement envisagé :

- Statut des RH, tumeur primitive, de préférence sur la métastases si histologie disponible, surtout devant un délai de rechute lent, du fait du changement du statut RH.
- Statut HER2neu, de même sur Métastase si possible, surtout devant une maladie métastatique a développement agressif.
- Délai de rechute on différenciera deux groupes <2 ans et > 2 ans, d'autres auteurs prennent un an comme seuil de rechute rapide.
- Siège des métastases, viscérale versus non-viscérale
- Nombre de métastases : au niveau du même site, ou dans plusieurs sites.
- Thérapeutiques précédentes, ainsi que la tolérance et les effets secondaires.
- Symptômes des patientes et l'état général (OMS)
- Préférences de la patiente
- Effets secondaires possibles du traitement choisi
- Disponibilité et cout du traitement

1- Chimiothérapie

Malgré les grandes avancées de la chimiothérapie au stade adjuvant, et ce dans toutes les situations clinico-biologiques, le bénéfice en termes de survie globale au stade métastatique reste modeste.

a- Monochimiothérapie

Option la plus raisonnable pour une meilleur qualité de vie, en limitant les toxicités, spécialement en cas de maladie métastatique lentement évolutive.

Plusieurs drogues sont efficaces dans le cancer du sein métastatique après progression aux anthracyclines et taxanes.

Il y'a peu d'études de phase III disponibles pour le choix de la meilleur drogue

Le choix du traitement devra tenir en compte la qualité de vie de la patiente, le plus souvent une monochimiothétrapie est à privilégier en telle situation.

Un classement par ordre de préférence des différentes molécules ne peut se faire, cependant la capecitabine ou vinorelbine en monothérapie sont les traitements de choix. De plus il ya un intérêt pratique de la voie orale pour la qualité de vie.

D'autres drogues peuvent être utilisées : Gemcitabine, Doxorubicine liposomale, Ixabépilone, Vinflunine, éribuline ...

b- Polychimiothérapie

Elle permet d'obtenir un taux de réponse objective plus important, une meilleure qualité de vie, un allongement de la Survie sans progression, mais le bénéfice en survie n'est pas démontré par rapport à une monochimiothérapie, au prix d'une toxicité plus importante.

Une Polychimiothérapie pourra être proposée devant une maladie rapidement progressive ou symptomatique.

2- Thérapies ciblées en situation métastatique

a- Anti HER 2

Les deux stratégies ciblant HER2 dans le cancer du sein actuellement validées en clinique

Sont les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) qui agissent au niveau intracellulaire et l'anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine extracellulaire de ces récepteurs.

- **Trastuzumab :**

Le trastuzumab est administré soit selon un schéma hebdomadaire soit toutes les 3 semaines. Deux études pivots d'enregistrement ont évalué l'apport du trastuzumab à une chimiothérapie par taxane. L'association de trastuzumab à une taxane entraîne une augmentation significative du taux de réponse objective, du temps jusqu'à progression et de la survie.

D'autres agents cytotoxiques ont montré une synergie ou une additivité avec le trastuzumab: vinorelbine, capécitabine, sels de platine, gemcitabine, etc. Poursuivre l'administration d'un agent après progression représente un nouveau paradigme en oncologie, mais le mécanisme d'action du trastuzumab et sa synergie avec un grand nombre de cytotoxiques supportent cette approche. Beaucoup de données rétrospectives, non randomisées, sont disponibles. Deux essais randomisés sont en faveur de la prolongation du blocage d'HER2 après progression. De nombreuses données rétrospectives étaient en faveur de cette attitude thérapeutique. Deux essais prospectifs confirment cette approche. Le premier essai comparait, après progression sous trastuzumab, la capécitabine avec et sans trastuzumab. La poursuite du trastuzumab se traduit par une augmentation de la survie sans progression de 5,6 à 8,2 mois et par une augmentation du taux de réponse de 27 à 48%. L'autre essai compare, dans la même situation, le lapatinib avec et sans trastuzumab : la poursuite de l'administration du trastuzumab s'accompagne non seulement d'une augmentation de la survie sans progression mais également d'une augmentation significative de la survie globale, ce qui traduit l'intérêt potentiel d'un blocage complet du récepteur HER2.

- **Pertuzumab :**

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur un épitope différent de celui du trastuzumab, empêchant la dimérisation des récepteurs.

Le double blocage du récepteur HER2 par trastuzumab et pertuzumab s'inscrit comme un progrès significatif dans la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs HER2+, grâce aux résultats de l'étude CLEOPATRA.

- **Trastuzumab-DM1 (TDM1 Emtansine)**

Une des stratégies pour contourner la résistance au trastuzumab est d'augmenter l'activité de l'anticorps. Le trastuzumab-MCC-DM1 associe le trastuzumab à un agent cytotoxique la maytansine qui est libéré dans le cytoplasme, permettant une approche cytotoxique plus ciblée avec moins d'effets secondaires.

L'étude de phase III (EMILIA) compare le TDM1 à l'association capacitaire-lapatinib publiée récemment a montré une nette supériorité de TDM 1 par rapport à l'association

- **Lapatinib :**

Le lapatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant HER1 et HER2. Il est administré par voie orale. L'étude pivot d'enregistrement, portant sur des patientes présentant une progression après un traitement par les anthracyclines, taxane et trastuzumab, rapporte que l'association capécitabine-lapatinib est supérieure à la capécitabine seule en termes de réponse objective et de temps jusqu'à progression.

b- Les antiangiogéniques

L'angiogenèse joue un rôle majeur dans la progression tumorale et le processus métastatique des cancers du sein. Durant la dernière décennie, de nombreuses études précliniques et cliniques sont en faveur de cette nouvelle stratégie.

A ce jour, seules les études avec le bévacizumab (Avastin) ont montré un bénéfice à utiliser les antis angiogéniques en 1ère ligne métastatique pour traiter le cancer du sein HER négatif en termes de survie sans rechute et de taux de réponse au traitement mais sans bénéfice en survie globale.

3- L'hormonothérapie en situation métastatique

L'hormonothérapie est une arme importante dans la prise en charge des cancers du sein métastasés. Elle permet d'obtenir des régressions tumorales importantes et durables au prix d'effets secondaires mineurs. L'hormonothérapie est indiquée devant une tumeur hormonosensible et en l'absence de métastases menaçantes. Les métastases menaçantes sont définies par : les lymphangites pulmonaires avec dyspnée et les métastases hépatiques envahissant plus d'un tiers du parenchyme.

Chez les femmes non ménopausées, le TAM et la suppression ovarienne sont d'efficacité équivalente. L'association analogue de LH–RH et TAM est plus efficace que les analogues seuls. La supériorité de l'association sur le TAM seul est moins évidente. Les données concernant l'association analogue de LH–RH et un inhibiteur de l'aromatase sont encore insuffisantes pour proposer ce traitement.

Chez les femmes ménopausées, les IA ont fait la preuve de leur supériorité par rapport au TAM. Ils entraînent des réponses tumorales plus fréquentes et plus longues. Les IA sont utilisées en première ligne d'hormonothérapie. Les antioestrogènes sont prescrits en seconde et troisième ligne.

D- Les indications du traitement médical selon les Recommandations Nice-Saint-Paul 2011

1- Tumeurs Triple-Négatives : chimiothérapie si

- T> 5 mm (accord d'experts)
- N+ (niveau 1)

2- Tumeurs Her2+ : chimiothérapie + trastuzumab si

- T > 5 mm (accord d'experts)
- N+ (niveau 1)

3- Tumeurs RH+ et Her2-: Chimiothérapie si

- N+ (niveau 1)
- > 20 mm (niveau 1)
- >10 mm et grade 3 (avis d'experts).

Pas de chimiothérapie si:

- T < 10 mm et grade 1 et N- et pas d'embol

(niveau 1) + hormonothérapie si > 5 mm

4- Les associations de chimiothérapie

Her2-: quel que soit le statut ganglionnaire; anthracycline et taxane: 6 à 8 cures

- 3 FEC100 + 3 docétaxel
- 4 AC + 12 paclitaxel
- 4 AC + 4 Docétaxel
- 6 TAC (niveau 1, grade A)

Les associations optionnelles si risque intermédiaire :

- 6 FEC100 (niveau2, grade B)
- 4 TC (niveau2, grade B)

Her2+:

Anthracycline et taxane en séquentiel (niveau 1, grade A)

Chimio sans anthracycline = option : 6 carbo-docétaxel (niveau 3, grade C)

5- Trastuzumab

concomitamment au taxane (1,A)

12 mois (1,A)

Peut être poursuivi pendant la radiothérapie (3,C)

6- Hormonothérapie

a-avant la ménopause

- Tamoxifène 5 ans (niveau 1, grade A)
- Analogue LH-RH si TAM contre-indiqué (niveau1, grade A)
- Pas d'anti-aromatase

b-Après la ménopause

- Anti-aromatase 5 ans (niveau 1, grade A)
- Anti-aromatase puis Tam séquentiel 5 ans (niveau 1, grade A)
- Tamoxifène est une option pour patientes avec bon pronostic.

IX- Indications thérapeutiques

1- Carcinomes in situ

a- Carcinome canalaire in situ

Le traitement de première intention, quand il est réalisable, est un traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie du sein à la dose de 50 Gy en 25 Fractions. Une surimpression du lit tumoral peut être discutée notamment dans le cadre d'essais cliniques. Si les marges d'exérèse sont <2mm, une reprise chirurgicale s'impose : ré-excision avec des marges >2mm puis radiothérapie ou mastectomie.

Si la chirurgie conservatrice n'est pas réalisable, une mastectomie totale simple sera réalisée.

Un traitement médical par chimiothérapie en adjuvant n'est pas recommandé, par contre l'hormonothérapie par tamoxifène en adjuvant reste une option quelque soit l'âge de la patiente , et ceci en cas de présence de facteurs de mauvais pronostic (la taille, la nécrose, le grade élevé) .

b- Carcinome lobulaire in situ

La prise en charge thérapeutique est orientée par la classification LIN (lobular intraepithelial

neoplasia) divisée en trois catégories (LIN 1 à 3) (OMS 2003).

- **LIN1 :** Surveillance ou biopsie chirurgicale en cas de facteurs de risque ou de discordance radio-pathologique
- **LIN2 :** Biopsie chirurgicale puis surveillance
- **LIN3 :** Exérèse chirurgicale avec examen anatomopathologique de la pièce opératoire. En cas de présence de contingents pléomorphes et/ou en bagues à chaton et /ou avec nécrose (LIN3 type 2 ou 3), des berges saines sont exigées et une radiothérapie du sein peut être discutée.

2- Cancer du sein infiltrant non métastatique

La séquence thérapeutique classique comporte une chirurgie première conservatrice ou radicale suivie de traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie, thérapie ciblée et hormonothérapie) s'ils sont indiqués.

Une chimiothérapie néoadjuvante peut être réalisée si la taille tumorale est supérieure à 2cm pour augmenter le taux de conservation mammaire. Elle constitue un standard thérapeutique dans les cancers du sein localement avancés ou inflammatoire où elle permet de traiter d'emblée la maladie générale et de faciliter le traitement chirurgical.

Le traitement conservateur est réalisé pour des tumeurs unifocales de moins de 3 cm mais cela dépend aussi de la taille du sein. Une mastectomie radicale est réalisée en cas de tumeurs volumineuses ou multifocales ou en cas de composante intracanalaire extensive>30% ou si la surveillance ultérieure est impossible.

Les indications de la radiothérapie adjuvante sont définies selon qu'il y a eu un traitement chirurgical conservateur ou non. Après le traitement conservateur, la radiothérapie du sein avec un boost sur le lit tumoral est systématique. Après la mastectomie les indications d'irradiation de la paroi sont à moduler en fonction des facteurs de risque de rechute locale (N+, tumeur>5 cm, multicentricité, grade SBR III, emboles vasculaires, âge <40 ans). L'irradiation des aires ganglionnaires est indiquée en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire.

Un traitement médical adjuvant est indiqué en fonction du profil biologique et moléculaire de la tumeur tout en prenant en compte la présence des facteurs de mauvais pronostic selon les recommandations internationales (ESMO, NCCN, ST GALLEN).

3- Cancer du sein métastatique

La prise en charge est basée essentiellement sur les traitements médicaux : Chimiothérapie, hormonothérapie et thérapie ciblée en fonction du profil immuno-histochimique de la tumeur et des métastases.

Un traitement locorégional, notamment la chirurgie de la tumeur primitive peut être discutée en cas de réponse optimale, et permettant une amélioration du contrôle local de la maladie, de la qualité de vie, et une tendance à améliorer la survie sans rechute locorégionale et sans progression métastatique

X- Surveillance et Pronostic

A-Pronostic

1- Cancer du sein non métastatique Mo

Survie à 5 ans : 83%

Survie à 10 ans : 73%

Survie à 20 ans : 64%

2- Cancer du sein métastatique M1

Survie à 5 ans : 20%

B-Surveillance

1- Objectifs de la surveillance

- La surveillance régulière pour cancer du sein permet de rassurer les patientes, mais reste sans valeur préventive ou thérapeutique.
- Le dépistage, le diagnostic et la prise en charge précoce des récidives locales ou d'un cancer controlatéral.
- Evaluer les résultats à long terme d'une stratégie thérapeutique.
- Le diagnostic et la prise en charge des complications.
- Le dépistage des difficultés psychologiques

2- Méthodes

Chez une femme asymptomatique, les seuls examens systématiques à recommander sont l'examen clinique et la mammographie : la première mammographie est effectuée à 6 mois, puis à un rythme annuel à vie. Les examens complémentaires ne sont demandés qu'en fonction des signes d'appel.

3- Rythme

Une surveillance intensive est inutile, voire néfaste car anxiogène. En effet, découvrir précocement des métastases ne confère aucun bénéfice, ni de survie, ni de qualité de vie, et le traitement n'est pas plus efficace

Une surveillance clinique tous les 3 à 6 mois les trois premières années puis tous les 6 à 12 mois est habituellement conseillée.

Références

1- K. Clough, C. Nos, and A. Fitoussi, « sequelles esthetiques du traitement conservateur des cancers du sein,Ann chir Plast Esthet 2008 ; 53:88-101.

2- A. Fitoussi, S. Alran, B. Couturaud, H. Charitansky, G. Pollet, V. Fourchotte, R. -J. Salmon. Oncoplastie avec conservation mammaire dans le traitement du cancer du sein. EMC (Elsevier Masson SAS), Techniques chirurgicales - Gynécologie, 41-975, 2008

3- Fisher, B. , S. Anderson, et al. (1995). Reanalysis and Results after 12 Years of Follow-up in a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy with Lumpectomy with or without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer. 333: 1456-1461.

4- Jacobson, J. A. , D. N. Danforth, et al. (1995). Ten-Year Results of a Comparison of Conservation with Mastectomy in the Treatment of Stage I and II Breast Cancer. 332: 907-911.

5- Van Dongen, J. A. , A. C. Voogd, et al. (2000). "Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Breast-Conserving Therapy With Mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. " Journal of the National Cancer Institute 92(14): 1143-1150.

6- V Doridot, C Nos, J. S Aucouturier, B Sigal-Zafrani, A Fourquet, K. B Clough, Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein, Cancer/ Radiothérapie, Volume 8, Issue 1, February 2004, Pages 21-28

7- E. Delay, J. Gosset, G. Toussoun, T. Delaporte, M. Delbaere, Séquelles thérapeutiques du sein après traitement conservateur du cancer du sein, Annales de Chirurgie Plastique Esthétique, 2008 ; Volume 53, 135-152

8- I. Cothier ;F. Rimarex « Principes généraux de la chirurgie oncoplastique du sein, Ann chir Plast Esthet 2008 ; 53:102-111.

9- A. Fitoussi, S. Alran, B. Couturaud, H. Charitansky, G. Pollet, V. Fourchotte, R. -J. Salmon. Oncoplastie avec conservation mammaire dans le traitement du cancer du sein. EMC (Elsevier Masson SAS), Techniques chirurgicales - Gynécologie, 41-975, 2008

10- A. Fitoussi, B. Couturaud, H. Charitanskyt R. -J. Salmon. Oncoplastic breast surgery for cancer ; plastic and reconstructive surgery vol 125 ;number 2 february 2012

11- Mint Cheikh jamila ;A. Jalil ;chirurgie oncoplastique et conservation mammaire dans le cancer du sein ;thèse N31 ; 2012 ;faculté de médecine et de pharmacie Rabat

12- Clough KB, Lewis J, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. Annals of Surgery 2003; 237 (1): 26-34.

13- J. Classe ;L. Sentilhes ;P. Descamps ;chirurgie des cancers invasifs du sein ;journal de gynecologie obstetrique et biologie de la reproduction (2010) 395 ;F43 F62

14- E. Fondrinier, P. Remoue, C. Vannier, N. Paillocher, E. Fondrinier, P. Remoue, C. Vannier, N. Paillocher. Oncoplastie et chirurgie conservatrice des cancers du sein (en dehors

des lambeaux musculocutanés). EMC (Elsevier Masson SAS), Gynécologie, 871-A-27, 2008
15- Classe JM et all randomised clinical trial comparing axillary padding zith closed suction drainage for the axillary wound after lymphadenectomy. br j. surg. 2006. 93. 820-4
16- Schulze T and all long terme morbidity for patients with eaarly breast cancer after SLNB compared to axillary LN disssection ;J. Surg. omcol 2006. 93 :109-19
17- Sindy. M. G. Vlastos :prise en charge du creux axillaire dans le cancer du sein. imagerie de la femme (2009) 19 ;100-104
18- chapgar :validation of sub areolar and peri areolar inj for breast SLNB 2004 ;139-614-8
19- I. Malka, R. Villet, A. Fitoussi, R. -J. Salmon, Oncoplastic conservative treatment for breast cancer. Part 1: Generalities and techniques for the external quadrants, Journal of Visceral Surgery, Volume 147, Issue 4, August 2010, Pages e233-e237
20- Hill C. , Doyon F. La fréquence des cancers en France en 2000 et son évolution depuis 1950 Bull. Cancer 2005; 92 : 7-11
21- Antoniou A. , Pharoah P. D. , Narod S. , Risch H. A. , Eyfjord J. E. , Hopper J. L. , et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA 1 or BRCA 2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies Am. J. Hum. Genet. 2003; 72 : 1117-1130
22- Perou C. M. , et al. Molecular portraits of human breast tumours Nature 2000; 406 : 747-752
23- Evans PM, Donovan EM, Partridge M, Childs PJ, Convery DJ, Eagle S, et al. The delivery of intensity modulated radiotherapy to the breast using multiple staticfields. Radiother Oncol 2000;57:79–89.
24- Hennequin a, P. Romestaing b, C. Maylin, Irradiation des aires ganglionnaires dans le cancer du sein, Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 559–564
25- Strom EA,WoodwardWA, Katz A, Buchholz TA, Perkins GH, Jhingran A, et al. Clinical investigation: regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1508–13.
26- Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, Anderson S, Bryant J, Deutsch M, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. J Clin Oncol 2004;22:4247–54.
27- Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy longterm results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. J Clin Oncol 2006;24:2268-75.
28- Nuyten DS, Kreike B, Hart AA, Chi JT, Sneddon JB, Wessels LF, et al. Predicting a local recurrence after breast-conserving therapy by gene expression profi ling. Breast Cancer Res 2006;8:R62.
29- Elkhuizen PH, van de Vijver MJ, Hermans J, Zonderland HM, van de Velde CJ, Leer JW. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:859-67.
30- Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90,000 Swedishwomen. BMJ 2003;326:256–7.
31- Buchholtz TA, Gurgooze E, Bice WS, Bradley RP. Dosimetric analysis of intact breast irradiation in off-axis planes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:261–7.
32- Cho BCJ. Improving radiotherapy treatment for left-sided breast cancer. Ph. D. Thesis Abstracts. Med. Phys. 32; 2005.
33- Cho BCJ, Mijnheer BJ, Bartelink H. Determining optimal two-beam axial orientations for heart sparing in left-sided breast cancer patients. Med Phys 2004;31:111–21.
34- Mazeron JJ. Techniques d'irradiation des cancers. La radiothérapie conformationnelle. Maloine; 2005.
35- Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99:365-75.
36- Société Française de radiothérapie externe. Guides procédures de radiothérapie externe 2007. Cancer Radiother 2008;12:141-314.
37- Madu CN, Quint DJ, Normolle DP, Marsh RB, Wang EY, Pierce LJ. Defi nition of the supraclavicular and infraclavicular nodes: implications for three-dimensional CT-based conformal radiation therapy. Radiology 2001;221:333-9.
38- A. Belaida,b, S. Kanouna,c, A. Kallela,d, I. Ghorbela,b, F. Azourya, S. Heymanna, C. Pichenote, R. Verstraete, H. Marsigliaa,f, C. Bourgiera, Cancer du sein avec atteinte

ganglionnaire axillaire. Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S136–S146
39- Lind PA, Gagliardi G, Wennberg B, Fornander T. A descriptive study of pulmonary complications after postoperative radiation therapy in node positive stage II breast cancer. Acta Oncol 1997;36:509-15.
40- Mazeron JJ. Techniques d'irradiation des cancers. La radiothérapie conformationnelle Maloine; 2005.
41- Truong PT, Berthelet E, Lee J, Kader HA, Olivotto IA. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. Cancer 2005;103:2006-14.
42- Prochazka M, Hall P, Gagliardi G, Granath F, Nilsson BN, Shields PG, et al. Ionizing radiation and tobacco use increases the risk of a subsequent lung carcinoma in women with breast cancer: case-only design. J Clin Oncol 2005;23:7467-74.
43- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) : Guide 2007 des procédures de radiothérapie externe. Disponible en ligne : www. sfro. org.
44- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) report vol. 63B (2007). Sup-port scientifique du Collège d'oncologie : un guideline pour la prise en charge du cancer du sein. Disponible en ligne :www. kce. fgov. be
45- Recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence. Cancer du sein (2007). Disponible en ligne :www. sor-cancer. fr.
46- Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Guide sur l'utilisa-tion d'un fractionnement accéléré de radiothérapie pour le traitement ducancer du sein (2006). Disponible en ligne :www. msss. gouv. cq. ca.
47- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366:2087–106.
48- Poortmans PM. Elective radiotherapy of the regional lymph node areas in breast cancer. Cancer Radiother 2006;10:343-8.
49- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials Lancet 1998; 352 : 930-942
50- Martin M. , et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i. v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i. v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group Ann Oncol 2003; 14 : 833-842
51- De Laurentiis M. , et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials J Clin Oncol 2008; 26 : 44-53
52- Bria E. , et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients Cancer 2006; 106 : 2337-2344
53- Costa R. B. , et al. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer Ann Oncol 2010
54- Sainsbury R. Ovarian ablation as a treatment for breast cancer Surg Oncol 2003; 12 : 241-250
55- Dezentje V. O. , van Blijderveen N. J. , Gelderblom H. , et al. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer J Clin Oncol 2010; 28 : 2423-2429
56- Rea D, Hasenburg A, Seynaeve C, et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by exemestane: the TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. In: Thirty-Second Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Dec 10–13, 2009. Cancer Res 2009;69(24):Abstract nr 11.
57- Mouridsen H. , Giobbie-Hurder A. , Goldhirsch A. , et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer N Engl J Med 2009; 361 : 766-776
58- Specht J. , Gralow J. R. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer Semin Radiat Oncol 2009; 19 : 222-228.
59- Sinclair S. , Swain S. M. Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer Cancer 2010; 116 (11 Suppl.) : 2821-2828
60- Mavroudis D, Ardavanis A, Boukovinas I et al. A multicenter randomized study comparing vinorelbine plus gemcitabine versus capecitabine monotherapy as salvage treatment in patients with advanced breast cancer pretreated with taxane and anthracycline chemo-therapy: a preliminary report. J Clin Oncol 2006(Suppl. 18): abstract 658.

61- Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008;26(12):1987-92.
62- Jones KL, Buzdar AU. Evolving novel anti-HER2 strategies. Lancet Oncol 2009;10(12):1179-87.
63- Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(7):1124-30.
64- Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008;26(34):5544-52.
65- José Baselga, Javier Cortés, Sung-Bae Kim , et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. for the CLEOPATRA Study Group. N Engl J Med 2011
66- Mouridsen H. , Gershanovich M. , Sun Y. , et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group J Clin Oncol 2003; 21 : 2101-2109

Les cancers du col utérin

T. Kebdani1, K. Hadadi2, H. Sifat2, S. Elmajjaoui1, H. Mansouri2, N. Benjaafar1, B. K. El Gueddari3
1 Service de radiothérapie, Institut national d'oncologie, Rabat
2 Service de radiothérapie, Hôpital militaire Mohammed V, Rabat
3 Service de radiothérapie, Hôpital Cheikh Zaied, Rabat

Introduction

Le cancer du col utérin pose un véritable problème de santé publique. Dans le monde le cancer du col utérin (CCU) est le 3ème après le cancer du sein et le cancer colorectal et le 2ème après le cancer du sein dans les pays en voie de développement.

Ce cancer est une maladie d'origine infectieuse sexuellement transmissible à évolution lente qui met en général plus de quinze ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus humain oncogène à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection.

Le stade tumoral est rapporté selon les critères de la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO) dans la plupart des centres. Le traitement du cancer du col utérin repose sur trois principaux volets thérapeutiques, la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. La radio-chimiothérapie concomitante est devenue le traitement standard des stades localisés ayant de mauvais facteurs pronostiques et des stades localement avancés.

I- Rappels anatomiques

A- Siège

Le col utérin est la portion fibromusculaire basse de l'utérus, mesure 3 à 4 cm de longueur et 2,5 cm de diamètre. Sa forme et ses dimensions peuvent cependant varier en fonction de l'âge, de la parité et du statut menstruel de la femme. Il donne insertion au vagin qui le divise en 2 parties : supra-vaginale et intra-vaginale. La partie intra vaginale est percée par l'orifice externe du col qui se prolonge par le canal cervical (Figure n°1).

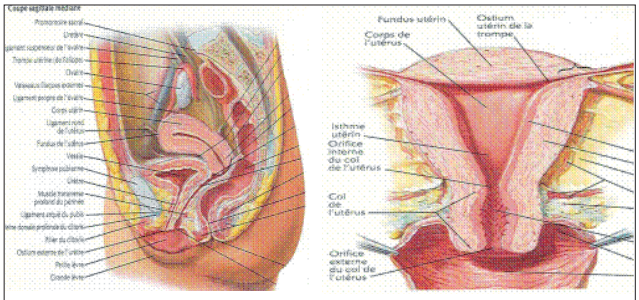


Fig 2 : Coupe sagittale et frontale passant par le col utérin.

B-Fixité : Assurée par

- Les paramètres,
- Le vagin,
- Les lames sacro-recto-génito-pubiennes,
- Le ligament utéro-sacré,
- Le ligament pubo-vésico-urinaire.

C- Vascularisation

1- Artères

- Artère utérine.
- Artère hypogastrique.

2- Veines

- Veine utérine.
- Veine hypogastrique

D- Le drainage lymphatique se fait vers 3 pédicules

- Pédicule principal iliaque externe : aboutit aux ganglions iliaques externes, surtout la chaîne médiale «ganglion obturateur de Leveuf et Godard ».
- Pédicule accessoire iliaque interne : « ganglions hypogastriques ».

- Pédicule inconstant : « ganglions présacrés et ganglions du promontoire ».

II- Epidémiologie

A- Incidence - Fréquence

1- Monde

Il existe un écart énorme dans l'incidence de ce cancer entre les pays développés et les pays en développement, écart qui est dû en grande partie aux possibilités de dépistage destiné à détecter et à traiter les lésions précancéreuses et de traitement offertes dans les pays industrialisés. En comparaison avec les pays développés, très peu de femmes dans les pays en voie de développement ont accès à des services de dépistage.

Les taux d'incidence les plus élevés sont enregistrés en Afrique Subsaharienne, Afrique de l'Ouest, et Afrique du Sud, en Asie du Sud Est, et en Amérique du Sud. Cette incidence est, par contre, basse en Asie Occidentale, en Australie / New-Zélande et l'Amérique du Nord.

Le CCU représente 9% de tous les cancers féminins. Il est classé le troisième après le cancer du sein et le cancer colorectal. Selon des données récentes, 530. 232 nouveaux cas de CCU se déclarent chaque année.

2- Maroc

Le cancer du col utérin occupe la deuxième place des cancers chez les femmes toutes localisations confondues (13% de l'ensemble des cancers pris en charge entre 1991 et 2006), et le deuxième rang des cancers gynéco-mammaires (38,8% des cancers gynéco-mammaires) après celui du sein avec une incidence estimée à 15. 4 nouveaux cas pour 100. 000 par an selon le registre de Rabat (2005) et à 13,5 nouveaux cas pour 100. 000 par an selon le registre de Casablanca (2004).

B- Facteurs de risque (FDR)

Le cancer du col de l'utérus est une maladie sexuellement transmissible.

1- Humain Papillomavirus (HPV)

L'infection à l'HPV est actuellement le FDR le plus important. La genèse du CCU est liée à l'infection persistante par le virus de l'HPV. Plus de 100 génotypes d'HPV sont actuellement connus, et au moins 30 génotypes sont incriminés dans la survenue du CCU (16, 18, 51, 56, 57, 64, 65, 66, 67, 69).

2- Autres infections génitales

Les femmes qui sont à la fois infectées par l'HPV et un autre agent sexuellement transmissible, comme le Chlamydia trachomatis ou le Virus de l'herpès simplex-2 (VHS-2) sont plus susceptibles de développer un cancer du col utérin que les femmes qui ne sont pas co-infectées.

3- Facteurs de risque liés à la vie sexuelle

Certains critères communs relatifs à la sexualité sont retrouvés chez la majorité des femmes atteintes de ce cancer:

- Age précoce du premier rapport sexuel (moins de 16 ans chez certains auteurs ou moins de 20 ans chez certains autres).
- Nombre élevé de partenaires sexuels.

4- Facteurs de risque liés à la vie reproductive

- Age précoce de la première grossesse.
- Multigestation et multiparité.

5- Contraception orale (CO)

Si la CO est débutée à un âge précoce, chez les femmes ayant une infection à HPV, est corrélée à un risque plus élevé de cancer du col utérin.

6- Tabagisme

Plusieurs études ont montré que le tabagisme aurait un effet immunosuppresseur favorisant une infection à HPV chronique et plus active, et montrent que les fumeuses ont un risque deux fois supérieur aux non fumeuses.

7- Conditions socio-économiques

Un niveau socio-économique faible est considéré comme un facteur de risque pour beaucoup de problèmes de santé, y compris pour le CCU, plus particulièrement dans les régions à faibles ressources. Les femmes d'un niveau socio-économique faible ont souvent des revenus limités, un accès restreint aux services de santé, une mauvaise alimentation et une connaissance limitée des problèmes de santé et des comportements préventifs.

8- Facteurs nutritionnels

Récemment, des facteurs nutritionnels ont également été évoqués, mais le seul qui semble le plus probablement impliqué est une concentration plasmatique élevée en homocystéine (marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates). En revanche, un régime riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le CCU.

C- Prévention et dépistage

1- Prévention primaire

Elle consiste surtout en l'éviction de la transmission de l'HPV. Il faudra des stratégies d'information, d'éducation et de communication qui sensibilisent aussi bien les femmes que les hommes au risque de contracter l'infection à HPV par le biais des rapports sexuels non protégés surtout avec de multiples partenaires.

La vaccination anti-HPV est une autre approche plus prometteuse de la prévention primaire qui est en cours d'évaluation. Elle est administrée à une population de jeunes filles de 14ans. Ce vaccin offre une protection totale contre les deux types cancérigènes d'HPV les plus courants 16 et 18. Actuellement, il y a le vaccin quadrivalent contre les types 6, 11, 16, et 18 qui provoquent une réduction près de 90% des condylomes acuminés.

2- Prévention secondaire « Dépistage »

Différentes méthodes de dépistage existent. La plus utilisée et celle ayant fait la preuve de son efficacité, est le frottis cervico-vaginal (FCV) ou test de Papanicolaou conventionnel ou en milieu liquide, peu coûteux, acceptable, pour les patientes et suffisamment sensible pour détecter les lésions précancéreuses.

En plus du test de FCV, il existe le test HPV. La perspective de son introduction dans le dépistage primaire en le couplant au frottis, est une approche qui permettra de proposer aux patientes une stratégie de dépistage performante avec une protection maximale, mais à coût élevé.

Enfin, l'inspection visuelle directe avec un marquage à l'Acide acétique ou bien au Lugol est un moyen de dépistage beaucoup plus simple et moins coûteux. Selon les recommandations de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) suivantes :

- Il faut faire le premier frottis dès l'âge de 21 ans quelque soit l'âge des premiers rapports sexuels ;
- Un frottis tous les 2 ans jusqu'à 30 ans ;
- Un frottis tous les 3 ans chez les femmes ayant 3 frottis normaux ou après 30 ans ;
- Pour les femmes qui ont eu des FCV normaux pendant des années, le dépistage pourrait probablement être arrêté dans les âges de 65 à 70 ans.

III- Histologie Et Anatomie Pathologie

A- Histologie

Le col utérin comporte deux parties : l'exocol et l'endocol (figure).

La zone de passage entre ces deux parties se nomme la zone de jonction.

1- Exocol

C'est la portion du col visible à la partie haute du vagin. Il est revêtu d'un épithélium malphighien (épithélium pavimenteux stratifié) non kératinisé. Cet épithélium est identique et en continuité avec l'épithélium de revêtement du vagin. L'exocol comporte à sa partie centrale l'orifice externe.

2- Endocol ou canal endocervical

Il relie l'orifice externe à l'isthme utérin. Il est revêtu d'un épithélium glandulaire simple mucosécrétant. Cet épithélium s'invagine dans le chorion sous jacent réalisant les glandes endocervicales.

3- Zone de jonction

C'est la zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical. Cette transition se fait de manière abrupte. Elle se situe à l'orifice externe. C'est la zone de naissance du cancer du col utérin (Figure n°2).

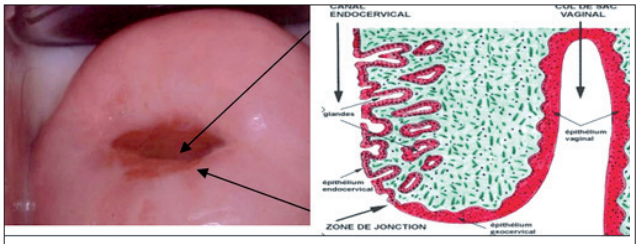


Fig 2 : Zone de jonction pavimento-cylindrique (JPC).

B- Néoplasie intraépitheliale du col

Anomalies cellulaires et architecturales de l'épithélium pavimenteux qui naissent au niveau de la jonction pavimento-cylindrique sans dépasser la membrane basale :

- Dysplasie légère ou CIN1 : anomalies ne dépassant pas le 1/3 inférieur de l'épithélium.
- Dysplasie modérée ou CIN2 : anomalies ne dépassant pas le 1/3 moyen de l'épithélium.
- Carcinome in situ ou CIN3 : anomalies atteignant toute la hauteur de l'épithélium.

C- Cancer invasif

1- Cancer microinvasif

a- Invasion stromale débutante : stade Ia1

L'envahissement du tissu conjonctif ne dépassant pas 3mm en profondeur, pas d'emboles lymphatiques ou vasculaires.

b- Microinvasion véritable : stade Ia2

L'invasion du chorion s'étend au-delà de 3 mm et ne dépassant pas 5 mm en profondeur et ne dépassant pas 7 mm en largeur et/ou présence d'embols lymphatiques ou vasculaires.

2- Cancer invasif

a- Macroscopie

- Forme bourgeonnante sous forme de végétation.
- Forme infiltrante avec ulcération.
- Forme mixte ulcéro-végétante.

b- Microscopie

***Carcinomes**

- Carcinome épidermoïde : Il représente l'immense majorité des cas (80-90%). On distingue différents sous-groupes : kératinisant; non kératinisant à grandes cellules; non kératinisant à petites cellules. ..
- Adénocarcinome : Ce sont des tumeurs moins fréquentes 5% à 25% des cas.
- Carcinome adénosquameux : C'est une tumeur où sont mélangés des éléments glandulaires et des éléments malpighiens. Il représente 2 à 5% de tous les types histologiques.
- Carcinomes indifférencié.

***Tumeurs rares**

Ce sont les tumeurs neuroendocrines (carcinoïdes, carcinoïdes atypiques, carcinoïdes à petites cellules, neuroendocrines à grandes cellules), les mélanomes, les sarcomes, les tumeurs mixtes épithéliales et conjonctives (carcinosarcomes, adénosarcomes), les autres tumeurs épithéliales (carcinome à cellules vitreuses, carcinome adénoïde kystique, carcinome adénoïde basal).

IV- Histoire naturelle

La genèse du CCU se déroule en 2 étapes. La première étape est la constitution des lésions pré-invasives ou précancéreuses; ce sont les lésions malpighiennes intra épithéliales. La deuxième étape est le développement du cancer invasif. Elle est étroitement liée à l'histoire de l'infection à HPV. L'évolution lente du CCU met plus de dix ans à se développer, depuis la primo-infection par l'HPV oncogène et comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses (CIN), faisant suite à la persistance de l'infection par l'HPV dont certains sont des stades facultatifs (CIN1 et CIN2) et d'autres nécessaires (CIN3) à l'apparition d'un cancer invasif (figure n°3).

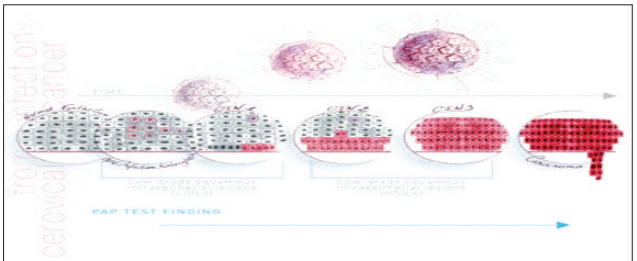


Fig 3 : CCU de la primo-infection par l'HPV à la micro-invasion.

1- Carcinogenèse de l'HPV

Les types d'HPV oncogéniques ou « haut risque » (types 16 et 18) ont un effet promoteur sur la prolifération cellulaire, ils sont inducteurs d'instabilité chromosomique et d'un déséquilibre génétique progressif et permet un effet anti-apoptotique de cellules au génome altéré in vitro.

2- Histoire naturelle des lésions cervicales précancéreuses : Les néoplasies intra épithéliales du col de l'utérus (Figure n° 4)

Si le virus persiste, il peut ainsi interférer avec le contrôle normal de la multiplication cellulaire et être à l'origine de lésions précancéreuses et, plus tard, d'un cancer. Dans la plupart des cas, en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques et histologiques qu'elles avaient pu induire. Si les lésions à l'HPV évoluent vers la dysplasie plus de 60% des dysplasies légères se résorbent spontanément et seulement 10% évoluent vers une dysplasie modérée ou sévère dans les 2 à 4 ans qui suivent. Moins de 50% des cas de CIN3 évoluent vers un cancer invasif. La lenteur avec laquelle une dysplasie légère évolue jusqu'au stade de carcinome (entre 10 et 20 ans) fait du CCU une

maladie relativement facile à prévenir et justifie donc son dépistage.

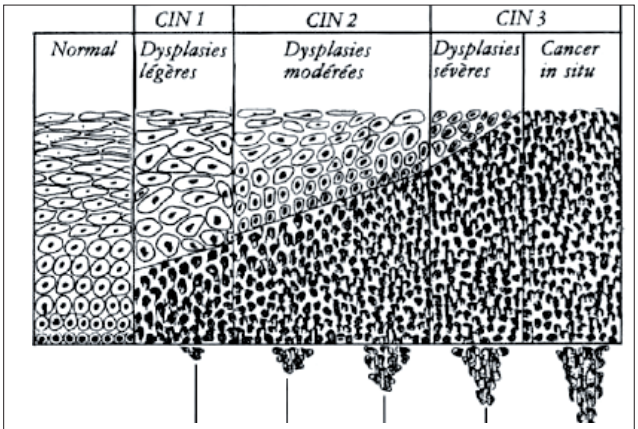


Fig 4 : Lésions cervicales précancéreuse.

3- Histoire naturelle du cancer invasif du col : L'évolution vers l'invasion

On parle de cancer invasif quand des cellules dysplasiques dépassent la membrane basale et envahissent le stroma. Le processus débute par un stade micro-invasif, invisible à l'œil nu lors de l'examen au spéculum et qui ne peut être diagnostiqué qu'après examen histologique de tissu provenant d'une biopsie, d'une conisation ou d'une hystérectomie. Le stade micro-invasif évolue ensuite vers des lésions plus importantes qui peuvent s'étendre au vagin, aux parois pelviennes, à la vessie, au rectum et aux organes distants. Quatre voies, généralement séquentielles, participent au processus de progression du cancer invasif.

a- Extension locale

Les cellules se propageant à partir d'un point de micro-invasion, peuvent affecter le col tout entier.

b- Extension locorégionale

La propagation se fait par contiguïté dans toutes les directions : vers le bas, dans le vagin; vers le haut, dans l'utérus; sur les côtés, vers les paramètres et les uretères; plus tardivement en arrière, vers le rectum, et en avant, vers la vessie.

c- Extension lymphatique

Le cancer du col utérin est un cancer très lymphophile. Le drainage lymphatique se fait via les paramètres, puis les ganglions obturateurs, ensuite les ganglions iliaques externes, qui sont le relais le plus important, les ganglions iliaques internes, les ganglions iliaques primitives, les ganglions lombo-aortiques et enfin les ganglions sus-claviculaires. Les ganglions inguinaux ne sont pas touchés que s'il ya un envahissement du tiers inférieur du vagin ou envahissement des ganglions lombo-aortiques.

d- Métastases à distance

Le cancer du col utérin peut se propager par voie hématogène ou lymphatique pour former des métastases à distance pulmonaires, osseuses, et plus rarement hépatiques ou cérébrales.

V- Diagnostic positif

A-Signes révélateurs

1- Dans les formes pré-cliniques : micro-invasif, invasif occulte

La sémiologie clinique est souvent absente.

2- Dans les formes patentes

a- Saignement vaginal anormal

C'est le maître symptôme du CCU. Les métrorragies sont soit provoquées (en post-coïtal ou après une toilette intime), ou spontanées.

b- Leucorrhées

Elles constituent le deuxième symptôme capital du CCU; elles sont le plus souvent purulentes, malodorantes et parfois striées de sang.

c- Autres signes

D'autres symptômes comme les douleurs pelviennes, les troubles urinaires, les troubles rectaux ainsi que l'oedème des membres inférieurs ne se voient habituellement que dans les formes avancées. Ces signes sont le plus souvent associés.

B-Examen clinique

1- Dans les formes précliniques

Les lésions sont inapparentes à l'examen gynécologique.

2- Dans les formes patentes

a- Examen général

Il faut préciser l'état général des patientes, l'état des conjonctives, bien examiner les aires ganglionnaires, le foie et le poumon.

b- Examen gynécologique

b-1- Inspection

Elle permet de voir l'état de la vulve et du périnée.

b-2- Examen au spéculum **:** Il permet de visualiser l'aspect et les dimensions du col, la situation de l'orifice externe et d'effectuer une biopsie. Au retrait du spéculum, les parois vaginales sont examinées à la recherche d'une extension vaginale.

b-3- Touchers pelviens vaginal et rectal

Ils permettent d'apprécier l'extension néoplasique aux parois vaginales, aux structures para- cervicales et para-vaginales (cloisons vésico-vaginale et recto-vaginale), aux culs de sacs et aux paramètres.

c- Examen sous anesthésie générale

Il est indiqué si l'examen gynécologique est difficile, surtout en cas de patiente obèse ou de difficulté d'apprécier l'extension paramètriale.

C-Diagnostic histologique

1- Frottis cervico-vaginal (FCV)

C'est un examen simple et indolore, qui fait normalement partie de l'examen gynécologique et permet de cercler les lésions pré-néoplasiques. Il consiste à racler des cellules du col utérin, à les colorer et les fixer sur un porte objet en verre et à les faire évaluer par un cytologiste qualifié. Le prélèvement du frottis doit porter sur la totalité de la zone de transformation et donc intéresser l'orifice cervical externe et l'endocol. Il existe actuellement deux techniques de frottis :

- La technique conventionnelle consiste en un étalement de l'échantillon sur une lame, suivi d'une fixation immédiate.
- La technique en couche mince consiste en un prélèvement à l'aide d'une brosse qui est immédiatement rincée dans le flacon qui contient un fixateur permettant le transport de l'échantillon au laboratoire. Le frottis en couche mince est d'un coût plus élevé, mais il permet de faire plusieurs lames et de rechercher l'ADN de l'HPV. Plusieurs auteurs ont montré la supériorité de la technique en couche mince par rapport au frottis conventionnel.

2- Colposcopie

La colposcopie intervient dans un 2ème temps, soit à la suite d'un FCV anormal, soit devant un contexte clinique particulier. Le colposcope permet de localiser le siège, de préciser le degré de la transformation atypique, de diriger les biopsies, et de localiser la JPC. L'examen colposcopique comporte trois étapes :

Examen sans préparation du col utérin avant et après nettoyage avec un coton sec afin d'apprécier le chorion sous-jacent.

Examen après application d'acide acétique à 2%. Les anomalies du revêtement du col utérin apparaissent blanchâtres grâce à la coagulation des protéines.

Examen au lugol (test de Schiller); le lugol se fixe sur le revêtement normal de l'exocol porteur de glycogène et lui donne une couleur brunâtre. Si la JPC est non visible, on recommande de faire une conisation.

3- Biopsie

C'est le seul examen qui confirme le diagnostic. Elle peut être réalisée directement si la lésion est visible ou être dirigée sous colposcopie. La biopsie doit intéresser la ligne de transformation où débute la majorité des lésions précancéreuses du col. Elle doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion préinvasive ou d'une lésion invasive.

4- Conisation

La conisation est une technique chirurgicale qui consiste à l'ablation d'un fragment du col de l'utérus en forme de cône d'où son nom. Elle est réalisée en cas de discordance cyto-histologique, lorsque la ligne de JPC pénètre en endocervical, ou ne peut être suivie en colposcopie.

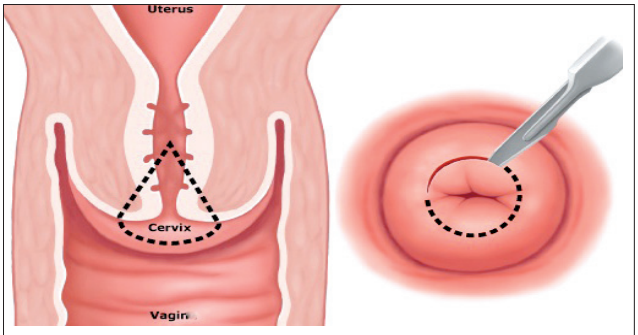


Fig 4 : Conisation.

VI- Bilan d'extension

A- Bilan radiologique

Pour le bilan d'extension locale, régionale et à distance :

1- Tomodensitométrie abdomino-pelvienne (TDM)

Elle permet de préciser les dimensions de la tumeur, l'extension au corps utérin, l'envahissement des ganglions iliaques et lomboaortiques, l'envahissement des organes pelviens, le retentissement sur le haut appareil urinaire, l'état des reins, et la présence ou non de métastases hépatiques. Mais elle a ses limites dans l'appréciation du volume tumoral et son extension paramètriale.

2- Imagerie par résonance magnétique pelvienne (IRM)

Elle permet une excellente appréciation du volume tumoral, de l'extension tumorale locorégionale vers les paramètres (au moins identiques à l'examen clinique sous anesthésie générale), et de

l'envahissement en profondeur vers le corps de l'utérus.

L'IRM a montré sa supériorité par rapport à la TDM pour évaluer le volume tumoral et ses extensions. La précision diagnostique de L'IRM pour la détermination du volume tumoral est de 85 à 95% contre 65% pour l'examen clinique. L'atteinte paramétriale est évaluée avec une fiabilité de 90% contre 72% pour la TDM. La fiabilité de l'IRM dans l'évaluation de l'extension vaginale est de 70 à 100%. Elle possède une excellente spécificité pour l'envahissement ganglionnaire mais sa sensibilité est encore imparfaite. Toutefois, l'IRM différencie mieux les structures vasculaires, les anses digestives et les ovaires. L'anatomie du col s'apprécie au mieux sur une coupe en pondération T2 réalisée dans le plan sagittal, et encore mieux après injection du produit de contraste. On visualise de dedans en dehors :

- Un hyper-signal central correspondant au canal endocervical et au mucus.
- Une zone adjacente en isosignal correspondant à la muqueuse cervicale.
- Une zone en hyposignal franc, correspondant au stroma fibreux.
- Une zone externe en isosignal correspondant au muscle externe qui est en continuité avec le myomètre externe du corps utérin.

3- Radiographie pulmonaire

Elle est effectuée pour la recherche de localisations pulmonaires secondaires, mais elle est peu performante dans la détection des nodules de petites tailles.

4- TDM thoracique

Elle est plus performante dans la détection des nodules de petites tailles qui sont invisibles sur la radiographie pulmonaire. Toutes les études comparatives réalisées entre 1975 et 1990 démontraient une plus grande sensibilité de la TDM dans la détection des nodules pulmonaires à la radiographie standard.

5- Echographie abdomino-pelvienne

Elle est peu performante, car elle surestime le volume tumoral. Elle peut être utile pour détecter une atteinte bénigne des annexes, un retentissement sur l'arbre urinaire, une ascite ou une métastase hépatique.

6- Tomographie par émission de positrons (TEP)

Lors du bilan initial, la TEP-TDM au 18 FDG est l'examen d'imagerie le plus performant. Elle est intéressante notamment pour la détection des adénopathies pelviennes et lomboaortiques, mais qui reste en cours d'évaluation, et qui ne doit en aucun cas retarder la prise en charge thérapeutique. Elle est très supérieure à la TDM et à l'IRM avec une sensibilité à 86% et une spécificité à 94%. Mais elle garde ses limites pour l'extension locale à cause de l'élimination urinaire de 18 Fluoro-désoxy glucose (FDG), le manque de résolution pour les lésions de petites tailles, artefacts de fixation liés aux 150 mouvements des anses grêles pelviennes. Néanmoins, la TEP-TDM est moins performante que l'IRM pour définir les limites de la tumeur primitive et pour en mesurer son volume.

B- Bilan endoscopique

1- Cystoscopie

En cas de suspicion d'envahissement vésical au bilan radiologique, elle permet d'apprécier l'état de la muqueuse vésicale et permet la biopsie des lésions suspectes.

2- Rectoscopie

Elle n'est indiquée que s'il y'a une suspicion d'une atteinte rectale au bilan radiologique et à l'examen clinique. Elle apprécie l'état de la muqueuse rectale et permet la biopsie des lésions suspectes.

C- Curage ganglionnaire diagnostique

Il a un intérêt pronostique et pour l'adaptation des modalités thérapeutiques, mais sa morbidité est non négligeable d'où le développement des approches laparoscopiques puis des techniques du ganglion sentinelle.

D- Marqueurs tumoraux

Ils sont peu utilisés en pratique, ils sont surtout important pour la surveillance post-thérapeutique. En fait, le dosage d'un marqueur appelé Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) pour les carcinomes épidermoides, et du CA-125 pour les adénocarcinomes est recommandé dans le cadre du bilan initial pour obtenir une valeur de référence. Sa variation ultérieure étant l'un des éléments d'appréciation de l'efficacité du traitement et de l'évolution de la maladie pour les formes avancées. Le taux du SCC est augmenté dans 30 à 100% des CCU invasifs; c'est un signe de progression ou de récidive, et il est utile seulement pour le carcinome épidermoide ou le carcinome adénosquameux, mais pas pour l'adénocarcinome.

VII- Classification (TNM, FIGO 7ème édition, 2009)

La classification la plus utilisée fait référence à la classification FIGO (2009) et à la classification TNM – UICC (2009) qui est peu différente.

* Classification FIGO (2009)

- **I : tumeur limité au col.**
  - » IA : micro-invasif pré-clinique :
    - ♦ IA1 : invasion du stroma < 3mm en profondeur et < 7 mm en largeur,
    - ♦ IA2 : invasion du stroma > 3 mm et < 5 mm en profondeur et < 7 mm en largeur.
  - » IB : tumeur limitée au col :
    - ♦ IB1 : lésion < 4 cm.
    - ♦ IB2 : lésion > 4 cm.
- **II : tumeur s'étendant au-delà de l'utérus mais sans atteindre les parois ni le tiers inférieur du vagin** :
  - » IIA : sans envahissement du paramètre :
    - ♦ IIA1 : lésion < 4 cm.
    - ♦ IIA2 : lésion > 4 cm.
  - » IIB : avec envahissement du paramètre.
- **III : tumeur s'étendant jusqu'au, tiers inférieur du vagin, paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou rein muet :**
  - » IIIA : tumeur s'étendant jusqu'au tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi.
  - » IIIB : tumeur s'étendant à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou rein muet.
- **IV : atteinte de la muqueuse vésicale ou rectale ou métastases à distance :**
  - » IVA : atteinte de la muqueuse vésicale ou rectale.
  - » IVB : métastases à distance.

* Classification TNM – UICC (2009)

- **T : Tumeur primitive :**
  - » Tx : tumeur primitive non évaluable.
  - » T0 : tumeur primitive non retrouvée.
  - » Tis : carcinome in-situ.
  - » T1 : tumeur limité au col.
    - ♦ T1A : micro-invasif préclinique :

      T1A1 : invasion du stroma < 3mm en profondeur et < 7 mm en largeur,

      T1A2 : invasion du stroma > 3 mm et < 5 mm en profondeur et < 7 mm en largeur.
    - ♦ T1B : tumeur limitée au col :

      T1B1 : lésion < 4 cm.

      T1B2 : lésion > 4 cm.
  - » T2 : tumeur s'étendant au-delà de l'utérus mais sans atteindre les parois ni le tiers inférieur du vagin :
    - ♦ T2A : sans envahissement du paramètre :

      T2A1 : lésion < 4 cm.

      T2A2 : lésion > 4 cm.
    - ♦ T2B : avec envahissement du paramètre.
  - » T3 : tumeur s'étendant jusqu'au tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi, s'étendant à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou rein muet :
    - ♦ T3A : tumeur s'étendant jusqu'au tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi.
    - ♦ T3B : tumeur s'étendant à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou rein muet.
  - » T4 : atteinte de la muqueuse vésicale ou rectale ou métastases à distance :
    - ♦ T4A : atteinte de la muqueuse vésicale ou rectale.
    - ♦ T4B : métastases à distance.

- **N -Ganglions lymphatiques régionaux :**
  - » Nx Ganglions non évaluables.
  - » N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale.
  - » N1 Métastase ganglionnaire régionale.

- **M- Métastases à distance :**
  - » Mx Métastases non évaluables.
  - » M0 Absence de métastase à distance.
  - » M1 Métastase (s) à distance.

VIII- Bilan préthérapeutique

A-Bilan clinique

- Etat général : le score ECOG, permettant d'évaluer l'état général du patient correspond à : (0 = activité normale, 1 = restriction de l'activité, 2 = patient alité < 50% du temps, 3 = patient alité > 50% du temps)
- Poids, la taille et la surface corporelle.

B- Bilan biologique

1-Fonction rénale

Elle comprend l'urémie, la créatininémie, et la clairance de la créatinine pour juger la faisabilité d'une chimiothérapie.

2- Numération formule sanguine

Elle permet de mesurer le taux d'hémoglobine, le taux des globules blancs, et le taux des plaquettes.

IX- Facteurs pronostiques

A- Cancers micro-infiltrants

1- Profondeur de l'invasion

Le risque de récidive invasive augmente avec la profondeur de l'invasion: 2 fois plus si invasion > 3mm. Le taux de décès augmente avec la profondeur de l'invasion.

2- Emboles tumoraux vasculaires ou lymphatiques

La présence d'embols augmente avec la profondeur de l'invasion. C'est un facteur de mauvais pronostic que certains auteurs le lient au risque de récidive.

B- Cancers infiltrants

1- Stade de la FIGO

Le pronostic est essentiellement lié au stade clinique (FIGO). Le taux de survie ainsi que le taux d'échec pelvien varient significativement quand il s'agit d'un stade avancé.

2- Volume tumoral

Il est important et aussi corrélé au risque de récidive centro-pelvienne et/ou extra-pelvienne après traitement. Il influence également la survie, le taux de survie des patientes présentant des tumeurs de petite taille (< 2,5cm) est de 91%, quel que soit le statut ganglionnaire. Chez les patientes présentant des tumeurs importantes, il est de 70%.

3- Envahissement ganglionnaire

Il a un impact péjoratif sur la survie. Le nombre, le niveau et la bilatéralité des ganglions sont également des facteurs pronostic mais non retrouvés systématiquement.

4- Age

Il a une valeur pronostique discutée. Un âge avant 40 ans est un facteur de mauvais pronostic pour certains auteurs et de bon pronostic pour d'autres.

5- Anémie

L'anémie au cours du traitement par radiothérapie est une des causes de l'échec des traitements par les radiations ionisantes. Ceci peut être expliqué par le fait que l'hypoxie tissulaire est un facteur de radiorésistance et l'anémie aggrave l'hypoxie. Le seuil limite au-dessous duquel le pronostic est moins bon a été identifié à 12-12,5g/dl d'hémoglobine.

6- Type histologique

C'est un facteur pronostique controversé. Les rares tumeurs à petites cellules auraient un pronostic plus sombre.

7- Facteurs pronostiques biologiques

- Marqueurs tumoraux : Taux initial du SCC.
- HPV 18 ou HPV- : mauvais pronostic.
- Radiosensibilité intrinsèque.
- Oxygénation tumorale.
- Expression de l'oncogène C-myc.

X- Traitement

A- But

L'objectif du traitement vise à obtenir le contrôle locorégional en éradiquant la maladie locorégionale, et le contrôle à distance en éradiquant la maladie métastatique, tout en améliorant la survie sans récidive, la survie sans métastase, la survie globale et la qualité de vie des patientes.

B- Moyens thérapeutiques

1- Chirurgie

a- Gestes sur le primitif

a-1- Conisation

Il est le traitement de référence des lésions intra-épithéliales du col utérin. Les conisations peuvent se faire au bistouri froid, au bistouri électrique, au laser ou à l'anse diathermique. La technique consiste à passer à 5 mm au-delà de la lésion exo-cervicale et à obtenir au moins 10 mm du canal endo-cervical.

a-2-Amputation intra-vaginale du col

Elle est soit du col en totalité (des deux parties supra-vaginale et vaginale) ou uniquement de la partie vaginale.

a-3 - Trachélectomie élargie

C'est une exérèse élargie emportant le col de l'utérus, le paramètre, le tiers supérieur du vagin, et la partie supérieure du para-colpos. En pratique, l'objectif de cette intervention est de traiter chirurgicalement de manière conservatrice des malades ayant un cancer invasif du col utérin tout en préservant l'utérus et sa vascularisation et en préservant ainsi leur fertilité.

a-4- Hystérectomie

a-4-1- Par voie abdominale : Il existe 5 types selon la classification de Piver, Rutledge Smith

- Hystérectomie extra-faciale ou Type I : Elle consiste en une simple exérèse cervicale complète, où l'exérèse passe en dehors du fascia utérin, l'uretère est non disséqué, et les ligaments sont sectionnés le plus près de l'utérus.
- Hystérectomie Type II ou Vieux Wertheim (selon Novak) : C'est le Wertheim classique, le premier type d'exérèse réellement élargie, consistant en une section du paramètre puis du paracervix à l'aplomb de l'uretère, et en une colpectomie du 1/3 supérieur du vagin.
- Hystérectomie Type III ou Vrai Wertheim (selon Novak) : Elle consiste à une exérèse large du paramètre le plus près de la paroi pelvienne, et en une colpectomie de la moitié supérieure du vagin.
- Hystérectomie Type IV ou Technique de Magara : C'est une dissection complète de l'uretère jusqu'à la pénétration vésicale, avec une colpectomie de la moitié supérieure du vagin.
- Hystérectomie Type V ou Exentération partielle : Elle correspond soit à une résection urétérale soit à une cystectomie partielle.

En pratique, on admet que les principales hystérectomies élargies sont les types II et III.

a-4-2- Par voie basse

- Intervention de Schauta-Stoeckel : Elle est comparée à l'hystérectomie type II.
- Intervention de Schauta-Amreich : Elle est comparée à l'hystérectomie type III.

a-5- Exentération pelvienne

L'exentération pelvienne peut être antérieure comprenant une cystectomie et une dérivation urinaire, ou postérieure avec résection rectale et rétablissement de la continuité pelvienne.

b- Gestes ganglionnaires

b-1- Lymphadénectomie

- Lymphadénectomie pelvienne :

La lymphadénectomie est habituellement associée à la chirurgie. Son rôle de stadification est reconnu, son rôle thérapeutique ne l'est pas. Elle peut être réalisée par laparotomie, par voie extra-péritonéale ou par coelioscopie. Elle intéresse les collecteurs iliaques externes médiaux (sous-veineux) et inter-iliaques. On doit prélever 8 ganglions (plus ou moins 2) de chaque côté droit et gauche. Elle permet de ne pas méconnaître des patientes avec envahissement ganglionnaire, malgré une imagerie préopératoire négative, et de proposer un traitement adjuvant. La signification pronostique des ganglions envahis (N+) est bien connue et nous allons la discuter dans le chapitre des facteurs pronostiques. La fréquence d'envahissement ganglionnaire augmente avec le volume tumoral et le stade initial de la maladie.

- Lymphadénectomie lombo-aortique :

Le curage ganglionnaire dans ce territoire est plus difficile. Il consiste en l'exérèse d'une moyenne de 11 (plus ou moins 4) ganglions, et intéresse les groupes pré et latéro-caves, pré et latéro-aortiques et inter aortico-caves. Le risque d'une métastase lombo-aortique en l'absence de métastases ganglionnaires pelviennes est faible < 3%.

b-2- Technique du ganglion sentinelle (GS)

Il existe actuellement trois méthodes de détection des GS :

- La méthode colorimétrique est basée sur l'utilisation d'un colorant bleu lymphophile plus ou moins dilué (bleu isosulfan ou bleu patenté).
- La méthode isotopique consiste à utiliser un radio-isotope de type Technétium 99m (Tc99m) .
- La méthode combinée utilise à la fois les deux méthodes.

Les injections du colorant et/ou du radio-isotope se font soit au niveau du col utérin (en péritumoral) ou en péricervical. Lorsque le protocole inclut une injection de Tc99m, cette dernière est effectuée le jour précédant l'intervention chirurgicale, voire le jour même de l'intervention. Deux heures après, des clichés scintigraphiques sont réalisés et répétés toutes les 30 minutes jusqu'à la visualisation du ou

des GS. L'injection du colorant, quant à lui s'effectue au bloc opératoire sous anesthésie générale avant de débuter la chirurgie. Les GS sont détectés avec une sonde et visuellement (pour le bleu) durant l'intervention soit par laparotomie, soit au mieux par laparoscopie. Les ganglions radioactifs sont repérés à l'aide d'une sonde de détection avant la lymphadénectomie.

Après avoir localisé les zones bleutées et/ou radioactives, le péritoine est ouvert en regard. Chaque ganglion radioactif et/ou bleuté est disséqué et extrait séparément de manière protégée. Dans un deuxième temps, une lymphadénectomie pelvienne bilatérale est systématiquement réalisée, associée ou non à une lymphadénectomie para- aortique.

c- Gestes associés

c. 1 - Transposition ovarienne

C'est le déplacement provisoire ou permanent des ovaires dans la cavité abdomino-pelvienne en dehors du champ d'irradiation. Elle est indiquée en cas d'une tumeur malpighienne de moins de 2 cm, de stade localisé, sans envahissement ganglionnaire chez une malade de moins de 40 ans désirant de grossesse. Cette intervention peut également être réalisée par coelioscopie.

c-2 - Reconstruction pelvienne

Lorsqu'une exentération est réalisée, il est souhaitable d'envisager une reconstruction pelvienne au niveau rectale par rétablissement de la continuité digestive par une anastomose colorectale basse en cas d'exentération postérieure; et/ou une dérivation urinaire continente ou non en cas d'exentération antérieure.

c-3 - Reconstruction vaginale

Elle est faite soit par des entéroplasties ou par des lambeaux musculaires.

c-4- Exclusion pelvienne

Dans le but de réduire le volume des anses grêliques irradiées, et de réduire la fréquence des complications radiques, on peut les exclure du champ d'irradiation, soit par un comblement pelvien qui refoule les anses par une prothèse mammaire intra-pelvienne, soit par suspension des anses au-dessus du champ d'irradiation.

d- Coeliochirurgie

La coeliochirurgie est une technique chirurgicale permettant d'intervenir sous endoscopie dans la cavité abdominale. Elle est utilisée depuis 1986 pour la réalisation des lymphadénectomies pelviennes et depuis 1991 pour les lymphadénectomies para-aortiques.

Sa précision dans le bilan pré-thérapeutique s'est récemment accrue par la réalisation systématique d'explorations ilio-para-aortiques extrapéritonéales dans les formes avancées et par les évidements cellulo-ganglionnaires para-cervicaux distaux dans les formes plus précoces.

Au plan thérapeutique, la réalisation d'hystérectomies élargies coelioscopiques ou vaginales est possible et peut constituer désormais, pour les lésions de petite taille, à un stade précoce une alternative thérapeutique avantageuse à la chirurgie classique. Toutefois, l'utilisation de la coeliochirurgie dans la prise en charge des CCU n'est légitime que si les techniques opératoires de base sont parfaitement maîtrisées et intégrées dans des protocoles précis.

e -Complications

e-1- Mortalité des hystérectomies élargies

Elle est surtout due aux complications thromboemboliques. L'amélioration des techniques de chirurgie a permis une diminution considérable de cette mortalité < 1%.

e-2- Morbidité des hystérectomies élargies

- **Complications peropéatoires :**
  - » Hémorragies nécessitant des transfusions.
  - » Plaies urinaires : vésicales et/ou urétérales.
  - » Plaies digestives.
  - » Traumatismes neurologiques : lésion du nerf obturateur.

- **Complications postopératoires :**
  - » Complications thrombo-emboliques : nécessitant un traitement préventif par les anticoagulants.
  - » Complications infectieuses : elles sont représentées essentiellement par les infections urinaires (cystites).
  - » Complications urinaires : fistules urinaires, sténoses urétérales et incontinence urinaire.
  - » Complications digestives : fistules digestives et occlusions.
  - » Complications vasculaires : lymphocèles et lymphoedème des membres inférieurs.

2- Radiothérapie

a- Radiothérapie externe

a-1- Qualité des faisceaux

La radiothérapie externe utilise des photons X de haute énergie (10 à 25MV) des accélérateurs linéaires d'électrons.

L'emploi du télé-cobalt est déconseillé.

a-2- Volumes cibles

- **Volume cible macroscopique (GTV) :**

Il englobe tous les tissus où la tumeur est décelable à partir des données de l'examen clinique, et du bilan radiologique.

Volume cible anatomo-clinique (CTV) :

Il comprend : le volume tumoral macroscopique, le corps utérin, les paramètres en totalité. Il est recommandé d'inclure 2 cm de vagin sain sous l'extension tumorale macroscopique.

Le volume cible ganglionnaire pelvien dépend du statut ganglionnaire :

» En l'absence d'atteinte ganglionnaire, seuls les relais iliaques externes et internes sont inclus dans le CTV.

» Les aires iliaques primitives sont irradiées en cas d'atteinte des ganglions iliaques externes et/ou internes. En pratique, elles seront très souvent incluses dans les volumes irradiés.

» Le volume ganglionnaire lombo-aortique est inclus dans le CTV en cas d'extension macroscopique dans ce territoire.

- **Volume cible prévisionnel (PTV) :**

Il est défini par une estimation de l'amplitude des mouvements potentiels de l'utérus et des erreurs de repositionnement de la patiente lors du traitement. La marge « raisonnable» habituellement appliquée autour du CTV est de 10 mm, en sachant que, dans les cas les plus défavorables selon les mouvements de l'utérus, elle devrait atteindre jusqu'à 20 mm. Les systèmes de contention ont été étudiés et semblent améliorer la qualité du repositionnement lors des irradiations pelviennes. L'importance de la réplétion des organes à risque vessie et rectum est également à prendre en compte lors de la définition du volume PTV. La technique de radiothérapie guidée par l'imagerie tridimensionnelle a un intérêt majeur pour le choix des marges PTV lors de l'irradiation du pelvis.

- **Organes à risque (OAR) :**

Les recommandations de contourage de chaque organe sont les suivantes :

Rectum : Le rectum peut être délimité comme un organe plein ou un organe creux. Deux limites de contourage sont généralement préconisées : du canal anal à la jonction rectosigmoïdienne, ou bien 2 cm en dessous et au-dessus du volume cible anatomoclinique.

Vessie : La vessie doit être contourée dans tous les contextes d'irradiation pelvienne. Sa délinéation est facilitée lorsque la vessie est pleine.

Intestin grêle : L'ensemble de la cavité intestinale doit être contourée, plutôt que les anses intestinales séparées (gain de temps, gain de reproductibilité).

Têtes fémorales : Le contourage à partir de coupes transverses scanographiques est généralement facile à réaliser. Il commence depuis les sommets des têtes fémorales jusqu'au petit trochanter.

Ovaires : Le contourage via tomodensitométrie dosimétrique des ovaires est extrêmement intéressant en cas de transposition ovarienne pour évaluer la dose reçue par les ovaires transposés. Au moment de la transposition chirurgicale, il est possible de placer un matériel de repérage qui sera utile à l'oncologue radiothérapeute pour le repérage de l'ovaire.

a-3- Positionnement

La patiente est en général installée en décubitus dorsal, bien alignée par les lasers, mains croisées sur la poitrine, avec cale-pied et billot sous les genoux. La vessie doit être pleine (pas de miction dans l'heure précédent l'acquisition) et le rectum doit être vidé juste avant l'examen afin de les épargner. En cas de radiothérapie conformationnelle, une injection de produit de contraste est souhaitable (si la fonction rénale le permet), de même qu'une opacification digestive avec un faible volume d'eau. Cette simulation doit être la plus confortable et la plus reproductible possible pour avoir la même position lors du traitement. Certaines équipes optent pour un traitement en procubitus, le ventre étant comprimé sur une plaque de positionnement (Belly board) afin de repousser les anses grêles vers le haut.

a. 4- Techniques de traitement

a. 4. 1- Radiothérapie conventionnelle bidimensionnelle

- **Acquisition par radiographie standard :**

Après positionnement de la patiente, l'acquisition se faisait classiquement par la réalisation de clichés radiologiques standards orthogonaux du bassin afin de délimiter les faisceaux d'irradiation et de dessiner les caches. Ce moyen d'acquisition est actuellement abandonné dans plusieurs centres.

Les limites des faisceaux et la position des caches sont définies d'après les clichés radiologiques à partir des repères osseux. Les organes à risque sont protégés par des caches personnalisés plombés.

- **Technique à 4 faisceaux « en boite ou technique en DSA» :**

L'utilisation de 4 faisceaux, deux antéropostérieurs orthogonaux opposés et deux latéraux, permet de réduire le volume du grêle, du rectum, de la vessie et du côlon irradiés.

*** Limites des champs d'irradiation :**

Limite supérieure :

Elle correspond à l'interligne L5-S1 en cas de formes limitées sans envahissement ganglionnaire, interligne L4-L5 en cas de forme plus évoluées et/ou avec envahissement ganglionnaire pelvien, et interligne D12-L1 en cas d'irradiation ganglionnaire lombo-aortique.

Limite inférieure :

Elle dépend de l'extension de la lésion généralement 2 cm en dessous de l'extension au niveau du vagin.

Latéralement :

Environ 2 cm en dehors du détroit supérieur, elle doit couvrir dans tous les cas la projection des aires ganglionnaires pelviens.

En avant :

Bord antérieur de la symphyse pubienne.

En arrière :

En fonction de la clinique et du bilan radiologique, généralement à mi-rectum.

*** Caches :**

Elles sont dessinées sur les clichés radiologiques; pour réduire l'irradiation des organes à risque : deux caches dans les angles supérieurs du champ pour cacher le grêle; deux dans les angles inférieurs du champ pour cacher les têtes fémorales. Pour les champs latéraux on utilise des caches dans la partie supéro-antérieure des faisceaux pour protéger l'intestin grêle.

a. 4. 2 - Radiothérapie conformationnelle

- **Acquisition scanographique :**

En cas de radiothérapie conformationnelle, l'acquisition repose sur la scannographie afin de réaliser un traitement avec simulation virtuelle. L'acquisition scanographique est réalisée en coupes jointives de 2,5 à 5 mm dont la hauteur sera fonction des volumes à traiter. La limite supérieure dépend du traitement de la région lombo-aortique ou non et la limite inférieure devra descendre jusqu'au petit trochanter. En cas de distension rectale, la scannographie doit être répétée.

- **Transfert des données sur une console de contourage :**

Les images scannographiques prises lors de la simulation virtuelle sont récupérées sur le TPS (Treatment Planning System) où on doit déterminer les volumes cibles et critiques et choisir la balistique de traitement la plus adéquate.

- **Détermination des volumes cibles :**

Le contourage des volumes cibles déjà décrits et des organes à risque est fait sur chaque coupe scannographique. Le volume cible prévisionnel et la position des lames sont ensuite générés automatiquement autour du CTV par les logiciels de dosimétrie avec une marge adaptée.

a. 4. 3- Dosimétrie

- **Mise en place des faisceaux d'irradiation.**
- **Doses prescrites aux points ICRU, étalement et fractionnement :**

Il est habituellement délivré de 45 à 50,4 Gy au point ICRU (point d'intersection des quatre faisceaux ou à mi-épaisseur en cas de deux faisceaux), dans le pelvis (tumeur et aires ganglionnaires).

Un complément de 15 à 20 Gy est alors délivré dans le CTV à risque intermédiaire par curiethérapie utérovaginale.

Selon la contribution de la curiethérapie, un complément d'irradiation de 15 à 20 Gy peut être délivré dans les paramètres et les ganglions envahis.

Le fractionnement est classiquement de 1,8 à 2 Gy par séance et de cinq séances par semaine. À noter que l'étalement total du traitement ne doit pas excéder plus de 55 jours, et que la curiethérapie doit donc être réalisée le plus tôt possible, lorsqu'elle est indiquée, après la radiothérapie externe.

En cas de radiothérapie palliative (antalgique, hémostatique ou décompressive), la dose est de 30 Gy en 10 fractions ou de 20 Gy en 5 fractions.

- **Organes à risque et contraintes de doses :**

*** Rectum :**

- La dose de 74 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 5% du volume rectal : V 74 ≤ 5%.
- La dose de 70 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 25% du volume rectal : V 70 ≤ 25%.
- La dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume rectal : V 60 ≤ 50%.

*** Vessie :**

-La dose de 70Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 25% du volume vésical : V 70 ≤ 25%. -La dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume vésical : V 60 ≤ 50%. -La dose de 45 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 35% du volume vésical :V 45< 35%.

*** Intestin grêle :**

L'analyse de la littérature recommande de prendre en compte comme contrainte le volume d'intestin grêle recevant 30 et 50 Gy (seuils de 35 à 300 cm3 en fonction de la dose considérée). Sur un grand volume, il est recommandé de ne pas dépasser 40 Gy.

*** Têtes fémorales :**

La dose de 50 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 10% du volume : V50 ≤10%.

*** Ovaires :**

La dose ovarienne effective entraînant une ménopause précoce varie avec l'âge : en effet, la radiosensibilité ovarienne augmente linéairement avec l'âge : il suffisait 1,5 Gy en dose effective aux ovaires pour réaliser une ménopause à 40 ans, alors qu'il fallait 10 Gy en période pré-pubertaire.

- **Représentation graphique des doses :**

D'après les recommandations du rapport 62 de l'ICRU, la distribution de dose est acceptable si tout point du volume cible reçoit une dose comprise entre 95 et 107% de la dose prescrite.

Calculer et tracer la distribution de dose résultante par TPS (isodose 95% et 107% de la dose prescrite), au minimum dans trois plans orthogonaux principaux.

Calculer des histogrammes dose-volume (HDV).

- **Validation du plan de traitement :**

Elle est conjointe par l'oncologue radiothérapeute et le radio-physicien. Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres.

b- Curiethérapie

La curiethérapie cervico-vaginale a un rôle important dans le traitement du CCU. Elle a pour but de stériliser la maladie microscopique au niveau du col, du tiers supérieur du vagin et des paramètres proximaux. Elle permet de délivrer des doses qu'on ne peut jamais atteindre avec la radiothérapie externe. Le taux de survie en rémission complète est significativement amélioré par l'utilisation systématique d'une curiethérapie utéro-vaginale après une irradiation externe pelvienne.

L'anatomie vaginale et utérine constitue une situation idéale pour la mise en place in situ des sources radioactives. La curiethérapie peut être délivrée seule avant ou après la chirurgie ou en association avec la radiothérapie externe.

b. 1- Application

- **Curiethérapie endocavitaire :**

Dans ce type de curiethérapie, les sources radioactives sont placées au contact de la tumeur.

Les techniques de curiethérapie endocavitaire sont variables en fonction des équipes. Certaines utilisent des systèmes standardisés (applicateurs de Fletcher, Delouche et Ring de Stockholm) et d'autres des applicateurs adaptés à l'anatomie de chaque patiente par le système de moulage cervico-vaginal (applicateurs moulés de Chassagne et pierquin).

Le vecteur intra-utérin est en général une sonde rigide courbe permettant de corriger les rétroversions et les latéroversions de l'utérus. Le vecteur vaginal peut être un colpostat comprenant deux petits cylindres appelés ovoïdes, le moulage du vagin avec les tubes permettant l'insertion des sources radioactives. Les tubes sont implantés au bloc opératoire sous anesthésie. Une sonde urinaire gonflée avec de produit radio-opaque. Des grains d'argent sont implantés dans la lèvre antérieure et la lèvre postérieure du col utérin. Après le repérage de l'orifice cervical, une dilatation progressive est effectuée permettant la mise en place du vecteur intra-utérin. Puis les sources y sont chargées après le contrôle radiologique de l'application et la dosimétrie. Le chargement des sources de

rayonnement peut être manuel ou automatisé par un projecteur de sources.

- **Curiethérapie interstitielle : rarement utilisée en pratique**

Certaines extensions tumorales peuvent être difficilement incluses dans un volume de curiethérapie endocavitaire. C'est le cas d'extensions paramétriales ou para-vaginales massives d'un CCU. Le recours à une curiethérapie interstitielle peut alors être nécessaire. Dans ce cas, les sources sont placées à l'intérieur de la tumeur. Les vecteurs sont des aiguilles dont une extrémité est obturée et émoussée. Elles sont implantées dans le vagin, les tissus paravaginaux et les paramètres. La disposition des sources obéit à un système prévisionnel, tel que le système de Paris (équidistance et parallélisme des aiguilles). L'équidistance des aiguilles, leur parallélisme, et leur immobilisation sont assurés par une plaque périnéale.

b. 2- Sources radioactives

Les plus utilisées sont le Césium 137 (période de demi-vie 30,18 ans) et Iridium 192 (période de demi-vie de 74 jours). Les sources doivent être suffisamment miniaturisées pour autoriser leur chargement différé.

b. 3- Débit de dose

b. 3. 1- Curiethérapie à bas débit de dose < 2Gy/h

Historiquement, la curiethérapie utérovaginale était délivrée à bas débit de dose continu avec un débit moyen de 0. 5Gy/h. Cette technique repose sur la mise en place de train de sources fixes. Il s'agit d'une irradiation continue, dans le cadre d'une hospitalisation dans une chambre à parois protegées.

b. 3. 2- Curiethérapie à haut débit de dose < 2Gy/h

Le traitement est fractionné, ne nécessite pas d'hospitalisation, mais un projecteur de sources radioactives. La curiethérapie HDR a plusieurs avantages :

- Temps d'application court (5-10 mn) et donc évite les complications de l'alitement prolongé
- Permet de traiter plusieurs malades dans peu de temps.
- Radioprotection.
- Stabilité anatomique au cours du traitement et stabilité de l'applicateur.
- Possibilité d'optimisation de la distribution de la dose.
- Traitement en ambulatoire.

b. 4- Dose

Selon les recommandations de l'ICRU 38, il faut délivrer une dose standard de 60 Gy lorsque la curiethérapie est exclusive préopératoire ou de compléter la dose à 60 Gy lorsque la curiethérapie est associée à une radiothérapie externe (dose de 15 Gy après une irradiation externe ayant délivrée 45 Gy.

En curiethérapie de haut débit de dose : en cas de tumeurs de petite taille, 6 fractions de 7 Gy sont délivrées avec une prescription effectuée au point A en complément d'une irradiation externe à la dose de 25 Gy.

Dans les tumeurs plus évoluées, 4 séances de 7 Gy sont effectuées en complément d'une irradiation externe à la dose de 45 Gy.

Les équivalences de doses tiennent compte des données du rapport α/β, généralement de 10 pour la tumeur et de 3 pour les organes critiques.

b. 5- Dosimétrie

- **Dosimétrie classique :**

La dosimétrie était réalisée à partir de l'examen clinique et des clichés orthogonaux (dosimétrie bidimensionnelle). Elle permet une distribution de dose à partir du repérage de la position des sources dans l'espace; Des doses élevées sont délivrées au volume cible puis les doses diminuent rapidement en s'éloignant des sources.

Pendant longtemps le point de prescription a été le classique point A. Ce point correspondant au croisement des vaisseaux utérins avec l'urètre situé à 2 cm au dessus de l'orifice cervical et 2 cm en dehors du canal cervical; Le point B situé à 3 cm en dehors du point A (système de Manchester).

- **Dosimétrie tridimensionnelle :**

Le développement de l'imagerie couplée à la dosimétrie tridimensionnelle a contribué à l'amélioration de la connaissance des volumes tumoraux et des organes à risque. Cette connaissance a permit, grâce au groupe européen de curiethérapie–European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO), a la définition de volumes d'intérêt dénommés volume cible anatomoclinique à haut risque (CTV-HR) et volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire (CTV-IR). Ces volumes sont largement utilisés en pratique de curiethérapie gynécologique et servent de base à la dosimétrie tridimensionnelle guidée par l'image. Outre des définitions volumétriques et anatomiques, les recommandations du GEC-ESTRO ont porté sur les doses à délivrer dans les deux volumes cibles anatomo-cliniques : dose d'au moins 60 Gy dans le CTV-IR et d'au moins 80 Gy dans le CTV-HR.

c- Complications

c. 1- Complications aiguës au cours de la RTE

Il s'agit principalement d'effets secondaires digestifs, urinaires et cutanéo-muqueux.

- Digestives : Diarrhées (environ 60%), ténesme rectal et douleurs pelviennes.
- Urinaires : Cystalgies (environ 25 à 30%), brûlures mictionnelles et pollakiurie.
- Cutanées et muqueuses : Epithélite et mucite prédominant au niveau vulvo-vaginal, de la marge anale, du pli inter-fessier et des régions inguinales.

c. 2- Complications tardives

Elles sont rarement décrites ou mal évaluées mais son taux varie entre 10 et 15%.

- Digestives : Grêle radique avec un délai d'apparition de 6 mois à 2 ans et/ou une rectocolite radique avec un délai d'apparition allant de 6 à 30 mois.
- Urinaires :Cystite radique apparaît généralement après 2 ans : saignements, cystalgies, incontinence.
- Vaginales : Saignement vaginal, sécheresse, sténose.
- Vasculaires : Lymphoedème, lymphocèle.

3- Associations radio-chirurgicales

Les associations radio-chirurgicales regroupent essentiellement les séquences curiethérapie-chirurgie, irradiation externe-curiethérapie-chirurgie et chirurgie-irradiation externe.

Les deux premières sont généralement des stratégies planifiées alors que l'irradiation postopératoire n'est délivrée qu'en cas de risque de rechutes.

4- Chimiothérapie(CTE)

a- Chimiothérapie en phase métastatique

a. 1- Monochimiothérapie

Plus de 38 drogues ont été testées et sont actifs dans le CCU:

- Ifosofamide, Chlorambucil, Vindésine, Cisplatine, 5-Fluorouracil, Méthotréxate, Doxorubicine, Irinotécan, Paclitaxel, Topotecan, Vinorelbine, et Gemcitabine.
- Le CDDP (Cisplatine) est la drogue majeure qui a donné le plus de réponse objective.

a. 2- En polychimiothérapie

De nombreuses associations de drogues ont été évaluées, les associations à base de CDDP sont supérieures aux associations sans CDDP. Plusieurs associations à base de CDDP ont été comparées au CDDP seule. L'association CDDP-Topotecan est la première association qui a montré un bénéfice en survie globale (SG).

Plus tard, 4 associations ont été comparées : Paclitaxel-CDDP virsus Topotecan-CDDP virsus Vinorelbine-CDDP virsus Gemcitabine-CDDP. Les résultats finaux de cet essai phase III ont été publiés récemment, et ont été en faveur de l'association Paclitaxel-CDDP avec un profil de toxicité meilleure.

b- Chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante

En 1996, La conférence de consensus sur le CCU concluait à une absence de bénéfice en faveur de l'adjonction d'une CTE au traitement standard :

b. 1- CTE néo-adjuvante

Les essais randomisés de la CTE néo-adjuvante (8 essais randomisés) n'ont pas montré de bénéfice malgré les résultats immédiats souvent positifs, en raison de l'augmentation des décès iatrogènes par majoration des effets secondaires.

b. 2- CTE adjuvante

Il y a peu d'études disponibles, dont une seule randomisée négative ce qui ne permet pas de la recommander même pour les patients avec envahissement ganglionnaire.

c - Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie (RCC)

c. 1-Rationnel

Administration simultanée :

- Effet radiosensbilisant par supra additivité (CDDP, 5FU, taxanes ...).
- Effet précoce sur les micrométastases par coopération spatiale.
- Intérêt démontré dans d'autres cancers (voies aérodigestifs supérieurs, canal anal).

Synergie des drogues et des rayons :

- Moléculaire : le CDDP a un effet sur l'inhibition de la réparation des lésions.
- Cellulaire : Les Taxanes qui donnent un blocage en phases « G2-M » radiosensible, L'Hydroxyurée : effet sur phase « S » radiorésistance.
- Tissulaire : réoxygénation.

Plusieurs essais de phase II ont montré l'action synergique de la RCC et qui ont été à la base de 6 essais randomisés dont cinq essais comportent une CTE à base de CDDP. Ils ont été publiés en 1999.

c. 2 - Etudes randomisées

Elles sont en nombre de 5 qui ont montré un bénéfice de la radio-chimiothérapie en SG, en SSP et en contrôle local. En revanche, ce bénéfice était minime pour les tumeurs de moins de deux centimètres ou en cas d'atteinte d'un seul ganglion. Le rôle de la RCC dans les petites tumeurs, traitées initialement par chirurgie, reste à vérifier.

c. 3 - Méta-analyses

Méta-analyse de Green JA 2001 réactualisée en 2005 :

- **Matériels :**

Cette méta-analyse inclus 4. 921 malades à partir de 24 essais randomisés comparant une RCC versus une RTE seule.

- **Résultats :**
- Un bénéfice absolu en SSR de 16%.
- Un bénéfice absolu en SG de 12%.
- Une augmentation du contrôle local.
- Une diminution significative du taux de dissémination métastatique.
- Les résultats sont significativement positifs en survie en faveur d'une chimiothérapie à base de cisplatine.
- Une augmentation de la toxicité de grades 3 et 4.

Méta-analyse du groupe Chemo-radiotherapy in Cervical Cancer, publiée en 2009 :

Elle a analysé les données individuelles de 3. 452 patientes incluses dans 15 essais randomisés. Cette méta-analyse a confirmé le bénéfice significatif en survie en faveur de la RCC. Le risque relatif de décès était de 0,8 (IC 95%, 0. 71-0. 91, p=0. 0006), se traduisant par une diminution du risque de décès de 20% et par un bénéfice absolu en survie à cinq ans de 6% (60-66%). Le bénéfice en survie sans maladie à cinq ans est de 8% (50-58%), en survie sans maladie locorégionale à cinq ans est de 9%. La survie sans dissémination métastatique a été aussi améliorée de 7%. Ce bénéfice en survie de la RCC diminue en fonction du stade tumoral et il n'est que de 3% lorsque le cancer est de stade III ou IVA.

En conclusion, la RCC utilisant une CT à base de CDDP améliore significativement la SSR et la SG dans les stades IB, IIA, IIB de mauvais pronostic (N+ pelvien, T supérieure à 4cm, et/ou envahissement microscopique des paramètres), et moins significativement dans les stades III et IV.

La RCC est devenue un standard thérapeutique pour les stades localisés et localement avancés. La toxicité de la RCC est essentiellement hématologique et digestive; elle est supérieure à la toxicité de la RTE seule. Une administration hebdomadaire de 40 mg/m² de CCDP semble être le schéma le plus adéquat.

d- Perspectives d'avenir

- Au congrès annuel de l'ASCO déroulé en 2009, des résultats identiques ont été présentés, avec une différence importante en faveur d'une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine-cisplatine précédée d'une RCC (cisplatine et gemcitabine) par rapport à une RCC classique (sels de platine seule). Cependant, dans cette étude, il est difficile de faire la part entre l'effet propre de l'association de la gemcitabine plus le cisplatine concomitante à la radiothérapie et celui de la chimiothérapie adjuvante. Dans la méta-analyse, les toxicités aiguës sont essentiellement hématologiques et gastro-intestinales sévères, surtout avec le platine comme radiosensibilisant. La gemcitabine à faible dose est très radio-sensibilisante (100 mg/m² par semaine), et doit être évaluée dans d'autres essais cliniques, avec ou sans cisplatine afin de confirmer les résultats présentés au congrès de l'ASCO 2009.
- De même, l'association paclitaxel plus cisplatine est intéressante et peut augmenter l'efficacité de la RCC. Ces nouvelles combinaisons doivent être comparées dans des essais de phase III au standard cisplatine-radiothérapie concomitante avant de changer nos pratiques.
- Parmi les thérapies ciblées, la voie la plus étudiée est celle de l'apoptose, et notamment la voie de la cyclo-oxygénase-2 (cox-2). Plusieurs études de phase II ont été publiées avec des résultats encourageants avec le célécoxib mais au dépend d'une toxicité hématologique et digestive importante.
- Une autre voie intéressante est celle du récepteur à l'epidermal growth factor (EGFR) avec des résultats pré-cliniques mettant en évidence une synergie des inhibiteurs de l'EGFR

en agissant sur le cycle cellulaire (en G1) au niveau de l'apoptose et de la réparation de l'ADN.

e-Toxicités

- Hématologiques : neutropénie, anémie et thrombopénie.
- Digestives : anorexie, nausées, vomissements et diarrhées.
- Rénale: c'est une toxicité qui est propre au CDDP (nécessite une bonne hydratation).

C- Indications thérapeutiques

On considère actuellement que la chirurgie première, l'association radio-chirurgicale et l'irradiation exclusive sont équivalentes pour le traitement des cancers de stades précoces de bon pronostic, alors que la RCC est devenue un standard pour les cancers de stades précoces de mauvais pronostic. Son impact paraît moindre pour les cancers localement avancés.

L'objectif du clinicien sera toujours d'optimiser la séquence thérapeutique sans engendrer une morbidité excessive inutile qui dégraderait fortement la qualité de vie des patientes. L'étroite collaboration entre le radiothérapeute, le chirurgien et le chimiothérapeute est indispensable à cette réussite.

1-Prise en charge des néoplasies cervicales intraépithéliales « Recommandations de l'ANAES Actualisation 2002 »

a- Lésions de bas grade (CIN1)

En cas de Discordance entre un des éléments diagnostic (FCV, colposcopie, biopsie) et si le FCV et/ou la colposcopie sont en faveur d'une lésion plus sévère, il faut faire une conisation pour certitude du diagnostic histologique.

En cas d'éléments diagnostic concordants et si JPC totalement visible, la décision thérapeutique à prendre avec la patiente qui est informée des avantages et des inconvénients des options thérapeutiques qui sont :

- Un traitement immédiat par une destruction en utilisant la vaporisation au laser.
- Une surveillance qui consiste en un FCV et une colposcopie à 6 mois éventuellement avec une biopsie, trois situations sont alors possibles :
  - » Si disparition des lésions : contrôle cyto-colposcopique à 1 an.
  - » Si aggravation d'un ou de plusieurs éléments du trépied diagnostic: exérèse.

Si persistance des anomalies sans aggravation des éléments du trépied diagnostic : surveillance avec contrôle cyto-colpo-histologique tous les 6 mois pendant un an supplémentaire avec les mêmes options; après 18 mois de persistance des anomalies, une destruction ou une exérèse peuvent être proposées.

La surveillance postopératoire est indispensable dans tous les cas.

b- Lésions de haut grade (CIN2, CIN3)

L'examen colposcopique est indispensable pour le choix de la méthode, il doit préciser le siège, la taille de la lésion et l'importance de la zone de transformation.

Le choix de la méthode thérapeutique doit prendre en compte le désir de grossesse de la patiente et sa compliance pour la surveillance post-thérapeutique.

Les méthodes de résection : la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible mais avec des limites saines.

Les méthodes de destruction (vaporisation au laser ou cryothérapie) : peuvent être proposées à une femme désirant une grossesse et qui accepte un suivi régulier si les conditions suivantes sont respectées :

- Lésions de petite taille,
- De siège uniquement exocervicale
- Totalement visibles à la colposcopie.

2- Stades IA1, IA2 : La chirurgie est le traitement standard

En général, le risque d'envahissement ganglionnaire en cas de carcinome micro-invasif est très faible. Les patientes ayant le risque de récidive le plus important sont celles avec présence d'emboles lympho-vasculaires.

a- Stade IA1

Le traitement standard consiste à une conisation, trachélectomie chez les jeunes patientes et une hystérectomie simple (en accord avec la patiente). En cas d'emboles vasculaires, le curage ganglionnaire est recommandé :

- En cas de présence de 2 facteurs de risque intermédiaire de récidive comme l'atteinte de plus qu'un 1/3 de l'épaisseur stromale du col utérin, taille tumorale plus de 4 cm, ou présence

d'emboles vasculaires, il faut faire une RTH postopératoire.

- En cas de présence de facteurs de haut risque comme : la positivité des marges, l'atteinte microscopique des paramètres, ou l'atteinte ganglionnaire, le standard est de faire une RCC complémentaire.

b- Stade IA2

L'incidence de l'envahissement lympho-vasculaire et des ganglions métastatiques augmentent avec la profondeur d'invasion. Les patientes avec un stade IA2 ont un risque de métastases ganglionnaires approximativement de 7% et d'envahissement lympho-vasculaire de 33%. De ce fait, ces patientes peuvent être traitées par une hystérectomie radicale, une hystérectomie radicale modifiée avec lymphadénectomie pelvienne ou une radiothérapie. Une trachélectomie élargie vaginale avec une lymphadénectomie coelioscopique peut être une option lorsqu'une préservation de la fertilité est désirée. Dans tous les cas, si un traitement conservateur a été entrepris, la surveillance rapprochée est indispensable, et il est conseillé de compléter l'hystérectomie lorsque les grossesses désirées ont été obtenues.

3- Stade IB1

Il n'y a pas de standard de prise en charge dans les carcinomes de stade IB1. Plusieurs options ayant montré une efficacité équivalente mais différent par leur morbidité : chirurgie, radiothérapie et curiethérapie ou l'association radio-chirurgie.

- Le traitement chirurgical standard du stade IB1 consiste en une hystérectomie élargie avec curage ganglionnaire bilatéral. Chez les jeunes patientes on peut proposer une chirurgie conservatrice consistant à une trachélectomie radicale, mais à condition qu'elles présentent de bons pronostics : une taille tumorale < à 20mm, sans emboles vasculaires, et sans atteinte ganglionnaire.
- La radiothérapie exclusive pour les stades I permet des taux de guérison équivalents à ceux de l'hystérectomie radicale. Il s'agit d'une radiothérapie externe et d'une curiethérapie endocavitaire.
- Les protocoles spécifiques de combinaisons radio-chirurgicales varient considérablement. Les décisions thérapeutiques pour chaque patiente prennent en compte de multiples facteurs comme l'âge, l'état général, les caractéristiques de chaque tumeur afin d'optimiser les traitements en minimisant les effets secondaires.

En cas de chirurgie première, cette dernière doit être suivie d'une radiothérapie ou radio-chimiothérapie en cas de facteurs de mauvais pronostic (facteurs de risque intermédiaire et facteurs de haut risque de récidive). Toutefois, près de 80% de ces patientes auront des facteurs péjoratifs après chirurgie et auront une indication à une radiothérapie. Cette attitude donne lieu à de nombreuses controverses du fait de la morbidité importante qui est associée à la séquence chirurgie radicale et radiothérapie.

L'association curiethérapie-chirurgie (curiethérapie première suivie d'une chirurgie 6 à 8 semaines plus tard), permet d'optimiser le contrôle local et de réduire ainsi le risque de récidive. De plus, la morbidité de la chirurgie n'est pas accrue par la réalisation d'une curiethérapie première. Néanmoins, il n'y a aucune étude de phase III démontrant de manière formelle la supériorité de la combinaison curiethérapie-chirurgie à la chirurgie.

4- Stades IB2, IVA

Le traitement chirurgical exclusif dans ces stades n'est pas indiqué. En effet, les résultats de plusieurs essais cliniques randomisés, la RCC est devenue le traitement standard des cancers du col localement avancé. Cette modalité thérapeutique est supérieure à la RTH seule en contrôle local, survie sans maladie et survie globale. Ce bénéfice est retrouvé aussi bien au niveau local qu'à distance. Les toxicités hématologique et gastro-intestinale sont significativement majorées, mais les effets secondaires sont généralement de courte durée et bien traités médicalement. Le staging ganglionnaire par voie coelioscopique dans les cancers localement avancés avant RCC est encore controversé, même si beaucoup d'équipes le réalisent en routine.

Concernant la chirurgie pelvienne après la RCC peu d'études ont été publiées jusqu'à aujourd'hui. Les taux de complications sont importants dans toutes les séries (entre 15 et 46%). La plupart des complications (urologiques ou intestinales) sont de grade 2 ou 3. Dans la littérature, les taux de maladie résiduelle après RCC varient entre 52 et 76% et sont corrélés à la survie. Ces résultats suggèrent une éventuelle place de la chirurgie après la RCC.

5- Stades IVB

Les taux de survie sont seulement de 20% à 2 ans. La chimiothérapie à base de CDDP a un bénéfice potentiel. Une étude de phase III a comparé le CDDP versus CDDP-Paclitaxel, le protocole combiné améliore la réponse objective et la survie sans progression au pris d'une toxicité hématologique supérieure. Une deuxième étude de phase III a comparé le CDDP versus CDDP-Topotecan,

l'association a montré un bénéfice en survie par rapport au CDDP.

L'irradiation palliative à visée hémostatique, antalgique ou décompressive.

Une chirurgie d'exérèse peut être parfois proposée comme parfois une lobectomie en cas de métastase pulmonaire unique.

6- Récidives

Plus de 90% des récidives surviennent les deux premières années qui suivent la fin du traitement et se localisent surtout au niveau centro-pelvien. Les récidives vaginales sont traitées par colpectomie subtotale. Les femmes qui n'ont pas été irradiées peuvent avoir une curiethérapie. Les patientes présentant une récidive après irradiation peuvent être traitées par une chimiothérapie ou une chirurgie, et seulement 5% survivront à 5 ans.

Les récidives pelviennes après hystérectomie radicale peuvent être traitées par radiothérapie à condition que celle-ci n'ait pas été effectuée lors du traitement initial. Dans le cas contraire, une pelvectomie incluant une cystectomie, une résection rectale et/ou du vagin, peut être réalisée dans des centres spécialisés. Néanmoins, seulement 50% des patientes avec ganglions indemnes et marges saines survivent à 5 ans.

Les rechutes métastatiques sont traitées par une CTE palliative ou de préférence les inclurent dans des essais thérapeutiques. La radiothérapie peut être une modalité du traitement des métastases à distance.

XI- Evolution

A-Récidives locorégionales

Les récidives peuvent être pelviennes ou vaginales. Ces dernières se manifestent surtout par des leucorrhées ou des saignements vaginaux. L'examen clinique permet de mettre en évidence la reprise évolutive du processus néoplasique au niveau du vagin. La confirmation diagnostique est apportée par la biopsie. Le diagnostic des récidives pelviennes est facile lorsque la récidive atteint le vagin ou lorsqu'il existe un envahissement vésical ou rectal ou encore une compression urétérale, vasculaire ou nerveuse. Par contre, dans le cas d'une induration pelvienne, il est difficile par le seul examen clinique de faire la part entre une réaction fibreuse post radique et une véritable infiltration néoplasique, d'où l'intérêt de l'imagerie mais seul l'examen histologique confirme la récidive.

B-Récidives métastatiques

Les métastases peuvent être ganglionnaires ou viscérales. Au niveau des ganglions, il faut particulièrement rechercher les métastases lombo-aortiques dont la détection indique un curage ganglionnaire dans les stades IB et IIA, et une irradiation lombo-aortique. Le taux d'envahissement ganglionnaire lombo-aortique varie de 8% pour les stades IB à 30% pour les stades III. Les métastases viscérales intéressent le poumon, l'os, le péritoine, le tube digestif et plus rarement le foie, et le cerveau (Tableau n). La dissémination métastatique varie selon les séries de 12% à 27%, est plus fréquente dans les stades avancés et en cas d'envahissement ganglionnaire.

XII- Surveillance

A- But

Evaluer les résultats à long terme d'une stratégie thérapeutique.

Le diagnostic et la prise en charge des recidives et des complications.

B- Moyens

Interrogatoire.

Examen clinique minutieux et régulier.

Radiographie de poumon, Echographie abdominale, TDM abdomino-pelvienne : en fonction des signes d'appel

Marqueurs tumoraux: peu utilisés en pratique courante (SCC).

C- Rythme

Une fois tous les 3 à 4 mois, les 2 premières années.

Une fois tous les 6 mois, les 3 années qui suivent.

Une fois tous les ans après 5 ans.

Conclusion

Le CCU est un problème important de santé publique, surtout dans les pays en développement où il constitue la cause majeure de décès dus au cancer. Au Maroc, il demeure fréquent et vient au 2ème rang

des cancers chez la femme après le cancer du sein. Le type histologique prédominant est le carcinome épidermoide. Malgré les efforts de dépistage, la proportion des formes localement avancés reste prédominante et représente près de 80% des cas.

Le traitement optimal dépend du stade clinique, du volume tumoral et de l'atteinte ganglionnaire. La surveillance post-thérapeutique est indispensable pour évaluer l'efficacité du traitement et de dépister une éventuelle récidive.

Références

1- FERLAY J. , SHIN HR. , BRAY F. et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: http://globocan. iarc. fr. 2010.

2- MUÑOZ N. , BOSCH FX. , DE SANJOSE S. et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003.

3- POINTREAUAY. , RUFFIER LA. , DENISE F. et al. Cervix cancer Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S147–S153.

4- KHAN MJ. , CASTLE PE. , LORINCZ AT. et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005; 97(14):1072–9

5- IARC. IARC handbooks of cancer prevention Vol. 10: cervix cancer screening. Lyon, 2005. http:// screening. iarc. fr/doc/HANDBOOK10. pdf (consulté le 12/03/2008).

6- PECORELLI S. Corrigendum to —Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometriumll. Int J Gynaecol Obstet 2010;108:176

7- PEREZ CA. , GRIGSBY PW. , CASTRO-VITA H. et al. Carcinoma of the uterine cervix. II. Lack of impact of prolongation of overall treatment time on morbidity of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;34:3-11.

8- WINTER R. Conservative surgery for microinvasive carcinoma of the cervix. J Obstet Gynaecol Res 1998;24:433-6.

9- BARBERA L. , THOMAS G. Management of early and locally advanced cervicalcancer. Semin Oncol 2009; 36: 155–169.

10- LANDONI F. , MANEO A. et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib- IIa cervical cancer. Lancet 1997;350:535-40.

11- PETERS WA. , LIU PY. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000;18:1606-13.

12- SPANO J-F. Le cancer du col utérin : un nouvel espoir grâce a un vaccin thérapeutique. Bull. cancer. 2005, 92, 3.

13- BRINTON LA. , REEVES WC. et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. Americann Journal of Epidemiology 130:486–496 (1989).

14- RIETHMULLER D. , SCHAAL JP. , MOUGIN C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. Gynecol Obstet Fertil 2002;30(2):139-46.

15- NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP. The 1982 Bethesda System for Reporting Cervical Naginab Conference Diagnoses. JAMA, 1988.

16- PEREZ CA. , CAMEL HM. , ASKIN F. et al. Endometrial extension of carcinoma of the uterine cervix: a prognostic factor that may modify staging. Cancer 1981

17- INOUE T, OKUMURA M. Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma, stages IB, IIA and IIB: a study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with or without postoperative irradiation. Cancer 1984.

18- HENRIKSEN E. The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus: a study of 420 necropsies. Am J Obstet Gynecol 1949

19- BENEDETTI PANICI P. , MANESCHI F. et al. Early Cervical carcinoma. The natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. Cancer 2000 (May;88(10).

20- BENEDETTI PANICI P. , MANESCHI F. et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. Gynecol Oncol 1996;62 (1):19–24.

21- GERBAULET A. , COEN V. Cancer du col utérin. Cancers : évaluation, traitement et surveillance. Colonna Ed. ESTEM, PARIS 1997. http://www. caducee. net

22- BERNARD P. Cancers invasifs du col utérin. http:// www. sante. ujf-grenoble. fr

23- HOUVENAEGHEL G. ,BOUTARELLE M. , et al. Chirurgie des cancers avancés et récidives du col: quand ?comment ?pour quelles raisons ? E-Memoires. Acad. Natle. Chir. ,2004, 3, (2) ,30-34.

24- BOSCH FX. , LORINCZ A. , MUNOZ N. et al. The causal relation between human papilloma virus and cervical cancer. J Clin Path 2002.

25- WALBOOMERS JM. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. Journal of Pathology 189:12–19 (1999).

Les cancers de l'endomètre

H. Haddad, Z. Bourhaleb, T. El Harroudi
Centre d'oncologie d'Oujda

Introduction

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays développés.

Ce cancer survient surtout après la ménopause. Son incidence augmente avec l'espérance de vie des femmes.

Les facteurs de risque sont bien connus. Ils sont essentiellement liés à l'hyperoestrogénie relative.

La chirurgie de première intention est de règle pour les stades localisés et permet d'individualiser les facteurs pronostiques nécessaires pour décider de la stratégie postopératoire, représentée principalement par la radiothérapie.

Le pronostic est excellent quand le diagnostic est précoce. En effet, la survie globale à cinq ans est supérieure à 80% quand le cancer de l'endomètre est localisé à l'utérus.

I- Rappels anatomiques

A- Siège

L'utérus est un organe centro-pelvien sous péritonéal situé entre la vessie en avant et le rectum en arrière (Figure 1).

Il comporte 3 parties : corps, isthme et col et s'unit en bas au vagin.

La cavité du corps de l'utérus est une fente étroite, en vue latérale, et en forme de triangle inversé, en vue ventrale.

Le corps de l'utérus est aplati d'avant en arrière et présente en haut une extrémité arrondie appelée fond de l'utérus.

Chacun des angles supérieurs de la cavité est en continuité par l'intermédiaire des cornes avec la lumière des trompes utérines. Celles-ci s'ouvrent dans la cavité péritonéale immédiatement adjacentes aux ovaires. L'angle inférieur étant en continuité avec le canal central du col.

L'utérus est formé par une couche musculaire très épaisse (Myomètre), doublée à l'intérieur par une muqueuse appelée endomètre (où prend naissance l'adénocarcinome endometrial) et recouverte par une séreuse.

B- Rapports

La face antérieure : l'utérus répond en avant à la vessie dont il est séparé par le cul de sac vésico-utérin (et sa profondeur dépend de la situation abdominale ou pelvienne de la vessie).

La face postérieure : recouverte du péritoine, elle répond, par l'intermédiaire du cul de sac recto-utérin (cul de sac de Douglas) devenu plus profond, au rectum.

Les faces latérales : elles sont en rapport avec les paramètres contenant les vaisseaux utérins et l'uretère pelvien.

En haut : le fond utérin répond aux anses grêles et au colon sigmoïde.

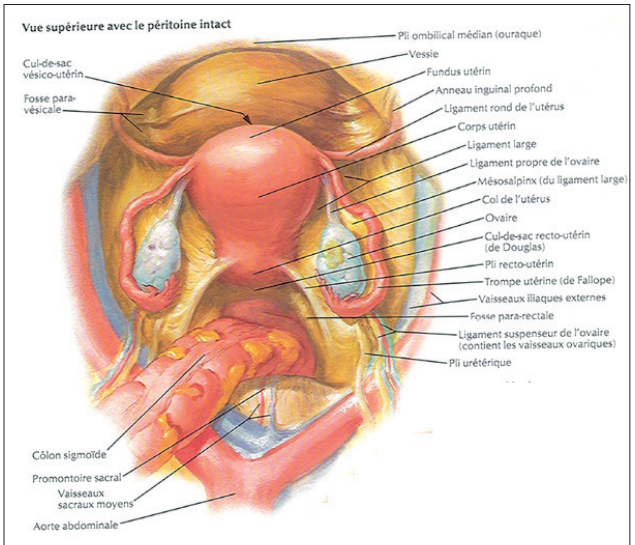


Fig 1 : Vue supérieure montrant le siège et les rapports de l'utérus

C- Vascularisation (Figure 2)

1- Vascularisation artérielle

• Artères principales

Les artères utérines sont issues directement de l'artère iliaque interne ou le plus souvent d'une branche interne de l'artère ombilicale.

• Artères secondaires

La vascularisation de l'utérus est assurée accessoirement par les artères des ligaments ronds issues du réseau iliaque externe.

L'utérus est aussi irrigué par les artères ovariennes via les ligaments utéro-ovariens.

2- Vascularisation veineuse

Les veines utérines sont le plus souvent au nombre de quatre de chaque côté. Elles cheminent le long du ligament cardinal.

Les veines secondaires suivent le trajet des artères du même nom.

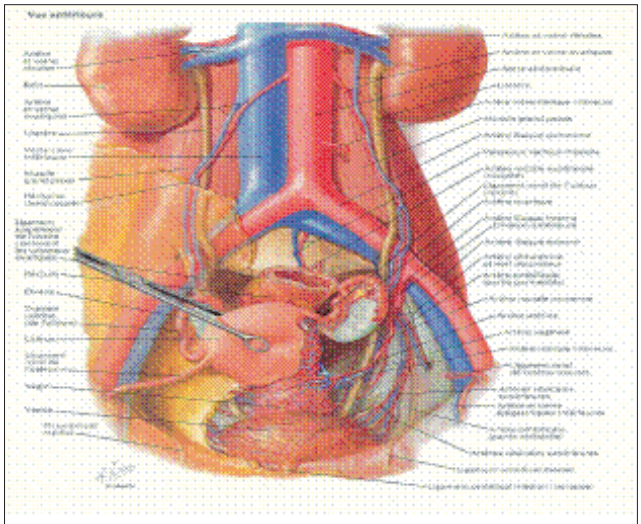


Fig 2 : Vue antérieure du pelvis montrant la vascularisation artérielle et veineuse de l'utérus

D- Drainage lymphatique

L'anatomie lymphatique pelvienne est constituée de trois lymphocentres : iliaques externe, interne et primitif eux-mêmes constitués à partir des réseaux des ganglions encore appelés lymphonoeuds.

Tous les ganglions situés dans l'espace pyramidal limité par les vaisseaux iliaques internes et externes et la paroi pelvienne jusqu'au plan du nerf obturateur constituent le groupe des ganglions inter-iliaques (Figure 3). Ils correspondent anatomiquement aux groupes moyens et internes du lymphocentre iliaque externe et sont les premiers relais des cancers gynécologiques (carcinomes). D'autres groupes ganglionnaires sont des seconds relais de drainage : le groupe externe (ou latéro-artériel) des ganglions situés entre l'artère iliaque externe et le muscle psoas et le lymphocentre iliaque commun, dernier relais avant l'atteinte para-aortique. Il est constitué de trois groupes ganglionnaires : externe ou latéro-artériel, interne sous la bifurcation aortique et moyen devant les articulations sacro-iliaques (fossette de Cunéo et Marcille).

Une lymphadénectomie pelvienne standard s'attache en premier lieu à prélever les ganglions inter-iliaques. Cette dissection, à but diagnostique, est suffisante pour la plupart des tumeurs endométriales. Elle est volontiers étendue en iliaque externe (latéro-artériel).

Le lymphocentre iliaque interne regroupe les ganglions profonds situés entre les branches de division des vaisseaux hypogastriques et divisés en groupes fessiers supérieur, inférieur et présacré.

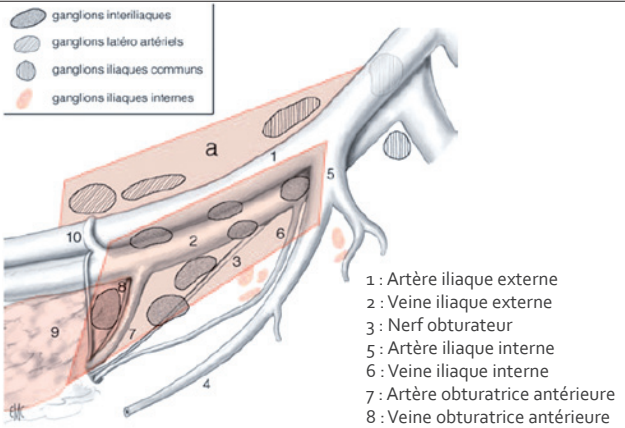


Fig 3 : Anatomie lymphatique pelvienne

II- Epidémiologie

A- Incidence – Fréquence

L'incidence du cancer de l'endomètre est plus élevée en Amérique du nord et en Europe qu'en Asie. En France, il représente le premier cancer gynécologique ; son incidence avoisine les 10 à 15 nouveaux cas /105 habitants. La fréquence augmente parallèlement avec l'augmentation de l'espérance de vie.

Au Maroc, et selon le Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca (RCRC), le cancer de l'endomètre représente 2,5% de l'ensemble des cancers de la femme avec une incidence standardisée de 3,1 nouveaux cas pour 105 habitants. Il occupe

ainsi 11,2% des cancers gynécologiques soit le 3ème rang après les cancers du col utérin et de l'ovaire.

B- Age

Le cancer de l'endomètre survient généralement après la ménopause, l'incidence maximale survient entre 60 et 70 ans, l'âge moyen lors du diagnostic se situe à 68 ans. C'est un cancer rare chez les femmes de moins de 40 ans où il représente moins de 2% des cas.

C- Facteurs de risque

Les facteurs hormonaux et familiaux sont les facteurs de risque prédominants des cancers de l'endomètre :

1- Facteur hormonal : est représenté par l'hyperoestrogénie pouvant être d'origine endogène ou exogène. L'hyperoestrogénie endogène fait suite à la ménarche précoce, la ménopause tardive, l'infertilité, la nulliparité et l'obésité (aromatisation de l'androstène dione du tissu adipeux en œstrone). L'hyperoestrogénie exogène peut être secondaire à un traitement hormonal substitutif (par oestrogénothérapie exclusive ou en quantité insuffisante en progestatifs), ou suite à une hormonothérapie au long cours par tamoxifène, du fait de son effet paradoxal œstrogène-like au niveau endometrial, d'où la nécessité d'une surveillance gynécologique régulière des patientes sous tamoxifène.

2- Facteur familial : est représenté par un antécédent familial d'un cancer de l'endomètre (le risque relatif est multiplié par 2) ; un antécédent personnel de cancer du sein, colon et/ou ovaire dans le cadre du syndrome de LYNCH II ou HNPCC (Hereditary Non Polypoid Colorectal Cancer).

» Les lésions précancéreuses sont principalement représentées par l'hyperplasie atypique de l'endomètre qui constitue le précurseur de plus de 40% des carcinomes de type endométrioïde.

» D'autres facteurs de risque peuvent intervenir plus rarement tels que le diabète, l'hypertension artérielle ou les troubles thyroïdiens mais le mécanisme de carcinogénèse est mal connu.

III- Anatomie pathologique

A- Macroscopie

L'étude anatomopathologique se fait sur l'étude de la pièce opératoire qui doit être toujours orientée.

La lumière de la cavité utérine est comblée par une tumeur hémorragique jaune, remaniée ; siégeant au niveau du fond utérin dans 60-65% des cas ou dans la zone isthmique ou sous isthmique dans 25% des cas.

La taille de l'utérus est soit augmentée, soit normale.

B- Microscopie

Classification des tumeurs de l'endomètre de l'organisation mondiale de la santé (2003)

1- Tumeurs épithéliales : le Carcinome endométrial représente 90% des cancers de l'endomètre, on en distingue :

- Type 1 : Adénocarcinome endométrioïde c'est le plus fréquent (trois quarts des cas) pour lequel l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini 3 grades histologiques (grade 1, grade 2 et grade 3) en fonction de la différenciation et des atypies cyto-nucléaires.
- Type 2 : Adénocarcinome non endométrioïde
  - » Adénocarcinome séreux dont l'évolution est semblable à celle des tumeurs épithéliales de l'ovaire.
  - » Adénocarcinome à cellules claires est de plus mauvais pronostic. Les femmes sont en général plus âgées.
  - » Adénocarcinome mucineux
  - » Adénocarcinome squameux
  - » Adénocarcinome indifférencié

2- Tumeurs mésenchymateuses

» Tumeur du stroma endométrial : sarcome endométrial

» Tumeur du muscle lisse endométrial : leiomyosarcome

3- Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses

» Carcino-sarcome, adénosarcome, carcinofibrome...

C- Modalités d'extension

Le cancer de l'endomètre évolue localement, pouvant s'étendre aux organes avoisinants dans le péritoine et disséminer dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

1- Extension locale et régionale

La tumeur s'étend en surface aux cornes utérines et aux annexes, en bas vers l'isthme, l'orifice cervical et l'endocol.

En profondeur il est important de noter le degré d'infiltration du myomètre (facteur pronostique capital) et l'atteinte ou non de la séreuse

D'autre part, l'envahissement du vagin n'est pas rare. Il se fait généralement sous forme de nodules sous muqueux au niveau du dôme vaginal.

L'envahissement du péritoine se fera en cas d'infiltration transmurale du myomètre, de la séreuse ou des trompes (la cytologie du liquide péritonéal est positive dans 10 à 20%)

2- Extension lymphatique

L'extension ganglionnaire est d'autant plus fréquente que l'atteinte du myomètre est importante, que le grade est élevé et que le siège est cervico isthmique.

L'extension se fait vers les ganglions para aortiques pour les tumeurs siégeant au niveau du fond utérin et des cornes utérines et vers les ganglions pelviens pour celles qui prennent naissance au niveau de la partie moyenne de la cavité utérine, de l'isthme et de l'endocol.

3- Extension Générale

Le cancer de l'endomètre est diagnostiqué à un stade métastatique dans environ 10% des cas, principalement vers les poumons et le foie

IV- Diagnostic

A- Diagnostic positif

1- Forme de description : cancer de l'endomètre symptomatique

a- Circonstances de découverte

Par ordre de fréquence, le cancer de l'endomètre peut se manifester cliniquement par des métrorragies post-ménopausiques spontanées, d'abondances moyennes ou peu abondantes et indolores au début. Elles peuvent être atypiques (pertes brunâtres ou noirâtres ou suintements minimes).

« Le cancer de l'endomètre est la première cause à évoquer devant des métrorragies post-ménopausiques et celles-ci doivent être systématiquement explorées +++»

- Leucorrhées (hydrorrhée, leucopyorrhée ou pyorrhée) accompagnées généralement de pertes sanguines leur donnant alors une coloration rosée,
- Pesanteurs ou douleurs pelviennes,
- Signes de diffusion d'une infection endomètriale telle qu'une paramétrite douloureuse, une cystite, etc.

b- Examen clinique

- L'interrogatoire permet de préciser notamment :
  - » les antécédents personnels et familiaux (recherche du syndrome HNPCC / Lynch),
  - » les facteurs de risque et les comorbidités.
  - » les symptômes pouvant évoquer un cancer de l'endomètre.
- L'examen clinique est généralement pauvre, il comprend un examen abdomino-pelvien : L'examen gynécologique apprécie par la palpation abdominale l'absence de masse pelvienne ou de contact lombaire.
  - » Au spéculum, on recherche l'origine des métrorragies ou des leucorrhées, on apprécie l'intégrité du col utérin et du vagin.
  - » Le toucher vaginal apprécie la position, la taille et la mobilité de l'utérus.
  - » Le toucher rectal associé au toucher vaginal recherche un envahissement rectal ou une atteinte paramétriale.

c- Examens paracliniques

- Une échographie pelvienne, sus-pubienne et endovaginale est réalisée à la recherche d'une hypertrophie endométriale qui impose alors une biopsie de l'endomètre
- Biopsie endométriale : le diagnostic de cancer de l'endomètre repose sur l'examen anatomopathologique de la biopsie de l'endomètre. La biopsie peut être obtenue par pipelle de Cornier. Si le prélèvement est négatif, on procède à une hystéroscopie diagnostique

qui permet une cartographie des lésions avec des biopsies dirigées (sensibilité de 95%).

L'analyse anatomopathologique de la biopsie permet de confirmer la malignité et de définir le type et le grade histologique dont dépendront le pronostic et la prise en charge thérapeutique.

2- Formes cliniques

- Cancer pré-clinique (asymptomatique) : plus rarement, le cancer de l'endomètre peut être découvert lors de la surveillance des femmes à haut risque (Syndrome de Lynch, patiente sous tamoxifène....)
- Carcinosarcome utérin : caractérisé par la fréquence des métastases pulmonaires avec ou sans altération de l'état général. Seule l'étude anatomo-pathologique de la biopsie endométriale ou de la pièce opératoire permettra de poser le diagnostic.

B- Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel se pose avec les autres causes de métrorragies post ménopausiques :

- Cancer du col utérin : les métrorragies sont généralement provoquées par la toilette vaginale ou les rapports sexuels, le toucher vaginal retrouve une tumeur cervicale. Cependant, il faut retenir que ***« Toute métrorragie chez une femme ménopausée doit être considérée comme suspecte de cancer de l'endomètre jusqu'à preuve du contraire »***
- Tuberculose génitale
- Polype ou fibrome sous muqueux
- Hyperplasie ou atrophie de l'endomètre
- Adénomyose
- Pyométrie

V- Bilan d'extension et préthérapeutique

A- Bilan d'extension

1- Bilan loco-régional

- L'examen clinique essentiellement gynécologique permet d'évaluer l'extension clinique de la maladie dont dépendra la prise en charge thérapeutique (extension au col utérin, vagin, paramètres ou rectum).
- Le bilan d'extension locorégional repose sur l'IRM pelvienne ; examen de choix dans l'évaluation de l'envahissement myométrial, cervical, paramétrial et l'extension aux organes pelviens. Elle sera associée à une exploration des aires ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.
- Les performances plus modestes de l'échographie endovaginale et du scanner abdominopelvien conduisent à ne les demander qu'en cas de contre-indication ou de non disponibilité de l'IRM où leur association peut être indiquée.

2- Bilan Général

- La TDM thoracique et l'exploration hépatique (par échographie, TDM ou IRM) systématiques ne font pas partie du bilan d'extension sauf en cas d'extension régionale, d'atteinte ovarienne ou de type 2 histologique.
- En cas de tumeur localement avancée, la réalisation d'une TEP-FDG/TDM peut être discutée à la recherche de métastases à distance.
- Le dosage du CA125 ne fait pas partie du bilan d'extension, mais peut être discuté en cas de suspicion d'extension régionale, d'atteinte ovarienne ou de type 2 histologique.

b- Bilan pré-thérapeutique

L'examen clinique et le bilan biologique (hémogramme, ionogramme sanguin, bilan d'hémostase) permettent de rechercher des facteurs pronostiques de la maladie notamment son état général et des tares associées (HTA, diabète, cardiopathie, obésité) pouvant contre indiquer un traitement chirurgical.

VI- Classification

La classification la plus utilisée est la classification anatomo-chirurgicale de la FIGO 2009 : (Tableau 1)

Tableau 1 : Classification de la FIGO 2009 et correspondance avec la classification TNM 2009

FIGO (2009)	TNM (2009)	DESCRIPTION
Stades I	T1	Tumeur limitée au corps utérin
IA	T1a	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre
IB	T1b	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre
Stades II	T2	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus
Stades III	T3 et/ou N1	Extensions locales et/ou régionales comme suit :
IIIA	T3a	Séreuse et/ou annexes
IIIB	T3b	Envahissement vaginal et/ou paramétrial
IIIC	N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
IIIC1		Ganglions pelviens
IIIC2		Ganglions lomboaortiques +/- ganglions pelviens
Stades IV	T4 et/ou M1	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance
IVA	T4	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale
IVB	M1	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux

VII- Traitement

a- But

Dans les formes localisées, le but du traitement est de stériliser la tumeur primitive, de réduire le risque de récidive loco-régionale et métastatique, tout en entrainant un minimum de complications et de séquelles.

Dans les formes évoluées, la prise en charge thérapeutique permet essentiellement d'offrir une meilleure qualité de vie aux patientes.

b- Moyens

1- Chirurgie

Le traitement initial est chirurgical chaque fois que possible (stades précoces, risque anesthésique acceptable).

La chirurgie assure le contrôle locorégional, précise le stade et recueille les facteurs pronostiques (définit les groupes à risque).

*** Voies d'abord :**

- La voie coelio-vaginale est la voie d'abord de référence notamment chez des patientes âgées, obèses ou présentant des comorbidités. Elle permet de réaliser tous les gestes nécessaires.
- La laparotomie est une option en cas de contre indication à la coelioscopie.
- La voie vaginale exclusive peut être discutée en cas de très haut risque chirurgical. Elle permet de réaliser une hystérectomie mais sans lymphadenectomie.

*** Gestes chirurgicaux :**

- Exploration complète de la cavité péritonéale à la recherche de métastases hépatiques, d'implants péritonéaux, d'adénomégalies pelviennes et lomboaortiques et réalisation d'une cytologie péritonéale
- Hystérectomie totale sans conservation annexielle (type Piver I). En cas d'atteinte cervicale, l'hystérectomie sera élargie de type Piver II (section du paramètre à l'aplomb de l'uretère et colpectomie du tiers supérieur du vagin). En cas d'envahissant des annexes ou de carcinome papillaire séreux, la chirurgie sera maximaliste (type ovaire) comportant également une omentectomie infragastrique.
- Lymphadénectomie pelvienne bilatérale est sujette de controverses dans les stades I. Elle est recommandée pour la stadification (définition des sous groupes qui bénéficieront d'un

traitement adjuvant). La lymphadénectomie iliaque commune et aortique est indiquée en cas d'envahissement des ganglions pelviens, d'adénocarcinome papillaire séreux, d'atteinte ovarienne et de grade 3.

- Autres gestes possibles : exentération pelvienne antérieure ou postérieure, chirurgie palliative ...

2- Radiothérapie

- La radiothérapie reste le pilier de la prise en charge postopératoire. Elle a pour but de diminuer le risque de rechute loco-régionale. L'irradiation peut être réalisée par radiothérapie externe ou curiethérapie.
  - » La curiethérapie vaginale permet de limiter les rechutes au niveau du dôme vaginal qu'elle soit faite en pré ou en post-opératoire.
  - » La Radiothérapie externe permet de limiter les rechutes pelviennes.
- En cas de tumeurs localement avancées ou de contre-indication à la chirurgie, la radiothérapie peut être exclusive.

*** Radiothérapie externe :**

La radiothérapie externe est réalisée suivant des modalités conformationnelles et avec des photons de haute énergie (18-25 MV). Le volume d'irradiation dépend de l'extension tumorale. Il se limite au pelvis, en l'absence d'atteinte ganglionnaire iliaque commune ou lomboaortique. En cas d'atteinte ganglionnaire lomboaortique, le volume d'irradiation inclut la région lomboaortique.

En post-opératoire, la dose totale est de 45 à 50 Gy, avec 5 fractions hebdomadaires de 1,8 à 2 Gy.

En cas d'irradiation exclusive (non précédée de chirurgie), une surimpression des ganglions suspects d'envahissement à l'imagerie peut être proposée jusqu'à une dose totale d'au minimum 60 Gy.

*** Curiethérapie :**

L'intérêt de la curiethérapie en pré-opératoire est d'obtenir une fonte tumorale et en post opératoire, de diminuer les rechutes au niveau de la cicatrice vaginale.

Elle utilise un moule personnalisé ou un applicateur standard. Des sources d'iridium 192 ou de Césium 137 y sont placées. Le temps d'application dépend de la dosimétrie prévisionnelle.

La curiethérapie vaginale post-opératoire est effectuée à bas débit de dose ou préférentiellement à haut débit de dose, évitant l'hospitalisation et les complications de décubitus.

En cas de traitement par radiothérapie exclusive, l'irradiation externe sera suivie par un complément de curiethérapie utéro-vaginale.

3- Chimiothérapie

La chimiothérapie est principalement utilisée chez les femmes métastatiques pouvant la supporter. En effet, la place de la chimiothérapie est limitée du fait de la faible chimio-sensibilité des cancers de l'endomètre et une médiane de survie ne dépassant pas généralement 1 an pour les formes métastatiques. D'autre part, la toxicité est non négligeable sur un terrain généralement fragile.

Le protocole standard étant l'association doxorubicine-cisplatine mais sa toxicité hématologique fait préférer l'association carboplatine – paclitaxel. La triple association TAP (paclitaxel-doxorubicine-cisplatine) est à réserver à des patientes sélectionnées et une monothérapie peut se justifier chez une patiente fragile.

En cas de carcinosarcome, les associations utilisées sont ifosfamide/doxorubicine ou cisplatine/ifosfamide ou cisplatine/doxorubicine.

En situation adjuvante, plusieurs données rapportent un bénéfice de la chimiothérapie chez les patientes ayant un risque élevé de récidive. L'indication de la chimiothérapie adjuvante doit être discutée mais sa place n'est pas encore clairement établie notamment en association avec la radiothérapie adjuvante.

A l'heure actuelle, si une chimiothérapie adjuvante est proposée, elle doit être administrée avant ou après la radiothérapie de façon séquentielle. Si la patiente n'est pas en mesure de supporter le traitement séquentiel, la radiothérapie seule sera préférée.

En cas de traitement par radiothérapie exclusive, une chimiothérapie concomitante peut se discuter par analogie au cancer du col utérin.

4- Hormonothérapie

En situation métastatique, elle peut être indiquée lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec des récepteurs hormonaux positifs. Le traitement repose alors principalement sur l'acétate de médroxyprogestérone par voie orale. En cas de contre-indication, des anti-oestrogènes peuvent être utilisés.

L'hormonothérapie adjuvante n'est jamais recommandée.

C- Indications thérapeutiques

Le traitement optimal du cancer de l'endomètre n'est pas encore standardisé et toutes les attitudes thérapeutiques doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire. Elles dépendent du stade et d'autres facteurs pronostiques.

1- Tumeurs limitées au corps utérin (Stade I/T1)

La prise en charge thérapeutique dépend des groupes à risque définis par le stade, le grade et le type histologique. On distingue 3 groupes à risque :

» Risque bas : Stades IA, type histologique 1, grade 1 ou 2

- Hystérectomie totale sans conservation annexielle (HTSCA)
- Lymphadenectomie n'est pas recommandée
- Curiethérapie vaginale post opératoire en cas d'envahissement du myométre

» Risque intermédiaire : Stades IA, type histologique 1, grade 3; Stade IB, type histologique 1, grade 1 ou 2

- HTSCA
- Lymphadenectomie peut être envisagée en cas de Stade IB grade 2 ou Stade IA grade 3 avec envahissement myométrial
- Curiethérapie vaginale post opératoire recommandée

» Risque élevé : Stade IB, type histologique 1, grade 3; Stade I, type histologique 2; Stade I présentant des emboles lymphatiques

- HTSCA
- Lymphadenectomie pelvienne, iliaque commune et lomboaortique recommandée
- RTH externe pelvienne 45 Gy post opératoire
- Curiethérapie vaginale post opératoire

2- Tumeurs envahissant le stroma cervical (Stade II/T2)

» Type histologique 1 : HTSCA avec résection d'une colerette vaginale et lymphadénectomie pelvienne ; le curage ganglionnaire lombo-aortique peut être indiqué d'emblée ou en cas de curage ganglionnaire pelvien positif.

» Type histologique 2 : la chirurgie doit être de type ovaire et la chimiothérapie adjuvante séquentielle est optionnelle.

» Dans tous les cas, une radiothérapie externe pelvienne à la dose 45 Gy suivie d'une curiethérapie vaginale sont indiquées en post opératoire.

3- Tumeurs envahissant la séreuse et/ou les annexes (Stade IIIA)

» Chirurgie type ovaire comportant une HTSCA, omentectomie infragastrique, une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique et une cytologie péritonéale.

» Radiothérapie externe à la dose de 45 Gy et curiethérapie vaginale sont indiquées en post opératoire.

» Chimiothérapie adjuvante séquentielle indiquée en cas d'atteinte annexielle

4- Tumeurs envahissant le vagin et/ou les paramètres (Stade IIIB)

» Association de radiothérapie externe et de curiethérapie utéro-vaginale.

» Chimiothérapie concomitante optionnelle par analogie au cancer du col utérin.

» Chirurgie de rattrapage peut être indiquée en cas de réponse incomplète et en fonction de l'extension vaginale et paramètriale.

5- Tumeurs avec atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique (Stade IIIC/N1)

» Radiothérapie externe post opératoire à la dose de 45 Gy (pelvienne au stade IIIC1, pelvienne et lombo-aortique au stade IIIC2), suivie d'une curiethérapie vaginale.

» Chimiothérapie adjuvante séquentielle doit être discutée.

6- Stade IVA/T4

» Radiothérapie externe pelvienne suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale.

» Chimiothérapie concomitante peut être discutée par analogie au cancer du col utérin.

» En cas d'échec d'irradiation, une exentération pelvienne peut être discutée au cas par cas.

7- Stade IVB/M1

» Chimiothérapie intraveineuse et hormonothérapie représentent les principales options thérapeutiques.

» L'hormonothérapie est indiquée en cas de récepteurs hormonaux positifs et/ou de maladie lentement évolutive.

8- Patientes non opérables (mauvais état général ou comorbidités)

» Association radiothérapie externe et curiethérapie utérovaginale

D- Résultats-Facteurs pronostiques

- Les taux de survie à 5 ans des patientes traitées pour cancer de l'endomètre varient principalement en fonction du stade anatomo-pathologique. Pour les stades I-II, la survie à 5 ans est de 70-85% et pour les stades III-IV, elle est de 15-45%
- D'autres facteurs pronostiques sont notés en dehors du stade. Par ordre d'importance, il s'agit du grade, du type histologique, de l'âge (qui conditionne à la fois le risque chirurgical et la fréquence des stades avancés et des formes indifférenciées) et de la présence de récepteurs hormonaux dans la tumeur.

VIII- Surveillance

A-But

- Détecter les récidives locales ou à distance.
- Détecter des effets indésirables tardifs liés au traitement.
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Prévenir ou détecter précocement un second cancer.

B-Moyens

Le suivi des patientes traitées pour un cancer de l'endomètre repose sur l'examen clinique qui comprend un examen gynécologique avec exploration de la totalité du vagin, les touchers pelviens et la palpation des aires ganglionnaires.

Il n'y a pas d'indication pour des examens d'imagerie, de biologie ou des frottis vaginaux systématiques. Les examens complémentaires seront demandés en cas de symptômes.

Le suivi du cancer de l'endomètre s'intègre dans une prise en charge médicale globale notamment cardio-vasculaire ; l'obésité et le diabète étant des facteurs de risque de ce cancer.

C- Rythme

Les récidives surviennent le plus souvent dans les 3 ans, très rarement après 5 ans. Ainsi, la consultation doit être trimestrielle les trois premières années, semestrielle les deux années suivantes puis annuelle.

IX- Perspectives d'avenir

- Développement de la technique du ganglion sentinelle
- Nouvelles techniques de radiothérapie notamment la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT)
- Nouvelles molécules de chimiothérapie.
- Découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouvelles molécules de thérapie ciblée.
- Standardisation du traitement
- Poursuite des essais thérapeutiques vers un traitement adjuvant optimal.

Conclusion

Le pronostic des cancers de l'endomètre est lié principalement au stade. L'amélioration progressive de la survie post-thérapeutique et la réduction de la lourdeur du traitement des cancers de l'endomètre nécessite :

- Un diagnostic précoce, devant toute métrorragie chez la femme ménopausée
- La surveillance des profils à risque
- Une prise en charge multidisciplinaire offrant une meilleure exhaustivité du bilan d'extension et une adaptation de la thérapeutique aux groupes pronostiques.

Références

1- Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca (RCRC) : années 2005-2006-2007 ; Edition 2012.
2- Standards, Options et Recommandations: cancer de l'endomètre, stades non métastatiques ; 2000
3- Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge chirurgicale des patientes atteintes de cancer de l'endomètre- Bulletin du Cancer. Volume 88, Numéro 2, 181-98 ; Février 2001
4- Institut National Du Cancer : Recommandations pour la pratique clinique : Cancer de l'endomètre ; 2010
5- Endometrial carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up-Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv29–iv31; 2009
6- http://www. nccn. org/ Uterine neoplasms; Version 2. 2012
7- www. oncolor. org/ Référentiels : endomètre; 2011
8- Atlas d'anatomie, Nitter 2010.
9- Référentiel de la société française d'oncologie gynécologique : adénocarcinome de l'endomètre ; 2010
10- Réseau ONCOLIM : Référentiel du cancer de l'endomètre ; 2011

Les cancers de l'ovaire

R. Belbaraka, I. Selmaji, A. Mahfoudi, A. El Omrani, , M. Khouchani, A. Tahri
Service d'Oncologie Radiothérapie
CHU Mohammed VI – Marrakech

Introduction

Le cancer de l'ovaire occupe le 5ème rang des cancers féminins et la 4ème cause de décès par cancer.

Rare chez la femme jeune, il concerne principalement la femme après 45 ans.

Ces tumeurs peuvent se développer à partir de tous les tissus qui constituent l'ovaire.

Les tumeurs épithéliales représentent plus de 90% des tumeurs de l'ovaire.

Le cancer de l'ovaire est une maladie longtemps asymptomatique, rendant le diagnostic précoce difficile. Deux tiers des cas sont découverts à un stade avancé dont le pronostic est sombre.

Le traitement est bien codifié, repose principalement sur la chirurgie et la chimiothérapie.

I- Epidémiologie – Facteurs de risque

Les cancers de l'ovaire représentent 4% des cancers de la femme et occupent le 5ème rang des causes de mortalité par tumeur maligne. Au Maroc, selon le registre de Casablanca, le cancer de l'ovaire représente 5% des cancers de la femme se situant ainsi au 4ème rang des cancers féminins.

Cette fréquence peut paraître faible, mais ces tumeurs sont la première cause de mortalité par cancer gynécologique de part le monde.

Les facteurs de risque impliqués dans le cancer de l'ovaire sont assez mal connus. On reconnaît que :

- la nulliparité multiplierait le risque par deux.
- l'infertilité plus que la nulliparité augmenterait le risque surtout par l'utilisation d'un traitement stimulateur de l'ovulation.
- l'utilisation de contraceptifs oraux bloquant l'ovulation ferait baisser le risque.
- le tabac et l'obésité pourraient majorer le risque.

Les facteurs de risque actuellement identifiés sont d'ordre génétique : 5-10% des cancers de l'ovaire sont héréditaires, en lien avec une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 ou un syndrome HNPCC.

II- Rappel anatomique

A- Anatomie descriptive

L'ovaire est la gonade paire de la femme. C'est une glande exocrine qui produit les ovules. C'est aussi une glande endocrine qui sécrète des hormones sexuelles. Il se situe dans la grande cavité péritonéale contre la paroi pelvienne. Il a la forme d'une amande, de couleur blanchâtre, en position à peu près verticale. Il présente :

- 2 faces, latérale et médiale
- 2 bords,
  - » Dorsal (bord libre)
  - » Ventral (bord mésovarique) = c'est le hile de l'ovaire et la zone de réflexion du péritoine.
- 2 pôles,
  - » Supérieur (extrémité tubaire)
  - » Inférieur (extrémité utérine)

L'ovaire a une consistance ferme.

- Il est lisse et régulier avant la puberté,
- Mamelonné par les follicules ovariens pendant la période d'activité génitale,
- Atrophié, scléreux, après la ménopause.

Ces dimensions moyennes sont, chez l'adulte :

- Longueur : 4 cm
- Largeur : 2 cm
- Epaisseur : 1 cm
- Poids : 8 g.

B- Rapports

L'ovaire est entièrement dépourvu de péritoine, sauf sur son bord ventral.

Ses moyens de fixité sont :

- Le mésovarium qui se termine sur le bord mésovarique de l'ovaire.

- Le ligament utéro-ovarien (ou ligament propre de l'ovaire) qui relie l'extrémité utérine de l'ovaire à la corne (angle latéral) utérine
- Le ligament tubo-ovarien qui relie l'extrémité tubaire de l'ovaire au pavillon de la trompe
- Le ligament lombo-ovarien (ou ligament suspenseur de l'ovaire) qui accompagne les vaisseaux ovariens depuis la région lombaire et qui se termine au niveau de l'extrémité tubaire. Ses rapports avec les organes se font essentiellement avec les anses grêles et le colon sigmoïde.

C- Vascularisation

1- Arteres

a- Ovariques

- Naissent de la face ventrale de l'aorte au niveau de L2,
- Suivent le ligament lombo-ovarien,
- Croisent l'uretère au niveau de L3,
- Se termine au niveau de l'extrémité tubaire de l'ovaire, par l'artère ovarique latérale qui s'anastomose avec une branche de l'artère utérine.
- Donne une collatérale, l'artère tubaire latérale.

b- Utérines

- Naissent du tronc ventral de l'artère iliaque interne,
- Atteint l'ovaire au niveau de son extrémité utérine
- Donne 3 branches terminales :
  - » L'artère rétrograde du fundus, destinée à l'utérus
  - » L'artère tubaire médiale qui s'anastomose avec l'artère tubaire latérale,
  - » L'artère ovarique médiale qui s'anastomose avec l'artère ovarique latérale

2- Veines

Forment un plexus veineux complexe au niveau de l'ovaire, puis deviennent satellites des artères et rejoignent :

a. Les veines utérines qui rejoignent la veine iliaque interne homolatérale.

b. Les veines ovariques qui rejoignent

- Directement la veine cave à droite, en L2.
- La veine rénale gauche à gauche

3- Lymphatiques

Ils sont satellites de l'artère ovarique et rejoignent les noeuds latéro-aortiques situés en L2, sans relais intermédiaire (même origine embryologique que le testicule)

4- NERFS : Plexus hypogastrique

III- Anatomie pathologique

A- Rappel histologique

L'ovaire est revêtu par un épithélium cubique simple.

L'ovaire comprend deux zones : la corticale et la médullaire.

- Zone corticale : épaisse, située à la périphérie, elle comporte :
  - » des follicules ovariens contenant les ovocytes
  - » * le stroma ovarien
- Zone médullaire : située au centre de l'ovaire, faite d'un tissu conjonctif lâche. Elle contient des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

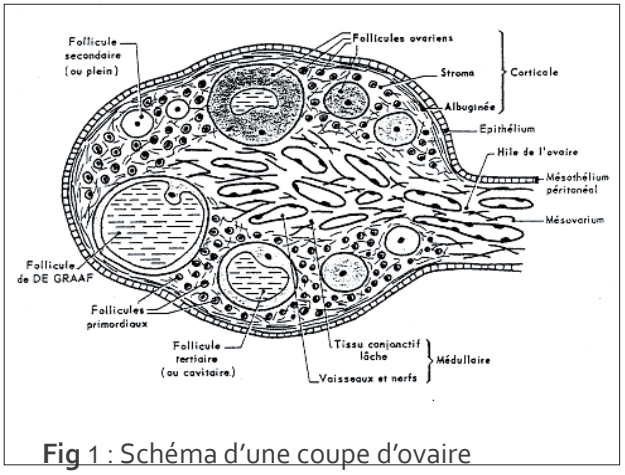


Fig 1 : Schéma d'une coupe d'ovaire

B- Classification histologique des tumeurs ovariennes

La complexité des tumeurs ovariennes tient à la multiplicité des types lésionnels rencontrés, conséquences d'une embryogenèse complexe.

La classification histologique de l'OMS est la plus utilisée.

Elle distingue plusieurs groupes de tumeurs primitives ovariennes en se basant sur les corrélations morphologiques existant entre l'aspect histologique de la tumeur et l'aspect histologique des constituants de l'ovaire normal.

Tumeurs épithéliales communes

- Les tumeurs séreuses
- Les tumeurs mucineuses
- Les tumeurs endométrioïdes
- Les adénocarcinomes à cellules claires
- Les tumeurs de Brenner
- Les tumeurs mixtes épithéliales
- Les carcinomes indifférenciés

Tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels

- Les tumeurs à cellules de la Granulosa et stromales
- Tumeurs de la Granulosa
- Tumeur du groupe fibro-thécal
- Les tumeurs de Sertoli-Leydig
- Tumeur des cordons avec tubules annelés
- Gynandroblastome

Tumeurs germinales

- Le dysgerminome
- La tumeur du sinus endodermique
- Le carcinome embryonnaire
  - » Le polyembryome
  - » Le choriocarcinome
  - » Le tératome immature
  - » Le tératome mature
  - » Le tératome monodermique
    - ♦ goitre ovarien
    - ♦ carcinoïde
  - » Les tumeurs germinales mixtes
  - » Les tumeurs germinales associées à des éléments du mésenchyme et des cordons sexuels.

C- Tumeurs épithéliales

Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes des tumeurs ovariennes : elles représentent 2/3 des tumeurs ovariennes primitives. Macroscopiquement, il s'agit de tumeurs kystiques et papillaires, volontiers bilatérales

1. Tumeurs séreuses

a- Cystadénome papillaire séreux à la limite de la malignité (tumeur borderline)

Bilatéraux dans 30% des cas.

Variété tumorale particulière à l'ovaire, ces tumeurs se situent entre les lésions morphologiquement bénignes et les tumeurs malignes.

Elles doivent être individualisées en raison de leur fréquence, de leur âge de survenue (inférieur à celui des tumeurs malignes) et surtout de leur excellent pronostic par rapport à celui des tumeurs malignes.

Macroscopiquement, il s'agit habituellement de tumeurs kystiques, pourvues de végétations endokystiques et parfois exokystiques.

Aucun critère macroscopique ne permet de les différencier d'une part d'un cystadénome papillaire bénin et d'autre part des tumeurs malignes ou cystadénocarcinomes.

Histologiquement, les cellules qui bordent la paroi des kystes et les papilles reflètent le caractère proliférant de la lésion.

On observe des pluristratifications du revêtement épithélial, des touffes faites de cellules épithéliales desquamant dans la lumière du kyste, des atypies cytonucléaires et des mitoses.

Il n'existe aucune infiltration du stroma+++.

Dans 20% à 40% des cas, la tumeur est associée à des localisations extra-ovariennes, sous forme d'implants péritonéaux, qu'il ne faut pas confondre avec des lésions de carcinose péritonéale.

Le diagnostic de tumeur borderline ne doit être porté que sur l'analyse de la tumeur ovarienne, qu'il y ait ou non des localisations extra-ovariennes.

Le pronostic des tumeurs séreuses à la limite de la malignité est très bon.

b- Tumeurs séreuses malignes

Ce sont des adénocarcinomes ou des cystadénocarcinomes habituellement papillaires.

Ces tumeurs sont souvent bilatérales, volumineuses, partiellement kystiques, tapissées de végétations et fréquemment remaniées par des phénomènes nécrotiques et hémorragiques.

Ce sont des tumeurs infiltrantes ou invasives, pouvant réaliser tous les aspects entre un adénocarcinome bien différencié d'architecture papillaire et une tumeur peu différenciée où prédominent des secteurs solides.

2- Tumeurs mucineuses

Ces tumeurs sont caractérisées par une prolifération de cellules mucosécrétantes, rappelant l'épithélium endocervical ou intestinal. Elles sont moins fréquentes que les tumeurs séreuses.

a-Tumeurs mucineuses à la limite de la malignité ou Cystadénome papillaire à la limite de la malignité (borderline) :

Elles correspondent au même concept que leurs homologues séreuses. Les papilles nombreuses sont revêtues par des cellules mucosécrétantes, plus ou moins atypiques, et réalisant de nombreuses touffes desquamant dans la lumière des kystes.

Il n'y a pas d'invasion du stroma ++++

Comme pour les tumeurs séreuses, les tumeurs mucineuses à la limite de la malignité peuvent s'accompagner d'implants péritonéaux.

Le pronostic est bon.

b-Tumeurs mucineuses malignes

Moins fréquentes que les tumeurs séreuses malignes, les adénocarcinomes et cystadénocarcinomes mucineux ne diffèrent en rien macroscopiquement de ceux-ci. Ils réalisent le plus souvent une tumeur mi-kystique, mi-solide, remaniée par des zones de nécrose et d'hémorragie.

L'aspect histologique est celui d'une tumeur maligne, infiltrante, mucosécrétante.

Tous les aspects sont possibles entre une tumeur bien différenciée et une prolifération tumorale peu différenciée.

3- Tumeurs endomètrioïdes

Cette variété de tumeurs regroupe toutes les tumeurs dont la morphologie ressemble aux tumeurs de l'endomètre.

La majorité des tumeurs endomètrioïdes de l'ovaire sont des tumeurs malignes. Ces adénocarcinomes et cystadénocarcinomes sont des tumeurs de la femme âgée. Elles sont bilatérales dans 30% des cas.

Histologiquement, la tumeur est identique à un adénocarcinome de l'endomètre. Dans 20% des cas, il s'y associe un adénocarcinome de l'endomètre.

4- Tumeurs indifférenciées

Ce sont des tumeurs malignes épithéliales trop peu différenciées pour permettre de les inclure dans une des variétés précédentes.

D- Facteurs pronostiques

- Le stade.
- Le type histologique.
- Le grade histsologique basé sur l'architecture et les atypies cytonucléaires.

IV- Diagnostic

A- Diagnostic positif

1. Forme de description : Tumeur ovarienne épithéliale commune

a. Circonstance de découverte

le cancer de l'ovaire est une maladie longtemps asymptomatique, rendant le diagnostic clinique précoce difficile. Les symptômes peuvent être :

- Douleurs abdomino-pelviennes
- Métrorragies
- Leucorrhées post ménopausiques

A un stade plus tardif : troubles digestifs, urinaires, une dyspnée, une altération de l'état général ou une ascite.

b. Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire devra préciser les antécédents personnels et familiaux de cancer (en particulier de cancer du sein ou de l'ovaire évoquant une mutation BRCA1 ou 2, mais aussi cancer de l'endomètre ou du côlon évoquant un syndrome de Lynch.

L'examen clinique doit être complet incluant notamment un examen abdominal, les touchers pelviens (vaginal et rectal), la palpation des aires ganglionnaires et la mesure du poids.

c. Examens complémentaires à visée diagnostique

c-1 Imagerie abdomino-pelvienne

l'échographie abdomino-pelvienne sus-pubienne et endovaginale : examen de première intention qui donne des arguments évocateurs de malignité (la taille, végétations)

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne : permet une caractérisation fine de la tumeur, en plus d'une exploration du pelvis plus performante que celle du scanner.

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne : permet le bilan d'extension. Elle évalue les localisations péritonéales, la présence d'adénopathies lombo-aortiques et pelviennes, l'atteinte de l'appareil digestif et la présence de métastases viscérales.

En cas de suspicion clinique ou radiologique de métastases ovariennes d'une autre tumeur maligne :

- Coloscopie et fibroscopie gastrique à la recherche d'un cancer primitif digestif.
- Mammographie à la recherche d'un cancer primitif mammaire.

La tomographie par émission de positrons au fluorodésoxy-glucose peut être intéressante dans la recherche de métastases à distance pour les stades avancés.

c-2 Marqueurs tumoraux

Le dosage initial du marqueur CA-125 est recommandé.

Les dosages des marqueurs CA 19-9 et ACE ne sont réalisés qu'en cas d'orientation clinique ou radiologique vers une tumeur mucineuse de l'ovaire ou pour orienter le diagnostic différentiel vers une tumeur digestive.

2- Formes cliniques

- **Tumeurs germinales malignes**

Elles touchent essentiellement les enfants et femmes jeunes sous forme de tumeurs principalement solides. Elles peuvent représenter une urgence thérapeutique. Elles sont très chimiosensibles. Pour décider des modalités de prise en charge, l'avis d'un centre expert est indispensable. Certaines tumeurs sont non sécrétantes. D'autres sont caractérisées par la sécrétion de marqueurs : alpha-foeto-protéine, béta-HCG, LDH. Le traitement repose sur l'annexectomie unilatérale. L'hystérectomie et l'annexectomie bilatérale ne sont pas indiquées chez les femmes jeunes même dans les formes étendues et les stades avancés. Lorsqu'elle est indiquée, la chimiothérapie comprend bléomycine, étoposide et sels de platine.

- **Tumeurs des cordons sexuels**

Certaines se révèlent par des manifestations endocrines :

» sécrétions oestrogéniques responsables de métrorrhagies postménopausiques pour les tumeurs de la granulosa ;

» virilisation pour les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig.

Les dosages sériques spécifiques pouvant être réalisés sont : pour les tumeurs de la granulosa: l'Inhibine B, l'AMH et estradiolémie; pour les tumeurs de Sertoli Leydig : hormones masculines, testostérone et delta 4 androstènedione.

Le traitement de première intention est chirurgical, radical ou conservateur en fonction de l'âge et du stade. Lorsqu'une chimiothérapie est indiquée, elle est similaire à celle utilisée pour les tumeurs germinales. Ces tumeurs nécessitent un suivi à long terme, des récidives pouvant apparaître au-delà de 10 ans.

- **Tumeur frontière (borderline)**

Il s'agit de tumeurs épithéliales de l'ovaire à faible potentiel malin pouvant se présenter sous une forme:

» limitée à l'ovaire : son traitement est alors conservateur chez les femmes jeunes sans indication de chimiothérapie ;

» avec une extension péritonéale (implants) qui peut être invasive ou non : seuls les implants invasifs peuvent nécessiter une chimiothérapie.

B- Diagnostics diffréntiels

Le diagnostic différentiel gynécologique est indiqué au tableau I. Étant donné la grande variabilité des symptômes d'appel du cancer de l'ovaire, les sphères digestive et urologique comptent plusieurs affections qui peuvent y ressembler de près ou de loin. Des maladies systémiques responsables d'ascite, tel que les insuffisances hépatique, cardiaque et rénale, méritent aussi d'être considérées comme causes possibles de ce signe physique. Par ailleurs, le syndrome de Meigs (association de léiomyome ovarien, d'ascite et d'épanchement pleural) peut ressembler de prime abord à une néoplasie de l'ovaire. Enfin, les métastases de cancers primaires issues du sein, de l'endomètre, de l'estomac et du côlon peuvent être confondues avec une tumeur ovarienne primitive (les métastases ovariennes de ces deux derniers cancers primaires se nomment « tumeurs de Krukenberg »).

Tableau I : Diagnostic différentiel du cancer de l'ovaire
Causes gynécologiques
Endométriose
Hydrosalpinx
Grossesse ectopique
Léiomyomes pédiculés
Masses annexielles bénignes
kystes folliculaires
kystes du corps jaune
Syndrome de Meigs : association de léiomyome ovarien, d'ascite et d'épanchement pleural
Lésions d'origine non gynécologique
Rein en fer à cheval
Rein pelvien
Métastases d'autres cancers primaires

V - Classifications et Facteurs pronostiques

A- Classifications

Classification FIGO et correspondance avec la classification TNM (7èm e édition, 2009) : Tableau II

Stades FIGO	Classification TNM		Survie à 5 ans*
I	T1	Tumeur limitée aux ovaires	84%
IA	T1a	Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte	
IB	T1b	Tumeurs des deux ovaires, capsules intactes	
IC	T1c	Rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	
II	T2	Tumeur ovarienne étendue au pelvis	59%
IIA	T2a	Extension à l'utérus et/ou aux trompes	
IIB	T2b	Extension aux autres organes pelviens	
IIC	T2c	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	
III	T3 et/ou N1	Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales	35%
IIIA	T3a	Métastases péritonéales microscopiques	
IIIB	T3b	Métastases péritonéales macroscopiques < 2 cm	
IIIC	T3c	Métastases péritonéales > 2 cm et/ou adénopathies métastatiques régionales	
IV	M1	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)	22%

*** Registre des tumeurs de l'Hérault** (2005) **- Expertise collective Cancers Pronostics à long terme. Inserm** 2005.

B- Facteurs pronostiques

- Grade de la FIGO : Critères architecturaux et atypies cellulaires, utilisés pour les cellules endométrioïdes.
- Silverberg : Architecture, degré d'atypie cellulaire, indice mitotique, utilisés pour les tumeurs séreuses et mucineuses.
- Grades de l'OMS : Selon la différenciation histologique.

VI- Traitement

A- Buts

- Conduire le traitement le plus adapté.
- Éviter et prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements.
- Préserver la qualité de vie et proposer un soutien à la patiente et à son entourage.

B- Moyens

1- Chirurgie

- La chirurgie est le premier temps du traitement. L'intervention standard minimale comprend une annexectomie bilatérale avec hystérectomie totale.
- La stadification complète comprend au minimum une omentectomie totale, une appendicectomie surtout pour les formes mucineuses, un curage ganglionnaire pelvien et aortique infrarénal bilatéral, des biopsies péritonéales, une cytologie péritonéale.
- La laparotomie médiane xiphopubienne est l'incision standard (femme ménopausée ou femme ne désirant plus d'enfant). La voie coelioscopique est envisageable en particulier pour les stades I sous réserve de réaliser une stadification complète. En cas de stadification incomplète lors d'une première intervention chirurgicale, une restadification chirurgicale doit être systématiquement proposée.
- Chez la femme désirant une grossesse, un traitement conservateur (annexectomie unilatérale) peut être proposé pour les stades IA G1 sous couvert d'une stadification péritonéale et ganglionnaire complète négative avec curetage utérin. Le traitement conservateur doit être exceptionnel et faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour les autres stades.
- L'objectif de la chirurgie est la résection complète (absence de résidu macroscopique). Si la résection complète ne peut être obtenue d'emblée, une chimiothérapie néo-adjuvante est réalisée : une chirurgie d'intervalle (entre 2 cures de chimiothérapie, au plus tard après la 3e cure) est ensuite envisagée, avec objectif de réaliser une résection complète. La résécabilité doit être fondée sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie, éventuellement complétée par une coelioscopie et discutée dans le cadre d'une RCP. Le risque chirurgical et l'altération de la qualité de vie associée aux exérèses multiples doivent être pris en compte
- Complications de la chirurgie : La chirurgie des cancers avancés est une chirurgie lourde qui entraîne en moyenne 30% de complications (thromboemboliques, infectieuses, digestives ...). Elle peut comprendre des gestes digestifs ayant eux-mêmes leurs propres complications. Au retour à domicile, on peut observer à distance : un lymphocèle (collections de lymphe au site de curage ganglionnaire) pouvant nécessiter un drainage habituellement sous contrôle radiologique ou en deuxième intention chirurgicale; un lymphoedème pouvant nécessiter un traitement par drainage lymphatique manuel et/ou contention.

2- Chimiotherapie

a. Drogues actives

Le cancer de l'ovaire est une maladie chimiosensible mais exceptionnellement chimiocurable en cas de stade évolué. Plusieurs drogues ont montré leur efficacité :

- Sels de platine : cisplatine, carboplatine, oxaliplatine.
- Alkylants : cyclophosphamide.
- Anthracyclines : doxorubicine, doxorubicine liposomale pegylée.
- Gemcitabine, topotecan, Taxanes.

b. Protocoles

- L'association carboplatine-paclitaxel est considérée comme le traitement standard en première ligne. Ceci repose sur les résultats de deux études qui avaient montré la supériorité de l'association cisplatine-paclitaxel par rapport au cisplatine-cyclophosphamide (protocole GOG111 et EORTC-NCIC OV10). Puis 3 études ont montré que l'association carboplatine-paclitaxel donnait des résultats au moins équivalents à l'association cisplatine-paclitaxel avec un meilleur index thérapeutique (protocole GOG158 et AGO).

Par ailleurs, l'étude ICON 3, qui est une grande étude phase III ayant inclu 2074 patientes comparant un bras carboplatine-paclitaxel à un bras carboplatine seule ou association cisplatine-adriamycine-cyclophosphamide, n'a pas mis en évidence de différence significative en terme de survie sans récidive, ni de survie globale, entre les 2 bras de comparaison.

Une métaanalyse à partir des données de 5 essais randomisés évaluant l'impact du paclitaxel associé au platine en première ligne, conclut malgré tout au bénéfice de l'association platine-paclitaxel.

Le carboplatine en monothérapie reste une alternative intéressante particulièrement chez des patientes avec un état général précaire.

- Intérêt des autres drogues :

Une étude randomisée a comparé l'oxaliplatine au cisplatine associés au cyclophosphamide. Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité, avec des profils de toxicité différents.

Par ailleurs, l'association docetaxel-carboplatine a été comparé au protocole standard paclitaxel-carboplatine chez 1077 patientes, et a montré une efficacité identique. Les profils de toxicités sont par contre différents, avec une moindre toxicité neurologique avec le docetaxel. C'est une association qui reste intéressante chez des patientes présentant déjà une neuropathie (diabétique par exemple)

- Autres bithérapies :

D'autres drogues ont été testées en association au carboplatine et comparés à l'association standard en première ligne.

- Doxorubicine liposomale : efficaité comparable chez 820 patientes, et des profils de toxicité différents (plus de toxicité hématologique avec la doxorubicine liposomale)
- gemcitabine : taux de réponse comparables mais toxicité hématologique plus importante avec la gemcitabine.
- Intérêt d'une trithérapie :

Sept essais incluant un total de 10658 patients ont été menés en ajoutant au protocole standard (de façon concomitante ou séquentielle) une troisième drogue (épirubicine, gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée, ou topotecan). Aucun essai n'a montré de bénéfice en terme d'efficacité, mais une majoration de la toxicité avec la trithérapie.

c. Chimiothérapie adjuvante dans les stades précoces ?

Deux grands essais randomisés: comparant une chimiothérapie contenant un sel de platine par rapport à une surveillance des stades localisés.

ICON 1 (International Collaborative Ovarian Neoplasm 1), et EORTC-ACTION (Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm)

L'analyse combinée des résultats de ces 2 essais (925 ptes) a retrouvé un gain significatif en terme de survie globale (SG) et de survie sans récidive (SSR) à 5 ans, en faveur de la chimiothérapie.

Dans l'étude ACTION, en cas de chirurgie non optimale : gain significatif avec la chimiothérapie adjuvante en terme de SG et SSR, par contre en cas de chirurgie optimale : pas de bénéfice avec la chimiothérapie adjuvante.

L'essai GOG 157 a randomisé 321 patientes présentant un stade localisé de cancer de l'ovaire entre 3 cycles et 6 cycles de chimiothérapie adjuvante paclitaxel et carboplatine. Il n'y avait pas de bénéfice en terme de SG dans le bras 6 cycles.

d. Complications de la chimiothérapie

L'attention de la patiente doit être attirée sur le fait que l'absence d'effets indésirables en cours de chimiothérapie ne remet nullement en cause l'efficacité du traitement. En présence d'effets indésirables, il pourrait être nécessaire d'adapter les doses ou de changer de molécules. Les principaux effets indésirables observés après la chimiothérapie sont les suivants :

- Toxicité hématologique : neutropénie, anémie et thrombopénie.
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée (Les nausées et vomissements doivent être prévenus par des antiémétiques prescrits dès la première cure avec un relais oral à domicile).
- Neuropathies périphériques (sels de platine).
- Alopécie.
- Réaction allergique Plusieurs chimiothérapies dans le traitement du cancer de l'ovaire peuvent entraîner des réactions allergiques : taxanes (lors des premiers cycles, prévenues par une corticothérapie prophylactique), sels de platine (après plusieurs cycles), doxorubicine liposomale. Les signes sont notamment les suivants: flush, hyper ou hypotension, dyspnée,

fièvre, frissons, douleurs abdominales, dorsales ou des membres, rash cutané, nausées, vomissements. Plus rarement peut survenir un choc anaphylactique. La prise en charge est celle d'une réaction allergique sans particularité liée à la chimiothérapie.

- Autres Selon les molécules utilisées, d'autres effets peuvent également être observés, notamment une toxicité rénale (en particulier pour le cisplatine), hépatique, cardiaque, une mycose ou une mucite.

e. La chimiothérapie intra péritonéale

L'administration de la chimiothérapie par voie intra péritonéale est théoriquement très intéressante pour les cancers de l'ovaire qui restent longtemps confinés dans la cavité péritonéale. Elle permet ainsi d'obtenir de fortes concentrations de la drogue à la surface des tumeurs situées dans la cavité abdomino-pelvienne tout en limitant sa concentration plasmatique.

Sept études randomisées ont évalué son efficacité en première ligne, avec des résultats discordants. Un essai récent (GOG 172) de phase III comparant cisplatine + paclitaxel J1 en intraveineux (IV) à paclitaxel IV suivi par cisplatine intra péritonéal le 2ème jour et le paclitaxel en IP le 8ème jour. Les résultats sont en faveur de la chimiothérapie intra péritonéale tant en terme de survie sans récidive qu'en survie globale. Ces résultats positifs ont été confirmés par 2 métaanalyses.

Ce bénéfice en terme d'efficacité se fait cependant au prix d'une toxicité importante (neurologique, hématologique, digestive, infectieuse) et des difficultés logistiques pour réaliser ces traitements.

f. La durée du traitement

Standard : Les patientes doivent bénéficier d'une chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel pour un minimum de 6 cycles.

La maintenance :

La poursuite de la chimiothérapie jusqu'à neuf cures : option souvent retenue en l'absence de toxicité, en cas de maladie évoluée, si une chirurgie de cytoréduction d'intervalle a été réalisée.

La chimiothérapie séquentielle : les résultats des essais menés à ce jour (testant : topotecan, paclitaxel, erlotinib…) sont négatifs.

Actuellemnt, aucun bénéfice en survie globale des traitements de maintenance.

La consolidation :

L'Intensification (chimiothérapie haute dose avec réinjection de cellules souches périphériques) et la chimiothéapie intrapéritonéale n'ont pas montré de bénéfice en survie globale.

3- Les thérapies ciblées

a- Les antiangiogéniques

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), principal médiateur de l'angiogénèse, est impliqué dans la progression tumorale de la plupart des cancers.

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF. Il a été évalué en situation de rechute, en monothérapie et en association à la chimiothérapie.

Deux phases III (GOG 0218 et ICON7) ont été réalisées en première ligne pour évaluer l'apport du bevacizumab en association avec la chimiothérapie de référence carboplatine-paclitaxel. Les résultats montrent un bénéfice en survie sans progression (objectif principal) en faveur du bras chimiothérapie-bevacizumab suivi de bevacizumab en maintenance, en comparaison avec le bras chimiothérapie seule. Ces résultats ont été retrouvés quelque soit l'âge, le stade et le PS (performance status).

Récemment, une étude phase III a montré l'intérêt du bevacizumab en association avec la chimiothérapie, en situation de rechute sensible au platine (étude OCEANS)

Les toxicités observées sont celles habituellement décrites avec le bevacizumab, avec un taux de perforation digestive minime.

b- Les anti-PARP (poly Adénopathie-ribose polymérase)

Les PARP, dont la PARP 1, sont des enzymes impliquées dans la réparation des cassures monobrin de l'ADN. Les protéines BRCA1 et 2 sont quant à elles nécessaires à la réparation des cassures double brin induites notamment par une chimiothérapie à base de sels de platine. Il est donc légitime de cibler les tumeurs avec contexte de mutations constitutionnelles BRCA, pour tester l'efficacité d'une nouvelle classe thérapeutique, les anti PARP.

L'intérêt de ces nouveaux traitements ne paraît pas restreint aux situations de mutations constitutionnelles BRCA (10-15% des cas), mais s'adressent également aux situations de déficiences acquises de BRCA (20-25% des cas).

L'olaparib a été testé en situation de rechute, dans des études de phase II avec des résultats intéressants, une phase III est en cours testant une chimiothérapie par gemcitabine-carboplatine avec ou sans olaparib dans les cancers de l'ovaire en rechute.

c- Les anti-EGFR

L'EGFR (epidermal growth factor receptor), surexprimé dans plus de 70% des cancers de l'ovaire, est un facteur de mauvais pronostic. Plusieurs études ont été réalisées avec soit des inhibiteurs de tyrosine kinase (erlotinib, gefitinib), soit des anticorps monoclonaux (cetuximab, matuzumab, panitumumab), avec une efficacité modeste.

4- Radiotherapie

Il n'y a pas d'indication à la radiothérapie dans la prise en charge initiale hors essai clinique. En cas de récidive, la radiothérapie peut être discutée pour des localisations tumorales limitées et particulières.

C- Indications : selon les Standards Options et Recommandations(SOR 2010)

1- Stades IA/IB g2 ou g3 ou à cellules claires, stades IC et stades IIA

a- En cas de stadification complète

- Standards :
  - » Stades IA/IB G2 : il n'y a pas d'attitude standard (se reporter aux Options).
  - » Stades IA/IB G3, cellules claires ou ≥ IC : une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cycles doit être réalisée.
  - » Stades IA G2 à IIA : Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales.
- Options :
  - » Stades IA/IB G2 : une surveillance ou une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cycles peuvent être proposées.
  - » Stades IA/IB G2 ou G3, cellules claires ou stades ≥ IC : la chimiothérapie peut être complétée par 3 cycles supplémentaires pour un total de 6 cycles.
  - » Les patientes peuvent être incluses dans un essai d'évaluation thérapeutique.

b- En cas de stadification incomplète

- Standards :
  - » Stades IA/IB G2 : une restadification chirurgicale doit être systématiquement proposée.
  - » Stades IA/IB G3, cellules claires ou stades ≥ IC : une restadification chirurgicale doit être systématiquement proposée suivie par une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cycles s'il n'y a pas de modification du stade après reprise chirurgicale.
  - » Stades IA G2 à IIA : en cas de restadification impossible, une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cycles doit être réalisée. Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales.
- Options :
  - » Stades IA/IB G3, cellules claires ou stades ≥ IC : la chimiothérapie peut être complétée par 3 cycles supplémentaires pour un total de 6 cycles.
  - » Stades IA/IB G2 ou G3, cellules claires ou stades ≥ IC : les patientes peuvent être inclues dans un essai d'évaluation thérapeutique.

2- Stades IIB et IIC, sans résidu macroscopique

- Standards
  - » Les patientes doivent bénéficier de 6 cycles de chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine.
- Option
  - » Les patientes peuvent être incluses dans un essai d'évaluation thérapeutique.

3- Traitements adjuvants stades III et IV, sans résidu macroscopique

- Standards
  - » Les patientes doivent bénéficier d'une chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel pour un minimum de 6 cycles.
- Options
  - » Une chimiothérapie intrapéritonéale à base de sels de platine, réalisée par une équipe ayant l'expérience de cette modalité thérapeutique, peut être proposée chez

des patientes clairement informées sur les avantages en survie et sur les inconvénients (effets secondaires, difficultés d'applications) de la chimiothérapie intrapéritonéale. En l'absence d'expérience de l'équipe soignante en chimiothérapie intrapéritonéale, la voie intraveineuse est préconisée.

» Lorsque l'état physiologique de la patiente ne permet pas l'administration d'une chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitxel, il peut être proposé une monochimiothérapie intraveineuse par carboplatine.

» Les patientes peuvent être inclues dans un essai d'évaluation thérapeutique.

4- Traitements adjuvants stades IIB a IV avec résidu macroscopique

- Standards
  - » Les patientes doivent bénéficier de 6 cycles de chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel.
  - » La radiothérapie et la chimiothérapie intrapéritonéale ne doivent pas être proposées.
- Options
  - » La chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel peut être prolongée pour 3 cycles supplémentaires.
  - » Une monochimiothérapie par carboplatine peut être proposée en première ligne aux patientes en cas de comorbidité.
  - » Deux ou 3 cycles de chimiothérapie intraveineuse peuvent être proposés si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical ou sans séquelles excessives. L'objectif est de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle.
  - » La cytoréduction après 6 cycles ne peut être envisagée que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cycles n'est pas possible.

5- Traitements de consolidation en cas de rémission complète stades IIB à IV à la fin du traitement adjuvant

- Standard
  - » Une surveillance clinique et biologique (en cas d'augmentation initiale des marqueurs) doit être proposée.
- Options
  - » Poursuite de la chimiothérapie intraveineuse de première ligne.
  - » La chimiothérapie par voie intrapéritonéale n'est pas recommandée en dehors de protocoles d'évaluation.
  - » Inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique.

6- Traitements de consolidation en l'absence de rémission complète11 stades IIB à IV à la fin du traitement adjuvant

- Standard
  - » Il n'y a pas d'attitude Standard (se reporter aux Options).
- Options
- Poursuite de la chimiothérapie intraveineuse de première ligne.
- Deux ou 3 cycles de chimiothérapie intraveineuse peuvent être proposés si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical ou sans séquelles excessives. L'objectif est de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle.
- La cytoréduction après 6 cycles ne peut être envisagée que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cycles n'est pas possible.
- Chimiothérapie intrapéritonéale (standard ou hyperthermique) peut être proposée dans le cadre de protocoles d'évaluation.
- Pause thérapeutique.
- Inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique.

7- Résumé des modalités de prise en charge

Stade	Chirurgie	Chimiothérapie IV	Chimiothérapie IP
IA/IB G1	x	-	-
IA/IB G2	x	à discuter	-
IA/IB G3, IC et cellules claires	x	x	-
II à IIIB	x	x	à discuter
IIIC	x	x	à discuter
IV	à discuter	x	-

- Chez la femme désirant une grossesse, un traitement conservateur (annexectomie unilatérale) peut être proposé pour les stades IA G1non a cellules claires sous couvert d'une stadification péritonéale et ganglionnaire complète négative avec curetage utérin. Le traitement conservateur doit être exceptionnel pour les autres stades et faire l'objet d'une discussion en RCP.
- L'objectif de la chirurgie est la résection complète.

Si elle ne peut être obtenue d'emblée, une chimiothérapie néo-adjuvante est réalisée : une chirurgie d'intervalle est ensuite envisagée, avec l'objectif de réaliser une résection complète. Si elle est obtenue d'emblée, une chimiothérapie adjuvante est réalisée.

VII- Le pronostic

Le pronostic du cancer de l'ovaire dépend bien sûr de la précocité du diagnostic et du caractère complet ou non de l'exérèse chirurgicale, mais aussi du stade évolutif, du type et du grade histologique.

- Le pronostic global est sévère car 70% des malades ont une extension intra- abdominale au moment du diagnostic.
- Le taux de survie à 5 ans pour les différents stades d'extension est approximativement le suivant :
  - » stade I : 70 à 95%.
  - » stade II : 50%.
  - » stade III : 25%.
  - » stade IV :< 5%.

VIII- Surveillance

A- But

Detecter la persistance ou la reccurence de la néoplasie.

B- Moyens

Examen clinique : Permet le diagnostic tardif de carcinose péritonéale.

Elévation de CA-125 : Constitue premier signe dans 75% des rechutes.

TDM : ne detecte que 7% des nodules infracentimétriques et 37% de ceux juxtacentimétriques.

C- Rythme

La surveillance clinique et biologique par le CA125 doit être faite à raison d'une fois tous les 3 à 4 mois les deux premières années, puis tous les six mois de 2 à 5 ans, puis tous les ans au-delà. L'imagerie est à solliciter en cas d'anomalies clinique et/ou biologique.

IX- Perspectives d'avenir

De nouvelles modalités de dépistage sont envisagées dans l'avenir, notamment l'emploi de schèmes protéomiques sériques ainsi que la mise au point de marqueurs biologiques, comme l'OVX1, l'ostéopontine et le M-CSF (facteur stimulant la prolifération des macrophages).

Les essais de vaccinations par injections directes d'antigène tumoraux ou cellules dendritiques offrent de grands espoirs thérapeutiques.

Essais thérapeutiques phase II : Erlotinib, Sunitinib, Sorafenib, Trastuzumab (10 à 20% des tumeurs ovariennes son Her-2 positif).

Essais thérapeutiques phase III : Erlotinib en 1ère ligne, Bevacizumab en association avec Paclitaxel – Carboplatine.

Conclusion

L'ovaire est un organe complexe soumis à des désordres génétiques, des influences hormonales et des dérèglements immunitaires. Mieux cerner l'étiologie permettra de développer de nouvelles thérapeutiques et d'établir une stratégie de dépistage qui pallierait au retard diagnostic de ces tumeurs. En effet, trois quarts de ces cancers sont diagnostiqués à un stade avancé (stades IIIB à IV) ce qui rend leur pronostic sombre. La survie à 5 ans tous stades confondus est d'environ 45%.

Références

1- Pautier P, Even C, Lhommé C. Oncologie 2010
2- Bats AS, Barranger E. J Gynecol Obst Biol Reprod. 2008
3- Floquet A, Sire M. Oncologie 2010
4- Bats AS, Larousserie F, Le Frère Belda MA, Metzger U, Lécuru F. Gynecol Obst Fert 2009.
5- Standards Options Recommandations. 2010
6- Guastalla JP, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer 2006.

Les cancers du rein

N. Ismaili, R. Belbaraka, A. Tahri
Service d'oncologie et de radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech.

Introduction

Le cancer du rein a une incidence de 8 000 nouveaux cas par an, représentant 3 à 4% des tumeurs solides. Environ 80% de ces tumeurs sont des carcinomes rénaux à cellules claires. Seuls 20 à 30% des cancers sont diagnostiqués à un stade métastatique d'emblée. Cependant, 30 à 40% des tumeurs non métastatiques deviennent métastatiques au cours de l'évolution.

En cas de cancer limité au rein, la néphrectomie élargie est le traitement de choix, en première option thérapeutique. Récemment, la néphrectomie partielle (NP) commence à prendre une place dans des indications impératives mais aussi pour les tumeurs rénales de petite taille (<4cm); les indications respectives des deux approches sont en perpétuelle évolution.

De nouveaux moyens thérapeutiques sont venus progressivement élargir l'arsenal thérapeutique, comme la voie d'abord laparoscopique pour la chirurgie, ou les techniques ablatives, voire la surveillance active.

En cas de cancer localement avancé, la chirurgie d'exérèse associée à une surveillance est le traitement de référence. Aucun traitement néoadjuvant ou adjuvant n'avait fait la preuve de son efficacité dans cette indication. La place du traitement anti-angiogénique en situation adjuvante ou néo-adjuvante, est en cours d'évaluation.

En cas de cancer métastatique, à l'ère des cytokines, la néphrectomie était un traitement de référence. Le taux de réponse aux traitements par voie générale était de 10 à 15%, et la survie médiane de l'ordre de 12 mois. L'avènement des thérapies ciblées antiangiogéniques a largement modifié le traitement médical de référence et la place de la néphrectomie en situation métastatique est devenue discutable. Actuellement, la survie en situation métastatique est propulsée à une médiane de plus de 30 mois.

I- Rappels Anatomiques

A- Siège

Le rein siège :

- en arrière du péritoine, c'est un organe rétro-péritonéal ;
- en dessous du diaphragme ;
- de part et d'autre du rachis lombaire (bord supérieur D12 et bord inférieur L1) ;

Le rein droit est plus bas que le gauche.

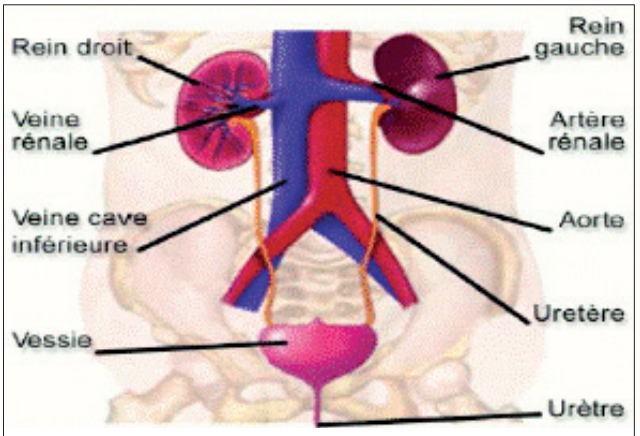


Figure : Situation des reins

B- Rapports

1- Postérieurs

S'effectuent avec la paroi postérieure,de laquelle le feuillet postérieur de la loge rénale est séparé par la graisse para-rénale contenant le dernier paquet vasculo-nerveux intercostal, les 2 nerfs abdominogénitaux et le nerf fémoro-cutané.

a- Au niveau de l'étage supérieur : thoracique

- Les fibres verticales du diaphragme
- Le cul de sac costo-diaphragmatique postérieur de la plèvre
- Le 12ème espace intercostal.

b- Au niveau de l'étage inférieur : lombaire, de la profondeur à la superficie

- Le muscle psoas et carré des lombes ;

- Aponévrose postérieure du transverse ;
- Petit dentelé et muscle grand dorsal.

2- Antérieurs

a- A droite

- Par l'intermédiaire du péritoine pariétal : face inférieur du foie.
- Le 2ème duodénum le long du bord interne de la face antérieure, et fascia de treitz.
- La racine du méso colon transverse en bas.
- L'angle colique droit accolé par le fascia de told droit.
- En dedans la partie droite du colon transverse et du méso colon transverse.

Tous ces éléments sont couverts par la face inférieure du foie et la vésicule biliaire.

b- A gauche : de haut en bas

- La queue du pancréas
- La face interne de la rate
- Péritoine pariétal postérieur.
- Extrémité gauche de la racine du méso colon transverse
- Angle colique gauche.

3- Externes : gouttière pariéto-colique

4- Internes

- Dans la partie toute supérieure : la glande surrénale
- A distance : apophyse transverse de L1 et L2.
- Les piliers du diaphragme, l'aorte à gauche, la veine cave inférieure à droite
- Segment initial de l'uretère
- Pédicule rénal.

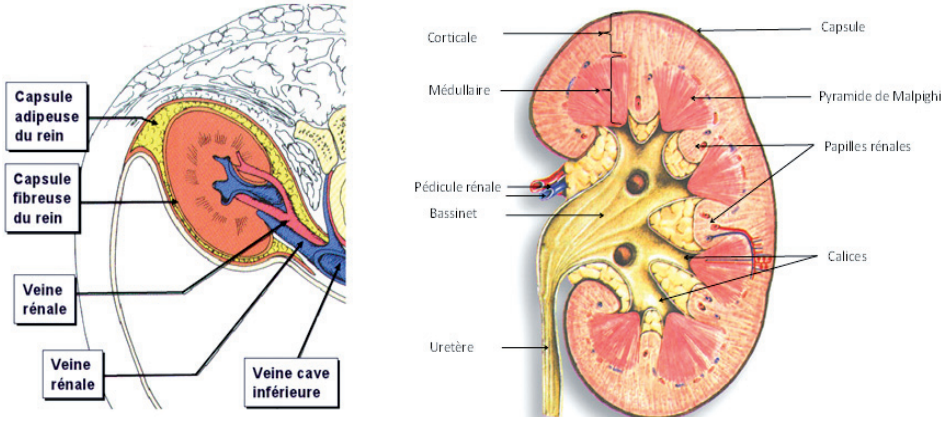


Figure : Le rein en coupe

C- Vascularisation

1- Artères

- Une artère rénale par rein partant directement de l'aorte (gauche plus courte).
- L'artère rénale se divise en artères segmentaires, artère inter-lobaire, artère arciforme, artère inter-lobulaire.
- A partir des artères inter-lobulaires naissent les artérioles afférentes.
- Les vasa-recta (vaisseaux de la médullaire) naissent des artères arciformes.

2- Veines

- Veine sous capsulaire, veine étoilée, veine inter-lobulaire, veine arciforme, veine inter-lobaire.
- Une veine rénale par rein se jette directement dans la veine cave inférieure.

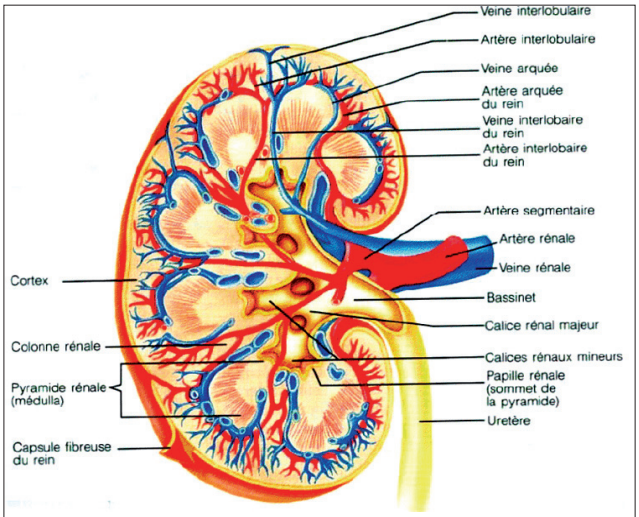


Figure : la vascularisation du rein

D- Drainage lymphatique

Le drainage lymphatique du rein se collecte dans les ganglions lombo-aortiques :

1- A droite

- les troncs antérieurs, péri-veineux se drainent au niveau des ganglions juxta-aortiques droits.
- les troncs postérieurs, rétro-veineux se drainent au niveau des ganglions rétro-caves.

2- A gauche : tous le drainage se fait au niveau des ganglions juxta-aortiques gauches.

II- Epidémiologie

A- Incidence

1- Monde

L'incidence du cancer du rein est en augmentation croissante dans les pays développés. Il représente 2% de l'ensemble des cancers. Aux USA, en 2010, 58 240 nouveaux cas de cancers du rein ont été diagnostiqués entrainant 35 370 décès.

Le cancer du rein est plus fréquent dans les populations urbaines d'Amérique du nord, de Scandinavie et dans toute l'Europe de l'ouest. L'incidence est faible en Asie, en Europe de l'est, au japon ou en Israël.

C'est le 3ème cancer urologique après le cancer de la prostate et les tumeurs de vessie.

L'explication de l'augmentation d'incidence est liée à une plus grande fréquence des découvertes fortuites et à la multiplication des facteurs de risque.

2- Maroc

Au Maroc le cancer du rein représente 0. 8% des cancers de l'homme et 1% des cancers de la femme en se référant au registre de Rabat de l'année 2005.

B- Age, sexe

Le cancer du rein est plus fréquent chez l'homme que chez la femme (sexe ratio 2/1). Dans les pays développés, il est le 7ème cancer chez l'homme et au le 9ème chez la femme (pays développés). Aux USA, il représente le 7ème cancer chez l'homme et le 8ème chez la femme. L'incidence en Europe est de 12,2/100. 000 chez l'homme et de 5,7/100. 000 chez la femme. La prévalence est maximale entre la sixième et la septième décennie.

C- Facteurs de risques

Il existe des facteurs de risque liés au patient (acquis ou héréditaires) et des facteurs environnementaux.

1- Facteurs liés aux patients

a- L'insuffisance rénale chez les patients dialysés

Le risque de cancer du rein est très augmenté par rapport à la population générale et augmente avec la durée de dialyse. L'incidence est 10 fois plus élevée que dans la population générale. Le type prédominant est le carcinome tubulo-papillaire. Ce risque justifie une surveillance annuelle échographique des reins chez ces patients.

b-Patients transplantés

Les reins natifs sont exposés au développement d'un carcinome rénal. Le risque est identique aux patients dialysés.

c-Hérédité

Les formes héréditaires du cancer du rein restent rares (1 à 2% des cas) mais méritent d'être connues pour adapter le dépistage et orienter vers un conseil génétique. Des gènes de prédisposition ont été retrouvés pour certains syndromes. Il existe différents syndromes héréditaires :

c-1 Mutations du gène von hippel-lindau (vhl)

Ils représentent 1 à 2% des cancers du rein. On distingue la maladie de Von Hippel-Lindau qui est rattachée à un syndrome clinique et le cancer du rein familial commun lié à une mutation du gène VHL mais sans syndrome clinique.

- **Maladie de Von Hippel-lindau :**

Il s'agit d'une phacomatose héréditaire à transmission autosomique dominante. Un seul gène est en cause: le gène VHL situé sur le bras court du chromosome 3 (3p25-p26). C'est un gène suppresseur de tumeur par régulation négative du VEGF (vascular endothelial growth factor).

Ce syndrome associe :

» des hémangioblastomes de la rétine et du cervelet (60 à 80% des cas),

» des carcinomes à cellules claires du rein et des kystes du rein (30 à 60% des cas),

» des kystes et des tumeurs pancréatiques (30 à 70% des cas),

» des phéochromocytomes (10 à 20% des cas), et

» des tumeurs du sac endolymphatique (2 à 11% des cas).

Le cancer du rein est la cause principale des décès chez les patients porteurs de cette affection. L'âge de survenue est plus précoce (35 ans en moyenne). Les lésions sont volontiers bilatérales, multifocales, synchrones ou différées. Le diagnostic est porté sur l'association de 2 localisations de la maladie ou en cas d'un antécédent familial avec une localisation de la maladie.

En cas d'altération du gène VHL, le pronostic est meilleur avec un potentiel métastatique moindre.

- **Cancer du rein commun familial :**

Ces cancers ont en commun la survenue précoce avant 45 ans, la bilatéralité, la multifocalité et les récidives fréquentes.

c-2 Autres syndromes

- Le syndrome de Birt-hogg dube donne préférentiellement des carcinomes chromophobes ainsi que des adénomes oncocytaires. Des lésions cutanées (fibrofolliculomes), ainsi que des pneumothorax spontanés et des kystes rénaux sont associées. Un gène prédisposant (BHD) a été retrouvé.
- La sclérose tubéreuse de Bourneville est associée à des lésions rénales (57%) dont des cancers (4%). Les lésions les plus fréquentes sont les angiomyolipomes qui peuvent être géants et multiples. Un retard mental, des omes multiples sont associés.
- La léiomyomatose cutanée familiale est liée à une mutation du gène FH (fumarate hydralase). Il est associé à des carcinomes tubulo-papillaires de type 2 agressifs.

d- L'hypertension artérielle (HTA)

L'HTA est un facteur de risque de développement d'un carcinome rénal. Le mécanisme liant HTA et cancer du rein n'est pas clair.

e-L'obésité

L'obésité est reconnu comme étant un facteur de risque tant chez l'homme que chez la femme

f-La race :

Aux Etats-Unis l'incidence est plus élevée parmi la population noire.

2- Facteurs environnementaux

a- Tabagisme

Le risque relatif est dose dépendant, il est de 2 chez l'homme et de 1,6 chez la femme en cas de consommation de plus de 1 paquet par jour.

b- L'alcool

Ne semble pas augmenter le risque de cancer du rein.

c- Exposition professionnelle

L'actualité a fait récemment ressortir que l'exposition prolongée à des toxiques professionnels pouvait générer une recrudescence de cancer. Récemment c'est le chloracétate C5 utilisé dans une usine d'alimentation animale qui a été incriminé dans la genèse de cancers. Aucune étude n'a pour le moment était publié sur le sujet.

Le Trichloroethylène a été incriminé avec des données contradictoires. Il est utilisé comme solvant des graisses et dans le nettoyage des métaux dans les industries textiles, de peinture et métallurgiques.

Le pentachlorophenol et le tétrachlorophénol utilisés dans l'industrie du bois et du textile sont des cancérigènes connus associés à la survenue de cancers du rein.

III- Anatomie pathologie

L'examen anatomopathologique de la tumeur primitive ou de la métastase confirme le diagnostic, détermine l'extension locorégionale et/ou métastatique de la tumeur, évalue le pronostic et permet de guider le traitement. Dans la dernière classification de l'OMS de 2004 les pathologistes ont démembré 9 carcinomes rénaux (CCR). Les carcinomes du rein les plus fréquents sont le carcinome à cellules claires (>80%), le carcinome chromophobe, les carcinomes papillaires, avec deux sous-types, 1 et 2, et le carcinome de Bellini. Le grade nucléaire de Fuhrman distingue 4 grades selon

la taille du noyau et du nucléole. C'est un critère pronostique important. Plus le grade est élevé, moins bon est le pronostic.

A- Macroscopie

1- Carcinome à cellules claires

C'est le carcinome à cellules rénales le plus fréquent (> 80%). C'est une tumeur très hétérogène, classiquement jaune chamois, très hémorragique, avec dans un tiers des cas des emboles dans la veine rénale, et qui envahit facilement la graisse péri-rénale ou la graisse hilaire.

2- Carcinome rénal chromophobe (CCRCh)

Représente environ 10% des tumeurs du rein de l'adulte, avec un sex-ratio égale entre l'homme et la femme. Macroscopiquement, c'est une tumeur jaune d'or, assez bien limitée, sans cicatrice centrale contrairement à l'oncocytome.

3- Carcinome rénal papillaire

Le spectre des carcinomes rénaux papillaires est très large et on retrouve un certain nombre de tumeurs malignes qui présentent une architecture papillaire. Les plus fréquents sont CCRP de sous-types 1 ou 2 qu'il faut bien différencier.

- Sous-type 1 : se présente comme une tumeur bien limitée, friable, jaune
- blanchâtre.
- Sous-type : se présente macroscopiquement comme une tumeur agressive, hétérogène, hémorragique, souvent infiltrant la graisse, avec fréquemment des emboles vasculaires.

4- Carcinome de Bellini

Carcinome rénale rare (1%). Aussi nommé carcinome des tubes collecteurs, c'est une tumeur macroscopiquement très agressive, blanchâtre, centrale, indurée, localement avancée, et dont l'une des formes particulières est le carcinome médullaire qui survient chez le sujet jeune, africain, atteint de drépanocytose.

B- Microscopie

1- Carcinome à cellules claires

Histologiquement, cette tumeur est constituée de cellules optiquement vides, car très riches en lipide et en glycogène, et qui s'associent a une stroma-réaction vasculaire très développée avec de nombreux remaniements hémorragiques. Dans les hauts grades de Fuhrman, l'aspect clair des cellules a tendance à disparaître et les cellules deviennent éosinophiles, ce qui est un piège diagnostique. Une composante sarcomatoïde peut être présente. Cette composante sarcomatoïde n'est absolument pas spécifique des CCRC, mais peut être observée dans tous les types de CCR.

2- Carcinome rénal chromophobe

Sur le plan histologique, les cellules ont un cadre cytoplasmique marqué avec de petits noyaux fripés, entourés d'un halo clair. En immunohistochimie, le CCRCh se caractérise par un marquage membranaire et cytoplasmique de la cytokératine 7 alors que dans l'oncocytome ce marquage est focal et présente un renforcement périnucléaire.

3- Carcinome rénal papillaire

- Sous-type 1 : Histologiquement il se traduit par une architecture papillaire prédominante où les papilles sont centrées par des histiocytes spumeux et les cellules sont petites, cubiques avec peu de cytoplasme, pas de stratification nucléaire ni d'atypie. Ce sont des tumeurs le plus souvent de bon pronostic, de bas grade de Fuhrman. Elles peuvent être multiples et/ou bilatérales dans l'insuffisance rénale chronique ou dans certaines formes héréditaires. Il y a une surexpression tumorale de la cytokératine 7 et de la p504s.
- Sous-type 2 : Histologiquement les papilles sont tapissées de grandes cellules cylindriques à cytoplasme éosinophile avec des noyaux très nucléolés et une pluristratification nucléaire. Ces tumeurs sont plus souvent de mauvais pronostic, de haut grade de Fuhrman. Il y a une surexpression tumorale de la cytokératine 7.

4- Carcinome de Bellini

Histologiquement, c'est une tumeur également agressive avec des tubes de tailles variables qui siègent dans un stroma fibreux, dont les cellules très éosinophiles sont extrêmement atypiques. Cette tumeur est de pronostic très réservé.

C- Cytogénétique

1- Carcinome à cellules claires

Sur le plan cytogénétique et moléculaire, les CCRC présentent, de façon quasi pathognomonique, des délétions du chromosome 3 et, dans 60-70% des cas dans les formes sporadiques, une anomalie du gène VHL. Trois voies moléculaires sont, actuellement

connues, pour être activées a un moment de la carcinogènese de ces tumeurs : la voie VHL/HIF/VEGF, la voie mTOR et la voie des MAP kinases qui agissent sur la transcription de gènes contrôlant la néoangiogénèse, la prolifération, la croissance et la survie cellulaire.

2- Carcinome rénal chromophobe

En cytogénétique, le CCRCh est très souvent hypodiploïde avec de nombreuses pertes chromosomiques.

3- Carcinome rénal papillaire

Du point de vue cytogénétique, les deux sous-types 1 et 2 sont complètement différents. Dans le sous-type 1, il y a des gains chromosomiques comme majoritairement les trisomies 7 et 17, alors que dans le sous-type 2, il y a des pertes chromosomiques, associées à l'expression de marqueurs de prolifération ainsi qu'à une activation du gène Myc qui correspondent à une instabilité chromosomique qui explique l'agressivité biologique de ces tumeurs.

D- Compte rendu standardisé

Il est recommandé aux pathologistes de proposer un compte rendu et une conclusion standardisés qui reprendront tous les critères histologiques dont l'urologue ou l'oncologue auront besoin pour une prise en charge thérapeutique optimale :

- Type histologique (OMS 2004)
- Taille (plus grand diamètre en centimètres) ;
- Grade de Furhman ;
- Composante sarcomatoïde en pourcetage ;
- Envahissement locorégional (oui/non) : (cavités pyélocalicielles; veine rénale; graisse hilaire; graisse péri-rénale; fascia de Gerota)
- Hémorragie / Nécrose (oui/non) ;
- Emboles vasculaires microscopiques (oui/non) ;
- Ganglions hilaires ;
- Surrénales : si envahie (par contiguïté ou par métastase) ;
- Marges chirurgicales, exérèse complète ou non pour tumorectomie ou néphrectomie partielle;
- Rein non tumoral ;
- TNM (2009) : pTNM.

E- Modalités d'extension

1- Locale : en dehors dans le parenchyme vers la capsule; en dedans vers les voies excrétrices et le hile.

2- Régionale

- Au-delà de la capsule dans la graisse de la loge rénale limitée par le fascia de Gérota qui sera ensuite dépassé; vers la surrénale dont l'atteinte varie entre 4 et 8,5% des cas.
- Au-delà de la loge rénale vers les organes de voisinage, à gauche : côlon et mésocôlon, rate, queue du pancréas. A droite : angle colique, duodénum, foie.

a- Ganglionnaire : ganglions du hile (10%), lombaires (10 à 15%), latéro-aortiques (25%)

b- Veineuse ; classique (thrombus cruorique, puis tumoral) ; vers :

- Les veines du hile puis la veine principale;
- La veine cave inférieure d'abord sous-hépatique puis rétro et sus-hépatique; parfois jusqu'à l'oreillette droite.

c- Métastatique (1/3 au diagnostic): poumon (55%), os (32%), et foie (33%).

IV- Diagnostic

A- Diagnostic positif

1- Forme de description: forme solide

a- Circonstances de découverte

Le cancer du rein est le plus souvent découvert fortuitement lors d'une échographie ou d'une TDM abdominale (60% des cas).

Il peut également être révélé par :

- la triade ou l'un des 3 signes suivants :
  - » Hématurie (totale, indolore, spontanée, récidivante),
  - » Douleur du flanc,
  - » Palpation d'une masse lombaire.
- Une métastase : les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires, puis osseuses, hépatiques et cérébrales ;
- Plus rarement devant une complication ou une expression inhabituelle de type polyglobulie ;
- Symptômes non spécifiques, tels qu'une altération de l'état général avec perte de poids et/ou fièvre inexpliquée.
- Il peut enfin être découvert au décours d'un dépistage systématique dans le cas des formes familiales.

b- Examen clinique

L'examen clinique ne révèle généralement rien d'anormal, sauf si la tumeur est suffisamment

importante pour être palpable. Il ne faut cependant pas omettre la recherche d'adénopathies sus-claviculaires gauches, l'examen des bourses à la recherche d'une varicocèle d'apparition récente, essentiellement du côté gauche (obstruction veineuse par un thrombus tumoral) et des signes d'obstruction de la veine cave (œdème des membres inférieurs, phlébite.. .).

c- Examens para-cliniques

c. 1- Imagerie à visée diagnostique

L'échographie abdominale est souvent l'examen de découverte (fortuite) d'un cancer du rein, mais la tomodensitométrie (TDM) abdominale est l'examen de première intention devant une forte suspicion clinique de tumeur rénale. L'échographie secondaire sera alors le plus souvent inutile.

- **Échographie abdominale**

  Le diagnostic est souvent suggéré par l'échographie qui permet de suspecter le diagnostic de tumeur solide. C'est un examen peu sensible, peu spécifique, opérateur et patient-dépendant.

- **TDM abdominale** utilisant un protocole adapté à l'exploration du rein (avec un passage avant et après injection de produit de contraste) C'est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de l'extension locale, et régionale des tumeurs solides. Prise contraste plus faible que le parenchyme.

- **Urographie intraveineuse** (UIV) n'est plus indiquée.

- **Optionnel; une imagerie par résonance magnétique abdominale (IRM):** cet examen est utilisé en alternative à la TDM (en cas de contre-indication),

Parfois en complément de la TDM (caractérisation de certaines tumeurs et diagnostic d'extension locale en particulier à la veine cave inférieure).

c. 2- Biopsie des tumeurs du rein

L'imagerie, en complément de l'histoire clinique du patient, permet de faire le diagnostic probabiliste de la majorité des tumeurs rénales. Une biopsie percutanée n'est utile que si elle permet d'optimiser la prise en charge thérapeutique d'une tumeur rénale.

- **Indications**

  » Contexte de cancer extra rénal connu : distinction entre un cancer du rein primitif et une métastase.

  » Cancer rénal non extirpable ou métastatique quand une néphrectomie n'est pas envisagée : apporte la preuve histologique nécessaire à l'instauration d'un traitement oncologique.

  » Tumeurs pour lesquelles un traitement ablatif est envisagé.

  » Patients avec comorbidités notables : détermination du rapport bénéfice/risque d'un traitement vs la surveillance active.

  » Tumeurs rénales sur rein unique, ou si la fonction rénale est compromise ou dans toute situation où la néphrectomie partielle première est à risque de complications afin d'éliminer une tumeur bénigne.

- **Les contre-indications**

  » Suspicion de carcinome urothélial de la voie excrétrice supérieure : en raison du risque de dissémination tumorale de ces tumeurs.

  » Suspicion d'angiomyolipome : en raison du risque hémorragique lié à leur ponction.

2- Formes cliniques

- **Formes kystiques :** TDM / IRM sans et avec injection de PC. Le diagnostic des masses rénales kystiques en imagerie est fréquent et le plus souvent fortuit. Les masses kystiques du rein sont classées selon des critères établis par Morton Bosniak :

  » BosniakI kyste simple (bénin)

  » BosniakII kyste remanié (presque toujours bénin)

  » BosniakIII kyste suspect (60% malin)

  » BosniakIV cancer kystique (>95% malin)

- **Formes multifocales et bilatérales**

- **Angiomyolipome, oncocytome :** tumeurs bénignes

B- Diagnostics différentiels

Trois affections peuvent à l'examen clinique, montrer une augmentation de volume du rein :

- Hydronephrose ;
- Kyste rénal ;
- Maladie polykystique qui peut être associée à un cancer du rein (maladie de VHL)

D'autres diagnostics peuvent être discutés :

- Adénome rénal.
- Oncocytome : il faut absolument différencier le carcinome chromophobe de l'oncocytome qui est une tumeur strictement bénigne du rein.
- Angiomyolipome
- Métastase

V- Bilan d'extension et préthérapeutique

A- Bilan du Cancer

1- Recherche de métastases pulmonaires

- TDM thoracique : cet examen est souvent couplé à la TDM abdominale dès le bilan initial à visée diagnostique.
- La radiographie du thorax n'est pas indiquée.

2- Recherche de métastases osseuses

- Scintigraphie osseuse (chez les patients avec des métastases)
- Radiographies, TDM ou IRM osseuses (en cas de signe d'appel).

3- Recherche de métastases cérébrales

- IRM ou TDM cérébrale (chez les patients avec des métastases ou avec des symptômes neurologiques suspects).

4- Tomographie par émission de positons au 18 fluoro deoxy glucose

La tomographie par émission de positons au 18 fluoro deoxy glucose (TEP-TDM au [18F]-FDG) n'est pas recommandée. D'autres traceurs sont à l'étude.

B- Bilan de l'hôte

1- Bilan clinique

- Etat général : le score ECOG, permettant d'évaluer l'état général du patient correspond à (0 : activité normale, 1 : restriction de l'activité, 2 : patient alité < 50% du temps, 3 : patient alité > 50% du temps)
- Poids, la taille et la surface corporelle

2- Bilan biologique

- Numération formule sanguine
- Coagulation
- Ionogramme
- Fonction rénale
- Bilan hépatique
- LDH

3- Bilan para-clinique

- Respiratoire
- Cardiaque

VI- Classification (TNM 2010)

- **T – Tumeur primitive**
  - » TX La tumeur primitive ne peut être évaluée
  - » T0 Aucune preuve de tumeur primitive
  - » T1 Tumeur limitée au rein ≤ 7 cm de grand axe
    - ♦ T1a Tumeur limitée au rein ≤ 4 cm de grand axe
    - ♦ T1b Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm de grand axe
  - » T2 Tumeur limitée au rein > 7 cm de grand axe
    - ♦ T2a Tumeur limitée au rein > 7 cm mais ≤ 10 cm de grand axe
    - ♦ T2b Tumeur limitée au rein > 10 cm
  - » T3 Tumeur intéressant les veines principales ou envahissant la graisse périrénale ou du sinus rénal mais sans atteindre le fascia de Gerota
  - » T3a Tumeur envahissant la veine rénale ou ses branches de division segmentaires, la graisse du sinus rénal ou péri-rénale mais n'atteignant pas la surrénale et ne dépassant pas le fascia de Gerota.
  - » T3b Tumeur envahissant la veine cave sous forme d'un thrombus sous diaphragmatique.
  - » T3c Tumeur envahissant la paroi de la veine cave inférieure ou thrombus s'étendant au dessus du diaphragme
  - » T4 Tumeur s'étendant au delà du fascia de Gerota, incluant l'envahissement de contiguïté de la surrénale homolatérale.
- **N – Envahissement des ganglions régionaux**
  - » NX les adénomégalies ne peuvent être évaluées
  - » N0 Pas de métastase ganglionnaire

» N1 Métastase ganglionnaire unique

» N2 Plus de 1 métastase ganglionnaire

- **M – Métastase à distance**
  - » MX Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées
  - » M0 Pas de métastase à distance
  - » M1 Métastase à distance

- **Regroupement des stades TNM**
  - » Stade I : T1 N0 M0
  - » Stade II : T2 N0 M0
  - » Stade III : T3 N0 M0 et T1, T2, T3 N1 M0
  - » Stage IV : T4 N0, N1 M0, tous les T N2 M0 et tous les T N M1

VII- Traitement

Type de description : cancer rénal à cellules claires

A- But

1- Stades opérables

- Traitement curatif : la chirurgie en intention de traiter curative, avec obtention de marges chirurgicales saines.
- Diminuer la morbi-mortalité thérapeutique

2- Stades non opérables

- Améliorer la qualité de vie
- Traiter les symptômes
- Améliorer la survie

B- Moyens

1- Chirurgie

1. 1- La néphrectomie radicale

a- Néphrectomie

Les principes de la néphrectomie radicale ou élargie ont été établis par Robson en 1969.

Ils incluaient une ligature première des vaisseaux rénaux, une ablation du rein, de la graisse péri-rénale, de la surrénale homolatérale et un curage ganglionnaire extensif depuis les piliers du diaphragme jusqu'à la bifurcation aortique.

La néphrectomie par voie laparoscopique a été décrite pour la première fois par Clayman en 1991. Le morcellement de la tumeur initialement utilisé doit être proscrit et l'extériorisation de la pièce de néphrectomie dans un sac étanche est recommandée. De nombreuses études ont permis d'établir que la voie laparoscopique pour les tumeurs confinées au rein permettait d'obtenir des résultats comparables à ceux de la voie ouverte, avec une moindre morbidité.

Depuis la description des principes de Robson, le rôle de la surrénalectomie et du curage ganglionnaire ont été remis en cause.

b- Surrénalectomie

L'incidence d'une atteinte surrénalienne ipsilatérale synchrone est faible (1-5%). Plusieurs facteurs de risque d'atteinte surrénalienne ont été mis en évidence : localisation tumorale au pôle supérieur, présence d'un thrombus veineux, taille tumorale importante. En l'absence de facteurs de risques et en présence de coupes scanographiques surrénaliennes normales, la surrénale peut être conservée.

c- Curage ganglionnaire

Une étude prospective randomisée européenne a évaluée le rôle du curage ganglionnaire dans le cancer du rein non métastatique. Les résultats de cette étude ne montrent pas de différence de survie lorsqu'un curage ganglionnaire était réalisé. L'incidence de l'atteinte ganglionnaire était par ailleurs très faible (4%) quand le scanner était normal.

d- Tumeurs localement avancées

Les tumeurs du rein localement avancées incluent l'ensemble des cancers qui ne sont ni intra-capsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M1).

La voie d'abord standard pour les tumeurs de stade T3 reste la voie ouverte. En présence d'un thrombus cave, la stratégie opératoire doit être établie le plus précisément possible en préopératoire. Un plateau technique suffisant incluant la possibilité de circulation extracorporelle et de cardioplégie et une équipe chirurgicale entraînée pluridisciplinaire sont indispensables pour la prise en charge optimisée de ces tumeurs.

Les principes de la chirurgie incluent : une néphrectomie élargie, une thrombectomie cave avec ou sans cavectomie (± reconstruction) en fonction de l'envahissement local.

La morbidité et la mortalité périopératoires de cette chirurgie restent non négligeables. L'existence

de marges négatives joue un rôle pronostique important.

En cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire radiologique ou per-opératoire, il n'est pas établi que le curage modifie le pronostic.

1. 2- Nephrectomie partielle

En dehors des indications impératives (carcinome bilatéral, rein unique, insuffisance rénale) et des indications relatives (calcul, pyélonéphrite chronique, sténose de l'artère rénale, reflux, diabète, HTA), il existe des indications électives avec rein controlatéral sain.

La néphrectomie partielle élective est recommandée pour les tumeurs < 4 cm avec un rein controlatéral sain. En effet, Il n'existe pas de différence significative dans les taux de survie dans cette situation entre chirurgie partielle et chirurgie conservatrice. La néphrectomie partielle, permet d'obtenir également de bons résultats sur la fonction rénale. La chirurgie partielle peut enfin éviter une néphrectomie pour tumeur bénigne.

Les facteurs les plus importants pour décider de la faisabilité d'une chirurgie conservatrice sont la taille et la localisation tumorale :

- Taille : l'extension des indications est discutable pour les tumeurs exophytiques > 4 cm et ≤ 7, T1b. Ces tumeurs pourraient être traitées par une chirurgie partielle avec un résultat carcinologique équivalent à une néphrectomie élargie, au prix d'une morbidité acceptable, mais souvent augmentée et de difficultés techniques surmontables pour les équipes entraînées.
- Localisation : la faisabilité de la technique est plus évidente en cas de tumeur exophytique qu'en cas de tumeur centrale, mais lorsque le problème technique est surmonté, peu d'arguments s'opposent à une chirurgie conservatrice.

1. 3- Techniques ablatives

Les techniques ablatives (radiofréquence et cryoablation) ont des résultats intéressants, mais encore limités. Ces moyens thérapeutiques ont été développés pour permettre la destruction in situ de tumeur de petite taille, avec une morbidité la plus faible possible.

La cryoablation repose sur le refroidissement tissulaire lors de fortes variations de température, qui permettent une mort cellulaire immédiate ou programmée, par lésion mécanique osmotique de la membrane cellulaire et par le biais d'une nécrose microvasculaire. La technique est possible par voie percutanée, transpéritonéale ou rétropéritonéale. Les résultats sont probants, montrant une efficacité jusqu'à environ 90% des cas.

La radiofréquence repose sur la destruction par la chaleur des lésions rénales, qui provoque une nécrose tissulaire. Une étude (2005) a montré une nécrose complète dans 100% des tumeurs de moins de 4 cm exophytiques ou parenchymateuses.

Ces techniques sont encore réservées aux tumeurs de moins de 4 cm, chez les patients de plus de 70 ans, avec des co-morbidités lourdes ou des facteurs de risque néphroniques, ou encore en cas de récidive après une chirurgie partielle (environ 2% des cas de chirurgie partielle), ou de nouvelle localisation tumorale chez un patient atteint d'une maladie de Von Hippel Lindau.

1. 4- Chirurgie dans la maladie métastatique

a- Néphrectomie

Deux études prospectives randomisées ont montré une amélioration significative de la survie si une néphrectomie était réalisée avant un traitement par IFN-α par rapport à un traitement par IFN-α : étude du SWOG, et de l'EORTC.

Dans une étude de sous-groupe récente à partir de l'étude randomisée comparant temsirolimus et IFN-α suggère que la néphrectomie n'a aucune influence sur l'activité du temsirolimus chez les patients de mauvais pronostic.

A l'ère des thérapies ciblées, les patients qui bénéficient le plus de la néphrectomie sont les patients en bon état général, avec site pulmonaire unique, chez qui la tumeur du rein représente la majeure partie du volume tumoral et ne présentant pas une évolution rapide de la maladie (données rétrospectives). La place de la néphrectomie chez les patients métastatiques, dans la stratégie thérapeutique incluant les inhibiteurs de l'angiogénèse reste à définir. Une étude prospective randomisée de phase III évaluant l'intérêt de la néphrectomie chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique d'emblée et traités par un anti-angiogénique est actuellement en cours en France: Essai CARMENA.

b- Chirurgie des métastases

En cas de métastase unique, le CCAFU recommande la chirurgie en première intention.

2- Traitement médical

2. 1- Traitement de la maladie métastatique

Les armes thérapeutiques étaient limitées jusqu'à 2006 aux cytokines. Depuis 2006, l'intérêt des thérapies moléculaires ciblées (anti-angiogéniques) a été démontré modifiant les stratégies thérapeutiques et posant de nouvelles questions.

a- Chimiothérapie

Le cancer rénal à cellules claires est une maladie chimiorésistante.

b- Immunothérapie

Deux molécule ont montré leur activité dans le cancer du rein : l'interféron alpha (INFa), et l'interleukine 2 (IL2).

- **L'IFNa :** L'IFNa (Roferon ou Intron A) était le traitement de référence dans le cancer du rein métastatique (CRM) pendant 20 ans. Les doses recommandées sont de 9 à 18 millions UI 3 fois par semaine, par voie sous cutanée.

En première ligne métastatique, l'IFNa a donné des taux de réponse globale de 10 à 15% dont 2 à 5% de réponses complètes. La survie globale a été prolongée de 3 à 7 mois par rapport à un placebo dans 2 essais. Aucune association (IL2, vinblastine, 5 fluoro uracile) n'améliore les résultats de l'IFN donné en monothérapie en terme de survie globale. Les toxicités de l'IFN sont :

» Un syndrome pseudo grippal, fréquent (fatigue, frissons, perte d'appétit, nausées, douleurs musculaires ou articulaires, maux de tête, sueurs et fièvre)

» Autres effets secondaires observés moins fréquemment : douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, aigreurs d'estomac, constipation, amaigrissement, flatulences, réactivation d'un ulcère gastroduodénal, altération du goût, sécheresse de la bouche.

- **L'IL2 (Proleukine) :**

Traitement de référence dans le CRM depuis 1990. Son mode d'administration est différent selon les pays, témoignant de l'absence de consensus sur les doses.

En France, on recommande, soit la voie IV, à la dose de 18MUI/m²/J en perfusion continue, soit la voie sous cutanée avec deux séries de 4 semaines séparées d'une semaine, avec des doses de 18MUI d'IL2 du lundi au vendredi la première semaine, puis les 3 semaines suivantes 18MUI d'IL2 les lundi et mardi, et 9 MUI les mercredi, jeudi et vendredi. Comme pour l'IFN, aucune association à l'IL2 n'a permis d'améliorer les résultats obtenus en monothérapie. Les principaux effets secondaires sont :

- la fièvre, avec souvent un syndrome pseudo-grippal sévère ;
- le syndrome de fuite capillaire avec hypotension artérielle, insuffisance rénale fonctionnelle, œdèmes diffus etc... rappelant les états de choc septique ;
- l'atteinte cutanée, au minimum prurit, éruptions, sécheresse, parfois plus sévère sous la forme de purpura ou de pétéchies extensives ;
- les atteintes cardiaques, respiratoires, neurologiques sont également possibles ;
- les anomalies biologiques hépatiques, l'insuffisance rénale, les thrombopénies sont classiques ;

Tous ces effets secondaires sont habituellement rapidement réversibles à l'arrêt du traitement.

c- Thérapeutiques ciblées

Le cancer du rein à cellules claires est une tumeur réputée hyper-vascularisée avec une angiogénèse importante. Quand le gène VHL est muté (60 à 80% des cas), il existe une accumulation de HIF-1a (hypoxia inducible factor) ce qui entraîne une surexpression de plusieurs gènes impliqués dans l'angiogénèse et la prolifération cellulaire comme en situation d'hypoxie; ces gènes sont le vascular endothelial growth factor (VEGF), le platelet-derived growth factor (PDGF) ou encore le transforming growth factor (TGFa). Le VEGF qui se lie à un des différents isomères du récepteur au VEGF (VEGFR1/2) est l'élément clé de l'angiogénèse en induisant la migration des cellules endothéliales, leur prolifération et leur survie. Le PDGF favorise l'angiogénèse par son action sur les péricytes. Le TGFa qui se lie au récepteur de l'épidermal growth factor (EGF-R) favorise la prolifération, la survie, la différenciation et la migration cellulaires. Les voies de transduction du signal liées à ces récepteurs sont la voie PI3kinase/AKT et la voie raf/MAPkinase qui jouent un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire, de l'apoptose ou de l'angiogénèse (figure).

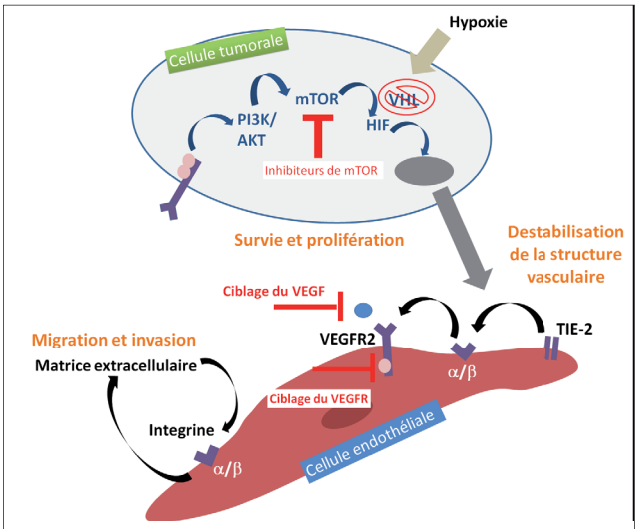


Fig : Les intéractions anormales entre la cellule tumorale et la cellule endothéliale, les voies de signalisations anormales, et les applications thérapeutiques dans le cancer rénal à cellules claires métastatique.

c. 1- Anticorps monoclonaux

- **Le bévacizumab :**

Cette molécule est un anticorps monoclonal humanisé qui agit sur le VEGF. Sa fixation sur le ligand circulant empêche l'activation du VEGFR. C'est la première thérapie ciblée qui a montré un intérêt dans le cancer du rein métastatique. La dose optimale est de 10 mg/kg toutes les 2 semaines (voie intraveineuse). En première ligne, l'association bevacizumab avec l'IFN (9 MUI 3 fois par semaine) améliore significativement le taux de réponse (~x3 = 30%) et la survie sans progression (~x2 = 10 mois) par rapport à l'IFN seul : étude de l'EORTC et de la CLGB. Les principales toxicités sont l'HTA, l'épistaxis, les hématuries et les protéinuries.

c. 2- Petites molécules

- **Sorafénib :**

Cette molécule est un inhibiteur de tyrosine kinase administré par voie orale, en continu, à la dose de 400 mg x 2/jour. Il agit sur de nombreux récepteurs, notamment VEGF-R 2 et 3, sur cKit, sur PDGF-R modulant ainsi l'angiogénèse, la prolifération cellulaire et l'apoptose.

En phase III, en deuxième ligne de traitement après cytokine, le sorafenib double la survie sans progression par rapport à un placebo (24 vs 12 semaines), dans une étude chez 905 patients et améliore significativement la survie globale.

Les principales toxicités sont l'asthénie (73%) dont 7% de grade 3-4, le syndrome mains pieds (62%) dont 13% de grade 3, le rash cutané (66%) et la diarrhée (58%) dont 4% de grade 3; 33,1% des patients ont eu une HTA de grade 3 traités par des antihypertenseurs classiques.

En première ligne, le sorafenib n'est pas supérieur à l'IFN concernant la survie sans progression.

- **Sunitinib :**

Il s'agit d'un inhibiteur des tyrosines kinases multicible (VEGFR 1 et 2, PDGF-R a et ß, cKit, Flt3) qui est administré par voie orale à la dose de 50 mg/jour 4 semaines sur 6.

Une étude de phase III comparant chez 750 patients l'IFNa au sunitinib en première ligne métastatique a montré un avantage en survie sans progression de 5,3 mois et 6 fois plus de réponses partielles.

Les principales toxicités sont l'asthénie (38% de grade 2-3), les diarrhées (24% de grade 2-3), les nausées (19% de grade 2-3), des lymphopénies, des neutropénies et des anémies de grade 3-4 sont retrouvées dans 32, 13 et 10%.

- **Pazopanib :**

Le pazopanib est un inhibiteur de tyrosine kinase multicibles.

Une étude randomisée a comparé des patients traités par pazopanib en première et seconde ligne thérapeutique à des patients traités par placébo. Le taux de réponse dans la population traitée était de 30% (32% chez les patients naïfs de traitement antérieur et 29% chez les patients antérieurement traités par cytokines). La médiane de survie sans progression chez les patients sans traitement antérieur était de 11,1 mois pour le groupe pazopanib contre 2,8 mois pour le groupe placébo ($p < 0,0000001$). En seconde ligne thérapeutique les médianes de survie sans progression étaient de 7,4 vs 4,2 mois pour les 2 groupes respectivement ($p < 0,001$).

Le pazopanib apparaissait généralement bien toléré avec notamment un taux d'asthénie de 14%, 6% de syndrome main pied, 4% de mucite ou stomatite, 7% d'hypothyroidie et de très rares anomalies biologiques de haut grade. Le pazopanib, tant en première ligne qu'en seconde ligne thérapeutique pourrait donc avoir un spectre d'activité comparable au sunitinib avec éventuellement une tolérance améliorée.

c. 3- Inhibiteurs de m TOR

- **Temsirolimus :**

Le temsirolimus est un agent dérivant de la rapamycin. Il s'agit d'un inhibiteur de mTOR (mamalian Target Of Rapamycin) agissant sur la voie PI3kinase-AKT. Quand mTOR est activé, il existe une activation d'HIF et donc de l'angiogénèse (figure).

Une étude randomisée de phase III menée chez 626 patients de mauvais pronostic, en première ligne métastatique, comparant le temsirolimus à l'IFNa a montré un doublement de la survie sans progression

avec le CCI-779 et une augmentation de la survie globale.

Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes sont l'asthénie, l'anémie et la dyspnée.

- **Évérolimus (ou RAD001) :**

Le RAD 001 est un autre inhibiteur de mTOR comme le temsirolimus. Il s'agit d'un traitement oral, donné à la dose de 10 mg par jour en continu.

Dans une étude de phase III randomisée évaluant l'efficacité du RAD001vs le placebo dans les CRCC avancés en progression après un traitement par sunitinib et/ou sorafénib. Plus de 400 patients ont été inclus et cette étude démontre un bénéfice en termes de PFS (quatre mois vs 1,9 mois). Il n'y avait pas de différence en termes de survie globale (cross over).

Les toxicités sont modérées, essentiellement des mucites ou des perturbations métaboliques (hyperglycémie, dyslipidémie). La toxicité la plus caractéristique est la pneumopathie interstitielle (8%) dont la physiopathologie est inconnue. À noter que huit patients ont présenté une pneumopathie de grade 3.

2. 2- Traitement néoadjuvant

La place des traitements anti-angiogéniques en pré-opératoires reste à définir dans le futur (stades localement avancés).

2. 3- Traitement adjuvant

Il n'existe pas d'argument pour un traitement médical en situation adjuvante, mais deux essais thérapeutiques sont en développement : S-TRAC et SORCE, comparant un traitement anti-angiogénique et un placebo (sunitinib et sorafénib, respectivement).

3- Radiothérapie

Il n'y a pas de place à la radiothérapie dans les cancers du rein sauf dans le cas de métastases.

Le but de la radiothérapie est à visée antalgique ou décompressive.

Certains protocoles sont en cours afin d'étudier l'intérêt de la radiothérapie localisée sur une partie d'un rein afin d'éviter l'intervention ou lorsque le patient ne peut pas être opéré pour diverses raisons. Ce traitement n'est pour l'instant proposé que dans le cadre d'étude clinique.

C- Indications (Recommandations françaises AFU 2010 ; NCCN 2011)

1- Stade IA

- Néphrectomie partielle ;
- Néphréctomie radicale : si la partielle est non faisable ou localisation sinusale ;
- Surveillance active ou techniques ablatives : si contre indication à la chirurgie.

2- Stade IB

- Néphrectomie partielle ou radicale

3- Stade II et III

- Néphrectomie radicale si l'âge, les comorbidités, et la résécabilité le permettent.

4- Stade IV

- La néphrectomie est recommandée chez les patients en bon état général (PS 0 ou 1), avant traitement par IFN ;
- La néphrectomie est recommandée chez les patients en bon état général avant anti-angiogénique ;
- Néphrectomie + métastaséctomie en cas de site métastatique solitaire potentiellement résécable ;
- Recommandations pour le traitement médical du cancer du rein métastatique :

Histologie et ligne	Groupe pronostique	Grade A	Grade B
Cellules claires Première ligne	Bon et intermédiaire	Sunitinib Bevacizumab + INF Pazopanib	Cytokines (Sorafenib)
	Mauvais pronostic	Temsirolimus	Sunitinib
Cellules claires Deuxième ligne	Après cytokines	Sorafenib Pazopanib	Sunitinib
	Après inhibiteur du VEGF	Everolimus	
Non à cellules claires Carcinome de Bellini			Tesirolimus Sunitinib Sorafenib Chimiothérapie

D- Résultats

Survie à 5 ans:

- Tumeur localisée au rein: 70-90%
- Graisse périrénale envahie: 50-70%
- Thrombus de la veine rénale et tumeur localisée: 45-70%
- N+, M+, organes adjacents: 5-30%
- G1: 64%, G2: 34%, G3: 31%, G4: 10%
- Très péjorative si tumeur de Bellini, composante sarcomatoïde, cancer médullaire

E- Facteurs pronostiques

Les facteurs influençant le pronostic peuvent être classés comme suit : anatomiques, histologiques, cliniques, biologiques et moléculaires.

1- Facteurs anatomiques

Les facteurs anatomiques incluent la taille tumorale, l'envahissement veineux, le franchissement de la capsule rénale, l'envahissement surrénalien, les adénopathies et les métastases à distance. Ces facteurs sont généralement réunis dans la classification TNM de 2009 universellement utilisée.

2- Facteurs histologiques, incluent

- Grade nucléaire de Fuhrman,
- Sous-type histologique de bon pronostique : carcinomes à cellules claires, papillaires et chromophobes.
- Facteurs de mauvais pronostic : Composante sarcomatoïde, invasion microvasculaire, nécrose tumorale et/ou l'envahissement du système collecteur.

3- Facteurs cliniques

Les facteurs pronostiques cliniques incluent :

- Le performance status (ECOG),
- Les symptômes locaux,
- La cachexie.

4- Facteurs biologiques

- L'anémie et la numération plaquettaire.
- LDH,
- Hypercalcémie

5- Facteurs moléculaires

Il existe de nombreux marqueurs moléculaires en cours d'investigation, comme l'anhydrase carbonique IX (CaIX), les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), les facteurs induits par l'hypoxie (HIF), p53, PTEN (cycle cellulaire), la cadhérine E, et CD44. Ces marqueurs ne sont pas encore d'usage commun.

6- Systèmes pronostiques

Des systèmes pronostiques combinant des facteurs pronostiques indépendants ont été développés en situation localisé et en situation métastatique :

a- Cancers localisés

- Les tumeurs à faible risque correspondent au T1, G1-2, ECOG 0, N0.
- Les tumeurs à haut risque correspondent au T3, G>1, ECOG>0 et à tous T4.
- Les autres tumeurs sont à risque intermédiaire

b- Cancers métastatiques : classification pronostic de Motzer

- PS (0 ou 1 vs 2)
- Néphrectomie vs pas de néphrectomie
- Délai de prise en charge de moins d'un 1an,
- Hemoglobine < vs ≥ 12 g/dl
- LDH ≤ vs > 1. 5 N
- Calcémie corrigée ≤ vs > 10 mg/dl.

Groupement pronostique et survie

	Nombre de facteurs	Médiane de survie
Bon pronostic	0	20 mois
Pronostic intermédiaire	1-2	10 mois
Mauvais pronostic	> 3	4 mois

VIII- Surveillance

A- But

- Le suivi du traitement chirurgical du cancer du rein a pour but de détecter les événements carcinologiques, de suivre l'évolution de la fonction rénale et de la cicatrisation pariétale.

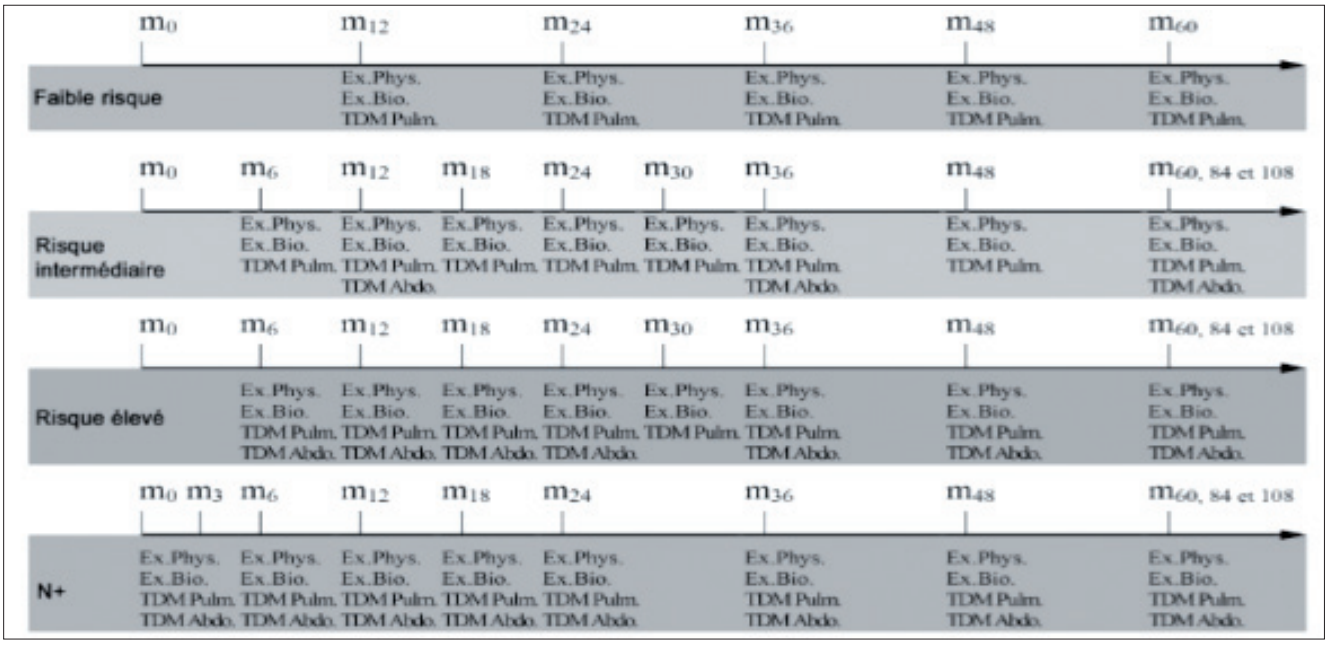
- Le suivie d'un traitement médical du cancer du rein a pour but d'évaluer l'efficacité du traitement.

B- Moyens

- Examen clinique
- Examen biologique
- Bilan radiologique : TDM thoracique, TDM abdominal

C- Rythme

1- Suivi du cancer du rein après traitement chirurgical curatif



2- Stades métastatiques : Pas de consensus

- Evaluation thérapeutique tous les 2 mois en utilisant le bilan radiologique initialement anormale.
- Examens biologiques tous les 2 semaines

IX- Perspectives d'avenir

De la petite tumeur découverte fortuitement à la grosse tumeur envahissante et/ou métastatique toutes les questions sont désormais posées sans réponse claire :

- place réelle de la biopsie ?
- place des traitements ablatifs ?
- jusqu'où pousser les indications de la NP ?
- place de la laparoscopie ou de la robotique dans la NP ?
- place des traitements néoadjuvants ou adjuvants dans le cancer du rein de mauvais pronostic?
- quelle association optimale pour le cancer métastatique ?
- place de la néphrectomie première dans le cancer métastatique à l'ère des thérapeutiques ciblées?

Conclusion

Le cancer du rein est une maladie relativement rare. Le carcinome à cellules claire est le type le plus prédominant. Le diagnostic se fait a des stades de plus en plus précoce, fortuitement grâce à l'imagerie. Le scanner abdominale est l'examen radiologique le plus performant. La biopsie diagnostic a des indications très limités. La classification utilisée est la classification TNM récemment actualisée en 2009. Le principe du traitement des stades localisés a été modifié, le traitement conservateur commence a prendre de la place dans les indications. La place des techniques ablatives et de la laparoscopie reste à définir dans le futur. La prise en charge des stades métastatiques a été récemment bouleversée par l'arrivée des thérapeutiques ciblées qui ont détrôné le

traitement par l'immunothérapie. La néphrectomie reste un traitement de référence pour les patients de bon pronostic. Plusieurs questions doivent être résolues dans le future, essentiellement celle du rôle des thérapies anti-angiogéniques en situation adjuvante et néoadjuvante.

Références

1- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010 Sep-Oct;60(5):277-300. Epub 2010 Jul 7.

2- Lang H, Linder V, C Roy, D Jacqmin. Cancer du rein. EMC 2002

3- Mejean A, Correas JM, Escudier B, de Fromont M, Lang H, Long JA, Neuzillet Y, Patard JJ, Piechaud T. Kidney tumors. Prog Urol. 2007 Nov;17(6):1101-44. French

4- Patard JJ, Baumert H, Corréas JM, Escudier B, Lang H, Long JA, Neuzillet Y, Paparel P, Poissonnier L, Rioux-Leclercq N, Soulié M; Oncology Committee of the French Association of Urology (CCAFU). Recommendations Onco-Urology 2010: Kidney cancer. Prog Urol. 2010 Nov;20 Suppl 4:S319-39.

5- Neuzillet Y, Rioux-Leclercq N, Escudier B. Update on the different histological types of renal cell carcinoma and their specific treatment. Prog Urol. 2011 Mar;21 Suppl 2:S23-6

6- Albouy B, Gross Goupil M, Escudier B, Massard C. Renal cell carcinoma management and therapies in 2010. Bull Cancer. 2010;97:17-28. French.

7- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. V. 2. 2010. Available at http://www. nccn. org/professionals/physician_gls/PDF/kidney. pdf, accessed March 26, 2010.

8- Patard JJ, Escudier B, Paparel P, Neuzillet Y, Long JA, Baumert H, Correas JM, Lang H,Poissonnier L, Rioux-Leclercq N, Soulié M; le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU).
Progress and summary of recent congress: ASCO-GU, EAU,AUA, ASCO about the medical management of locally advanced or metastatic kidney cancer. Prog Urol. 2010 Mar;20 Suppl 1:S11-5.

9- Molina AM, Motzer RJ. Clinical practice guidelines for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: today and tomorrow. Oncologist. 2011;16 Suppl 2:45-50.

10- Escudier B. New Insights in the Management of Renal Cancer. ECCO 2011.

Les tumeurs de la vessie

N. Ismaili, R. Belbaraka, A. Tahri
Service d'oncologie et de radiothérapie, CHU Mohammed VI, Marrakech.

Introduction

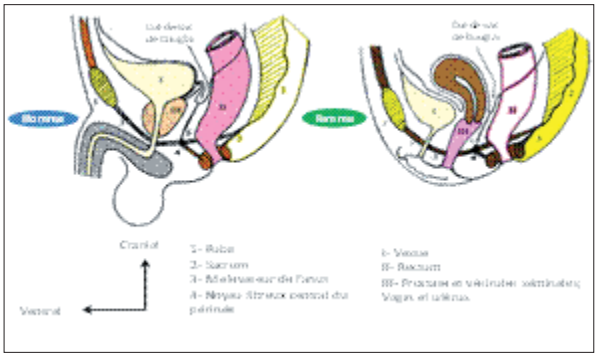
Le cancer de vessie est un cancer fréquent, c'est le deuxième cancer urologique après le cancer de la prostate. Il est le 4ème cancer chez l'homme et le 8ème chez la femme (pays occidentaux). L'hématurie est le symptôme le plus fréquent de cette maladie.

Le type histologique le plus prédominant (>90% des cas) est le carcinome transitionnel appelée encore carcinome urothélial. Le tabac est la première cause de ce cancer dans les pays occidentaux. En Egypte, la 1ère cause impliquée est l'infection chronique par Schistosoma Haematobium associé souvent au carcinome épidermoïde. Le diagnostic se fait le plus souvent à un stade localisé non infiltrant le muscle dans plus de 70%. Le traitement dans cette situation repose sur la résection transuretrale de vessie suivie d'un traitement intravésical. Dans les stades infiltrant le muscle, le traitement repose sur la cystectomie radicale. La radiothérapie associée à la chimiothérapie constitue une alternative au traitement chirurgicale dans des situations particulières. La chimiothérapie néoadjuvante constitue actuellement une partie intégrante du traitement des tumeurs infiltrant le muscle. Dans les stades métastatiques, le seul traitement disponible reste la chimiothérapie palliative à base de cisplatine. Les progrès dans la biologie moléculaire ont abouti au développement de nouvelles molécules dites ciblées. Leur rôle dans le traitement du cancer transitionel de la vessie reste à définir dans le futur.

I-Rappels Anatomiques

A- Siège

La vessie est située dans la loge vésicale, dans la partie ventrale du petit bassin, en arrière de la symphyse pubienne.



B- Rapports

1- Rapports en ventral

La vessie répond à la symphyse pubienne et à la paroi abdominale.

Lorsque la vessie est vide, elle demeure enfouie en arrière de la symphyse pubienne : c'est un organe purement pelvien, ni palpable ni percutable

Lorsque la vessie est pleine, elle se met en rapport avec la paroi abdominale antérieure: c'est un organe abdomino-pelvien. Elle devient alors palpable et percutable.

Elle reste séparée des parois abdomino-pelviennes par le plan celluleux de glissement du fascia ombilico-prévésical.

2- Rapports latéraux : La vessie répond aux parois latérales ostéo-musculaires du pelvis et aux vaisseaux iliaques.

3- Rapports en caudal: La vessie répond au plancher pelvien et surtout à la partie élévatrice du muscle élévateur du rectum

4- Rapports en dorsal: Ils sont différents chez l'homme et chez la femme :

- Chez l'homme, la vessie répond à la prostate et aux vésicules séminales, puis au rectum par l'intermédiaire du septum recto-prostatique. Entre vessie et rectum se trouve le cul de sac recto-génital (de Douglas).
- Chez la Femme : elle répond au vagin séparée de lui par le septum vésico-vaginal et à l'utérus. Le cul de sac recto-génital de Douglas n'est pas un rapport vésical.

5- Rapports en cranial

Le dôme vésical est qu'en partie tapissé de péritoine. On peut donc aborder la vessie chirurgicalement par voie extra-péritonéale. Par son intermédiaire, elle répond à la grande cavité péritonéale.

Chez la femme se crée entre utérus et vessie un cul de sac inter vésico-utérin dont la profondeur varie en fonction de l'état de remplissage de la vessie.

C- Vascularisation

1- Artères (A)

- A. vésicales supérieures qui proviennent des artères ombilicales depuis leur portion perméable.
- A. vésicales inférieures qui proviennent de l'artère déférentielle ou de l'artère vaginale.
- A. vésicales antérieures.

2- Veines : convergent vers les plexus rétro-pubiens, en avant et vers les plexus vésicaux, en latéral puis rejoignent les veines iliaques internes.

D- Drainage lymphatique

Se drainent dans les nœuds lymphatiques iliaques internes et externes.

II- Epidémiologie

A- Incidence - Fréquence (données nationales)

1- Monde

Dans le monde en 2008, le cancer de vessie a été recensable de 386 300 nouveaux cas de cancers entrainant 150 200 décès. Dans les pays développés il occupe le 6ème rang des cancers. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les pays de l'Europe, l'Amérique du Nord, et l'Afrique du Nord particulièrement en Egypte où le taux d'incidence est le plus élevé estimé à 37/100. 000 habitants à cause de l'infection chronique par le Schistosoma hematobium. Le cancer de vessie est diagnostiqué le plus souvent (>70% des cas) à un stade non infiltrant le muscle. Dans 20% des cas sont diagnostiqués à des stades infiltrant le muscle et seulement 5% des cancers sont d'emblé métastatiques.

2- Maroc

Le cancer de vessie est le 6ème cancer selon les statistiques du registre de Rabat de 2005. C'est le deuxième cancer urologique chez l'homme.

B- Age/ sexe

Dans la majorité des cas, le cancer de vessie est diagnostiqué après 60 ans. L'homme est plus touché que la femme avec un sexe ratio égale à 3. Dans les pays occidentaux, c'est le 4ème cancer pour l'homme et le 8ème pour la femme.

C- Facteurs de risque

1- Facteurs environnementaux

- Tabac +++
- Nutrition, additifs, arsenic,...

2- Carcinogenèse liée aux traitements : antalgiques, anticancéreux, radiothérapie...

3- Facteurs infectieux : Bilharziose (Schistosoma haematobium), infections urinaires chroniques, infections virales (Papillomavirus).

4- Susceptibilité génétique : Formes familiales: pénétrance faible, peu d'éléments.

5- Exposition professionnelle ; 5 à 20% selon les auteurs :

Plusieurs groupes de substances selon la cancérogénicité (CIRC, Union Européenne).

a- Substances

- Amines aromatiques (AA) (benzidine, β-naphtylamine, o-toluidine);
- Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP);
- Nitrosamines

b-Secteurs d'activité

- AA: industrie du caoutchouc, industrie chimique, colorants, textile, cuir, métiers du bâtiment, imprimerie,...
- HAP: industrie d'aluminium, production charbon, coke, fer et acier, pétrochimique, chauffeurs, fabrication de goudrons de houille, d'huiles minérales, métallurgie,...

III- Anatomie Pathologie

A- Macroscopie

La cystoscopie donnera la meilleure description macroscopique des lésions endovésicales. Le nombre et la localisation des lésions peuvent être synthétisés sur un schéma pour réaliser une cartographie vésicale. L'aspect macroscopique des tumeurs permet de les classer en trois types parfois associés.

1- Tumeurs papillaires de développement exophytique

Elles s'extériorisent dans la cavité vésicale et comportent :

- Des tumeurs papillaires pédiculées, rattachées à la muqueuse vésicale par un pédicule plus ou moins long ou plus ou moins large; de ce pédicule, s'épanouit un bouquet de végétations fines ou déliées (aspect de polype bénin) ou épaisses ou coalescentes (aspect de polype suspect); la surface des végétations est rose ou orange violacé, parfois sphacélique;
- Des tumeurs papillaires sessiles (muriformes) dépourvues de pédicules mais conservant une structure papillaire.

2- Tumeurs non papillaires ou solides

A large base d'implantation, ne présentant aucune structure papillaire, elles peuvent être bourgeonnantes et ulcérées, mais le plus souvent elles ont un développement endophytique à l'intérieur de la paroi vésicale.

3- Tumeurs non papillaires et non infiltrantes

Ces lésions tumorales particulières intéressent la couche superficielle de la muqueuse vésicale. Elles sont invisibles en cystoscopie ou apparaissent sous la forme de plaques en carte de géographie, érythémateuses ou veloutées. Elles témoignent alors de lésions de carcinome in situ (CIS).

B- Microscopie

Aspects microscopiques, détermination du type et du grade histopathologique

1- Carcinome à cellules transitionnelles

Tumeur de l'épithélium transitionnel montrant des signes d'anaplasie ou d'envahissement.

Les critères d'anaplasie sont les suivants : augmentation de la cellularité, multiplicité des noyaux, perturbation de la polarité cellulaire, défaut de différenciation de la base vers la surface, polymorphisme, taille irrégulière des cellules, noyau modifié morphologiquement et dans la répartition de la chromatine, mitoses décalées ou anormales, cellules géantes.

Le diagnostic de carcinome sera posé pour toute lésion papillaire, cystite papillomateuse exceptée, qui présente un degré quelconque d'anaplasie au sens indiqué ci-dessus. Il peut et doit l'être sur l'observation de ces modifications anaplasiques, même en l'absence de tout signe d'envahissement.

L'examen minutieux de la lame basale doit être recherché, l'absence d'envahissement ne devant pas écarter le diagnostic de cancer.

Les carcinomes papillaires sont classés du grade I au grade III selon le degré d'anaplasie.

2- Carcinome in situ (CIS)

Ce terme s'applique aux lésions qui présentent une anaplasie nette de l'épithélium superficiel sans formation de structure papillaire et sans infiltration. Contrairement aux carcinomes papillaires chez un grand nombre desquels l'anaplasie cellulaire est légère ou modérée, les CIS montrent souvent une anaplasie importante qui les rend plus facilement reconnaissables que les premiers à l'examen cytologique.

3- Variantes des carcinomes à cellules transitionnelles

Tumeurs dans lesquelles le carcinome à cellules transitionnelles contient des foyers d'éléments épidermoïdes et/ou glandulaires. On distingue trois types : carcinome à cellules transitionnelles avec métaplasie épidermoïde, glandulaire ou épidermoïde et glandulaire.

La combinaison la plus fréquente de types cellulaires est celle d'éléments épidermoïdes dans un carcinome essentiellement à cellules transitionnelles; la présence d'un adénocarcinome dans une tumeur à cellules transitionnelles est un peu moins fréquente.

4- Carcinome épidermoïde

Tumeur épithéliale maligne à cellules productrices de kératine ou montrant des ponts intercellulaires. Elle ne doit présenter qu'un seul type de cellule.

A la différence des carcinomes à cellules transitionnelles, qui sont le plus souvent papillaires et non ulcérants, les carcinomes à cellules épidermoïdes

sont typiquement sessiles, nodulaires, infiltrants, et parfois ulcéreux.

5- A dénocarcinome

Tumeur épithéliale maligne à cellules organisées en glandes, tubules, et/ou mucisécrétrantes. Les adénocarcinomes se développent pour la plupart dans le dôme et la paroi antérieure de la vessie et sont considérés comme étant d'origine ouraquienne. Ils sont généralement intrapariétaux et envahissent secondairement la muqueuse. L'adénocarcinome peut également se développer à partir d'une cystite glandulaire ou d'une exstrophie. Il est alors localisé de préférence dans le trigone ou la paroi postérieure. On l'observe rarement dans le bas-fond de la vessie.

6- Carcinome à petites cellules de vessie(CPC)

Cancer très rare et de très mauvais pronostic, il représente moins de 1% des cancers de vessie. C'est une tumeur maligne neuroendocrine peu différenciée de structure épithéliale, souvent associée à d'autres types histologiques (surtout au carcinome transitionnel). Les critères de diagnostic histologiques et immunohistochimiques sont les mêmes que ceux du CPC pulmonaire (OMS 2004).

7- Carcinosarcome

Tumeur maligne souvent d'aspect polypoïde, constituée d'un contingent cellulaire épithélial et d'un contingent cellulaire mésenchymateux intimement mêlés l'un à l'autre.

C- Modalités d'extension

1- Histoire naturelle des tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) (Ta, T1)

- En moyenne, 52% des TVNIM récidivent sous la forme superficielle
- En moyenne, 28% des TVNIM progressent
- En moyenne, 22% des patients porteurs de TVNIM décèdent de leur tumeur
- En moyenne, 40% des TaG3 traités par résection transurétrale (RTU) suivie de BCG thérapie récidivent alors que 25% progressent.

T1G3 = maladie grave :

» risque de progression à 5 ans = 40% ;

» risque de décès par la tumeur à 10 ans = 36%.

2- Histoire naturelle des tumeurs vésicales infiltrant le muscle (TVIM)

- Diffusion métastatique lymphatique: ganglions pelviens: curage positif dans 20% des cas ;
- Diffusion métastatique hématogène: poumon, foie, os, et surrénales ;
- Organes de voisinage: prostate, utérus, vagin, uretère, rectum, côlon.

IV- Diagnostic

A- Diagnostic positif

1- Forme de déscription: carcinome transitionel de la vessie

a- Circonstances de découverte

L'hématurie macroscopique, souvent terminale, constitue le signe clinique le plus fréquent. Des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) sont observés dans 20% des cas. En l'absence d'infection urinaire, ces symptômes doivent faire suspecter l'existence d'un CIS vésical.

b- Examen clinique

Les touchers pelviens permettent d'apprécier le blindage pelvien en cas de tumeurs de TVIM.

c- Examens para-cliniques pour le diagnostic

c. 1- Cytologie urinaire

La cytologie urinaire :

- Détecte les cellules tumorales de haut grade avec une très grande spécificité.
- Mais présente une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade ;
- son interprétation reste très dépendante du médecin qui la réalise.

Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire. La technique de FISH augmente la sensibilité de la cytologie en mettant en évidence des anomalies cytogénétiques spécifiques intéressantes dans les cas difficiles ou pour le dépistage des tumeurs des voies excrétrices supérieures (TVES).

La cytologie demeure avec la cystoscopie un des examens de référence pour la détection et la surveillance des TVNIM, notamment de haut grade.

c. 2- Examens d'imagerie et d'endoscopie

Échographie pelvienne : l'échographie par voie sus-pubienne :

- Sensibilité de 61% à 84% pour les tumeurs de type polypoïde > à 5 mm ;
- Indication de la voie endorectale : patient obèse et vessie vide ;
- Une échographie négative ne permet pas d'éviter la cystoscopie ;

Examen tomodensitométrique : la TDM est habituellement réservée au bilan d'extension, en particulier pour les TVIM.

Pour éliminer une lésion associée du haut appareil urinaire, l'uro-scanner est aujourd'hui l'examen de référence (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) et remplace donc l'urographie intraveineuse (UIV).

Endoscopie diagnostique

Le diagnostic des tumeurs de la vessie dépend principalement de l'examen endoscopique et de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée.

Elle est réalisée habituellement par fibroscopie sous anesthésie locale.

La fibroscopie précise le nombre, la taille, la topographie, l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale.

c. 3- Résection trans-urétrale de la vessie

La résection dans les TVNIM doit être si possible complète et profonde (présence de trousseaux musculaires).

La cartographie des lésions est essentielle. Elle précise le nombre de tumeurs, leur topographie par rapport à l'urèthre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile).

Les biopsies randomisées de la muqueuse ne sont plus réalisées en routine. Elles sont indiquées sur les zones anormales évoquant un carcinome in situ. L'utilisation de la fluorescence (acide hexamino-levulinate en instillation) lors de la RTUV améliore significativement le diagnostic du carcinome in situ et la qualité de la résection avec un impact possible sur la récidive tumorale.

c. 4- Diagnostic anatomo-pathologique

Le diagnostic de TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. Le grade cellulaire et le stade tumoral restent les deux critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure. La référence actuelle pour le grading des tumeurs urothéliales est la classification OMS 2004.

En pratique, la classification OMS 2004 :

- Paraît plus en adéquation avec les marqueurs tumoraux vésicaux.
- Présente une meilleure reproductibilité que la classification OMS.
- Décrit de façon exhaustive les différents «variants » des tumeurs urothéliales infiltrantes. Ces contingents variants pouvant modifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

L'évaluation du stade tumoral sera également réalisée sur le matériel de résection, mais avec quelques réserves :

- Ne permet pas de statuer sur la profondeur de l'infiltration du muscle, c'est-à-dire de séparer les T2a des T2b (donnée obtenue uniquement lors de l'analyse de la pièce de cystectomie) ;
- La résection ne permet pas d'aller au-delà du stade « T2 au moins ». En effet, la présence d'îlots de tissu adipeux ne signifie pas que la séreuse soit infiltrée, car du tissu adipeux est présent au sein de la musculeuse et du chorion;
- Permet de sous-stadifier l'infiltration du chorion en T1a (chorion superficiel) et T1b (chorion profond), dont la valeur pronostique est démontrée;
- La présence d'emboles vasculaires ne modifie pas le stade, mais doit être précisée car sa valeur pronostique est reconnue.

2- formes cliniques

a- Carcinome in situ

Il peut être isolé ou associé à une tumeur végétante exophytique. En cas de carcinome in situ isolé, la symptomatologie est plus volontiers irritative qu'hématurique. Il faut y penser systématiquement devant une cystite chez l'homme à partir de 50 ans. Le diagnostic repose surtout sur la cytologie urinaire et la biopsie des zones oedématiées ou anormales de la muqueuse vésicale.

b- Tumeurs siégeant dans un diverticule vésical

Elles représentent 7% des tumeurs de vessie. Leur pronostic est volontiers très sombre car elles sont d'emblée infiltrantes puisqu'il n'y a pas de musculeuse dans un diverticule. Il est important

d'en faire une exérèse complète volontiers par cystectomie ou diverticulectomie plutôt que par résection endoscopique où le risque de perforation est élevé.

c- Carcinomes malpighiens de la vessie

Ils sont rares et de pronostic plus sombre que la moyenne des tumeurs de vessie puisque 80% d'entre eux ont déjà envahi la musculeuse vésicale lors du diagnostic.

Ils se caractérisent histologiquement par la présence de ponts intercellulaires et/ou la formation de kératine. Le rôle de l'infection et de l'irritation vésicale chronique dans ce type de tumeur a été évoqué sans que l'on puisse encore parler de facteur de risque.

d- Adénocarcinomes de vessie

Il s'agit d'une forme très rare (1% des tumeurs de vessie). Ils sont situés volontiers au niveau du dôme vésical (tumeur de l'ouraque) et leur extension vers l'abdomen est fréquente en particulier au niveau des anses digestives.

Les adénocarcinomes non ouraquiens, plus fréquents chez la femme (cystites), sont à différencier des carcinomes urothéliaux à métaplasie glandulaire.

e- Carcinome à petites cellules de vessie

C'est forme très rare. La tumeur a tendance à être situé par ordre décroissant sur les parois latérales de la vessie, sur la paroi postérieure, sur le trigone, sur l'orifice de l'uretère, sur la paroi antérieure et sur le dôme de la vessie. Elle est diagnostiquée le plus souvent (>50% des cas) à des stades avancés III/IV.

B- Diagnostics différentiels (à l'échographie)

1- Les caillots : Ils constituent le principal diagnostic différentiel. Classiquement, ils sont mobiles lors des changements de position et leur morphologie se modifie lors de la compression par la sonde. Leur échogénicité est variable, de même que leur forme, fonction de l'ancienneté de l'hémorragie. Ils siègent dans les régions déclives. Ils sont mobilisés par la survenue du jet urétéral. L'examen doppler permet de prouver la présence de tissu tumoral.

2- Le calcul est de diagnostic facile : il s'agit d'une masse hyperéchogène avec cône d'ombre, mobile et déclive.

3- Les cystites hypertrophiques diffuses ou localisées : Quel que soit leur type, elles simulent un processus tumoral (surtout les localisées). Aucun critère échographique ne permet de façon formelle de poser le diagnostic différentiel.

4- Les tumeurs bénignes sous muqueuses sont rares : léiomyome (hypoéchogène homogène); endométriose (extension extra vésicale), phéochromocytome.

5- Les trabéculations d'une vessie de lutte Elles sont de diagnostic facile devant le caractère multiple et disséminé des lésions, l'existence d'une cause organique (hypertrophie prostatique) ou fonctionnelle et leur morphologie : petit pédicule court hyperéchogène ou à centre moins échogène.

6- L'hypertrophie du lobe médian : Elle soulève le plancher vésical et a les caractères suivants : liseré hyperéchogène recouvrant la lésion correspondant à la paroi vésicale et aspect plutôt hypoéchogène hétérogène se prolongeant vers la prostate. L'échographie endorectale permet un diagnostic formel.

7- L'urétérocèle orthotopique ou ectopique compliquée : Elle contient du matériel échogène et apparaît comme une masse ovalaire de dimensions variables, entourée par un liseré hyperéchogène net.

8- Le repli vésical : Il siège au niveau du dôme, en cas de vessie mal remplie et est surtout visible dans le plan sagittal. Il devient typique dans le plan axial barrant complètement la vessie.

V- Bilan d'extension et préthérapeutique

A- Bilan du Cancer

1- Examen tomodensitométrique (TDM)

En cas de TVNIM, le bilan d'extension par TDM n'est pas systématique, mais d'autant plus justifié que le grade est élevé ou que la tumeur est volumineuse puisqu'il existe un risque de sous-stadification.

En cas de TVIM, la TDM est l'examen de référence pour le bilan d'extension, qui permet :

- L'évaluation du retentissement sur le haut appareil urinaire;
- D'apprécier l'envahissement des organes de voisinage et de la graisse péri-vésicale ;
- La recherche d'adénopathies et/ou de métastases (les premiers sites métastatiques étant les ganglions et le poumon).

Le diagnostic d'infiltration de la graisse péri-vésicale ou péri-lésionnelle a une sensibilité de 89% et une spécificité de 95%, avant la résection. En revanche, lorsque la TDM est réalisée après la RTUV, il existe une surestimation de l'extension à cause de remaniements inflammatoires de la graisse péri-vésicale.

La TDM ne détecte qu'un envahissement massif dans la prostate ou les vésicules séminales, mais permet d'apprécier un éventuel envahissement des structures digestives et l'existence de métastases viscérales (hépatiques et pulmonaires).

La recherche de localisations cérébrales est indiquée devant des manifestations cliniques.

2- IRM

En pratique, l'IRM pelvienne n'est utile que lorsque l'on suspecte une extension aux organes de voisinage (stade pT3b) avec une fiabilité diagnostique de 94%. L'IRM permet également le diagnostic d'envahissement de la paroi pelvienne avec lyse osseuse.

3- PET FDG-CT

Il n'existe pas actuellement de données suffisantes dans le bilan des tumeurs urothéliales.

4- Évaluation de l'extension ganglionnaire

Le critère diagnostique d'adénopathie métastatique pelvienne est identique en TDM et en IRM, basé uniquement sur la taille (8 mm de plus petit axe).

Pas de différence significative entre la TDM et l'IRM avec une sensibilité globale de 36% et une spécificité entre 80 et 97%. La TDM hélicoïdale conventionnelle reste la méthode la plus couramment utilisée et la plus facilement accessible pour détecter une adénomégalie.

5- Recherche de métastases osseuses

La scintigraphie osseuse n'est pas indiquée de façon systématique dans les TVIM, mais reste l'examen de première intention en cas de point d'appel clinique. Les foyers suspectés seront contrôlés par radiologie conventionnelle ou au mieux par TDM. Une ponction biopsie guidée sous TDM est à envisager en dernier recours si le doute persiste.

B- Bilan de l'hôte

1- Bilan clinique

- Etat général : le score ECOG, permettant d'évaluer l'état général du patient correspond à (0 = activité normale, 1 = restriction de l'activité, 2 = patient alité < 50% du temps diurne, 3 = patient alité > 50% du temps diurne).
- Poids, la taille et la surface corporelle

2- Bilan biologique

- Numération formule sanguine
- Coagulation
- Ionogramme
- Fonction rénale
- Bilan hépatique

3- Bilan para-clinique

- Respiratoire
- Cardiaque : fraction d'éjection systolique avant d'entamer une chimiothérapie (anthracyclines).

VI- Classification (TNM 7ème édition, 2009)

- **T-Tumeur primitive**
  - » Tx Tumeur primitive non évaluable
  - » T0 Tumeur primitive non retrouvée
  - » Ta Carcinome papillaire non invasif
  - » Tis Carcinome in situ « plan »
  - » T1 Tumeur envahissant le chorion
  - » T2 Tumeur envahissant la musculeuse
    - ♦ T2a Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)
    - ♦ T2b Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
  - » T3 Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
    - ♦ T3a Envahissement microscopique
    - ♦ T3b Envahissement extra-vésical macroscopique
  - » T4 Tumeur envahissant une structure péri-vésicale
    - ♦ T4a Prostate, vagin ou utérus
    - ♦ T4b Paroi pelvienne ou abdominale

- **N Ganglions lymphatiques régionaux**
  - » Nx Ganglions non évaluables
  - » N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale
  - » N1 Métastase ganglionnaire unique < 2 cm
  - » N2 Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm
  - » ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm
  - » N3 Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm
- **M Métastases à distance**
  - » Mx Métastases non évaluable
  - » M0 Absence de métastase à distance
  - » M1 Métastase (s) à distance

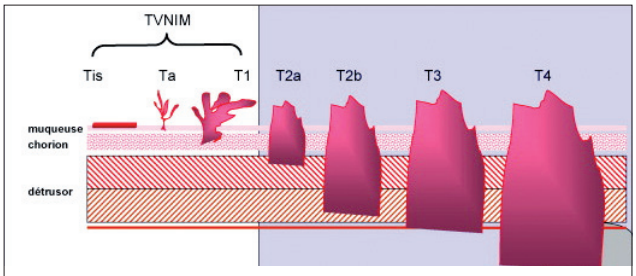


Fig : Stadification des tumeurs de vessie.

- **Regroupement par stades**

Stade oa	Ta	No	Mo
Stade ois	Tis	No	Mo
Stade I	T1	No	Mo
Stade II	T2a	No	Mo
	T2b	No	Mo
Stade III	T3a	No	Mo
	T3b	No	Mo
	T4a	No	Mo
Stade IV	T4b	No	Mo
	Tx	N1-3	Mo
	Tx	Nx	M1

VII- Traitement

A- But

1- TVNIM

- Traitement curatif
- Diminution du taux de rechutes locales

2- TVIM

- Traitement curatif
- Diminuer le taux de rechutes métastatiques
- Améliorer la survie

3- Tumeurs métastatiques

- Traitement des symptômes
- Améliorer la qualité de vie
- Améliorer la survie

B- Moyens

1- Chirurgie

a- Résection trans-urétrale de la vessie (RTUV)

Au-delà de son intérêt diagnostique et pronostique, la RTUV (résection trans-urétrale de la vessie), aussi complète que possible, constitue le premier temps du traitement.

En cas de tumeur de stade T1 de grade élevé, de tumeur volumineuse et/ou multifocale ou de résection incomplète, une réévaluation endoscopique et histologique dans un délai de 4 à 6 semaines permet une stadification plus précise, améliore la sélection (et donc la réponse) des patients au traitement endo-vésical, réduit la fréquence des récidives et pourrait retarder la progression de la tumeur.

b- Cystectomie

b-1- Aspect carcinologique

La cystectomie demeure le traitement curatif de référence des TVIM. Le délai de la réalisation de ce geste ne doit pas excéder 12 semaines à compter de la résection diagnostique. La recommandation est toujours de réaliser cette intervention par voie ouverte ; certaines équipes évaluent l'intérêt de la chirurgie mini-invasive par voie laparoscopique et par chirurgie robotique.

Chez l'homme, la cystectomie totale emporte la prostate et les vésicules séminales.

Chez la femme, la cystectomie emporte le plus souvent l'utérus en totalité et l'urètre réalisant une pelvectomie antérieure.

Le pourcentage de TVIM dans la population des octagénaires représente 20% alors qu'il est de 50% dans la population des 65-79 ans. Le taux de complications mineures et majeures post-opératoires ainsi que le taux de décès spécifique ne semblent pas différents entre ces deux populations

en cas de sélection exhaustive des patients âgés éligibles.

Le curage ganglionnaire étendu remontant jusqu'à la bifurcation aortique devrait être réalisé de façon systématique permettant de détecter 90% des métastases ganglionnaires, contrairement au curage standard ilio-obturateur qui ne permettrait de retrouver que 50% des métastases ganglionnaires

En cas de tumeur multifocale ou de CIS associé, un examen extemporané des recoupes urétérales doit être réalisé avant la réalisation de la dérivation urinaire.

b. 2- Dérivation urinaire

- **Chez l'homme**
  - » **Une néo-vessie** sera réalisée préférentiellement chez un homme en bon état général de moins de 70-75 ans. Il est nécessaire de bien sélectionner et préparer le patient et surtout instaurer une surveillance tous les 6 mois les trois premières années, puis de façon annuelle. Une néo-vessie iléale à basse pression ou colique est le traitement standard, permettant le rétablissement de la continuité urinaire.
  - » **Une dérivation cutanée** (type Bricker) est réalisée en cas :
    - Impossibilité anatomique (éventualité rare dont le patient aura été averti en pré-opératoire) ;
    - Envahissement tumoral de l'urètre prostatique et/ou biopsie extemporanée positive de la recoupe urétrale, conduisant à une urétrectomie ;
    - Age trop avancé ou surtout psychisme non adapté.

L'attitude thérapeutique consistant à préserver une partie de la prostate et des vésicules séminales afin d'améliorer les résultats fonctionnels de cette intervention (fonction érectile, continence) ne peut actuellement constituer une recommandation compte-tenu du risque très important de récidive loco-régionale.

- **Chez la femme**

Malgré un taux de complications et une durée d'hospitalisation similaires, la cystectomie totale de la femme semble être associée à des pertes sanguines opératoires supérieures. La vessie de remplacement est possible, mais des critères précis doivent être respectés:

- » d'une part, la conservation des 2/3 distaux de l'urètre peut être réalisée lorsque la tumeur n'envahit pas le col vésical et que l'examen extemporané de la recoupe urétrale est négatif ;
- » d'autre part à côté de ces critères carcinologiques, il est nécessaire de s'assurer de critères urodynamiques.

Une vessie de remplacement ne peut être proposée qu'à une patiente motivée et capable de s'auto-sonder en raison du risque de rétention par bascule postérieure du réservoir vésical.

L'entérocystoplastie de remplacement chez la femme peut permettre une conservation de l'intégrité corporelle, une conservation de la fonction urinaire, une meilleure préservation de la possibilité de rapports sexuels. Dans le cas contraire, la dérivation urinaire externe type Bricker et les poches continentes (Indiana Pouch) sont les montages urinaires les plus fréquemment proposés.

b. 3- Cystectomie partielle

Cette alternative thérapeutique concerne environ 5% des patients avec une TVIM. Elle répond aux mêmes impératifs carcinologiques que la chirurgie radicale et nécessite la réalisation d'un curage ganglionnaire étendu. Si les patients sont bien sélectionnés, la survie globale à 5 ans est identique aux patients subissant une chirurgie radicale.

Les indications sont très strictes : lésion unifocale et primitive sur une portion mobile de la vessie, lésion de stade T2 voire T3, absence de CIS associé, diamètre tumoral ≤4 cm, lésion située à moins de 2 cm du col.

La cystectomie partielle peut également se discuter dans la prise en charge des tumeurs de la vessie intradiverticulaire.

Il existe cependant très peu de données dans la littérature sur l'intérêt d'un traitement complémentaire (radiothérapie et/ou chimiothérapie).

2- Radiothérapie

a- Radiothérapie externe (RTE)

À stade égal, les résultats de la radiothérapie semblent inférieurs à ceux des séries chirurgicales. La RTE seul n'est à envisager qu'en cas de contre-

indication à la chirurgie (ou refus de chirurgie) et à la chimiothérapie ou à visée hémostatique chez des patients fragiles.

Elle n'est possible que si la lésion tumorale est de stade ≤ T2 et de taille ≤ 5 cm. Une association avec la curiethérapie est possible. Dans un premier temps une résection exhaustive des tumeurs de la vessie est réalisée. Une localisation trigonale ou proche des méats urétéraux est une contre-indication à la RTE. La radiothérapie externe (28 grays en 12 fractions) associée à une curiethérapie (Iridium-192) permet une survie spécifique à 5 et 10 ans similaire à un groupe de patients identiques traités par cystectomie.

b- Radio-chimiothérapie concomitante (RCC)

Le bénéfice attendu de la RCC repose sur deux hypothèses théoriques :

- La coopération temporelle et spatiale des deux traitements permet de traiter dans le même temps tumeur primitive et éventuelles métastases infraclinique.
- L'existence d'un effet supra-additif entre chimiothérapie et radiothérapie.

Elle est basée sur l'utilisation d'un sel de platine concomitamment à l'irradiation menée jusqu'à un niveau de dose de 60–65 Gy après bilan endoscopique à mi-traitement de façon à sélectionner les répondeurs et les non répondeurs.

Les taux de réponse complète à la RCC sont de 60 à 85%, la survie globale à 5 ans de 50 à 60% et la survie avec vessie en place est de 40 à 45%. Aucune étude randomisée comparant cette approche thérapeutique à la cystectomie n'a été réalisée, ce qui ne permettant pas de la proposer en routine.

Des critères de sélection stricts permettent, en dehors de ceux refusant la chirurgie, d'inclure des patients dans cette stratégie thérapeutique:

- Lésion unique de petite taille (30 mm). ;
- Absence de carcinome in situ vésical associé.
- RTUV complète avec diagnostic définitif de lésion pT2.
- Absence d'hydronéphrose (signe d'une lésion extravésicale).

L'essai RTOG 99-06 (Radiation Therapy Oncology Group) a évalué l'association RTUV à une chimiothérapie (paclitaxel, cisplatine) et à une radiothérapie dans le cadre de tumeurs de la vessie infiltrant le muscle vésical (T2-T4a). Le taux de réponse complète était de 81% après un suivi médian de 50 mois, la survie globale et spécifique étant respectivement de 56% et 71%. L'étude GETUG (Groupe d'Études des Tumeurs Uro-Génitales) 97-015 a évalué la qualité de vie de ces patients avec un taux de satisfaction proche de 67%.

3- Traitement intra-vésical

a-Traitement adjuvant : instillations endovésicales

En complément de la RTUV, un traitement par instillations endovésicales peut être nécessaire selon le risque de récidive et de progression, soit par chimiothérapie (Mitomycine C – MMC), soit par immunothérapie (Bacille Calmette Guérin – BCG).

Après la RTUV, une instillation post-opératoire précoce (IPOP) de Mitomycine C est recommandée, en respectant systématiquement ses contre-indications (l'hématurie et la perforation vésicale). Elle est réalisée si possible dans les 6 premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV. L'IPOP après RTUV diminuerait le risque de récidive tumorale de 12 à 39%, que la lésion soit uni- ou multi-focale.

b-BCG (immunothérapie)

Le BCG ne sera débuté que 4 à 6 semaines après la dernière résection et en l'absence de toute hématurie macroscopique et infection urinaire (ECBU < 4 jours).

Le traitement d'attaque est de 6 instillations hebdomadaires (suivi d'un contrôle cytologique et endoscopique), complété par 3 instillations hebdomadaires après 6 semaines d'arrêt. Enfin, un traitement d'entretien peut être proposé sur une durée totale de 3 années selon la tolérance au traitement.

4- Chimiothérapie

a- Chimiothérapie des stades métastatiques

a. 1- Monochimiothérapie

Les tumeurs urothéliales de vessie sont chimiosensibles. Cependant, la réponse à la monochimiothérapie reste limitée. Le cisplatine est l'une des drogues qui donnent le plus de réponse objective en monothérapie. D'autres drogues sont également actives (tableau 1).

Tableau 1 : Réponse objective (RO) aux drogues de chimiothérapie en monothérapie

Drogues	RO
Cisplatine	33%
Methotrexate	29%
Doxorubicine	23%
5-fluoro-uracil	35%
Vinblastine	-
Cyclophosphamide	-
MMC	21%
Carboplatine	12-14%
Gemcitabine	24-28%
Paclitaxel	10-40%
Docetaxel	13-31%
Vinflunine	15%
Eribulin	38%

MMC : Mitomycine C ; RO : réponse objective

a. 2- Polychimiothérapie

- **Protocoles standard à base de cisplatine**

*** MVAC**

Depuis plus de 15 ans, le protocole MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine) est le standard thérapeutique en 1ère ligne métastatique avec un taux de réponse de 71% et une médiane de survie supérieure à 12 mois. Le MVAC est particulièrement toxique. Il est à l'origine de neutropénies fébriles (16%), de mucites, de vomissements, d'anorexie, d'alopécie et d'insuffisance rénale.

*** Gemcitabine-cisplatine (GC)**

Dans les années 1990, la gemcitabine a constitué une nouvelle molécule dans la prise en charge des carcinomes urothéliaux de vessie. Un essai phase III a été mené pour comparer l'association GC au protocole standard MVAC. L'étude était conçue pour prouver la supériorité en survie du bras expérimental. Cette dernière était similaire entre les deux protocoles. Vu que le bras expérimental était largement mieux toléré, le GC a été considéré comme un non inférieur, rendant la balance positive en faveur du schéma gemcitabine-cisplatine. Dès lors, l'association gemcitabine-cisplatine est considérée comme un deuxième standard thérapeutique.

*** MVAC intensifié (HD-MVAC)**

En vue d'améliorer les résultats obtenus avec le MVAC, une intensification de ce même protocole (HD-MVAC) avec administration systématique des facteurs de croissance granulocytaires a été évaluée. Dans le bras expérimental, le cycle est renouvelé tous les 14 jours. Même si la SG, objectif primaire de l'étude, était identique dans les deux bras, l'intensification du protocole améliore les taux de réponse complète (25 vs 10%) et la survie sans progression (9,5 vs 8,1 mois). En plus, l'utilisation systématique des facteurs de croissance granulocytaire a fait que le HD-MVAC était mieux toléré.

- **Alternative au traitement standard (patient inéligible pour le cisplatine**

Le carboplatine n'est pas équivalent au cisplatine. Par conséquent, les protocoles à base du carboplatine ne sont à envisager que chez le patient inéligible (unfit) pour une chimiothérapie à base de cisplatine.

Un essai randomisé de phase III récent a comparé chez des patients unfit ayant un carcinome urothélial métastatique, le protocole carboplatine (AUC 4,5 à j1)-gemcitabine (1000mg/m2 à j1 et j8) (GCa), renouvelé tous les 21 jours, au protocole MCAVI (méthotrexate [30mg/m2 à j1, j15 et j22], carboplatine [AUC 4,5 à j1], et vinblastine [3mg/m2 à j1, j15 et j22]), renouvelé tous les 28 jours. Les résultats de cet essai ont confirmé l'équivalence des deux traitements, avec un profil de toxicité meilleur en faveur du protocole GCa.

- **En deuxième et troisième lignes métastatiques**

Au-delà de la chimiothérapie de première ligne métastatique, le pronostic devient de plus en plus sombre. Il n'y a pas de consensus sur la prise en charge des maladies réfractaires au cisplatine. Le paclitaxel, le docétaxel, et l'ifosfamide, les dérivés antifolate (pemetrexed) donnent des taux de réponses entre 7 et 20%.

Le 1er essai randomisé de phase III en 2ème ligne comparant un bras expérimental aux soins de support a étudié la vinflunine. Il s'agit d'un dérivé vinca-alcaloïde semi-synthétique qui agit sur les microtubules. La vinflunine a été utilisée à la dose de 320mg/m² toutes les 21 jours jusqu'à progression ou intolérance. En comparaison avec le bras contrôle, la vinflunine a donné un bénéfice significatif en SG supérieur à deux mois au prix d'une

toxicité hématologique grade 3/4 importante (6% de neutropénie fébrile, un décès toxique, anémie et thrombopénie).

b- Chimiothérapie périopératoire

Même après une chirurgie radicale, la moitié des patients ayant une tumeur infiltrant le muscle développe une métastase à distance et meure de la maladie. Le bénéfice obtenu avec la chimiothérapie en situation métastatique a conduit à étudier sa place en périopératoire dans les tumeurs infiltrantes. La chimiothérapie périopératoire peut être administrée soit avant (néoadjuvante) ou après (adjuvante) la chirurgie dans le but d'améliorer la survie des patients.

*** Chimiothérapie néoadjuvante**

La chimiothérapie néoadjuvante a plusieurs avantages théoriques:

» Le traitement systémique est mieux toléré en préopératoire ce qui permet l'administration des drogues de chimiothérapie à des doses optimales avec moins de toxicité.

» L'évaluation de la chimiosensibilité de la tumeur.

» La réduction du volume tumoral (downstaging) qui facilite la technicité chirurgicale.

Le principal inconvenant de la chimiothérapie néoadjuvante est le retard du traitement radical (chirurgie ou radiothérapie) chez les patients non répondeurs.

Deux essais randomisés de phase III ont confirmé l'avantage clair de la chimiothérapie néoadjuvante pour les stades supérieur ou égale à T2 en montrant un gain significatif en survie (L'US intergroupe et de l'EORTC). Une méta-analyse du groupe ABC incluant un nombre important de patients a également confirmé le bénéfice en survie de la chimiothérapie néoadjuvante dans les tumeurs infiltrant le muscle (supérieur ou égale à T2) (plus de 3000 patients) avec une réduction du risque de décès de 14%.

*** Chimiothérapie adjuvante**

Jusqu'à présent, aucune évidence scientifique ne permet de définir clairement la place de la chimiothérapie adjuvante dans les tumeurs de vessie infiltrant le muscle. Les études randomisées qui ont été élaborées sont de faible effectif et ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante dans les stades supérieurs ou égale à pT2. Une méta-analyse du groupe ABC portant sur les données d'un nombre faible de patients (500 patients) a mis en évidence que la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine permet une réduction significative du risque de décès de 25% par an.

C- Indications (AFU 2010, NCCN 2011)

1- TVNIM

- Le traitement chirurgical se fait par voie endoscopique : résection trans-urétral de toutes les lésions visibles.
- Une instillation post-opératoire précoce (IPOP) de Mitomycine C est recommandée pour toutes les tumeurs (Tm).
- pTa : traitement intra-vésical pour les Tm. de grade 3
- pT1 : traitement intra-vésicale pour les Tm. de grade 2-3.
- CIS = BCG thérapie systématique.

2- TVIM

a- Tumeurs T2, T3

- Cystectomie totale à ciel ouvert associée à un curage ilio-obturateur + vessie de remplacement.
- Le curage extensif est proposé dans le but d'améliorer la stadification et les résultats carcinologiques.
- Avant le traitement radical, la chimiothérapie néoadjuvante est considérée comme un 'standard' thérapeutique à partir des stades supérieurs ou égale à pT2 (NCCN 2011). Elle ne doit pas être réalisée chez les patients ayant un mauvais état général ou ayant une insuffisance rénale.
- La chimiothérapie adjuvante est une option thérapeutique pour les tumeurs à haut risque (pT3-pT4/pN+). Elle fait appel à quatre cures de chimiothérapie à base de cisplatine (MVAC, HD-MVAC ou GC). Elle ne doit pas être réalisée chez les patients ayant un mauvais état général ou ayant une insuffisance rénale.
- Si un traitement conservateur est désiré, la RCC peut être proposée
- Parfois, quand l'état général ne permet pas un traitement radical, le seul traitement envisageable est la RTUV suivie de RCC.

b- Tumeurs T4 : Chimiothérapie néoadjuvante (3 cycles) puis chirurgie chez les patients répondeurs

c- Envahissement ganglionnaire régional évident au scanner : confirmation histologique de l'atteinte ganglionnaire par biopsie puis chimiothérapie première puis chirurgie chez les patients répondeurs.

3- Stades métastatiques

a- Première ligne

- Pour les patients pouvant recevoir du cisplatine (CDDP): 6 cycles de poly chimiothérapie: MVAC (+GCSF) ; HD-MVAC (+GCSF) ou GC.
- Traitement de 1ère ligne pour les patients ne pouvant pas recevoir du cisplatine «unfits» : Association de chimiothérapie contenant du carboplatine ou monothérapie
- Pour les patients ayant une atteinte des adénopathies lombo-aortiques confirmées par biopsie, une discussion de la chirurgie s'impose en cas de bonne réponse à la chimiothérapie première.

b- 2ème ligne

- Pour les patients ayant un PS < 2 : vinflunine en monothérapie
- Pour les patients ayant un état général altéré : traitement du support.

D- Résultats

Survie à 5 ans :

- T1 = 90%
- T2 = 70%
- T3/T4 = 35%
- N+ ou M1 = 20%

E- Facteurs pronostiques :

1- Stades non infiltrant le muscle (Ta/T1)

a- Grade : survie à 10 ans pour les tumeurs papillaires fonction du grade

- bas grade = 98%
- haut grade = 35%

b- Stade

c- Histologie : carcinome sarcomatoïde, CPC, et micro-papillaire

d- Taille tumorale et multifocalité

e- CIS

Ces tumeurs avaient été classées en trois groupes pronostiques lors du rapport au congrès de l'AFU en 2001 ; cette calcification reste d'actualité :

- risque faible : Ta G1-G2 unique < 3 cm sans récidive à 3 mois ;
- risque intermédiaire : Ta G1-G2 > 3 cm, Ta G2 multifocal,
- Ta G1-G2 multirécidivant, T1 G2 unifocal ;
- haut risque : Ta G3, T1 G3, CIS, T1 multifocal ou multirécidivant.

2- Stades infiltrant le muscle (Mo)

- L'âge est un facteur pronostique associé à un stade tumoral plus avancé et une survie spécifique moins favorable (survie spécifique : 78,5% à 50 ans, 44,9% à 51-69 ans, 28,1% à 70 ans).
- L'hydronéphrose pré-opératoire est hautement suspecte d'une extension extra-vésicale, voire de la présence de métastases ganglionnaires associées.
- L'infiltration lympho-vasculaire (LVI) de la pièce de cystectomie est un élément très péjoratif car associée au stade tumoral avancé, à une tumeur de haut grade, à une invasion des marges chirurgicales ou encore à la présence de métastases ganglionnaires.
- De même, la présence de marges positives sur la pièce de cystectomie constitue un facteur de mauvais pronostic avec un taux de récidive tumoral important (à 5 ans : 63% vs 22%) et un taux de décès spécifique significatif (69% vs 27%). Ainsi, ces deux paramètres pourraient devenir un critère de sélection pour l'indication d'une chimiothérapie adjuvante

3- Stades métastatiques

Un PS inférieur ou égale à 2 et la présence de métastases viscérales surtout hépatiques sont reconnus comme des facteurs indépendants de mauvais pronostic. La médiane de survie chez des patients traités par une chimiothérapie avec zéro, un et deux facteurs était de 33, 13,4 et 9,3 mois respectivement. Il est suggéré qu'une chimiothérapie agressive devrait être évitée en raison d'un risque accru de toxicité.

VIII- Perspectives d'avenir

Les innovations des techniques d'irradiation, comme l'utilisation systématique des scanners en position de traitement et la radiothérapie avec modulation d'intensité devraient conduire à des améliorations thérapeutiques notables. Les modifications du fractionnement sont aussi à l'étude ; le RTOG a déjà rapporté des résultats prometteurs d'un essai de phase I-II combinant une irradiation bi-fractionnée accélérée associée à l'administration concomitante de cisplatine et adjuvante de trois cycles de CMV.

La place de la chimiothérapie adjuvante est actuellement étudiée par deux larges essais en cours : celui de l'EORTC randomise des patients pT3-pT4/pN+ entre une chimiothérapie adjuvante a base de cisplatine (MVAC ou GC) et observation. Le bras contrôle recevra cette même chimiothérapie à la rechute, et l'essai de CALGB/Clinical Trial Support Unit (CTSU), randomise des patients ayant les mêmes critères d'inclusion entre une chimiothérapie adjuvante séquentielle AG-TP (doxorubicine-gemcitabine/paclitaxel-cisplatine) et le protocole standard GC.

La place des nouvelles drogues n'est pas définie : les thérapeutiques ciblées sont en cours d'évaluation et n'ont pas encore donné de résultats probants : essais effectués avec le cetuximab (anticorps anti-EGFR), le trastuzumab (anticorps anti-HER2) le bevacizumab (anticorps anti-VEGFR), le pazopanib (inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR), le sunitinib (multicible : anti-VEGFR, anti-PDGFR, anti-c-KIT), l'Everolimus(inhibiteur de mTOR) (figure). Cependant, les ciblages de HER2 et essentiellement de l'angiogénèse tumorale semblent très prometteurs. Deux essais randomisés sont en cours, pour évaluer l'efficacité du trastuzumab dans les tumeurs urothéliales surexprimant Her2 et du bevacizumab (anti-angiogénique) dans les tumeurs urothéliales, associés à une chimiothérapie standard. Les résultats d'une étude de phase II, évaluant le Sunitinib (anti-angiogénique) en 1ère ligne chez des patients unfit, ont été rapportés récemment et sont très encourageants (survie sans progression de 5 mois). D'autres évaluations de cette molécule sont en cours.

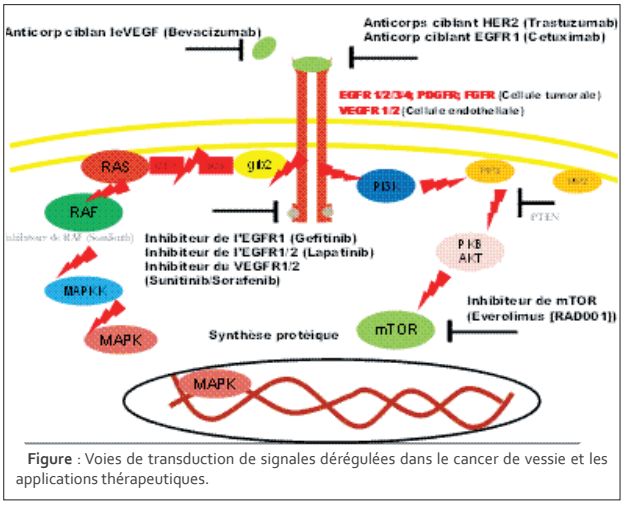


Figure : Voies de transduction de signales dérégulées dans le cancer de vessie et les applications thérapeutiques.

IX- Surveillance

A- But

- TVNIM : Diagnostic précoce d'une rechute
- TVIM : Diagnostic précoce d'une rechute et diagnostic d'une complication
- Tumeurs métastatiques : évaluation thérapeutique

B- Moyens

- Cytologie
- Cystoscopie
- Biologie
- TDM Thoraco-Abdomino-Pelvienne

C- Rythme (AFU 2010, NCCN 2011)

1- TVNIM (AFU 2010)

a-Risque faible

- Cystoscopie : au 3e, 6e, 12e mois puis annuelle pendant 10 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique)

b- Risque intermédiaire

- Cystoscopie : au 3e, 6e, 12e mois puis annuelle pendant 15 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique)

- Cytologie urinaire : recommandée, couplée à la cystoscopie
- Uro-TDM : tous les deux ans et en cas de cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil

c- Risque élevé

- Cystoscopie au 3ème, 6ème, 9ème, 12ème mois, puis tous les 6 mois la 2ème année, puis annuelle à vie
- Cytologie urinaire au 3ème, 6ème, 9ème, 12ème mois, puis tous les 6 mois la 2ème année, puis annuelle à vie
- Uro-scanner tous les 2 ans ou si cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil

2- Tumeur infiltrant le muscle (NCCN 2011)

a- Après cystectomie radicale

- Cytologie urinaire + créatinine + ionogramme /3-6 mois pendant 2 ans
- TDM TAP / 3-12mois pendant 2 ans (fonction du risque de rechute).
- En cas de CIS : lavage urétrale puis cytologie / 6-12 mois
- En cas de dérivations urinaire, dosage du vitB12 annuellement

b- Après cyctectomie partielle

- Idem plus cystoscopie et cytologie urinaire /3-6 mois pendant 2 ans, puis augmenter l'intervalle de surveillance.

3- Tumeurs métastatiques

- Evaluation thérapeutiques après 2-3 cycles de chimiothérapie

Conclusion

Le cancer de la vessie est très fréquent dans le monde dont l'incidence est en augmentation continue. Le tabac est la principale étiologie de cette maladie d'où l'intérêt de la prévention. Le pronostic est généralement bon concernant les tumeurs n'infiltrant pas le muscle qui représente la majorité des cas (>70%). Les tumeurs infiltrant le muscle ont un pronostic largement moins bon, elles ont tendance à progresser au niveau métastatique dans 50% des cas. Le traitement de ces tumeurs a connu ces dernières années d'énormes progrès, la chimiothérapie néo-adjuvante est devenue un standard thérapeutique dans de nombreuses institutions. Cependant, la chimiothérapie adjuvante n'a pas montré de bénéfice clair pour les patients opérés d'emblé. Dans la maladie métastatique, la chimiothérapie palliative à base de cisplatine reste le traitement de référence depuis de nombreuses années. Les thérapies ciblées ont été testées en monothérapie est en association avec la chimiothérapie ; les traitements anti-angiogéniques sont les plus prometteurs.

Références

1- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. Epub 2011 Feb 4.

2- Cussenot O, Ravery V. Classifications et facteurs pronostiques des tumeurs épithéliales de vessie. Traité d'Urologie : 18-243-A-20 (1995)

3- Ismaili N, Arifi S, Flechon A, El Mesbahi O, Blay JY, Droz JP,Errihani H. Small cell cancer of the bladder: pathology, diagnosis, treatment and prognosis. Bull Cancer. 2009 Jun;96(6):E30-44. Review.

4- Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, Houede N, Bernardini S, Larré S, Mazerolles C, Roy C, Amsellem D, Saint F, Irani J, Soulié M; Oncology Committee of the French Association of Urology (CCAFU). Recommendations Onco-Urology 2010: Urothelial tumors. Prog Urol. 2010 Nov;20 Suppl 4:S255-74.

5- Irani J. Treatment of non-muscle infiltrating tumours of the bladder. Prog Urol. 2009 Apr;19(4):248-53. Epub 2009 Feb 10.

6- Ismaili N, Elmajjaoui S, Bensouda Y, Belbaraka R, Abahssain H, Allam W, Fadoukhair Z, Mesmoudi M, Tanz R, Mahfoud T, Elomrani A, Khouchani M, Sbitti Y, Benjaafar N, Errihani H, Tahri A. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy: what is the best treatment of muscle invasive bladder cancer? Oncol Rev 2011.

7- Ismaili N, Amzerin M, Elmajjaoui S, Droz JP, Flechon A, Errihani H. The role of chemotherapy in the management of bladder cancer. Prog Urol. 2011 Jun;21(6):369-82.

8- Bladder cancer. NCCN 2011

9- Housset M, Durdux C, Thariat J, Dufour B. Chemoradiation in bladder cancer. Bull Cancer. 2010;97 Suppl Cancer de la vessie:19-25.

10- Ismaili N, Amzerin M, Flechon A. Chemotherapy in advanced bladder cancer: current status and future. J Hematol Oncol. 2011 Sep 9;4:35.

Les cancers de la prostate

R. Belbaraka, A. El Omrani, , M. Khouchani, A. Tahri
Service d'Oncologie Radiothérapie
CHU Mohammed VI – Marrakech

Introduction

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme dans les pays industrialisés. Il représente la 2ème cause de décès par cancer dans le monde (après le cancer du poumon). Son incidence est en nette augmentation.

Il s'agit d'un cancer hormono-dépendant d'évolution lente (sur 10 à 15ans).

Le dépistage (toucher rectal et dosage du PSA) reste un sujet de débat.

Le stade, la différenciation, le taux de PSA, les co-morbidités et l'espérance de vie sont des facteurs important pour déterminer le traitement optimal.

Plusieurs options thérapeutiques sont possibles: surveillance, prostatectomie et/ou radiothérapie, hormonothérapie, chimiothérapie.

C'est un cancer de bon pronostic grâce à une prise en charge multidisciplinaire, la survie à 5 ans est estimée à 80%.

I- Epidémiologie – Facteurs de risque

A- épidémiologie descriptive

Dans les pays industrialisés, le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique important. Par exemple, en France, il se situe au premier rang des cancers avec une estimation à plus de 71 000 nouveaux cas en 2011.

Son incidence est en forte augmentation en raison de l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration de la sensibilité des techniques diagnostiques et de la diffusion du dépistage par dosage du PSA. Parallèlement on observe une diminution de son taux de mortalité du fait notamment de l'amélioration de l'efficacité des traitements.

C'est un cancer de bon pronostic, la survie relative à 5 ans est estimée à près de 80%. L'âge moyen au diagnostic est de 71 ans.

B- Epidémiologie analytique : Facteurs de risque

1- Facteurs familiaux

Trois formes de cancer de la prostate sont à distinguer en fonction des antécédents familiaux: une forme héréditaire, une forme familiale et une forme sporadique.

2- Formes héréditaires

Existence de trois cas au moins de parents au premier degré avec un cancer de la prostate, ou deux parents au premier degré avec un cancer de la prostate survenu avant 55 ans.

Dans ces familles à risque, le risque est lié à un gène (HPC non identifié) à transmission de type autosomale dominante, avec une pénétrance élevée (60 à 80% de risque de développer un cancer de la prostate avant 80 ans). Ces cas représentent 8 à 9% des cancers de la prostate.

- **Forme familiale**

Cancer de la prostate survenant dans la même famille mais ne répondant pas aux critères du cancer " héréditaire ".

- **Forme sporadique dans tous les autres cas, quand il n'y a pas d'antécédent familial direct.**

3- L'origine ethnique

Incidence plus élevée (d'un facteur 1. 6) chez les hommes de descendance africaine, plus faible chez ceux d'origine asiatique.

II- Rappel anatomique

A- Anatomie descriptive et rapports

- La prostate est un organe génital impair qui entoure le pourtour initial de l'urètre chez l'homme.
- La glande prostatique est localisée à côté de la vessie, le sphincter urinaire externe, le rectum et le plexus nerveux caverneux qui contrôle le flux sanguin dans le pénis nécessaire pour la préservation de la fonction érectile.

- La prostate est divisée en deux zones anatomiques: la zone centrale qui entoure l'urètre où peut se développer avec l'âge une hypertrophie bénigne, et la zone périphérique, qui est palpable par le toucher rectal (TR), représente le site le plus fréquent de développement du cancer de prostate.

B- Drainage lymphatique: Se fait par le réseau lymphatique péri prostatique

- Pédicule iliaque externe : vers les ganglions obturateur et l'iliaque externe.
- Pédicule iliaque interne : accompagne le pédicule vésico prostatique et rejoint l'hypogastrique.
- Pédicule postérieur : vers les ganglions du promontoire et les ganglions latéro-cave.
- Pédicule inférieur : satellite de l'artère honteuse, se termine dans les ganglions hypogastriques.

III- Dépistage

- De nombreuses questions autour du dépistage restent posées, en particulier sur l'intervalle optimal entre deux dosages de PSA, la population cible et surtout l'impact du dépistage organisé en termes de diminution de la mortalité pour l'ensemble de la population dépistée.
- Bien que le dosage du PSA ait contribué à une migration du diagnostic des stades avancés vers les stades précoces, il n'y a pas de preuve que le dépistage ait un avantage en survie.
- De plus ce dépistage expose au risque de surtraitement, principalement en cas de cancer diagnostiqué à un stade précoce à risque évolutif immédiat faible.

IV- Anatomopathologie

A- Siège

- Zone Périphérique : 67 à 75% des cas, facilement accessible à la biopsie
- Zone corticale : très rare 5%, mais biopsie très saignante
- Zone de transition : 20-25% inaccessible au TR

Le diagnostic anatomopathologique pose sur un certain nombre de difficultés

- Friabilité du prélèvement par biopsie
- Difficultés avec les formes bénignes
- Coexistence de lésions périphériques

B- Macroscopie

- Réalisable sur pièce de prostatectomie
- Lésion nodulaire, dure et ferme, couleur blanchâtre, jaunâtre ou grisâtre, mal limitée, unique ou multifocale.

C- Microscopie

- Plus de 95% des cancers prostatiques sont des adénocarcinomes. L'étude histologique est basée sur trois critères :
  - » Anaplasie nucléaire
  - » Invasion du stroma, des filets nerveux, des gaines nerveuse, du trajet extra capsulaire puis la capsule et la péri capsule qui est conditionné par le siège et le volume tumoral
  - » L'architecture
- **Système de grading de Gleason :** évalue le degré de malignité de la tumeur, facteur pronostic majeur pour décision thérapeutique, il est simple, rapide avec une bonne corrélation avec l'évolutivité.
- Il est basé sur 2 aspects:
  - » Aspect morphologique de la glande
  - » Interaction entre la glande et le stroma
- **Le score de Gleason** : créé en 1966 et redéfini en 2005, est reconnu internationalement et adopté par l'OMS. Il s'établit en effectuant la somme des deux grades les plus représentés dans un ordre décroissant.

Score ≤ 6 faible risque, 7 risque intermédiaire, 8-10 risque élevé.

- **Immuno-Histo-Chimie (IHC) :** antigène spécifique de la prostate (PSA) et phosphatases acides prostatique (différencier avec les cancers de vessie)
- **La néoplasie prostatique intra épithéliale (PIN) :** est définie par la présence de cellules

dysplasiques au sein d'un tissu prostatique normal.

Elle peut précéder le développement du cancer prostatique 10 ans ou plus.

PIN de haut grade [risque de développer un cancer prostatique de 23 à 35%.

L'IHC peut être utile pour distinguer les lésions de haut grade tel que le PIN de haut grade (HGPIN) et l'adénocarcinome franc (pas de marquage positif pour les cellules basales).

D. Modalités d'extension : L'extension de tumeurs est imprévisible :

1- Loco régionale : vers l'urètre, vers la capsule prostatique puis vers les vésicules séminales, le trigone et l'urètère. Le rectum est longtemps protégé grâce a l'aponévrose de Dénonvillier.

Ganglionnaire (très lymphophile) vers le plexus hypogastrique vers les ganglions iliaque externe, puis les iliaques primitifs puis vers les lombo aortiques.

2- Métastatiques: ostéophyle.

V- Diagnostic

A- Circonstances de découverte

Le cancer de la prostate est en général cliniquement asymptomatique.

Il est le plus souvent découvert devant :

- Une élévation de la valeur du PSA sérique total
- Une anomalie de la consistance de la prostate détectée au toucher rectal;
- Un examen anatomopathologique du tissu prélevé lors du traitement chirurgical d'un obstacle prostatique (adénome).

Plus rarement, il peut être découvert devant une complication :

» Les signes urinaires: dysurie, pollakiurie, miction impérieuse voir miction par regorgement, brulures mictionnelles, globe vésical par rétention aigue d'urine, rarement hématurie initiale.

» Signe d'extension locale: douleur pelvienne et périnéale, poussée hémorroïdaire (compression lymphatique ou veineuse), constipation, œdème de membre inférieur.

» Extension générale :

- Douleur osseuse surtout rachis dorso lombaire+bassin
- Signe de compression médullaire
- Parfois patient en paraplégie
- Fracture sur os pathologique

B. Examen clinique

1- L'interrogatoire initial

L'interrogatoire permet de préciser les antécédents personnels et familiaux du patient. Il recherche d'éventuels troubles fonctionnels génito-urinaires associés.

L'espérance de vie du patient, appréciée selon l'âge et les comorbidités, conditionne les investigations à poursuivre ainsi que le choix entre les différentes possibilités de prise en charge (surveillance ou traitement). L'interrogatoire doit systématiquement préciser l'ensemble des comorbidités.

2- Examen physique

- TR : temps capital de l'examen clinique
- Position : génu pectoral ou procubitus
- Il permet d'évoquer le diagnostic:
  - » Nodule dur irrégulier, indolore
  - » Atteinte d'un ou des deux cotés
  - » Extension extra capsulaire
  - » Atteinte des vésicules séminales
  - » Extension extra prostatique ou blindage pelvien.

C. Examens para-cliniques

1- Dosage de PSA

- le PSA est une glycoprotéine spécifique au tissu prostatique mais pas au cancer prostatique. Sa normalité ne permet pas d'exclure le diagnostic
- Une élévation du PSA est observée en cas de cancer de la prostate, d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), d'inflammation et d'infection prostatique.

- La valeur seuil du PSA pour le diagnostic du cancer la plus souvent utilisée est 4ng/ml
- La valeur prédictive positive du PSA est de 25-35% pour un PSA entre 4 et 10 ng/ml et de 50-80% pour un PSA au-dessus de 10 ng/ml.
- Lorsque le PSA est entre 4 et 10ng/ml, 70% des cancers diagnostiqués sont localisés. La fraction libre du PSA est moins élevée en cas de cancer qu'en cas d'HBP. Un rapport du PSA libre sur le PSA total (PSA l/t) bas (< 15%) est corrélé avec la présence d'un cancer.
- Le dosage du PSA libre n'est pas recommandé en première intention.

2- Diagnostic histologique : biopsie de la prostate Technique

Elle est Réalisée sous contrôle échographique par voie endo-rectale.

Mesure du volume : des diamètres antéropostérieurs, transverses et hauteur.

La tolérance est bonne sous anesthésie locale quand la biopsie est effectuée à l'aide d'aiguilles fines de types Tru-cut et avec un pistolet automatique à biopsies.

Le nombre de prélèvements étagés est actuellement de 12 ; 6 dans chaque lobe (75% ZP, 20% ZT, 5%ZC), ou prélèvement dirigé sur un nodule.

Les prélèvements doivent être recueillis séparément pour l'examen anatomopathologique et reportés sur un schéma.

VI- Bilan d'extension et pré thérapeutique

A- Loco régional

1- Une imagerie par résonnance magnétique (IRM) pelvienne avec antenne rectale :

» Apprécie le volume prostatique

» Extension extra capsculaire et aux vésicules séminales

» Métastases ganglionnaires ou pelviennes

» Doit être réalisée avant la biopsie

» Intérêt dans les tumeurs de l'apex

» Elle est supérieure à la tomodensitométrie

2- Echographie endo-rectale

» Apprécie l'extension aux vésicules séminales

» Effraction de la capsule

» végétations exophytiques

3- Echographie pelvienne et rénale : dans les formes localement avancées (obstruction urétrale, envahissement vésical, et/ou urétéral : dilatation urétérale et cavités pyélocalicielles).

B- A distance

1- Scintigraphie osseuse : non indiquée chez les patients asymptomatiques, avec PSA<10ng/ml, car probabilité de métastases visibles insignifiante.

2- Radiographie standard du squelette : métastases ostéocondensantes

3- TDM osseuse et surtout IRM du rachis : si symptomatologie évoquant une compression médullaire

4- Echographie hépatique et Radiographie thoracique : systématiques mais les métastases hépatiques et pulmonaires sont relativement rares

5- Tomographie par émission de positrons (TEP au FDG) couplée au scanner : pas de place dans le diagnostic.

C- Bilan pré thérapeutique

- Evaluer l'état général: selon le performance status (PS), évaluer l'âge réel / âge physiologique
- Rechercher les comorbidités : diabète, obésité, insuffisance rénale fonctionnelle ou organique.
- Bilan biologique: rénal, hépatique, numération formule sanguine

VII- Classification TNM 2009

- **T Tumeur primitive**
  - » TX : tumeur primitive non évaluée
  - » T0 : tumeur primitive non retrouvée
  - » T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie
    - ♦ T1a : tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué
    - ♦ T1b : tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué
    - ♦ T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du taux des PSA.

    La classification de l'American Joint Commitee (AJCC) intègre le score de Gleason pour différencier le T1a du T1b :
    - ♦ T1a < 5% du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5.
    - ♦ T1b > 5% du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5.
    - ♦ T2 : tumeur limitée à la prostate
    - ♦ T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
    - ♦ T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes
    - ♦ T2c : tumeur atteignant les deux lobes
  - » T3 : extension au-delà de la capsule
    - ♦ T3a : extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale
    - ♦ T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
  - » T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne)
- **N Ganglions régionaux**
  - » NX : ganglions régionaux non évalués
  - » N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
  - » N1 : atteinte ganglionnaire régionale
- **M Métastases à distance**
  - » MX : métastases à distance non évaluées
  - » Mo : absence de métastase à distance
  - » M1 : métastases à distance
    - ♦ M1a : atteinte des ganglions non régionaux
    - ♦ M1b : atteinte osseuse
    - ♦ M1c : autres sites

VIII- Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques du cancer de la prostate sont :

A- Le stade T du cancer (toucher rectal) : 4 stades

B- La concentration de PSA sanguin

- En valeur absolue, 3 groupes de gravité : PSA : <10 ng/ml, entre 10 et 20 ng/ml, >20ng/ml
- Cinétique d'augmentation avant diagnostic du cancer, temps de doublement du PSA (augmentation > 2 ng/ml l'année avant diagnostic)

C- Le score de Gleason (2 à 10)

omme des 2 grades (1 à 5) d'adénocarcinomes les plus représentés dans les biopsies prostatiques, 3 groupes de gravité (< 6, 7 et >8).

D- Pourcentage de biopsies positives : (non consensuel)

Ces facteurs permettent d'identifier finalement 3 groupes pronostiques :

- Bon pronostic : T1-2a et score de Gleason < 6 et PSA < 10 ng/ml,
- Pronostic intermédiaire : T2b ou score de Gleason =7 ou PSA entre 10 et 20 ng/m,
- Mauvais pronostic : T3-4 ou score de Gleason > 8 ou PSA >20 ng/ml ou envahissement ganglionnaire.

IX- Traitement

A-Moyens

1- Chirurgie

a- But

Carcinologique : exérèse complète de la prostate, vésicules séminales et curage ganglionnaire

Palliative : chirurgie des métastases, syndrome obstructif urologique ou traitement hormonal

b- Techniques

b-1 Curatives

*** Prostatectomie radicale :**

- **Voie abdominale rétro-pubienne :** 2 objectifs principaux : Carcinologique : marges d'exérèse saines.
  - » Fonctionnel : conservation de la continence et de la fonction sexuelle.
  - » Réalisée 6 à 8 semaines après biopsie : après résorption de l'hématome.
  - » Un curage ilio-obturateur avec examen extemporané est réalisé avant : en l'absence d'envahissement ganglionnaire histologique une prostatectomie avec exérèse des vésicules séminales en monobloc est réalisée puis anastomose vésico-urétrale.
  - » Une conservation des bandelettes neuro vasculaires n'est réalisée que s'il n'y a pas un risque d'extension extra capsulaire.
- **Par laparoscopie :**
  - » Précédé d'un curage pelvien coelioscopique
  - » Permet une meilleure visibilité grâce au grossissement de l'optique et une dissection plus précise.
  - » Les résultats fonctionnels et carcinologiques sont au moins équivalents à ceux de la chirurgie ouverte
- **Par voie périnéale :**
  - » Elle a le même résultat carcinologique avec moins de morbidité
  - » Il faut réaliser un curage ganglionnaire pelvien (coelioscopique ou par voie rétro pubien)
  - » Ses principales limites sont liées à l'obésité, la limitation de flexion des hanches ou un volume prostatique important.
- **Curage ganglionnaire : Sujet de controverses**
  - » Si atteinte ganglionnaire macroscopiquement suspecte et/ou score de Gleason inférieur à 8 sur les biopsies préalables.
  - » Certaines équipes n'effectuent pas de curage si le risque de métastases est très faible : (PSA<10 ng/ml, SG < 6)

b-2 Palliative :

- Résection endoscopique trans-urétrale
- Dérivation urinaire
- Chirurgie des métastases osseuses : laminectomie ou chirurgie orthopédique
- Castration chirurgicale : pulpectomie

c- Complications

- La mortalité est exceptionnelle, inférieure à 0,5%.
- Les hémorragies graves sont exceptionnelles
- Les plaies du rectum (1%); plaies urétérale (0,1%); lymphocèle (3,4%) ;
- Les phlébites et les embolies pulmonaires restent un risque réel malgré l'anticoagulation préventive (2,6%).
- Les troubles urinaires : Incontinence urinaire souvent transitoire, sténose de l'anastomose vésico-urétrale qui peut nécessiter une dilatation.
- La dysérection est la règle en absence de conservation des pédicules neurovasculaires de l'érection. Les injections intracaverneuses de prostaglandines ou d'alphabloquants et des instillations endo-urétrales de prostaglandines permettent de restaurer des érections.

2- Radiothérapie

a-Radiothérapie externe

La radiothérapie est l'une des principales options dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate. Utilisée depuis les années 1950, elle a évolué au cours des dix dernières années avec le développement des nouvelles techniques de radiothérapie externe (radiothérapie conformationnelle, RCMI, IGRT.) et de l'imagerie ayant permis une meilleur définition des volumes cibles et une escalade de dose > 70Gy avec une amélioration du contrôle biochimique de 15 à 20% sans accroître la toxicité précoce et tardive.

a-1 But

- Curatif : dans les formes localisées
- Palliatif : dans le traitement des métastases osseuses

a-2 Modalités

- Radiothérapie exclusive
- Association radiothérapie hormonothérapie
- Radiothérapie post opératoire
  - » Préparation du patient : rectum vide et vessie vidée 2heures avant le scanner dosimétrique et les séances du traitement

» Position et contention : décubitus dorsal, bras sur la poitrine, cuisses légèrement écartées avec un repose genoux et cale pieds

» Acquisition des données anatomiques :

- Scanner en position de traitement
- Epaisseur de coupe : 2. 5 à 3mm sur une hauteur s'étendant de L4-L5 jusqu'au périnée
- Injection du produit de contraste puis transfert des données sur la console de contourage.
- Détermination des volumes d'intérêt :

» Volumes cibles :

♦ En cas de radiothérapie exclusive :

Faible risque : CTV = prostate

Risque intermédiaire :

CTV : prostate et vésicules séminales si lymphadénectomie et/ou risque d'envahissement ganglionnaire <15%

CTV : prostate + vésicules séminales + ganglions pelviens si la lymphadenectomie n'est pas réalisée et avec un risque d'envahissement ganglionnaire >15%

Haut risque : CTV : prostate, vésicules séminales et ganglions

♦ En post opératoire : CTV = loge prostatique

Le calcul du risque d'atteinte ganglionnaire se fait selon les tables de Partin ou la formule de Roach [risque = 2/3x PSA + (G-6)x10]

- Organes à risque : rectum, vessie, bulbe pénien, tètes fémorales, grêle

» Dose, étalement et fractionnement :

- Dose :

» Radiothérapie exclusive : 70 Gy à 74Gy

» Radiothérapie post opératoire : 60 à 64Gy

- Etalement et fractionnement :

» conventionnel : 2Gy/séance, 5 séances/ semaine

» Etude balistique et dosimétrique permet :

- L'optimisation du plan de traitement en considérant la dose aux volumes cibles et les contraintes de dose aux organes à risque
- Le calcul de l'histogramme dose volume

» Contrôle de qualité : par l'imagerie portale avant et en cours de traitement

» Complications de la radiothérapie : de moins en moins fréquentes grâce aux nouvelles techniques :

- Précoces : inferieure a 3 mois réversibles

» Radiodermite.

» radiomucite (iléite, rectite...).

- Tardives : > 6 Mois très rares mais irréversibles : cystite ou rectite, impuissance sexuelle

b- Curiethérapie

C'est au cours des années 1990 que les techniques de curiethérapie se sont développées de façon contemporaine au développement de l'échographie prostatique endorectale et surtout avec l'augmentation de l'incidence des formes localisées du cancer de la prostate grâce au dosage du PSA. Elle représente une alternative validée à la chirurgie et la radiothérapie

- **But :** Irradier la totalité de la glande prostatique en réduisant les doses au niveau des organes à risque : vessie, rectum et bandelettes vasculonerveuses
- **Matériels :**

» Implants permanents : grains radioactifs (iode125 ou palladium103) implantés de façon définitive dans la prostate par voie trans périnéale.

» implants temporaires d'iridium 192 avec projecteur de source à haut débit de dose.

- **Volume cible et dose :**

» CTV correspond à la prostate avec une éventuelle extension de 3mm.

» PTV = CTV

» Doses : supérieures à la radiothérapie externe (140 à 160 Gy pour l'iode 125) avec une marge de sécurité de 2 à 3 mm.

- **La sélection des patients candidats à la curiethérapie doit être rigoureuse du fait des contraintes techniques et dosimétriques :**

» Le risque d'envahissement de la capsule et des vésicules séminales doit être faible : tumeurs de faible volume (T1c- T2a, T2b), bien différenciées (score de Gleason < 6), avec un taux de PSA < 10ng/ml.

» Contre-indication :

♦ volume prostatique >50 cm3

- mobilité limitée des hanches ou antécédents de chirurgie d'hypertrophie bénigne de la prostate
- troubles mictionnels (International Prostate Symptom Score [IPSS] >10-15), qui prédit le risque de rétention urinaire

- **Résultats carcinologiques :**
  - » Survie sans rechute biochimique de 75 à 87% à > 10 ans.
  - » Ces résultats sont comparables aux résultats obtenus par la chirurgie ou la radiothérapie externe.
- **Complications précoces :** troubles urinaires (irritation obstruction, rétention, incontinence), impuissance.

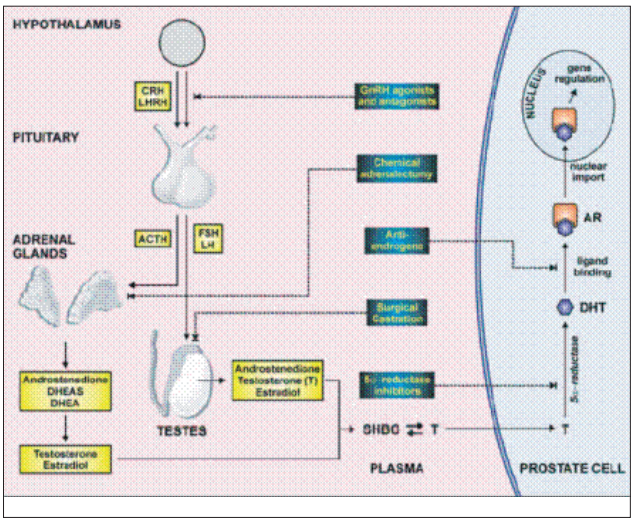
3- Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)

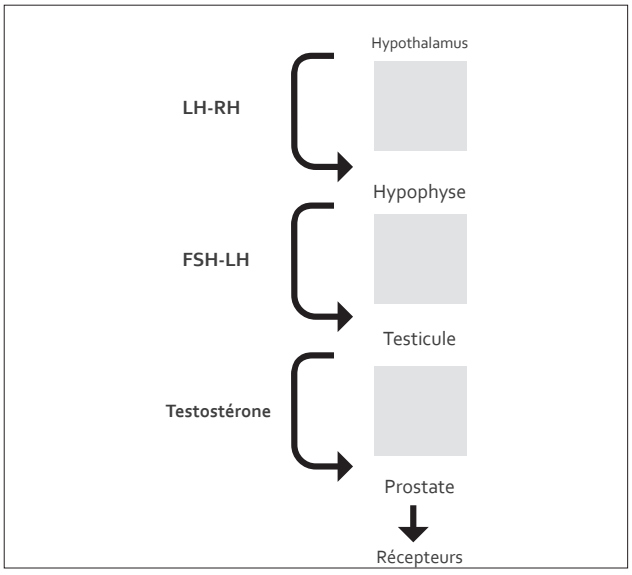
- C'est une technique qui utilise des ultrasons de haute intensité (Ablatherm) par voie endorectale afin de créer une nécrose de coagulation intraprostatique. Une ou plusieurs séances peuvent être nécessaires pour un meilleur contrôle du PSA
- Les résultats sont meilleurs dans les tumeurs de pronostic favorable (PSA < 10 ng/ml, score de Gleason < 6).
- Complications :
  - » Scléroses du col vésical (9%)
  - » Incontinence d'effort (13%).
  - » L'impuissance est rapportée dans 64% des patients dont l'âge moyen est de 70ans.

4- Hormonothérapie

Le cancer de la prostate est un cancer hormonodépendant. Depuis 2004, l'hormonothérapie est indiquée seule ou en association dans les stades métastatiques du cancer de la prostate. Ses indications ne cessent d'évoluer dans les stades localement avancés et même localisés avec un haut risque d'extension métastatique. Ainsi l'hormonothérapie constitue une option thérapeutique après une radiothérapie ou une chirurgie ou en association à la radiothérapie.

Rappel de la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire et gonadique :





But : l'hormonothérapie est un réel traitement anti tumoral qui a permis d'améliorer la qualité de vie et la survie globale.

Type :

- Castration chirurgicale : orchidectomie ou pulpectomie bilatérale :
  - » Suppression immédiate de 95% de la sécrétion androgénique.
  - » Peu couteuse et irréversible.
  - » Effets secondaires : bouffées de chaleur, gynécomastie, impuissance sexuelle, troubles psychiques.
- Castration chimique :
  - » Analogues LH-RH
    - Triptoréline (Decapéptyl®), Goséréline (Zoladex®), Leuproréline (Enantone®), Buséréline (begonis®)

- Blocage : 2 à 3 semaines après l'administration
- Castration chimique réversible
- L'augmentation initiale de FSH-LH à l'origine du flare up d'où l'intérêt d'associer un anti androgène périphérique.
- Pas d'action sur les androgènes surrénaliens,
- Effets secondaires : bouffées de chaleur, impuissance

» Antagonistes de LH-RH :

- Abarelix (Plenaxis®), degarelix (Firmagon®)
- Inhibition directe du récepteur à la GnRH.
- Abolition de la sécrétion de la FSH.
- Réponse rapide et sans Flare-up.

• Anti-androgènes :

» inhibent la sécrétion de la testostérone au niveau de la cellule prostatique.

» Utilisés en association avec les analogues LH-RH pour prévenir le flare up.

» Anti-androgènes stéroïdiens : acétate de cyproterone (Androcur®) est un progestatif de synthèse ayant une activité centrale et périphérique.

» Anti-androgènes non stéroïdiens : flutamide (Eulexine®, Flutamide®), le nilutamide (Anandron®) et le bicalutamide (Casodex®). Ils ont une action uniquement périphérique.

» Effets indésirables :

- Anti-androgènes stéroïdiens : complications thromboemboliques
- Anti-androgènes non stéroïdiens : toxicité hépatique, gastro-intestinale et gynécomastie

• Blocage androgénique complet (BAC) :

» Il associe à la castration un anti androgène.

» Il est recommandé pendant le premier mois de traitement avec les analogues LH-RH pour prévenir le flare up

» Le BAC prolongé a un bénéfice minime (2 à 5%) avec une toxicité non négligeable.

• Autres :

» Inhibiteurs de la synthèse des androgènes surrénaliens : Kétokonazole

» Estrogènes : DES (Distilbène)

» Corticoïdes

*** Modalités d'hormonothérapie :**

- Néoadjuvante
- Associée à la radiothérapie
- Adjuvante
- Exclusive (en phase métastatique)

5- Chimiothérapie

- But : Améliorer la qualité de vie en cas de résistance à la castration.
- Médicament : docetaxel en 1ere ligne, Mitoxantrone, Cabazitaxel
- Résultats :

» Taux de réponse :

- 15 – 60% sur les symptomes
- 50 à 90% de réponse biologique

6- Nouvelles molécules

Actuellement, au stade métastatique résistant à la castration, la prise en charge thérapeutique connaît une vraie révolution, avec 4 traitements différents enregistrés en 2 ans. Successivement, le sipuleucel-T (disponible uniquement aux Etats-Unis), le Cabazitaxel, le Dénosumab et l'acétate d'Abiratérone sont entrés dans l'arsenal thérapeutique.

Abiraterone : un inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes qui bloque CYP17 de façon irréversible. Il a montré un bénéfice significatif sur la survie globale dans les cancers de la prostate métastatiques résistant à la castration et préalablement traités par une chimiothérapie à base docetaxel.

Le cabazitaxel est un nouveau taxane (Jevtana®). la combinaison cabazitaxel-prednisone a amélioré la survie globale de 2mois dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration après une chimiothérapie à base de docetaxel.

Le sipuleucel-T (Provenge®) (vaccin thérapeutique) dont le but est de stimuler les lymphocytes T contre les cellules cancéreuses qui expriment l'antigène phosphatase acide prostatique.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal ciblant RANKL. Comparé à l'acide zoledronique il a montré une supériorité dans la prévention des événements osseux graves chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et avec métastases osseuses.

7- Traitement non spécifiques

- Biphosphonates : acide zoledronique (zometa®), il a un effet anti tumorale et permet l'inhibition de l'activité ostéoclastique.
- Antalgiques
- Radiothérapie antalgique
- Chirurgie en cas de fracture pathologique ou compression médullaire
- Radiothérapie métabolique

B-Indications

1- Facteurs et groupes pronostiques

a- Les facteurs pronostiques

- **Cliniques :**
  - » Stade clinique : TR
  - » Obésité
  - » Age
- **Biologiques** :
  - » PSA total pré thérapeutique (< 10ng/ml vs > 10ng/ml)
  - » Cinétique du PSA :
    - ♦ Vélocité du PSA (historique du PSA remontant à au moins 12 mois avec une valeur seuil de 2ng/ml/an)
    - ♦ Temps de doublement.
  - » Testostéronémie préthérapeutique
- **Anatomopathologiques :**
  - » Score de Gleason
  - » Pourcentage du tissu tumoral sur la biopsie
  - » Nombre de biopsies positives
  - » Pourcentage de biopsies positives
- **Facteurs per ou post thérapeutiques :**
  - » Après chirurgie :
    - ♦ La valeur de PSA 6 semaines après la chirurgie
    - ♦ Le statut ganglionnaire
    - ♦ Dépassement capsulaire : focale ou extensif
    - ♦ Limites d'exérèse
    - ♦ L'atteinte des vésicules séminales
    - ♦ Modification du score de Gleason initial
  - » Après radiothérapie :
    - ♦ La durée d'obtention d'un PSA nadir < 0.5ng/ml
    - ♦ La qualité dosimétrique de la curiethérapie

b- Groupes pronostiques

La combinaison des facteurs pronostiques permet d'évaluer le risque de :

- L'extension extra capsulaire ou ganglionnaire : tables de PARTIN
- La progression biologique post thérapeutique : nomogrammes de KATTAN
- Permet de classer les patients en groupes à risque

Les groupes à risque d'Amico :

Faible risque	Risque intermédiaire	Risque élevé
PSA≤ 10ng/l **et** Gleason ≤6 **et** T1 – T2a	PSA >10ng/ml et ≤20ng/l **ou** Gleason : 7 **ou** T2b	PSA >20ng/l ou Gleason >7 ou T2c et plus

2- Stratégie thérapeutique

a- Faible risque : plusieurs options possibles

- Surveillance :
  - » Avec traitement différé en cas de cancer localisé et une espérance de vie < 10ans : il consiste à instaurer un traitement palliatif ou hormonal en cas de progression locale ou métastatique
  - » Active : en l'absence de grade 4, moins de 3 biopsies positives sur au moins 6 réalisées et moins de 50 % de tissus tumoral sur chaque biopsie positive.
- Prostatectomie radicale
- Curiethérapie par implant permanents chez les patients > 70ans
- Radiothérapie externe
- HIFU

b- Risque intermédiaire : 2 options

Prostatectomie avec curage ilio-obturateur

Association radiothérapie hormonothérapie de courte durée (6 Mois)

c- Haut risque

- Association radiothérapie hormonothérapie de longue durée (3ans)
- En option : prostatectomie radicale + curage dans les formes à faible risque métastatique associée à un traitement adjuvant en fonction des facteurs histo-pronostiques

d-Maladies métastatiques

- Castration chimique ou chirurgicale
- Anti androgène
- Chimiothérapie

Stade	Site atteint ou évolutivité tumorale	Traitement standard	Options thérapeutiques
Cancer métastatique sensible à l'hormonothérapie		Castration	Blocage androgénique complet
Cancer de la prostate résistant à la castration	Métastases osseuses	Denosumab	Acide zoledronique
	Maladie asymptomatique	Spileucel T	docetaxel
	Maladie symptomatique	Docetaxel	Estramustine-docetaxel
	Progression sous docetaxel	Cabazitaxel Abiraterone	docetaxel

X- Résultats thérapeutiques : la survie à

- 10 ans si T1T2N0 : 90-100%
- 5 ans T3N1 : 50 à 60%
- 5 ans M1a , M1b : 20 à 30%
- Survie à 5 ans M1c < 10%
- Hormono résistant à la castration : survie moyenne 9 mois

XI- Surveillance

A-But

- Détecter les récidives locorégionales ou à distance
- Rechercher les complications thérapeutiques

B-Moyens

- Clinique
- Biologique : PSA
- Radiologique : IRM

C-Rythme :

- tous les 3mois pendant 2ans
- tous les 6 Mois pendant 3ans
- Surveillance annuelle

XII-Perspectives

- Nouvelle molécules (hormonothérapie, immunothérapie, chimiothérapie et thérapie ciblée)
- Nouvelles techniques de radiothérapie

Conclusion

L'incidence du cancer de la prostate est en augmentation constante du fait du dépistage. Sa prise en charge a connue d'énorme progrès grâce à une meilleure définition des groupes pronostiques. Les nouvelles techniques de radiothérapie, les nouvelles molécules d'hormonothérapie , chimiothérapie, thérapie ciblée et immunothérapie et surtout un traitement multimodal ont permis d'améliorer les résultats thérapeutiques (contrôle local, survie globale et qualité de vie)

Dans un avenir proche, de nouveaux développements pourraient améliorer encore l'index thérapeutique de ce cancer et réduire la morbidité et la mortalité.

Références

1- Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. Prog Urol 2010;20 (Suppl4):S217-51.

2- Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(Suppl5):v129-33

3- European Association of Urology (EAU). Guidelines on Prostate Cancer [online]. 2010. URL: http://www. uroweb. org/gls/pdf/ ProstateCancer2010June17th. pdf.

4- Prostate, in AJCC Cancer Staging Manual, 2009. p457.

5- Abuzallouf, S, Dayes, I, Lukka, H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol 2004; 171:2122.

Les cancers du testicule

N. Ismaili, R. Belbaraka, A. Tahri
Service d'oncologie et de radiothérapie, CHU MVI, Marrakech.

Introduction

Les tumeurs du testicule sont des tumeurs rares. Cependant, elles constituent la première cause de cancer chez l'adulte jeune. Avant 1975, le cancer du testicule était la première cause de décès par cancer chez l'adulte jeune. Le pronostic de cette maladie a été ensuite radicalement modifié par l'introduction des associations de chimiothérapie à base de cisplatine ; avec une prise en charge adaptée, le taux de survie spécifique à 5 ans de cette maladie est supérieur à 90 %, tous stades confondus. Dans ce cours, ne seront détaillées que les tumeurs germinales testiculaires (TGT), y compris les tumeurs germinales séminomateuses (TGS) et les tumeurs germinales non-séminomateuses (TGNS), qui restent les plus fréquentes (95 % des cas).

I- Rappels Anatomiques

A- Siège et rapports

Le testicule est un organe pair, situé dans la bourse, qui mesure 5 cm de long, 2,5 cm d'épaisseur et pèse 20 g. Il est coiffé par l'épididyme qui s'étend tout au long de son bord dorso-crânial. Il est entouré par des tuniques : la tunique superficielle ou vaginale et la tunique profonde ou albuginée, qui envoie des cloisons, segmentant le testicule en lobules qui contiennent les tubes séminifères. L'albuginée présente un épaississement, localisé à la partie ventrale du bord dorsocrânial : le mediastinum testis qui contient le rete testis. Enfin, il est fixé à la bourse par le gubernaculum testis.

B- Vascularisation

1- Vascularisation artérielle

Elle est assurée par trois artères s'anastomosant entre elles : l'artère testiculaire, l'artère différentielle et l'artère crémastérique (Figure 1).

L'artère testiculaire est une collatérale directe de l'aorte abdominale, émergeant au niveau de L2. Elle croise l'artère iliaque externe et rejoint le canal inguinal, le traverse et se finit en plusieurs branches pour irriguer le testicule.

L'artère différentielle est une collatérale de l'artère vésicale supérieure provenant de l'artère iliaque interne. Elle suit le canal déférent de la vessie jusqu'au testicule.

L'artère crémastérique est une collatérale de l'artère épigastrique inférieure provenant de l'artère iliaque externe. Elle rejoint le cordon spermatique.

2- Retour veineux

Il se fait par 3 veines, la veine déférentielle, la veine crémastérique et la veine testiculaire (Figure 1).

Les 2 premières suivent le trajet de l'artère correspondante.

Les veines testiculaires proviennent du plexus pampiriforme, montant dans le cordon spermatique en accompagnant l'artère testiculaire, passant dans le canal inguinal et arrivent dans la paroi retropéritonéale de l'abdomen. Là elles suivent un trajet différent :

- La veine testiculaire droite continue de suivre l'artère testiculaire pour venir s'aboucher dans la veine cave inférieure.
- La veine testiculaire gauche suit l'artère testiculaire le long de la face antérieure du psoas puis la quitte pour venir s'aboucher dans la veine rénale gauche.

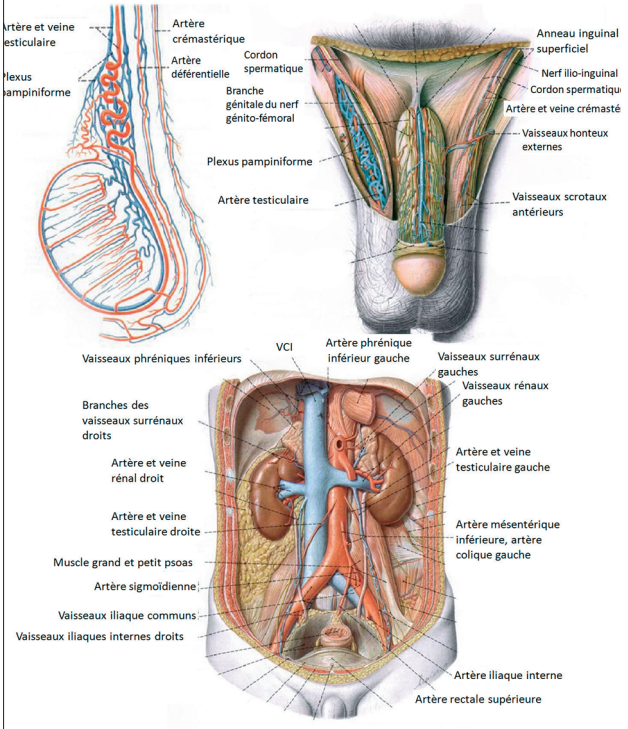


Fig 1 : Vascularisation du testicule.

C- Drainage lymphatique

Le drainage lymphatique du testicule concerne, à gauche, les ganglions inter-aortico-caves en dessus de l'artère mésentérique inférieure, pré-aortiques, para-aortiques et rétro-aortiques.

Il concerne à droite, les ganglions inter-aortico-caves, rétro-, pré- et latéro-caves.

II- Epidémiologie

A- Incidence - Fréquence

1- Dans le monde

- L'incidence varie entre 0,2 et 9,2 cas/100000/an.
- L'incidence est en forte croissance ces 25 dernières années.
- Plus haute incidence en Danemark, Suisse, et Allemagne.
- Plus faible incidence est retrouvée en Afrique, en Asie et en Amérique latine (< 2/100 000 hommes).
- L'Incidence chez les Caucasiens est multipliée par 5 vs l'incidence chez les Afro-Américains
- Les formes bilatérales représentent 1 à 2 %.

2- Au Maroc

En se référant au registre de Rabat établit en 2005, 2 cas de cancers du testicule ont été diagnostiqués dans la même année, soit une incidence de 0.54/100,000 hommes/an.

B- Age

Cancer le plus fréquent de l'homme jeune 15-35 ans. Le pic de fréquence est atteint lors de la troisième décade pour les tumeurs germinales non seminomateuses (TGNS) et la quatrième décade pour les tumeurs germinales seminomateuses (TGS).

C- Facteurs de risque

- Antécédent de cryptorchidie (risque relatif 5 à 10 fois).
- Syndrome de Klinefelter.
- Antécédent familial de cancer du testicule de premier degré (frère, père).
- Présence controlatérale d'une tumeur testiculaire ou de Néoplasie Germinale Intra Testiculaire (NGIT).
- Infertilité.

III- Anatomie Pathologie

A- Macroscopie

Dans un testicule, on observe en règle facilement le foyer tumoral (un ou plusieurs), d'aspect très différent du reste de la pulpe : plus ferme, arrondi ou mal limité soit compact blanc- grisâtre, soit hétérogène avec des secteurs solides et d'autres kystiques, et avec assez souvent des plages de nécrose et d'hémorragie.

Quelques aspects macroscopiques particuliers peuvent suggérer une variété tumorale (ex : nombreux kystes et aspect très hétérogène du tératome, ex : aspect très hémorragique du choriocarcinome).

L'étude histologique complète est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

B- Microscopie

Elle est déterminante dans ces tumeurs pour le choix du traitement adéquat. Rappelons ici que la biopsie préopératoire d'une masse testiculaire

inconnue, possiblement tumorale, de même que la ponction à l'aiguille fine, sont proscrites du fait d'un risque prouvé de dissémination tumorale. La biopsie extemporanée au cours de l'intervention d'orchidectomie est licite mais peu informative : elle ne pourra que confirmer la nature tumorale ou non du petit territoire biopsié mais ne permettra pas de préciser la variété exacte et donc le pronostic de la tumeur du patient.

Avec l'O.M.S nous distinguerons les tumeurs dites germinales, issues des cellules de la lignée germinale (95 % environ des tumeurs du testicule), et les rares tumeurs non germinales.

1- Les tumeurs germinales

Elles présentent différents types tissulaires de base, pouvant chacun être l'unique constituant de la tumeur qui est alors dite pure (50 % des tumeurs germinales) ; ou bien plusieurs de ces types peuvent s'associer entre eux dans des proportions variables pour former une tumeur dite germinale mixte (autour de 50 %).

On distingue 2 entités anatomopathologiques dont le pronostic et les principes thérapeutiques sont complètement différents ; les tumeurs germinales séminomateuses (ou séminome pur) (40%), et les tumeurs germinales non seminomateuses (60%) qui sont le plus souvent mixtes.

a- Séminome pur

C'est une prolifération de grosses cellules évoquant les cellules germinales primitives. Elles sont entourées d'une membrane nette et contiennent un noyau nucléolé et un cytoplasme clair. Elles se groupent en cordons ou en nappes séparés par un stroma infiltré de lymphocytes. La nécrose est fréquente. La tumeur peut comporter des cellules géantes syncytio-trophoblastiques sécrétant l'hCG. Les études immunihistochimiques (IHC) permettent de mettre en évidence un marquage positif de la phosphatase alcaline placentaire et de l'hCG.

b-Tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS)

b-1- Tumeur vitelline ou tumeur du sac vitellin ou «Yolk sac tumor » ou tumeur du sinus endodermique

La tumeur vitelline (yolk sac tumor des Anglo-Saxons) est différenciée dans le sens extra-embryonnaire et reproduit des structures du sac vitellin. Elle secrète et exprime à l'IHC l'AFP de manière très constante.

b-2- Choriocarcinome

Le choriocarcinome testiculaire est une tumeur germinale de caractéristiques très voisines du choriocarcinome gravidique, qui associe des éléments cytotrophoblastiques et syncytiotrophoblastiques. Il exprime et sécrète toujours l'hCG. Cette forme présente un potentiel métastatique hématogène très précoce en l'absence de traitement. Rare dans sa forme pure, il s'associe souvent à d'autres types histologiques de tumeur germinale.

b-3- Carcinome embryonnaire

Le carcinome embryonnaire se caractérise par des cellules d'allure épithéliale qui renferment des structures évoquant les tout premiers stades de l'embryon. Il sécrète parfois l'hCG ou l'AFP. A l'IHC, il exprime les cytokératines. Il s'associe le plus souvent à un autre type histologique. Il s'agit d'une tumeur de haute malignité.

b-4- Tératome

Il est formé de tissus qui se succèdent chez l'embryon par différenciation des trois feuillets primordiaux, ectoblastique, endoblastique et mésoblastique. Le tératome est dit 'mature' s'il est exclusivement formé de tissus complètement différenciés, possédant une physionomie de tissu adulte. Le tératome est dit 'immature' s'il possède des tissus encore incomplètement différenciés. Ces tumeurs souvent très volumineuses devront donc faire l'objet de prélèvements multiples, et les études IHC à la recherche d'AFP et de bHCG sont primordiales.

2- Les tumeurs non germinales

Elles sont variées, beaucoup plus rares. Citons, sans être exhaustifs :

- La tumeur à cellules de Leydig, plus souvent bénigne (90 %) que maligne,
- Les tumeurs des annexes testiculaires : le mésothéliome de la vaginale, de pronostic réservé,
- les tumeurs secondaires, non exceptionnelles, mais survenant souvent chez les sujets âgés : localisations testiculaires de lymphomes malins ou d'hémopathies, métastases de carcinomes surtout régionaux (prostate, vessie), plus rarement lointains (mélanome, poumon).

C- Modalités d'extension

Les tumeurs germinales sont de croissance rapide, surtout les choriocarcinomes, avec un temps de doublement habituel inférieur à 30 jours. Les chances de survie sont donc corrélées à la précocité du diagnostic et au stade de la maladie.

L'extension locale ne constitue pas un problème. L'albuginée constitue une barrière naturelle.

L'extension à l'épididyme et au cordon spermatique est rencontrée dans 10 à 15 % des cas.

L'extension métastatique se fait par 2 voies, le plus fréquemment par voie lymphatique, plus rarement par voie vasculaire :

1- L'extension lymphatique, d'abord sous-diaphragmatique, suit le pédicule spermatique. Une tumeur testiculaire droite est donc responsable d'un essaimage vers des ganglions pré-caves et inter-aortico-caves à hauteur de L2, au-dessous du pédicule rénal. Pour une tumeur testiculaire gauche, l'extension se fait vers un ganglion pré-aortique puis latéro-aortique gauche, au-dessous de la veine rénale gauche. Puis une extension est possible via le canal thoracique aux ganglions sus-claviculaires gauches et médiastinaux.

2- L'extension veineuse est responsable surtout de métastases pulmonaires, et moins fréquemment de métastases cérébrales et encore plus rarement osseuses.

IV- Diagnostic

A- Diagnostic positif

1- Forme de déscription (tumeurs germinales)

a- Circonstances de découverte

- Classiquement, il s'agit d'une masse scrotale indolore découverte par palpation ou découverte fortuite échographique.
- Vingt à 27 % des patients présentent une douleur scrotale.
- Un traumatisme scrotal est parfois révélateur, la tumeur mime parfois une orchite (10 %).
- Une douleur lombaire ou du flanc est présente dans 11 % des cas.
- Une gynécomastie est associée dans 7 % des cas, orientant vers une TGNS.
- L'examen général est requis à la recherche d'un syndrome de masse abdominale ou d'un ganglion supra-claviculaire gauche de Troisier.

b- Examen clinique

-Examen des testicules : il existe un nodule dur, intra-testiculaire, éventuellement fixé, séparable de l'épididyme, ce qui constitue le signe de Chevassu. Les deux testicules doivent être examinés pour permettre une étude comparative et dépister les exceptionnelles formes bilatérales synchrones. La tumeur est opaque à la transillumination. Une hydrocèle (qui peut être diagnostiquée par transillumination) est associée dans 5 % des cas. Le cordon est systématiquement palpé à la recherche d'une infiltration.

- Examen abdominale : masse adnominale, hépatomégalie
- Recherche d'un ganglion sus-claviculaire de Troisier.

c- Examens para-cliniques pour le diagnostic

*** L'échographie des deux testicules** permet de confirmer le caractère unilatéral, solide, typiquement hypoéchogène (plus hypervascularisation), et intra-testiculaire de la tumeur. Il faut rechercher :

- Une lésion controlatérale ou non palpable,
- Des micro-calcifications dans le testicule controlatéral (carcinome in situ, entraînant un risque de cancer x 12).

*** Marqueurs biologiques :**

- HCG : hormone chorionique gonadotrophine : sécrétée par la composante syncytiotrophoblatique
- AFP : alpha-foetoprotéine : secrétée par la composante vitelline et le carcinome embryonnaire
- LDH : lactactate déshydrogénase : représentative du volume tumoral

Le dosage de ces 3 marqueurs est systématiquement recommandé avant l'orchidectomie. Globalement 51 % des tumeurs sont associés à une élévation des marqueurs. L'élévation de l'AFP (y compris pour une tumeur séminomateuse pur) affirme le diagnostic de TGNS.

Le taux des 3 marqueurs (áFP, hCG, LDH) a une valeur pronostique dans les tumeur germinales non séminomateuses du testicule : plus la valeur est élevée, plus grave est la maladie. Un dosage

hebdomadaire est effectué tant que les valeurs restent anormales.

B- Diagnostics différentiels

- Hydrocèle, épididymite : intérêt de l'échographie
- Torsion du cordon : douleur +++
- Exceptionnellement, la tuberculose épididymo-testiculaire.

V- Bilan d'extension et préthérapeutique

A- Bilan du Cancer

La stadification de la maladie nécessite d'évaluer la présence de métastases viscérales, le statut ganglionnaire du patient et d'éliminer une maladie métastatique occulte exprimée par la persistance de marqueurs élevés. Si les marqueurs (αFP, hCG, LDH) doivent être systématiquement réalisés avant l'orchidectomie, il est possible d'entreprendre les examens d'imagerie dans les suites immédiates de l'intervention.

1- Marqueurs sériques postopératoires

La décroissance des marqueurs post-orchidectomie selon leur demi-vie doit être appréciée. Elle permet de grader la maladie métastatique au regard de la classification IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group).

La demi-vie de l'AFP est de 5 à 7 jours et la hCG est de 2 à 3 jours. Les dosages doivent être poursuivis jusqu'à normalisation complète pour affirmer le caractère S0 de la maladie. La persistance des marqueurs après orchidectomie témoigne de la présence de métastases (micro ou macroscopiques) alors que la normalisation ne l'écarte pas formellement.

2- Imagerie

a- Abdomino-pelvienne

a.1- Tomodensitométrie (TDM)

La TDM abdomino-pelvienne a une sensibilité de 70 à 80 % pour l'évaluation lymphonodale rétropéritonéale. Sa sensibilité et sa valeur prédictive négative augmentent en fixant à 8 mm la limite de positivité de la maladie métastatique ganglionnaire.

La TDM abdomino-pelvienne est systématiquement recommandée dans le bilan initial et le suivi des tumeurs germinales du testicule.

a.2- Imagerie par résonnance magnétique (IRM)

L'IRM abdominale offre des performances semblables à celles de la TDM. Cet examen est utile en cas d'allergie aux produits de contraste iodés ou pour des patients concernés par la nécessité d'une réduction de dose d'irradiation.

b- Thoracique

b.1- Tomodensitométrie (TDM)

La TDM thoracique est l'examen le plus sensible pour la détection des métastases pulmonaires ou des adénopathies médiastinales.

Elle est systématiquement recommandée en cas de TGNS et fait partie du bilan initial. Dans 10 % des TGNS, des petits nodules sous-pleuraux sont présents et sont invisibles sur une radiographie standard.

b-2- Radiographie standard

La radiographie du thorax (clichés antéro-postérieur et latéral) peut être considérée comme suffisante pour l'évaluation médiastinale et pulmonaire dans le cas de TGS avec une TDM abdomino-pelvienne normale.

c- Tomographie par émission de positons (TEP-scan)

La TEP-18FDG n'est pas recommandée dans le bilan de stadification initiale des TGT. Cet examen est en cours d'évaluation dans les TGS stade I.

La TEP 18FDG a montré un intérêt dans le bilan de réévaluation des TGS métastatiques présentant des masses résiduelles à 4-6 semaines d'une chimiothérapie afin de trancher entre une surveillance ou un traitement actif.

d- Autres

La TDM rachidienne, la scintigraphie osseuse ou l'échographie hépatique sont indiquées selon le contexte clinique dicté par la maladie métastatique.

La TDM encéphalique ou l'IRM encéphalique sont recommandées dans :

- Les TGNS métastatiques étendues des poumons
- Les formes de mauvais pronostic.

B- Bilan de l'hôte

- Bilan biologique : NFS ; Fonction rénale ; Ionogramme ; Bilan hépatique ; Sérologies virales ; Bilan de fertilité.

- Bilan respiratoire : exploration fonctionnelle respiratoire (EFR).
- Bilan cardiaque pour évaluer la capacité de supporter une hyperhydratation.
- Prélèvement et conservation de sperme

VI- Classification

Différentes classifications ont été proposées en fonction du bilan d'extension avec des pronostiques différents : la classification TNM (Tableau 1), la classification AJCC en stade (Tableau 2) et la classification des stades métastatiques de l'IGCCCG (Tableau 3).

A- Classification TNM

Tableau 1: Classification TNM 2009 du cancer du testicule (UICC, 2009, 7th edition) :

Pt	Tumeur primitive
PTx	Tumeur primitive non évaluable
pT0	Absence de tumeur primitive
PTis	Néoplasie germinale intra tubulaire (carcinome in situ)
pT1	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme sans invasion vasculo-lymphatique. La tumeur peut atteindre l'albuginée mais pas la vaginale
pT2	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec invasion vasculo-lymphatique ou tumeur atteignant la vaginale
pT3	Tumeur étendue au cordon spermatique avec ou sans invasion vasculo-lymphatiqu
pT4	Tumeur étendue au scrotum avec ou sans invasion vasculo-lymphatique
N	**Extension régionale ganglionnaire clinique et radiologique**
Nx	Ganglions régionaux non évaluables
N0	Pas d'extension ganglionnaire régionale rétropéritonéale
N1	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de moins de 2 cm de plus grand axe ou de multiples adénopathies dont aucune ne mesure plus de 2 cm
N2	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de 2 à 5 cm de plus grand axe ou de multiples adénopathies de plus de 2 cm dont aucune ne mesure plus de 5 cm
N3	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de plus de 5 cm de grand axe
pN	**Extension régionale ganglionnaire pathologique**
pNx	Ganglions régionaux non évaluables
pN0	Pas d'extension ganglionnaire régionale rétropéritonéale
pN1	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de moins de 2 cm de plus grand axe ou moins de 5 adénopathies dont aucune ne mesure plus de 2 cm
pN2	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de 2 à 5 cm de plus grand axe ou 5 adénopathies dont aucune ne mesure plus de 5 cm ou extension extra ganglionnaire histologique
pN3	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de plus de 5 cm de grand axe
M	**Extension métastatique à distance**
Mx	Extension à distance non évaluable
M0	Absence de métastase distante
M1	Métastase à distance
M1a	Ganglions autres que rétropéritonéaux ou pulmonaires
M1b	Autres sites métastatiques
S	**Marqueurs sériques au nadir après orchidectomie**
Sx	Marqueurs non disponibles ou non réalisés
S0	S0 Valeurs normales des marqueurs sériques
	LDH (U/L) / hCG (mUI/mL) / aFP (ng/mL)
S1	< 1,5N / et < 5 000 / et < 1 000
S2	1,5 à 10N / ou 5 000 à 50 000 / ou 1 000 à 10 000
S3	> 10N / ou > 50 000 / ou > 10 000

Tableau 2: Classification AJCC en stades des tumeurs germinales testiculaires réactualisée en 2009 (Prog Urol 2010) :

Stade	T	N	M	S
Stade 0	pTis	N0	M0	S0, Sx
Stade I	pT1-4	N0	M0	Sx
Stade IA	pT1	N0	M0	S0
Stade IB	pT2-4	N0	M0	S0
Stade IS	pT1-4	N0	M0	S1-3
Stade II	pT1-4	N1-3	M0	Sx
Stade IIA	pT1-4	N1	M0	S0-1
Stade IIB	pT1-4	N2	M0	S0-1
Stade IIC	pT1-4	N3	M0	S0-1
Stade III	pT1-4	N0-3	M1a	Sx
Stade IIIA	pT1-4	N0-3	M1a	S0-1
Stade IIIB	pT1-4	N1-3	M0	S2
	pT1-4	N0-3	M1a	S2
Stade IIIC	pT1-4	N1-3	M0	S3
	pT1-4	N0-3	M1a	S3
	pT1-4	N0-3	M1b	S0-3

B- Classification en groupes pronostics (tableau): classification internationale de consensus (IGCCCG)

Tableau 3: Classification pronostique IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) des stades métastatiques :

Risque	Séminome	Non séminome
Bon pronostic	*N'importe quel site primitif *Absence de métastase viscérale non pulmonaire *AFP normale *HCG : n'importe quel taux *LDH : n'importe quel taux	Tous les critères suivants : *Site primitif testiculaire ou rétropéritonéal *Absence de métastase viscérale non pulmonaire *AFP < 1000 *HCG < 5000 *LDH <1.5 x N
Pronostic intermédiaire	*N'importe quel site primitif * Métastase viscérale non pulmonaire *AFP normale *HCG : n'importe quel taux *LDH : n'importe quel taux	*Site primitif testiculaire ou rétropéritonéal *Absence de métastase viscérale non pulmonaire *AFP 1000-10.000; ou *HCG < 5000-50.000; ou *LDH 1.5-10 x N
Mauvais pronostic	aucun	Un critère parmi: *Site primitif médiastinal *Métastase viscérale non pulmonaire *AFP > 10.000 *HCG > 50.000 *LDH > 10x N

VII- Traitement

A- But

1- Cancer du testicule localisé

- Curatif
- Diminuer le taux de rechutes
- Diminuer le taux de complications à cours et à long terme

2- Cancer du testicule métastatique

- Curatif
- Augmenter le taux de guérison

B- Moyens

1- Traitements locaux

a- Chirurgie

a.1- Orchidectomie

Première étape de la prise en charge et de la classification (stades localisé et métastatique).

Rarement réalisée après la fin de la chimiothérapie chez les patients en mauvais état générale ayant des métastases typiques de tumeurs germinales et une élévation des marqueurs biologiques (bHCG, AFP, LDH).

L'orchidectomie trans-scrotale est contre indiquée pour plusieurs raisons : (1) la portion inguinale du cordon spermatique reste intacte ; et (2) le risque d'atteinte scrotale et ganglionnaire.

L'orchidectomie doit être effectuée par voie inguinale (voie de référence). Elle comporte les procédures suivantes :

- Abord premier du cordon au niveau de l'orifice inguinal interne ;
- Clampage ou ligature des éléments (ligature haute séparée des vaisseaux et du déférent) sont effectués avant extériorisation de la glande par sa luxation dans l'incision ;
- Utilisation de fil non résorbable pour la définition de la limite inférieure d'un éventuel curage rétropéritonéal. ;
- La pièce opératoire, non ouverte, doit être transférée au laboratoire d'anatomopathologie, fixée dans du formol ou fraîche ;
- Prothèse testiculaire peut être mise en place en l'absence de suspicion d'infection.

a.2- Curage ganglionnaire rétropéritonéale immédiat appelé également lymphadenectomie retropéritonéale de stadification (LDNRP)

- Rationnel pour le curage dans les stades I: 20 - 30% d'envahissement ganglionnaire.
- Rationnel contre le curage : (1) risque d'évolution dans un autre site dans 10% des cas; (2) inconvénient: éjaculation rétrograde < 10% (+++) ; (3) en l'absence de lésions actives, il persiste un risque de rechute dans un autre site dans 10% des cas (poumon+++) ; (4) ne peut être effectué que dans des centres de référence.
- Standard américain (Indiana University). Réalisé dans les stades I. Il consiste en un curage du pédicule spermatique. La LDNRP doit être limitée à un territoire dit unilatéral modifié (Figure 2). Pour les tumeurs du testicule droit, le curage retire les ganglions latéro-caves, pré-caves et inter-aortico-caves, et pour les tumeurs du testicule gauche, les ganglions para-aortiques, pré-aortiques et inter-aortico-caves. Le respect des nerfs sympathiques lombaires peut permettre d'éviter une éjaculation rétrograde, complication possible du curage. Ce risque est d'environ 10 % si le curage est unilatéral et limité. Il est de moins en moins réalisé aujourd'hui.

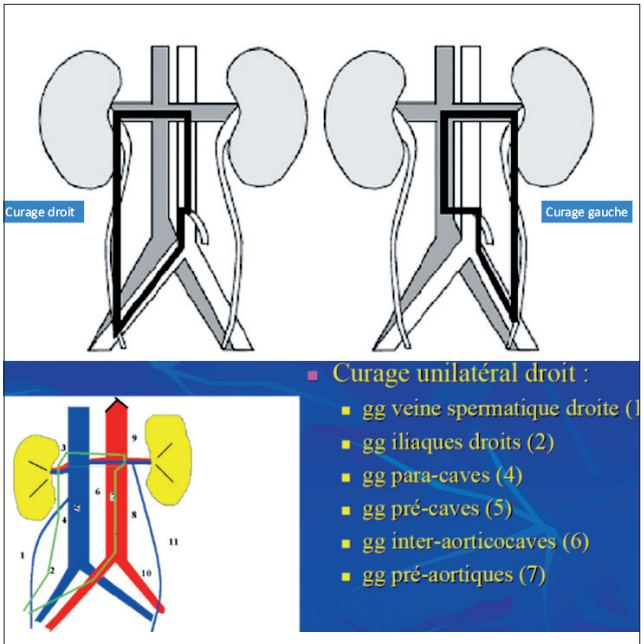


Fig 1 : Limites de la lymphadénéctomie rétropéritonéale unilatérale (curage de stadification).

a-3- Chirurgie des masses résiduelles rétropéritonéales

Le traitement des TG du testicule métastatiques repose sur la chimiothérapie qui doit être suivie de l'exérèse de l'ensemble des masses résiduelles.

Dans les TGNS, la chirurgie de l'ensemble des masses résiduelles est un traitement de référence.

Dans le séminome pur, la surveillance de ces masses est souvent recommandée.

a-3-1- Tumeurs germinales non séminomateuses

*** Rationnel de l'exérèse des masses résiduelles**

- Persistance de lésions actives (vivaces) dans 5 - 10 %,
- Persistance de lésions tératomateuses dans 20 - 30%.

*** Technique chirurgicale**

» Masses rétropéritonéales résiduelles modérées ou importantes : curage radical bilatéral correspondant à l'exérèse de tout le tissu lymphatique des piliers du diaphragme jusqu'à la bifurcation aortique sur le plan longitudinal et entre les deux uretères sur le plan transversal.

» Taille limitée des masses : curage rétro-péritonéal radical modifié limité à l'exérèse des ganglions homolatéraux à la tumeur du testicule dans le but de préserver les fibres nerveuses sympathiques controlatérales et ainsi éviter l'éjaculation rétrograde.

***Suites postopératoires, complications et séquelles**

Si pas de complication, la durée moyenne d'hospitalisation est de 7-10 jours.

Taux de complications après exérèse des masses résiduelles rétro-péritonéales oscille entre 20-30% (Mortalité ~1%) :

-Les complications pulmonaires sont les plus graves et les plus fréquentes (8% des patients ; Sévères dans 2% des cas) (bléomycine ; ventilation assistée sous forte concentration d'oxygène) :

- Fibrose pulmonaire,
- Détresse respiratoire aigue,
- Embolie pulmonaire.

» Infections pariétales (4-5% des cas) ;

» Fuiteslymphatiques par les drainages : Fréquentes (Régression spontanée) ;

» Iléus postopératoire (jeûne + alimentation parentérale).

» Complications urinaires (rares) ;

» Altération de la fertilité (Presque constante après curage radical) : éjaculation rétrograde par lésion des fibres sympathiques (CECOS avant TRT +++).

a-3-2- Seminome pur

Deux situations doivent être distinguées en fonction de la taille des masses résiduelles (± 3 cm). En cas de masse < 3cm, une surveillance attentive est recommandée. La TEP au 18FDG est optionnelle car pas assez spécifique. En cas de masse > 3 cm, il est recommandé de réaliser une TEP au 18FDG pour apprécier la présence d'une activité métabolique témoin de tissu tumoral actif. Une résection par lymphadénectomie rétropéritonéale (unilatérale modifiée) est recommandée d'autant plus qu'elle fixe a la TEP au 18FDG. En cas de tumeur active présente lors de la lymphadénectomie rétropéritonéale, il peut être discuté soit une surveillance, soit une radiothérapie complémentaire, soit une chimiothérapie complémentaire. Il n'existe pas de standard.

a-4- Chirurgie des métastases viscérales

a-4-1 Chirurgie thoracique

L'exérèse de toutes les masses résiduelles est préconisée.

*** Site des métastases**

Le poumon est le site le plus touché (l'atteinte pleurale est exceptionnelle). L'atteinte ganglionnaire médiastinale est plus rare (canal thoracique).

*** Précaution : Bléomycine produit dans des rares cas (<5%) des fibroses pulmonaires qui peuvent compliquer la chirurgie thoracique ; intérêt de EFR en préopératoire.**

*** Techniques chirurgicales**

- Chirurgie des masses médiastinales:

» Siege fréquent : médiastin antéro-supérieur et les gouttières para-vertébrales.

» La stratégie doit tenir compte de la localisation haute et/ou basse, du côté, des masses résiduelles rétro-péritonéales, et pulmonaire ; la thoracotomie en 2 temps est

très fréquente : intervalle de 6 à 8 semaines (sternotomie = rare).

- Chirurgie des métastases pulmonaires
  - » La règle est de privilégier les résections atypiques du type métastasectomie
  - » Métastases bilatérales : thoracotomie en 2 temps.

a-4-2 Chirurgie hépatique

- La prise en charge est complexe ; plus de 90 % des patients ont une atteinte multi-métastatique et auront entre 2 et 4 interventions pour l'exérèse de l'ensemble des masses résiduelles.
- Chirurgie à risque :
  - » Morbidité péri-opératoire dans 25%,
  - » Mortalité dans 3%.
- Indications : masses résiduelles entre 1-3cm ou tératome
- Technique : hépatectomie anatomique.

a-4-3 Chirurgie cérébrale

- Le traitement local est recommandé après la fin de la chimiothérapie : chirurgie d'exérèse et/ou irradiation cérébrale.
- En cas de résection complète : surveillance.
- Si HTIC non contrôlée par un traitement symptomatique, on recommande la chirurgie avant la chimiothérapie.

b- Radiothérapie

b-1- Radiothérapie prophylactique du séminome stade I

- La radiothérapie prophylactique a longtemps été le traitement standard, compte tenu du caractère hautement radiosensible des séminomes ; le taux de guérison avoisine les 99% et les rechutes ne dépassent pas les 5%.
- Ces très bons résultats ont conduit à modifier les paramètres d'irradiation afin de limiter les effets secondaires à long terme.
- **Réduction de la dose :** plusieurs études (dont une à l'IGR), ont rapporté des résultats similaires en SSR (survie sans rechute) avec une dose de 20 Gy vs 30 Gy.
- **Réduction du champ d'irradiation :**
  - » Le Champ classique = dog leg, intéressant les territoires para-aortique et para-cave et la chaîne iliaque homolatérale (volume compris entre le bord supérieur de D11 et la jonction L5/S1).
  - » L'irradiation lombo-aortique exclusive (essai randomisé TE10) : résultat comparable avec moins de morbidités hématologique et digestive.
- **-Effets secondaires de la radiothérapie:**
  - » Aigues : symptômes gastro-intestinaux avec nausées et vomissements modérés, diarrhée (15%) et un risque d'ulcères gastro-duodénaux (4 à 8%).
  - » A long terme incluent :
    - ♦ deuxième cancer radio-induit (+++), avec un risque relatif de 2 : hémopathies (lymphome non hodgkinien, leucémie), et cancers digestifs (en particulier gastriques), et cancers urologiques (vessie et rein).
    - ♦ toxicité cardiovasculaire est également noté : risque relatif de mortalité cardiovasculaire = 2,4.

b-2- Métastases cérébrales des TGNS

Les TGNS sont très peu radiosensibles (30 Gy sur l'encéphale). À long terme, l'irradiation cérébrale peut entraîner une altération des fonctions cognitives.

Indication : si chirurgie incomplète ou de chirurgie techniquement impossible.

Modalités : irradiation de l'encéphale totale à la dose de 30 à 40 Gy, plus un boost de 10 Gy en cas de lésion unique.

En cas de lésion unique < 3cm on recommande une irradiation stéréotaxique.

2- Traitements médicaux

a- Chimiothérapie

a-1- Chimiothérapie des TG métastatiques

C'est le traitement curatif.

- **Drogues actives:**

Tumeur très chimio sensible. La CT peut a elle seule être curative même dans les stades métastatiques.

Avant 1975, la TG du testicule était la première cause de décès par cancer chez l'adulte jeune. Les molécules les plus actives étaient la bléomycine, la vinblastine et l'actinomycine-D entrainant des guérisons rares, et la survie de la maladie métastatique diffuse ne dépassait pas 10%. Le

pronostic est ensuite radicalement modifié par l'introduction des associations à base de cisplatine. D'autres molécules, comme l'ifosfamide puis le paclitaxel, l'oxaliplatine ou la gemcitabine ont une activité intéressante mais sont actuellement réservées en cas d'échec du cisplatine.

Aujourd'hui, les protocoles à base de cisplatine achèvent une guérison dans 90% des cas.

L'historique du développement des molécules de chimiothérapie dans les tumeurs germinales du testicule est résumé dans le tableau :

Avant 1975	Après 1975	Après 1990
Bléomycine	Cisplatine	Paclitaxel
Vinblastine	Étoposide	Gemcitabine
Actinomycine-D	Ifosfamide	Oxaliplatine

- **Polychimiothérapie des TGNS métastatiques :**

» But : l'objectif premier de la chimiothérapie est d'obtenir une réponse maximale et une normalisation des marqueurs tumoraux sériques, afin de réaliser secondairement l'exérèse chirurgicale des masses métastatiques résiduelles.

» Protocole de référence à base de CDDP :

La première association à base de CDDP est le protocole cisplatine, vinblastine et bléomycine (4 PVB) (Université d'Idianapolis, 1977) entrainant un taux de guérison > 50 %. Ultérieurement, l'étoposide a remplacé la vinblastine pour constituer le standard actuel 4 BEP (Groupe mauvais pronostic ; survie à 2 ans = 78% pour le BEP vs. 48% pour le PVB - William NEJM, 1987).

Le Protocole de référence = BEP (Tableau). Doit être impérativement respecté. Tout écart risquant d'en compromettre l'efficacité.

Protocole BEP
Bléomycine 30 mg dose totale J1, J8, J15
Etoposide 100 mg/m2 J1 à J5
Cisplatine 20 mg/m2 J1 à J5
Chaque cycle est débuté toutes les 3 semaines

» Le nombre de cycles doit être 3 BEP pour les patients de bon pronostic, et 4 BEP pour les patients de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic selon la classification internationale.

- **Formes de bon pronostic : on recherche une diminution de la toxicité :**

Initialement les TG bon pronostic étaient traitées par 4 BEP. Après l'établissement de la classification pronostique internationale, des études plus récentes ont cherché à réduire le nombre de cycle pour réduire la toxicité immédiate et tardive. En conclusion, 3 cycles sont équivalentes à 4 cycles avec moins de toxicité.

- **Formes de mauvais pronostic :**

Le standard est 4 cycles de BEP. Les protocoles les plus intensifs sont plus toxiques sans plus d'efficacité. 4 cycles de VIP (etoposide plus ifosfamide plus cisplatin) plus facteurs de croissances hématopoïétiques (GCSF), est une option thérapeutique en cas d'inéligibilité à la bléomycine

» Rôle de la Bléomycine :

Les protocoles sans bléomycine sont moins efficaces . 4 cycles de EP peut être une option thérapeutique pour le groupe de bon pronostic en cas d'inéligibilité à la bléomycine (sujet âgé ; problème respiratoire) ; dans une étude randomisée, 4 d'EP est équivalent à 3 BEP.

Le protocole 4 VIP doit être indiqué en cas de contre indication à la bléomycine. 4 VIP est équivalent à 4 BEP, mais ce traitement est plus hémato-toxique, nécessitant un traitement prophylactique systématique par GCSF.

» Le carboplatine est inférieure au CDDP : on a tenté de substituer le cisplatine par la carboplatine qui est moins toxique et mieux tolérée, mais les études ont clairement démontré l'infériorité de la carboplatine par rapport au cisplatine.

» Protocoles alternés évaluées dans les traitements des TGNS de mauvais Pronostic:

Ils ont la même efficacité que le standard BEP mais leur toxicité est supérieure.

» Pas d'intérêt pour la chimiothérapie intensive en première ligne : les résultats concernant l'efficacité sont similaires par rapport au TRT standard BEP, mais la toxicité est supérieure.

- **Chimiothérapie des tumeurs séminomateuses**

» La classification pronostique internationale ne distingue que deux groupes ; (1) bon

pronostic ; et (2) pronostic intermédiaire (métastases viscérales extra-pulmonaires).

» Chimiothérapie de référence

- Bon pronostic : 2 protocoles de référence: soit 3BEP ou 4EP (tableau 2).
- Pronostic intermédiaire: 4BEP ou 4VIP
- Le carboplatine ne doit pas remplacer le cisplatine ; résultats inférieurs.
- Après chimiothérapie, la chirurgie des masses métastatiques résiduelles n'est pas envisagée systématiquement : retard radiologique fréquent dans la réponse tumorale.
- **Chimiothérapie de rattrapage :**

En cas de non-normalisation des marqueurs tumoraux sériques à l'issue des cycles de BEP, ou en cas de récidive après obtention d'une première rémission.

» Objectif : obtenir une nouvelle normalisation des marqueurs, suivie d'une éventuelle chirurgie complémentaire des masses métastatiques résiduelles. Dans cette situation, environ 25 % des TGNS et 50 % de ceux ayant un séminome pur peuvent espérer être définitivement guéris.

» Protocoles de seconde ligne = VeIP et TIP : voir le tableau :

Protocole VeIP /TIP
Vinblastine 0,11 mg/kg J1 et J2 ou paclitaxel 175 mg/m2 J1
Ifosfamide 1 200 mg/m2 J1 à J5
Cisplatine 20 mg/m2 J1 à J5
Chaque cycle est débuté toutes les 3 semaines Sous couvert de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF)

En dehors d'essais cliniques, pas de place pour une chimiothérapie intensifiée avec support hématopoïétique.

- **Toxicité de la chimiothérapie :**

» Toxicités immédiates de la chimiothérapie

- Nausées et vomissements,
- Aplasie fébrile,
- Toxicité de la bléomycine ; rare au niveau pulmonaire : fibrose,
- Neuropathie périphérique,

- **Rénale : rare si respect des consignes d'administration du cisplatine.**

» Toxicités retard de la chimiothérapie :

- Diminution de la fertilité,
- Hypertension artérielle,
- Troubles hormonaux,
- Hypercholestérolémie,
- Augmentation des risques cardiovasculaires,
- Syndrome de Raynaud.

a-2- Chimiothérapie adjuvante (TG stades I)

- TGNS :

» Avantages : plusieurs études non randomisées ont montré une diminution des taux de rechutes à < 2%.

» Inconvénient : > 50% de traitement par excès en sachant que les patients peuvent êtres guéris en cas de rechute

» Modalités : 2 BEP après orchidectomie si facteurs de mauvais pronostic :

- Emboles vasculaires,
- Carcinome embryonnaire majoritaire (> 80%).
- Séminome stade I :

» Carboplatine AUC 7

- Rationnel : très grande chimiosensibilité du séminome métastatique.
- Plusieurs études non comparatives ont rapporté un taux de rechute faible variant entre 0% et 9% (aucune rechute ne survenant après 3 ans de suivi). Ces résultats encourageants ont conduit à une phase III randomisée (1477 patients), comparant 1 cure de carboplatine AUC 7 vs. radiothérapie prophylactique (20 Gy) : Résultat similaire en survie sans rechute (95%) ; Les patients recevant la chimiothérapie étaient moins fatigués et reprenaient plus rapidement leur activité quotidienne.

b- Traitements additifs

- Antiémétiques+++
- Traitements de la douleur
- Voie veineuse centrale
- Facteurs de croissance (protocole VIP).

- Antibiothérapie en cas d'aplasie fébrile.
- Soutient psychologique (+++).

C- Indications thérapeutiques

1- TGNS

a- Stade I

- Orchidectomie ;
- Tumeurs limitées aux testicules avec normalisation des marqueurs dans un délai d'environ 4 à 6 semaines ; trois attitudes peuvent être proposées :
  - » Curage ganglionnaire lombo-aortique (risque de 10 % d'éjaculation rétrograde, peu utilisé en Europe)
  - » Deux cures de chimiothérapie (protocole BEP)
  - » Surveillance : marqueurs et radiographie du thorax tous les mois, TDM abdominale tous les 2 mois pendant un an.
  - » La décision est prise selon :
    - ♦ l'observance du patient ;
    - ♦ le groupe de risque (voir chapitre facteur pronostic) du patient :
      - * faible risque + risque intermédiaire : surveillance ;
      - * haut risque : chimiothérapie adjuvante par 2 BEP.

b- Stades II et III

- Orchidectomie.
- Chimiothérapie : la classification pronostique permet de définir le nombre de cures de CT:
  - » Pronostic favorable : 3 cures de BEP (ou 4 EP si contre indication de la bléomycine)
  - » Pronostic défavorable ou intermédiaire : 4 cures de BEP
- Indications de la chirurgie des masses résiduelles des TGNS :
  - » Masses initiales > 3cm
  - » Toute masse résiduelle visible au scanner après la fin de la chimiothérapie

c- Chimiothérapie de rattrapage

En cas de rechute/progression/poursuite évolutive :

- 4VeIP (+++) ou 4 TIP, puis chirurgie des masses résiduelles (si normalisation des marqueurs)
- Rechutes tardives = insensibles à la chimiothérapie ; la chirurgie est à privilégiée si possible

2- Séminome

a- Stade I : 3 options thérapeutiques

- Surveillance (si bon pronostic)
- RT exclusive des aires lombo-aortiques homolatérales de 20 Gy.
- Chimiothérapie : carboplatine AUC 7

b- Stade II de faible volume (stade IIa)

- Chimiothérapie curative (+++) : 3 BEP ou 4 EP.

c- Autres stades

- Bon Pronostic : 3BEP ou 4 EP
- Pronostic intermédiaire : 4 BEP ou 4 VIP (plus facteurs de croissance hématopoïétique)
- Chirurgie des masses résiduelles si TEP scan positif après la fin de la chimiothérapie ou si augmentation des masses lors de la surveillance.

D- Résultats : En fonction des groupes pronostiques

- Groupe de bon pronostic : 92% de survie à 5 ans
- Groupe de pronostic intermédiaire : 80% de survie à 5 ans
- Groupe de mauvais pronostic 48% de survie à 5 ans

VIII - Facteurs pronostiques

1- Stades I

a-TGNS: facteurs de risque d'atteinte extra-testiculaire

- Emboles vasculaires : pT2 veineux et/ou lymphatiques.
- Carcinome embryonnaire > 80%.
- Taux d'AFP augmenté avant orchidectomie.
- Index de prolifération MIB1 non applicable dans toutes les structures
  - » Classification en 3 groupes pronostiques :
    - ♦ Faible : 0 facteur de risque : 0-10% de rechute
    - ♦ Intermédiaire : 1-2 facteurs de risque 20-30% de rechute
    - ♦ Haut : 3 facteurs de risque : 50% de rechute

b- Séminome stade I : facteurs de risque de rechute

- Atteinte du rete testis
- Taille > 4 cm

2- Stades métastatiques (II et III et S1)

Classification en groupes pronostics (Tableau 3 = groupes pronostic): Classification internationale de consensus (IGCCCG) : voir chapitre classification.

- Etablie en Fonction :
  - » Site primitif de la tumeur
  - » Taux des marqueurs: AFP, hCG et LDH
  - » Présence ou non de métastases viscérales autre que pulmonaires
- Trois groupes pronostiques (voir Tableau 3 ; chapitre classification):
  - » Bon 92% survie à 5 ans
  - » Intermédiaire 80% de survie à 5 ans
  - » Mauvais 48% de survie à 5 ans

IX - Surveillance

A- But

Détection précoce d'une récidive : explorer les sites de récidives les plus fréquemment concernés et avoir de bonnes valeurs prédictives.

B- Moyens

1- Clinique : examen du testicule controlatéral.

2- Biologie : marqueurs biogiques (LDH, AFP et bHCG)

3- Radiologie

- Radiographie thoracique ou TDM thoracique
- TDM abdomino-pelvienne

C- Rythme

1- Réévaluation des tumeurs métastatiques

Après 2 cures de chimiothérapie, une réévaluation des marqueurs (et de l'imagerie TDM thoraco-abdomino-pelvienne de façon optionnelle) doit être réalisée. Si le taux de marqueurs régresse, la chimiothérapie doit être poursuivie jusqu'à son terme (3/4 cycles), y compris en cas de croissance morphologique de la masse tumorale. Si les marqueurs poursuivent leur croissance, un changement de drogue cytotoxique doit être opéré précocement, volontiers dans le cadre d'un essai clinique évaluant de nouvelles drogues au sein de centres de recours.

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne et les marqueurs doivent être réévalués 4 semaines après la fin de la chimiothérapie et interprétés selon les critères RECIST 1.1.

La TEP 18FDG a montré un intérêt dans le bilan de réévaluation des TGS métastatiques présentant des masses résiduelles à 4-6 semaines d'une chimiothérapie afin de trancher entre une surveillance ou un traitement actif.

2- Proposition de rythme de surveillance des tumeurs du testicule en fonction du stade et du traitement selon les recommandations de l'European Association of Urology (Prog Urol 2010) / Tableau

	Marqueurs (αFP, LDH, hCG)	3 mois	3 mois		12 m
	Radio thoracique*	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	-	-
	TDM abdomino-pelvien	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois	Tous 12 m
apie (2BEP) lénectomie	Examen clinique et marqueurs (αFP, LDH, hCG)	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous 12 m
	Radio thoracique*	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	-	-
	TDM abdomino-pelvien	Tous les 12 mois	Tous les 12 mois	-	-
rminale séminomateuse (TGS) de Stade I					
e ou radio- chimiothé- oplatine)	Examen clinique et Marqueurs (αFP, LDH, hCG)	Tous les 4 mois	Tous les 4 mois	Tous les 6 mois	Tous 12 m
	Radio thoracique*	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Tous 12 m
	TDM abdomino-pelvien	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Tous 12 m
rminale testiculaire métastatique					
	Examen clinique et marqueurs (αFP, LDH, hCG)	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous 12 m
	Radio thoracique*	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous 12 m
	TDM abdomino-pelvien	Tous les	Tous les	Tous les	Tou

X- Perspectives d'avenir

A- Seminome stade I

Trois options thérapeutiques sont possibles dans le séminome stade I. Dans cette situation, la survie à 5 ans, approche les 100%, donc le but est d'avoir une guérison avec le moins de complications à long terme. Un essai randomisé de phase 3, a comparé la radiothérapie adjuvante (20 Gy) à la chimiothérapie adjuvante à base de carboplatine AUC 7. Les résultats étaient similaires entre les 2 groupes concernant l'efficacité. Cependant l'incidence des TG dans le testicule controlatéral est supérieur dans le groupe radiothérapie.

Questions sans réponses : (1) nombre optimal de cycles à réaliser (1 ou 2 carboplatine ?) ; (2) Effets secondaires à très long terme de la carboplatine.

B- TGNS métastatiques

Le traitement des tumeurs germinales est excessivement efficace avec des moyens de chimiothérapie conventionnelle et une chirurgie adéquate. Seule une proportion minoritaire de patients progresse en première ligne ou rechute ultérieurement. La chimiothérapie haute dose (CTHD) avec support de cellules souches (CSH) a été étudiée depuis début 1980, en première ligne dans les formes de mauvais pronostic, et en traitement de rattrapage. Aujourd'hui, elle ne constitue ni un standard ni une option dans le traitement de première ligne des formes de mauvais pronostic. Cette opinion est également vraie dans le cadre du traitement de rattrapage à deux exceptions près : le protocole TIGER (essai phase III de chimiothérapie initiale de rattrapage pour les patients atteints de tumeurs germinales, en cours) est actuellement parfaitement justifié et il doit être proposé aux patients dans le cadre du rattrapage de première ligne ; une décision de CTHD avec support de CSH peut être une option chez certains patients dans le cadre des lignes ultérieures de rattrapage. Cela reste une décision hautement spécialisée.

Conclusion

Tumeurs germinales du testicule ; les points importants à retenir :

(1) Modèle de curabilité, même en maladie métastatique, depuis l'utilisation du cisplatine.

(2) Anatomie pathologique

- Deux entités histologiques distinctes (concernant le traitement et le pronostic):
  - » TGNS (60 %)
  - » Séminomes (40 %)
- Cancers lymphophilies
  - » Premier relais lymphatique inter-aortico-cave (à hauteur de L2) en cas de cancer du testicule D
  - » Premier relais lymphatique latéro-aortique gauche, sous le hile rénal, si cancer du testicule G

(3) Diagnostic

- Examen clinique : nodule dur intra-testiculaire.
- Examens para-cliniques pour le diagnostic:
  - » Echographie : masse solide intra-testiculaire : diagnostic histologique par orchidectomie par voie haute (inguinale) avec ligature première du cordon
  - » Dosage des marqueurs tumoraux avant orchidectomie : aFP, HCG, LDH (puis dosage hebdomadaire tant que les valeurs restent anormales)

(4) Bilan d'extension : scanographie abdomino-pelvienne (avec coupes jointives ≤ 6 mm à hauteur des pédicules rénaux) et thoracique, scanographie cérébrale si pronostic défavorable, ou si point d'appel, marqueurs post-orchidectomie.

(5) Prélèvement de sperme pour autoconservation si possible avant tout traitement

(6) Classifications

- AJCC (American Joint Committee on Cancer)
  - » Stade I (marqueurs normalisés après orchidectomie) : tumeur limitées au testicules (environ 60 % des cas)
  - » Stade métastatiques : stades II/III ou marqueurs élevés (après orchidectomie)
- Classification IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) : 3 groupes pronostics en rapport surtout avec les taux de marqueurs; favorable, intermédiaire et défavorable .

  Il n'existe pas de séminomes de pronostic défavorable

(7) Prise en charge urgente en centre hautement spécialisé

- Radiothérapie ou chimiothérapie (Carboplatine AUC 7) adjuvantes pour les séminomes stade I.
- Trois alternatives thérapeutiques pour les TGNS de stade I.
- Protocole BEP dans les stades métastatiques (IS, II et III) : 3 BEP pour les bons pronostics et 4 BEP pour les pronostics intermédiaires et mauvais
- Chirurgie des masses résiduelles (TGNS)
- Surveillance des complications tardives des traitements.

Références

1- Berger N, Droz JP. Testicular cancer. Standard management leads to recovery in 90 to 95 percent of the cases. Rev Prat. 2007 Feb 28;57(4):361-3.
2- Reznik Y. Tumeurs du testicule à expression endocrine. Traité d'Endocrinologie-Nutrition:10-032-G-10
3- Chargari C, Védrine L, Le Moulec S, Bonardel G. Non-seminomatous germ cell tumour. Rev Prat. 2007 Apr 15;57(7):707.
4- Fléchon A, Rivoire M, Berger N. Surgery of residual masses after chemotherapy in patients with testicular cancer. Rev Prat. 2007 Feb 28;57(4):389-98.
5- Culine S. Chemotherapy for metastatic germ cell tumours of the testis. Rev Prat. 2007 Feb 28;57(4):385-8. French.
6- Loriot Y, Fizazi K. Management of localized germ-cell tumours of the testis]. Rev Prat. 2007 Feb 28;57(4):379-84.
7- Mottet N, Berger N, Droz JP. Diagnosis and staging of germ-cell tumours of the testis. Rev Prat. 2007 Feb 28;57(4):365-78.
8- Durand X, Rigaud J, Avances C, Camparo P, Culine S, Iborra F, Mottet N, Sèbe P, Soulié M; Oncology Committee of the French Association of Urology (CCAFU). Recommendations Onco-Urology 2010: Germ cell testicular tumors. Prog Urol. 2010 Nov;20 Suppl 4:S297-309.
9- Pouessel D, Culine S, Azria D. Stage I seminoma and radiotherapy: to bury it or not?. Cancer Radiother. 2008 Dec;12(8):842-7.
10- Massard C, Fléchon A, Fizazi K, Droz JP. High dose chemotherapy and germ cell tumor. Bull Cancer. 2011 Aug 1;98(8):945-9.

Les carcinomes cutanés

K. Daoudi, Z. Benbrahim, S. Brahmi , FZ. ELMrabet ,N. Bouyahia, FZ. Hijri , K. Oualla, S.Arifi, N. Mellas, O. Elmesbahi
Service d'oncologie médicale, CHU HassanII, Fès

Introduction

Les carcinomes cutanés sont les plus fréquents des cancers cutanés (90 %).

Leur incidence augmente régulièrement du fait de l'allongement de la durée de vie et des habitudes comportementales, en particulier l'exposition solaire répétée.

On distingue pricipalement :

Les les carcinomes basocellulaires (CBC), les plus fréquents, sont des tumeurs d'évolution lente, caractérisées par un potentiel destructeur local et régional.

Les carcinomes épidermoïdes ou spinocellulaires (CE) d'évolution plus agressive, avec un potentiel métastatique initialement lymphophile puis hématogène.

I- Histologie et physiologie

Barrière entre le milieu extérieur et intérieur de notre corps, la peau est un organe complexe dont le fonctionnement a deux finalités :

- La première, assurer la communication entre notre propre organisme et le milieu environnant
- La deuxième, protéger notre organisme des agressions extérieures.

Chez l'homme, elle est un des organes les plus importants du corps en regard de sa surface et de sa masse avec environ 2 m^2 pour 5 kilos de poids.

A-La Peau : est constituée par

1- L'épiderme mesure, suivant les zones de l'organisme, de 1 à 4 millimètres. Il est en constant renouvellement. C'est un épithélium stratifié pavimenteux.

Les kératinocytes représentent 80% des cellules de l'épiderme et ont un rôle fondamental comme barrière cutanée.

À côté des kératinocytes, 20% des autres cellules sont constituées par :

- les mélanocytes qui sont la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme et dont la fonction est d'assurer la synthèse des mélanines
- les cellules de Langerhans représentent 3 à 8% des cellules épidermiques, elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices des antigènes
- les cellules de Merkel qui sont des cellules neuroépithéliales qui ont une fonction de mécanorécepteur.

2- Le derme

Est un véritable charpente de la peau, il est constitué de cellules fixes que sont les fibroblastes et de cellules mobiles que sont les cellules sanguines. À ces cellules s'associent des fibres de collagène, d'élastine et de réticuline.

Au sein du derme se trouvent les vaisseaux qui s'arrêtent à la couche basale de l'épiderme, ce dernier ne contient pas de vaisseaux.

3- L'hypoderme

Couche la plus profonde de la peau, elle constitue la graisse plus ou moins épaisse selon les individus, elle est contenue dans des lobules séparés les uns des autres par des fibres identiques à celles du derme, ces fibres assurant à la fois la nutrition et la tenue de l'hypoderme.

B-Les annexes cutanées

Les annexes cutanées regroupent des glandes cutanées et des phanères.

- Les glandes cutanées

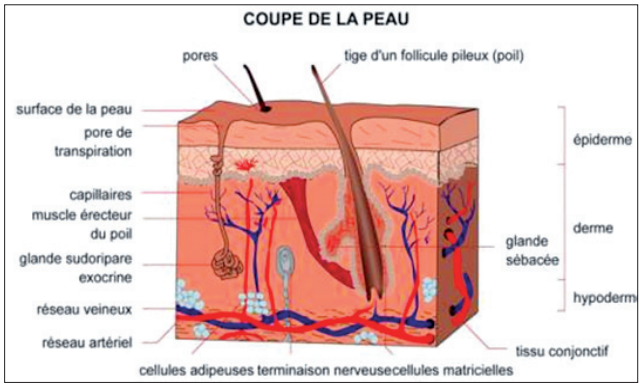
Les glandes sébacées sont annexées aux poils constituant ainsi le follicule pilosébacé.

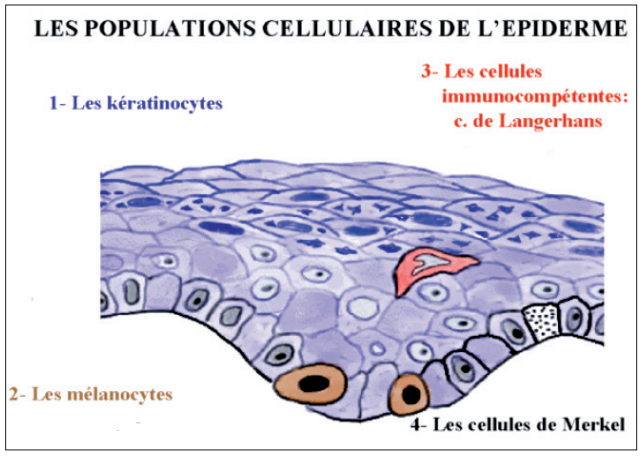
Les glandes sudoripares apocrines sont annexées aux follicules pilosébacés dans certaines régions de

l'organisme, notamment les plis axillaires, les plis inguinaux et les plis inter fessiers.

Par contre, les glandes sudoripares eccrines sont indépendantes des poils et s'ouvrent directement à la surface de la peau

- Les phanères sont les poils (cheveux) et les ongles.





II- Epidémiologie

A- A l'échelle mondiale

Les carcinomes cutanés sont les plus fréquents des cancers cutanés (90 %) de l'adulte.

En France, deux registres départementaux des cancers ont systématiquement recueilli les cas de carcinome cutané (respectivement depuis 1983 – Doubs et 1991 – Haut-Rhin).

Ces données montrent une augmentation de l'incidence des carcinomes basocellulaires (CBC) et épidermoïdes (augmentation de 25 % entre 1991/1993 et 1997/1999 pour le CBC). L'incidence standardisée du CBC (population mondiale) est passée au cours de ces deux périodes de 72,6 à 81,8 cas pour 100 000 personnes par an chez l'homme.

Le CBC constitue environ 1/3 des cancers dans les pays occidentaux et 80 % des cancers cutanés en dehors du mélanome. La plupart des études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation spectaculaire de l'incidence durant les trois dernières décennies et toutes les analyses font penser que cette augmentation va se poursuivre.

Pour le CE, l'incidence annuelle brute est estimée à 30/100 000 (quatre fois inférieure à celle du CBC) dans la population générale. L'augmentation de l'incidence du CE a été constatée à des degrés divers dans les populations à peau claire, en Europe, États-Unis et Australie.

B- A l'échelle nationale

Selon le registre de Rabat 2005(édition 2009) , le cancer de la peau vient au 8ème rang chez l'homme et au 10ème rang chez la femme et représente 2,6% du total des cancers.

Le cancer de la peau est un peu plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

L'âge moyen ne diffère pas entre les deux sexes (hommes : 71,4 ans ; femmes : 70,1 ans).

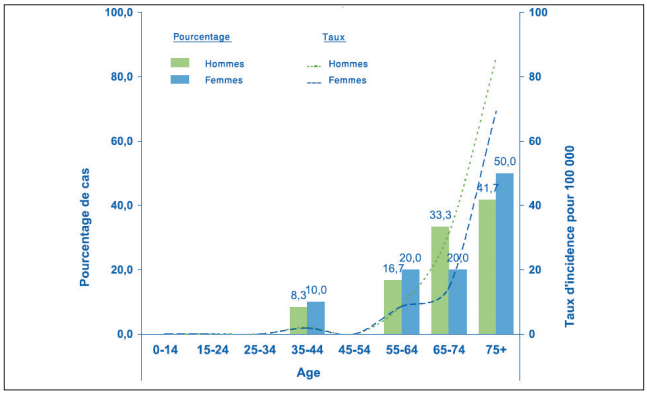
Son incidence reste faible avant 65 ans mais elle augmente nettement avec l'âge par la suite chez les deux sexes.

Les types histologiques sont dominés par le carcinome basocellulaire (61%) et le carcinome épidermoïde (26%).

Le cancer de la peau est localisé le plus souvent au niveau de la face ce qui est conforme aux données de la littérature.

L'incidence du cancer de la peau à Rabat est voisine des incidences retrouvées dans les pays du Maghreb et reste très inférieure à celle observée dans les pays européens.

	Total	Hommes	Femmes
Nombre de cas	23	13	10
Incidence brute (pour 100 000)	3,6	4,3	3,1
Incidence standarisée sur la population mondiale (IC à 95%)	3,5 (2,0-5,0)	4,2 (1,8-6,6)	2,9(1,1-4,7)
Incidence standarisée sur la population marocaine (IC à 95%)	3,1 (1,8-4,4)	3,5 (1,5-5,6)	2,7 (1,0-4,4)
Risque cumulé 0-74 (%)	0,4	0,5	0,3



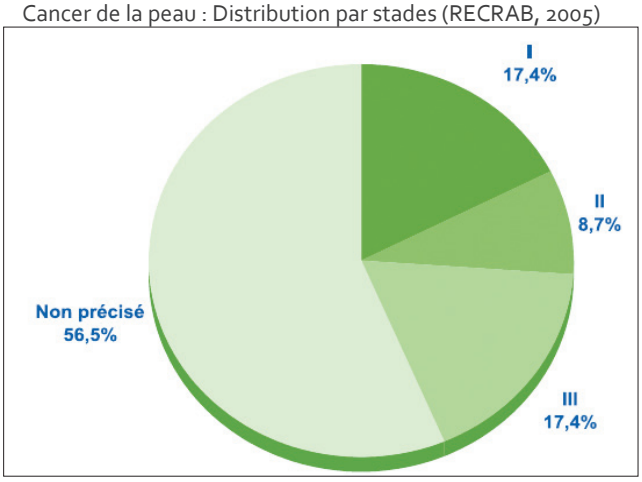
Cancer de la peau : Types histologiques (RECRAB, 2005)

Type	Nombre de cas	%
Carcinome basocellulaire	14	60,9
Carcinome épidermoïde	6	26,1
Adénocarcinome sébacé	1	4,3
Dermatofibrosarcome	1	4,3
Carcinome verruqueux	1	4,3

Cancer de la peau : Répartition selon le siège (RECRAB, 2005)

Siège	Nombre de cas	%
Face	10	43,5
Oreille	4	17,4
Paupière	1	4,3
Cuir chevelu et cou	2	8,7
Membre inférieur	2	8,7
Non précisé	4	17,4

Cancer de la peau : Distribution par stades (RECRAB, 2005)



Cancer de la peau : Finalité du traitement (RECRAB, 2005)

Traitement	Nombre de cas	%
à visée curative	12	52,2
palliative	2	8,7
inconnu	9	39,1

III- Carcinome Epidermoide cutané (CEC)

A- Introduction

Le terme de carcinome épidermoïde cutané (CEC) et son synonyme « carcinome spinocellulaire » regroupent les tumeurs malignes primitives de la peau, exprimant une différenciation malpighienne, et celles distinctes des autres tumeurs épithéliales cutanées comme les carcinomes basocellulaires (CBC)

Le CEC est responsable de la majorité des décès imputables aux cancers cutanés hors mélanome

Le carcinome épidermoïde cutané (CEC) ou spinocellulaire, deuxième en fréquence des carcinomes kératinocytaires, peut survenir de novo ou succéder à des lésions précancéreuses.

La prévention primaire repose sur l'identification des sujets à risque, l'explication renouvelée des mesures de protection et une formation à l'auto-examen. La prévention secondaire des CEC et de leurs précurseurs passe par la surveillance des sujets à risque, l'identification et le traitement des lésions suspectes.

B- Facteurs de risque de survenue des CEC

1- Facteurs environnementaux

a- Exposition solaire

La lumière solaire est le principal facteur environnemental.

L'apparition d'un CEC est liée à la dose totale cumulée d'UV reçue au cours de la vie. Les localisations les plus fréquentes sont le visage, le dos des mains et les avant-bras.

Dans un travail espagnol la proportion de CEC dans ces zones est supérieure à 92%

Les UVB (290-320 nm) et, à un moindre degré, les UVA (320-400 nm) sont impliqués dans la carcinogenèse, intervenant dans les trois étapes d'initiation, de promotion et de progression. On retrouve, dans la majorité des kératoses actiniques et des CEC, des mutations du gène suppresseur de tumeur p53, induites par les UV

b- Les sources artificielles d'UV sont aussi impliquées. La PUVAthérapie au delà de 200 séances est associée à la survenue d'un CEC. Les sources utilisées dans les centres de bronzage ne sont pas inoffensives et s'additionnent aux autres facteurs de risque .

c- Les infections à papillomavirus humains (human papillomavirus [HPV]) sont surtout incriminées dans les régions génitale et anale mais on retrouve des HPV dans les CEC périunguéaux et les localisations extragénitales de maladie de Bowen, qu'elles soient ou non exposées au soleil, et quel que soit le statut immunitaire Le potentiel oncogénique des HPV muqueux est lié à l'expression de gènes viraux (E6 et E7) capables d'inactiver p53 (suppresseur de tumeurs) et pRb (frein du cycle cellulaire) et de permettre ainsi la survenue de mutations des gènes cellulaires aboutissant à l'immortalisation des kératinocytes.

d- Les autres facteurs de risque exogènes l'arsenic, les pesticides, les hydrocarbures, le tabac (lèvre inférieure), les radiations ionisantes, les chimiothérapies locales prolongées.

2- Facteurs constitutionnels

Le principal facteur constitutionnel est le phototype clair qui est déterminé génétiquement : le risque est plus élevé chez les sujets à faible capacité de bronzage.

Dans le xeroderma pigmentosum, affection héréditaire récessive, le défect en enzymes réparatrices des altérations photo-induites du DNA, entraine un risque élevé de CEC, de kératose actinique et de kératoacanthome.

3- Autres facteurs de risque

Ils sont impliqués dans moins de 1 % des CEC : les inflammations cutanées chroniques ulcérantes ou cicatricielles (exemples : maladie de Verneuil, lupus tuberculeux ou lupus érythémateux chronique, ulcères chroniques), les cicatrices anciennes, en particulier les cicatrices de brûlure étendue des membres. Dans ces cas, le carcinome survient le plus souvent après de nombreuses années d'évolution de la lésion responsable (en moyenne 25 ans).

C- Les precurseurs des CEC

- **Kératoses actiniques (KA)**

Les KA sont des lésions fréquentes, en particulier chez les sujets à peau claire, apparaissant en zones photo-exposées.

Il est évoqué devant des lésions planes, d'épaisseur variable, parfois plus palpables , parfois pigmentées, revêtues d'une kératine adhérente.

Une KA non traitée peut soit persister, soit régresser spontanément, soit se transformer en un CEC.

Selon les études 5 à 20% des KA se transforment en CEC sur une période de 10 à 25 ans.



Aspect de kératose actinique

Précurseurs des carcinomes épidermoïdes des demi-muqueuses.

• **Lèvre :**

La chéilite actinique chronique s'observe chez les professionnels (hommes le plus souvent) exposés au soleil. La lésion associe des aspects atrophiques ou kératosiques et des érosions. Elle atteint électivement le vermillon de la lèvre inférieure, plus exposé. L'évolution vers un carcinome spinocellulaire doit être suspectée devant toute ulcération ou toute infiltration, même discrète, de la lésion.

La leucoplasie labiale, plus fréquente que la précédente, est le plus souvent d'origine tabagique : leucoplasie en pastille de la lèvre inférieure des fumeurs de cigarette avec parfois une lésion similaire en miroir de la lèvre supérieure.

• **Zones anogénitale et périnéale :**

Les dysplasies épithéliales anogénitales forment un chapitre distinct du fait de leur localisation et de l'importance du rôle des HPV dans l'étiopathogénie

Des Carcinomes épidermoïdes cutanés intraépithéliaux.

• **Maladie de Bowen (MB) :**

La MB est un carcinome épidermoïde intra-épithélial. La tranche d'âge la plus touchée dans les cas publiés est la 7ème décennie et la maladie prédomine chez les femmes (70 % des cas).

La lésion cutanée a l'aspect d'une plaque discoïde, érythémato-squameuse, souvent kératosique ou croûteuse, bien limitée. Elle siège volontiers sur une zone de peau couverte. Son évolution est lentement progressive. Au niveau des muqueuses et demi-muqueuses la MB prend un aspect érythroplasique (érythroplasie de Queyrat du gland) ou leucoplasique.

Les formes génitales sont fortement liées aux HPV.



Maladie de Bowen de la jambe

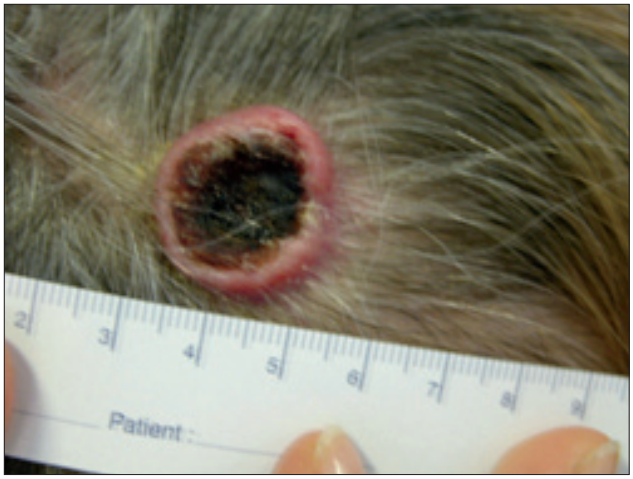
Risque de progression d'une MB en un CEC infiltrant

Il est estimé de façon très approximative , par des séries rétrospectives de cas. Le risque serait de 3 à 5% pour les MB cutanées et de l'ordre de 10% pour l'érythroplasie de Queyrat .

• **Kératoacanthome(KA)**

le kératoacanthome est considéré actuellement par nombre d'auteurs comme une forme particulière de CEC, habituellement régressive, ou comme un précurseur de ce dernier

La forme dite « unique » ou « solitaire » est la plus fréquente. C'est une lésion à prédominance masculine. C'est une tumeur nodulaire violacée symétrique, bien limitée, comme posée sur la peau. Ce nodule se compose d'un bourrelet périphérique revêtu d'une peau lisse et télangiectasique qui circonscrit un cratère central occupé par un matériel corné.



D- Carcinomes epidermoide cutanes invasifs

1- Forme commune du CEC

Cette forme, appelée CEC commun ou simplex, regroupe la majorité des CEC.

Elle apparaît le plus souvent sur une peau anormale, montrant des signes d'héliodermie, à partir d'une KA. Elle peut également apparaître sur une MB, une ulcération chronique, une cicatrice, une radiolésion ou même de novo

La forme ulcéro-végétante est la plus fréquente.

Histologiquement, la lésion est volontiers en connexion avec l'épiderme et forme des bourgeons irréguliers, infiltrant le derme, faits de kératinocytes atypiques. La différenciation épidermoïde se traduit par la morphologie des cellules (de grande taille, polygonales, avec un cytoplasme abondant

éosinophile). Le degré de différenciation de la tumeur est un élément important du pronostic

2- Variantes de CEC à faible potentiel métastatique

- **Carcinomes verruqueux**

Ce sont des tumeurs à faible potentiel métastatique, qui ont en commun, d'une part leur liaison fréquente à une infection à HPV (HPV 6 et 11, HPV 16 et 18), d'autre part une évolution lentement progressive, une présentation clinique végétante, exophytique, et une extension infiltrante lente, se compliquant de fistules et d'abcès

- **Autres formes :** Il s'agit du carcinome métatypique (ou intermédiaire), du carcinome mixte et du CE à cellules fusiformes (sarcomatoïde) dont l'évolution peu agressive est à distinguer de celle des CEC à cellules fusiformes survenant après irradiation.

Trois formes plus agressives : Elles sont bien individualisées morphologiquement mais leur agressivité est encore mal évaluée en raison du faible nombre des séries publiées : CEC desmoplastique, CEC acantholytique et carcinome mucoépidermoïde (adenosquamous carcinoma).

E- Facteurs pronostiques des CEC

La majorité des carcinomes épidermoïdes est de bon pronostic. Le risque métastatique est évalué à 2,3% à 5 ans et à 5,2% après un suivi supérieur à 5 ans pour les CEC en peau photoexposée.

La survenue d'une rechute ou de métastases et la mortalité liées aux CEC sont le plus souvent en rapport avec une prise en charge initiale tardive ou inadaptée de la tumeur ou en rapport avec des formes anatomo-cliniques agressives.

1- Facteurs pronostiques cliniques des CEC primitifs

Localisation de la tumeur

Récidives et métastases sont plus fréquentes dans les CEC des zones périorificielles de la face (lèvre, oreille), des zones génitales et sur lésion cutanée chronique : radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation, ulcères.

Taille (plus grand diamètre)

Elle est le critère pris en compte dans la classification tumor-nodes-metastases (TNM) qui fixe deux seuils classants de diamètre tumoral à 2 et 5 cm. La plupart des études retiennent la taille de 2 cm comme un seuil pronostique significatif mais les taux de récidives et de métastases à 5 ans des CEC au-dessous de ce seuil sont respectivement de 7,4 % et de 9 %

La récidive locale constitue un facteur de risque important de métastase ganglionnaire ou à distance. Elle est la conséquence soit du non respect des règles en terme de marges d'exérèse et de vérification histologique de ces marges, soit, plus rarement, de micro métastases lymphotropes locales.

Immunodépression

Elle est à la fois un facteur étiologique et pronostique. L'agressivité des CEC observés chez les transplantés est supérieure à celle des CEC observés dans la population immunocompétente.

2- Facteurs histopronostiques des CEC

Epaisseur et profondeur de l'invasion :

Elles ont la meilleure valeur prédictive bien que les seuils classants retenus par les auteurs ne soient pas homogènes =

- un CEC d'épaisseur≤3 mm ou niveau de Clark≤3 ne métastase qu'exceptionnellement
- un CEC d'épaisseur>3 mm et≤5 mm, Clark 4, est à risque modéré (3 % à 6 % de métastases) ;
- au-dessus de 5 mm et niveau de Clark≥5, le risque peut dépasser 15 % et atteindre, dans certaines séries, 45 %.

L'épaisseur tumorale est, en analyse multivariée, le meilleur facteur prédictif de métastase (p <0,0001) et suivie d''immunosuppression (p = 0,0035), la localisation à l'oreille (p = 0,0040), le diamètre tumoral (p = 0,0128) et la faible différenciation (p = 0,5296).

Invasion péri-nerveuse (neurotropisme)

Sa prévalence a été estimée de 2,5 % à 14 %. Elle entraîne, quand elle survient dans les tumeurs de la face, un risque de neuropathie carcinomateuse intracrânienne (trijumeau et facial).

Degré de différenciation cytologique

Il est primitivement décliné en quatre grades, selon Broders, en fonction du rapport cellules différenciées/indifférenciées.

La plupart des pathologistes utilisent une appréciation simplifiée de la différenciation tumorale en bonne moyenne et faible.

Type histologique

Il permet de distinguer quatre types de CEC à faible risque : commun, verruqueux, à cellules fusiformes

(à l'exception de ceux en zone irradiée), mixtes et métatypiques, et trois types (acantholytique, mucoépidermoïde et desmoplastique) semblant plus agressifs, sans que le degré de cette agressivité soit encore bien défini.

F- Classification pronostique des carcinomes épidermoïdes cutanés primitifs

Classification TNM (7ème édition 2010)

Primary Tumor (T)*

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor 2 cm or less in greatest dimension with less than two high-risk features**
T2	Tumor greater than 2 cm in greatest dimension or Tumor any size with two or mor high-risk features*
T3	Tumor with invasion of maxilla, mandible, orbit, or temporal bone
T4	Tumor with invasion of skeleton (axial or appendicular) or perineural invasion of skull base

*Excludes cSCC of the eyelid

** High-risk features for the primary tumor (T) staging

Depth/invasion	> 2 mm thickness
	Clark level ≥ IV
	Perineural invasion
Anatomic	Primary site ear
location	Primary site non-hair-bearing lip
Differentiation	Poorly differentiated or undifferentiated

Regional Lymph Nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension; or in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension; or in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
N3	Metastasis in a lymph node, more than 6 cm in greatest dimension

Distant Metastasis (M)

M0	No distant metastases
M1	Distant metastases

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging Classification for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC) and Other Cutaneous Carcinomas (7th ed., 2010)

Anatomic Stage/Prognostic Groups

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T Any	N3	M0
	T4	N Any	M0
	T Any	N Any	M1

Histologic Grade (G)

GX	Grade cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated

Recommandation de pratique clinique pour la prise en charge des CEC 2009

Élaborée sous l'égide de la Société française de dermatologie, elle propose une classification prenant en compte cinq critères cliniques et cinq critères histologiques de mauvais pronostic identifiés dans la littérature.

Facteurs pronostiques cliniques

- Récidive locale
- Adhérence au plan profond
- Signes neurologiques d'envahissement (facial, trijumeau)
- Immunodépression
- Diamètre≥10 mm (zone à risque(a)) ou≥20 mm (zone à moindre risque)
- (a) Zones à risque : zones périorificielles (lèvre, oreille externe) ; zones non insolées (génitales, plante des pieds) ; radiodermite, cicatrice de brûlure, ulcères chroniques.

Critères histologiques de mauvais pronostic :

- Invasion périnerveuse
- Degré de différenciation cellulaire moyen à non différencié
- Desmoplastique>mucoépidermoïde>acantholytique
- Niveau de Clark≥4
- Épaisseur>3 mm

À partir de ces critères sont distingués deux groupes de CEC :

Le groupe 1 des CEC ne présentant aucun de ces critères est considéré « à faible risque de récidives et/ou de métastases » et pourrait être le T1 d'une future classification TNM.

Le groupe 2, « à risque de récidive et/ou de métastases », des CEC présentant au moins un critère dit « de mauvais pronostic » a le défaut d'être très hétérogène ; le risque encouru variant en fonction de la valeur du paramètre étudié (taille de la tumeur, épaisseur tumorale, niveau d'invasion, degré de différenciation…) et de la cumulation possible de plusieurs critères demande donc a être évalué au cas par cas.

G- Bilan d'extension

Les ganglions lymphatiques représentent le site métastatique le plus fréquent du carcinome épidermoide cutané.

Tous les patients avec un CE invasif devraient subir une palpation des ganglions lymphatiques régionaux avec un examen complet de la peau au moment du diagnostic et lors du suivi.

En présence d'un ganglion lymphatique palpable, il faut compléter par cytoponction ou exérese chirurgicale

Les facteurs qui conduisent souvent à un examen radiologique de maladie ganglionnaire chez les patients atteints CSC comprennent :

- Les tumeurs de plus de 2 cm
- Les tumeurs situé près des principaux nerfs de la tête ou du cou
- Métastases en transit
- Les tumeurs envahissant les structures profondes (muscles, os, cartilage)
- symptômes évocateurs d' atteinte extra cutanée
- Critères de mauvais pronostic

La tomodensitométrie (TDM) est souvent utilisée pour l'évaluation de l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.

TDM et IRM sont également utiles pour évaluer l'extension tumorale pour la planification de la stratégie opératoire, le Pet scan a l'avantage d'évaluer les tumeur dans les zones de nécrose ,fibrose, cicatrices liées à la RTE

Les poumons, le foie, le cerveau et les os sont les sites les plus fréquents pour les métastases à distance du carcinome épidermoide.

la TDM, PET, et la TEP-TDM sont utilisés pour l'imagerie du corps entier pour l'évaluation des métastases à distance. L'efficacité comparative de ces études pour la détection des métastases à distance n'a pas été évaluée.

H- Moyens et indications de traitement des carcinomes épidermoides cutanés

1- Chirurgie des carcinomes épidermoïdes cutanés

La chirurgie est unanimement reconnue comme étant le traitement de choix . Elle est la seule à permettre le contrôle histologique des marges d'exérèse et l'évaluation des critères histopronostiques

a- Principes à respecter

L'évaluation clinique de la tumeur : ses mensurations, ses limites, son degré d'infiltration, l'état des aires ganglionnaires sont indispensables à la définition de l'acte opératoire.

Le diagnostic du CEC étant histologique, une biopsie préalable est indispensable lorsque le diagnostic clinique est incertain, lorsque le traitement proposé n'est pas chirurgical et quand le geste chirurgical prévu nécessite une reconstruction importante.

Les marges latérales d'exérèse « de sécurité » classiques indiquant qu'une marge latérale de 4 mm suffit à éradiquer 95 % des CEC de moins de 2 cm de diamètre, tandis qu'une marge supérieure à 6 mm est nécessaire pour obtenir le même résultat pour les tumeurs de diamètre supérieur à 2 cm [3-4]. Dans les recommandations actuelles, prenant en compte d'autres facteurs de risque que la taille de la tumeur, les marges latérales standardisées préconisées sont de 4 à 6 mm pour les tumeurs du groupe 1, à faible risque et une marge élargie, supérieure ou égale à 6 mm, voire 10 mm ou plus, pour les tumeurs du groupe 2, en particulier lorsqu'il existe plusieurs facteurs de risque d'extension infraclinique [3]

b- Contrôle des marges

Le contrôle histologique classique peut être extemporané ou retardé, sur coupes fixées. L'examen extemporané a une bonne valeur s'il est orienté par le chirurgien, mais ne permet l'examen que d'un faible pourcentage des marges.

La chirurgie micrographique de Mohs (CMM) , associe l'exérèse à un contrôle histologique de 100 % des berges péritumorales, soit extemporané (Mohs), soit différé (slow Mohs)

Ces méthodes ont comme avantages l'économie de tissu sain (ajustement de la perte de substance à l'extension infraclinique) et la certitude d'une exérèse complète. Les inconvénients sont la durée et le coût de la procédure, mobilisant chirurgien et anatomopathologiste. Il n'existe pas d'étude prospective contrôlée comparant méthode classique

et micrographique, mais cette dernière obtient les meilleurs taux de guérison de CEC à haut risque, dans les séries rapportées. [4-6].

c- Curage ganglionnaire systématique

Il n'est pas recommandé mais l'atteinte régionale est à rechercher systématiquement en préopératoire d'un CEC. Une suspicion clinique impose un examen échographique et/ou tomodensitométrique

2- Radiothérapie

La radiothérapie : est une technique qui donne de bons résultats en termes de contrôle local dans de nombreuses formes cliniques et histologiques de CEC.

Le taux de guérison est estimé à 92,7 % à cinq ans et à et 78,6 % à 15 ans.

L'utilisation de la radiothérapie impose une confirmation histologique préalable du diagnostic.

La radiothérapie peut faire appel aux rayons X de basse énergie, à la curiethérapie ou à la l'électron-thérapie haute énergie.

L'indication de la radiothérapie doit être posée avec précaution et adaptée selon : l'âge, l'autonomie, l'éloignement géographique du patient, la localisation et la taille du carcinome, la disponibilité et la spécificité du plateau technique du service de radiothérapie.

La radiothérapie peut être proposée (en réunion de concertation pluridisciplinaire), en première intention, quand la chirurgie est impossible (contre-indication, refus du patient).

Dans ce cadre, les indications les plus fréquentes sont : [4-7]

Les CEC primitifs posant des problèmes particuliers à la chirurgie conventionnelle, des CEC de mauvais pronostique : CE récidivants ou d'évolution avancée, pour lesquels le traitement chirurgical peut être associé à la radiothérapie pour améliorer le contrôle tumoral.

La radiothérapie adjuvante est indiquée dans les cas suivants : exérèse microscopiquement incomplète sans possibilité de reprise chirurgicale et CE avec engainement péri-nerveux extensif.

La radiothérapie est contre-indiquée, en cas de syndromes génétiques prédisposant aux cancers cutanés du type Xeroderma pigmentosum.

Les effets secondaires aigus à type d'épidermite surviennent 2 à 3 semaines après le début des séances et sont réversibles en quelques jours ou quelques semaines.

Les effets secondaires tardifs surviennent après plusieurs mois ou années et sont irréversibles : atrophie cutanée associant perte de la pilosité et des sécrétions sudorales et sébacées, dyschromie (hypo ou hyperpigmentation), télangiectasies, sclérose dermique et hypodermique.

La radiothérapie expose au risque d'un second carcinome sur la zone irradiée et elle est contre- indiquée, sauf cas exceptionnels, dans les génodermatoses qui prédisposent aux cancers cutanés.

Les facteurs qui influencent les résultats cosmétiques sont : le type de RT, le volume et la surface traitée, la localisation, le degré de destruction tissulaire par la tumeur, la susceptibilité individuelle, la dose par séance et l'étalement. Les zones planes de la face (front, tempes), le dos, et les zones peu vascularisées évoluent plus souvent vers des complications ainsi que les zones cartilagineuses.

3- Traitement des métastases

Les métastases locales (en transit) relèvent d'une exérèse chirurgicale si le nombre, la taille, l'extension et la localisation des lésions sont compatibles avec l'obtention de marges cliniques saines.

Toute adénomégalie suspecte, clinique ou décelée par les techniques d'imagerie, doit être contrôlée histologiquement par une biopsie chirurgicale.

Le traitement curatif d'une métastase ganglionnaire est le curage ganglionnaire complet

Une irradiation adjuvante est une option à discuter en fonction compte-rendu anatomopathologique du curage. Si l'envahissement est important et/ou si le curage réalisé semble incomplet ou douteux, une radiothérapie adjuvante sur le relais ganglionnaire est indiquée.

4- La chimiothérapie systémique des CEC

La chimiothérapie n'a qu'une place limitée, réduite aux échecs de la chirurgie et de la radiothérapie, liée à la mise en oeuvre inadéquate ou trop tardive de ces traitements.

Les molécules réputées actives sont les platines, la bléomycine, le 5-FU, le méthotrexate et l'adriamycine

La littérature sur ce sujet est très pauvre, réduite à quelques séries de petite taille et à des cas isolés

On peut distinguer plusieurs modalités de chimiothérapie : [4-7]

Chimioréduction pré-opératoire (néo adjuvante) a pu être utilisée dans des tumeurs très volumineuses dans l'espoir de les rendre accessibles à la chirurgie. La plupart des essais n'ayant montré aucune amélioration du contrôle tumoral ni de la survie, ce mode de traitement est très peu usité.

La thermochimiothérapie sur membre isolé a été proposée en traitement néo adjuvant ou à la place de la chimiothérapie systémique palliative dans les carcinomes des membres évolués. Les produits utilisés sont le melphalan mais aussi la doxorubicine seule ou associée au cisplatine. Cette méthode, assez lourde sur le plan technique, réservée à des équipes entraînées, comporte des risques régionaux non négligeables (lymphoedème, phlébite) et parfois graves (dissection artérielle, nécrose cutanée étendue, surinfection). L'adjonction de TNF-α et d'IFN-γ au melphalan a spectaculairement amélioré les taux de réponse, permettant un contrôle local et évitant l'amputation , mais sans amélioration de la survie globale.

Chimiothérapie et chimioradiothérapie palliatives sont réservées aux formes inopérables d'emblée et aux formes métastatiques, à condition que l'état général souvent très compromis des patients le permette.

Les taux de réponse les plus élevés (de l'ordre de 80 %) sont obtenus par des traitements combinés comme l'association cisplatine (J1, 100 mg/m²), 5-fluoro-uracil (J1 à J5, 650 mg/m²/j), bléomycine (J1 à J5, 16 mg/m²/j).

Des résultats comparables ont été obtenus par l'addition au cisplatine ou au carboplatine de taxanes de gemcitabine ou d'ifosfamide. Les rémissions complètes sont rares et souvent transitoires. Aucune étude n'a démontré l'augmentation de survie par une poly chimiothérapie comparativement au cisplatine seul.

Plusieurs essais et méta-analyses de traitements combinés de chimio-radiothérapie palliative portant sur des CE muqueux de la tête et du cou ont montré un avantage, en terme de survie, par rapport à la radiothérapie seule mais au prix d'une majoration des toxicités (muqueuse, neurologique, digestive, médullaire, rénale). Les molécules utilisées étaient : cisplatine seul, 5 FU/cisplatine, 5FU/carboplatine, paclitaxel/carboplatine

Le cetuximab, anticorps monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR), pourrait représenter une option intéressante, en particulier pour les sujets chez lesquels une chimiothérapie n'est pas nvisageable, mais sa place dans le traitement demande encore à être précisée

5- Autres

Les autres techniques sont réservées aux formes superficielles.

Le curetage-électrocoagulation, la cryochirurgie ne sont plus recommandées dans cette indication même pour les carcinomes épidermoïdes de petite taille (moins de 1 cm).

Les traitements topiques par imiquimod (Aldara®), 5-fluoro-uracile (Efudix®), sont réservés aux kératoses actiniques multiples afin d'éviter la survenue d'un carcinome et pour les maladies de Bowen dont l'exérèse chirurgicale est difficile (pour Efudix® seulement).

La photothérapie dynamique qui utilise un agent topique photosensibilisant et une irradiation par une lampe à longueur d'onde adaptée est aussi utile pour le traitement de kératoses actiniques multiples et de maladie de Bowen.

I- Prévention CEC

Prévention primaire

L'exposition solaire pendant l'enfance et l'adolescence joue un rôle important dans l'apparition d'un CEC, ce qui incite à promouvoir la photoprotection à ces âges de la vie.

Les programmes de prévention s'adressant aux scolaires et aux adolescents doivent insister plus sur les dommages causés à la peau que sur le risque de cancer.

L'information et les conseils de prudence vis-à-vis du soleil doivent être renouvelés pendant toute la vie, en particulier chez des sujets à risque (phototype clair, exposition solaire professionnelle ou récréative):

- prudence vis-à-vis du soleil en milieu de journée (60 % la dose d'ultraviolets (UV) est reçue entre 12 et 16 heures) ;
- privilégier la protection vestimentaire et comportementale
- utiliser les produits de protection solaire comme dernière ligne de protection (indice UVB supérieur à 15, étendu le plus possible dans le spectre des UVA) et surtout pas comme un prétexte à augmenter la durée d'exposition ;

- limiter l'utilisation des lampes à bronzer.

Prévention secondaire

Le dépistage systématique dans la population générale n'a pas fait la preuve de la réduction de la morbidité ou de la mortalité. En revanche, les patients qui ont eu un CEC forment un groupe à haut risque d'avoir un autre CEC et 52 % d'entre eux auront un autre cancer cutané dans les 5 ans qui suivent le diagnostic.

Il a été montré en Australie que la promotion d'une protection solaire stricte, chez ces sujets,réduit l'apparition des KA et le risque de nouveaux CEC.

La surveillance de ces sujets à risque est recommandée pendant au moins 5 ans.

IV- Carcinome Basocellulaire

A- Introduction

Le carcinome basocellulaire est une tumeur épithéliale développée aux dépens du tissu épidermique, survenant le plus souvent de novo, localisée uniquement à la peau, jamais sur les muqueuses, et de malignité locale.

Son principal facteur de risque est l'exposition solaire, en particulier lorsqu'elle est forte et intermittente, responsable de phototraumatismes.

La topographie du CBC est essentiellement cervico-faciale puisque 2/3 siègent dans cette zone.

Les formes cliniques les plus fréquentes sont le CBC nodulaire, le CBC superficiel et le CBC sclérodermiforme.

L'examen histologique des CBC reste indispensable dans l'immense majorité des cas.

La chirurgie reste le traitement de référence ; les autres traitements doivent se discuter en seconde intention. Une surveillance clinique doit être proposée au malade, après le traitement, en raison du risque de récidive des CBC. Une consultation, au minimum 1 fois par an, pendant au moins 5 ans et au mieux à vie est préconisée.

B- Facteurs de risque CBC

1- Facteurs de risque intrinsèques

La pâleur de la peau, les yeux clairs, les cheveux clairs ou roux, l'existence d'éphélides, la présence de quatre nævus ou plus d'une taille supérieure à 5 mm et disposés sur le dos, la propension aux phototraumatismes plutôt qu'au bronzage sont des facteurs de risque individuels.

Anomalies génétiques :

les CBC peuvent être familiaux et liés à des anomalies génétiques germinales, entraînant des tableaux plus ou moins complexes tels que le xeroderma pigmentosum par déficit des de réparation des lésions d'ADN UV-induites ou la naevomatose basocellulaire par mutation germinale du gène patched

l'immunodépression:

Elle a été étudiée essentiellement au cours des greffes rénales. L' incidence globale des carcinomes basocellulaires 10 fois supérieure dans la population greffée par rapport à la population générale . L'incidence augmentait avec la durée de survie post-greffe.

2- Facteurs de risque environnementaux

Phototraumatismes

Il existe une association entre la survenue de coups de soleil douloureux, bulleux et fréquents, en particulier s'ils sont survenus dans l'enfance, et le risque de développer un CBC. Le risque relatif de CBC est de 2,5 à 6 en fonction du nombre de phototraumatismes et de l'âge de leur survenue.

Exposition solaire

C'est l'exposition solaire forte et intermittente (essentiellement de loisir) qui constitue un facteur de risque, et non pas l'exposition solaire cumulée à long terme. Néanmoins, certaines localisations fréquentes des CBC telles que le canthus interne ne correspondent pas aux zones les plus exposées.

3- Autres facteurs de risque

La puvathérapie, les radiations ionisantes, les goudrons et l'arsenic sont les principaux autres facteurs de risque. Le rôle du tabac est controversé.

C- Aspects cliniques et histologiques CBC

Localisation :

La localisation typique du CBC se situe sur les zones exposées au soleil : la tête et le cou (80 % des cas) et en particulier le nez , le tronc (15 % des cas) puis les membres supérieurs et inférieurs.

D'autres localisations moins habituelles ont été rapportées : aisselles, thorax, région génitale et péri-anale, paumes et plante. Il ne siège jamais sur les muqueuses.



Aspect clinique typique

Le plus caractéristique des CBC est probablement l'ulcus rodens. Il débute par une papule rosée de consistance ferme qui va s'étaler en une petite plaque dont le centre se déprime, puis s'ulcère.

L'examen clinique montre dès ce stade un aspect caractéristique des bords : ceux–ci sont marqués par la juxtaposition de petites papules fermes, translucides grises , lisses, plus ou moins individualisées, de 1 à 2 mm, « les perles . Il n'y a pas d'adénopathie satellite.



CBC à type d'ulcus rodens nasal

Aspect histologique typique CBC :

Les CBC ont des caractères cytologiques et architecturaux assez typiques. Les cellules tumorales ont un aspect uniforme avec un noyau d'assez grande taille très basophile. Le cytoplasme est réduit et basophile.

Il n'existe habituellement pas d'atypie cellulaire. Le CBC forme des masses dermiques de taille et formes variées, à limites nettes, entourées et limitées par une couche de cellules tumorales périphériques disposées en palissade. Les masses tumorales semblent connectées à l'épiderme, qui peut être ulcéré, ou aux annexes épidermiques. Le derme entourant la tumeur comporte souvent une prolifération fibrocytaire et une dégénérescence mucineuse du tissu conjonctif.

Différentes formes cliniques et histologiques CBC :

Selon les recommandations de l'ANAES, publiées en mars 2004, les CBC ont été classés en trois sous-types cliniques et en quatre sous-types histologiques :

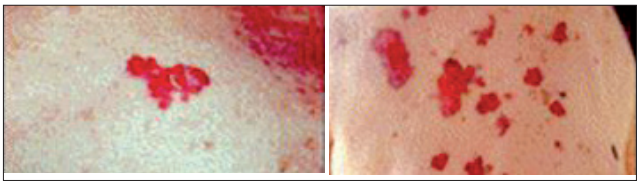
*** Sous-types cliniques :**

Le CBC nodulaire se présente comme une papule ou nodule lisse, translucide, grisâtre et télangiectasique constituant la lésion élémentaire ou perle . La lésion croît progressivement et atteint une taille variable avec une périphérie faite de succession de perles. La forme dite « à bordure perlée » ou « plan cicatriciel » constitue une variété de CBC avec extension centrifuge.



CBC nodulaire

Le CBC superficiel est une plaque rouge plane, bien limitée, à extension très lentement centrifuge . Elle est parfois recouverte de petites squames ou de croûtes. Les perles caractéristiques ne sont, en règle, pas visibles à l'œil nu. Le CBC superficiel peut être multiple d'emblée,Il prédomine en zone de peau couverte.



Le CBC sclérodermiforme est une plaque dure,brillante, mal limitée et déprimée, souvent difficile à voir en l'absence d'ulcération et qui ressemble à une cicatrice blanche. Elle évolue lentement de façon centrifuge. Les limites de la tumeur sont très difficiles à préciser.

Il existe des formes cliniques rares :

- la formes exophytique et géante
- la forme angiomateuse

- le pore géant (orifice de 2 à 10 mm apparaissant le plus souvent sur le visage et simulant un comédon)
- la forme lipomateuse (très rare),
- la forme hyperkératosique (souvent aux membres inférieurs)
- le CBC à différenciation sébacée (syndrome de Muir et Torre).
- CBC peut se localiser au lit de l'ongle avec un aspect de pachyonychie.

Sous types histologiques :

- Le CBC nodulaire est défini par la présence, dans le derme, d'un ou de plusieurs massifs de lobules larges et bien circonscrits, constitués de cellules basaloïdes dont les noyaux sont agencés en palissade en périphérie.
- Le CBC superficiel est défini par la présence d'un nid tumoral appendu à l'épiderme et/ou aux follicules pileux. Ce foyer tumoral est constitué de cellules basaloïdes dont les noyaux sont agencés en palissade en périphérie.

Le terme de CBC infiltrant est limité aux CBC trabéculaires ou micronodulaires.

Dans les CBC sclérodermiformes, les foyers tumoraux sont des cordons effilés. Le stroma tumoral est très scléreux.

Ces différents sous-types histologiques peuvent s'associer. Le sous-type de la composante de plus mauvais pronostic

Des formes histologiques particulières sont aussi individualisées :

Le CBC métatypique est défini comme un CBC comportant une différenciation malpighienne carcinomateuse.

Le CBC mixte : il est défini par l'association d'un CBC et d'un carcinome épidermoïde, chaque composante étant clairement identifiable.

D- Evolution et facteurs pronostiques des CBC

Évolution :

Les CBC ne métastasent qu'exceptionnellement ; le pourcentage de métastases est estimé à 0,002 % des tumeurs. La plupart des cas décrits sont survenus au cours des CBC très récidivants. Les métastases ganglionnaires sont les plus fréquentes. En revanche, en l'absence de traitement l'extension locale est la règle : Les CBC peuvent envahir et détruire les structures sous-jacentes cartilagineuses, osseuses ou viscérales, et entraîner le décès du malade. Ce type de situation clinique s'observe essentiellement dans les formes longtemps négligées par les malades

Facteurs pronostiques

Le critère objectif de l'évaluation du pronostic est le risque de récidive. Il doit être complété par l'évaluation du risque d'envahissement local et de la difficulté de prise en charge thérapeutique. Selon les recommandations de l'ANAES, le risque de récidive est déterminé par des éléments cliniques et histologiques :

Localisation :

- une zone à bas risque de récidive : tronc et membres
- une zone à risque intermédiaire de récidive : front, joue, menton, cuir chevelu et cou
- une zone à haut risque de récidive : nez et zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique

Taille :

La taille (le plus grand diamètre de la tumeur) à partir de laquelle le risque de récidive peut être considéré comme augmenté varie en fonction de la topographie :

- supérieure à 1 cm pour les zones à haut risque de récidive
- supérieure à 2 cm pour les zones à bas risque et à risque intermédiaire de récidive

Facteurs histologiques

Les facteurs histologiques de mauvais pronostic sont les formes agressives définies comme les sous-types sclérodermiformes et infiltrants et les formes métatypiques. En cas d'association, le pronostic global dépend de la composante de plus mauvais pronostic.

Trois groupes pronostiques ont été individualisés

Carcinomes basocellulaires de mauvais pronostic

Les formes cliniques sclérodermiformes ou mal limitées et les formes histologiques agressives les formes récidivées (à l'exception du CBC superficiel)

Les CBC nodulaires de la zone à haut risque de récidive et de taille supérieure à 1 cm.

Carcinomes basocellulaires de bon pronostic

Tous les CBC superficiels primaires

Les CBC nodulaires primaires, bien limités, de moins de 1 cm sur les zones à risque moyen de récidive et de moins de 2 cm sur les zones à bas risque de récidive.

Carcinomes basocellulaires de pronostic intermédiaire

- Les CBC superficiels récidivés
- Les CBC nodulaires <1 cm sur la zone à haut risque de récidive, >1 cm sur la zone à risque intermédiaire de récidive et >2 cm sur la zone à bas risque de récidive.

E- Traitement

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement des CBC repose sur un critère principal : le taux de récidive

Les buts à atteindre lors du traitement sont les suivants : efficacité carcinologique, résultat esthétique acceptable, désagrément minimum pour le malade, enfin coût minimal.

L'âge à lui seul ne doit pas dispenser d'un traitement carcinologique, mais dans certaines situations l'abstention thérapeutique peut être discutée, par exemple les CBC superficiels du tronc chez les malades polypathologiques très âgés [8] .

Chirurgie (hors chirurgie micrographique de Mohs)

La chirurgie reste le traitement référentiel des CBC . Les marges cliniques d'exérèses dépendent des facteurs pronostiques du CBC [9-10] :

- pour les CBC de bon pronostic : marge clinique latérale de 3 à 4 mm pour les CBC de pronostic intermédiaire : marge clinique latérale stricte de 4 mm au minimum
- pour le CBC de mauvais pronostic : les marges cliniques latérales pourront varier de 5 mm pour les tumeurs bien limitées, à 10 mm ou plus pour certains CBC récidivés et pour certains CBC sclérodermiformes.

Dans tous les cas, les marges profondes sont situées dans le tissu graisseux sous-cutané

Chirurgie micrographique de Mohs (CMM)

Les auteurs anglo-saxons préconisent cette technique dans les indications suivantes :

- localisation : œil, oreille, lèvre, nez et sillon nasolabial
- sous-type histologique : sclérodermiforme, infiltrant, micronodulaire ;
- CBC récidivant
- taille > 2 cm, en particulier aux sites à haut risque

Situations particulières comme l'infiltration périneurale

La CMM est la technique pour laquelle les taux de récidive les plus faibles ont été rapportés, notamment dans le cas des CBC de mauvais pronostic

Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement très utilisé mais il est confronté au même problème d'identification des marges que les autres techniques de destruction tumorale

La radiothérapie n'est recommandée comme traitement de première intention que si l'exérèse chirurgicale ne peut pas être réalisée.

Les contre-indications principales de la radiothérapie sont

- les sujets de moins de 60 ans,
- les CBC sclérodermiformes,
- les syndromes génétiques prédisposant aux cancers cutanés (naevomatose basocellulaire, xeroderma pigmentosum)
- certaines localisations comme les mains, les oreilles, les pieds et les organes génitaux.

Les indications les plus courantes de la radiothérapie sont essentiellement : les CBC avec exérèse incomplète, les CBC récidivés, les CBC nodulaires d'une taille inférieure à 2 cm de l'extrémité céphalique et les CBC avec envahissement osseux ou cartilagineux [7-9]

Les marges de sécurité sont les mêmes que celles qui sont préconisées en chirurgie.

Cryochirurgie

Le principe de la cryochirurgie est de détruire les tumeurs par le froid en entraînant une cristallisation de l'eau tissulaire complétée de thromboses vasculaires[8-9].

Elle est idéale chez les personnes âgées qui ont des contre-indications à la chirurgie classique ou à l'anesthésie générale. La confirmation du diagnostic par une biopsie préalable est obligatoire. La cryochirurgie donne des résultats satisfaisants en terme de récidive si elle est réalisée dans des

conditions optimales après sélection rigoureuse des indications.

La cryochirurgie est une alternative à la chirurgie lorsque celle-ci ne peut pas être réalisée pour :

- les CBC superficiels localisés sur une zone de faible risque de récidive ;
- les CBC nodulaires bien limités d'une taille inférieure à 1 cm quelle que soit la localisation

Curetage-électrocoagulation

Il s'agit d'une association d'un curetage du CBC suivi d'une électrocoagulation réalisée sur plusieurs passages successifs (au minimum 4).

Il pour des indications appropriées (zone à faible risque de récidive pour les CBC nodulaires de moins de 2 cm et les CBC superficiels), son efficacité est acceptable. Néanmoins son utilisation n'est pas recommandée quand les thérapeutiques conventionnelles sont réalisables.

Photothérapie dynamique

La photothérapie dynamique est une technique relativement récente, consistant en des séances de photothérapie localisée utilisant une lumière à longueur d'onde de 630 nm sur des CBC préalablement traités avec un agent photosensibilisant .

Elle est indiquée pour les CBC superficiels non récidivants situés sur le tronc, les membres ou le cou.

Imiquimod

Commercialisée initialement pour traiter les condylomes acuminés, l'imiquimod (Aldara® crème), molécule immunomodulatrice, est indiquée dans le traitement des CBC superficiels.

F- Surveillance des patients

Une surveillance clinique doit être proposée au malade en raison du risque de récidive des CBC. Il existe également une augmentation du risque de nouveau CBC (33 à 70 % à 3 ans), de carcinomes épidermoïdes et de mélanome (incidence multipliée par 2).

Une consultation, au minimum une fois par an, pendant au moins cinq ans et au mieux à vie est préconisée de ce fait. Elle pourra être plus rapprochée en cas de facteurs de risque de récidive. Il est également souhaitable de motiver et d'éduquer le malade à l'auto-examen cutané.

Références

1- Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques :carcinomes cutanés, Annales de Dermatologie et de Vénéréologie,Vol 132, N° SUP10 - octobre 2005 pp. 127-131
2- B.Dreno,Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes,EMC ,Volume 136, numéro S6 (octobre 2009), pages 247-251
3- Pr Jean-Jacques BONERANDI , Carcinome épidermoïde cutané : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique Mai 2009
4- J. Bonerandi, S. Monestier. Carcinome épidermoïde (spinocellulaire) et ses précurseurs. EMC (Elsevier Masson SAS), Dermatologie, 98-625-A-10, 2011
5- Dubina M., Goldenberg G. Viral-associated non melanoma skin cancers : a review Am. J. Dermatopathol. 2009; 31 : 561-573
6- Adeline Perrinaud, carcinome épidermoide La Presse Médicale,Volume 37, Issue 10, October 2008, Pages 1485-1489
7- Siham lourari and Carle paul,Traitements non chirurgicaux des carcinomes cutanés et de leurs précurseurs, La Presse Médicale ,Volume 40, Issues 7-8, July-August 2011, Pages 690-696
8- Alwalid Nseir, Eric Estève, Carcinome basocellulaire ,Cancers cutanés La Presse Médicale,Volume 37, 10, October 2008, Pages 1466-1473.
9- Recommandations pour la pratique clinique (Anaes 2004), Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, Vol 131, N° 6-7-C2 - juillet 2004 p. 680-756.
10- Vanessa Smith and ShernazWalton ,Treatment of Facial Basal Cell Carcinoma: A Review, Journal of Skin Cancer, Volume 2011, Article ID 380371

Les mélanomes malins

R. Belbaraka, A. El Omrani, M. Khouchani, A. Tahri
Service d'Oncologie Radiothérapie
CHU Mohammed VI – Marrakech

Introduction

Le mélanome représente 1 à 3 % de l'ensemble des cancers. Il se développe à partir des cellules de la crête neurale. A l'état normal, les mélanocytes sont situés dans la couche basale de l'épiderme ou sont groupés pour former des naevi pigmentaires intra-épidermiques et/ou dermiques. Le mélanome se développe soit à partir d'un naevus pigmentaire préexistant (20 à 50 % des cas), soit survient de novo.

Il s'agit de la tumeur cutanée la plus fréquente, mais également la plus sévère, c'est la première cause de décès par tumeur cutanée.

Son incidence est en constante augmentation.

Malgré la multiplicité des formes anatomo-clinique, un diagnostic précoce est possible et souhaitable et doit être suspecté devant toute lésion pigmentée. C'est en effet, à ce stade de début que la guérison peut être obtenue grâce au traitement chirurgical. Tout l'effort est donc actuellement centré sur la prévention.

Au stade de métastases viscérales, le pronostic est péjoratif et la survie à 5 ans est inférieure à 5%.

La prise en charge thérapeutique des stades précoces est bien codifiée, se basant sur la conférence de consensus de 2005.

Le traitement des stades métastatiques a connu de nombreux progrès ces deux dernières années avec le développement de la thérapie ciblée, permettant d'établir de nouveaux standards thérapeutiques.

I- Epidémiologie – Facteurs de risque

A- Incidence et mortalité

De grandes différences d'incidence sont observées en fonction de la latitude (exposition au soleil) et des caractéristiques ethniques des populations. L'incidence du mélanome cutané se situe dans la plupart des pays à population blanche entre 3 et 10 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. Elle est la plus forte en Australie, où elle atteint 40 / 100 000 ; très faible chez la race Noire ou Jaune et Rare au Maroc.

L'incidence est en augmentation, elle double tous les dix ans environ.

La mortalité augmente également, mais dans des proportions moindres (1.2 à 1.5 pour 100 000 en France, 5/100 000 en Australie) ; ce qui peut être attribué à un diagnostic plus précoce.

Le mélanome est une tumeur qui affecte tous les âges. Il est exceptionnel chez l'enfant. La médiane d'âge est entre 40-50 ans, sans prédilection de sexe.

B- Facteurs de risque

Les facteurs de risque connus sont constitutionnels et externes : ils interagissent.

1- Rôle de l'environnement : exposition solaire

De nombreuses études épidémiologiques attribuent un rôle majeur aux expositions intermittentes et intenses et aux brûlures solaires reçues dans l'enfance. Ces modalités d'exposition à risque concernent principalement le mélanome superficiel extensif.

Les mélanomes des paumes, des plantes et des muqueuses ne sont pas directement liés aux expositions solaires.

2- Prédisposition familiale : facteurs génétiques

« Mélanome familial » : Environ 5-10 % des mélanomes surviennent dans un contexte familial, défini par 2 personnes au moins, apparentées au premier degré, atteintes de mélanome. Les études génétiques ont permis d'identifier plusieurs gènes de prédisposition au mélanome : les gènes CDKN2A / ARF qui sont situés au locus 9p2l et le gène CDK4. Le gène CDKN2A, aussi appelé p16 est muté (il s'agit le plus souvent de délétions) dans 10 à 20% des familles à cas multiples de mélanome. Les mutations de CDK4 sont beaucoup moins fréquentes. CDK4 et CDKN2A codent pour des protéines (cyclin-dependent-kinases) intervenant dans le contrôle du cycle cellulaire.

Xeroderma pigmentosum : Cette affection rare à transmission autosomique récessive est caractérisée par un déficit de réparation de l'ADN après irradiation

aux UV. La mutation en cause peut affecter l'une des nombreuses enzymes de la réparation (mécanisme d'excision resynthèse de l'ADN). Les malades ont une photosensibilité accrue dès le jeune âge avec une peau sèche et recouverte de taches pigmentées et de kératoses actiniques. Ils développent précocement non seulement de nombreux carcinomes cutanés mais aussi des mélanomes.

3- D'autres facteurs de risque sont également impliqués

- Les antécédents de mélanome (risque de second mélanome 5 à 8 %).
- La couleur claire de la peau et des cheveux (roux avec des éphélides, blond vénitien)
- Un nombre élevé de nævus ;
- Le « syndrome du nævus atypique » ;
- Les antécédents d'expositions solaires intenses, avec coups de soleil.

4- Lésions précancéreuses

La majorité des mélanomes naissent de novo, sur peau apparemment saine sans précurseur. Le risque de transformation maligne des petits nævus « communs » est très faible.

Les nævus congénitaux de grande taille (plus de 20cm) ont un risque de transformation plus élevé. Ils sont exceptionnels.

II- Diagnostic positif

Le diagnostic du mélanome est clinique affirmé par l'examen anatomopathologique.

A- Diagnostic clinique

Il repose sur l'analyse morphologique d'une lésion cutanée habituellement pigmentée et sur l'histoire de cette lésion rapportée par le malade, selon les règles de l'ABCDaire.

Un mélanome se présente habituellement sous forme d'une lésion :

- Asymétrique,
- A bords irréguliers.
- La couleur est inhomogène (brun, noir, zones décolorées blanches ou inflammatoires rouges ou cicatricielles bleutées).
- Diamètre de la lésion supérieur à 6 mm
- Une lésion d'évolution récente documentée (extension en taille, en forme, en couleur, en relief).

Toute lésion suspecte de mélanome doit être excisée en vue d'un examen histopathologique. La biopsie-exérèse doit être complète, emportant la tumeur dans son entier et ses berges, et bien orientée.

B- Diagnostic histologique

L'examen histologique permet :

- d'affirmer la nature mélanocytaire de la tumeur : l'utilisation de marqueurs phénotypiques (protéine S100, anticorps monoclonal HMB45) peuvent être utiles dans les mélanomes peu différenciés.
- d'affirmer la malignité de la tumeur,
- d'évaluer le niveau d'invasion de la tumeur en profondeur dans le derme (niveau de Clark)
- de mesurer son épaisseur : indice de Breslow, qui est le principal facteur pronostique.

C- Classification anatomoclinique

La classification anatomoclinique résume les différents profils évolutifs du mélanome en grandes catégories:

- Mélanomes avec phase d'extension horizontale:
  - » mélanome superficiel extensif (SSM) (60 à 70 % des cas), intraépidermique horizontale, puis verticale dermique,
  - » mélanome de Dubreuilh (10 % des cas) siégeant sur les zones photoexposées et principalement le visage chez les sujets de plus de 60 ans qui ont une évolution horizontale pendant des mois et années,
  - » mélanome acral lentigineux (ALM) (2 % des cas) siégeant sur la peau des paumes, des plantes, des bords latéraux des doigts et orteils et sous les ongles,
  - » mélanomes des muqueuses buccales et génitales; Mélanome sans phase d'extension horizontale : mélanome nodulaire d'emblée (NM) (10 à 20 % des cas) d'évolution très rapidement verticale invasive.

À indice de Breslow identique (épaisseur tumorale), toutes ces formes anatomocliniques ont le même pronostic.

III- Bilan d'extension

Le bilan initial comprend

Un examen clinique complet (inspection de la totalité du revêtement cutané et palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital et de nævus atypiques)

Le nombre des examens complémentaires à demander lors du bilan initial a été discuté lors de la dernière conférence de consensus sur le mélanome (2005).

Stade I (< 1 mm ulcéré ou > 2 mm non ulcéré) :

Examen clinique complet, (inspection cutanée et ganglionnaire, à la recherche d'une extension locorégionale, d'un 2ème mélanome, d'un naevus congénital, de navus atypiques)

Stade IIA et IIB (<4 mm ulcéré ou > 4 mm non ulcéré)

Examen clinique (idem)

Echographie de la zone de drainage en option

Autres examens seulement si signes d'appel

Stade IIC et III

Examen clinique idem

Echographie de la zone de drainage en option

Scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral en option

Tomodensitomérie par Emission de Positrons au FDG pour les stades III en option.

IV- Formes cliniques particulières

A- Mélanome des muqueuses : Rare plus fréquent chez la race noire ou jaune, localisé sur les muqueuses buccales, nasales, œsophagiennes, trachéales et vaginales. Le diagnostic est difficile. Le pronostic est plus sombre.

B- Mélanome achromique : 5 % des MN sont achromiques et ressemblent à un botriomycome ou à un mal perforant quand ils siègent à la plante. Le diagnostic souvent tardif assombrit le pronostic.

C- Mélanome de l'enfant : Rare, confusion histologique possible avec le naevus de SPITZ. Survient sur un naevus pigmentaire congénital géant ou sur xeroderma pigmentosum.

D- Mélanome malin révélé par des métastases

La lésion initiale peut passer inaperçue (soit qu'elle a été enlevée sans examen anatomopathologique, soit qu'elle était inaccessible à l'examen, soit qu'elle a régressé spontanément) et ce sont les métastases cutanées (nodules durs) ou ganglionnaires ou viscérales (foie, poumons, cerveau) qui la révèlent.

V- Diagnostic différentiel

Cliniquement il se pose avec :

Les tumeurs bénignes du système pigmentaire (naevus). Différents types de naevus peuvent prêter à confusion : le naevus bleu (avec le mélanome nodulaire), le naevus de Spitz (en particulier chez le sujet jeune), le naevus dysplasique ou encore le naevus de Sutton (naevus entouré d'une plage dépigmentée halo-naevus).

D'autres tumeurs bénignes : la kératose séborrhéique, et le carcinome basocellulaire pigmenté sont les sources de confusion fréquentes. L'angiome thrombosé et l'histiocytofibrome pigmenté sont parfois trompeurs. Dans tous les cas, l'examen anatomopathologique établit le diagnostic.

VI- Evolution, facteurs pronostic

Spontanée, l'évolution peut être marquée par la survenue :

- De métastases en transit (situées entre la tumeur primitive et le I° relais ganglionnaire régional)
- De métastases ganglionnaires régionales
- De métastases à distance: tous les organes peuvent être atteints.

La dissémination a lieu par voie lymphatique ou sanguine.

Le pronostic est fonction des données cliniques et anatomo-pathologiques.

- Au stade de tumeur primitive isolée : les principaux critères pronostiques sont l'épaisseur tumorale mesurée au micromètre oculaire

selon la méthode décrite par Breslow, la présence d'une ulcération et le statut du ganglion sentinelle (si disponible). Le niveau d'invasion de Clark et l'index mitotique sont aussi des facteurs pronostiques, mais moins puissants.

- Au stade de métastases ganglionnaires régionales, le principal facteur pronostic est le nombre des ganglions métastatiques. La survie à 5 ans est estimée à 50% si un seul ganglion est envahi, et est de l'ordre de 15% si 4 ganglions ou plus sont métastatiques.
- Au stade de métastases à distance, le pronostic est fonction du nombre des métastases, de leur taille et de leur topographie (par ordre de sévérité pronostique : métastases cutanées et ganglionnaires, métastases pulmonaires et les autres localisations). A ce stade, la survie moyenne est de 6 mois. Seuls, quelques malades atteints d'une métastase unique opérée, ou « bons répondeurs » au traitement institué (chimiothérapie ou immunothérapie) ont une survie prolongée.

VII- Classification

La classification la plus utilisée est celle de l'AJCC (6 ème édition), qui tient compte de l'épaisseur du mélanome en millimètres, de la présence d'une ulcération à l'histologie, du statut du ganglion sentinelle, du nombre des ganglions métastatiques en cas de métastases ganglionnaires régionales, de la présence éventuelle de métastases en transit, et au stade de dissémination, de la topographie des métastases à distance.

Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 6e édition

Stade IA	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark II ou III, sans ulcération (pT1a), No, Mo
Stade IB	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark IV ou V ou avec ulcération (pT1b), No, Mo Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), No, Mo
Stade IIA	Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), NO, MO Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), NO, MO
Stade IIB	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), NO, MO Tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), NO, MO
Stade IIC	Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), NO, MO
Stade IIIA	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), MO
Stade IIIB	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), MO Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), MO
Stade IIIC	Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), MO Tumeurs avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3)
Stade IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

VIII- Traitement

A- Buts

Au stade localisé : guérir la maladie, éviter les récidives, prolonger la survie

Au stade métastatique : améliorer la qualité de vie, retarder la progression, prolonger la survie.

B- Moyens et indications

La classification en 3 stades évolutifs est utilisée pour cette synthèse des traitements :

- Stade local : tumeur primitive isolée
- Stade régional : métastases ganglionnaires régionales
- Stade de métastases disséminées : toute métastase au delà du premier relais ganglionnaire régional

1. Tumeur primitive isolée

a - Traitement chirurgical

Le seul traitement consensuel pour un mélanome primitif est l'exérèse chirurgicale. Les marges d'exérèse ont été déterminées par la conférence de consensus (2005) :

Les marges d'exérèse doivent être adaptées à l'épaisseur de la tumeur. Aucune marge supérieure à 3cm ne doit être réalisée (Tableau 1) .

Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1cm est recommandée, sauf si cette marge ne peut être réalisée pour des raisons anatomiques ou fonctionnelles.

Tableau 1 - Marges chirurgicales conseillées d'après l'épaisseur tumorale selon Breslow.

Epaisseur selon Breslow	Marges chirurgicales conseillées
intraépidermique	0.5 cm
0 - 1mm	1 cm
1.01mm - 2 mm	1 – 2 cm
2.01mm – 4mm	2 cm
> 4 mm	2- 3 cm

En l'absence d'adénopathie palpable, il n'y a pas lieu de réaliser un curage ganglionnaire prophylactique.

Procédure du ganglion sentinelle : (consensus 2005)

Cette procédure, qui consiste à repérer par lymphoscintigraphie isotopique et colorée le premier relais ganglionnaire du mélanome et à l'analyser histologiquement apporte un élément pronostique important mais son impact sur la survie globale ou la survie sans récidive n'est pas encore connu avec certitude. Il n'a pas encore été prouvé que la découverte de micrométastases doive conduire à un curage ganglionnaire ou à un traitement adjuvant. Cette procédure n'est pas à l'heure actuelle un standard de traitement. Elle peut être réalisée dans les centres entraînés surtout dans le cadre d'essais thérapeutique ou de protocoles d'évaluation pour les mélanomes > 1 mm ou ulcérés.

b - Traitement adjuvant

Le risque évolutif d'un mélanome croît avec l'épaisseur tumorale. L'idée d'un traitement adjuvant destiné à détruire les cellules tumorales résiduelles ou à stimuler les défenses immunitaires du malade contre ces mêmes cellules, a été émise de longue date. De très nombreux essais thérapeutiques ont été réalisés.

La conférence de consensus récente a également abordé la question des traitements adjuvants:

- Si mélanome < 1.5 mm et N0 clinique : pas de traitement adjuvant
- Si > 1.5 mm plusieurs options :
  - » Pas de traitement adjuvant
  - » Interféron-alpha à faible dose (3 MUI trois fois par semaine) pendant 18 mois en l'absence de métastase ganglionnaire

2. Métastases ganglionnaires régionales

a - Traitement chirurgical

Le traitement des métastases ganglionnaires régionales, est le curage ganglionnaire radical. L'intervention chirurgicale a lieu en un temps, si l'examen extemporané de l'adénopathie suspecte est possible et confirme l'envahissement par les cellules de mélanome.

- Pour la région inguinale, il s'agit d'un curage inguino-iliaque.
- Pour les mélanomes du visage, une parotidectomie superficielle peut être nécessaire associée à un curage jugulo-carotidien.

Le compte rendu anatomo-pathologique doit préciser le nombre des ganglions prélevés et examinés, le nombre des ganglions métastatiques et l'existence ou non d'une rupture capsulaire. Les suites opératoires immédiates sont parfois marquées par une lymphorrhée, ou un lymphocèle. Secondairement, un lymphoedème peut survenir (1/3 des cas après curages inguino-iliaques surtout).

b - Traitement adjuvant

Les critères pronostiques à ce stade sont le nombre de ganglions envahis et la présence d'une ulcération histologique de la tumeur primitive. Les pourcentages de survie à 5 ans sont de 50% si un seul ganglion est métastatique et de moins de 20% si plus de 4 ganglions sont atteints.

Comme au stade de tumeur primitive isolée, les chimiothérapies adjuvantes sont inefficaces.

Les traitements par interféron alpha 2A à faible dose n'apportent aucun bénéfice comme l'a montré une étude randomisée du groupe mélanome de l'OMS. Le traitement par interféron alpha 2B selon le protocole de Kirkwood a été approuvé aux Etats Unis et en Europe, après la publication des résultats initiaux. Comme pour les tumeurs primitives isolées, le bénéfice, en termes de durée de vie est controversé.

c. Récidives locales et métastases en transit

Le risque de récidive locale est fonction de l'épaisseur de la tumeur primitive (< 1% pour les tumeurs de moins de 1 mm, environ 10% pour les tumeurs de 4 mm ou plus), et des marges d'exérèse.

Après un bilan qui vérifie l'absence d'extension métastatique régionale ou à distance, le traitement chirurgical doit être envisagé en première intention.

L'exérèse doit être suffisamment large, suivie d'une surveillance sans traitement complémentaire.

Si les métastases en transit sont multiples, plusieurs alternatives sont possibles selon l'âge et l'état général du malade d'une part, la topographie de la tumeur primitive et la rapidité évolutive de la maladie d'autre part.

Pour les mélanomes des membres, la chimiothérapie extra-corporelle de type « membre perfusé isolé » obtient un pourcentage élevé de réponses tumorales (45 à 80%). Ce traitement chirurgical consiste à isoler et à cathétériser les vaisseaux de la racine du membre, puis à les perfuser en circulation extra-corporelle avec une chimiothérapie à fortes doses en hyperthermie. La chimiothérapie la plus utilisée est le melphalan. Un curage ganglionnaire est parfois réalisé dans le même temps opératoire. La méthode a fait l'objet de très nombreuses études pour définir les meilleures modalités techniques. Les complications immédiates concernent un tiers des malades. Elles sont surtout locales, à type d'érythème, d'oedème, de douleurs, rarement de nécrose. Elles sont parfois générales (par relargage de la chimiothérapie à la levée du garrot), à type d'alopécie ou de cytopénie. La mortalité varie de 0,5 à 3%. A moyen terme, des complications articulaires sont observées chez un quart des malades. L'amélioration en termes de durée de vie est difficile à apprécier en l'absence de toute comparaison : elle est incertaine.

Les autres possibilités thérapeutiques locales (électrocoagulation, electrochimiothérapie ou cryothérapie des métastases superficielles, injections intra- ou sous-lésionnelles de chimiothérapie) sont réservées aux échecs des traitements antérieurs et d'utilisation rare. L'amputation reste exceptionnelle, mais peut être indiquée, à titre de confort, dans les volumineuses récidives distales.

En cas d'échec ou d'impossibilité de réaliser ces traitements locaux, le traitement est prescrit par voie générale.

3- Métastases à distance

a- Traitement chirurgical

Pour les métastases isolées ou en petit nombre, l'exérèse chirurgicale doit être envisagée. Quelques malades semblent bénéficier de ces exérèses notamment dans les localisations cutanées, pulmonaires ou cérébrales.

A coté de ces décisions chirurgicales prises après un bilan d'extension approfondi, le traitement chirurgical peut également être utile dans les situations d'urgence, mais dans un but palliatif (occlusion intestinale sur métastases, compression médullaire lente par tassement d'une vertèbre pathologique) afin d'améliorer le confort de vie.

b- Traitements médicaux standard

Les résultats décevants des traitements médicaux administrés par voie générale sont notoires. Les pourcentages des réponses observées (réponses complètes (RC) et réponses partielles (RP)) se situent entre 10 et 25%.

b-1 Chimiothérapie

- **Drogues actives**

La dacarbazine est considérée par la plupart des auteurs comme le traitement de référence. Les taux de réponse varient de <10% à 25%. Cet agent alkylant est administré en perfusion intra-veineuse. Le schéma habituel est de 250 mg/m2 durant 4 ou 5 jours consécutifs tous les 28 jours, mais on peut également l'administrer en un seul jour (800à 1000 mg/m2 tous les 28 jours). Les effets secondaires (surtout digestifs) sont bien calmés par les anti-émétiques. Des cytopénies, une photosensibilisation et une toxicité hépatique sont possibles.

Les nitroso-urées constituent la seconde catégorie des médicaments utilisés. La fotémustine obtient de 15 à 20% de réponses avec une activité possible sur les métastases cérébrales. Le schéma d'administration est la perfusion à J1, J8 et J15 de 100 mg/m2 (traitement d'induction) avec une évaluation 5 semaines après la troisième perfusion. Les effets secondaires principaux sont des nausées et vomissements les jours du traitement, une cytopénie retardée (entre les jours 30 et 50) dominée par la thrombopénie, et parfois une toxicité hépatique.

Le Temozolomide donne des taux de réponse sont identiques à ceux de la dacarbazine. L'avantage de ce médicament est son administration par voie orale, et peut-être, son meilleur passage de la barrière hémato-encéphalique.

Les dérivés du platine obtiennent des taux de réponse inférieurs : 10%. Les inconvénients sont dominés par la toxicité rénale pour le cisplatine, les neuropathies périphériques, la toxicité auditive, la toxicité médullaire.

- **Polychimiothérapie**

L'espoir d'améliorer les résultats a conduit à associer les chimiothérapies et/ou à augmenter les doses utilisées.

De très nombreuses études ont été publiées. Les taux de réponse sont parfois élevés (>40%), mais n'ont pas été observés de manière constante par les études successives utilisant les mêmes associations.

Lorsque les polychimiothérapies ont été comparées à la dacarbazine en monothérapie, la supériorité des polychimiothérapies n'a pas été démontrée. En revanche, les effets secondaires sont plus marqués.

b-2 Les interférons alpha

Les interférons alpha ont été utilisés dans le traitement du mélanome métastatique à la posologie de 10MUI/m2 en injections sous cutanées 3 fois par semaine. Le pourcentage des réponses se situait entre 8 et 21%.

En 1997, lors de la révision des AMM des indications des interférons alpha dans le mélanome, l'indication dans le mélanome métastatique n'a pas été approuvée, le pourcentage des réponses ayant été jugé trop faible. En dehors des essais thérapeutiques, il n'est donc pas possible de prescrire d'interféron à ce stade de la maladie.

b-3-Associations thérapeutiques biochimiothérapies

Des essais d'association d'interleukine 2 plus interféron plus polychimiothérapie ont été effectués. Elles semblent donner de meilleurs taux de réponse chez des patients bien sélectionnés pour pouvoir supporter ces régimes thérapeutiques « durs », mais n'ont pas prouvé leur supériorité en terme de survie globale par rapport aux monochimiothérapies, beaucoup mieux tolérées.

b-4 Immunothérapie

Anticorps monoclonal anti-CTLA-4

Les anticorps monoclonaux anti-CTLA4 lèvent le frein physiologique exercé par CTLA4 sur les voies de costimulation entre cellules présentatrices d'antigène et lymphocytes. Ils ont donné des résultats très prometteurs en monothérapie ou associés à des peptides vaccinaux. Ils entraînent souvent des effets secondaires de type autoimmuns (entérocolité autoimmune, eruption cutanée essentiellement).

L'ipilimumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur lymphocytaire CTLA4 a montré son efficacité dans les mélanomes métastatiques, d'abord en deuxième puis en première ligne.

Un essai phase III randomisé présenté en 2010, incluant 676 patients porteurs d'un mélanome métastatique ayant reçu une ou plusieurs lignes thérapeutiques (dacarbazine, temozolomide, fotémustine, carboplatine ou interleukine 2). Dans cet essai, l'ipilimumab à la dose de 3mg/kg, a démontré un bénéfice significatif en survie globale (10 mois versus 6,4 mois).

En 2011, on été présentés les résultats d'une large étude internationale de phase III randomisée comparant chez les patients avec mélanome métastatique ou localement avancés inopérables, en première ligne thérapeutique, l'ipilimumab en

association avec la dacarbazine versus dacarbazine seule, considérée jusqu'au là comme le standard thérapeutique. Cette étude confirme l'efficacité de cet anticorps monoclonal en terme de survie globale, de survie sans progression et de taux de réponse. L'ipilimumab se positionne comme traitement de référence dans les mélanomes métastatiques ou localement avancés.

b-5 Thérapies ciblées

La mise en évidence d'une mutation BRAF dans 40-60% des mélanomes a ouvert la voie au développement de thérapies ciblant cette mutation.

Vemurafenib

Inhibiteur de BRAF muté, essentiellement la mutation V600E. Cette molécule a montré son efficacité dans plusieurs études de phase I et II. Cette efficacité a été confirmée par une large étude de phase III chez les patients porteurs d'un mélanome de stade IIIc ou VI, mutés V600E. les patients ont été randomisés entre dacarbazine (1000mg/m2/28jours : bras standard) et vemurafenib (960 mg, 2 fois / jour : bras expérimental). Le vemurafenib réduit le risque de déès de 63%, le risque de progression de 73%, avec un taux de réponse objective de 48,4%. La toxicité était jugée acceptable (essentiellement : toxicité cutanée, arthralgies, asthénie). Le vemurafenib détrône donc la dacarbazine, et devient le traitement standard des mélanomes localement avancés ou métastatiques porteurs d'une mutation V600E.

Sorafenib

Le sorafenib est un inhibiteur des protéines raf (l'oncogène BRAF est muté dans 40 à 60 % des mélanomes) et des récepteurs de VEGF. Utilisé en monothérapie dans le mélanome métastatique, ce médicament semble peu efficace. Un essai de phase III randomisé l'a testé en association avec carboplatine plus paclitaxel (essai ONYX) en deuxième ligne thérapeutique et qui n'a pas montré de bénéfice (par rapport au placebo). Il est actuellement testé avec la dacarbazine ou le témozolomide.

IX- Surveillance

Les standards, options et recommandations retenus lors de la conférence de consensus de 2005 régissent les modalités de surveillance selon le stade. Ainsi :

A- Pour les mélanomes de stade I

- Examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans à vie
- Education du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récidive.
- On a pas besoin d'examen d'imagerie en dehors de signes d'appel.

B- Stade IIA et IIB

- Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis tous les ans .
- Education du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récidive.
- En option : échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années.

Pas besoin d'examens d'imagerie complémentaires en dehors de signes d'appel ou patient recevant un traitement adjuvant.

C- Stade IIC et III

- Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis tous les ans à vie
- Education du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récidive.
- En option : échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années.

Des examens d'imagerie complémentaires (TEP-FDG, TDM abdominopelvienne, cérébrale et thoracique) peuvent être pratiqués pendant les 5 premières années à la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas.

Références

1- SOR Mélanome 2005
2- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alpha 2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma : The Eastern Cooperative Oncology Group Trail EST 1684. J Clin Oncol 1996 , 14 : 7
3- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High- and low- dose interferon al)pha 2b in high risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/ S9111/C9190. J Clin Oncol 2000, 18 : 2444-2458
4- Fraker DL. Management of in transit melanoma of the extremity with isolated limb perfusion.

Current Treatment options in Oncology 2004, 5 : 173-184
5- Buzaid A. Management of metastatic cutaneous melanoma. Oncology 2004, 18 : 1443-1459
6- Chapman PB, Hauschild A, Robert A, et al. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor Vemurafenib with dacarbazine in patients with V600E BRAF mutated melanoma. ASCO 2011.
7- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010 ;363 :711-23
8- Wolchok J, Thomas L, Bondarenko I, et al. Phase III randomized study of ipilimumab plus dacarbazine vs dacarbazine alone as first line treatment in patients with unresectable stage III or VI melanoma. ASCO 2011.

Ostéosarcome

R. Belbaraka, Y. El Kholti, N.Oulmouden, M. Khouchani, A. El Omrani, , A. Tahri
Service d'Oncologie Radiothérapie
CHU Mohammed VI – Marrakech

Introduction

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune. L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'ostéosarcome comme une « tumeur maligne caractérisée par l'élaboration d'os ou de substance ostéoïde par les cellules tumorales ».

Dans les années 80 le pronostic était redoutable aussi bien sur le plan fonctionnel que sur le plan vital avec une survie globale à 5 ans ne dépassant pas 20%. La découverte de la chimiosensibilté de cette tumeur a transformé le pronostic d'une manière radicale en prolongeant la survie et en améliorant les résultats fonctionnels surtout avec les progrès qu'a connu la chirurgie orthopédique.

Malgré l'efficacité prouvée de la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante, les modalités d'administration et le schéma optimal restent encore très discutés.

I- Epidémiologie- facteurs de risque

L'ostéosarcome est une tumeur rare qui touche environ 1 à 2 individus par million d'habitants et par an dans les pays occidentaux.

Il s'agit essentiellement d'une tumeur de l'adolescent et de l'adulte jeune, 70% des ostéosarcomes étant diagnostiqués avant l'âge de 18 ans.

Cette tumeur peut survenir cependant à tout âge, et dans 10% des cas au delà de 40 ans. Ils apparaissent dans ce cas sur des lésions préexistantes, maladie de Paget, ou tumeur osseuse bénigne antérieure

Il est deux fois et demie plus fréquent chez le garçon.

Des facteurs favorisants des sarcomes osseux primitifs ont été identifiés.

- Parmi les facteurs de risques constitutionnels, avec souvent un contexte familial, une mutation germinale du gène du rétinoblastome ou de p53, notamment chez les adultes jeunes.
- Une irradiation antérieure, pour une tumeur bénigne ou maligne constitue également un facteur de risque.
- Les ostéosarcomes peuvent survenir rarement (1%), sur une maladie de Paget, ou sur une tumeur bénigne (tumeur à cellules géantes, notamment irradiée), ou sur une tumeur maligne de faible grade (chondrosarcome de grade 1). Dans ce dernier cas, on parle volontiers d'ostéosarcome secondaire.
- Le rôle de traumatismes antérieurs, évoqué par certains sur la base d'observations cliniques ponctuelles n'a jamais été formellement établi.

II- Etiologie

Elle est à ce jour inconnue. Si de nombreuses théories ont été émises à partir de constatations expérimentales ou chez l'animal, comme une origine virale, traumatique, chimique etc, aucune n'a reçu de confirmation chez l'homme.

III- Anatomopathologie

A- Localisation

L'ostéosarcome peut toucher tous les os mais manifeste une prédilection pour la métaphyse des os longs.

Moins de 10 % surviennent à la diaphyse et les localisations épiphysaires sont encore plus rares.

Il se localise surtout au niveau de l'extrémité inferieure du fémur et l'extrémité supérieure du tibia, correspondant aux segments osseux dont la croissance est la plus importante de l'organisme

L'atteinte des os plats et des os courts est beaucoup plus rare.

Le crâne et la face sont atteints dans moins 10 % des cas, préférentiellement à la voûte et la base du crâne, ainsi que la mandibule.

Ainsi, par ordre de fréquence décroissante, sont atteintes :

- Extrémité inférieure du fémur = 40%
- Extrémité supérieure du tibia = 15%
- Extrémité supérieure du fémur = 14%
- Extrémité supérieure de l'humérus = 14%
- Crane et face < 10%
- Pelvis = 10%
- Rachis = 1-3%

B- Histologie

1- Macroscopie : la tumeur est étendue, ayant rompu le cortex avec parfois envahissement du canal médullaire

Aspect polymorphe :

- Zones blanchâtres, molles, encéphaloïdes
- Secteurs hypervasculaires telangiectasiques
- Zones de consistance osseuses dure
- Secteurs fermes, élastiques chondroides
- Zones jaunâtres (nécrose, kystisation)

2- Microscopiquement, cette tumeur mêle différents composants, cartilagineux, fusiforme, ostéoblastique et anaplasique, dont l'importance respective varie d'un patient à l'autre et d'un secteur à l'autre de la tumeur.

À la différence d'autres types tumoraux, il n'existe aucun immunomarquage spécifique de l'origine ostéoblastique des cellules ni de la nature ostéoïde de la substance élaborée.

Le diagnostic repose uniquement sur l'aspect morphologique et dépend du caractère représentatif de la biopsie.

C- Classification histologique

On distingue plusieurs variétés histologiques d'ostéosarcomes.

Les plus fréquentes sont les ostéosarcomes de haut grade, définis ainsi en raison d'un index mitotique élevé et sur la base d'anomalies cytonucléaires prononcées.

Plusieurs sous types d'ostéosarcomes ont été identifiés, la classification de l'OMS distingue :

- **Ostéosarcome central (haut grade) : comporte 4 variétés**
  - » Ostéosarcome conventionnel : représente 90% des cas, avec 3 sous types sur la base d'une différenciation variable (chondroblastique, fibroblastique, et ostéoblastique)
  - » Ostéosarcome télangiectasique
  - » Ostéosarcome intra osseux
  - » Ostéosarcome à petites cellules.
- **Ostéosarcome de surface (faible grade) : comporte 3 variétés**
  - » Ostéosarcome juxta cortical
  - » Ostéosarcome périosté
  - » Ostésarcome de surface de haut grade

D- Grading de la lésion

Grade histo pronostic de Huvos-Rosen, établi en 1977, utilisé pour évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Il distingue 4 grades :

- Grade I : 95 % ou plus de cellules tumorales viables ;
- Grade II : entre 5 et 95% de cellules tumorales viables
- Grade III : moins de 5 % de cellules viables ou quelques cellules disséminées sur toute la tranche de section ;
- Grade IV : aucune cellule viable ;
- Les grades I et II sont considérés comme des mauvais répondeurs ;
- Les grades III et IV sont considérés comme bons répondeurs.

IV- Diagnostic

A- Clinique

La principale manifestation clinique est la douleur au site tumoral, irradiant vers les articulations de voisinage.

Une masse palpable apparaît plus tardivement, sensible à la palpation, pouvant gêner la mobilité de l'articulation selon sa taille.

À un stade plus tardif, des signes inflammatoires cutanés et une stase veineuse sont visibles.

Les fractures pathologiques sont rares, touchant les plus volumineuses lésions.

Sur le plan biologique : L'augmentation du taux sérique des phosphatases alcalines est fréquente, conséquence de l'activité ostéoblastique de la tumeur.

Elle n'est pas toujours corrélée au taux mesuré dans la tumeur. Plus caractéristique serait le retour à la normale après exérèse. La persistance traduirait la présence de métastases ou une excision incomplète.

B- Radiologie

L'imagerie sert au diagnostic, au bilan local d'extension, au bilan à distance, à l'appréciation de l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante, à la détection des récidives.

- **Pour le diagnostic**

La radiologie conventionnelle, examen de première intention. L'examen repose sur des clichés orthogonaux de tout l'os douloureux, complétés au besoin par des incidences obliques pour détecter des anomalies limitées du cortex ou des calcifications des parties molles.

La radiographie révèle le plus souvent des signes de tumeur très agressive (destruction de l'architecture osseuse, rupture corticale, envahissement des parties molles)

La tumeur peut être rarement lytique pure, faisant disparaître les travées osseuses, condensante pure, ossifiée ou contenant des calcifications de type cartilagineux (arciformes à centre clair).

Le scanner est demandé s'il existe des problèmes diagnostiques ou si l'IRM n'est pas disponible pour le bilan d'extension.

Il est particulièrement efficace dans l'étude des os courts et plats, rares sièges d'ostéosarcome.

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) : est l'examen de choix.

Elle permet de bien délimiter la tumeur :

» Dans la moelle osseuse diaphysaire, permettant de choisir le niveau de la résection ; les skip-metastases (séparées de la tumeur principale par du tissu normal) sont très rares ; elles atteignent le plus souvent le même os, mais parfois un autre proche ;

» Vers le cartilage de croissance,

» L'atteinte des parties molles, de la peau;

» L'analyse des vaisseaux peut être aussi réalisée en IRM ;

L'IRM est très performante sur l'extension osseuse et les parties molles. Sa principale limite est la difficulté d'apprécier l'envahissement intra-articulaire.

Elle permet d'évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante et de ce fait indiquer si un traitement conservateur est possible et quelles sont les limites de la résection.

- **Le bilan d'extension**

Il repose sur le scanner thoracique pour les métastases pulmonaires,

La scintigraphie osseuse pour les métastases osseuses.

La tomodensitométrie par émission de positrons (TEP) fait partie du bilan d'extension standard de l'ostéosarcome de l'enfant. Ses indications chez l'adulte sont en cours d'évaluation.

C- Biologie

Augmentation fréquente des phosphatases alcalines, conséquence de l'activité ostéoblastique de la tumeur.

Augmentation des lactico deshydrogénase (LDH) : facteur de mauvais pronostic.

D- Biopsie

Doit être chirurgicale, faite par un chirurgien expérimenté et de préférence le même qui va opérer le malade par la suite.

V- Évolution et pronostic

A- Evolution

L'évolution spontanée s'effectue d'abord localement, la tumeur devenant volumineuse, envahissant les tissus mous, l'articulation, comprimant les axes vasculonerveux, se compliquant de fractures pathologiques, ce qui rend progressivement le membre non fonctionnel.

La dissémination métastatique survient aussi rapidement.

Lorsque l'amputation était le seul traitement de l'ostéosarcome, environ 80 % des patients développaient des métastases viscérales dans l'année qui suivait la chirurgie.

La voie hématogène constitue le principal mode de dissémination, avec une prédilection pour les poumons, parfois d'autres pièces osseuses ou la plèvre.

Les métastases ganglionnaires sont exceptionnelles, observées entre 1 et 10 % selon les séries.

Depuis l'avènement de la chimiothérapie, le pronostic a été radicalement transformé, et les disséminations métastatiques ne s'observent que dans 20 à 30 % des cas, toujours pulmonaires mais aussi osseuses, de survenue plus tardive.

B- Pronostic

Il doit être considéré sur le plan local, puis général.

Les rechutes locales surviennent avec une même fréquence après amputation ou traitement conservateur, entre 2 et 5 %. Elles sont liées avant tout à la qualité d'exérèse.

Le pronostic général est régi par deux paramètres essentiels :

- la réponse à la chimiothérapie établie sur la pièce de résection, évaluée par le grading de Huvos-Rosen;
- la présence initiale de métastases ;

D'autres facteurs comme la taille (> 10 cm) et le volume tumoral (> 150 cm3), l'atteinte du cartilage de croissance chez les enfants, le siège, le caractère bien ou non différencié de l'ostéosarcome, la présence d'une nécrose spontanée, l'augmentation des phosphatases alcalines et des lacticodéshydrogénases (LDH) sériques sont fréquemment retrouvés, mais leur valeur pronostique s'avère largement inférieure à celle des deux premiers paramètres.

VI- Traitement

Le traitement de l'ostéosarcome est multidisciplinaire.

La combinaison chimiothérapie d'induction, chirurgie et chimiothérapie adjuvante a transformé le pronostic de cette lésion auparavant gravissime.

La radiothérapie n'est que rarement utilisée du fait de la radiorésistance de ce type de tumeur.

A- Buts

Dans la maladie localisée :

- Prolonger la survie
- Eviter les récidives
- Préserver le pronostic fonctionnel

Dans la maladie métastatique :

- Prolonger la survie
- Retarder la progression
- Améliorer la qualité de vie.

B- Moyens

1- La chirurgie

Malgré la bonne sensibilité de l'ostéosarcome à la chimiothérapie, le traitement de référence reste la chirurgie.

Le type de chirurgie (radicale ou conservatrice) dépend de la localisation et de l'extension de la tumeur.

L'orientation actuelle du traitement chirurgical des formes localisées est résolument conservatrice ; cependant, il faut toujours privilégier le pronostic vital par rapport au pronostic fonctionnel du membre atteint ; c'est dire l'importance d'une chirurgie carcinologique.

a- Méthodes

a-1 chirurgie radicale

Amputations ou désarticulations. Leur niveau est déterminé avec autant de rigueur que pour un traitement conservateur, en se méfiant toujours de l'envahissement des parties molles.

La section osseuse s'accompagne d'un prélèvement de moelle au niveau du fût diaphysaire restant, pour s'assurer histologiquement que la section est faite en territoire sain.

a-2 Traitement conservateur

C'est l'orientation actuelle du traitement local de l'ostéosarcome grâce à la chimiothérapie néoadjuvante.

L'exérèse monobloc, pour être parfaitement carcinologique, doit enlever l'os et les tissus mous pathologiques.

a-3 Reconstruction

Elle est variable selon l'importance de la résection et son siège diaphysaire ou articulaire.

Le principe essentiel est de faire une reconstruction simple, permettant une récupération fonctionnelle

rapide et surtout évitant de retarder la reprise de la chimiothérapie.

b- Indications

En pratique, s'il s'agit d'une localisation à un membre, les indications et contre-indications sont posées en fonction du traitement conservateur proposé en priorité.

Certaines contre-indications à une conservation du membre peuvent apparaître comme d'emblée absolues :

- les tumeurs énormes envahissant les paquets vasculonerveux.
- les infections persistantes de la biopsie où une résection ferait courir le risque de suites compliquées, retardant la chimiothérapie et amenant finalement à une amputation secondaire ;
- l'envahissement de la peau, interdisant une couverture correcte de la reconstruction ;

D'autres contre-indications sont relatives :

- les tumeurs compliquées de fracture ne sont pas une contre indication absolue ; il faut que le déplacement reste modéré et que l'exérèse puisse emporter non seulement tout le foyer de fracture, mais aussi l'hématome périphérique plus ou moins organisé, obligeant à un sacrifice de parties molles important ;
- l'enfant de bas âge pose des problèmes difficiles en matière de chirurgie conservatrice ;
- Localisations particulières :

» **Crâne et face**

Elles sont très rares ; mais souvent la résection locale ne peut être effectuée réellement en bloc et une irradiation complémentaire peut être nécessaire.

» **Bassin et sacrum**

Malgré la possibilité de faire, à ce niveau, des exérèses carcinologiquement satisfaisantes, le pronostic de ces localisations dans le cadre de l'ostéosarcome de haut grade reste sombre, du fait de l'important volume tumoral et de l'envahissement des plexus veineux sacrés et hypogastriques.

» **Omoplate**

Il s'agit d'une localisation rare mais avec souvent un volume tumoral important ;

Une scapulectomie totale est souvent nécessaire, avec un résultat fonctionnel médiocre.

» **Localisations vertébrales**

Les ostéosarcomes de forme commune y sont relativement rares et il s'agit le plus souvent de formes différenciées ou radio-induites et donc faiblement sensibles à la chimiothérapie adjuvante.

Cependant, la vertébrectomie totale après confirmation histologique reste le meilleur moyen de donner une chance de guérison à ce type de patient.

2- Radiothérapie (RTE)

La radiothérapie a peu de place dans la prise en charge thérapeutique des ostéosarcomes du fait de l'histoire naturelle de cette tumeur et de sa relative radiorésistance.

En raison de la radiorésistance de ces lésions, d'autres techniques de radiothérapie ont pu être évaluées, certaines utilisant des neutrons, des ions lourds ou encore la radiothérapie peropératoire ou la radiothérapie conventionnelle avec des radiosensibilisants (bromodéoxyuridine, l'iododéoxyuridine ou chimiothérapie concomitante) avec des résultats intéressants mais pouvant entraîner des séquelles trophiques parfois importantes.

La protonthérapie peut être indiquée pour certaines localisations.

Les indications de la RTE sont donc actuellement peu nombreuses.

a- Ostéosarcome des os de la face (maxillaire et mandibule)

La RTE externe et/ou la curiethérapie interstitielle pré ou postopératoire pourraient améliorer le contrôle local.

b- Ostéosarcomes inopérables (bassin, rachis) ou rechutes locales

La RTE peut être proposée en cas d'osteosarcome inopérable ou en cas rechute locale isolée.

c- Radiothérapie sur les poumons à titre préventif

Afin de diminuer le risque de rechute métastatique pulmonaire, une irradiation des deux poumons à des doses variant entre 15 et 20 Gy a pu être proposée avec des résultats encourageants.

Un essai randomisé à trois bras a comparé une chimiothérapie adjuvante à une radiothérapie pulmonaire prophylactique, ou à l'association des deux.

Il n'y avait pas de différence entre les différents bras. Néanmoins, si la chimiothérapie fait actuellement partie du traitement standard des

ostéosarcomes, la RT prophylactique pulmonaire ne peut être préconisée en dehors d'essais.

3- chimiothérapie

La chimiothérapie a permis d'obtenir des survies de l'ordre de 60-80% (contre 10% à 20% quand seul le traitement local était réalisé).

Le rôle de la chimiothérapie en complément du geste chirurgical pour le traitement des ostéosarcomes localisés des membres a été bien établi.

Deux études randomisées comparant une chirurgie suivie ou non d'une chimiothérapie adjuvante ont montré un bénéfice en survie en faveur de la chimiothérapie adjuvante.

D'autres études ont montré qu'il n'y avait pas de différence en survie que la chimiothérapie soit faite avant ou après la chirurgie.

L'objectif de la chimiothérapie préopératoire est de débuter rapidement l'éradication des micro-métastases, de réduire le volume tumoral afin de faciliter la chirurgie conservatrice et d'évaluer l'efficacité de la chimiothérapie préopératoire sur la tumeur primitive.

Même s'il n'existe pas de preuves formelles de l'avantage d'effectuer une chimiothérapie première par rapport à une chimiothérapie adjuvante sur la survie globale, la diminution significative du taux d'amputation et l'importance de la valeur pronostique de la réponse histologique expliquent l'intérêt de cette séquence thérapeutique désormais standardisée : chimiothérapie d'induction suivie du geste chirurgical et d'une chimiothérapie adjuvante dont la nature dépend du pourcentage moyen de cellules viables sur la pièce opératoire.

a- Drogues actives

Quatre antimitotiques sont actifs, donnant plus de 20 % de réponse

- Méthotrexate à hautes doses (MTX) : Antifolate auquel l'ajout de l'acide folinique a permis l'utilisation à forte dose. Un des médicaments les plus efficaces, mais nécessite des précautions dans l'usage et la surveillance (hydratation, dosage de la méthotrexatémie)

Dose : 6-8 g/m2 chez l'adulte (jusqu'à 12g/m2 chez l'enfant)

- Cisplatine : sel de platine, utilisé en association aux autres drogues
- Doxorubicine : De la famille des inhibiteurs de la topoisomerase II, avec des doses de 60-90mg/m2, la dose cumulée : 450-500 mg/m2
- Ifosfamide: Agent alkylant; Dose : 5-12g/m2 avec l'utilisation systématique du MESNA pour éviter la toxicité vésicale

b- Les protocoles

- **Protocoles avec le MTX**

Protocole T10 (Rosen 1983) : polychimiothérapie par MTX, doxorubicine, bléomycine, actinomycine D et cyclophosphamide.

Ce protocole a permis : 40% bons répondeurs et 60% mauvais répondeurs

Pronostic des bons répondeurs était largement meilleur. Le changement du protocole chez les mauvais répondeurs par une chimiothérapie à base de cisplatine a permis d'améliorer leur survie.

- **Protocoles sans MTX**

Récemment, il a été rapporté dans une large étude multicentrique de l'European Osteosarcoma Intergroup (EOI) rassemblant plus de 400 patients, que le protocole associant la doxorubicine et le cisplatine (AP) donnait des résultats équivalents à une chimiothérapie dérivée du T10 dans les ostéosarcomes opérables, en termes de réponse histologique, survie sans récidive et survie globale.

Des approches thérapeutiques similaires sont cependant poursuivies chez l'adulte jeune avec des protocoles intensifiés toujours sans MTX.

Le protocole actuellement utilisé pour le traitement de cette tumeur repose sur les résultats de l'étude pédiatrique OS94 pour les enfants et les adolescents et sur la pahse 2 API-AI pour les adultes.

Le protocole OS 94 de la SFOP (société française d'oncologie pédiatrique) a été appliqué sur les patients de moins de 20 ans et comparait de façon randomisée deux types de chimiothérapies préopératoires néoadjuvantes en association au methotrexate à haute dose (12 g/m2) : doxorubicine versus association étoposide-ifosfamide. Dans la période postopératoire, les patients avec une bonne réponse histologique (<5% de cellules tumorales viables) du bras étoposide-ifosfamide recevaient du méthotrexate à haute dose et de l'étoposide-ifosfamide, et les malades dont la réponse histologique était mauvaise une association de doxorubicine-cisplatinum. Les patients bons répondeurs du bras doxorubicine recevaient du

méthotrexate à haute dose et de la doxorubicine, les mauvais répondeurs une association d'étoposide-ifosfamide.

Au total, 239 patients de moins de 20 ans porteurs d'un ostéosarcome non métastatique d'une extrémité ont été inclus dans cette étude. Tous les patients ont pu être opérés et la chirurgie a été conservatrice chez 201 patients (94%). Le taux de bonne réponse histologique a été supérieur dans le bras étoposide-ifosfamide par rapport au bras doxorubicine.

Les survies globale et sans événement étaient significativement meilleures chez les patients bons répondeurs que chez les mauvais répondeurs (à 3 ans les survies sans événement sont respectivement de 79% et 54% et les survies globales de 93% et 75%). Cet essai thérapeutique a démontré que l'association de l'étoposide-ifosfamide au méthotrexate à haute dose permet d'obtenir un taux plus élevé de bonnes réponses histologiques (56% vs 39%) et pouvait remplacer la doxorubicine.

Chez les patients adultes, le protocole API-AI utilise des doses intensives de doxorubicine, cisplatinum, ifosfamide sans méthotrexate à haute dose.

Une étude multicentrique du Groupe Sarcome Français et de la FNCLCC a inclus 47 patients de plus de 16 ans, atteints d'ostéosarcome non métastatique et opérable. L'âge médian au diagnostic était 23 ans. Le taux de patients avec bonne réponse histologique (<5% de cellules résiduelles viables) est de 37% chez les 39 premiers patients évaluables. Avec un suivi médian de 36 mois, la survie sans événement et la survie globale à 2 ans sont respectivement de 74 et 86%. Ces résultats sont comparables à ceux publiés avec un schéma d'induction contenant du MTX chez les patients adultes.

Actuellement le protocole OS 2006 est administré pour tous les patients quel que soit leur âge (moins de 40 ans). La question posée par ce protocole est celui de l'intérêt de l'adjonction de bisphosphonates (zolédronate) à la chimiothérapie ; celle-ci comprend le méthotrexate à haute dose et l'étoposide-ifosfamide pour les enfants et les adolescents et le schéma API-AI pour les patients adultes.

C.Indications

1- Ostéosarcomes localisés

Standard : Chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie puis chimiothérapie adjuvante, pour une durée totale de 6 à 8 mois.

La chimiothérapie préopératoire

- Durée : 3 mois environ
- polychimiothérapie à base de MTX chez l'enfant, protocoles sans MTX chez l'adulte (AP, API, API/AI)

Chirurgie : A visée curative en préservant au maximum la fonctionnalité du membre et doit etre realiser dès la sortie de l'aplasie de la dernière cure de chimiothérapie

Chimiothérapie adjuvante :

- Durée : 4-5 mois
- polychimiothérapie
- Pour les bons répondeurs : continuer la meme chimiothérapie
- Pour les mauvais répondeurs : changement du protocole pour d'autres drogues actives non utilisées initialement (Ifosfamide-Etoposide : l'association la plus utilisée)

2- Ostéosarcomes métastatiques

Standard : Chimiothérapie palliative

La meme chimiothérapie que les formes localisées

Chirurgie de la tumeur primitive et des métastases : à reconsidérer

Recommandations :

- l'existence de métastases au diagnostic, en particulier isolées, ne devrait pas faire renoncer à une stratégie thérapeutique curative
- l'amputaion doit rester exceptionnelle dans les ostéosarcomes métastatiques non candidats à un traitement curatif.

VII- Surveillance

A-But

Evaluer la réponse au traitement

Rechercher les complications de traitement

Rechercher les rechutes locales et métastatiques

B- Moyens

Examen clinique

Rx poumon/TDM thoracique

Rx standard des os / IRM

Scintigraphie osseuse

C- Rythme

Rx poumon :

Tous les 2 mois : 1ère et 2ème année

Tous les 3mois : 3ème et 4ème année

Tous les 6 mois : 5ème et 6ème année

Puis tous les ans

TDM pulmonaire : si localisation pulmonaire au diagnostic

Clichés os + IRM : si signes d'appel

Scintigraphie osseuse :

Tous les 4 mois : 1ère, 2ème année

Tous les 6 mois : 3ème et 4ème année.

Conclusion

Bien que l'ostéosarcome soit la tumeur maligne primitive osseuse la plus fréquente, myélome exclu, la grande diversité aussi bien clinique, radiologique, histologique qui le caractérise fait de chaque patient un cas particulier.

Son pronostic a été radicalement amélioré grâce à l'introduction de la polychimiothérapie.

L'ostéosarcome constitue un modèle de tumeur pour la prise en charge multidisciplinaire.

Sa prise en charge, parfaitement codifiée, comporte une biopsie chirurgicale à visée diagnostique, une chimiothérapie d'induction, une exérèse chirurgicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante et parfois une radiothérapie.

Le traitement veille à la conservation de la fonction du membre atteint tout en assurant une exérèse carcinologique satisfaisante.

Références

1- Brugieres L, et al. Tumeurs osseuses primitives malignes. Cancers de l'enfant. Médecine-Sciences Flammarion [23], 243-263. 2008. Paris.

2- Le Deley MC, et al. SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. Eur J Cancer 2007 Mar, 43(4):752-61

3- Piperno-Neumann S et al. A multicentric prospective study of intensive induction chemotherapy (API-AI) in localized osteosarcoma patients: results of a phase II trial coordinated by the French Sarcoma Group (FSG) and the FNLCC BECT, ASCO, 2006

4- Meyers PA et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. J Clin Oncol, 2005 ; 23:2004-11

5- Heymann D, et al. Bisphosphonates: new therapeutic agents for the treatment of bone tumors, Trends Mol Med, 2004 ; 10:337-43

6- Kalifa C, et al. Neoadjuvant treatment in osteosarcomas. Bull Cancer. 2006;93:1115-20.

7- L'essai thérapeutique OS2006 est promu par la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (www.fnclcc.fr).

Annexes

Table 1: Osteosarcoma subtypes within central and surface tumours

CENTRALE (médullaire) CENTRAL (MEDULLARY)
a. Conventionnelles de haute qualité ostéosarcome central Conventional high-grade central osteosarcoma **b.** Ostéosarcome télangiectasique Telangiectatic osteosarcoma **c.** Intraosseux bien différencié de bas grade () ostéosarcome Intraosseous well-differentiated (low-grade) osteosarcoma **d.** Ostéosarcome à petites cellules Small cell osteosarcoma
SURFACE (périphérique) SURFACE (PERIPHERAL)
a. Parostéal (juxtacorticale) bien différencié de bas grade () ostéosarcome Parosteal (juxtacortical) well-differentiated (low-grade) osteosarcoma **b.** Ostéosarcome Décolleur - faible à intermédiaire de qualité ostéosarcome Periosteal osteosarcoma - low- to intermediate-grade osteosarcoma **c.** Ostéosarcome de surface de haute qualité High-grade surface osteosarcoma

Le sarcome d'ewing

K. Hadadi1, T. Kebdani2, H. Sifat1, A. Bazine1, 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

Le sarcome d'Ewing est une tumeur maligne essentiellement osseuse de l'enfant et l'adolescent, correspondant à la forme indifférenciée des tumeurs neuro-ectodermiques primitives périphériques.

La famille des tumeurs d'Ewing constitue un groupe hétérogène de tumeurs à petites cellules rondes basophiles, se localisant le plus souvent au niveau de l'os des extrémités.

Le traitement de ces tumeurs représente l'exemple type de l'approche multimodale en cancérologie. Tous les patients reçoivent une poly chimiothérapie. La chirurgie ou la radiothérapie ou l'association des deux permettent de contrôler la maladie localement.

Le pronostic dépend du site anatomique de la tumeur, de son volume, de l'extension locorégionale et à distance et surtout de la réponse à la chimiothérapie.

La survie sans récidive à 5 ans est de 70 % dans les formes localisées et de 30 % dans les formes métastatiques.

I- Epidémiologie

Le sarcome d'Ewing survient le plus souvent dans la seconde décennie de la vie (pic entre 10 et 20 ans).

Avant l'âge de 20 ans, c'est la seconde tumeur osseuse maligne la plus fréquente (30 % des cas) derrière l'ostéosarcome (60 % des cas).

Son incidence est de deux à trois nouveaux cas par an et par million d'enfants de moins de 15 ans dans les pays occidentaux.

Il existe une légère prédominance masculine avec un sexe ratio entre 1,2 et 1,5.

Cette tumeur n'est associée à aucun syndrome de cancers familiaux et aucun facteur de risque environnemental n'est identifié à ce jour.

A noter que la maladie est significativement plus fréquente chez les enfants caucasiens que les enfants de race noire.

À l'Institut national d'oncologie, le nombre de cas enregistré en 2007 était de 21 dont 12 de sexe féminin et 2 de sexe masculin, contre 19 enregistré en 2006 et 20 en 2005.

II- Histologie Et Biologie De La Tumeur

Décrite pour la première fois par James Ewing en 1921 sous le nom d'endothélium diffus de l'os, cette entité tumorale a suscité de nombreuses discussions quant à sa nosologie. Il serait admis que le groupe des sarcomes d'Ewing dériverait des cellules de la crête neurale.

A-Macroscopie : c'est une tumeur qui possède des contours irréguliers et des limites très imprécises avec un aspect blanc grisâtre, mou, luisant, prenant dans les secteurs nécrotiques une consistance liquide voir laiteuse.

B- Microscopie : c'est une prolifération qui est constituée de nappes de petites cellules rondes bleutées, au cytoplasme peu abondant renfermant souvent du glycogène, et à chromatine et membrane nucléaire fines. Le sarcome d'Ewing a longtemps été un diagnostic d'élimination du fait de l'absence de marqueurs morphologiques distinctifs des autres tumeurs de l'enfant à petites cellules rondes à savoir les métastases de neuroblastome, les rhabdomyosarcomes, les lymphomes et leucoses, les tumeurs neuro-ectodermiques primitives périphériques (PNET).

L'étude immunohistochimique est essentielle au diagnostic, elle permet d'éliminer les principaux diagnostics différentiels cités ci-dessus. le marquage membranaire au CD99 est toujours positif.

Sur le plan moléculaire, la translocation t(11;22) (q24;q12) est présente de façon quasi constante

dans le sarcome d'Ewing et les tumeurs primitives neuro-ectodermiques périphériques (pPNET). Cette translocation entraîne la fusion du gène EWS porté par le chromosome 22 avec l'homologue humain du gène FLI1 de la souris, porté sur le chromosome 11 aboutissant au gène de fusion EWS–FLI1. D'autre part, ces deux entités néoplasiques surexpriment de façon constante le gène MIC2 codant pour la protéine transmembranaire CD 99 (MIC2).

III- Histoire naturelle de la maladie

Le mode d'extension de la maladie est d'abord local vers les os et tissus mous adjacents. Les métastases surviennent le plus souvent par voie sanguine, les sites secondaires les plus fréquents étant l'os et le poumon. A noter que 26% des sarcomes d'Ewing sont métastatique au diagnostic. Les métastases ganglionnaires sont exceptionnelles dans le sarcome d'Ewing.

IV- Diagnostic et Bilan d'extension

A- Diagnostic Positif

1- Les Singnes cliniques

- **Douleur** : Le sarcome d'Ewing est révélé dans 95 % des cas par une douleur permanente ou intermittente, nocturne dans moins d'un quart des cas, localisée à la zone tumorale ou projetée. Le caractère non spécifique de la douleur conduit, dans 20 % des cas, à la rattacher à un traumatisme antérieur.
- **Masse palpable** : la perception d'une tuméfaction inflammatoire témoin de l'importance de l'atteinte des parties molles, en particulier au niveau des os plats.
- **Autres symptômes** : Certains modes de révélation peuvent être spécifiques à la localisation de la tumeur: syndrome de compression médullaire ou radiculaire, troubles respiratoires et épanchement pleural, troubles moteurs et sphinctériens.

Tous les os de l'organisme peuvent être atteints mais le squelette des membres inférieurs, y compris l'os iliaque, paie le plus lourd tribut, représentant environ 60 % des atteintes .

Les signes généraux tels l'altération de l'état général et la fièvre sont rares, évoquent volontiers la présence de métastases.

2- Imagerie

Les radiographies simples, face et profil, doivent être demandées en première intention. elles montrent typiquement les anomalies suivantes : zone lytique mal limitée, réaction périostée « multicouche » ou simple ostéolyse d'une corticale au contact d'une grosse masse des parties molles.

Le scanner et/ou l'IRM deviennent nécessaire en permettant une meilleure analyse de la tumeur .

3- Biopsie et diagnostic de certitude

Le diagnostic du sarcome d'Ewing est histologique, de préférence sur une biopsie osseuse chirurgicale. Le prélèvement devra comporter du matériel frais stérile et congelé pour analyses immédiates cytogénétiques (caryotype) et différées (transcrit de fusion).

Chaque fois que c'est possible, la biopsie sera impérativement réalisée après l'IRM afin de ne pas créer d'artéfact par le biais d'un hématome ou d'un œdème.

Il est préférable que la biopsie osseuse chirurgicale soit réalisée par un chirurgien expérimenté qui prendra en charge le patient par la suite car la chirurgie d'exérèse de la tumeur doit inclure le trajet biopsique et la cicatrice.

B- Diagnostic differentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont dominés par l'ostéomyélite et l'ostéosarcome, qui diffèrent par des signes cliniques et radiologiques souvent trompeurs.

C- Bilan d'extension

1- Bilan d'extension local

L'IRM est l'examen de choix pour analyser l'extension locale d'une tumeur osseuse ou des parties molles. La tumeur se caractérise par un hyposignal en T1, hypersignal en T2 et une prise de contraste lors de l'injection de gadolinium. Le signal des espaces médullaires normaux (graisseux) diffère de celui de la tumeur si bien qu'il est possible d'apprécier l'étendue de la tumeur, de détecter d'éventuelles « skip métastases » (petites métastases osseuses séparées du primitif par du tissu osseux sain) et d'évaluer une possible extension à l'articulation adjacente. La planification de l'intervention chirurgicale définira le niveau de résection osseuse selon l'étendue de

la maladie et l'existence ou non d'une atteinte articulaire.

2- Bilan d'extension à distance

Une tomodensitométrie thoracique est réalisée à la recherche de métastases pulmonaires, représentant 50% des sites métastatiques.

Une scintigraphie osseuse au technétium révèlera des localisations osseuses autres que la tumeur primitive dans 25 % des cas métastatiques.

La recherche d'une atteinte médullaire, par myélogrammes multiples et biopsie ostéomédullaire, s'impose chez tous les patients. Elle est retrouvée dans 20 % des cas au diagnostic.

V- Facteurs pronostic et classification

Le facteur pronostic le plus important est la présence de métastases au diagnostic. En effet, les patients avec une maladie localisée ont 70% de chance de survie sans progression contre 20 à 30% pour les patients métastatiques. Les métastases pulmonaires étant de meilleur pronostic que les localisations secondaires osseuses ou médullaires.

Il était reconnu que le site du cancer primitif (les tumeurs axiales et pelviennes étant de mauvais pronostic que celles des extrémités) et sa taille (Un grand axe supérieur à 8cm ou un volume supérieur à 200 cm3 sont d'un pronostic plus péjoratif) sont des facteurs pronostiques importants. Toutefois, lors des études récentes, ces deux facteurs paraissent avoir une valeur pronostic non significative, probablement en rapport avec d'une part la chimiothérapie néo-adjuvante intensive et l'amélioration des techniques de contrôle local (chirurgie et radiothérapie).

Récemment, la réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante est considérée comme un facteur pronostic très important, en effet la présence de peu de cellules tumorales viables, en général moins de 5%, traduit un bon pronostic de la maladie.

Dans certaines études, l'âge (mois de 15 ans vs plus de 15 ans), le taux plasmatique de LDH, les marges d'exérèse, le type de translocation et le traitement local (chirurgie vs radiothérapie) sont apparus comme des facteurs pronostiques.

A l'EURO EWING 99, une classification en groupes de risque a été proposée pour les tumeurs localisées :

- **Risque standard**
  - » Tumeurs opérées après chimiothérapie seule avec <10% cellules vivaces résiduelles.
  - » Tumeurs opérées d'emblée de petit volume (<200ml).
  - » Tumeurs opérées après chimio et radiothérapie et de petit volume avec < 10% de cellules résiduelles.
  - » Tumeurs inopérables de petit volume (<200ml) au moins en réponse partielle clinique et radiologique après chimiothérapie initiale.
- **Haut risque**
  - » Tumeurs opérées après chimiothérapie seule avec ≥ 10% de cellules résiduelles.
  - » Tumeurs inopérable de grand volume (≥200ml).
  - » Tumeurs inopérable de petit volume (<200ml) et pour lesquelles la chimiothérapie initiale n'a entraîné qu'une stabilité tumorale (réponse < 50%).
  - » Tumeurs opérées d'emblée grand volume (>200ml).
  - » Tumeurs opérée après chimio et radiothérapie et petit volume < 200ml avec > 10% cellules vivaces.

VI- Traitement

A- But

Le but du traitement est de guérir le patient avec le minimum de séquelles, traiter localement avec un résultat carcinologique satisfaisant et conservation de la fonction et agir sur les micrométastases à distance.

Le traitement du sarcome d'Ewing a connu d'énormes progrès grâce aux investigations menées par plusieurs sociétés savantes, spécialisées en la matière, ceci depuis 1970. Dans la majorité des protocoles récents, le traitement commence par une poly chimiothérapie néo adjuvante pendant 10 à 12 semaines, suivie d'un traitement local par chirurgie ou radiothérapie ou l'association des deux, et complété enfin par une chimiothérapie en adjuvant. Bien entendu, la décision thérapeutique se fait en réunion de concertation pluridisciplinaire.

B- Moyens

1- Chimiothérapie

Le sarcome d'Ewing est décrit comme une tumeur très chimio sensible, le taux de réponse objective variant entre 60 et 70% avec 10% de réponse complète.

La chimiothérapie d'induction administrée dès le diagnostic a de nombreux avantages, elle permet :

- d'agir sur les micrométastases à distance.
- de réduire la taille tumorale ce qui permet une chirurgie conservatrice.
- d'évaluer la réponse histologique de la tumeur à la chimiothérapie.

- **Les drogues actives qui sont rapportées**

Cyclophosphamide (C), Doxorubicine (D), Actinomycine D (A), Vincristine (V), Etoposide (E) et Melphalan. En monothérapue, ces différentes drogues permettent des réponses objectives de l'ordre de 30 à 60%. D'autres molécules sont en cours d'évaluation actuellement : Topotecan, Irinotecan, Amifostine, Docetaxel...

- **La polychimiothérapie**

En monothérapie, la survie globale des malades avec un sarcome d'Ewing ne dépassait pas 10%, ce qui a suscité à penser que la poly chimiothérapie ferait mieux. Avec la découverte du Cyclophosphamide en 1961, HUSTON et collaborateurs ont établi en 1968 un protocole associant Vincristine, Actinomycine D et cyclophosphamide (VAC) suivie d'une radiothérapie locale . Un autre protocole a vu le jour en 1978, associant la Doxrubicine au VAC (VACD).

Il fallait attendre jusqu'en 2007, pour que l'intergroup 'Ewing's sarcoma study (IESS) publie les résultats de son étude IESS-1 comparant le VAC au VACD. Les résultats sont revenu largement en faveur du VACD avec un taux de contrôle local à cinq ans de l'ordre de 96% dans le bras VACD versus 86% dans le bras VAC, la survie sans maladie était respectivement de 60% versus 24%. Une deuxième étude a vu le jour testant l'escalade de dose de la Doxorubicine (IESS-2). Le VACD haute dose faisait mieux que le VACD dose modérée avec un taux de survie sans maladie qui était respectivement de 73% et 56%.

Le Cooperative Ewing's Sarcoma Study a pensé à substituer le Cyclophosphamide par l'Ifosfamide dans son étude CESS-86. Les résultats étaient équivalents en termes de survie sans maladie, de contrôle local et de survie globale. L'European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcome a conclu dans son étude IECSS-92 que l'ajout de l'Etoposide chez les malades de haut risque a un effet bénéfique en terme de survie sans maladie. Le Pediatric Oncolgy Group (POG) a testé l'ajout de l'Ifosfamide et de l'Etoposide au protocole standard à savoir le VACD. L'escalade de dose des alkylants n'améliore en rien l'évolution de malades avec un sarcome d'Ewing. Enfin, un autre protocole a vu le jour dans l'essai EURO-EWING 99, le VIDE. Des résultats comparables au VACD ont été rapportés.

Quelque soit le protocole utilisé, La chimiothérapie d'induction, ou néo adjuvante, est indiqué dès le bilan diagnostique et d'extension réalisé. La chimiothérapie est poursuivie après le traitement local pour atteindre une durée globale de traitement d'environ un an, tous protocoles internationaux prospectifs confondus.

En situation métastatique, les chimiothérapies conventionnelles sont décevantes. En effet, avec les protocoles récents, les fortes doses d'alkylants et les anthracyclines, la survie sans maladie à 5 ans ne dépassent guère 15%. La chimiothérapie d'intensification avec l'irradiation corps entiers et la greffe autologue de cellules souches n'améliore non plus la survie sans maladie.

- **Complications**

Elles sont essentiellement hématologiques, infectieuses (aplasie), et muqueuses (mucites, diarrhée). La cardiotoxicité retardée des anthracyclines et la néphrotoxicité possible des produits utilisés doivent aussi être prises en compte. Ainsi, les doses cumulées seront soigneusement calculées afin de ne pas dépasser la valeur seuil au-delà de laquelle, par exemple, une insuffisance cardiaque serait à craindre.

2- Chirurgie

Le but de la chirurgie est de réaliser une exérèse carcinologique selon ENNEKING passant à 6-7cm de la tumeur tout en préservant la fonction et d'apprécier l'efficacité de la chimiothérapie néo adjuvante.

- **Deux types d'interventions**

» **Amputation ou désarticulation**

Traitement historique. Le niveau de section doit être choisi avec rigueur en tenant compte de l'envahissement des parties molles. Un prélèvement de la moelle osseuse au niveau du bord diaphysaire restant est essentiel. La reconstruction peut se faire par prothèse externe.

» **Traitement conservateur :** Au moins 80% des malades peuvent en bénéficier. Il se déroule en trois temps :

- Chirurgie carcinologique selon ENNEKING :

  Exérèse en monobloc de la tumeur enlevant la cicatrice de biopsie.

  Le chirurgien ne doit pas voir la tumeur.

  Résection à 6-7cm de la région hyperfixante.

  Résection de l'articulation adjacente en cas d'envahissement épiphysaire.

  Résection de la capsule.

- Reconstruction osseuse : greffes, prothèses standards ou personnalisées.
- Transferts musculaires : recouvrement de la zone de résection, restauration de la fonction motrice du membre, correction des asymétries au cours de la croissance.

Le protocole actuel du Children's Oncology Group(COG) a permis une définition précise du statut des marges « adéquates », elles sont considérées négatives si :

» > 1cm: autour de l'os atteint (2- 5cm)

» > 5mm: Tissus mous (graisse, muscle)

» 2mm: plans des fascias.

Les Contre-indications du traitement conservateur :

» Envahissement nerveux

» Envahissement locorégional (peau)

» Infection grave

» Envahissement vasculaire

» Jeune âge de l'enfant

La chirurgie des métastases pulmonaires : elle peut être proposée si les métastases sont résécables et que le primitif est bien contrôlé.

- **Complications**

Les complications de la chirurgie peuvent se résumer dans les infections postopératoires, fractures de prothèses, usure du matériel de prothèse, descellement de la prothèse.

Une réanimation postopératoire efficace et des consultations orthopédiques régulières suffisent pour la bonne gestion de ces complications.

3- Radiothérapie

Historiquement, la chirurgie est décrite comme étant meilleure à la radiothérapie en termes de résultats carcinologique. Avec les avancées de la thérapie systémique et des techniques d'irradiation avec la large utilisation de la radiothérapie conformationelle, les taux de rechute local ont diminué et la différence entre les deux moyens de contrôle locale est devenue presque non significative. Certaines localisations peuvent nécessiter la combinaison de la chirurgie et de la radiothérapie, leur séquençe étant variable selon les auteurs.

En général, le traitement local est débuté à la 13ème semaine après le début de la chimiothérapie.

- **Appareils et rayonnements**

Les rayonnements utilisés sont des Photons gamma du Co60 1,25Mev ou des photons X de 4-15 MV.

- **Les volumes cibles et doses**

La définition des volumes cibles est sujette à de nombreuses controverses. la radiothérapie se fait le plus souvent en deux séries :

» Jusqu'à une dose de 45 Gy avec un fractionnement de 1,8 Gy/fraction sur :

- Le PTV1 (volume pré chimiothérapie (initial sur IRM) avec des marges de 1,5 à 2cm).
- Les cicatrices de biopsie ou exérèse.
- Les orifices de drainage.

» Un complément de 10,8 Gy un fractionnement de 1,8 Gy/fraction sur :

- Le PTV2 (volume post chimiothérapie [résidu macro] avec des marges de 1,5 à 2cm).

Enfin, la radiothérapie garde une place dans le traitement des formes métastatiques au niveau du poumon en cas de bonne réponse. La dose variant entre 15 et 18 Gy en fractionnement standard.

- **Organes à risque**

» la Peau.

» les Parties molles saines.

» les Tendons, les articulations et les régions épiphysaires .

» Selon la localisation (vessie, rectum, moelle épinière, pomons ...)

• **Technique d'irradiation**

La simulation est obligatoire pour tous les malades avec scanner dosimétrique en position de traitement.

Le malade est placé en pro-cubitus, en décubitus ou en position latérale. La position doit être confortable et reproductible. L'utilisation de coquille est parfois nécessaire. Les coupes scannographiques sont ensuite transférées au logiciel de planification de traitement (TPS). Un recalage d'images avec l'imagerie par résonnance magnétique est d'utilisation courante en Amérique du nord.

Le plan de traitement est choisi en fonction de la dosimétrie assistée par ordinateur puis validé par les HDV, en acceptant des hétérogénéités dans les volumes cibles entre 95-107%.

• **Radiothérapie pulmonaire**

Pour les métastases pulmonaires après chirurgie des masses résiduelles ou en rémission complète en fin de chimiothérapie (la RTH prophylactique augmente la survie).

Les 2 poumons doivent être irradiés, aux photons par 2 faisceaux antérieur et postérieur opposés , à la dose 15 à 18 Gray à raison de 1,5 Gray/fraction ou de 1,25 Gray x 2 /jours.

• **Complications**

Les complications aiguës de la radiothérapie les plus fréquentes touchent essentiellement : la peau (érythème, desquamation, phlyctènes), l'intestin et surtout le rectum (rectite radique avec douleur, rectorragie, diarrhée), l'appareil urinaire (cystite radique), la moelle épinière (myélite, favorisée par des traumatismes locaux chirurgicaux ou toxiques).

C- Indications et recommandations (NCCN 2012)

Tous les patients présentant un sarcome d'Ewing sont traités selon le protocole suivant : une poly chimiothérapie première(4 à 6 cures) suivie par un traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie) puis chimiothérapie adjuvante (6 à 10 cures) pour une durée totale de traitement de 10 à 12 mois.

La chirurgie avec une exérèse complète reste le traitement local de premier choix qui assure un meilleur contrôle local.

La radiothérapie seule est indiquée à ceux ayant des lésions non résécables ou résécables avec morbidité importante.

La radiothérapie post-opératoire doit être considérée en cas de marges inadéquates ou en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie (> 10 % de cellules tumorales viables).

En cas de maladie métastatique au poumon, l'irradiation pulmonaire semble améliorer la survie sans rechute.

Le rôle de la chirurgie des métastases résiduelles n'est pas encore bien défini.

En cas de progression de la maladie à près chimiothérapie première une radiothérapie associée ou non à la chirurgie sera proposée soit pour assurer le contrôle locale soit à visée palliative suivie par une chimiothérapie adjuvante ou des soins de support.

VII- Suivi

Le suivi à long terme est nécessaire afin de dépister les récidives locales ou à distance. La consultation se fera tous les 3 à 4 mois les deux premières années puis tous les six mois les 3 années qui suivent et enfin annuellement.

En cas d'atteinte initiale des extrémités, une imagerie par résonnance magnétique sera demandée en cas de signes d'appel ou de constations d'anomalies à l'examen clinique. Pour les localisations axiale et du tronc, une tomodensitométrie sera demandée 3mois après la fin du traitement locorégional puis tous les six mois durant les 5 premières années de suivi et enfin annuellement.

La tomodensitométrie thoracique sera demandée régulièrement au cours du suivi. La scintigraphie osseuse sera demandée en cas de signe d'appel.

VIII- Evolution et pronostic

Le sarcome d'Ewing est à nos jours la tumeur osseuse primitive qui a le plus mauvais pronostic. On ne guérit que 65% des cas chez l'enfant et seulement 40% de ceux de l'adulte.

Les principaux facteurs pronostics sont les suivants :

- Métastases : survie à 5 ans < à 35%.
- Site (bassin : survie 15 à 30% ; distales : 30 à 77%).
- Volume tumoral.
- Réponse histologique à la chimiothérapie.

Références

1- Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, et al. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children's Cancer Group. Cancer 1998;83:1440–8.
2- Ries LAG, Smith LA, Gurney JG. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda: NIH Pub; 1999.
3- Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, et al. The international incidence of childhood cancer. Int J Cancer 1988;42:511–20.
4- Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, et al. Chromosomal translocations in Ewing Sarcoma. N Engl J Med 1983;309:496–8.
5- Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T, et al. Chromosome translocation in peripheral neuroepithelioma. N Engl J Med 1984;311:584–5.
6- Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors – a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. N Engl J Med 1994;331:294–9.
7- Lipinski M, Braham K, Philip I, et al. Neuroectoderm-associated antigens on Ewing's sarcoma cell lines. Cancer Res 1987;47:183–7. 1390 M. Taylor et al. / Archives de pédiatrie 12 (2005) 1383–1391
8- Kovar H, Dworzak M, Strehl S, et al. Overexpression of the pseudoautosomal gene MIC2 in Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. Oncogene 1990;5:1067–70.
9- Denny CT. Ewing's sarcoma: a clinical enigma coming into focus. J Pediatr Hematol Oncol 1998;20:421–5.
10- Grier HE. The Ewing family of tumors: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. Pediatr Clin North Am 1997;44:991–1004.
11- Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al (2000) Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 95 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. J Clin Oncol 18:3108–3114.
12- Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr et al (1990) Multimodal therapy for the management of primary nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup Study. J Clin Oncol 8:1664–1674.
13- Donaldson SS, Torrey M, Link MP et al (1998) A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's Sarcoma: end results of POG #8346. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42:125–135.
14- Paulussen M, Ahrens S, Dunst W et al (2001) Localized Ewing tumor of bone: fi nal results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study (CESS) 86. J Clin Oncol 19:1818–1829.
15- Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ et al (2003) Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Eng J Med 348:694–701.
16- Yock TI, Krailo M, Fryer CJ et al (2006) Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091 – a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 24:3838–3843.
17- Indelicato DJ, Keole SR, Shahlaee AH et al (2008) Defi nitive radiotherapy for Ewing tumors of extremities and pelvis: long-term disease control, limb function, and treatment toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72:871–877.
18- Dickie CI, Parent AL, Griffi n AM et al (2009) Bone fractures following external beam radiotherapy and limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: relationship to irradiated bone length, volume, tumor location and dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75:1119–1124.
19- Krasin MJ, Xiong X, Wu S et al (2005) The effects of external beam irradiation on the growth of fl at bones in children: modeling a dose–volume effect. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:1458–1463.
20- Silverman CL, Thomas PR, McAlister WH et al (1981) Slipped femoral capital epiphyses in irradiated children: dose, volume and age relationships. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:1357–1363.
21- Kuttesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB et al (1996) Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. J Clin Oncol 14:2818–2825.
22- Irwin CJ, Thomson E, Plowman PN (1993) Case report: paediatric radiotherapy—the avoidance of late radiation damage to the growing hip. Br JRadiol 66:369–374.
23- Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia : JB Lippincot, 1992 : 1-1544.
24- Jiade J. Lu · Luther W. Brady. Decision Making in Radiation Oncology ; Volume 2, 2011 : 1073-1088.
25- Meyer JS, Nadel HR, Marina N et al (2008) Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. Pediatr Blood Cancer 51:163–170.

Les sarcomes des parties molles

A. Jalil1,L. Kouadio 1, W. Kaikani 2, N. Ismaili 3
1 Service de chirurgie carcinologique Institut national d'oncologie, Rabat
2 Oncologie médicale, CHU Ibn Rochd, Casablanca
2 Service d'oncologie et de radiothérapie, CHU MVI, Marrakech.

Introduction

Les sarcomes des parties molles (SPM) comprennent toutes les tumeurs développées à partir du tissu conjonctif et de ses variantes spécialisées (tissu adipeux, musculaire, vasculaire, aponévrotique ou synovial, gaine des nerfs).

Ils sont caractérisés par une grande diversité histologique, anatomique et biologique. La méconnaissance de ces lésions conduit souvent à la pratique de gestes inadaptés (énucléation ;cyto-réduction ;drainage...) qui peuvent compromettre la conservation du membre et les résultats carcinologiques. Le bilan pré thérapeutique doit comporter une imagerie adaptée (IRM) suivie d'une biopsie pré-opératoire avec résultat histologique définitif

Une prise en charge adaptée, multidisciplinaire (chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, radiologues et anatomopathologistes), à un stade précoce permet de nombreux succès thérapeutiques. L'exérèse chirurgicale large est l'arme thérapeutique principale dont la qualité conditionne le pronostic. L'association de la radiothérapie à la chirurgie R0 est un standard. la technique de perfusion de membre isolé permet de délivrer dans un contexte d'hyperthermie ; des doses importantes de chimiothérapie et de cytokine .Cette technique est intéressante en cas de tumeur localement avancée ou de récidive et permet la préservation du membre dans 80% des cas. Les traitements des tumeurs inopérables et/ou métastatiques restent peu efficaces. C'est un modèle d'études en oncogenèse.

Dans ce chapitre, seront exclus :

- Les sarcomes des viscères, les GIST les sarcomes osseux (ostéosarcome, sarcome d'Ewing) et les tumeurs desmoides qui ont des caractéristiques diagnostics, thérapeutiques et évolutifs différents.
- Les sarcomes de l'enfant et de l'adolescent (ex, Rhabdomyosarcome) qui ont des particularités thérapeutiques et évolutifs.
- Les tumeurs du tissu lymphoïde et du système nerveux central (SNC).

I- Rappel anatomique

Les STM sont développés à partir du tissu conjonctif et de ses variantes spécialisées :

- Tissu adipeux,
- Tissu musculaire,
- Tissu vasculaire,
- Tissu aponévrotique
- Tissu synovial,
- Gaine des nerfs.

Le siège de prédilection (60%) des SPM est au niveau des membres (membre inférieur 45 %, membre supérieur 15 %). Les autres localisations sont les régions profondes du tronc (médiastin et rétropéritoine :20%) ; la paroi du tronc (15 %) et la région de la tête et du cou dans 5%

II- Epidémiologie

A- Incidence – Fréquence (Dans le monde)

Représentent 1% des tumeurs malignes de l'adulte. Les STM sont des tumeurs rares dont l'incidence annuelle est estimée à environ 18-19 pour 1000000 d'habitants.

B- Age, sexe

Les sujets de plus de 60 ans représentent la tranche d'âge la plus touchée avec une prédominance masculine modérée (57%).

Le ratio H/F est de 1.

C- Facteurs de risque

Trois types de facteurs interviennent de manière certaine :

- Une radiothérapie antérieure (cancer du sein, lymphome et cancers cervicaux),
- Les agents chimiques : Acides phenoxy-acétiques (herbicides) ; Chlorophénols 2, 3, 7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin ?; Thorotrast ; Chlorure de vinyle et arsenic (angiosarcome hépatique) ; la chimiothérapie, cancers de l'enfant (ostéosarcomes) ?
- Maladies Génétiques pré-disposantes:

Maladie/Syndrome	Gène affecté
Neurofibromatose de type I (von Recklinghausen)	NF1
Retinoblastome	Rb
Li-Fraumeni	p53
Gardner	APC
Werner (adult progeria)	WRN
Gorlin (nevoid basal cell carcinoma syndrome)	PTC
Sclerose tubereuse de Bourneville	TSC1/TSC2

III- Anatomie pathologie

A- Microscopie

Les sarcomes des tissus mous sont une entité qui recouvre une cinquantaine de types et sous types histologiques différents. La classification histologique des sarcomes se base sur une analyse morphologique microscopique standard. Cette classification est fonction du tissu d'origine et non du type cellulaire. L'immuno-histochimie aide à la confirmation du diagnostic et à trouver une ligne de différentiation, elle doit être toujours confrontée à l'examen histo-pathologique et elle utilise un panel d'anticorps indispensable.

Tableau 1. Anticorps les plus utiles au diagnostic et à la classification d'un sarcome.

Cytokératine, EMA	Différenciation épithéliale, synovialosarcome, sarcome épithélioïde
CD 45	Différenciation lymphoïde
Protéine S100, HMB45	Marqueur des cellules de Schwann, des chondrocytes, adipocytes, mélanocytes, différenciation mélanocytaire
Desmine, actine musculaire lisse à H-caldesmone, myogénine	Différenciation musculaire
CD 31, Facteur 8	Différenciation endothéliale
CD 34	Différenciation endothéliale, dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand, tumeur fibreuse solitaire et autres tumeurs
CD 99, Fli-1	Marqueur du sarcome d'Ewing
CD 117	Marqueur des tumeurs stromales du tube digestif
HHV8	Marqueur du sarcome de Kaposi

Le grading le plus utilisé est celui de la FNCLCC se basant sur le nombre de mitoses ; le pourcentage de nécrose ; et de la différenciation. Il est défini sur la tumeur initiale. Les récidives sont non gradées.

Les sarcomes qui sont toujours de haut grade (Grade 3) :

- Liposarcome pleomorphique,
- Rhabdomyosarcome,
- Chondrosarcome mésenchymal,
- Osteosarcome,
- Sarcome d'Ewing extra-squelettique,
- Synovialosarcome,
- Sarcome alvéolaire,

Les sarcomes de grade 2 ou 3 :

- Liposarcome à cellules rondes,
- Fibrosarcome,
- Histiocytofibrome malin (HFM) : Pléomorphique ; Type inflammatoire ; Myxoide (intermédiare),
- Sarcome épithéloide,

- Sarcome à cellules claires,
- Tumeurs malignes des gaines nerveuses MPNST,
- Angiosarcome,
- Sarcome de kaposi.

B- Modalités d'extension

L'extension des sarcomes a été initialement décrite par Bowden puis par Enneking qui a décrit la chirurgie d'exérèse du compartiment.

L'extension locale se fait par poussées centrifuges avec condensation des cellules tumorales en périphérie de la tumeur ; formant une pseudo capsule. Cette dernière délimite faussement la tumeur car il existe souvent des cellules tumorales dans sa périphérie. l'énucléation de la tumeur ; en passant dans ce plan clivable est facile mais inadéquate sur le plan carcinologique et risque de compromettre la prise en charge ultérieure..

la progression tumorale se fait longitudinalement le long des fibres musculaires et le long des plans anatomiques de résistance tel que les fascias ; les aponévroses musculaires ; les cloisons inter musculaires ; les gaines ; le périoste mais aussi le long des cicatrices des décollements et des trajets du drainage. Ces barrières anatomiques forment des plans de résistance à l'extension tumorale et expliquent L'évolution longtemps confinée au niveau du compartiment ou de la loge. Cette notion de compartiment s'applique essentiellement au niveau des membres ou des loges anatomiques ont été décrites. Un sarcome situé dans une loge musculaire est intra compartimental alors que les sarcomes extra péritonéaux sont extra compartimentaux. En plus de ce mode d'extension ; les sarcomes de haut grade peuvent essaimer par le biais des skip métastases qui se situent à distance de la tumeur.

L'extension lymphatique des sarcomes ne dépasse pas 5%. Ce taux peut être élevé dans les sarcomes à cellules claires ; les synovialosarcomes et les rhabdomyosarcomes.

L'extension métastatique est essentiellement pulmonaire. Elle est de 8% au moment du diagnostic et atteint 35% lors de l'évolution de la maladie. Le risque métastatique est corrélé au grade et à la taille tumorale.

IV- Diagnostic

A- Diagnostic positif (sarcomes des tissus mous des extrémités)

1- Circonstances de découverte

Elles sont multiples :

La découverte d'une masse dont l'augmentation régulière de volume inquiète le patient

La modification d'une masse qui existe depuis des années, à tord étiqueté comme un lipome.

Aspect d'un faux hématome, à écarter en l'absence d'un traumatisme violent et récent.

Les STM peuvent avoir un développement rapide et inflammatoire simulant un abcès à éliminer devant un tableau local important sans signes infectieux généraux (pas de fièvre, pas d'hyperleucocytose avec CRP discordant avec cette inflammation locale).

De découverte opératoire

Un résultat histologique inattendu.

Le plus souvent on est en présence d'une masse profonde plus ou moins volumineuse, peu douloureuse d'évolution rapide avec une augmentation brutale et récente de volume ; tous ces caractères constituent des éléments d'orientation importants.

En définitive, toute tumeur, même d'évolution lente est suspecte de malignité et impose un bilan complet et une biopsie avant toute décision thérapeutique.

2- Examen clinique

Masse d'un volume important (diamètre supérieur à 5 cm), profondément située.

Examen pleuro-pulmonaire.

3- Examens para-cliniques pour le diagnostic

Les clichés standards ont un rôle limité et permettent d'éliminer une Tm osseuse (bénigne ou maligne) envahissant les TM ; un envahissement osseux par contiguïté et d'identifier des calcifications pouvant accompagner une tumeur (ostéosarcome extra-osseux, chondrosarcomes extra-osseux).

L'échographie intéressante pour les masses superficielles et pour détecter une récidive.

La TDM, si l'IRM est non disponible ou CI, permet de guider la biopsie et a un intérêt dans la récidive.

L'IRM est l'examen principal. Doit être faite avant la biopsie. Permet d'objectiver une masse de signal

faible en T1, intense en T2 et de signal augmenté après injection du PC. Permet d'étudier l'extension locale en T2 et intra-médullaire en T1. Elle permet d'évaluer la CT préopératoire et le suivie des Tm sous CT (efficacité = diminution de la taille, moindre vascularisation après PC). Permet la surveillance après traitement et c'est une méthode de choix pour détecter les récidives.

4- Diagnostic histologique de confirmation

Se fait par la biopsie : Pas de décision thérapeutique en extemporané ; Biopsie exérèse uniquement pour les petites tumeurs (<5cm) d'abord chirurgical aisé.

Prendre une décision thérapeutique le plus adaptée possible :

- Type histologique,
- Grade histologique,
- Anomalies moléculaires éventuelles,

A éviter :

- Une biopsie avant une imagerie adaptée,
- Une incision inadaptée,
- Un prélèvement insuffisant.

Techniques de la biopsie :

- Micro-biopsie (réalisée au trocart) :
  - » Anesthésie locale
  - » Orifice de ponction: situé au niveau de la future cicatrice d'exérèse
  - » Discuter préalablement avec le chirurgien + tatouage
  - » Prendre plusieurs carottes.
  - » Pas dans une zone nécrotique
  - » Examen extemporané: si matériel suffisant.
- Biopsie chirurgicale:
  - » Incisionnelle
  - » Règles strictes
  - » Abord tumoral de plus direct possible
  - » Pratiquer l'incision dans l'axe des membres ou des cotes.
  - » Cicatrice la plus petite
  - » Ne pas disséquer ou décoller les plans anatomiques
  - » Aborder le seul compartiment atteint
  - » Eviter de biopsier à proximité d'un pédicule vasculo-nerveux majeur
  - » Eviter de drainer
- Biopsie exérèse:
  - » Petites Tm: énucléation des lésions
  - » Ne pas faire d'effraction tumorale.
- Place de la Biopsie percutanée vs Biopsie chirurgicale:
  - » Nécessité d'un pathologiste entrainé
  - » Matériel trop limité pour congélation et étude de génétique moléculaire
  - » Intérêt dans les tumeurs rétro-péritonéales
  - » Difficulté de définition du grade

B- Diagnostics différentiels

Il se fait avec les tumeurs bénignes qui sont beaucoup plus fréquentes et qui présentent des caractères cliniques propres.

Dans tous les cas, toute pièce d'exérèse tumorale doit faire l'objet d'une vérification histologique systématique pour confirmer sa bénignité.

- Kyste synovial : Evoqué par son siège (face dorsale du poignet ou gouttière radiale, creux poplité), son caractère fluctuant et sa proximité articulaire.
- Lipome : Superficiel de petite taille (diamètre de T inférieur à 5 cm). Il s'agit d'une tumeur molle homogène bien mobile sur le plan aponévrotique.
- L'abcès : Contexte infectieux clinique et biologique. Les prélèvements bactériologiques lors de l'excision chirurgicale confirment le diagnostic. Faire un prélèvement histologique systématique
- Hématome : Contexte traumatique évident.
- Tumeurs profondes sous aponévrotiques : Elles doivent avoir une IRM et sur l'aspect en imagerie, la décision d'une simple biopsie ou d'une biopsie exérèse pourra être prise. Importance d'une discussion avec le radiologue.

V- Bilan d'extension et préthérapeutique

A- Bilan du Cancer

A distance, la TDM thoracique et la RP pour la détection des métastases pulmonaires.

TDM pour détecter des métastases dans les tissus mous et dans l'abdomen dans les liposarcomes myxoides et les arcomes à CC.

Les métastases ganglionnaires sont rares : Synovialosarcome ; sarcomes épithélioides ; sarcomes à CC ; et rhabdomyosarcomes.

La TEP est en cours de validation.

B- Bilan de l'hôte

- Bilan biologique : NFS ; Fonction rénale ; Ionogramme ; Bilan hépatique ; Sérologies virales.
- Bilan cardiaque pour évaluer la capacité de supporter une chimiothérapie cardiotoxique (anthracycline).
- Bilan de pré-anesthésie.

VI- Classification

Classification anatomo-clinique :

- Sarcomes intra-tronculaires
- Sarcomes de la paroi du tronc, des membres, de la tête et du cou
- Sarcomes cutanés
- Sarcomes de l'enfant (non traités)

Plusieurs systèmes de stadification:

- AJCC et UICC basés sur TNM et Grade
- Système SSS (Surgical Staging System) à Localisation anatomique + Grade
- Système de Hajdu (MSKCC):
  - » Type,
  - » Taille,
  - » Localisation,
  - » Grade et métastase
- Système SIN scandinave : intègre l'envahissement vasculaire
- Nomogramme pronostique: travail du MSKCC et Milan

Stadification de l'UICC/AJCC – Sarcome des tissus mous

Stade UICC/AJCC	TNM			Grade	Explication
stade IA	T1a	N0	M0	bas grade	La tumeur est superficielle et mesure 5 cm ou moins. Les cellules cancéreuses ressemblent aux cellules normales et se comportent presque comme elles et la tumeur se développe lentement.
	T1b	N0	M0	bas grade	La tumeur est profonde et mesure 5 cm ou moins. Les cellules cancéreuses ressemblent aux cellules normales et se comportent presque comme elles et la tumeur se développe lentement.
stade IB	T2a	N0	M0	bas grade	La tumeur est superficielle et mesure plus de 5 cm. Les cellules cancéreuses ressemblent aux cellules normales et se comportent presque comme elles et la tumeur se développe lentement.
	T2b	N0	M0	bas grade	La tumeur est profonde et mesure 5 cm ou plus. Les cellules cancéreuses ressemblent aux cellules normales et se comportent presque comme elles et la tumeur se développe lentement.
stade IIA	T1a	N0	M0	haut grade	La tumeur est superficielle et mesure 5 cm ou moins. Les cellules cancéreuses diffèrent en apparence des cellules normales et la tumeur se développe rapidement.
	T1b	N0	M0	haut grade	La tumeur est profonde et mesure 5 cm ou moins. Les cellules cancéreuses diffèrent en apparence des cellules normales et la tumeur se développe rapidement.
stade IIB	T2a	N0	M0	haut grade	La tumeur est superficielle et mesure plus de 5 cm. Les cellules cancéreuses diffèrent en apparence des cellules normales et la tumeur se développe rapidement.
stade III	T2b	N0	M0	haut grade	La tumeur est profonde et mesure 5 cm ou plus. Les cellules cancéreuses diffèrent en apparence des cellules normales et la tumeur se développe rapidement.
	tout T	N1	M0	tout grade	La tumeur est de n'importe quelle taille et s'est propagée vers un ou plusieurs ganglions lymphatiques voisins. Les cellules cancéreuses peuvent ressembler aux cellules normales et se comporter presque comme elles ou bien elles peuvent avoir une apparence et un comportement assez différents.
stade IV	tout T	tout N	M1	tout grade	La tumeur est de n'importe quelle taille, elle peut s'être propagée aux ganglions lymphatiques voisins et elle s'est disséminée jusqu'à des parties éloignées du corps. Les cellules cancéreuses peuvent ressembler aux cellules normales et se comporter presque comme elles ou bien elles peuvent avoir une apparence et un comportement assez différents.

VII- Traitement

A- But

- **Sarcome localisé**
  - » Curatif.
  - » Diminuer le taux de rechutes.
- **Sarcome métastatique**
  - » Palliatif

B- Moyens

Les décisions thérapeutiques doivent être prises en RCP et seront basées sur un bilan d'extension précis et complet et sur des résultats anatomopathologiques définitifs avec un grade histologique précis

1- Chirurgie

La chirurgie des SPM doit allier une exérèse carcinologique avec marges saines à un bon résultat fonctionnel. L'utilisation des lambeaux de reconstruction permet d'effectuer des exérèses larges (récidive..) et de diminuer les indications de l'amputation. Plusieurs techniques ont été décrites, mais n'ont pas la même valeur carcinologique.

- Exérèse large : C'est le standard chirurgical. La tactique chirurgicale et les plans de résections seront dictés par l'IRM. La voie d'abord se fait dans l'axe du membre ou dans l'axe des cotes pour les sarcomes de la paroi thoracique. L'exérèse doit être monobloc et large passant à distance de la tumeur .Elle doit emporter le trajet de la biopsie. Le terme large signifie des marges de sécurité circonférentielles saines à l'examen anatomopathologique. Il faut éviter l'énucléation avec recoupes. La marge de résection dépend des auteurs mais doit être de 1à2cm de tissu sain (muscle) dans tous les plans ou doit comporter une barrière anatomique (aponévrose ; périoste..). Les marges non satisfaisantes doivent être clippées. La résection R0 (marges saines) associée à la radiothérapie du lit tumoral permet un contrôle local dans 90% des cas. –
- Exérèse extracompartimentale : Elle correspond à l'exérèse de toutes les structures anatomiques du compartiment .les muscles sont reséqués depuis leurs insertion tendineuse jusqu'à leur terminaison. Cette chirurgie s'accompagne d'un risque important de séquelles fonctionnelles qu'aggrave la radiothérapie dont le champ est très large (articulations).
- Exérèse marginale (biopsie exérèse) : Elle réalise l'énucléation de la tumeur en passant par le plan de la pseudo capsule tumorale. Le risque de récidive locale est de 60%.
- Exérèse intracapsulaire (intra tumorale) : Elle est inacceptable car correspond à l'exérèse par fragmentation après rupture de la tumeur. L'appréciation de la qualité de l'exérèse chirurgicale est fondamentale et est basée sur l'analyse anatomo pathologique des marges de résection .selon l'UICC on distingue :
  - » Résection R0 : marge microscopique saine
  - » Résection R1: marge atteinte avec résidu microscopique.
  - » Résection R2: marge atteinte avec résidu macroscopique.

L'exérèse marginale et intracapsulaire sont inadéquates et exposent à un risque important de récidive et même d'amputation iatrogène. Elles sont la conséquence d'une mauvaise expertise qui conduit à une prise en charge non optimale. L'exérèse R1 ou R2 nécessite une chirurgie itérative avec exérèse large car les reliquats tumoraux sont observés dans 50%des cas. Il faut réopérer avant l'apparition de récidive locale car cette dernière est souvent multifocale; indifférenciée et nécessite une exérèse difficile et delabrante.la radiothérapie ne peut pas pallier à cette mauvaise chirurgie et expose à des récidives en territoire irradié ce qui complique la chirurgie de rattrapage. La survie sans récidive est améliorée après reprise chirurgicale systématique.

- La chirurgie de reconstruction : Elle fait surtout appel à des lambeaux libres. Elle permet d'effectuer des exérèses larges pour des tumeurs localement avancées ou dans des situations de rattrapage après radiothérapie ou chirurgie inadéquate. La chirurgie reconstructive a permis de diminuer le taux d'amputation et d'améliorer le résultat carcinologique et fonctionnel.
- L'amputation : En 2005, le taux d'amputation a chuté à 5%. Elle est de nécessité en cas de tumeur localement avancée avec impossibilité de conservation du membre. L'amputation ou la désarticulation ne sont pas synonymes d'exérèse large surtout pour les localisations très proximales .le taux de rechute après amputation est de 10%.

2- Radiothérapie

Diminue l'incidence des récidives locales sans modifier la survie des patients. Elle ne pallie pas une chirurgie inadaptée, dans ce cas il faut discuter une reprise d'exérèse élargie. Il n'ya pas de consensus quant aux modalités optimales. Plusieurs techniques sont possibles : curiethérapie per-opératoire ou radiothérapie externe ou l'association.

La radiothérapie externe postopératoire est la plus recommandée. Les volumes peuvent être anatomiques (compartiment tumoral concerné uniquement) ou géométriques (marges de sécurité de 5 cm en général dans tous les plans). Dans tous les cas, ils doivent inclure les cicatrices et les trajets de drainage. Une radiothérapie conformationnelle est de plus en plus souvent proposée. En cas d'hématome postopératoire, il doit être inclus dans le volume d'irradiation initial. Un consensus européen recommande une dose de 50 Gy et une surdose de 10 Gy sur le lit opératoire en cas d'exérèse R1 ou R2 et de grade 3.

La curiethérapie : A bas débit de dose, par l'Iridium 192. Elle peut être utilisée seule avec des résultats intéressants en terme de contrôle local (67 % à 90%). Elle nécessite une bonne coordination entre chirurgien et curiethérapeute. Elle ne peut être proposée dans tous les cas selon la taille ou la localisation. Les résultats sont particulièrement intéressants en cas de récidive locale ou en cas d'envahissement vasculo-nerveux, le contrôle local étant supérieur à 60 % et permettant d'éviter l'amputation.

L'association Curiethérapie et RT : Intéressante chez les patients ayant des marges histologiques positives. Les associations CT-RT concomitantes sont en cours d'évaluation. La proton-thérapie doit être recommandée dans les chondromes ou chondrosarcomes de la base du crâne (niveau de preuve C). La neutron-thérapie a pu donner des résultats intéressants dans des chondrosarcomes ou volumineux sarcomes inopérables.

Radiothérapie seule : Choix thérapeutique rarement entrepris. Contrôle locale = Neutrons : 40-70% ; Photons : 30%. Même si la Tm localisée est jugé non résécable, le patient doit être orienté vers des centres spécialisés. Le traitement comporte une association : Chirurgie (lourde + reconstruction vasculaire) + RT ± CT.

3- Chimiothérapie

a- Chimiothérapie dans les stades métastatique

- **Mono-chimiothérapies**

Les deux molécules les plus actives sont la doxoruicine (>60mg/m² ; dose recommandée = 75 mg/m²) et l'ifosfamide, donnant des taux de réponse de l'ordre de ~ 20-40%.

D'autres molécules, sont moins actives, le Cyclophosphamide ; la Dacarbazine ; l'Ecteinascidine ; la Gemcitabine (LMS utérins) ; le Docetaxel (LMS utérins) ; Paclitaxel (angiosarcome métastatique): produisant des RO = 7-18.

- **Poly-chimiothérapies**
  - » **CYVADIC** (Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicine, DTIC) : induisant des RO~30 % ;
  - » **AI (Doxorubicine :** 50 à 90 mg/m² - Ifosfamide : 5-12 g/m²) [Doxorubicine (60 mg/m²) - Ifosfamide (7.5 g/m²)]: RO = 35% ; le protocole AI est supérieur en terme d'efficacité (RO) sur les autres poly-chimiothérapies.
  - » **MAID:** (trois drogues les plus actives) Mesna (2,5 g/m2) Adriamycine (20 mg /m2) Ifosfamide (2,5 g /m2) et Dacabazine (300 mg /m2), J1 à J3, induisant des RO = 47 % (dont 10 % de RC). Incidence de la cardiotoxicité et des toxicités digestives est sensiblement diminuée en cas de perfusion continue de la Doxorubicine et du Dacabazine. La myélotoxicité du MAID est considérable. L'augmentation de 25 % des doses de ces trois produits (MAID intensif) améliore l'efficacité du MAID classique (de 34 à 42 % de réponse objective) mais augmente significativement sa toxicité. L'activité du MAID intensif semble par contre particulièrement prometteuse dans les sarcomes viscéraux (38 % de réponse tumorale contre 18 % avec le MAID standard).
- **Monothérapie versus poly-chimiothérapies**

Confirmation de l'efficacité de la Doxorubicine en monothérapie dont les taux de réponse objective s'établissent autour de 26% pour des doses supérieures ou égales à 60 mg/m² (dose recommandé = 75mg/m²) administrées toutes les 3 semaines.

Equivalence en survie de la monochimiothérapie (doxorubicine > 60mg/m²) versus la poly-chimiothérapie, démontrée par des essais de phase III randomisés ; EORTC 62012 trial, ESMO 2012).

- **Traitement intensif**

La doxorubicine HD : l'augmentation de la dose de la doxorubicine de 50 mg à 75 mg/m² en association avec l'ifosfamide (5g/m²) et le G-CSF, ne se traduit pas par un bénéfice en SG ni en RO (amélioration de la SSP) (Le Cesne JCO 2000).

L'intensification plus un support hématologique de type cellules souches périphériques est en cours d'évaluation (ex, étude randomisée française coordonnée par le Groupe Sarcome Français : étude Palsar 2).

- **En deuxième ligne :** les drogues actives non utilisées en 1e ligne peuvent êtres utilisés. L'association docetaxel plus gemcitabine > gemcitabine.
- **Chimiothérapie en fonction du type histologique**
  - » Leiomyosarcome : Docetaxel-Gemcitabine ; Gemcitabine (Fixed Dose rate, 900 J1, J8) + Docétaxel (100, J8) (2e ligne), Gemcitabine (Fixed Dose rate, 900 J1, J8) + Docétaxel (100, J8) (1e ligne) : RO = 36%, SSP = 4mois et SG = 16mois (Hensley, Gynecol Oncol 2008)
  - » Angiosarcome : Paclitaxel (J1 J21 ou hebdo) ; Docetaxel.
  - » Liposarcome et Leiomyosarcome : Trabectidin (Eectinacidin-743) après doxorubicine et ifosfamide.
- **Thérapeutique ciblée**

Sunitinib (stabilisations ; angiosarcome) ; Sorafenib (angiosarcome et LMS) ; Pazopanib (leiomyosarcomes, synovialosarcomes...)

b- Chimiothérapie adjuvante

Objectif = Traiter la maladie micro-métastatique et améliorer la SSR et la SG

La CT néoadjuvante-adjuvante est un standard dans 3 situations:

- Sarcome d'Ewing/PNET (Grier NEJM 2003).
- Rhabdomyosarcome (Crist JCO 2001).
- Osteosarcome (Souhami Lancet 1997).

Il existe une importante disparité entre les études. Une méta-analyse (Sarcoma Meta-Analysis Collaboration, Lancet 1997) positive mais ancienne. Bénéfice en SG seulement dans deux études avec des effectifs faibles et pour les Tm G3. Bénéfice probable (SSP et SG) (niveau de preuve C) de l'association AI en SSR et SG pour les Tm à haut risque (Haut grades 3, profondes et ≥5cm : essais R italien, epirubicine (120mg/m²)-IFO(5g/m²). Réduction des récidives locales dans 4 études. Dans toutes les études l'incidence des rechutes métastatique est apparue plus faible. Gain en SSR dans 5 études. La chimiothérapie adjuvante ne se substitue pas à une chirurgie initiale inadaptée et n'améliore pas le pronostic des patients ayant bénéficié d'une chirurgie optimale. Elle risque d'avoir un effet négatif à plus ou moins long terme. Pas de bénéfice indiscutable. Données confirmées par les résultats de l'essai de l'EORTC (ASCO 2007).

- **Complications générales**
  - » Cardiomyopathies,
  - » Azoo ou oligospermies,
  - » Seconde néoplasie et anémie aplastique

c- Chimiothérapie néo-adjuvante

- **Objectifs**
  - » Réalisation d'un traitement locorégional carcinologiquement satisfaisant.
  - » Chirurgie conservatrice.
  - » Améliorer la survie (SSR locale et métastatique, SG).
  - » Identifier les patients répondeurs à la CT (candidats à un traitement postopératoire)

CT optimale : celle donnant les meilleurs taux de réponse dans les essais randomisés réalisés sur des patients inopérables ou métastatiques.

Avantages théoriques de la CT néo-adjuvante versus adjuvante

- » Tester in-vivo la chimio-sensibilité de la tumeur : Les patients qui obtiennent une bonne RO sont ceux qui peuvent mieux bénéficier d'une CT adjuvante (répondeurs). Les non répondeurs, ne subiront que la toxicité de cette CT. Les répondeurs portent des Tm biologiquement favorables. Les non répondeurs portent des Tm plus agressives biologiquement. On parle de sélection par la CT, plutôt qu'un bénéfice.
- » Traitement précoce : Stériliser la maladie micro-métastatique occulte. Prévenir le développement des résistances

» Cyto-réduction : Chirurgie moins morbide. Traitement conservateur du membre surtout pour les Tm des extrémités.

Absence d'étude prospective randomisée comparant les 2 protocoles (CT néoadjuvante vs chirurgie seule) prouvant l'efficacité de la CT néo-adjuvante.

4- Perfusion isolée du membre

- Objectif = conservation du membre en cas de Tm non opérable.
- Modalités : Cette technique medico-chirurgicale a été développée par Lienard et Lejeune. L'artère et la veine du membre sont canulées et reliées à une machine cœur –poumon qui permet d'oxygéner et de réchauffer le membre qui est isolé de la circulation générale. Par voie artérielle, on délivre une association de chimiothérapie (melphalan) et une cytokine, le TNF alpha (Tumor Necrosis Factor) dans un contexte d'hyperthermie modérée. Le TNF alpha est actuellement administré à la dose 1 mg. Cette dose a la même efficacité que la dose empirique de 4 mg et permet de diminuer les effets secondaires. Les réponses objectives et complètes après perfusion isolée de membre sont respectivement de 75% et de 28 %. Cette technique innovante permet d'éviter l'amputation dans 75 % des cas (tumeurs localement avancées). Elle est également intéressante pour améliorer les marges de résection et en cas de dissémination tumorale locale lors de la première chirurgie (drainage, rupture..).
- Indications: stades localement avancés : exérèse susceptible d'entrainer des séquelles fonctionnelles importantes voire une amputation
- Contre indications :
  - » Pôle supérieur de la tumeur au dessus du garrot à la racine du membre
  - » Plaque d'athérome au niveau du site de canulation

5- Chimio-hyperthermie

Le rationnel de l'association hyperthermie plus CT : Meilleure perméabilité des cellules tumorales à la CT sous l'effet de l'hyperthermie locale (même principe pour le Melphalan dans la perfusion isolée de membre avec du TNF). Développée par le Groupe sarcome allemand en coordination avec l'EORTC.

C- Indications thérapeutiques (recommandations françaises et NCCN 2012)

1- Stade localisé

La chirurgie (exérèse large) est le traitement Standard avec des marges ≥ 1cm. Les marges peuvent êtres limitées en cas de barrière anatomique (Fascia musculaire ; Péritoine ; Périneurome).

L'excision marginale peut être acceptable pour des cas sélectionnés : Tm lipomateuses extra-compartimentales atypiques.

La reprise chirurgicale doit être considérée si la résection est R1, si des marges adéquates peuvent êtres obtenues sans morbidité majeure, tenant en compte l'extension et la biologie de la Tm. Si les marges sont R2, la reprise est obligatoire, si possible avec un traitement préopératoire (si risque de marges + ou de mutilation). Chirurgie plastique + Reconstruction vasculaire.

- **Radiothérapie adjuvante post-opératoire**

Il est recommandé d'irradier en postopératoire tout sarcome d'au moins 5 cm de plus grand axe, en exérèse R1 ou R2, de grade 2 ou 3 ou de localisation profonde. La radiothérapie peut être évitée face à une tumeur superficielle de grade 1 avec exérèse R0.

Pas de RT si la résection est compartimentale d'une lésion intra-compartimentale. Une dose de 50 Gy et une surdose de 10 Gy sur le lit opératoire en cas d'exérèse R1 ou R2 et de grade 3.

- **RT préopératoire : la dose est de 50Gy.**

Radiothérapie définitive ± CT si la chirurgie est non possible.

- **Chimiothérapie adjuvante** : option
  - » Patients de haut risque : G2-3, Tm profonde, >5cm.
  - » Type histologique : Types chimio-sensibles (Liposarcome et Synovialosarcome).
  - » Si la décision est de faire la CT, il est préférable de l'utiliser en préopératoire pour faciliter la chirurgie et évaluer la réponse à la CT.
  - » Dans un large essai de phase III, la CT en association avec l'hyperthermie donne un avantage en SSRL et en SSP (Issels, ASCO 2007).
- **Chimiothérapie palliative** : si le traitement local est impossible

- **Perfusion isolé du membre** : par TNFα et Melphalan ± Hyperthermie si la Tm est non opérable et confinée à une extrémité.
- **Chimiothérapie systémique** plus hyperthermie locale.

2- Métastases ganglionnaires

Rares. Facteur pronostic. PEC plus agressive, mais pas de preuve que cette PEC augmente les résultats :

Exérèse large ± RT + CT pour les types histologiques sensibles : traitement standard

CT préopératoire = option.

CT + Hyperthermie = option (Tm de G2-3, profonde, > 5cm)

Perfusion isolée du membre = option avec CT systémique et RT.

Rechute locale :

Même PEC initiale.

RT pré ou postopératoire si non faite initialement.

3- Stades métastatiques

- **Métastases pulmonaires**

Métastases pulmonaires synchrones sans maladie extra-pulmonaires :

» Le traitement standard est la CT.

» En cas de réponse tumorale, une chirurgie des métastases pulmonaires est indiquée

» Métastases pulmonaires métachrones.

» La chirurgie est un standard si l'exérèse est faisable et en cas d'absence de maladie extra-pulmonaire.

+/- CT si facteurs pronostic (intervalle court, nombres important des lésions) (mais pas d'évidence) : Il est préférable de délivrer la CT en préopératoire (pour évaluer la réponse).

- **Métastases extra-pulmonaires :**

» La CT est le traitement standard.

» Chirurgie des métastases pour des cas sélectionnés.

» Soins de support : Option pour des cas sélectionnés.

- **Chimiothérapie standard :**

» Doxorubicine 75mg/m² est standard en 1e ligne.

» Pas de bénéfice pour la poly-CT vs Doxorubicine.

» AI : sujet jeune, PS 0/1, symptomatique, si l'objectif est d'augmenter le taux de RO.

» Agiosarcome : Taxane en 1e et 2ème ligne.

» Dermatofibrosarcome de la protuberans: Imatinib = standard si chirurgie impossible ou si métasatses.

- **Chimiothérapie 2e ligne :**

» Ifosfamide (si non reçu).

» Ifosfamide de haute dose si déjà reçu.

» Trabectidine : Option en 2e ligne, Liposarcome et Leiomyosarcome.

» Gemcitabine + Docetaxel.

» Gemcitabine mono : LMS utérine.

» Dacarbazine mono.

» Soins de support.

D- Résultats

Prés de 50% des patients décèdent de leur cancer.

E- Facteurs pronostiques

- **Facteurs influençant le contrôle loco-régional :**

» Age > 50ans.

» Sexe: homme.

» Taille: 5, 8, ou 10 cm.

» Localisation: tête, cou, tronc, et profonde.

» Grade histologique élevé.

» Type histologique: fibrosarcome et tumeurs des gaines.

» Marges chirurgicales : le facteur le plus important.

» Réalisation d'une radiothérapie: facteur indépendant favorable.

- **Facteurs influençant la survenue de métastases et la survie globale :**

» Grade histologique : facteur le plus important quel que soit le système utilisé.

» Type histologique : tumeurs à potentiel métastatique important (sarcome

d'Ewing, liposarcome à cellule ronde, rhabdomyosarcome alvéolaire et tumeur rhabdoide maligne extrarénale).

» Taille: second facteur pronostique.

» Profondeur: par rapport à l'aponévrose superficielle.

» Caractère compartimental: défavorable.

» Envahissement vasculo-nerveux et osseux.

» Marqueurs de prolifération.

» Anomalies génétiques et moléculaires: gains de 1q et pertes de 18p, différentes translocations et mutations (c-kit).

» TEP: fixation intense.

VIII- Surveillance (NCCN 2012)

A- But

- Détection précoce d'une récidive.
- Le taux de risque de récidive ou d'évolution métastatique est de 40 à 60% pour les SPM. La localisation métastatique est essentiellement pulmonaire.

B- Moyens

- Clinique : examen du site opératoire.
- Radiologie :
  - » Echographie au niveau du site opératoire ou IRM.
  - » Radiographie thoracique ou TDM thoracique

C- Rythme

- Stade I : tous les 6 à 12 mois
- Stade II-IV tous les 3-6 mois

IX- Perspectives d'avenir

C'est un modèle d'études en oncogenèse.

Plusieurs thérapies ciblées sont en cours de développement.

Conclusion

Les STM sont des tumeurs rares. Leur prise en charge doit êtres multidisciplinaire et doit se faire dans des centres spécialisés pour ne pas pénaliser le patient sur le plan fonctionnel ou l'exposer à un risque de rechute métastatique, le plus souvent incurable.

Les tumeurs sarcomateuses sont hétérogènes dans leur présentation, que ce soit en termes d'histopathologie, de pronostic ou de caractéristiques moléculaires.

Les progrès de la biologie moléculaire pourraient permettre d'identifier des entités nosologiques méritant des thérapeutiques particulières.

Références

1- Babinet A. Prise en charge des sarcomes des tissus mous. Journal français de l'orthopédie. Maitrise orthopédie n° 136. Août-setembre 2004
2- Maza R. Diagnostic et traitement des sarcomes des tissus mous. SACOT décembre 2010
3- Référentiel régional de prise en charge des sarcomes des tissus mous non métastatiques
4- Tumeurs malignes des parties molles. Faculté de médecine de Strasbourg-polycopie : module 10-cancérologie clinique onco-hématologie – année 2005-2006.
5- Sarcomes des parties molles de l'adulte. Version mise à jour le 14 avril 2005. Oncolor 2005.
6- Dufresne A, Blay JY, Cassier P, Vanel D, Bui B, Le Cesne A.Recommendations for diagnostic and therapeutic management of soft tissue sarcoma. Bull Cancer. 2009 Sep;96(9):909-15.
7- Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 5e by Sharon W. Weiss MD, John R. Goldblum MD FCAP FASCP FACG and Andrew L. Folpe(Dec 14, 2007)
8- Encyclopedie canadienne du cancer
9- Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, Kroon BB, Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas.. Ann Surg 1996;224:756–64
10- S. Bonvalot a,*, D. Vanel b, P. Terrier c, C. Le Pechoux d, A. Le Cesne Principes du traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte EMC-Rhumatologe Orthopédie 1 (2004) 521–541
11- Simon MA, Enneking WF. The management of soft tissue sarcomas of the extremities. J Bone Joint Surg 1976;58-A:317–27.
12- Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, Chauvin F, Bobin JY, Sunyach MP, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. Ann Oncol 2004;15:307–15

13-E. Stoeckle and al Chirurgie des sarcomes des tissus mous des membres et de la paroi du tronc Cancer/Radiothérapie 10 (2006) 34–40
14-Liénard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. J Clin Oncol 1992;10:52–60
15-Bonvalot S, Lejeune F, Laplanche A, Stoekle E, , et al . Limb salvage by isolated limb perfusion (ILP) in patients with locally advanced soft tissue sarcoma: a randomised phase II studycomparing 4 doses TNF. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:3307
16-Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002

Les tumeurs cérébrales malignes primitives

H. Riahi Idrissi
Centre d'Oncologie d'Agadir

Introduction

Les tumeurs cérébrales malignes primitives est un ensemble hétérogène de processus expansifs intracrâniens. Elles sont plus fréquentes chez l'enfant et occupent la 2ème place après les hémopathies malignes par contre elles sont plus rares chez l'adulte.

Les tumeurs cérébrales se caractérisent par une diversité anatomo-clinique, histologique thérapeutique et pronostique.

La prise en charge est multidisciplinaire associant neurochirurgiens, oncologues radiothérapeutes, oncologues médicaux et neurologues.

Le traitement pose le problème des difficultés chirurgicales en raison de la proximité des zones fonctionnelles, de même la radiothérapie est complexe car elle est limitée par la tolérance du tissu cérébral sain et des organes à risque.

Dans ce chapitre nous insisterons plus sur les tumeurs gliales de l'adulte.

I- Rappels anatomiques

A- Anatomie descriptive

L'encéphale est un organe très complexe constitué de trois structures : le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral. Il est contenu dans la boite crânienne dont il est séparé par les méninges qui sont de l'extérieur vers l'intérieur : la dure mère qui tapisse les parois de l'endocrâne, l'arachnoïde et la pie mère qui recouvre la surface du système nerveux et contient les vaisseaux sanguins.

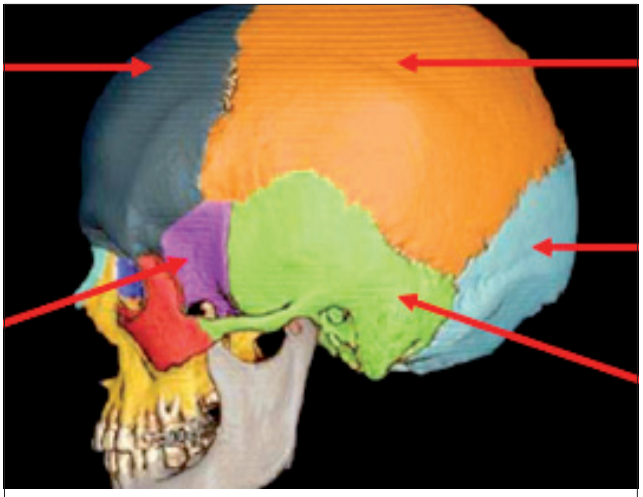


Fig 1 : Anatomie du crane

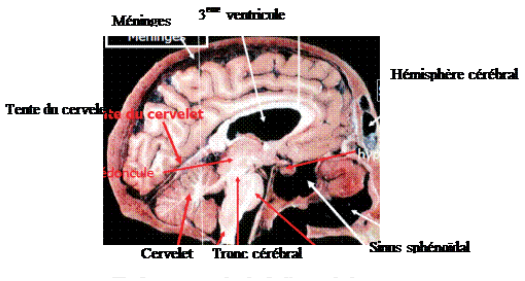


Fig2 : coupe sagittale de l'encéphale

1- Le tronc cérébral

Il comprend trois parties : le bulbe qui est la partie inférieure du tronc cérébral et se continue avec la moelle épinière, la protubérance et le mésencéphale formé par les pédoncules cérébraux et la lame tectale.

Le tronc cérébral contient les voies ascendantes et descendantes reliant le système nerveux central (SNC) à la périphérie ainsi que les noyaux des nerfs crâniens.

2- Le cervelet

Le cervelet est situé à l'étage sous tentoriel au niveau de la fosse cérébrale postérieure en arrière du tronc cérébral. Il comporte une partie médiane qui est le vermis et deux hémisphères cérébelleux.

Il est responsable de la coordination des mouvements, la régulation du tonus musculaire et le maintien de l'équilibre.

3- Le cerveau

Il est constitué de deux hémisphères cérébraux reliés l'un à l'autre par les deux commissures inter hémisphériques (corps calleux et le trigone).

Chaque hémisphère est divisé par des scissures en plusieurs lobes qui sont le lobe frontal le plus antérieur, le lobe pariétal situé en arrière de la scissure de Rolando, le lobe occipital situé à la partie postérieure des hémisphères cérébraux, le lobe temporal et le lobe du corps calleux.

Le cerveau est constitué d'une partie externe qui est le cortex cérébral formé de la substance grise composée de cellules nerveuses et de la substance blanche composée de fibres nerveuses et qui entoure les noyaux gris centraux.

Le cortex cérébral est subdivisé en plusieurs aires responsables de la conscience, l'intelligence, la perception sensorielle, la régulation de la motricité volontaire, la communication, l'apprentissage, la mémoire ainsi que d'autres fonctions plus complexes reliées à la personnalité.

Chaque hémisphère cérébral est creusé d'une cavité épendymaire ou ventricule latéral qui communique avec le troisième ventricule par les trous de Monro et se continue avec le quatrième ventricule.

B- Vascularisation de l'encéphale

1- Vascularisation artérielle

Le cerveau est irrigué par le sang véhiculé par les deux carotides internes et les deux artères vertébrales.

La vascularisation artérielle du cerveau est assurée par l'artère cérébrale antérieure (branche de la carotide interne) qui draine les régions orbitaires, frontal et le corps calleux ; l'artère cérébrale moyenne (naît de la carotide interne) qui draine les régions frontales, temporales et pariétales ; et l'artère cérébrale postérieure (naît du tronc basilaire) qui draine la région temporo-occipitale et cunéenne.

Les branches des deux carotides et des artères vertébrales forment un cercle anastomotique : le polygone de Willis.

La vascularisation artérielle du cervelet est assurée par les artères cérébelleuses supérieures et moyennes qui naissent du tronc basilaire et les artères cérébelleuses inférieures issuse de l'artère vertébrale.

Les artères du tronc cérébral sont issues du tronc basilaire et des artères cérébrales postérieures.

2- Vascularisation veineuse

Les veinules naissent du parenchyme cérébral et forment les plexus veineux puis les veines cérébrales qui se déversent dans le sinus veineux.

La vascularisation veineuse du cervelet et du tronc cérébral ont un trajet voisin de celui des artères.

3- Drainage lymphatique

Il n'existe pas de drainage lymphatique du système nerveux central.

II – Epidémiologie

A- Incidence – Fréquence

Les tumeurs cérébrales représentent 2,8% de l'ensemble des cancers selon le registre des cancers de la région de Casablanca de 2004 (RCRC) et 2,4% selon le registre des cancers de Rabat de 2005 (RECRAB).

L'incidence standardisée des cancers du SNC est de 2,55 nouveaux cas/100000 habitants/an chez l'homme et 2,03 nouveaux cas/100000 habitants/an (RCRC 2004). Elle est de 3,15 nouveaux cas/100000 habitants/an chez l'homme et 2,86 nouveaux cas/100000 habitants/an (RECRAB 2005).

B- Age - Sexe

L'âge de survenu des cancers du SNC est variable en fonction des types histologiques. Les tumeurs cérébrales malignes primitives de l'adulte sont dominées par les tumeurs gliales, les méningiomes et les lymphomes primitifs. Chez l'enfant on note la prédominance des astrocytomes, des médulloblastomes et des épendymomes.

Les tumeurs cérébrales sont plus fréquentes chez l'homme à l'exception des méningiomes qui prédominent chez la femme.

C- Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans la survenue des tumeurs cérébrales.

- L'existence de syndromes de prédisposition génétique est associée à la survenue des tumeurs du SNC comme les neurofibromatoses de type 1 ou 2, le syndrome de Von Hippel- Lindau, le

syndrome de Li-Frauménie, le syndrome de Gorlin et le syndrome de Turcot. Ces syndromes ne rendent compte que de 1% des gliomes et de 2% des tumeurs cérébrales de l'enfant.

- Les radiations ionisantes accidentelles (Hiroshima, Nagasaki) ou thérapeutiques sont également incriminées dans la survenue des tumeurs cérébrales (exemple des méningiomes).
- Le rôle de l'exposition à certains pesticides ou produits chimiques a été retrouvé dans plusieurs études épidémiologiques.
- Certaines ethnies sont plus exposées aux tumeurs cérébrales ainsi le risque est plus important dans la race blanche comparativement aux non caucasiens (Risque relatif de 1,7 pour les gliomes).
- L'association à certains virus a été également retrouvée, comme l'Epstein Barr virus retrouvé dans les lymphomes B à grandes cellules de même on note une augmentation des lymphomes primitifs du SNC chez les sujets immunodéprimés par le virus HIV.

III – Anatomo-pathologie

A- Siège

Parmi les tumeurs du SNC 40% sont de siège sus tentoriel et 50% sont localisées au niveau sous tentoriel dont 75% localisées au niveau du cervelet et 25% au niveau du tronc cérébral.

B- Microscopie

La classification adoptée des tumeurs du SNC est celle de l'OMS de 2007

Tumeurs neuro- épithéliales
Tumeurs astrocytaires
Astrocytome pilocytique.
Astrocytome pilomyxoïde.
Astrocytome sous épendymaire à cellules géantes.
Xanthoastrocytome pléomorphe.
Astrocytome diffus.
Astrocytome fibrillaire.
Astrocytome protoplasmique.
Astrocytome gemistocytique.
Astrocytome anaplasique.
Glioblastome.
Glioblastome à cellules géantes.
Gliosarcome.
Gliomatose cérébrale.
Tumeurs Oligoastrocytaires
Oligoastrocytome.
Oligoastrocytome anaplasique.
Tumeurs Oligodendrogliales
Oligodendrogliome.
Oligodendrogliome anaplasique.
Tumeurs épendymaires
Subependymome.
Ependymome myxopapillaire.
Ependymome.
Ependymome anaplasique.
Tumeurs du plexus choroïde
Papillome du plexus choroïde.
Papillome atypique du plexus choroïde.
Carcinome du plexus choroïde.
Autres tumeurs neuro- épithéliales
Astroblastome.
Gliome chordoïde du troisième ventricule.
Gliome angiocentrique.

Tumeurs Neuronales et neuronales-gliales mixtes
- Gangliocytome dysplasique du cervelet - (Lhermitte-Duclos).
- Astrocytome desmoplastique infantile et Ganglioglíome.
- Tumeurs neuro dysembryoplasiques.
- Gangliocytome.
- Ganglioglíome.
- Ganglioglíome anaplasique.
- Tumeurs glioneuronales papillaires.
- Tumeurs glioneuronales du quatrième ventricule formant des rosettes.
- Neurocytome centrale.
- Neurocytome extraventriculaire.
- Liponeurocytome cérébelleux.
- Paragangliome du filum terminal.

Tumeurs de la région pinéale
- Pinéalocytome.
- Tumeurs pinéales parenchymateuses de différenciation intermédiaire.
- Pinéaloblastome.
- Tumeurs papillaires de la région pinéale.

Tumeurs embryonnaires
- Médulloblastome.
- Tumeur neuroectodermique primitive du SNC (PNET).
- Neuroblastome.
- Ganglioneuroblastome.
- Médulloépithéliome.
- Ependymoblastome.
- Tumeurs tératoïdes / rhabdoïdes atypiques.

Tumeurs des nerfs crâniens et paraspinales

- Schwannome.
- Neurofibrome.
- Périneurinome.
- Tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques (MPNST)

Tumeurs des méninges

Tumeurs de cellules méningothéliales
- Méningiome.
- Méningiome atypique.
- Méningiome anaplasique.

Tumeurs mésenchymateuses
- Lipome.
- Angiolipome.
- Hibernome.
- Liposarcome.
- Tumeur fibreuse solitaire.
- Fibrosarcome.
- Histiocytofibrome malin.
- Léiomyome.
- Léiomyosarcome.
- Rhabdomyome.
- Rhabdomyosarcome.
- Chondrome.
- Chondrosarcome.
- Ostéome.
- Ostéosarcome.
- Ostéochondrome.
- Hémangiome.
- Hémangioendothéliome épithélioïde.
- Hémangiopéricytome (SNC)
- Angiosarcome.
- Sarcome de Kaposi.

Lésions mélanocytaires primaires
- Mélanocytose diffuse.
- Mélanocytome.
- Mélanome malin.
- Mélanomatose méningée.

Autres tumeurs des méninges
- Hémangioblastome.

Lymphomes et tumeurs hématopoïétiques

- Lymphomes malins.
- Plasmocytome.
- Sarcome granulocytaire.

Tumeurs des cellules germinales

- Germinome.
- Carcinome embryonnaire.
- Tumeurs du sac vitellin.
- Choriocarcinome.
- Tératome.
- Tumeurs germinales mixtes.

Tumeurs de la région sellaire

- Craniopharyngiome.
- Tumeur à cellules granuleuses.
- Pituicytome.
- Oncocytome à cellules fusiformes de l'adénohypophyse.

Métastases

C – Modalités d'extension

Les tumeurs encéphaliques s'étendent de proche en proche sans former de capsule naturelle. Elles sont souvent entourées d'un œdème d'origine vasogénique, ischémique ou cytotoxique dû à l'altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Pour certaines tumeurs de haut grade l'extension peut se faire à travers l'espace sous arachnoïdien et ventriculaire par le LCR vers le canal médullaire, c'est le cas des médulloblastomes, des PNET et des lymphomes du SNC.

Une extension péritonéale a été également rapportée chez les patients qui ont bénéficié d'une dérivation ventriculo-péritonéale.

D – Biologie moléculaire

De nombreux progrès ont été réalisés récemment dans le domaine de la biologie moléculaire surtout dans les tumeurs gliales.

Différentes voies d'oncogenèse ont été identifiées pour les gliomes. L'inactivation de p53 (associée au phénotype astrocytaire) et la codélétion 1p19q (associée au phénotype oligodendroglial). La délétion de p16/CDKN2A, l'inactivation de RB1 en 13q, et l'amplification de CDK4, sont plus fréquentes dans les gliomes de haut grade. L'inactivation de PTEN en 10q et l'amplification d'EGFR s'observent préférentiellement dans les glioblastomes.

La codélétion 1p19q est une altération génomique observée dans les oligodendrogliomes. Elle est retrouvée dans 60 à 80% des oligodendrogliomes purs. Elle est associée à un pronostic plus favorable et à une meilleure sensibilité aux traitements, que ce soit la radiothérapie ou la chimiothérapie.

Dans les gliomes, de nombreux gènes suppresseurs de tumeur (p16/CDKN2A, p14/ARF, p15/CDKN2B) sont inactivés par la méthylation de leur promoteur, ce qui inhibe leur expression. C'est le cas également du gène de la méthylguanine-méthyltransférase (MGMT), une enzyme qui s'oppose à l'action des alkylants et notamment à celle du témozolomide. Les patients dont le promoteur de la MGMT est méthylé ont une survie nettement plus longue après chimio-radiothérapie que les patients « non méthylés ».

IV – Diagnostic

A – Diagnostic positif

1- Forme de description : Tumeur gliale de l'adulte

a- Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte sont variables en fonction du siège et de la taille tumorale. Les signes le plus souvent retrouvés sont :

- Les céphalées isolées ou le plus souvent dans le cadre du syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC), elles sont souvent retrouvées dans les tumeurs ayant un potentiel de croissance rapide ou de haut grade.
- L'hypertension intracrânienne : elle reflète le volume et le siège de la tumeur. Ce syndrome associe des céphalées surtout au réveil, des vomissements qui permettent de soulager les céphalées, des troubles visuels par atteinte des nerfs crâniens occulo-moteurs, un œdème papillaire avec un risque d'évolution vers une cécité par atrophie du nerf optique. L'HTIC peut décompenser et entrainer des troubles de conscience ou un engagement évoluant rapidement vers le décès.
- Les crises convulsives qui peuvent être partielles ou généralisées et qui ont une valeur localisatrice.
- Les déficits neurologiques moteurs, sensitifs ou sensoriels. Les principaux déficits qui peuvent se voir sont :
  - » Le syndrome frontal regroupant des troubles du comportement et de l'humeur et des troubles cognitifs orientant vers une atteinte de la région pré-frontale.
  - » Les monoparésies, hémiparésies ou hémiplégie en rapport avec une atteinte rolandique.
  - » L'aphasie, les troubles mnésiques et cognitifs dans les atteintes temporales.
  - » L'hypoesthésie, l'astériognosie dans les atteintes pariétales.
  - » L'hémianopsie latérale homonyme dans les atteintes occipitales.
  - » Le syndrome cérébelleux dans les tumeurs localisées au niveau du cervelet.

» Les paralysies des nerfs crâniens, les troubles de la déglutition et la dysarthrie dans les tumeurs du tronc cérébral.

b- Examen clinique

L'examen clinique doit apprécier avant tout l'état général selon l'indice de l'OMS ou l'index de Karnovsky (IK) car c'est un facteur important dans la prise en charge thérapeutique.

L'examen neurologique doit apprécier :

- L'état de conscience selon le score de Glasgow et éliminer une urgence vitale
- Les troubles de la marche et de la coordination qui rentrent dans le cadre d'un syndrome cérébelleux.
- L'atteinte des paires crâniennes
- Le déficit moteur ou sensitif variable en fonction du siège de la tumeur.

Un fond d'œil doit être réalisé à la recherche d'un œdème papillaire ou une hémorragie rétinienne.

Des bilans neuro-psychologiques sont nécessaires afin de rechercher des troubles passés inaperçus lors de l'examen clinique et d'apprécier l'impact cognitif de la tumeur sur le fonctionnement cérébral.

c – Examens paracliniques

c-1 Examens d'orientation

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) : c'est l'examen de référence pour l'évaluation des volumes pré et post opératoires. Les séquences T1 sans et avec injection de gadolinium, T2 et Flair sont les plus couramment utilisées. L'IRM permet d'analyser les conséquences de la tumeur sur le parenchyme cérébral adjacent. Elle a un intérêt également dans le choix du volume cible et le contourage des organes à risque grâce aux techniques de fusion. Les tumeurs gliales de bas grade se présentent sous forme d'un hypersignal en T2 qui correspond à l'infiltration tumorale sans composante œdémateuse et sans prise de contraste. Le glioblastome se caractérise par une prise de contraste après injection de gadolinium, la composante œdémateuse est importante et il existe une zone hypointense centrale qui correspond à de la nécrose.

Imagerie métabolique et fonctionnelle : les informations morphologiques fournies par l'IRM restent limitées, des séquences d'imagerie métabolique par résonnance magnétique comme l'imagerie spectroscopique, la diffusion et la perfusion apportent des informations complémentaires qui permettent de mieux définir la cible.

- IRM spectroscopique : permet d'obtenir des informations sur la cellularité tumorale (choline), le métabolisme cellulaire (créatine), l'hypoxie (lactate), la nécrose (lipides) et le tissu neuronal sain (N-acétyl aspartate NAA). L'indicateur le plus utilisé pour différencier le tissu tumoral du tissu sain est le rapport choline/NAA >2. En radiothérapie cette technique est une voie d'avenir qui permettra de mieux cibler les zones à fort potentiel de récidive.
- IRM de perfusion : permet de mesurer le volume sanguin cérébral contenu ou au voisinage de la tumeur et d'évaluer la néoangiogenèse. Elle a surtout un intérêt dans le suivi post thérapeutique pour différencier une nécrose d'une récidive.
- IRM de diffusion : elle est basée sur le déplacement aléatoire des molécules comme l'eau. Elle a une valeur prédictive sur la réponse au traitement, et également un intérêt dans le bilan pré chirurgical.

La tomodensitométrie (TDM): son intérêt reste limité. Elle est surtout utilisée dans le contourage du volume cible après fusion avec l'IRM ou chez les patients qui ont une contre-indication à l'utilisation de l'IRM. Sur la TDM le glioblastome a un aspect en cocarde avec une zone centrale hypodense (nécrose) un rehaussement annulaire (tumeur) et une hypodensité périphérique (œdème). Les tumeurs gliales de bas grade ont un aspect hypodense sur la TDM sans prise de contraste.

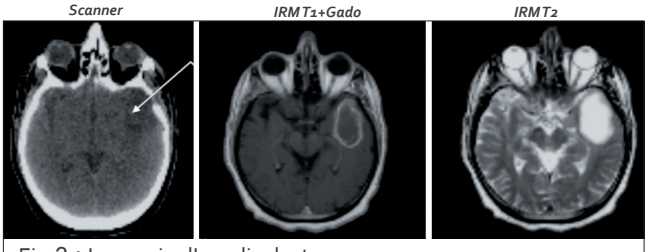


Fig 3 : Imagerie d'un glioslastome

c-2 Confirmation diagnostique

La confirmation de la malignité est réalisée soit par biopsie stéréotaxique ou après exérèse chirurgicale. L'étude anatomo-pathologique permettra de préciser le type histologique et d'étudier les altérations génétiques.

2- Formes cliniques

a- Selon le type histologique

- **Les méningiomes**

Représentent 30% des tumeurs cérébrales primitives, se caractérisent par une prédominance féminine avec un sex ratio H/F =0,5.

Le pic d'incidence se situe entre la 6ème et la 7ème décade.

Selon la classification de l'OMS il existe trois grades : le grade I représente 90% et il est de meilleur pronostic car il est considéré comme bénin, le grade II 5 à 7% et le grade III 3 à 5%.

Cinquante pourcent des méningiomes sont liés à des altérations génétiques en rapport avec une perte du chromosome 22 dans la mutation de type neurofibromatose 2.

- **Les lymphomes primitifs du SNC :**

Ce sont des lymphomes malins non hodgkiniens atteignant le parenchyme cérébral, les yeux et la moelle en l'absence de localisation systémique.

Ils représentent moins de 3% des tumeurs cérébrales primitives et sont souvent liés à une immuno-dépression congénitale ou acquise.

L'atteinte concerne souvent les régions profondes péri-ventriculaires.

- **Les épendymomes :**

Représentent 1,8% des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte et 10% des tumeurs du SNC de l'enfant.

L'atteinte concerne souvent le 4ème ventricule avec une possibilité d'extension à travers le LCR et les espaces épendymaires.

- **Les tumeurs germinales :**

Elles sont composées de cellules ressemblant à celles du tissus embryonnaire à différents stades du développement : trophoblaste (choriocarcinome), vitellus (tumeur vitelline, yolk sac tumor), cellules pluripotentes de l'embryon lui-même (carcinome embryonnaire), cellules différenciées de l'embryon lui-même (tératome) ou cellules germinales primordiales (germinome ou séminome). Les tumeurs peuvent être pures ou mixtes

Elles représentent moins de 1 % des tumeurs cérébrales et prédominent chez l'adolescent et l'adulte jeune de sexe masculin de moins de 25 ans.

Le siège le plus fréquent est la zone post-hypophysaire (50 %) ou supra-sellaire (30 %). Toute tumeur ayant ce siège doit faire évoquer une tumeur germinale et inciter à un dosage des marqueurs alpha-foetopreotéine, HCG et bHCG dans le sang et le LCR.

Elles peuvent être révélées par des troubles endocriniens, une diminution de l'acuité visuelle ou hémianopsie par compression du chiasma.

Les marqueurs spécifiques (alpha-foetoprotéine, béta-HCG) sont augmentés dans un tiers des cas.

Un bilan radiologique complet doit être réalisé afin d'éliminer une métastase d'une tumeur germinale extra-crânienne.

- **Le médulloblastome :**

Représente 15 à 20% des tumeurs cérébrales primitives dont 75% se voient chez l'enfant. La localisation cérébelleuse est plus fréquente avec le risque de métastases lepto-méningées. On distingue deux groupes de risque :

» Le groupe à risque standard : caractérisé par Une exérèse totale ou subtotale avec un résidu de moins de 1,5cm². L'absence de métastase sus tentorielles ou spinales.L'absence de cellules tumorales dans le LCR.

» Le groupe à haut risque : caractérisé par Une chirurgie incomplète avec un résidu de plus de 1,5 cm². Et/ou la présence de métastases sus tentorielles ou spinales. Et/ou la présence de cellules tumorales au niveau du LCR.

b- Selon le siège

Les tumeurs gliales sont plus fréquentes au niveau sus tentoriel alors que les médulloblastomes sont plus fréquents au niveau cérébelleux.

c- Selon l'âge

Chez l'adulte on note la prédominance des tumeurs gliales et des méningiomes alors que les tumeurs du SNC chez l'enfant sont dominées par les astrocytomes, les médulloblastomes et les épendymomes.

B- Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels à envisager sont variables en fonction de l'âge du patient et de la localisation tumorale. On peut discuter :

- Une origine infectieuse :

» Un abcès cérébral devant une prise de contraste en anneau et un contexte infectieux.

» Un tubeculome devant la notion de contage tuberculeux et en fonction de l'état vaccinal du patient.

- Une origine vasculaire :

» Un accident vasculaire cérébral ischémique devant une lésion correspondant à un territoire vasculaire.

- Une origine inflammatoire :

» Une pathologie inflammatoire comme la sclérose en plaque, la neurosarcoïdose ou le neurobehcet.

» Une encéphalomyélite aigue disséminée.

V - Bilan d'extension et pré-thérapeutique

A- Bilan du cancer

1- Bilan d'extension local

Repose sur l'imagerie essentiellement l'IRM et l'imagerie fonctionnelle (voir chapitre des examens paracliniques).

2- Bilan d'extension à distance

Il est réalisé dans les types histologiques susceptibles de disséminer à travers les espaces sous arachnoïdiens comme le médulloblastome, les PNET, et les lymphomes primitifs du SNC.

Ce bilan comporte une IRM du névraxe et une ponction lombaire.

B- Bilan de l'hôte

Une évaluation de l'état général est nécessaire car la prise en charge thérapeutique en dépend. Elle se fait selon l'indice de l'OMS ou l'indice de Karnovsky. (IK)

Il faut également rechercher et corriger les tares et procéder à un bilan biologique complet et un bilan pré-opératoire.

VI – Classification

La plus utilisée est la classification histologique de l'OMS (voir chapitre anat- path). Elle distingue les tumeurs en fonction de la morphologie et du degré de malignité.

Pour les gliomes il existe une classification selon l'hôpital de Sainte Anne et qui repose sur l'étude des biopsies étagées stéréotaxiques corrélée à l'imagerie.

Elle distingue quatre classes de gliomes :

- Les oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade A caractérisés par l'absence d'hyperplasie endothéliale ou de prise de contraste à l'imagerie.
- Les oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade B qui comportent une hyperplasie endothéliale et/ou une prise de contraste à l'imagerie.
- Les glioblastomes : il s'agit d'une tumeur de haut grade dépourvue d'une différenciation oligodendrogliale évidente présentant une structure mixte, solide et infiltrante et une angiogenèse. En imagerie ils se caractérisent par une prise de contraste en anneau associée à un œdème péritumoral ayant un aspect typique dit en doigt de gant.
- Les tumeurs glioneuronales malignes : caractérisées par une composante charnue essentiellement corticale. Elles expriment la proteine neurofilamenteuse (NF) et parfois la synaptophysine.

VII – Traitement

A- But

Le but du traitement est d'obtenir un contrôle local avec le minimum de complications et de séquelles.

B- Moyens

1- Chirurgie

a- But

La chirurgie est réalisée dans un but diagnostique afin de déterminer le type histologique et procéder à une étude génétique.

Elle a également un but thérapeutique qui consiste en une exérèse de la tumeur la plus complète possible en respectant la fonction utilisant une pince bipolaire avec aspiration.

b- Technique

En plus de l'IRM et l'imagerie fonctionnelle qui permettent de préparer un planning chirurgical grâce au repérage des aires fonctionnelles motrices,

sensitives, sensorielles et cognitives ; d'autres techniques sont utilisées en per opératoire comme :

- La tractographie qui permet de visualiser les voies fonctionnelles les plus importantes.
- La neuronavigation qui en se basant sur l'IRM pré opératoire permet d'établir une stratégie pour l'exérèse de la tumeur et permet également de se repérer dans l'espace.
- L'échographie per opératoire aide au repérage de la tumeur en temps réel malgré les déformations occasionnées par l'exérèse.
- La stimulation corticale permet l'exérèse des lésions corticales au contact des aires et voies motrices, sensitives et sensorielles.
- L'utilisation du microscope et du microscope à fluorescence en per opératoire permet de détecter les résidus tumoraux et donc une meilleure résection.

Dans certains cas, le chirurgien peut être amené à mettre en place une chimiothérapie locale sous forme d'implants résorbables (la carmustine dans le cas des tumeurs gliales).

L'exérèse chirurgicale est parfois impossible si la tumeur est étendue ou localisée dans une zone fonctionnelle ; dans ce cas une biopsie est le plus souvent réalisée en condition stéréotaxique afin d'obtenir la confirmation diagnostique.

Une dérivation ventriculo-péritonéale est nécessaire en cas d'hypertension intracrânienne.

c- Etude de la pièce opératoire

L'étude de la pièce opératoire permet d'établir le diagnostic en précisant le type histologique, le grade, en plus de la recherche des altérations génétiques.

d- Complications

La mortalité a considérablement diminué grâce au progrès des techniques chirurgicales et de la réanimation.

Les principales complications post opératoires sont

- Les déficits moteurs, sensitifs ou sensoriels.
- L'infection.
- Les hématomes.
- La fuite du LCR.

2- Radiothérapie

a – But

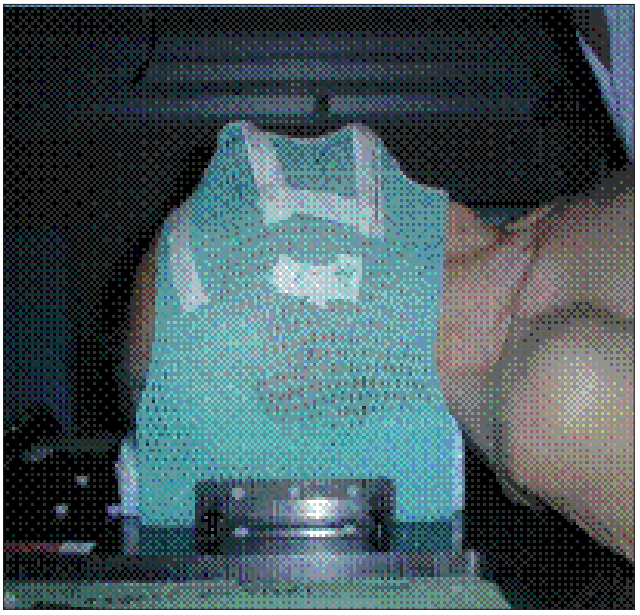
Elle peut être réalisée dans un but curatif afin d'améliorer le contrôle local post opératoire ou palliatif en cas de tumeur inopérable ou en cas de récidive.

b – Technique

Une fois l'indication de la radiothérapie posée selon les règles de bonne pratique, l'oncologue radiothérapeute doit établir le plan de traitement qui comporte les étapes suivantes :

- **Position de traitement et moyens de contention**

Le traitement est réalisé généralement en décubitus dorsal avec une contention par un masque thermoformé à trois ou cinq points et une cale sous la tête. La position de la tête est choisie en fonction du siège de la tumeur. Une irradiation en décubitus ventral est réalisée quand le volume cible comprend le névraxe.



- **Acquisition des données anatomiques :**

Un scanner dosimétrique est réalisé avec des coupes jointives de 2,5 à 3 mm et injection de produit de contraste iodé. Les images sont ensuite transférées vers la console de contourage, une fusion avec l'IRM aide au choix des volumes.

- **Détermination des volumes :**

L'oncologue radiothérapeute procédera au contourage des volumes cibles et des organes à risque.

Les volumes cibles

» **Les gliomes de haut grade**

Le volume tumoral macroscopique (GTV) : correspond à la prise de contraste sur les séquences T1 avec injection de gadolinium sur l'IRM diagnostique. Ce volume est parfois difficile à définir quand une partie de la tumeur ne prend pas le contraste, cette difficulté est plus importante en situation post opératoire du fait des remaniements occasionnés par la chirurgie.

Le volume anatomo-clinique (CTV) : correspond au GTV avec une marge de 2 cm. Il doit inclure la totalité de l'œdème péri tumoral. Il sera limité à 5mm au-delà des limites anatomiques (sillon inter hémisphérique, faux du cerveau...) si elles ne sont pas franchies par la tumeur.

Le volume prévisionnel (PTV) : doit tenir compte des variations de positionnement du patient et des moyens de contentions. Il correspond au CTV avec une marge de 5 mm en cas d'utilisation d'un masque classique ou de 3 mm en cas d'utilisation d'une technique de guidage par l'image.

» **Les gliomes de bas grade :**

- Le GTV correspond au volume tumoral visible sur les séquences T1 à l'IRM après injection de gadolinium et à la cavité opératoire en post opératoire.
- Le CTV comprend une extension de 1,5 cm au-delà du GTV.
- Le PTV tient compte des variations de positionnement et des moyens de contention.

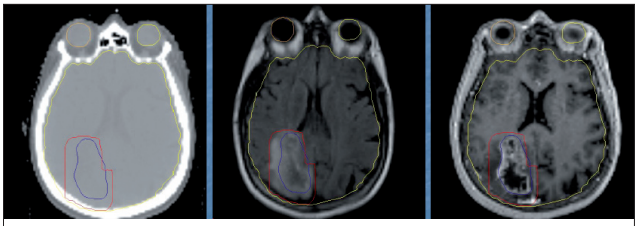


Fig 5 : Contourage des volumes cibles et des organes à risque après fusion d'images

Organes à risque et contraintes de dose :

» Encéphale sain : la dose maximale à respecter est de 60 Gy en cas d'irradiation partielle de l'encéphale et 45 Gy si l'encéphale est irradié en totalité.

» Tronc cérébral : la dose maximale tolérable est de 50 Gy.

» Moelle épinière : la dose maximale tolérable est de 45 Gy.

» Chiasma et nerf optique : la dose maximale tolérable est de 54 Gy.

» Conduit auditif externe, oreille moyenne et interne : la dose maximale tolérable est de 50 à 55 Gy.

» Lobes temporaux : la dose maximale tolérable est de 60 Gy.

» Hypophyse : la dose maximale tolérable est de 45 à 50 Gy.

» Œil : la dose moyenne doit être inférieure à 35 Gy.

» Cristallin : doit recevoir la dose la plus faible possible.

- **Dose**

Pour les glioblastomes et les tumeurs gliales de haut grade la dose est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy ou 59,4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy.

Chez le sujet âgé de plus de 70 ans une irradiation hypofractionnée de 40 Gy en 15 fractions et 3 semaines est proposée.

Pour les tumeurs gliales de bas grade la dose est de 50 à 54 Gy avec un fractionnement de 1,8 à 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.

- **Dosimétrie**

La principale technique de traitement utilisée est la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions.

L'énergie utilisée est généralement des photons X de 4 à 10 MV.

La balistique choisie doit permettre la meilleur couverture possible du volume prévisionnel (95% < PTV < 107%) tout en respectant les contraintes de dose au niveau des organes à risque.

L'utilisation de faisceaux coplanaires ou non coplanaires est fonction du siège de la tumeur.

Après validation du plan de traitement les données sont transférées à l'appareil de traitement.

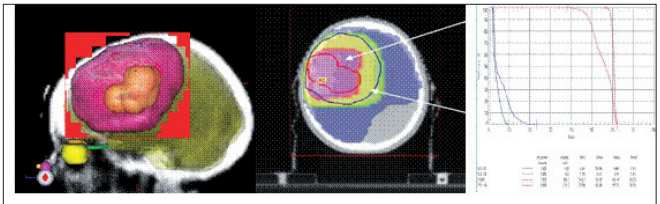


Fig 6 : Exemple de dosiméétrie d'une tumeur cérébrale

• **Contrôle de qualité**

Le bon positionnement du patient est vérifié par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours des trois premières séances du traitement puis de façon hebdomadaire et à chaque modification du plan de traitement.

Le patient est vu en consultation de façon hebdomadaire pendant toute la durée du traitement afin d'évaluer la tolérance et rechercher les complications.

• **Complications :**

Les complications précoces réversibles sont : la fatigue, l'alopécie, et parfois une aggravation de la symptomatologie due à l'œdème cérébral.

Les complications tardives qui peuvent se voir 6 mois à plusieurs années après la fin de la radiothérapie sont :

- La radionécrose cérébrale.
- La leucoencéphalopathie.
- La rétinopathie, la cataracte.
- Les vasculopathies.
- Les troubles neurocognitifs.
- La névrite radique.
- L'atrophie corticale.

Des troubles endocriniens peuvent se voir en cas d'irradiation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

c- Radiothérapie des autres types histologiques

Méningiomes :

Le GTV correspond à la tumeur visible sur l'IRM ou au résidu tumoral pour les Grades I et doit comprendre tout le lit opératoire pour les tumeurs de grade II ou III.

Le CTV correspond au GTV avec une marge de 5 mm pour les grades I et 10 à 20 mm pour les tumeurs de grade II et III.

Le PTV est égale au CTV avec une marge de 3 à 5 mm.

La dose est de 50 à 54 Gy pour les tumeurs de grade I et 60 Gy pour les grades I et III.

Lymphomes primitifs du SNC :

L'encéphale est irradié en totalité à la dose de 24 à 36 Gy avec un complément sur le résidu tumoral jusqu'à une dose totale de 45 Gy.

Médulloblastome :

Pour les groupes à haut risque, une radiothérapie sur le névraxe est réalisée à la dose de 36 à 39 Gy. Pour les tumeurs à risque standard la dose est de 24 Gy sur le névraxe.

Un complément sur la fosse cérébrale postérieure est délivrée jusqu'à une dose totale de 54 Gy.

Ependymomes :

Une irradiation du névraxe est réalisée à la dose de 30 à 36 Gy avec un complément sur la tumeur résiduelle jusqu'à 54 Gy.

Tumeurs germinales du SNC :

La radiothérapie est réalisée après chimiothérapie en cas de rémission complète ou après chirurgie si la rémission complète n'est pas obtenue après la chimiothérapie dans ce cas il n'existe pas de GTV.

Le CTV correspond au volume pré chimiothérapie et doit inclure le système ventriculaire.

Le PTV correspond au CTV avec une marge de 5 mm

La dose est de 24 à 25 Gy en cas de rémission complète après chimiothérapie, un complément de 16 Gy est nécessaire en cas de résidu tumoral.

d- Techniques particulières

Radiothérapie en conditions stéréotaxiques :

C'est une technique d'irradiation de haute précision qui nécessite une contention par un cadre implanté dans la table externe du crâne, un système d'irradiation spécifique (Gammaknife® dédié ou accélérateur avec un microcrocollimateur de photons) et un système de contrôle du repositionnement .

Elle permet de diminuer les marges habituellement prises pour assurer la bonne couverture du volume-cible ce qui permet une meilleure protection des organes à risque situés à proximité du volume tumoral.

L'irradiation est réalisée soit en séance unique ou en hypofractionnement de quelques séances (3 à 5 fractions).

Les indications sont réservées aux petites lésions (3 cm à 5 cm), souvent à proximité d'organes à risque, certaines métastases cérébrales certains gliomes de grade I, certaines récidives très focalisées de gliomes de grade II, III ou IV, certains méningiomes ou neurinomes, en particulier de la base du crâne ou en complément de dose sur un volume résiduel (épendymome, gliome...).

Tomothérapie :

C'est un système de traitement qui couple la radiothérapie guidée par l'image et la radiothérapie conformationnelle 3D avec modulation d'intensité (RCMI) en utilisant une machine qui combine un accélérateur linéaire et un scanographe hélicoïdal.

L'irradiation est délivrée par le bras qui tourne sur 360° en même temps que la table de traitement se déplace.

Les principales indications sont :

- Les lésions de la base du crâne.
- L'axe craniospinal dans les médulloblastomes.
- Les épendymomes.
- Les méningiomes.

Protonthérapie : Ses indications sont :

Les chordomes et chondrosarcome de la base du crâne.

Les craniopharyngiomes.

Les méningiomes atypiques ou malins.

3- Chimiothérapie

a- But

La chimiothérapie permet de potentialiser l'action de la radiothérapie et améliore ainsi le contrôle local de la tumeur.

b- Molécules et protocoles

Tumeurs gliales :

- Le témozolomide : utilisé dans le traitement des glioblastomes selon le protocole suivant : d'abord en association avec la radiothérapie à la dose de 75 mg/m² tous les jours pendant 42 jours suivi d'un traitement d'entretien pendant 6 mois qui est débuté un mois après la fin de la radio-chimiothérapie à la dose de 150 à 200 mg/m² pendant 5 jours par mois.
- Les implants imprégnés de carmustine qui sont placés par le neurochirurgien dans la cavité d'exérèse tumorale.
- Le PCV : (Procarbazine 60 mg/m²/jour J8–21, CCNU 110 mg/m²/jour J1, Vincristine 1,4 mg/m²/jour J 8, 29) utilisé dans les tumeurs gliales anaplasiques.

Lymphomes du SNC :

Méthotrexate à haute dose.

Médulloblastome de l'adulte :

Vincristine hebdomadaire pendant l'irradiation craniospinale et une chimiothérapie adjuvante utilisant l'un des protocoles suivant : cisplatine, cyclophosphamide, vincristine ou cisplatine, lomustine et vincristine.

Tumeurs germinales :

Le BEP (bléomycine, etoposide, cisplatine) ou le VIP.

4- Traitements non spécifiques

- **Corticothérapie :** utilisée dans le traitement de l'HTIC permet de réduire l'œdème péri tumoral. La dose préconisée est de 1 à 1,5 mg/kg/jour par voie orale. Dans les cas plus sévères, une corticothérapie intra-veineuse est préconisée à des doses de 3 à 5 mg/kg/jour.
- **Mannitol :** utilisé dans le traitement de l'HTIC permet de diminuer le contenu cérébral en eau et entraine une vasoconstriction cérébrale.
- **Le furosémide :** qui via son action diurétique permet de réduire l'œdème cérébral.
- **Le traitement anticonvulsivant :** doit être prescrit à tous les malades qui ont fait une crise et doit être maintenu pendant une longue période. Il faut privilégier la monothérapie.
- **Les anticoagulants :** le risque de thrombose veineuse est augmenté chez les patients cancéreux et particulièrement chez ceux atteints de tumeurs cérébrales.
- **Le traitement de la douleur** selon les paliers de l'OMS.

C- Indications

1- Tumeurs gliales

a- Tumeurs de bas grade

Le traitement repose sur la chirurgie la plus complète possible.

Lorsque la chirurgie est impossible le traitement consistera en une simple surveillance si les symptômes sont contrôlés (tumeur non évolutive) et sur la radiothérapie ou chimiothérapie si le patient est symptomatique (tumeur évolutive).

b- Tumeurs de haut grade

Gliomes anaplasiques : le traitement repose sur la chirurgie la plus complète possible suivie d'une radiothérapie et chimiothérapie.

Glioblastomes : les patients doivent bénéficier d'une chirurgie complète (si possible) suivie d'une association radio-chimiothérapie concomitante.

2- Autres types histologiques

a-Médulloblastome

La chirurgie doit être complète (si possible) suivie d'une association radio-chimiothérapie puis d'une chimiothérapie adjuvante.

b- Lymphome primitif du SNC

la prise en charge comprend une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie sur l'encéphale. La chimiothérapie intra-thécale est indiquée en cas d'extension médullaire.

c- Méningiomes

Devant un patient asymptomatique et une tumeur de moins de 3 cm la surveillance est de mise.

Pour les patients symptomatiques ou présentant une tumeur de plus de 3 cm le traitement reposera sur l'exérèse chirurgicale la plus complète possible suivie d'une radiothérapie pour les tumeurs de grade 3 ou en cas d'exérèse incomplète pour les tumeurs de grade 1 ou 2.

d- Ependymomes

Le traitement comprend une exérèse la plus complète possible suivie d'une radiothérapie localisée ou sur le névraxe en cas d'envahissement médullaire.

e- Tumeurs germinales

Séminomes (germinomes) : le traitement repose sur la chimiothérapie et la radiothérapie.

Tumeurs germinales non séminomateuses : le traitement est basé sur la chimiothérapie et la radiothérapie suivie d'une exérèse chirurgicale en cas de masse résiduelle.

D- Résultats

Le pronostic des tumeurs cérébrales est variable en fonction des types histologiques et des facteurs pronostiques.

Tumeurs gliales : la survie à 5ans est de 9% pour les glioblastomes, 20% pour les tumeurs gliales de grade III et de 67 à 90% pour les tumeurs gliales de bas grade.

Lymphomes du SNC : la survie à 5 ans est de 25 à 40%.

Méningiomes : la survie à 5 ans est de 40 à 50% pour les grades III et 80 à 85% pour les grades I.

Médulloblastome : la survie à 5 ans est variable en fonction des groupes à risque, elle varie entre 40 et 84%.

E- Facteurs pronostiques

Plusieurs facteurs interviennent dans le choix de la prise en charge ainsi que dans l'évolution des tumeurs cérébrales. Les principaux facteurs pronostiques sont :

- Le type histologique.
- Le grade selon la classification de l'OMS.
- Les altérations génétiques et moléculaires qui sont des facteurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie.
- L'âge et l'état général.
- La qualité de la chirurgie.
- Le statut neurologique.

VIII – Surveillance

A– But

Le but de la surveillance est de rechercher les complications thérapeutiques et de détecter les récidives.

B– Moyens et rythme

L'évaluation et le suivi post thérapeutique doivent être réalisés en alternance avec le neurologue, le neurochirurgien, l'oncologue radiothérapeute et l'oncologue médical.

L'évaluation repose sur l'examen clinique et l'imagerie par IRM.

Une IRM de référence est réalisée 4 à 6 semaines après la fin du traitement puis tous les 6 mois pendant 5ans puis de façon annuelle.

IX- Perspectives d'avenir

L'amélioration constante des techniques d'analyse de l'ensemble du génome qui permettra de mieux connaître les facteurs prédisposants et d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques et de réponse aux traitements.

La mise au point de nouveaux critères de réponse radiologique pour évaluer les thérapies anti-angiogéniques qui peuvent réduire considérablement la prise de contraste par restauration de la barrière hémato-encéphalique sans réduction proportionnelle de la masse tumorale (étude IRM de la vascularisation

tumorale et une meilleure définition de l'infiltration tumorale).

Définition des critères métaboliques très précoces de réponse et des régions à haut risque de récidive.

Optimiser la séquence des thérapies combinées (combinaison de radiothérapie, de chimiothérapie et de thérapie anti-angiogénique).

La mise en évidence de marqueurs sériques pour prédire l'effet et suivre les thérapies anti-angiogéniques et la découverte de biomarqueurs facilement identifiables permettant une identification rapide des échecs

Comprendre les voies de l'oncogenèse et proposer une classification histo-moléculaire fiable.

Le développement des thérapies ciblées (agents anti-angiogéniques) ou en inhibant des voies moléculaires importantes dans le métabolisme cellulaire.

Un nouveau champ d'action thérapeutique concerne les cellules souches tumorales ou « cellules initiatrices de la tumeur » qui seraient les véritables responsables de l'initiation et de la poursuite de la tumorogénèse et qui seraient particulièrement résistantes aux traitements conventionnels.

Conclusion

Les tumeurs cérébrales malignes primitives de l'adulte sont très hétérogènes du point de vu anatomo-clinique, évolutif et pronostique. Leur prise en charge basée sur un traitement multimodale et surtout multidisciplinaire est le seul garant d'un meilleur résultat thérapeutique pourtant d'autres voies de recherche sont nécessaires pour mieux comprendre leur carcinogenèse identifier les facteurs pronostiques et valider une prise en charge mieux ciblée.

Références

1- Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:1281-1288.
2- Calaminus G, Bamberg M, Jurgens H, Kortmann RD et al. Impact of surgery, chemotherapy and irradiation on long term outcome of intracranial malignant non-germinomatous germ cell tumors: results of the German Cooperative Trial MAKEI 89. Klin Padiatr. 2004;216:141-9.
3- Carpentier AC. Surgical resection of gliomas in 2008. Cancer Radiother. 2008 Nov;12(6-7):676-86. Epub 2008 Oct 1. French.
4- Combs S, Kelter V, Welzel T. Influence of radiotherapy treatment concept on the outcome of patients with localized ependymomas. Int. J. Radiation Oncol Biol Phys. 2008.15;71(4):972-8.
5- Ducray F. Biology of gliomas. Cancer Radiother. 2008 Nov;12(6-7):663-8. Epub 2008 Oct 1. Review. French.
6- Guyotat J, Signorelli F, Desme S et al. Intracranial ependymomas in adult patients : analyses of prognostic factors. J Neurooncol. 2002;60:255-68.
7- Haberer S, Assouline A, Mazeron JJ. Malignant gliomas. Cancer Radiother. 2010 Nov;14 Suppl 1:S14-22. French.
8- Loiseau H, Huchet A, Rué M, Cowppli-Bony A, Baldi I. Epidemiology of primary brain tumor. Rev Neurol (Paris). 2009 Aug-Sep;165(8-9):650-70. Epub 2009 May 15. Review. French.
9- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007 Aug;114(2):97-109. Epub 2007 Jul 6.
10- Marosi C. Meningioma; Critical Review in Oncology. Hematology (67) 2008; 153-171.
11- Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, Bayer L, LaFond D, Donahue BR, Marymont MH, Muraszko K, Langston J, Sposto R. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Clin Oncol. 2006 Sep 1;24(25):4202-8.
12- Psimaras D, Delattre JY. Perspectives in diagnosis and management of malignant gliomas. Cancer Radiother. 2008 Nov;12(6-7):695-700. Epub 2008 Sep 30. French.
13- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987-96.
14- Védrine L, Bauduceau O, Fayolle M, Le Moulec S, Ceccaldi B. Combined chemotherapy and radiation therapy for intracranial germinomas. The Val-de-Grace hospital experience. Cancer Radiother. 2005;9:335-40.

Carcinomes à primitif inconnu

R. Belbaraka, A. El Omrani, M. Khouchani, A. Tahri
Service d'Oncologie Radiothérapie
CHU Mohammed VI – Marrakech

Introduction

Les carcinomes à primitif inconnu (CAPI ou CUP : carcinomas of unknown primary pour les Anglo-Saxons) se définissent par le développement d'une maladie métastatique, de nature épithéliale, pour laquelle les examens cliniques, biologiques, radiologiques et endoscopiques n'ont pas permis d'en identifier l'origine au moment de la décision thérapeutique.

Cette entité pose des problèmes tant diagnostiques que thérapeutiques difficiles.

La recherche de la tumeur primitive doit se limiter à la mise en évidence d'entités anatomocliniques relevant d'un traitement spécifique.

Le pronostic péjoratif des carcinomes métastatiques de site primitif indéterminé impose de concentrer les objectifs du traitement sur la qualité de vie des patients

I- Épidémiologie

L'incidence des carcinomes à primitif inconnu varie, selon les études, de 0,5 à 10 % des tumeurs malignes de l'adulte. Cette incidence et en diminution, en grande partie grâce aux progrès réalisés en anatomopathologie et en radiologie.

Le sex-ratio est égal à 2.

L'âge médian est de 60 ans.

II- Histoire naturelle et biologie

Les CAPI se caractérisent par un faible développement local et un fort potentiel métastatique, acquis très précocement dans l'histoire naturelle de la maladie.

Les études autopsiques permettent de retrouver la tumeur primitive dans environ 80 % des cas. Les tumeurs primitives les plus fréquemment retrouvées sont les carcinomes bronchiques (25%) et pancréatiques (20%).

Les CAPI présenteraient, de manière précoce, une déficience du contrôle génétique de la progression métastatique. Il semblerait que le gène p53 soit rarement muté dans ces tumeurs (environ 25 % des cas) par rapport aux tumeurs métastatiques de primitif connu. Les oncogènes c-myc, ras et c- erbB2 paraissent fréquemment surexprimés.

Les anomalies chromosomiques des CAPI les plus fréquemment mises en évidence concernent le bras court du chromosome 1.

III- Anatomopathologie

Le rôle de l'anatomopathologie dans le bilan initial des carcinomes de site primitif indéterminé est capital. Il permet :

- Affirmer la nature carcinomateuse de la prolifération maligne : le diagnostic différentiel vis-à-vis d'autres pathologies malignes (lymphomes, sarcomes, mélanomes) est fondamental pour la prise en charge thérapeutique et peut être aidé par les techniques immunohistochimiques.
- Préciser la différenciation du tissu carcinomateux : l'aspect de la prolifération tumorale épithéliale peut, en effet, être de nature épidermoïde, glandulaire, neuro- endocrine ou indifférenciée.

Les diagnostics définitifs peuvent être regroupés, par ordre de fréquence décroissante, dans les catégories suivantes :

- adénocarcinomes bien et moyennement différenciés (60 %).
- adénocarcinomes peu différenciés et carcinomes indifférenciés (30 %).
- carcinomes épidermoïdes (5%).
- cadres particuliers (neuro-endocrines, tumeurs germinales) : 5 %.

Le but de cette expertise anatomopathologique doit être une adaptation optimale du traitement au cadre anatomoclinique rencontré.

L'apport de techniques plus sophistiquées, telles la microscopie électronique ou la cytogénétique, n'est actuellement pas suffisant pour les recommander en pratique courante.

IV- Diagnostic

A- Présentations cliniques

La démarche diagnostique a pour but d'identifier les entités anatomo-cliniques de carcinome de site primitif inconnu accessibles à un traitement spécifique.

1- Adénopathies

a- cervicales

C'est le mode de présentation le plus fréquent des histologies de type carcinome épidermoïde.

Une telle histologie oriente avant tout vers une tumeur primitive de la région tête/cou, surtout chez le sujet alcoolo-tabagique.

Une tomodensitométrie de la face et une pan-endoscopie ORL sont alors impératifs.

Si cette recherche est négative, la possibilité d'une origine bronchique peut faire discuter la réalisation d'un scanner thoracique.

Dans 10 % des cas, il peut s'agir d'un adénocarcinome bien différencié. Cette histologie doit faire rechercher avant tout un cancer de la thyroïde par le dosage des marqueurs spécifiques (thyroglobuline et thyrocalcitonine), l'immunohistochimie et l'échographie.

b- Adénopathies sus-claviculaires

10 % des carcinomes de site primitif indéterminé sont révélés par une adénopathie sus-claviculaire.

Une histologie épidermoïde oriente avant tout les recherches vers un primitif bronchique.

Un adénocarcinome, oriente plutôt vers une origine digestive, mais aussi pulmonaire ou gynécologique.

c- Adénopathies axillaires

Chez une femme, une telle présentation évoque avant tout une origine mammaire, surtout si l'histologie est de type adénocarcinome. La mammographie doit donc être systématique. Sa normalité n'élimine pas le diagnostic.

Si l'histologie est épidermoïde ou indifférenciée, l'origine la plus fréquente est bronchique. Un scanner thoracique est justifié, complété par une fibroscopie bronchique en cas d'anomalie radiologique.

d- Adénopathies inguinales

Une histologie de type carcinome épidermoïde oriente vers une tumeur de la vulve ou du col de l'utérus chez la femme, une tumeur du canal anal dans les deux sexes.

L'examen gynécologique et l'anuscopie sont indiqués.

Un adénocarcinome, surtout s'il est papillaire, oriente vers un cancer de l'ovaire chez la femme et fera avant tout pratiquer une échographie pelvienne, compléter par une tomodensitométrie.

Une histologie transitionnelle fera chercher une origine urothéliale.

Dans tous les cas de présentation inguinale, le scanner abdomino-pelvien paraît justifié.

2- Métastases hépatiques

Il s'agit, par ordre de fréquence, du deuxième mode de présentation des CAPI après les adénopathies.

Les symptômes les plus habituels sont les douleurs sous-costales droites et l'amaigrissement.

Sur le plan biologique, l'anomalie la plus commune est l'élévation des phosphatases alcalines.

Le diagnostic histologique se fait par biopsie transcutanée hépatique. Il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome.

Le pronostic est très péjoratif par rapport aux autres modes de révélation.

En l'absence de signe fonctionnel d'appel ou d'antécédent familial notable, la pratique systématique d'endoscopies digestives (gastroscopie, coloscopie) n'est pas recommandée.

Étant donné l'absence de traitement curatif, la question de l'opportunité de la recherche du site primitif est actuellement largement remise en question.

3- Carcinomes indifférenciés de la ligne médiane

Cette entité histologique mérite d'être isolée en raison de caractéristiques cliniques et thérapeutiques particulières.

L'âge de survenue médian (40 à 50 ans) est plus jeune que celui habituellement rapporté pour les carcinomes de primitif indéterminé,

Le développement des symptômes est souvent rapide, et les sites métastatiques les plus souvent atteints concernent le rétropéritoine, le médiastin et les aires ganglionnaires périphériques.

Il s'agit le plus souvent de tumeurs germinales extragonadiques. L'immunohistochimie et la microscopie électronique peuvent également permettre d'identifier des tumeurs neuroendocrines peu différenciées.

4- Présentations pulmonaires

En règle générale, un nodule pulmonaire isolé est considéré, en l'absence de primitif décelable, comme un carcinome bronchique primitif.

En cas de nodules pulmonaires multiples, une origine bronchique primitive est possible, mais non exclusive.

Devant une présentation sous forme de lâcher de ballons diffus, il est impératif d'éliminer des cancers primitifs curables, tels une maladie trophoblastique chez la femme jeune et une tumeur germinale chez l'homme jeune.

5- Épanchement pleural

Un épanchement pleural traduit le plus souvent un adénocarcinome pulmonaire, mammaire ou ovarien.

Le diagnostic différentiel avec un mésothéliome peut être aidé par l'immunohistochimie. Après évacuation, il est justifié de pratiquer un scanner thoracique complété, chez la femme, par une mammographie et une échographie pelvienne.

6- Carcinoses péritonéales à primitif inconnu

Les tumeurs primitives les plus souvent associées à la présence d'une carcinose péritonéale sont les adénocarcinomes ovariens, les tumeurs digestives et les cancers du sein (surtout à de type carcinome lobulaire).

Au sein des carcinomes de site primitif indéterminé, une entité particulière, la carcinose péritonéale papillaire séreuse, doit être évoquée. Cette tumeur a une histoire naturelle comparable à l'adénocarcinome séreux de l'ovaire : atteinte longtemps péritonéale, élévation fréquente du CA125 et chimiosensibilité aux sels de platine. Les ovaires sont microscopiquement sains. L'origine de cette tumeur résiderait dans la transformation de résidus péritonéaux des corps de Müller.

7- Métastases osseuses

Cette présentation clinique, en particulier chez un homme dont les localisations osseuses sont ostéocondensantes, doit orienter vers une origine prostatique et faire pratiquer un toucher rectal, éventuellement complété par une échographie endorectale et un dosage de l'antigène spécifique de prostate (PSA).

8- Métastases cérébrales

Il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome d'origine bronchique. Viennent ensuite, par ordre de fréquence, le cancer du sein, le mélanome et le cancer du côlon.

Seuls la radiographie de thorax et le scanner thoracique présentent un rendement diagnostique satisfaisant.

B- bilan paraclinique à la recherche de la tumeur primitive

Le bilan paraclinique à réaliser dans le but d'identifier la tumeur primitive n'est pas consensuel et constitue un sujet de débat. Son objectif est d'identifier les tumeurs primitives et les entités anatomocliniques de CAPI relevant d'un traitement spécifique influençant le pronostic. En dehors de ces entités, la recherche systématique d'une tumeur primitive n'a pas de conséquence pronostique ou thérapeutique et un bilan exhaustif systématique est inutile, selon les recommandations des SOR (standards options recommandations).

Dans la pratique quotidienne, le bilan minimal recommandable à la recherche de la tumeur primitive est le suivant :

1- Standard

Examen clinique complet avec : touchers pelviens, examens dermatologique et gynécologique, palpations thyroïdienne et testiculaire.

2- Recommandations

- Scanner thoraco-abdominal
- Echographie pelvienne
- Mammographie (si adénocarcinome ou carcinome indifférencié)

- Dosage des marqueurs tumoraux : PSA, αFP et HCG (si suspicion de tumeur germinale ou prostatique)
- Colonoscopie est recommandée si : Point d'appel clinique ; Métastases hépatiques potentiellement résécables ; Contexte familial.
- La Tomodensitométrie par Emission de Positrons : Peu d'intérêt rapporté à ce jour aussi bien dans l'identification du primitif que par rapport à son impact sur le pronostic. Elle est réservée à des situations particulières (métastase unique par exemple) et après validation par une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire).

En cas de normalité des examens conseillés à titre systématique, les explorations optionnelles (scanner thoracique et abdominal) peuvent apporter des informations complémentaires qui n'ont cependant pas de répercussion attendue sur la survie des patients.

En l'absence de symptomatologie fonctionnelle d'appel et d'anomalie radiologique décelable, il n'est pas utile de pratiquer d'autres explorations. Néanmoins, certaines présentations anatomocliniques particulières peuvent nécessiter des examens plus ciblés (IRM mammaire, scintigraphie osseuse...)

V- Facteurs pronostiques

Un certain nombre de facteurs pronostiques sont validés.

1- Facteurs de bon pronostic

- Performance Status (PS) = 0
- Sexe féminin
- Métastases ganglionnaires
- Nombre de sites métastatiques : unique ou moins de 3
- Histologie neuroendocrine ou épidermoïde
- Tumeur primitive retrouvée
- Absence de tabagisme
- Phosphatases alcalines (PAL) < 1,25 N

2- Facteurs de mauvais pronostic

- PS > 1
- Sexe masculin
- Métastases hépatiques
- Nombre de sites métastatiques : supérieur à 3
- Adénocarcinome
- Métastases sus-claviculaires
- PAL > 1,25 N

3- Classification Pronostique

Développée par Groupe d'Etude Français des CAPI (GEFCAPI)

Distingue deux groupes de CAPI :

Groupe de bon pronostic	Groupe de mauvais pronostic
PS 0-1 Et LDH normales	PS>= 2 Ou LDH élevées
Survie : 11,7 mois	**Survie : 3,9 mois**

VI- Traitement

1- Principes généraux

- Rechercher des entités anatomocliniques relevant d'un traitement spécifique
- Choisir une chimiothérapie à large spectre cytotoxique
- Privilégier la QOL.

2- Traitement des entités anatomocliniques particulières

a- Adénopathie cervicale d'un carcinome épidermoïde

Le traitement habituel est un curage ganglionnaire suivi d'une radiothérapie englobant la sphère ORL afin d'inclure un éventuel site primitif dans le champ d'irradiation.

Le pronostic est globalement meilleur que celui de l'ensemble des carcinomes de site primitif indéterminé, avec une survie globale à 5 ans aux alentours de 50 %.

La place de la chimiothérapie dans le traitement de cette entité est mal définie, mais est recommandée en cas d'atteinte ganglionnaire massive.

b- Adénopathie axillaire d'un adénocarcinome chez la femme

Le traitement des adénocarcinomes révélés par des métastases axillaires chez la femme n'est pas formellement codifié.

Si la plupart des auteurs s'accordent sur l'importance du curage axillaire éventuellement suivi d'une irradiation, l'attitude sur le sein est discutée: quadrantectomie, mammectomie, irradiation mammaire ou surveillance. Une imagerie par

résonnance magnétique (IRM) mammaire peut aider la décision thérapeutique, ainsi si l'IRM est normale la chirurgie du sein n'est pas indiquée.

En revanche, l'indication d'une chimiothérapie employant des drogues efficaces pour le traitement du cancer du sein paraît logique, mais son intérêt n'a pas été réellement évalué sur des séries larges.

Le pronostic de ces patientes est nettement supérieur à celui de l'ensemble des carcinomes d'origine indéterminée.

c- Carcinose péritonéale d'origine séreuse chez la femme

Le traitement est calqué sur celui des adénocarcinomes de l'ovaire. Il inclut une exérèse chirurgicale optimale suivie d'une chimiothérapie à base de cisplatine. Les médianes de survie sont de l'ordre de 12 à 24 mois.

d- Les carcinomes indifférenciés de la ligne médiane relèvent classiquement d'une chimiothérapie incluant le cisplatine

3- Traitement des vrais CAPI

Les patients qui ne sont pas concernés par les cadres anatomocliniques envisagés ci-dessus représentent en fait plus de deux tiers des cas de carcinomes de site primitif indéterminé.

La présence d'une maladie métastatique au diagnostic laisse peu de place aux traitements locorégionaux.

La chirurgie et la radiothérapie peuvent intervenir, à titre thérapeutique, dans la prévention des risques fracturaires en cas de métastases osseuses ou à titre antalgique.

La chimiothérapie représente donc le traitement spécifique. Néanmoins, ses indications et modalités optimales ne sont toujours pas clairement définies

a- Les drogues actives

La drogue de référence est le cisplatine

Autres drogues : anthracyclines, 5 fluoro-uracile, gemcitabine, vinorelbine, taxanes.

Le taux de réponses objectives varie de 0 à 50% et la médiane de survie de 3 à 15 mois.

b- Les protocoles

Il n'y a pas de standard thérapeutique émanant d'études contrôlées comparatives, mais beaucoup de petites études de phase II, évaluant différentes molécules de chimiothérapie.

Les protocoles sans sels de platine :

Protocole	Nombre de patients	Réponse objective (%)	Médiane de survie (mois)	Auteurs
5 Fluoro Uracile	65	6	-	Johnson 1964
5 Fluoro Uracile	88	16	4	Moertel 1972
FAM	43	30	11	Goldberg 1986
AM	51	35	4,5	Miliken 1987
AMV	57	30	7	Kambhu 1990
M	39	17	5	Falkson 1998
GT	36	40	10	Poussel 2004

F : 5 Fluoro Uracile - **A :** Adriamycine - **M :** Mitomycine - **V :** Vincristine - **G :** Gemcitabine - **T :** Docetaxel

Les protocoles à base de sels de platine :

- Taux de réponse : 20 à 40%
- Survie médiane : 5 à 13 mois
- Etoposide+ cisplatine, Gemcitabine + CDDP, 5FU-CDDP, vinorelbine + CDDP, taxane + CDDP

Protocole	Nombre de patients	Réponse objective (%)	Médiane de survie (mois)	Auteurs
FACP	35	26	7	Pasterz 1986
FLP	25	32	-	Lenzi 1991
FP	44	27	4	Lofts 1999
PaCaE	71	63	11	Greco 2000
TP	26	26	8	Greco 2000
GP	38	55	8	Culine 2003
IP	40	38	6	Culine 2003

F : 5 Fluoro Uracile - **A :** Adriamycine - **C :** Cyclophosphamide - **P :** Cislatine - **L :** Elvorine- **Ca :** Carboplatine - **Pa :** Paclitaxel - **G :** Gemcitabine - **T :** Docetaxel - **I :** Irinotecan

L'apport du cisplatine, n'apparaît pas clairement. Trois essais comparatifs, de phase III, suggèrent une augmentation des taux de réponses objectives avec une répercussion nulle ou modeste sur la survie globale. Une seule étude comparative suggère une amélioration de la survie.

Protocole	Nombre de patients	Réponses Objectives (%)	Médiane De survie (mois)
M	41	17	5
MEP	43	50	9

M : mitomycine - **E :** epirubicine - **P :** cisplatine

L'impact de la chimiothérapie sur la survie des patients apparaît peu différent de celui obtenu par des traitements purement symptomatiques. Il peut donc être licite de ne pas proposer de chimiothérapie chez ces patients, notamment lorsque l'état général est altéré. Dans les cas où l'indication est portée, l'état des connaissances actuelles ne permet pas de définir une association standard pour les histologies bien et moyennement différenciées. Dans les formes peu différenciées et indifférenciées, l'association étoposide-cisplatine peut être considérée comme la référence du moment.

Dans la pratique quotidienne, les propositions thérapeutiques les plus adaptées paraissent être soit l'inclusion dans des protocoles prospectifs de recherche clinique, soit la délivrance d'une chimiothérapie privilégiant la qualité de vie des patients.

Il est important de faire une évaluation précoce de l'efficacité du traitement afin d'interrompre celui-ci en cas d'inefficacité.

Des résultats prometteurs d'une association de paclitaxel, carboplatine et étoposide ont été rapportés dans une étude portant sur 53 patients porteurs de carcinomes de site primitif indéterminé d'histologies diverses [64]. Le taux de réponses objectives était de 47 % avec une survie médiane de 13 mois.

Le développement de la chimiothérapie se ferait dans le futur vers des protocoles plus ambulatoires et ne prenant plus en compte la différenciation histologique.

c- Place des thérapies ciblées

Aucune actuellement, vu qu'il n'y pas de profil d'expression d'un antigène prédictif de l'efficacité

d'un traitement ciblé comme par exemple les antigènes Her2, EGFR, c-kit.

Quelques essais de phase II ont exploré l'intérêt des thérapies ciblées antiangiogéniques et les inhibiteurs de tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

L'association bevacizumab- erlotinib a été testé dans une étude de phase II chez 51 patients avec un CAPI ou naïf de traitement mais avec des facteurs de mauvais pronostic. Le taux de contrôle de la maladie était estimé à 71% avec une médiane de survie de 7,4mois et une bonne tolérance.

Un autre essai récent de phase II a testé une quadrithérapie par paclitaxel-carboplatine-bevacizumab-erlotinib chez 60 patients avec un CAPI. Une réponse partielle a été obtenu chez 53% des patients et la survie médiane et la survie à 2 ans étaient respectivement de 12,6 mois et 27%.

Conclusion

Les carcinomes de site primitif indéterminé représentent un groupe hétérogène en raison de la diversité des sites primitifs potentiels. Le dénominateur commun demeure leur pronostic très péjoratif.

Au cours des dernières années, les progrès ont principalement porté sur la stratégie diagnostique optimale à adopter, ainsi que sur l'individualisation de sous-groupes de patients pour lesquels un abord thérapeutique spécifique doit être proposé.

Dans le futur, l'amélioration de nos connaissances devrait permettre de tendre vers un diagnostic moléculaire de ces maladies.

L'optimisation de la prise en charge thérapeutique devra s'appuyer sur la prise en compte de la qualité de vie des patients et le développement, au sein d'études contrôlées menées par des équipes spécialisées, de nouveaux traitements médicaux plus efficaces dans la prise en charge des cancers au stade métastatique.

Références

1- Sève P. Cancer 2007; 109(2):292-9
2- Hainsworth JD et al. J Clin Oncol 1992; 10(6):912-922
3- Lenzi R et al. J Clin Oncol 1997;15(5):2056-2066
4- Lortholary A et al . Bull Cancer 2001;88(6):619-627
5- Culine S, Kramar A, et al. J Clin Oncol 2002;20:4679-83
6- Falkson et al. Oncology 1998;55:116-121
7- Massard C. Br J Cancer. 2007;97(7):857-61.
8- Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Cancer. 2004;100(6):1257-1261.
9- Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. J Clin Oncol 2007; 25:1747-1752.
10- Hainsworth JD, Spigel DR, Thompson DS, et al. Oncologist 2009;14:1189-1197.

Annexes

Bilan minimal recommandable en présence d'un carcinome à primitif inconnu

Systématique :

Antécédents personnels et familiaux
Examen clinique complet
Expertise anatomopathologique
Radiographie thoracique
Scanner pelvien ou échographie pelvienne endovaginal (femmes)
Marqueurs tumoraux : HCG, AFP, PSA (hommes)

Optionnels :

Scanner thoracique
Scanner abdominal

La maladie de Hodgkin

I. Tazi, L. Mahmal
Service d'hématologie
CHU Mohammed VI – Marrakech

Introduction

Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne caractérisée par la présence de cellules de Reed-Sternberg, dont l'origine lymphoïde est démontrée, mais dont la cause reste inconnue. Le bilan d'extension précisant les territoires ganglionnaires et/ou viscéraux envahis, le volume tumoral, et l'analyse des facteurs pronostiques sont une étape essentielle pour définir le traitement nécessaire et en réduire les risques. La radiothérapie exclusive n'est plus recommandée pour traiter les stades localisés sans facteurs défavorables. La chimiothérapie initiale est indiquée pour toutes les formes de lymphome de Hodgkin classique ; le protocole ABVD est le traitement standard international. Les stades localisés sus-diaphragmatiques sont traités par une association chimiothérapie-radiothérapie des territoires ganglionnaires initialement atteints ; les modalités optimales du traitement (durée de la chimiothérapie, doses d'irradiation) sont évaluées dans les essais thérapeutiques. Les stades disséminés sont traités par huit cycles de chimiothérapie exclusive, sous réserve d'une rémission obtenue après six cycles ; les indications de la radiothérapie sont réduites et spécifiques. L'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie permet d'identifier les patients mauvais répondeurs, pour lesquels une modification du traitement prévu est nécessaire. La chimiothérapie à hautes doses associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques améliore le pronostic des rechutes. L'évaluation des méthodes modernes d'imagerie et leur impact sur le traitement justifient des études prospectives. Une surveillance prolongée reste nécessaire, orientée après cinq ans vers la détection de complications tardives.

I- Définition

La maladie de Hodgkin (MH) est une hémopathie lymphoïde caractérisée par la prolifération de grandes cellules tumorales bi- ou multi-nucléées (cellules de Reed-Sternberg) entourées d'un infiltrat réactionnel composé de lymphocytes, d'histiocytes, d'éosinophiles et de plasmocytes.

II- Physiopathologie

L'origine de la cellule de Reed-Sternberg est longtemps restée inconnue. Il a été récemment montré que cette cellule était dans la majorité des cas d'origine lymphoïde B. Les enquêtes épidémiologiques n'ont pas permis de retenir avec certitude de facteurs étiologiques génétiques, environnementaux ou viraux (en particulier rôle du virus EBV). Cependant, dans 50 % des cas, le génome de l'EBV peut être mis en évidence dans les cellules tumorales.

- Ce virus est retrouvé dans 100% des cas de MH chez les patients porteurs du VIH.
- Une augmentation de l'incidence de MH est observée chez les patients atteints du SIDA.
- L'extension de la maladie se fait selon trois voies:
  - » La voie lymphatique (voie principale) : extension ganglionnaire de proche en proche.
  - » La voie sanguine ou hématogène : extension à la rate et aux organes (foie, moelle osseuse...).
  - » Extension par contiguïté à partir d'adénopathies tumorales (péricarde, paroi thoracique...)

III- Epidémiologie

La MH est une maladie peu fréquente avec une incidence de 3 cas/100.000 habitants/an.

La MH est plus fréquente chez l'homme (sex-ratio : 1,4).

La distribution en fonction de l'âge est bimodale: 1er pic de fréquence « juvénile « entre 20 et 30 ans, 2ème pic tardif après 50 ans.

IV- Diagnostic

A- Présentations cliniques

1- Adénopathies périphériques

Mode de découverte le plus fréquent (80 % des cas).

Site : sus-claviculaire et cervical > axillaire > inguino-crural.

Adénopathies indolores, mobiles, fermes, non inflammatoires, classiquement douloureuses après l'ingestion d'alcool.

2- Adénopathies profondes

Rarement compressives.

Adénopathies médiastinales :

- Révélées par une toux, une dyspnée, une dysphonie, un syndrome cave supérieur (Figure 2).
- De découverte fortuite sur un cliché thoracique.

Adénopathies sous-diaphragmatiques rétropéritonéales (iliaques, lombo-aortiques) ou intra-abdominales (hile splénique, hépatique, tumeur abdominale).

3- Signes généraux

Parfois isolés, révélant une maladie « profonde» (adénopathies, localisations médullaires, spléniques).

Altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement.

Fièvre au long cours : ondulante, pseudo-palustre ou pseudo-septicémique.

Sueurs nocturnes abondantes mouillant le linge.

Prurit parfois associé à des lésions de grattage.

4- Autres modes de révélation

Splénomégalie : fréquente mais rarement isolée.

Localisations extra-ganglionnaires :

- Hépatique : hépatomégalie, cholestase.
- Pulmonaire : opacités plus ou moins régulières, parfois nodulaires.
- Médullaire associée à une ou plusieurs cytopénies.
- Osseuses (rares) : douleurs souvent inflammatoires, lésions souvent lytiques, parfois condensantes.
- ORL : atteinte de l'anneau de Waldeyer à rechercher systématiquement, notamment en cas d'adénopathie cervicale haute.
- Séreuses : pleurésie, péricardite.

Syndrome inflammatoire biologique, hyperéosinophilie.

B- Diagnostic positif = examen histologique +++

1- Cytologie ganglionnaire

Ponction d'une adénopathie périphérique ou empreinte ganglionnaire.

Evocatrice devant la présence de cellules de Reed-Sternberg (CRS) :

De grandes tailles.

Noyau bi- parfois multilobé comportant de volumineux nucléoles.

Cytoplasme basophile abondant.

2- Biopsie ganglionnaire pour examen histologique

Indispensable au diagnostic +++.

Acte biopsique est de moins en moins chirurgical mais réalisé par voie percutanée sous contrôle tomodensitométrique ou échographique, même pour les adénopathies profondes.

Un curage ganglionnaire n'a aucun intérêt thérapeutique. Il peut être délabrant et empêcher d'évaluer la réponse au traitement.

Arguments histologiques :

- Destruction de l'architecture ganglionnaire.
- Présence de CRS et/ou de formes variantes.

Arguments immuno-histologiques :

- Expression par les CRS de marqueurs d'activations (CD30, CD25, CD71) et du CD15.
- Infiltrat réactionnel lymphocytaire T (CD3).

Classifications :

- La classification OMS distingue 2 entités que sont :

Le lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire ou Paragranulome de Poppema et Lennert qui est en fait un lymphome B.

Le lymphome de Hodgkin classique qui peut être classé en 4 sous-types histologiques.

- Ces 4 sous-types de lymphome de Hodgkin classique correspondent aux entités de la classification de Lukes-Rye.

Dans certaines formes sans adénopathie biopsiable, le diagnostic est porté sur une biopsie extra-ganglionnaire (BOM, PBH, biopsie pulmonaire…).

C- Classification de Lukes-Rye

- **Type I :** prédominance lympho-histiocytaire (5 %) :
  - » Lymphocytes en nappe, rares cellules de Sternberg, absence de sclérose
- **Type II :** sclérose nodulaire (70 %) :
  - » Nodules cellulaires limités par des travées de collagène, la forme la plus fréquente
- **Type III :** cellularité mixte avec double contingence (20-25 %) :
  - » Cellules tumorales et population lymphocytaire réactionnelle
- **Type IV :** déplétion lymphocytaire (< 5 %)

D- Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- Infectieux : tuberculose, mononucléose infectieuse.
- Les lymphomes non hodgkiniens.
- Les métastases ganglionnaires.
- La sarcoïdose.

La cytoponction ganglionnaire permet d'orienter le diagnostic qui est, en règle, affirmé par l'histologie.

V- Bilan pré-thérapeutique

A- Bilan d'extension

1- Examen clinique complet

Palpation de toutes les aires ganglionnaires.

Recherche d'une hépato-splénomégalie.

Bilan ORL (notamment en cas d'adénopathie cervicale haute).

2- Bilan paraclinique

Radiographie de thorax (F+P)

- Evalue notamment la masse tumorale médiastinale par le rapport entre le diamètre de la masse tumorale et le diamètre thoracique (M/T). Ces diamètres sont mesurés au niveau de D5-D6 sur le cliché de face.

Scanner thoracique et abdominopelvien avec injection de produit de contraste.

- Recherche d'adénopathies profondes sus- et sous-diaphragmatiques, d'une atteinte splénique ou d'organe (pulmonaire, hépatique…).

La TEP couplée au scanner est devenue un examen validé du bilan d'extension et de réponse en traitement des MH.

Biopsie ostéomédullaire (+++)

- Un envahissement est rarement retrouvé dans les stades localisés sans signes généraux.

Hémogramme

- Anémie inflammatoire, thrombocytose
- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, hyperéosinophilie
- Lymphopénie
- Rarement : cytopénies d'insuffisance médullaire, AHAI, PTI

Bilan hépatique : cholestase par infiltration hépatique ou compression des voies biliaires

Syndrome inflammatoire :

- VS, CRP, Fibrinogène augmentés.
- EPP : hyper α1- et α2-globulinémie, hypo-albuminémie.

Bilan phospho-calcique (atteinte osseuse peu fréquente).

LDH, uricémie (syndrome tumoral)

B- Bilan pré-thérapeutique

1- L'examen clinique recherche

Une altération de l'état général par la cotation d'un index d'activité (échelle OMS).

Des antécédents pouvant interférer avec l'administration du traitement (cardiaque, rénal, hépatique).

2- Bilan paraclinique

Sérologie VIH (+++)

Ionogramme sanguin, fonction rénale (créatinine, urée plasmatiques).

ECG, échographie cardiaque (toxicité des anthracyclines).

Epreuves fonctionnelles respiratoires (toxicité de la bléomycine, de l'irradiation).

Bilan pré-transfusionnel.

Dosage des β-HCG.

3- Cryoconservation du sperme / des ovaires

C- Classification d'Ann-Arbor

Le bilan d'extension permet la classification de la maladie en 4 stades selon la classification modifiée d'Ann Arbor dite de Costwolds.

- **Classification d'Ann-Arbor**
  - » Stade I : Atteinte d'un seul ganglion ou d'un seul site ganglionnaire (médiastin, anneau de Waldeyer, rate)
  - » Stade II : Atteinte de plus de 2 sites ganglionnaires d'un même côté du diaphragme (IIn = nombre de sites atteints)
  - » Stade III : Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.
    - ♦ III1 : atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, cœliaques ou du tronc porte.
    - ♦ III2 : atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques +/ – atteintes de type III1
  - » Stade IV : Atteinte extra-ganglionnaire non contiguë d'une atteinte ganglionnaire (moelle, hépatique…)
  - » On ajoute :
  - » E : envahissement d'un viscère à partir d'un site ganglionnaire contigu (ex : IE, IIE)
  - » X : masse tumorale volumineuse :
    - ♦ Masse ganglionnaire > 10 cm.
    - ♦ Rapport médiastino-thoracique M/T > 0,35 (Médiastin « Bulky «).
  - » S : atteinte splénique
  - » A : absence de signe d'évolutivité clinique
  - » B : présence d'un signe d'évolutivité clinique :
    - ♦ Fièvre > 38°C pendant 8 jours consécutifs.
    - ♦ Sueurs nocturnes abondantes.
    - ♦ Perte de poids > 10 % en moins de 6 mois.

VI- Facteurs pronostiques

Différents paramètres pronostiques ont été définis selon le degré d'extension de la maladie.

A- Facteurs pronostiques des stades localisés sus-diaphragmatiques (I-II)

L'existence d'un des critères suivants défini un pronostique défavorable :

- Age ≥ 50 ans.
- Aires ganglionnaires envahies > 3.
- Signes généraux B et VS > 30 mm (1ère heure) ou absence de signes généraux et VS> 50.
  - » Masse tumorale volumineuse.
  - » Masse ganglionnaire > 10 cm.
- Rapport médiastino-thoracique M/T > 1/3.

B- Facteurs pronostiques des stades III-IV

Le score pronostique international défini un risque standard (0-2 facteurs) et un haut risque (≥ 3 facteurs) :

- Age ≥ 45 ans.
- Stade IV.
- Sexe masculin.
- Albumine < 40 g/L.
- Anémie : hémoglobine < 10,5 g/dL.
- Hyperleucocytose > 15 G/L.
- Lymphopénie < 0,6 G/L (ou 8 % des leucocytes).

C- D'autres facteurs pronostiques ont également leur importance

Le statut VIH.

La réponse au traitement (++).

VII- Traitement

Une chimiothérapie par le protocole ABVD, défini comme le standard international, est utilisée en début de traitement dans toutes les formes de LH classique de l'adulte. Dans les stades localisés sus-diaphragmatiques, le traitement de référence reste une association chimiothérapie et irradiation des territoires ganglionnaires initialement atteints, la radiothérapie exclusive étant abandonnée. La chimiothérapie exclusive n'est pas recommandée en dehors des essais thérapeutiques en cours. La chimiothérapie exclusive par ABVD est par contre le traitement standard des stades disséminés; elle peut également constituer le traitement des rares stades localisés sous-diaphragmatiques sans atteintes ganglionnaires volumineuses. En cas d'indication de radiothérapie, une réduction des volumes irradiés, limités aux ganglions initialement atteints, est développée dans le cadre d'essais thérapeutiques, et la TEP-FDG initiale réalisée en situation de traitement est extrêmement utile pour définir les volumes à irradier.

A- Stades localisés sus-diaphragmatiques sans facteurs de risque

Une chimiothérapie initiale comportant 3 cycles d'ABVD, suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy en cas de rémission complète, et de 36 Gy en cas de réponse partielle de bonne qualité, constitue le traitement standard. Les résultats préliminaires des essais récents tendent à montrer une équivalence entre 30 Gy et 20 Gy après rémission complète induite par la chimiothérapie.

B- Stades localisés sus-diaphragmatiques avec facteurs de risque

Une chimiothérapie initiale comportant 4 cycles d'ABVD, suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy en cas de rémission complète, et de 36 Gy en cas de réponse partielle de bonne qualité, constitue le traitement standard. Une réduction de la dose d'irradiation à 20 Gy ne peut être recommandée actuellement de façon systématique en dehors des essais thérapeutiques.

C- Stades disséminés III et IV

Le traitement standard est la chimiothérapie exclusive comportant 8 cycles d'ABVD. Le schéma allemand BEACOPP renforcé permet dans les formes graves un bénéfice en termes de progression précoce ou tardive et de survie par rapport à une chimiothérapie à doses conventionnelles. La supériorité possible du protocole BEACOPP renforcé sur l'ABVD est évaluée dans des essais randomisés en cours. La possibilité de réduire la chimiothérapie à 6 cycles pour des patients chez lesquels une rémission complète était obtenue après 4 cycles de MOPP/ABV hybride a été démontrée dans un essai européen comparant une radiothérapie additionnelle à une simple surveillance, mais ce type de chimiothérapie n'est plus la référence aujourd'hui. La radiothérapie n'a plus sa place dans le traitement standard des formes disséminées en rémission complète induite par la chimiothérapie ; les indications de l'irradiation sont devenues limitées, spécifiques et orientées par les résultats de la TEP-FDG après chimiothérapie (6 cycles). Dans les stades disséminés, en cas de réponse partielle ganglionnaire localisée, et en l'absence d'atteinte viscérale, le bénéfice d'une irradiation des territoires initialement atteints (30 – 36 Gy) a été suggéré. Chez les patients présentant un stade IV et des facteurs pronostiques défavorables, mis en rémission par une chimiothérapie d'induction, le bénéfice d'une consolidation par chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe par rapport à une consolidation par chimiothérapie à doses conventionnelles n'a pas été démontré dans une étude prospective actualisée récemment.

Le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire (ou paragranulome de Poppema) est pris en charge à partir d'un accord d'experts. Les stades localisés sans atteinte médiastinale et sans facteur de risque peuvent être laissés en abstention initiale et surveillance ou traités par une irradiation localisée (30 Gy). Les rares formes localisées avec atteinte médiastinale peuvent être traités par une brève chimiothérapie (ABVD) seule ou associée à une radiothérapie limitée aux territoires atteints (30 Gy). Pour les stades III nécessitant un traitement, une chimiothérapie seule (ABVD) ou associée au rituximab sont les options possibles. Chez les patients présentant un stade disséminé, la recherche d'une possible transformation en lymphome agressif est impérative (TEP-scanner, biopsie de la localisation la plus volumineuse ou présentant la fixation la plus intense sur le TEP-scanner, biopsie ostéo-médullaire).

VIII- Evaluation de la réponse

La réponse à la chimiothérapie est évaluée dans les formes localisées après 3 – 4 cycles et avant la radiothérapie, dans les formes disséminées après 4 et 6 cycles, par l'examen clinique et les examens biologiques et d'imagerie initialement anormaux. Les patients en réponse partielle sur l'imagerie peuvent faire l'objet d'une biopsie pour documenter une localisation encore évolutive. La TEP-FDG a été utilisée pour l'évaluation de la réponse en fin de traitement afin de préciser la signification des masses résiduelles médiastinales. Les critères de réponse au traitement ont été révisés en tenant compte de l'apport de la TEP-FDG. La TEP-FDG est également utilisée pour l'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie ; une disparition précoce de la fixation de FDG, définie comme réponse métabolique précoce, semble prédictive d'une réponse complète en fin de traitement et d'un risque de rechute réduit. Des études prospectives sont nécessaires et en cours pour définir le caractère décisionnel de la réponse métabolique précoce après chimiothérapie.

IX- Surveillance après traitement

Après traitement initial et obtention d'une rémission complète, le rythme recommandé pour la surveillance est une consultation tous les 3 à 4 mois pendant les trois premières années, tous les 6 mois jusqu'à cinq ans, puis une fois par an.

La surveillance comporte un examen clinique, un hémogramme, une vitesse de sédimentation et en cas d'atteinte médiastinale initiale une radiographie du thorax. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM) est réalisée par la plupart des équipes une fois par an durant les deux ou trois premières années. La TDM thoracique peut être rapprochée en cas de masse résiduelle médiastinale, et l'échographie abdomino-pelvienne trouve sa place dans la surveillance. En l'absence de standard et de recommandations quant à la réalisation périodique systématique de TEP-FDG dans le cadre de la surveillance, cet examen n'est pas licite chez des patients en rémission complète.

Après cinq ans, la surveillance est orientée vers la recherche d'une toxicité cardiaque (échocardiographie avec mesure de la fonction ventriculaire gauche), thyroïdienne après irradiation cervicale (dosage hormonaux), ou gonadique.

Un dépistage du cancer du sein est recommandé chez la femme après irradiation médiastinale ou axillaire.

X- Traitement des rechutes

Les facteurs pronostiques défavorables, évalués lors de la progression pour définir la stratégie thérapeutiques sont : un intervalle de moins de douze mois entre la fin du traitement et la progression, l'existence d'un stade III ou IV lors de la progression, la présence de symptômes B, l'importance de la masse tumorale, l'existence de plus de deux lignes de chimiothérapie préalables et la survenue de la rechute en territoire irradié.

Un traitement de rattrapage comportant une chimiothérapie de réduction tumorale à doses renforcées (DHAP, MINE, ICE, IVA), suivie en cas de maladie chimiosensible par un conditionnement de type BEAM suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (simple ou double) est indiqué pour les patients les plus graves: patients non mis en rémission complète après la première ligne de traitement, patients en rechute précoce inférieure à un an, patients en rechute tardive mais disséminée et/ou avec signes généraux, deuxième rechute. Les indications d'un conditionnement réduit ou myéloablatif suivi d'une allogreffe ne sont pas clairement définies ; elles peuvent être envisagées pour des rechutes chimiosensibles survenant après un conditionnement suivi d'autogreffe, ou dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Le traitement des formes réfractaires primaires ou des rechutes résistantes au traitement de rattrapage n'est pas défini. La chimiothérapie à doses conventionnelles, la radiothérapie en cas d'atteinte localisée, de nouveaux médicaments en évaluation peuvent permettre un contrôle de la maladie. Parmi les médicaments indiqués dans les tumeurs non hématologiques, certains comme la gemcitabine, la vinorelbine, l'oxaliplatine ont montré des taux de réponses satisfaisants avec une toxicité acceptable. La doxorubicine liposomale permet de réintroduire une anthracycline pour les patients qui ont reçu une dose cumulative de doxorubicine supérieure à 400mg/m², avec une efficacité persistante et un risque cardiaque moins important.

Le traitement des rechutes tardives, au-delà de 5 ans, doit être discuté au cas par cas en fonction des caractéristiques de la progression et des possibles effets toxiques médicamenteux à long terme.

Références

1- Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med 2007;357:1916-27.

2- C Fermé Maladie de Hodgkin. Encyclopédie médico-chirurgicale

3- N.Boissel. Maladie de Hodgkin. Conférence Hippocrate
Référentiel Société Française Hématologie 2009

4- Nogova L, Rudiger T, Engert A. Biology, clinical course and management of Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006:266-72.

5- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:579-86.

6- Validire P, Fermé C, Brice P et al. A multicenter study of Gemcitabine-containing regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma patients. Anticancer Drugs 2008;19:309-15.

Les lymphomes malins non hodgkiniens

I. Tazi, L. Mahmal
Service d'hématologie
CHU Mohammed VI – Marrakech

Introduction

Les lymphomes non hodgkiniens sont des prolifération clonales tumorales se développant à partir de cellules lymphocytaires B ou T et plus rarement NK (natural killer).

Ils font partie de l'entité plus large des hémopathies lymphoïdes ou des syndromes lymphoprolifératifs, dont une nouvelle classification a récemment été proposée.

Les lymphomes diffèrent par leur présentation clinique, histologique, immunologique et cytogénétique. La connaissance de ces différents facteurs permet de définir au mieux la prise en charge des patients et d'évaluer leur pronostic.

I- Epidémiologie

A- Epidémiologie descriptive

L'incidence des lymphomes est en perpétuelle augmentation (+75% en 20 ans).

Le nombre de cas diagnostiqués chaque année en Europe est d'environ 15 cas/100.000 hab/an.

Les raisons de cette augmentation ne sont pas claires et probablement multiples :

- La survenue de l'épidémie de VIH.
- Le vieillissement de la population, l'incidence augmentant progressivement avec l'âge.
- L'exposition à des toxiques et pesticides.

B- Facteurs de risque

Les facteurs de risques restent dans la plupart des cas inconnus.

Certaines infections, notamment virales jouent un rôle important dans la survenue des lymphomes:

- Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est le virus le plus impliqué (certaines maladies de Hodgkin, lymphome de Burkitt endémique, lymphomes liés au VIH, lymphoprolifération du transplanté.
- Le virus HTLV-I a été retrouvé dans les leucémies/lymphomes T de l'adulte que l'on observe principalement en zone endémique (Caraïbes, Japon, Afrique de l'ouest).
- Le virus herpétique HHV-8, responsable de la maladie de Kaposi, est associé à des formes rares de lymphomes des séreuses de l'immunodéprimé.
- Le virus VIH n'est pas directement responsable de la transformation maligne mais favorise la survenue de lymphomes par l'immunodépression induite.
- Le virus de l'hépatite C est impliqué dans la physiopathologie de certaines hémopathies chroniques mais, là encore, probablement de façon indirecte (stimulation antigénique).
- L'infection à Hélicobacter pylori est associée au développement de lymphomes intestinaux, probablement également par le biais d'une stimulation antigénique prolongée.
- Certains terrains dysimmunitaires autres que l'infection VIH prédisposent à la survenue de lymphomes:
- Les déficits immunitaires congénitaux : ataxie télangiectasie, syndrome de Wiskott-Aldrich, déficit immunitaire combiné sévère (SCID)...
- Les transplantations de moelle ou d'organe.
- Certaines pathologies auto-immunes : syndrome de Goujerot-Sjögren, thyroïdite de Hashimoto, maladie cœliaque.

L'exposition à des toxiques ou à des pesticides a également été incriminée.

II- Bases de la classification

A- Principes

Les hémopathies lymphoïdes regroupent deux types de pathologies dont les appellations sont « historiques » :

- Les leucémies désignent des hémopathies lymphoïdes dont la présentation clinico-biologique est celle d'un excès de leucocytes dans le sang (leuco : blanc, hème : le sang). C'est le cas :
  - » De la leucémie aiguë lymphoblastique = LAL (prolifération lymphoïde immature).
  - » De la leucémie lymphoïde chronique = LLC, des leucémies prolymphocytaires, de la leucémie à tricholeucocytes (prolifération lymphoïdes matures)...
- Les lymphomes désignent historiquement des pathologies à présentation tumorale avec envahissement des organes lymphoïdes (ganglions, rate, parfois moelle osseuse...).

La frontière entre ces deux entités est mince :

- Les leucémies peuvent avoir une présentation tumorale (LAL, LLC).
- Les lymphomes, notamment de bas grade, peuvent se présenter sous forme leucémique (hyperlymphocytose atypique) : lymphome folliculaire, du manteau ou de la zone marginale en phase leucémique.
- Certaines appellations correspondent aux présentations leucémiques ou lymphomateuses d'une même maladie :
  - » LLC et lymphome lymphocytique.
  - » LAL et lymphome lymphoblastique.
  - » LAL de Burkitt et lymphome de Burkitt.

La classification des lymphomes s'est progressivement étoffée au fur et à mesure des nouvelles classifications.

La récente classification de l'OMS des hémopathies lymphoïdes prend en compte des données cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et parfois cytogénétiques. Elle distingue:

- Les hémopathies B des hémopathies T/NK.
- Les proliférations immatures des proliférations matures.

Les proliférations lymphoïdes immatures sont les leucémies aiguës lymphoblastiques et les lymphomes lymphoblastiques.

Les proliférations matures peuvent se répartir en deux groupes selon l'évolutivité de la maladie :

- Les hémopathies indolentes, autrefois appelées de « bas grade de malignité», sont caractérisées par une faible agressivité clinique, une évolution lente, mais également une sensibilité moindre à la chimiothérapie.
- Les hémopathies agressives, autrefois appelées de " haut grade de malignité ", ont une évolution plus rapide, s'accompagnent volontiers de signes généraux et sont plus sensibles à la chimiothérapie.
- La frontière entre ces deux groupes est parfois floue. Pour cette raison, ces groupes ne sont pas identifiés au sein de la classification OMS.
- Cette classification tend à rapprocher chaque hémopathie de sa contrepartie physiologique et donc du stade de différenciation B, T et NK auquel elle correspond.

B- Rappels sur la différenciation lymphocytaire

1- Différenciation lymphocytaire B

- Le lymphocyte B se développe à partir d'une cellule souche hématopoïétique située dans la moelle osseuse.
- La cellule pro-B exprime des marqueurs B et débute le réarrangement du locus codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH), dont l'expression est intra-cytoplasmique au stade pré-B.
- Le réarrangement du locus codant pour les chaînes légères conduit à l'expression membranaire d'une IgM complète et donc au stade de lymphocyte B mature. L'expression membranaire d'IgD est également possible par épissage alternatif. Le lymphocyte exprime alors les marqueurs B CD19 et CD20.
- Le lymphocyte B naïf qui n'a pas rencontré l'antigène se retrouve dans le sang puis dans les organes lymphoïdes secondaires, au niveau des follicules primaires, au contact des cellules dendritiques folliculaires. Une sous-population de ces lymphocytes exprime le CD5 (retrouvé dans la LLC).

- En cas de rencontre avec l'antigène, le lymphocyte B prolifère et se différentie au sein d'une structure qui s'appelle le centre germinatif. A la périphérie de ce centre germinatif se constitue la zone du manteau ou sont exclus les lymphocytes B n'ayant pas de spécificité pour l'antigène.
- Le follicule secondaire est formé du centre germinatif et du manteau.
- La maturation de ce lymphocyte B au contact de l'antigène s'accompagne :
  - » De mutations somatiques des gènes codant pour la chaîne lourde et la chaîne légère de l'Ig aboutissant à une augmentation d'affinité de cette Ig pour l'antigène.
  - » De la production de cellules B mémoires et de plasmocytes dédiés à la sécrétion d'anticorps.
  - » D'un switch isotypique survenant essentiellement dans les cellules plasmocytaires filles de l'IgM vers l'IgG, l'IgA ou plus rarement l'IgE.
- Les lymphocytes mémoires résident principalement dans la zone marginale (ganglionnaire périphérique ou mésentérique, splénique) et expriment fortement les IgG à leur surface.
- Les plasmocytes retournent vers la moelle osseuse principalement et les muqueuses pour y sécréter leurs immunoglobulines (IgG, IgA, IgE).

2- Différenciation lymphocytaire T

- Le lymphocyte T se différentie également à partir de la cellule souche hématopoïétique.
- Les précurseurs T migrent de la moelle ou du foie fœtal vers le thymus (thymocytes) où ils réarrangent d'abord les locus codant pour les chaînes γ et δ du récepteur T (TCR).
- En cas d'échec de ces réarrangements, le thymocyte réarrange les locus alpha et beta du TCR.
- Les thymocytes subissent ensuite :
  - » Une sélection positive, qui aboutit à l'expression de CD4 (T auxiliaire) ou de CD8 (T cytotoxique).
  - » Une sélection négative qui élimine les lymphocytes auto-réactifs.
- Les lymphocytes T qui quittent le thymus ont majoritairement un TCR alpha beta, Ils expriment majoritairement les antigènes CD2, CD5 et CD7 et sont soit CD4+, soit CD8+, rarement CD4-CD8-.

3- Différenciation lymphocytaire natural-killer (NK)

- Les cellules NK ont une différenciation proche des cellules T mais n'expriment pas de TCR.
- Leur fonction est proche de celle des lymphocytes T cytotoxiques. A ce titre, ils peuvent exprimer des marqueurs T comme le CD2, CD5, CD7 ou CD8 ainsi que le CD3 intra-cytoplasmique.
- Ils expriment d'autres marqueurs plus spécifiques comme le CD16, le CD56 et le CD57.

III- Lymphomes B

Ils représentent la majorité des lymphomes non hodgkiniens (85%).

A- Lymphomes « indolents «

1- Lymphome lymphocytique (type leucémie lymphoïde chronique)

- Il s'agit du variant lymphomateux de la leucémie lymphoïde chronique, bien plus fréquente.
- La présentation clinique est donc tumorale (adénopathies, hépato-splénomégalie).
- L'envahissement médullaire est fréquent. Il n'y a pas ou peu de cellules lymphoïdes circulantes (sinon, il s'agit d'une LLC).
- Phénotype : CD5+, CD23+, FMC7-

2- Lymphome folliculaire

- Le lymphome folliculaire est le plus fréquent des lymphomes indolents (20-25% des lymphomes).
- La présentation clinique est rarement tumorale focale, plus fréquemment diffuse (adénopathies superficielles et profondes, splénomégalie). L'atteinte médullaire est fréquente. Une hyperlymphocytose atypique peut être observée (forme leucémique).
- Histologie : prolifération de cellules lymphoïdes du follicule (centrocytes, centroblastes) à prédominance folliculaire.
- Phénotype : CD5-, CD23-, CD10+

- Cytogénétique : translocation t (14;18) dans 80% des cas. Réarrangement du gène bcl-2 (chr 18) conduisant à une surexpression de ce gène par rapprochement du locus des chaînes lourdes des immunoglobulines (chr. 14).
- L'évolution se fait vers une transformation en lymphome de haut-grade dans 75% des cas.

3- Lymphome à cellules du manteau

- Il représente 5 à 8% des lymphomes non hodgkiniens et survient plus volontiers après 50 ans.
- Le syndrome tumoral souvent diffus : adénopathies superficielles et profondes, splénomégalie, envahissement médullaire et sanguin. Les localisations extra-ganglionnaires et notamment digestives sont fréquentes (polypose lymphomatoïde).
- Histologie : prolifération diffuse ou nodulaire (rarement localisée au manteau du follicule) de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne et aux noyaux irréguliers.
- Phénotype : CD5+, CD10-, CD23-.
- Cytogénétique : translocation t (11;14) dans 70% des cas aboutissant à une surexpression de la cycline D1 (chr. 11).
- L'évolution souvent initialement indolente peut être rapidement ou d'emblée agressive.

4- Lymphomes de la zone marginale

- Les lymphomes de la zone marginale regroupent trois entités distinctes que sont :
  - » Les lymphomes de la zone marginale ganglionnaire.
  - » Les lymphomes de la zone marginale splénique.
  - » Les lymphomes extra-nodaux du MALT (mucosa-associated lymphoid tissue).
- Les lymphomes du MALT sont les plus fréquents. Les localisations les plus fréquentes sont: le tube digestif (principalement l'estomac), la peau, les glandes salivaires, les annexes oculaires, la thyroïde, le poumon. Ils surviennent dans un contexte de maladie auto-immune (thyroïdite, Goujerot-Sjögren) ou de portage d'Hélicobacter pylori (localisation digestive).
- Phénotype : CD5-, CD10-, CD23-, IgM+
- Cytogénétique : t (11;18), t (1;14) avec surexpression de bcl-10, trisomie 3.
- L'éradication de l'Hélicobacter pylori par traitement antibiotique et anti-sécrétoire peut permettre la guérison de certaines formes de lymphomes du MALT.

5- Lymphome lymphoplasmocytaire

- Le lymphome lymphoplasmocytaire est caractérisé par une prolifération lymphoïde (proche de la LLC) présentant des éléments de différenciation plasmocytaire.
- La présence d'une fraction monoclonale de type IgM est fréquente et réalise un tableau de macroglobulinémie de Waldenström pouvant être au premier plan de la symptomatologie clinique (hyperviscosité, auto-immunité).

B- Lymphomes agressifs

1- Lymphomes diffus à grandes cellules B

- Ils représentent 40% des lymphomes non hodgkiniens. Ils sont soit primitifs, soit secondaires à des hémopathies lymphoïdes de bas grade (LLC, lymphome folliculaire...)
- Cliniquement, il existe un syndrome tumoral ganglionnaire ou extra-ganglionnaire augmentant rapidement de taille. Dans 1/3 des cas, la présentation est focale. Les localisations intra-abdominales ou médiastinales sont de découverte plus tardive, très tumorales et parfois compressives.
- Histologie : de nombreux sous-types sont décrits. La prolifération est essentiellement faite de grandes cellules lymphoïdes atypiques.
- Phénotype : marqueurs B, IgM+, CD45+

2- Lymphome de Burkitt

- Le lymphome de Burkitt est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte.
- Il existe trois formes de lymphome de Burkitt :
  - » Une forme endémique en Afrique équatoriale et liée au virus de l'EBV. Le syndrome tumoral est volontiers de localisation faciale.
  - » Une forme sporadique moins associée à l'EBV. Le syndrome tumoral est plutôt abdominal.

» Une forme survenant dans un contexte d'infection au VIH et ou le rôle de l'EBV est prépondérant.

- Un envahissement méningé est fréquent avec, a minima, un signe de la houppe du menton.
- Histologie : cellules lymphoïdes de taille moyenne, au cytoplasme basophile, vacuolé ; nombreuses mitoses.
- Phénotype : marqueurs B, IgM+, CD5-, CD10+
- Cytogénétique : translocation t (8;14) fréquente avec réarrangement de l'oncogène c-myc (chr. 8).
- Le pronostic des lymphomes de Burkitt a été nettement amélioré par des schémas de chimiothérapie très intensifs. Son identification précoce est donc très importante.

3- Lymphome lymphoblastique B

- C'est un lymphome qui se développe à partir de précurseurs lymphoïdes B. Il ne représente qu'une minorité des lymphomes lymphoblastiques (10%) qui sont principalement de phénotype T.
- Il survient principalement chez l'enfant et l'adulte jeune.
- Sa prise en charge se rapproche de celle de son « pendant leucémique «, la LAL B, définie par une infiltration de la moelle par plus de 20% de blastes.

IV- Lymphomes T ET NK

Moins fréquents que les lymphomes B, les lymphomes des lignées T et NK sont généralement plus agressifs.

Le phénotype permet d'identifier l'appartenance à la lignée T.

A- Lymphome lymphoblastique T

Il s'agit d'une prolifération de précurseurs lymphoïdes T, généralement observée chez l'enfant ou l'adulte jeune.

Cliniquement, il se présente sous la forme d'une masse médiastinale (thymique) souvent compressive associée à des adénopathies supradiaphragmatiques. Le syndrome tumoral augmente rapidement de volume.

La morphologie ne permet pas de distinguer ces cellules des blastes de LAL T.

Leur prise en charge est, là encore, proche de celle des LAL T.

B- Lymphome T périphérique

C'est le plus fréquent des lymphomes T mais il regroupe plusieurs sous-types de lymphomes mal définis dont l'origine des cellules T est post-thymique.

La présentation clinique associe fréquemment des adénopathies diffuses et des signes généraux.

Le phénotype de ces lymphomes est T, plus fréquemment C4 que CD8, et TCRab que TCRgd.

C- Lymphome T angioimmunoblastique

Il s'agit d'un lymphome relativement agressif dont la présentation clinico-biologique associe:

- Des adénopathies généralisées, une splénomégalie.
- Une altération de l'état général avec des signes généraux d'évolutivité clinique (signes b).
- Un rash cutané.
- Une plasmocytose sanguine polymorphe (réactionnelle).
- Une hypergammaglobulinémie polyclonale.
- Des signes d'autoimmunité.

Une implication du virus EBV est discutée.

D- Lymphome anaplasique

Lymphome de l'enfant et de l'adulte jeune qui associe des adénopathies et des localisations extraganglionnaires fréquentes, notamment cutanées.

Le diagnostic histologique et phénotypique est parfois difficile et certains diagnostics différentiels sont parfois discutés : maladie de Hodgkin, lymphome à grande cellules B, carcinome.

Cytogénétique : une translocation t (2;5) est retrouvée dans 2/3 des cas et peut aider au diagnostic positif. Elle induit une surexpression d'ALK (anaplastic lymphoma kinase).

E- Lymphome/ (leucémie) T de l'adulte

Le lymphome T de l'adulte est du au rétrovirus HTLV-I. Il survient donc essentiellement chez des patients d'origine japonaise ou caribéenne.

Il existe quatre entités : aiguë, chronique, lymphomateuse et indolente.

La présentation la plus fréquente est aiguë et associe :

- Un syndrome tumoral : adénopathies, hépato-splénomégalie.
- Des lésions cutanées, une atteinte osseuse lytique.
- Une hyperleucocytose faite de cellules lymphoïdes à noyaux irréguliers (en « trèfle «, en «fleur»).
- Une hypercalcémie.
- Des LDH élevées.

L'évolution des formes agressives (aiguës et lymphomateuse) est rapidement défavorable (survie médiane inférieure à un an).

F- Lymphomes T épidermotropes : Mycosis fongoïde et Syndrome de Sezary

Ces lymphomes représentent 70% des lymphomes cutanés.

Le syndrome de Sezary correspond à la forme leucémique de la maladie, localisée à la peau dans le Mycosis fongoïde.

Cliniquement, il existe un érythème plus ou moins étendu, pouvant évoluer jusqu'à un tableau d'érythrodermie, et des adénopathies.

Dans le syndrome de Sezary, il existe des lymphocytes atypiques circulants avec des noyaux contournés dits « cérébriformes «.

Phénotype : prolifération T habituellement CD4+.

Les traitements des lymphomes épidermotropes dépendent de l'extension de la maladie :

- Chimiothérapies topiques (caryolysine, carmustine).
- PUVA-thérapie, photochimiothérapie extra-corporelle.
- Mono ou poly-chimiothérapie systémique dans les stades avancés.
- Autres traitements associés : IFN-alpha, rétinoïdes, IL-2...

V- Diagnostic

A- Présentation clinique

La diversité des présentations cliniques des lymphomes est en rapport avec la complexité de la classification...

1- Syndrome tumoral

- C'est le mode de découverte le plus fréquent.
- Il peut s'agir :
  - » D'adénopathies superficielles augmentant plus ou moins rapidement de volume.
  - » D'adénopathies profondes révélées par un syndrome compressif.
  - » De localisations extraganglionnaires :

Hépatomégalie, splénomégalie.

Localisation cutanée.

Autres localisations : ORL, digestive, orbitaire...

- Parfois, une hyperleucocytose à cellules lymphoïdes atypiques est révélatrice des formes leucémiques.

2- Signes généraux

- Altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement.
- Signes généraux : prurit, fièvre prolongée, sueurs nocturnes.
- Ils sont parfois isolés et font rechercher une maladie profonde (adénopathies, localisation médullaire, splénique)

B- Diagnostic positif = examen histologique +++

1- Cytoponction ganglionnaire (ou autre masse tumorale)

- Evoque le diagnostic de lymphome et, éventuellement, son type :
  - » Lymphome à petites, moyennes ou grandes cellules.
  - » Lymphome de bas grade ou de haut grade (cellules basophiles, présence de mitoses).
- Permet parfois d'évaluer, avec la clinique, l'urgence diagnostique (cellules de Burkitt, lymphoblastes...).
- L'obtention d'une suspension de cellules peut permettre la réalisation :

» D'un immunophénotypage.

» D'un caryotype.

- Ne permet pas de confirmer le diagnostic (+++).

2- Biopsie ganglionnaire (ou autre masse tumorale)

- Indispensable au diagnostic (+++).
- Biopsie ganglionnaire ou d'un site extraganglionnaire tumoral.
- Cette biopsie doit comprendre :
  - » Une pièce fixée pour examen histologique et immunohistologique standard.
  - » Au minimum seront réalisés les marquages pan-B (CD20), pan-T (CD3) et anti-CD45 (pour affirmer l'origine hématopoïétique en cas de prolifération indifférenciée).
  - » Une pièce non fixée, qui sera congelée pour :
- Examens immunohistologiques complémentaires.
- Examens en biologie moléculaires :
  - » Recherche d'anomalies cytogénétiques (Bcl2, c-myc).
  - » Recherche de réarrangement clonal d'immunoglobuline ou de récepteur T.
  - » L'obtention d'une suspension de cellules par dissociation peut permettre la réalisation d'un caryotype.

C- Bilan clinique

L'interrogatoire précise :

- Les antécédents familiaux de cancers, de lymphome,
- Les antécédents personnels liés à la pathologie :
  - » Cancer, lymphome,
  - » Maladie auto-immune,
  - » Déficit immunitaire congénital ou acquis, prise de traitement immunosuppresseur,
  - » Sérologie VIH si connue, facteurs de risques infectieux.
- Les antécédents personnels pouvant interférer avec la tolérance du traitement (cardiaque, rénal, hépatique).
- L'état général du patient :
  - » Evaluation de l'indice d'activité (performans status) selon l'ECOG :
  - » Recherche de signes généraux (perte de poids, sueurs nocturnes, fièvre).

Un examen clinique complet précise l'extension tumorale :

- Palpation de toutes les aires ganglionnaires.
- Recherche d'une hépato-splénomégalie.
- Bilan ORL (atteinte de l'anneau de Waldeyer).
- Examen cutané, palpation des testicules.
- Recherche d'une localisation neuro-méningée (dans les lymphomes agressifs).

D- Bilan paraclinique

1- Bilan d'extension

- Radiographie de thorax (F+P) :
  - » Recherche de masse médiastinale, de signes de compression.
  - » Recherche de localisation parenchymateuse, d'épanchement pleural.
- Scanner thoracique et abdominopelvien avec injection de produit de contraste :
  - » Recherche d'adénopathies profondes sus- et sous-diaphragmatiques, d'une atteinte splénique ou d'organe (pulmonaire, hépatique...).
- La tomographie par émission des positions (TEP) est devenue un élément majeur du bilan d'extension des lymphomes de haut grade. Son évaluation est toujours en cours.
- Hémogramme :
  - » Parfois, présence de cellules lymphoïdes atypiques :
    - ♦ Lymphome folliculaire, du manteau, de la zone marginale leucémique.
    - ♦ Lymphome lymphoplasmocytaire.
    - ♦ Lymphome T de l'adulte.
    - ♦ Syndrome de Sezary.
  - » Cytopénies associées à une insuffisance médullaire.
- Biopsie ostéomédullaire (+++) :
  - » Recherche d'un envahissement médullaire.

» Un myélogramme peut être utile pour évaluer rapidement un éventuel envahissement médullaire par un lymphome de Burkitt, un lymphome lymphoblastique. Il peut être couplé à un immunophénotype des cellules lymphomateuses.

- Ponction lombaire (++) :
  - » Recherche un envahissement méningé.
  - » Systématique dans les lymphomes agressifs B et les lymphomes T systémiques.
- Bilan hépatique.
- Syndrome inflammatoire :
  - » VS, CRP, Fibrinogène augmentés.
  - » EPP : hyper alpha1- et alpha2-globulinémie, hypo-albuminémie, composant monoclonal dans les lymphomes B (++).
- Bilan phospho-calcique (atteinte osseuse).
- LDH, beta2-microglobuline : facteurs pronostiques (++).
- Uricémie : retentissement métabolique des lymphomes très tumoraux ou à forte croissance tumorale.
- Autres investigations :
  - » Une endoscopie digestive est réalisée en cas de :
    - ♦ Point d'appel clinique (douleurs, hémorragie ...).
    - ♦ Diagnostic de lymphome du manteau ou du MALT.
  - » La scintigraphie osseuse peut évaluer une suspicion d'atteinte osseuse.
  - » La PBH recherche une atteinte hépatique en cas de cholestase sans infiltration ni adénopathie compressive au scanner.
  - » L'IRM recherche les localisations du parenchyme cérébral et les épidurites sur point d'appel clinique.

2- Bilan pré-thérapeutique

- Sérologie VIH (+++), VHC, VHB.
- Sérologie HTLV-I, en fonction du contexte clinique.
- Ionogramme sanguin, fonction rénale (créatinine, urée plasmatiques).
- ECG, échographie cardiaque (toxicité des anthracyclines).
- Bilan prétransfusionnel.
- Dosage de ß-HCG.
- Cryoconservation du sperme / des ovaires.

E- Classification d'Ann-Arbor

- Le bilan d'extension permet la classification de la maladie en 4 stades selon la classification d'Ann Arbor :
  - » Stade I : Atteinte d'un seul ganglion ou d'un seul site ganglionnaire (médiastin, anneau de Waldeyer, rate)
  - » Stade II : Atteinte de plus de 2 sites ganglionnaires d'un même côté du diaphragme
  - » Stade III : Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.
  - » Stade IV : Atteinte extra-ganglionnaire non contiguë d'une atteinte ganglionnaire (moelle, hépatique...)

On ajoute :

- E : envahissement d'un viscère à partir d'un site ganglionnaire contigu (ex : IE, IIE)
- S : atteinte splénique (ex : IIS, IIIS)
- A : absence de signe d'évolutivité clinique
- B : présence d'un signe d'évolutivité clinique :
  - » Fièvre > 38°C pendant 8 jours consécutifs.
  - » Sueurs nocturnes abondantes.
  - » Perte de poids > 10% en moins de 6 mois.

VI- Pronostic

A- Facteurs pronostiques

Les facteurs suivants sont de mauvais pronostic :

- une masse tumorale importante évaluée par :
  - » Le stade Ann Arbor.
  - » Le nombre de localisation extraganglionnaires.
  - » Le diamètre de la plus grosse tumeur.
  - » Le dosage des LDH et de la beta2-microglobulinémie (chaîne légère des molécules de HLA de classe I).
- Certaines localisations extraganglionnaires:
  - » Localisation médullaire.

» Localisation neurologique des lymphomes agressifs.

- Une altération de l'état général, des signes d'évolutivité clinique.
- Un syndrome inflammatoire (hypoalbuminémie).
- La mauvaise réponse au traitement.

B- Index pronostiques spécifiques

Dans les lymphomes agressifs et les lymphomes indolents de type folliculaire, un index pronostique a été établi.

Il détermine non seulement le pronostic du patient mais également le schéma thérapeutique.

1- Index Pronostique International (IPI) des lymphomes agressifs

- Age > 60 ans.
- Stade disséminé (III-IV).
- Indice d'activité (ECOG) ≥2.
- Nombre de localisation extraganglionnaires ≥2.
- LDH ≥normale

2- Facteurs pronostiques des lymphomes folliculaires (FLIPI)

- Age ≥60 ans.
- Hémoglobine ≤12 g/dl.
- LDH > normale.
- Stade disséminé (III-IV).
- Nombres de sites ganglionnaires.

VII- Principes du traitement

A- Moyens thérapeutiques

- Monochimiothérapie :
  - » Le chlorambucil (Chloraminophène®, agent alkylant), peut être utilisé dans certaines formes de lymphomes indolents.
- Polychimiothérapies :
  - » La chimiothérapie de référence depuis 20 ans est le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, Oncovin® (vincristine) et prednisone).
  - » L'administration se fait sur 4 jours toutes les 3 à 4 semaines.
  - » D'autres associations ont régulièrement été évaluées sans bénéfice net.
  - » Une chimiothérapie intrathécale prophylactique est systématiquement réalisée dans les lymphomes agressifs.
- Radiothérapie :
  - » La radiothérapie est principalement utilisée en complément de la chimiothérapie.
  - » Elle vise les zones atteintes « involved field».
  - » Une radiothérapie de l'encéphale jusqu'à C2 est réalisée en cas d'envahissement neuroméningé en complément de la chimiothérapie intrathécale.
- Immunothérapie :
  - » L'interféron est utilisé en complément de la polychimiothérapie dans les lymphomes folliculaires.
  - » L'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab, Mabthera®) est évalué en complément de la chimiothérapie dans les lymphomes B. Il a montré un intérêt chez les sujets âgés (>60 ans) présentant un lymphome diffus à grandes cellules B.
- Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :
  - » Il s'agit d'une chimiothérapie (+/- radiothérapie corporelle totale) intensive avec réinjection de cellules souches pour restaurer l'hématopoïèse.
  - » Elle est évaluée en complément de la chimiothérapie principalement au moment de la rechute.
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétique
  - » Rares indications chez le sujet jeune en rechute.

B- Lymphomes diffus à grandes cellules

1- Bilan initial

a- Le diagnostic de lymphome malin repose sur l'examen histologique et immuno-histochimique d'une biopsie tissulaire, qu'elle soit ganglionnaire ou extra-ganglionnaire. Les anticorps utilisés pour le phénotypage immunologique de la lésion sont au minimum anti-CD45, anti-CD20 et anti-CD3. Le diagnostic retenu dans la conclusion du compte

rendu histologique doit se référer à l'actuelle classification OMS. La congélation d'un fragment de la pièce est hautement souhaitable, elle permettra des études phénotypiques complémentaires et l'éventuelle recherche d'anomalies cytogénétiques et génétiques.

b- L'évaluation de l'extension et du retentissement de la maladie est nécessaire pour décider du traitement. Elle doit comprendre au minimum:

Une évaluation de l'état général (indice de performance), la recherche de signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes)

- Un examen clinique complet avec mesure des lésions accessibles

Des examens biologiques : hémogramme, clairance de la créatinine, uricémie, taux sériques de LDH et de béta-2-microglobuline, sérologies de l'hépatites B et C et sérologie VIH.

Scanner cervical, thoracique, abdominal et pelvien avec mesure des lésions tumorales

Biopsie médullaire unilatérale et éventuellement myélogramme

Examen cytologique du liquide céphalo-rachidien

Le TEP-scanner est un examen hautement souhaitable pour évaluer la réponse au traitement. Il est donc fortement recommandé de le faire avant traitement afin de disposer d'un élément de comparaison.

D'autres examens peuvent être utiles dans certains cas : endoscopie digestive, électrophorèse des protéines, l'évaluation des fonctions hépatique, cardiaque et rénale est nécessaire avant l'institution du traitement. Une congélation de sperme doit être proposée aux hommes ayant un désir de paternité. Chez la femme jeune, la prise d'une contraception pendant le traitement est nécessaire pour préserver la fonction ovarienne ; une congélation de tissu ovarien peut être proposée dans certains cas mais les résultats de la réimplantation ne sont pas connus.

Au terme de ces examens :

- L'extension de la maladie doit être établie en utilisant la classification de Ann-Arbor.

L'index pronostic international (IPI) et/ou l'IPI ajusté à l'âge (IPIaa) doivent être calculés et mentionnés dans le dossier.

2- Prise en charge thérapeutique

Cette prise en charge doit faire l'objet d'une concertation au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le malade doit être informé du diagnostic, de la démarche et des propositions thérapeutiques. Les médecins correspondants et en particulier le médecin traitant doivent également recevoir cette information.

La décision thérapeutique repose sur le diagnostic précis (comportant le phénotype) et les données de l'IPI

a- Recommandation

La participation à un essai thérapeutique doit être proposée au patient si un tel essai le concernant existe. Le meilleur traitement d'un lymphome à grandes cellules n'est pas définitivement établi et les évolutions sont rapides dans ce domaine. La participation à un essai permet de bénéficier des options thérapeutiques les plus récentes et donc d'une meilleure prise en charge.

b- Standards et options

b-1- Chimiothérapie des lymphomes B diffus à grandes cellules

- **Malades de moins de 60 ans**

» 0-1 facteur de l'IPI

Deux régimes ont montré une supériorité par rapport à l'ancien standard associant une chimiothérapie de type CHOP et une radiothérapie :

L'association ACVBP suivie d'une consolidation séquentielle dans les formes à IPI=0.

L'association CHOP plus rituximab (6 ou 8 cycles).

La question de l'irradiation des masses initiales ou résiduelles n'est pas tranchée. Plusieurs études ont montré l'absence de bénéfice associé à l'irradiation (A). Aucune étude n'a été présentée en cas d'utilisation du rituximab.

» 2-3 facteurs de l'IPI

Chez ces patients, l'intensification de la chimiothérapie paraît apporter un bénéfice par rapport à l'ancien standard de 8 cycles de CHOP. Cette intensification peut se faire avec des chimiothérapies conventionnelles : schémas ACVBP avec consolidation, CEEP ou CHOEP.

Même si de nombreux groupes considèrent le CHOP comme un régime insuffisant pour ces formes

graves, le régime rituximab-CHOP, 8 cures, est celui qui est le plus utilisé en dehors de la France pour ces patients (recommandations de l'European Society of Medical Oncology). Il reste une option possible au même titre qu'un programme d'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches en traitement de consolidation après ces chimiothérapies, laquelle était considérée comme un standard en France avant l'avènement du rituximab. L'autogreffe a montré dans cette situation - mais avant l'ère du rituximab - une efficacité supérieure à celle du CHOP seul.

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de démonstration de l'intérêt d'associer le rituximab à une intensification thérapeutique ou à une chimiothérapie plus intensive que le CHOP, du fait de l'absence d'études publiées dans cette population. Il n'y a pas de bénéfice démontré à raccourcir l'intervalle de trois à deux semaines entre deux cycles de rituximab-CHOP dans cette population.

- **Malades de plus de 60 ans**

L'association CHOP, 8 cycles espacés de 21 jours, et rituximab est le traitement standard. Pour les malades présentant une forme localisée, 6 cycles de R-CHOP semblent suffisants.

b-2- Chimiothérapie des lymphomes T (en dehors des lymphomes lymphoblastiques qui sont traités avec les leucémies aiguës)

Les lymphomes T, hormis les lymphomes anaplasiques, ont un pronostic plus défavorable que les lymphomes B. Leur traitement n'est pas codifié. Le CHOP est pour certains un standard. Le GELA propose en standard, dans son groupe, un traitement de type ACVBP plus consolidation pour les patients de moins de 60 ans. Il n'y a pas de preuve que l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches apporte un bénéfice. Pour les patients plus âgés le CHOP reste le standard.

b-3- Radiothérapie

Il n'y a pas de place démontrée pour la radiothérapie complémentaire dans le traitement de première ligne des lymphomes diffus à grandes cellules de phénotype B.

Certains lymphomes T à évolution locale, comme le lymphome NK/T de type nasal, bénéficient d'une radiothérapie en complément de la chimiothérapie.

b-4- Prophylaxie neuro-méningée

Le risque de progression/rechute méningée augmente avec l'IPI. Une prophylaxie est conseillée pour les patients ayant un IPI. Elle est également réalisée dans certaines localisations comme le testicule et le cavum. Elle repose habituellement sur quatre injections intrathécales de méthotrexate parfois associées à des perfusions de méthotrexate à haute dose.

Si cette prophylaxie n'est pas réalisée, il convient au minimum de pratiquer une PL exploratrice lors du premier cycle de chimiothérapie.

3- Evaluation

Une évaluation précoce de la réponse au traitement après deux à quatre cycles de chimiothérapie peut permettre de déceler les patients qui ne seront pas en réponse complète à la fin du traitement. La réalisation d'un TEP-scanner est alors très utile. Elle n'est cependant pas recommandée en dehors des essais thérapeutiques. Il n'existe pas de recommandation thérapeutique standard en cas de fixation persistante au TEP-scanner intermédiaire. Il est souhaitable, dans la mesure du possible, de vérifier par biopsie ou ponction la nature évolutive des zones fixantes.

A la fin du traitement, une nouvelle évaluation de la réponse doit être faite portant sur les atteintes initiales. Si la moelle était initialement intéressée, la biopsie médullaire doit être contrôlée. Le bilan radiologique comporte un scanner mais la réalisation d'un TEP-scanner est fortement recommandée chez les malades traités avec une intention curative. Sa positivité amènera à proposer une biopsie de la zone fixante. En effet, la persistance d'une lésion évolutive orientera ce patient vers un traitement de rattrapage.

La réponse doit être évaluée à chaque étape selon les critères internationaux, révision 2007: rémission complète (RC), rémission partielle (RP), maladie stable ou maladie progressive.

4- Surveillance post-thérapeutique

Examen clinique et hémogramme à 3 mois, 6 mois, puis tous les six mois jusqu'à 3 ans, puis annuellement jusqu'à 5 ans. Un bilan scannographique doit certainement être réalisé 6 à 12 mois après la fin du traitement pour vérifier la réponse et l'absence d'évolution. Il n'y a cependant pas de preuve que la réalisation de bilans radiologiques à des temps programmés modifie l'appréciation de la rechute. En dehors des essais cliniques, ils ne doivent être indiqués que sur la présence d'anomalies cliniques ou biologiques. Il n'y a pas d'indication de TEP-scanner systématique de surveillance.

C- Lymphomes folliculaires

1- Généralités épidémiologiques et pronostiques

Le lymphome folliculaire est la deuxième entité la plus fréquente parmi les lymphomes et représente 20 à 25 % des nouveaux cas diagnostiqués. Du fait de l'indolence de la maladie, avec une survie médiane après diagnostic proche de 10 ans, on peut estimer que 20 à 25 000 patients sont atteints par cette maladie en France en 2009. Bien que les stades disséminés de la maladie soient habituellement considérés comme incurables avec les traitements conventionnels, le pronostic vital de cette maladie a été significativement amélioré au cours des dernières années avec les progrès thérapeutiques et l'utilisation des anticorps monoclonaux. Ceci doit conduire à poser les indications thérapeutiques en fonction des données scientifiques disponibles, données qui peuvent être rapidement évolutives compte tenu du développement récent de ces molécules.

2- Critères minimaux de diagnostic

a- Le diagnostic de lymphome folliculaire doit nécessairement reposer sur l'analyse morphologique d'une biopsie ganglionnaire. Une cytoponction ou une microbiopsie ne sont pas des prélèvements satisfaisants pour évaluer l'architecture de la prolifération et la possibilité d'une transformation histologique. L'analyse isolée d'une infiltration médullaire ou sanguine n'est pas appropriée, de même que l'analyse de localisations extra-ganglionnaires, sauf les cas exceptionnels où il s'agit de la seule manifestation de la maladie (peau, tube digestif, testicule). Ces derniers cas doivent faire l'objet d'une confirmation par un expert en hémato-pathologie.

b- L'analyse immunohistologique initiale doit comprendre un marqueur B (habituellement CD20) associé à un marqueur de différenciation dans la lignée B (CD10 ou BCL6) qui doivent être positifs sur les cellules tumorales et qui signent l'origine du lymphome. Un marquage par le CD5 est fortement conseillé pour éliminer un lymphome du manteau qui est positif pour cet antigène. L'analyse du marquage des cellules tumorales par bcl-2 ou du réseau de cellules folliculaires dendritiques est optionnelle.

c- Le compte-rendu anatomopathologique doit suivre les recommandations de la classification WHO, en précisant le grade de la tumeur. Si l'architecture de la prolifération ou le phénotype immunologique est atypique, en cas de présence de plages prolifératives diffuses (à petites ou grandes cellules) ou en cas de suspicion de lymphome folliculaire de grade 3B, une expertise par un anatomo-pathologiste spécialisé en hémato-pathologie est indispensable pour ne pas méconnaître respectivement un autre type de lymphome à petites cellules ou un lymphome agressif (diffus à grandes cellules B).

d- L'analyse cytogénétique sur le prélèvement tumoral ainsi que les analyses moléculaires de la clonalité des immunoglobulines ou du réarrangement de bcl2 sont optionnelles.

Comme pour tous les lymphomes, une congélation de tissu tumoral est indispensable.

3- Bilan d'extension initial

a- Le bilan d'extension est d'abord clinique, avec interrogatoire, recherche de signes généraux, et examen soigneux des aires ganglionnaires superficielles ainsi que recherche d'une hépato ou splénomégalie.

b- Il est obligatoirement complété par un examen tomodensitométrique (TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis (avec injection de produit de contraste pour ces 2 derniers territoires) ; un examen TDM de la région cervicale est recommandé chez les patients difficiles à examiner.

c- Une biopsie médullaire unilatérale est indispensable, sauf chez les sujets très âgés.

d- **Les examens biologiques obligatoires comprennent :**

- Un hémogramme avec examen morphologique des frottis sanguins,
- Un dosage de l'urée et de la créatinine,
- Un dosage des LDH et de l'acide urique,
- Une sérologie VIH et vis à vis des hépatites B et C,
- Un dosage de la béta2-microglobuline et l'électrophorèse des protides sont optionnels.

e- La réalisation d'une imagerie fonctionnelle au 18-FDG glucose (TEP-scanner) n'est pas recommandée en dehors d'un protocole clinique. Elle est optionnelle s'il existe une suspicion de transformation histologique, pour éventuellement préciser le territoire qui peut faire l'objet d'une biopsie.

f- La recherche du réarrangement IgH-bcl2 dans le sang circulant ou la moelle osseuse n'est pas recommandée en dehors d'un protocole clinique.

4- Classification

La clasiffication de la maladie selon Ann Arbor, ainsi que la mention du nombre d'aires ganglionnaires atteintes (définition des aires en se référant à l'index pronostique FLIPI) et de la taille de la plus grosse lésion tumorale. Le calcul de l'index pronostique FLIPI doit également être établi.

Si un traitement doit être instauré, un bilan viscéral pré-thérapeutique (rein, foie, cœur) sera réalisé.

5- Options thérapeutiques en première ligne

Les options thérapeutiques doivent être décidées en fonction de l'évolutivité de l'affection, appréciée selon l'index FLIPI et les critères de masse tumorale, en prenant en compte l'âge et l'état général du malade. Les patients présentent un lymphome folliculaire de grade 3B doivent être traités comme des lymphomes agressifs et ne sont donc pas concernés par les recommandations.

A l'issue du bilan d'extension reporté ci-dessus, trois grandes situations cliniques distinctes peuvent être rencontrées :

a- Patient présentant une maladie localisée de stade I

a1- patient ne nécessitant pas de traitement systémique immédiat : FLIPI faible (0 ou 1 facteur), FLIPI intermédiaire chez un patient de plus de 60 ans asymptomatique et avec une faible masse tumorale ;

a2- patient nécessitant un traitement systémique) du fait de la présence d'une forte masse tumorale, de symptômes liés à la maladie ou d'un FLIPI intermédiaire (2 facteurs) avant 60 ans ou d'un FLIPI élevé (3 facteurs ou plus) après 60 ans.

Chez un patient présentant un lymphome folliculaire localisé, sans signes généraux, et une masse tumorale inférieure à 7 cm, trois options peuvent être discutée:

- Radiothérapie exclusive sur l'aire ganglionnaire envahie,
- Abstention thérapeutique si l'exérèse de l'adénopathie a été complète puis surveillance régulière (cf. infra), dans le cadre d'un essai thérapeutique.
- Traitement par anticorps monoclonaux.

Chez un patient présentant un lymphome folliculaire de grade 3a (histologie), l'abstention thérapeutique n'est pas recommandée et une immuno-chimiothérapie brève doit être discutée, seule ou complétée par une radiothérapie.

b- Patient présentant une maladie disséminée ne nécessitant pas de traitement immédiat

Chez un patient ne nécessitant pas de traitement immédiat, une attitude de surveillance armée a été validée par plusieurs essais randomisés; elle reste la règle en attendant les résultats des essais d'intervention thérapeutique précoce par immunothérapie chez ces patients Elle nécessite un suivi régulier clinique et radiologique et un traitement doit être mis en œuvre en cas d'apparition de symptômes liés à la maladie ou d'augmentation rapide (moins de 6 mois) du volume tumoral. Une option pour ces patients est l'inclusion dans un essai thérapeutique avec une immunothérapie ou une radio-immunothérapie.

c- Patient présentant une maladie disséminée nécessitant un traitement immédiat

Chez un patient nécessitant un traitement, une association de rituximab et de chimiothérapie doit être proposée car elle permet une amélioration de la survie. Le régime de chimiothérapie peut être du CHOP, du CHVP, ou du CVP, en fonction du choix du praticien, du volume tumoral ainsi que de l'âge et de l'état général du patient. Un total de 6 cures de CHOP à 8 cures de CVP doit être délivré, avec une évaluation intermédiaire de la réponse tumorale. Le chlorambucil en cures discontinues peut également être utilisé chez les patients très âgés.

La réalisation d'un traitement d'entretien par rituximab chez les patients répondeurs après cette induction apporte selon les résultats de l'étude PRIMA un bénéfice significatif pour diminuer le risque de rechute, une extension d'AMM devant être prochainement soumise aux autorités. L'utilisation en consolidation d'une radio-immunothérapie est une option dont l'intérêt pour diminuer la fréquence des rechutes a été démontré chez des patients n'ayant pas reçu une immunochimiothérapie de première ligne, mais son bénéfice reste incertain lorsque ce traitement – optimal en première ligne – a été administré.

Chez ces patients nécessitant un traitement, ne sont pas considérées comme des options habituelles en dehors de protocoles de recherche clinique :

- l'utilisation en première ligne avec le rituximab d'une association chimiothérapique comportant de la fludarabine (immunosuppression à court

terme et risque de toxicité médullaire à long terme),

- l'utilisation de l'interféron, dont le rapport bénéfices/inconvénients doit être réévalué dans le contexte d'une immuno-chimiothérapie,
- la réalisation en consolidation chez les patients répondeurs d'une intensification thérapeutique par greffe de cellules souches autologues ou allogénique, avec les risques encourus à court et long terme,

L'utilisation en consolidation d'une radio-immunothérapie ou d'un traitement par anticorps monoclonaux est en cours d'évaluation après les traitements de première ligne, L'administration d'une radiothérapie de consolidation sur une lésion tumorale résiduelle en fin de traitement.

Chez les patients avec une infection par un des virus de l'hépatite (HBV ou HCV), un avis d'expert doit être sollicité pour mise en route d'un traitement anti-viral avant la délivrance du rituximab.

5- Evaluation de la réponse et suivi du patient après le traitement de première ligne

a- Evaluation de la réponse au traitement

Lorsqu'un traitement par immuno-chimiothérapie est mis en œuvre, la réponse clinique sur les lésions tumorales est habituellement observée rapidement, après 3 ou 4 cures. Les patients non répondeurs sur les lésions tumorales doivent faire l'objet d'une attention particulière, pour envisager éventuellement une thérapeutique différente ; plus agressive (greffe de cellules souches) chez les sujets jeunes.

En fin de traitement, un bilan complet doit être réalisé comportant la vérification de tous les paramètres anormaux observés au diagnostic, y compris imagerie et biopsie de moelle. Plusieurs études montrent que l'obtention d'une réponse complète en fin de traitement est associée à une survie plus prolongée.

La réalisation d'un TEP-Scanner ou une étude du réarrangement IgH-bcl2 ne sont pas recommandées en dehors d'un protocole clinique.

b- Surveillance après traitement

La surveillance est clinique, tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois les 4 années suivantes, puis annuelle. Une imagerie est recommandée à 6 mois et un an après la fin du traitement, puis tous les 1 à 2 ans. La biopsie médullaire peut également être vérifiée dans l'année qui suit la fin du traitement mais ne fait pas partie des examens indispensables par la suite.

Chez les patients pour lesquels une abstention thérapeutique a été décidée, une surveillance clinique rapprochée (tous les 3 mois) doit être exercée devant la première année de surveillance, avant de passer à un rythme semestriel. Un contrôle annuel de l'imagerie est recommandé.

6- Conduite à tenir en cas de rechute ou de progression

a- Diagnostic et bilan de la rechute

Une suspicion de rechute est affirmée par un faisceau d'arguments cliniques, éventuellement complétés par l'imagerie.

Dans la mesure du possible, et particulièrement chez les sujets jeunes, il est fortement recommandé de réaliser un examen histologique lors des premières rechutes ou lorsque celles-ci s'accompagnent d'une masse tumorale élevée, d'une élévation significative des LDH, de signes généraux ou de localisations inhabituelles de la maladie, et ce afin de ne pas méconnaître une transformation histologique.

Le bilan d'extension est comparable à la situation de première ligne, en discutant la pertinence des examens invasifs en fonction du contexte (âge, nombre de rechutes, intervalle entre les rechutes, objectifs et moyens thérapeutiques utilisés).

b- Options thérapeutiques chez les patients présentant une maladie en progression

Certains patients présentent un lymphome folliculaire en rechute, ou en réponse partielle après un traitement de première ligne, peuvent faire l'objet d'une simple surveillance sans mise en œuvre d'un nouveau traitement, si le malade est asymptomatique et présente une faible masse tumorale ainsi qu'un index FLIPI faible.

De nombreuses options thérapeutiques sont disponibles et acceptables chez les patients nécessitant un traitement lors d'une progression de la maladie. Doivent entrer en ligne de compte pour la décision thérapeutique l'évolutivité de la pathologie (délai sans progression, masse tumorale et FLIPI à la rechute), les traitements déjà reçus, l'âge et l'état général du patient de même que ses souhaits. Sont notamment efficaces certains protocoles à base d'alkylants, d'anthracyclines, d'analogues des bases puriques, de sels de platine et d'aracytine.

Quatre options principales peuvent être discutées lors d'une première rechute :

1- immunothérapie par anticorps monoclonal utilisé seul : 4 injections. Peu toxique, peut être ré-administrée plusieurs années plus tard si efficace,

2- traitement par une deuxième ligne d'immuno-chimiothérapie, le choix des combinaisons dépendants des traitements déjà administrés (comportant une anthracycline ou non) et des propositions de traitement de consolidation pour prolonger la durée de réponse et qui peuvent consister en :

- soit un traitement d'entretien par rituximab, avec une injection trimestrielle pendant 2 ans.
- soit chez les sujets de moins de 65 ans, une intensification thérapeutique avec support de cellules souches périphériques.

3- chez les sujets jeunes avec un mauvais pronostic avéré, une greffe allogénique peut être envisagée si un donneur compatible existe.

Parmi les autres stratégies thérapeutiques, peuvent aussi être proposés, notamment lors des progressions ultérieures de la maladie :

Une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,

Le recours aux agents alkylants en monothérapie ou aux analogues des purines (seuls ou en association). Ces produits peuvent garder une efficacité même chez des patients multitraités,

- la radiothérapie à faibles doses (2 x 2 Gy), qui peut être susceptible de contrôler des lésions tumorales pendant des périodes prolongées.

4- Les patients présentant une transformation histologique doivent recevoir un traitement similaire à l'un de ceux utilisés dans les lymphomes B à grandes cellules, et une intensification thérapeutique doit être proposée chez les patients répondeurs pour lesquels un greffon de cellules souches est disponible.

Références

1- Lymphomes malins non Hodgkiniens. Encyclopédie medico-chirutgicale
N. Boissel. Lymphomes malins. Conference hippocrate
2- Coiffier B. State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:6387-93.
3- Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. N Engl J Med 2004;350:1287-95.
4- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:579-86.
5- Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, et al: New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005;23: 8447-8452. 6- Hiddemann W, Buske C, Dreyling M et al. Treatment Strategies in Follicular Lymphomas: Current Status and Future Perspectives. J Clin Oncol 2005;23:6394-6399.

Les leucémies aigues

I. Tazi, L. Mahmal
Service d'hématologie
CHU Mohammed VI – Marrakech

Introduction

Les Leucémies Aiguës (LA) constituent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation, les blastes. Il s'agit d'une affection rare

(4-5 cas /100 000ha/an). On distingue deux grands types : les Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM), dont la fréquence augmente avec l'âge (médiane autour de 65 ans) et les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL), surtout observées chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte après 50-60 ans (la LAL représente 1/3 des cancers de l'enfant).

Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique des blastes du sang et de la moelle osseuse, l'immunophénotype et l'étude cytogénétique et moléculaire.

Le traitement repose sur la polychimiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

I- Les leucémies aiguës myéloblastiques

A- Epidémiologie

1- Epidémiologie descriptive

Les LAM peuvent survenir à tout âge mais leur incidence s'accroît avec l'âge.

- L'âge médian de survenue est entre 60 et 65 ans.
- C'est la forme la plus fréquente chez l'adulte.

Leur incidence globale est de l'ordre de 3/100.000 habitants par an, en France.

2- Facteurs de risque

Il est très important de distinguer deux sous-types de leucémies aiguës myéloblastiques :

- La leucémie aiguë myéloblastique dite « primitive « ou leucémie aiguë myéloblastique de novo qui survient chez un sujet sans aucun antécédent notable, en particulier sans antécédent hématologique.
- Les leucémies aiguës secondaires dont les étiologies sont :
  - » L'exposition à des radiations ionisantes (accidentelle ou lors de radiothérapie).
  - » L'exposition à des toxiques : dérivés du benzène, solvants, pesticides, tabac.
  - » Les antécédents de chimiothérapie :
- Agents alkylants : chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan…
- Inhibiteurs de topoisomérase II : etoposide (VP-16), cisplatine, anthracyclines…
  - » Les syndromes myéloprolifératifs (la leucémie myéloïde chronique mais également les autres syndromes myéloprolifératifs).
  - » Les syndromes myélodysplasiques.
  - » Des pathologies génétiques : trisomie 21, maladies de réparation de l'ADN (maladie de Fanconi, ataxie télangiectasie, xeroderma pigmentosum, syndrome de Bloom), neutropénies congénitales (syndrome de Kostmann), neurofibromatose de Recklinghausen, syndrome de Klinefelter.

Il sera essentiel de rechercher des arguments en faveur d'une origine secondaire de la leucémie aiguë myéloblastiques (interrogatoire, antécédents, numération antérieure…).

Ces leucémies aiguës secondaires ont un pronostic très péjoratif.

B- Diagnostic

1- Circonstances de découverte

Il s'agit le plus souvent d'un tableau clinique d'apparition brutale révélé par des signes d'insuffisance médullaire :

- Syndrome anémique : asthénie, dyspnée d'effort, vertiges, pâleur cutanéo-muqueuse…
- Syndrome infectieux : fièvre isolée, infection persistante, angine ulcéro-nécrotique, pneumopathie, etc…
- Syndrome hémorragique : purpura cutanéo-muqueux, épistaxis, gingivorragie, bulle hémorragique, hémorragie digestive voire exceptionnellement hémorragie cérébro-méningée.

Le syndrome tumoral peut être le premier point d'appel (cf. examen clinique).

La découverte est plus rarement fortuite : numération systématique ou surveillance d'une pathologie considérée comme un facteur de risque (myélodysplasie, syndrome myéloprolifératif…).

2- Examen clinique

a- Recherche et apprécie la gravité de l''insuffisance médullaire

- Tolérance de l'anémie :
  - » Tachycardie, dyspnée, angor, hémodynamique.
  - » ECG.
- Gravité du syndrome infectieux :
  - » Paramètres hémodynamiques, dyspnée, signes de choc.
  - » Liés au type de foyer infectieux : cellulite de la face ou du périnée, pneumopathie hypoxémiante, cholécystite aiguë.
- Gravité du syndrome hémorragique :
  - » Hémorragies muqueuses : bulles hémorragiques buccales, hémorragie extériorisée (hémorragie digestive, méno/métrorragies, hématurie).
  - » Hémorragies neuro-méningées : ce risque est évalué par le fond d'œil.

b- Recherche un syndrome tumoral par infiltration blastique

- Splénomégalie, hépatomégalie,
- Adénopathies périphériques (rares au cours de la LAM).
- Localisation neuro-méningée (plus rare dans les LAM que les LAL)
  - » Plus fréquente dans les LAM à composante monocytaire (M4/M5) et les LAM hyperleucocytaires.
- Localisations cutanéo-muqueuse blastiques :
  - » Hématodermie : nodules ou infiltrats dermo/hypodermiques.
  - » Hypertrophie gingivale blastique.
- Localisations tissulaires extra-hématopoïétiques appelés chloromes ou sarcomes granulocytaires.

c- Syndrome de leucostase pulmonaire et cérébrale

- Il s'observe dans les formes hyperleucocytaires, surtout s'il existe un composant monocytaire à la prolifération tumorale.
- Il entraîne :
  - » Un syndrome de détresse respiratoire aigu par œdème pulmonaire lésionnel :
    - ♦ Dyspnée, polypnée, tachycardie.
    - ♦ Hypoxie.
    - ♦ Radiographie de thorax : infiltrats alvéolo-interstitiels bilatéraux et symétriques.
  - » Une atteinte neurologique :
    - ♦ Céphalées, troubles visuels, acouphènes.
    - ♦ Troubles de la conscience, confusion, coma.
  - » Parfois un priapisme.
- C'est une urgence thérapeutique absolue (+++)

d- Evaluation du terrain sur lequel survient la LAM:

- Antécédents médicaux ou chirurgicaux, existence de tares sous-jacentes.
- Evaluation de l'état général.
- Chez le sujet âgé, c'est une étape importante qui guide le choix thérapeutique.

3- Diagnostic positif

a- Numération formule sanguine et hémogramme

- Il existe typiquement :
  - » Une anémie normocytaire ou macrocytaire, arégénérative.
  - » Une thrombopénie.
  - » Une hyperleucocytose avec, à la formule sanguine, une neutropénie et la présence d'un fort pourcentage de blastes, souvent supérieur à 30 %.
- Mais, il existe de nombreuses atypies (+++) :
  - » L'anémie et/ou la thrombopénie peuvent être absentes à la phase précoce.

» Il peut exister une leuco-neutropénie avec de rares blastes circulants.

» On peut avoir une pancytopénie sans blaste circulant.

- Ces résultats imposent la réalisation d'une ponction médullaire pour effectuer :

» Un myélogramme, un examen cytochimique, un immunophénotypage des blastes qui permettent le diagnostic positif de la LA et sa classification FAB (French-American-British).

» Un caryotype et un examen de biologie moléculaire qui apportent des données pronostiques.

b- Le myélogramme (+++)

- Il est indispensable pour affirmer le diagnostic.
- Le myélogramme montre typiquement :

» Une moelle riche avec diminution des lignées cellulaires normales (granuleuse, érythroïde et mégacaryocytaire),

» Un infiltrat blastique souvent élevé (90%). Il faut au moins 20% de blastes pour poser le diagnostic de LA selon la nouvelle classification de l'OMS.

» Une différenciation résiduelle parfois anormale (polynucléaires, monocytes, mégacaryocytes anormaux)

» Les blastes et les éléments de différentiation peuvent contenir des granulations anormales comme les corps d'Auer :

♦ Rares dans les M1, M4 ou M5; fréquents dans les M2.

♦ Très nombreux, en "fagots", dans les leucémies aiguës promyélocytaires (M3)

- La biopsie ostéo-médullaire (BOM) est rarement indiquée.

» Il s'agit principalement d'aspirations médullaires difficiles du fait de la présence d'une fibrose médullaire (souvent dans les leucémies aiguës M7), ou de moelle pauvre.

» La BOM s'impose alors pour permettre d'apprécier l'infiltration blastique et de démontrer la présence d'une myélofibrose.

c- Etude cytochimique

- Cette étude se fait sur les frottis sanguin ou médullaire : elle a tendance à être abandonnée au profit de l'immunophénotypage.
- Elle recherche une activité enzymatique caractéristique de ces blastes.
- Dans les leucémies aiguës myéloblastiques, il s'agit de :

» L'étude de la myéloperoxydase (MPO) qui confirme le caractère myéloïde des blastes par la mise en évidence de granulations positives.

» L'étude des estérases inhibées par le fluorure de sodium (NaF) qui confirme la présence d'un contingent monoblastique (M4 et M5).

d- Immunophénotypage des blastes

- L'étude des marqueurs se fait en utilisant des anticorps monoclonaux reconnaissant des antigènes de surface par une technique de cytométrie de flux.
- Les principaux marqueurs myéloïdes sont le CD13 et le CD33.
- L'intérêt de l'immunophénotypage dans les LAM est :

» De différentier des LAM très immatures (M0) des LAL, qui présentent des marqueurs lymphoïdes.

» De confirmer le diagnostic de certaines LAM de diagnostic cytologique parfois difficile :

♦ LAM M6 : positivité de la glycophorine A

♦ LAM M7 : positivité des marqueurs mégacaryocytaires CD41, CD42, CD61

- Au terme de ces examens, la LAM peut généralement être classée dans une des 8 variétés de la classification FAB:

» LAM indifférenciée (M0), qui n'est classable que par l'immunophénotypage

» LAM à différenciation granuleuse (M1, M2 et M3)

» LAM avec différenciation monocytaire (M4 et M5)

» LAM M6 ou érythroleucémie

» LAM M7 ou mégacaryoblastique

e- Caryotype

- L'étude du caryotype des blastes montre, dans 50 à 70 % des patients, des anomalies chromosomiques.
- L'intérêt principal du caryotype est pronostique (+++).
- Les anomalies de bon pronostic sont :
  - » La translocation t (15;17) présente dans les leucémies aiguës promyélocytaires (M3).
  - » La translocation t (8;21) retrouvée dans environ 25% des LAM M2.
  - » L'inversion du chromosome 16 (inv(16)) ou translocation t (16;16) associée à une forme particulière de LAM M4 avec éosinophiles médullaires anormaux : LAM M4Eo.
- Les anomalies de mauvais pronostic sont :
  - » Les anomalies complexes (≥5 anomalies).
  - » Les anomalies du chromosome 5 et/ou 7 (monosomies –5 et -7, pertes du bras long 5q- et 7q-).
  - » Les réarrangements de la région 11q23 où se trouve l'oncogène MLL.
  - » La translocation t (9;22) qui témoigne d'une transformation aiguë myéloblastique de leucémie myéloïde chronique.

f- Biologie moléculaire

Les examens de biologie moléculaire sont systématiques, notamment chez le sujet jeune.

Ils ont deux principaux objectifs :

- La détection des transcrits de fusion correspondant aux translocations fréquentes:
  - » En pratique, il s'agit des t (15;17) (PML-RARA), t (8;21) (AML1-ETO) et Inv(16)/t (16;16) (CBFB-MYH11).
  - » Le diagnostic et donc le pronostic peuvent donc être déterminés même en cas d'échec du caryotype.
- La recherche de nouveaux facteurs pronostiques moléculaires : mutations ou surexpression d'oncogènes (FLT_3, NPM1…)

Au terme du bilan cytogénétique et de biologie moléculaire, on peut classer une LAM selon la classification OMS qui prend en compte:

- L'identification d'anomalies cytogénétiques récurrentes.
- L'existence de signes de dysmyélopoïèse associés à la prolifération blastique.
- Les antécédents exposant au risque de LAM secondaire (agent alkylant ou epipodophyllotoxine: etoposide)
- L'ancienne classification FAB si aucun des précédents critères n'est retrouvé.

C- Classification OMS des Leucémies Aiguës Myéloblastiques

- **LAM avec translocations chromosomiques récurrentes**
  - » LAM avec t (8;21) (q22 ; q22), AML1(CBF)-ETO
  - » LAM avec t (15;17) (q22 ; q11-12), PML/RARalpha et variantes
  - » LAM avec inv(16) (p13q22) ou t (16;16) (p13 ; q22), CBF/MYH11
  - » LAM avec anomalies 11q23 (MLL)
- **LAM avec myélodysplasie « multilignée «**
  - » Avec antécédent de syndrome myélodysplasique
  - » Sans antécédent de syndrome myélodysplasique
- **LAM et SMD « secondaires « à des thérapeutiques**
  - » Après agent alkylant
  - » Après epipodophyllotoxine
  - » «secondaires» à d'autres traitements
- **LAM n'entrant pas dans les catégories précédentes**
  - » LAM avec différenciation minimale (M0),
  - » LAM sans maturation (M1),
  - » LAM avec maturation (M2),
  - » LAM « promyélocytaire « (M3)
  - » LAM avec différenciation myélomonocytaire (M4),
  - » LAM monocytaire (M5),
  - » LAM avec différenciation érythroblastique (M6),

» LAM avec différenciation mégacaryocytaire (M7)

» LAM avec différenciation basophile,

» LAM avec myélofibrose

» LA biphénotypique

D- Bilan

1- Bilan du retentissement

a- Bilan d'hémostase

Il recherche systématiquement une coagulopathie de consommation, le plus souvent une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD)

Un fond d'œil recherche des hémorragies rétiniennes,

Le bilan biologique recherche:

- Diminution du TP, allongement du TCA.
- Consommation du fibrinogène.
- D-dimères (méthode latex) et complexes solubles positifs.

b- Evaluation du syndrome de lyse

- Un syndrome de lyse tumoral peut-être présent au diagnostic mais il est surtout présent après le début du traitement.
- Le bilan biologique recherche :
  - » LDH, uricémie : augmentés.
  - » Hyperphosphorémie, hyponormo calcémie.
  - » Hyperkaliémie.
  - » Créatininémie, urée plasmatique : insuffisance rénale.
  - » Acidose métabolique.

c- Bilan du syndrome infectieux

- Il s'agit du bilan infectieux d'un patient neutropénique ou qui doit être considéré comme tel (polynucléaires neutrophiles parfois non fonctionnels)
- En cas de fièvre (>38,5°C) :
  - » Hémocultures.
  - » ECBU.
  - » Radiographie de Thorax.
  - » Coprocultures.
  - » Prélèvements de gorge.
- Ces prélèvements ne doivent pas retarder la mise sous antibiotiques.

d- Le reste du bilan comprend

- Bilan biologique hépatique
- Ionogramme sanguin
- Dosages du lysozyme sérique et urinaire (élevé dans les LAM à composant monocytaire M4/5, associé à un risque de tubulopathie qui s'accompagne d'une hypokaliémie)
- Une ponction lombaire est réalisée (après disparition de la CIVD ou correction d'une thrombopénie) en cas:
  - » De suspicion de localisation neuro-méningée.
  - » De LAM hyperleucocytaire (>100 G/L).
  - » De LAM à composant monocytaire M4/5.

2- Bilan préthérapeutique

a- Evaluation de la fonction cardiaque (avant anthracycline)

- ECG.
- Echographie cardiaque ou mesure de la fraction d'éjection ventriculaire par méthode isotopique.

b- Bilan prétransfusionnel

- Groupe ABO, Rhésus, phénotypage complet.
- Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI).
- Sérologies : VIH1 et 2, VHB, VHC, EBV et CMV (non obligatoire).

c- Autres

- Cryoconservation du sperme.
- Typage HLA classe I et classe II en biologie moléculaire si projet de greffe allogénique

E- Principes thérapeutiques

Le patient est hospitalisé en service d'hématologie pour :

- La prise en charge spécifique de la LAM.
- La prise en charge des complications immédiates de la LAM (infection, leucostase, CIVD, insuffisance médullaire).
- La prise en charge des complications du traitement de la LAM (aplasie post-chimiothérapie).

1- Traitement spécifique

- Il repose sur la chimiothérapie et se fait en plusieurs phases :

a- L'induction

- Objectif = obtention de la rémission complète (hémogramme et myélogramme normaux +++)
- Thérapeutique :
  - » Association d'anthracycline et d'aracytine.
  - » Acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) dans les LAM M3 (effet différenciant et pro-apoptotique sur les blastes).
  - » Chimiothérapie intrathécale si localisation neuroméningée, hyperleucocytose > 100 G/L, cytologie M4/M5.
- Principale complication = aplasie post-chimiothérapie d'environ 4 semaines fréquemment compliquée d'épisodes infectieux (bactériens et fongiques principalement).

b- La consolidation

- Objectif : diminuer la masse tumorale résiduelle.
- Thérapeutique : plusieurs cures à base d'anthracycline, d'aracytine et parfois d'autres drogues (VP-16).
- Complication = aplasie fébrile.

c- L'entretien a une place plus discutée que dans les LAL

d-L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

- En première rémission complète chez les sujets à risque (critères selon les équipes).
- Après une première rechute, si une deuxième rémission complète est obtenue (chez tous les sujets si possible).

e- L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

- Elle est pratiquée par certaines équipes en tant que consolidation intensive.

2- Prise en charge des complications

a- Syndrome de lyse tumorale

- Il doit être systématiquement prévenu notamment chez les patients à forte masse tumorale ou hyperleucocytaires.
- Thérapeutique :
  - » Hyperhydratation alcaline.
  - » Diurèse entraînée au furosémide (Lasilix®) si besoin.
  - » Hypo-uricémiant :
    - ♦ Allopurinol (Zyloric®) P.O., en l'absence facteur de risque de lyse tumorale.
    - ♦ Rasburicase (Fasturtec®), uricolyique I.V., en présence de facteur de risque ou de syndrome de lyse avéré.
  - » Les indications d'épuration extra-rénale restent rares.

b- Syndrome de leucostase

- C'est une urgence thérapeutique.
- Le traitement repose sur la chimiothérapie associée à une oxygénothérapie nasale.
- Les leucaphérèses sont parfois pratiquées.
- Les transfusions de CGR sont contre-indiquées.

c- Coagulation intra-vasculaire disséminée

- Le traitement est avant tout étiologique et donc celui de la LA.
- Le traitement symptomatique repose sur :
  - » La transfusion de PFC pour corriger le TP (> 40 %) et le fibrinogène (> 1g/dL).
  - » La transfusion de CPA pour corriger la thrombopénie (> 50 G/L).
  - » L'héparinothérapie à dose isocoagulante (100 UI/kg/j IVC) est discutée mais reste beaucoup pratiquée dans cette étiologie.

d- Syndrome infectieux

- Le traitement est d'une part préventif :
  - » Isolement du patient neutropénique (flux laminaire chez le sujet jeune).
  - » Alimentation stérile.
  - » Décontamination digestive.
  - » Bains de bouche pluriquotidiens (prévention des candidoses buccales).
- Le traitement curatif est celui d'une neutropénie fébrile :
  - » Association première d'une bêta-lactamine de large spectre +/– d'un aminoside.
  - » En cas de persistance de la fièvre :
    - ♦ Ajout d'un glycopeptide à action anti-staphylococcique.
    - ♦ Elargissement du spectre de l'association initial (notamment à visée anti-pyocyanique).
    - ♦ Ajout d'un traitement anti-fongique en cas de point d'appel ou de persistance de la fièvre.

» Le choix des antibiotiques dépend des habitudes de service en fonction de la flore localement rencontrée.

e- Support transfusionnel

- Il corrige les cytopénies secondaires à l'insuffisance médullaire puis à l'aplasie post-chimiothérapie.
- Transfusion de CGR phénotypés :
  - » Si Hb<8 g/dl ou 10 g/dl en cas de mauvaise tolérance de l'anémie.
  - » CMV négatif en cas de perspective d'allogreffe chez un sujet CMV négatif.
  - » Contre-indiquée en cas de leucostase (aggravation de l'œdème pulmonaire)
- Transfusion de CPA
  - » Si plaquettes < 20 G/L ou syndrome hémorragique
  - » Si plaquettes < 50 G/L en cas de CIVD

F- Evolution

1- Facteurs pronostiques

- Le pronostic vital peut être engagé d'emblée en cas de :
  - » Sepsis sévère.
  - » Syndrome hémorragique grave.
  - » Leucostase importante.
  - » Défaillance rénale, hépatique (spécifique et iatrogène), trouble métabolique.

Si l'état général ne permet pas de réaliser une induction en vue de l'obtention de la rémission (âge, tare sous-jacente), l'évolution est généralement rapidement fatale (quelques semaines à quelques mois).

Si un traitement standard peut-être réalisé, les principaux facteurs pronostiques négatifs sont :

- Un âge élevé (> 60 ans).
- L'hyperleucocytose.
- La cytogénetique (cf.).
- La réponse au traitement et notamment l'obtention de la rémission complète.

D'autres facteurs sont importants :

- Les formes cytologiques M0, M6 et M7.
- Les formes secondaires.
- L'atteinte neuro-méningée (plus rare que dans les LAL).

2- Evolution

Une rémission complète est obtenue dans environ 75 % des cas

La survie à 5 ans est :

- De 30 à 40 % en moyenne.
- Proche de 50 % dans les cytogénétiques favorables t (8;21) et inv(16).
- De 80 % dans les leucémies aiguës promyélocytaires (M3).

Une survie sans rechute à 5 ans est considérée comme une guérison.

En dehors de la rechute, les complications tardives sont liées au traitement :

- Cardiomyopathie due aux anthracyclines.
- Stérilité, ménopause précoce.
- Cancer et leucémie secondaires.

G - Traitement des LAM du sujet jeune

1- Chimiothérapie d'induction

Il est nécessaire avant de débuter la chimiothérapie, de disposer d'une voie d'abord veineux de calibre suffisant, de corriger les désordres métaboliques et d'instaurer une antibiothérapie à large spectre, après prélèvements bactériologiques, en cas de fièvre ou de foyer infectieux. Les formes hyperleucocytaires doivent recevoir un traitement précoce par hydroxyurée lorsque la chimiothérapie d'induction est différée (caractérisation de la leucémie ou des facteurs pronostiques). Un état septique instable doit autant que possible être contrôlé avant l'initiation de la chimiothérapie d'induction.

Le régime standard de cette chimiothérapie d'induction associe une anthracycline (daunorubicine : 45 à 60 mg/m2/jour pendant 3 jours, idarubicine ou mitoxantrone : 36 à 40 mg/m2 en dose totale délivrée sur 3 à 5 jours) et l'Ara-C : 100 à 200 mg/m2/jour en perfusion continue pendant 7 à 10 jours. L'utilisation d'Ara-C à fortes doses (1 à 3g/m2/12 heures sur 1 à 3 heures) ou l'adjonction d'un autre cytostatique (étoposide, thioguanine) n'améliorent pas significativement les résultats. Les

doses et les modalités optimales d'utilisation des anthracyclines ne sont pas définies.

L'induction des LA promyélocytaires doit comporter au moins une anthracycline et de l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA : 45mg/m2/j).

2- Traitement de consolidation/intensification/ entretien

Après l'obtention d'une RC, les patients doivent recevoir sans délai, si leur état clinique le permet, une à quatre cures de consolidation. Il n'y a pas de consensus concernant le nombre optimal de cures nécessaires ni sur un schéma préférentiel. L'effet bénéfique de l'Ara-C à fortes doses pendant cette phase a été clairement démontré chez l'adulte jeune porteur de LAM s'accompagnant de t (8;21) ou d'inv(16). Les études actuelles préciseront l'intérêt prédictif et l'impact thérapeutique du suivi de la maladie résiduelle par biologie moléculaire.

A l'exception des patients avec cytogénétique favorable (t (15;17), t (8;21) et inv(16)), une allogreffe doit être systématiquement discutée après une chimiothérapie de consolidation pour les patients de moins de 50 ans en RC, et disposant d'un donneur HLA identique familial. La greffe allogénique de CSH en RC1 donne la meilleure efficacité anti-leucémique avec le taux de rechutes le plus faible, mais la mortalité liée à la procédure est plus importante qu'après autogreffe ou chimiothérapie intensive. Les résultats de l'autogreffe de moelle comparés à ceux de la chimiothérapie intensive sont similaires en termes de survie, même si la survie sans maladie pourrait être meilleure dans le bras autogreffe. L'orientation thérapeutique doit tenir compte de l'âge et de l'état clinique du patient, des caractéristiques pronostiques et notamment cytogénétiques de la LAM. Dans un certain nombre de sous-groupes d'individualisation récente, les indications respectives de ces trois options ne sont pas fermement établies. Il en est ainsi (liste non exhaustive) des caryotypes normaux CEBPA+, des caryotypes normaux non hyperleucocytaires, non MLL+, non EVI1+, des caryotypes complexes où l'allogreffe n'apporte pas davantage... Il n'y a pas d'argument pour préconiser une chimiothérapie d'entretien dans les LAM de l'adulte jeune ayant reçu consolidation et intensification.

Dans les LA promyélocytaires, une ou plusieurs consolidations de chimiothérapie comportant une anthracycline sont nécessaires. L'objectif du traitement est la rémission moléculaire (transcrit PML-RARA non détectable en RT-PCR). Après la consolidation, il n'y a pas d'intérêt à prévoir une intensification avec greffe. En revanche, l'effet bénéfique d'un traitement d'entretien par ATRA et chimiothérapie a été démontré. La recherche régulière du transcrit de fusion par la suite est recommandée car sa réapparition est associée à une probabilité forte de rechute.

H - Traitement des LAM du sujet âgé

Il faut regrouper très rapidement au diagnostic les éléments pronostiques péjoratifs : fragilité liée au terrain, comorbidités associées, cytogénétique défavorable, LA secondaire, expression du gène MDR.

La chimiothérapie d'induction est similaire à celle utilisée chez l'adulte jeune, mais elle ne sera appliquée que si les risques de toxicité ou de résistance du clone leucémique n'apparaissent pas excessifs. Certains patients (PS>2, âge>80 ans, présentant des signes infectieux ou des comorbidités) sont jugés inaptes à recevoir ce type de chimiothérapie ; l'objectif est alors la qualité de vie et le patient se verra proposer un traitement de support couplé à une chimiothérapie palliative (hydroxyurée, l'Ara-C à faibles doses, quant à elle, n'étant pas strictement palliative avec 18% de RC dans l'essai MRC...,). Ailleurs, les caractéristiques péjoratives de la maladie (cytogénétique défavorable, expression de MDR, LA secondaire) peuvent conduire à modifier la chimiothérapie ou à proposer une autre approche comme les traitements ciblés actuellement en cours d'évaluation. Il n'y a pas de schéma établi pour le traitement post-RC chez le sujet âgé. L'administration d'une chimiothérapie de consolidation est parfois problématique. Une chimiothérapie d'entretien prolongée (Ara-C à faibles doses) peut donner de meilleurs résultats qu'une consolidation seule. Le développement des allogreffes à conditionnement non myéloablatif est actuellement en évaluation.

I- Traitement des rechutes et des LAM réfractaires

Dans ces situations, la durée médiane de RC sans allogreffe est d'un an environ. Le pronostic dépend avant tout de la durée de la RC1. Les rechutes tardives répondent dans plus de la moitié des cas à une chimiothérapie classique basée sur l'Ara-C à fortes doses. La deuxième RC doit, chaque fois que possible, être intensifiée par une greffe allogénique. Interviennent dans la discussion l'état général, le

degré de compatibilité avec le donneur et l'âge du patient pour le choix du conditionnement.

Le traitement des rechutes de LA promyélocytaire repose sur le trioxyde d'arsenic. Dans les rechutes tardives, la reprise ATRA-chimiothérapie peut s'avérer efficace. L'anticorps monoclonal anti-CD33 couplé à la calichéamycine (Mylotarg®) a aussi démontré une efficacité dans cette situation.

Les LAM réfractaires et les rechutes précoces survenant à moins d'un 1 an de RC1 sont de pronostic redoutable. Des essais thérapeutiques de phase I et II doivent, si possible, être proposés à ces patients, sauf si l'option d'une allogreffe dans de bonnes conditions de compatibilité n'avait pas été retenue en RC1.

II- Les leucémies aiguës lymphoblastiques

A- Epidémiologie

1- Epidémiologie

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) représentent 30 % des cancers de l'enfant et

80% des LA rencontrées à cet âge, pour 20 % de LAM (répartition inverse chez l'adulte).

Le pic de fréquence se situe entre 2 et 5 ans.

Chez l'adulte l'incidence augmente progressivement avec l'âge.

L'incidence annuelle est d'environ 1 cas /100.000 chez l'adulte et de 3 cas/100.000 chez l'enfant.

2- Facteurs de risque

Les facteurs de risque de LAL sont moins connus que ceux des LAM.

Les facteurs de risques reconnus sont :

- L'exposition in utero aux rayons X.
- L'exposition à des toxiques : dérivés du benzène, solvants.
- La leucémie myéloïde chronique, seul syndrome myéloprolifératif pouvant s'acutiser en LAL.
- Des pathologies génétiques : trisomie 21, neurofibromatose de Recklinghausen, syndrome de Schwachman, syndrome de Klinefelter, syndrome de Bloom, ataxie télangiectasie.

B- Diagnostic

1- Circonstances de découverte

Elles sont parfois identiques aux leucémies aiguës myéloblastiques :

- Une insuffisance médullaire (syndrome anémique, syndrome hémorragique, syndrome infectieux).
- Cependant, un syndrome tumoral modéré avec adénopathie, splénomégalie et/ou hépatomégalie est plus souvent noté dans les LAL que dans les LAM.

Des douleurs osseuses spontanées sont présentes dans 10 % des cas :

- Diffuses, prédominantes aux diaphyses proximales.
- Parfois révélatrices, elles peuvent être source d'errance diagnostique si la numération formule sanguine est normale, non pratiquée ou mal interprétée.
- Les radiographies osseuses, quand elles sont pratiquées, montre la présence de bandes claires métaphysaires, notamment chez l'enfant.

Les atteintes neurologiques initiales, méningite blastique ou atteinte des nerfs crâniens, sont peu fréquentes (5-10 %).

Chez l'enfant de sexe masculin, il existe une atteinte testiculaire dans moins de 1 % des cas au diagnostic mais c'est une localisation plus fréquente de rechute.

2- Examen clinique

a- Evaluation des conséquences de l'insuffisance médullaire (cf. LAM)

b- Recherche d'un syndrome tumoral

- Splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies périphériques
- Examen buccal : de grosses amygdales peuvent être responsables d'une obstruction des voies aériennes supérieures chez l'enfant.
- Localisation neuro-méningée :
  - » Céphalées.
  - » Syndrome méningé.
  - » Atteinte des nerfs crâniens avec, en particulier, un signe de la houppe (paresthésie, hypoesthésie ou anesthésie du menton).
  - » Radiculalgies.
  - » Syndrome de compression médullaire.

- Un syndrome cave supérieur doit être recherché. Il est la conséquence d'une localisation médiastinale thymique (LAL T) ou ganglionnaire (plutôt LAL B).
- D'autres localisations notamment extra-hématopoïétiques sont retrouvées dans moins de 5 % des cas :
  - » Infiltration rénale.
  - » Localisation cutanéo-muqueuse.
  - » Localisation pleurale, péricardique, pulmonaire.
  - » Localisation testiculaire, ovarienne.
  - » Adénopathies abdominales avec syndrome compressif.

c- Un syndrome de leucostase est plus rare que dans les LAM mais peut s'observer notamment chez l'enfant hyperleucocytaire (>100 G/L).

d- Enfin, l'évaluation de l'état général du patient et de ses antécédents est un élément majeur de la démarche diagnostique chez l'adulte.

3- Diagnostic positif

a- Numération formule sanguine et hémogramme

Comme dans les LAM, la NFS montre une anémie normocytaire ou macrocytaire arégénérative, une thrombopénie et une neutropénie témoignant de l'insuffisance médullaire.

Des blastes circulants sont observés à l'hémogramme dans une grande majorité de cas.

Une ponction médullaire permet la réalisation d'un myélogramme, d'un examen cytochimique, d'un immunophénotypage, d'un caryotype et d'un examen de biologie moléculaire.

b- Myélogramme (+++)

- La moelle est riche et infiltrée par plus de 20% de blastes (en pratique souvent plus de 90%).
- Les blastes sont généralement de taille petite à moyenne, avec un haut rapport nucléo-cytoplasmique et dépourvus de granulation
- La classification FAB (L1, L2, L3) repose sur l'examen de la taille de la cellule, la forme du noyau, la présence de nucléole, le rapport nucléo-cytoplasmique, l'aspect la chromatine et la basophilie du cytoplasme. Cette classification a pour principal intérêt de distinguer les formes L3 ou leucémies de Burkitt qui bénéficient d'un traitement différent.

c- Etude cytochimique

- Elle a pour intérêt de distinguer une LAL d'une LAM indifférenciée : les réactions des myéloperoxydases et des estérases sont négatives
- L'intérêt de la cytochimie est mineur par rapport à l'immunophénotypage qui confirme l'appartenance à la lignée lymphoïde.

d- Immunophénotypage des blastes

Il est essentiel dans la classification des leucémies aiguës lymphoblastiques :

- Il confirme le diagnostique de LAL et met en évidence des marqueurs d'immaturité :
  - » CD34, TdT (terminal deoxyribonucleotidyl transferase).
- Il différentie les LAL de la lignée B de celle de la lignée T (conséquences thérapeutiques et pronostiques) :
  - » LAL B : CD19, CD20, CD22, CD79a et chaîne lourde u des immunoglobulines (surface/cytoplasme).
  - » LAL T : CD1a, CD2, CD3 (surface/cytoplasme), CD4, CD5, CD7 et CD8.

L'immunophénotypage permet par ailleurs :

- De classer ces LAL selon leur stade de différentiation (pronostique).
- De rechercher l'expression de l'antigène CD10 (CALLA). Sa présence définit le groupe des LAL « communes ». Son absence est de mauvais pronostic (forme immature).
- De rechercher la co-expression d'antigènes myéloïdes (CD13, CD33) de mauvais pronostic et souvent associée à une translocation t (9;22).

e- Caryotype

- Il est un des marqueurs pronostiques majeurs (+++).
- Il montre des anomalies de nombre :
  - » Hypoploïdie (<45 chromosomes) de mauvais pronostic.
  - » Hyperploïdie (>46 chromosomes) de bon pronostic.
- Les anomalies de structure les plus fréquentes associées à un mauvais pronostic sont :
  - » La translocation t (9;22) (chromosome Philadelphie, présent également dans la LMC), fréquente chez l'adulte (25 % des LAL B), rare chez l'enfant (3 %).

» La translocation t (4;11) fréquente chez l'enfant de moins de 1 an (> 50 %) et associé à l'absence de CD10.

- Dans les LAL L3 de Burkitt, on retrouve des anomalies touchant le chromosome 8 (oncogène c-myc), dont la plus fréquente est la translocation t (8;14).,

f- Biologie moléculaire

- La biologie moléculaire est systématique et a deux objectifs :

» La détection des transcrits de fusion correspondant aux translocations fréquentes :

♦ On recherche notamment les transcrit BCR-ABL (t (9;22)), MLL-AF4 (t (4;11)) ainsi que d'autres comportant un intérêt pronostique.

» La détection des réarrangements des gènes des immunoglobulines (Ig) et du récepteur T (TCR) :

♦ Cette technique met en évidence le caractère clonal de la prolifération (réarrangement spécifique du clone).

♦ Son intérêt est de détecter, après la rémission, le taux résiduel de cellules leucémiques grâce à cette signature spécifique.

C- Bilan

Le bilan est très proche de celui des LAM. On recherchera systématiquement :

- Une coagulopathie de consommation (CIVD).
- Un syndrome de lyse tumorale et ses conséquences métaboliques.
- Un foyer infectieux en cas de fièvre.

Le bilan d'extension tumorale recherche :

- Un gros médiastin à la radiographie du thorax (surtout présent dans les LAL T++).
- Un syndrome tumoral abdominal par une échographie, notamment en cas de point d'appel clinique.
- Un envahissement méningé par une ponction lombaire systématique (+++) réalisée après disparition de la CIVD ou correction d'une thrombopénie. Cette PL est souvent réalisée après diminution de la blastose sanguine chez les patients hyperleucocytaire, le principal risque étant de conclure à tort sur une PL hémorragique à un envahissement méningé. Le risque d'» inoculation « du LCR existe probablement mais sa fréquence et ses conséquences sont difficilement évaluables.

Le même bilan préthérapeutique est effectué dans les LAL et dans les LAM.

Le typage HLA (en fonction des indications de greffe allogénique).

D- Principes thérapeutiques

1- Traitement spécifique

Il repose sur la chimiothérapie. Plusieurs classes médicamenteuses sont employées :

- Corticoïdes (+++) : prednisone et dexaméthasone ont une place majeure.
- Alcaloïdes de la pervenche (poisons du fuseau mitotique) : vincristine (++), vinblastine.
- Anthracyclines (inhibiteur de topoisomérase II).
- Cyclophosphamide (agent alkylant).
- Méthotrexate (anti-folique).
- L-asparaginase (inhibiteur de la synthèse protéique).
- Autres : aracytine, 6-mercaptopurine…
- Ainsi que dans les LAL, plusieurs phases de traitement se succèdent :
- L'induction :

» Objectif = obtention de la rémission complète.

» Polychimiothérapie (4-6 médicaments) séquentielle durant 1 mois.

- La consolidation :

» Phase de polychimiothérapie moins intensive.

- Les intensifications retardées :

» Phases de polychimiothérapie intensive.

- L'entretien :

» Prolonge le traitement pour un total de 2 ans.

- Des injections intrathécales de chimiothérapie sont systématiquement réalisées à titre préventif.

En cas de localisation neuro-méningée et parfois de façon préventive, on y associe une irradiation encéphalique.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est réservée aux sujets présentant des facteurs de risques de rechute.

L'autogreffe fait également partie de l'arsenal d'intensification retardée dans certaines équipes.

Pour les LAL avec t (9;22), l'imatinib (Glivec®), un inhibiteur spécifique de l'oncogène

BCR/ABL, est utilisé systématiquement en association au traitement par chimiothérapie.

L'impact de cette molécule sur le pronostic de ces LAL est en cours d'évaluation.

Les LAL de Burkitt sont traitées selon des protocoles de chimiothérapie différents.

2- Prise en charge des complications

Elle est semblable à celle décrite pour les LAM.

E- Evolution

1- Evaluation de la réponse au traitement

Les outils de cette évaluation se sont beaucoup développés durant les dix dernières années.

On apprécie :

- **La réponse clinique :** disparition du syndrome tumoral.
- **La corticosensibilité :** disparition de la blastose sanguine après une première semaine d'administration de corticoïdes.
- **La chimiosensibilité :** disparition de la blastose médullaire après administration de la chimiothérapie.
- **L'obtention de la rémission complète :** NFS et myélogramme normaux.
- **La maladie résiduelle en biologie moléculaire:**
  - » Cette outil utilise la signature spécifique de la prolifération clonale (soit réarrangement des Ig ou du TCR, soit transcrit de fusion) pour déterminer le taux de cellules persistant dans le sang ou la moelle au delà de la rémission.
  - » Alors que la cytologie ne détecte qu'une cellule leucémique sur 10 ou 100, cet outil permet de détecter jusqu'à 1 cellule leucémique sur 100.000.

2- Facteurs pronostiques

Comme dans les LAM, le pronostic immédiat peut être engagé du fait d'une complication sévère.

Les facteurs pronostiques principaux sont :

- L'âge inférieur à 1 an et supérieur à 10 ans.
- L'hyperleucocytose.
- Le phénotype :
  - » Les LAL T sont associées à un plus mauvais pronostic que les LAL B.
  - » L'absence d'antigène CD10 (CALLA) est de mauvais pronostic.
- La cytogénétique (cf.).
- La réponse au traitement : corticosensibilité, chimiosensibilité, obtention de la RC et taux de maladie résiduelle à la RC.

Certains facteurs sont liés : les LAL immatures CD10– présentant des anomalies de MLL (11q23) sont fréquentes chez l'enfant de moins de 1 an.

D'autres facteurs pronostiques ont été rapportés :

- Le sexe masculin.
- La race noire.
- Les atteintes neuroméningées.

3- Evolution

Le pronostic des enfants diffère de celui des adultes.

Chez les enfants :

- Le taux de rémission est supérieur à 95 %.
- La survie à 5 ans est environ de 80 %.
- Les principaux objectifs actuels sont d'identifier plus précisément :
  - » Les patients à risque de rechute pour leur proposer des traitements plus intensifs.
  - » Les patients de « risque favorable « pour diminuer les doses de chimiothérapies et donc les toxicités secondaires (notamment toxicité cardiaque des anthracyclines).

Chez l'adulte :

- Le taux de rémission n'est que de 80-85 %.
- La survie à 5 ans est de 30 à 40 %.
- Les principaux objectifs actuels sont d'évaluer :

» Des protocoles thérapeutiques inspirés de ceux réalisés en pédiatrie (plus intensifs, parfois plus toxiques).

» La place de l'imatinib (Glivec®) dans le groupe de très mauvais pronostic des LAL avec t (9;22).

F- Prise en charge thérapeutique

L'âge est un élément déterminant du pronostic des LAL, entre les enfants et les adultes mais aussi parmi les adultes. Cela tient d'une part à la différence de fréquence des formes à haut risque selon l'âge, et d'autre part à une tolérance de plus en plus médiocre de la chimiothérapie en fonction du vieillissement.

En l'absence de contre-indication à un traitement intensif, la prise en charge des LAL se fera au mieux dans des protocoles d'évaluation thérapeutique au sein d'unités dédiées, disposant d'une prise en charge multidisciplinaire adaptée à ces traitements intensifs.

Les lymphomes lymphoblastiques T (la grande majorité des lymphomes lymphoblastiques) doivent être traités comme des LAL T.

Dans la plupart des protocoles une corticothérapie initiale menée durant 7 à 10 jours permet de tester la corticosensibilité et d'attendre le résultat de la recherche du chromosome Ph1 ou du transcrit BCR/ABL. Un suivi de la maladie résiduelle peut être utile.

1- LAL des adolescents et adultes jeunes jusqu'à 20 ans

Il est recommandé de les traiter selon - et si possible de les inclure dans - des protocoles pédiatriques. En effet, plusieurs études font état d'un gain de survie de plus de 20 % lorsque ces patients reçoivent, dans un environnement adapté, un programme de type pédiatrique, par rapport à un programme de type adulte.

2- Traitement des adultes de 20 à 55/65 ans (selon l'âge physiologique)

a- LAL sans chromosome PH1

Schématiquement, l'obtention de la rémission complète (RC) au décours d'une cure d'induction, parfois complétée par une cure de rattrapage, est suivie de cures de consolidation. En fonction des critères pronostiques, la suite du traitement comporte une chimiothérapie d'entretien prolongée, ou une allogreffe de CSH, ou dans certains protocoles une intensification avec ou sans support de cellules souches autologues.

La prophylaxie des rechutes méningées comporte au moins 6 injections intrathécales (méthotrexate - aracytine - dépomédrol) effectuées durant l'induction et, chez les malades ne recevant pas d'irradiation corporelle totale dans le cadre d'une intensification, une radiothérapie de l'encéphale jusqu'en C2, généralement à la dose de 18 grays en 10 séances sur 2 semaines. Il n'y a pas lieu d'entreprendre de prophylaxie particulière de l'atteinte testiculaire, compte-tenu de la survenue exceptionnelle de celle-ci chez l'adulte.

Chimiothérapie d'induction : cette chimiothérapie comporte des corticoïdes, une anthracycline et de la vincristine, diversement associés à de la L-asparaginase et/ou du cyclophosphamide, en particulier dans les LAL T.

En cas d'échec du traitement d'induction, une chimiothérapie de rattrapage pouvant comporter de fortes doses d'aracytine doit être proposée en fonction de l'état du patient. L'utilisation d'un facteur de croissance granulocytaire durant cette période peut réduire la durée de neutropénie et d'hospitalisation.

La réalisation de cycles de consolidation séquentiels améliore la survie sans rechute. Ces cycles associent diversement de fortes doses de méthotrexate et d'aracytine qui ont l'avantage de traverser la barrière hémato-méningée, ainsi que de l'étoposide, en association avec certaines des drogues utilisées lors de l'induction.

Intensification avec greffe de CSH en fonction des critères pronostiques :

Du fait d'une toxicité intrinsèque de l'allogreffe de CSH, celle-ci, dans certains protocoles, n'a pas semblé apporter de gain de survie par rapport aux chimiothérapies de consolidation et de maintenance chez les malades sans facteurs péjoratifs. En revanche, chez les patients jeunes présentant un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic, la survie parait améliorée par la réalisation d'une allogreffe de CSH à partir d'un germain géno-identique ou d'un donneur non apparenté HLA-identique sur 10 loci au niveau allélique.

Les facteurs de mauvais pronostic actuellement reconnus comprennent :

Hyperleucocytose initiale > 30 000/mm3 pour les LAL de la lignée B,

- atteinte méningée clinique ou cytologique,
- translocation t (4;11) ou transcrit MLL-AF4,

- translocation t (1;19) ou E2A-PBX 1,
- haploïdie ou near-triploïdie,

RC obtenue après une cure de rattrapage (après échec de l'induction), compte-tenu de l'expérience pédiatrique, et par extension de celle-ci, la corticorésistance, définie par la persistance de plus de 1 000 blastes/mm3 après 7 jours de corticoïdes, et la nécessité de la réalisation d'une injection intrathécale de méthotrexate pourront être également retenues comme facteurs de mauvais pronostic.

Le recours à un donneur phénoidentique 9/10 est acceptable en cas de très mauvais pronostic conféré par l'existence d'un échec lors de l'induction et/ou d'une translocation t (4;11).

En l'absence de donneur compatible, l'intensification avec autogreffe de CSH est une option thérapeutique à évaluer dans le cadre de protocoles prospectifs.

Le traitement d'entretien, à base de purinéthol et de méthotrexate, est administré pour une durée totale de 2 à 3 ans chez les patients non greffés. Ce traitement peut être associé pendant la première année à des réinductions par vincristine et corticoïdes.

Les protocoles actuels évaluent certaines modifications thérapeutiques ou stratégiques : ainsi le GRAALL 2005 teste l'intérêt d'une intensification précoce de l'induction par du cyclophosphamide et du rituximab chez les patients CD20+, ainsi que le bénéfice d'une réinduction tardive selon les modèles pédiatriques.

b- LAL avec chromosome Ph1

En raison du très mauvais pronostic, un typage HLA classe I et II est nécessaire dès le diagnostic avec recherche de donneurs intrafamiliaux ou interrogation précoce des fichiers de donneurs volontaires. Malgré un taux de RC de l'ordre de 60 %, la survie des patients présentant une LAL avec chromosome Ph1 de novo était très mauvaise, de l'ordre de 12 % chez les patients recevant une polychimiothérapie suivie d'une intensification avec autogreffe de CSH, et de l'ordre de 37 % à 3 ans chez les patients recevant une allogreffe.

Ces données classiques ont cependant été remises en cause récemment par l'introduction de l'imatinib dans l'arsenal thérapeutique.

Les protocoles actuels évaluent l'efficacité et la tolérance de l'association simultanée ou successive d'imatinib et d'une chimiothérapie intensive. L'objectif est d'obtenir la meilleure réduction tumorale possible au moment de l'allogreffe. La toxicité du protocole hyper CVAD ne semble pas majorée par la prise de 400 mg d'imatinib de J1 à J14 de chaque cycle, et ce schéma peut être suivi d'une allogreffe ou d'une maintenance à 600 mg/j d'imatinib associée à des cures mensuelles de vincristine/prednisone.

L'imatinib peut également être utilisé séquentiellement à raison de 600mg/j au décours d'une cure d'induction par hyper CVAD et d'une consolidation par HAM avant allogreffe. L'imatinib peut rester actif lors de rechutes moléculaires après auto ou allogreffe et permettre un retour en rémission moléculaire chez près de la moitié des patients.

Le protocole GRAPH 2005 évalue prospectivement l'efficacité de l'imatinib associé à l'hyper CVAD ou à l'association vincristine/dexaméthasone. Les malades reçoivent ensuite soit une allogreffe, soit une autogreffe en cas de maladie résiduelle minime, soit un entretien à base d'hyper CVAD et d'imatinib.

D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase sont actuellement en cours d'évaluation.

3- Traitement des sujets âgés de plus de 55/65 ans

a- LAL sans chromosome Ph1

Le pronostic des LAL du sujet âgé est mauvais, tant en ce qui concerne le taux de RC (60 %) que la durée de celle-ci, avec des médianes de survie sans rechute allant de 13 à 14 mois malgré des traitements à visée curative. L'utilisation de schémas thérapeutiques standards entraîne une mortalité importante de 25 % avec 15 % d'échecs, pouvant justifier des approches thérapeutiques adaptées à l'âge à doses réduites.

Le développement de nouvelles approches utilisant des drogues moins toxiques est nécessaire. Ainsi le protocole GRAALL-SA1 évalue prospectivement l'intérêt respectif de la doxorubicine liposomale et pégylée et celui de la perfusion continue d'anthracycline.

b- LAL avec chromosome Ph1

De façon paradoxale, l'efficacité de l'imatinib associé aux chimiothérapies conventionnelles adaptées à l'âge est telle que la survie sans rechute et la survie globale sont supérieures à celles des patients sans chromosome Ph1.

Les protocoles actuels testent pour l'induction l'association d'imatinib à raison de 600 mg/j et de chimiothérapies peu intensives, versus imatinib seul à 800mg/j. Dans tous les cas, les malades reçoivent ensuite une consolidation et un entretien par imatinib en continu.

4- LAL B matures (LAL 3 de type Burkitt)

Le diagnostic, fait sur la cytologie et l'immunophénotypage, est confirmé par la mise en évidence d'une surexpression de c-myc le plus souvent associée à la translocation t (8;14) ou à ses variantes impliquant les chromosomes 2 ou 22.

L'utilisation des chimiothérapies classiques des LAL donnait de très mauvais résultats en raison de rechutes précoces, en particulier méningées. Du fait de la rareté des LAL3 chez l'adulte, la prise en charge de cette pathologie a bénéficié des études effectuées chez l'enfant avec les protocoles LMB.

Le traitement actuel doit comporter :

Une préphase de chimiothérapie progressive, pour étaler dans le temps le syndrome de lyse tumorale,

Une chimiothérapie intensive répétée durant 6 à 8 mois sans maintenance. Ces cycles comportent de fortes doses de cyclophosphamide fractionnées, une anthracycline, de la vincristine, de fortes doses de méthotrexate et d'aracytine et de l'étoposide (l'utilisation du protocole hyper CVAD procure également des résultats satisfaisants), une prophylaxie méningée intensive incluant des injections intrathécales triples ainsi que le méthotrexate et l'aracytine à fortes doses par voie i.v. La toxicité neurologique de cette chimiothérapie associée à une radiothérapie cérébrale ne doit pas être sous estimée ; l'irradiation doit être réservée aux formes avec atteinte initiale du SNC.

Du fait d'un taux de survie à 2 ans de l'ordre de 70%, l'intensification, par autogreffe ou allogreffe, n'est pas recommandée de principe en phase de première réponse.

L'hyper CVAD a été utilisé en association avec une thérapeutique anti rétrovirale active chez des patients HIV+ avec de bons résultats. Cela justifie de ne pas négliger la possibilité de traitements intensifs chez des patients HIV+ à l'état général conservé.

Le protocole LMBA02 de l'intergroupe GRAALL/GELA évalue le bénéfice de l'adjonction de rituximab à ce type de chimiothérapie intensive et séquentielle ; de même la place de l'intensification en cas de réponse précoce de moins de 20 % est étudiée.

5- Traitement des formes réfractaires ou des rechutes

La prise en charge des rechutes de LAL est extrêmement hétérogène. Près de 50 % des patients sont mis en deuxième rémission complète ; les médianes de survie sans rechute sont comprises entre 2 et 7 mois avec une survie à 3 ans inférieure à 10 %. Le pronostic est encore plus mauvais chez des patients rechutant moins de 18 mois après la RC1.

La recherche d'un donneur HLA identique doit être mise en œuvre rapidement chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe de CSH en première intention. Le recours aux allogreffes à partir de donneurs non apparentés est justifiée par une survie comparable à celle observée après allogreffe géno-identique. De nombreux protocoles de phase 2 évaluent le bénéfice de nouvelles drogues après rechute.

6- Traitement des formes avec atteinte neurologique d'emblée

Le traitement de la LAL sera intensifié par la réalisation d'au moins 12 PL triples dont 8 lors des 4 premières semaines, associées à des cures de chimiothérapies aptes à passer la barrière méningée, et à une radiothérapie de l'encéphale jusqu'à C2 (24 grays en 12 séances sur 2 semaines). Cette irradiation de l'encéphale sera éventuellement réduite à 15 grays lorsqu'elle doit précéder une irradiation corporelle totale dans le cadre d'un conditionnement d'autogreffe ou d'allogreffe, souhaitables dans cette situation.

Références

1- De Angelo D. The treatment of Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia, Hematology 2005:123-130.
2- Referentiel 2009 Société Francaise Hématologie
3- Leucémies aigues. Encyclopédie Médico-chirurgicale
4- N.Boissel. Les leucémies aigues. Conference hippocrate
5- Castaigne S, Cordonnier C, Fenaux P, et al. Recommandations pour le diagnostic et le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques. Hématologie 2004;10:80-96.
6- Zittoun RA., Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute rnyelogenous leukemia. New Engl J Med 1995;332:217-23.
7- Tallman MS, Gilliland DG and Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. Blood 2005;106:1154-1163.

Les myélomes multiples

I. Tazi, L. Mahmal
Service d'hématologie
CHU Mohammed VI – Marrakech

Introduction

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique. Il peut être précédé d'un état « prémyélomateux » nommé dysglobulinémie monoclonale d'origine indéterminée. Il atteint le plus souvent le sujet âgé, et les manifestations osseuses (douleurs, fractures pathologiques) dominent fréquemment le tableau clinique. Le diagnostic est facile, sur l'association d'une plasmocytose médullaire excessive, d'une immunoglobuline monoclonale sérique et/ou urinaire et de lésions osseuses lytiques. Les complications majeures sont l'infection, l'insuffisance rénale et les complications osseuses et ostéoneurologiques. Le traitement symptomatique est essentiel. Les patients les plus jeunes (< 65 ans) font habituellement l'objet d'un traitement intensif avec autogreffe de cellules souches du sang périphérique, alors que pour les patients plus âgés, la chimiothérapie melphalan-prednisone reste la référence.

I- Définition

La maladie de Kahler ou myélome multiple est une prolifération plasmocytaire maligne dans la moelle osseuse, s'accompagnant généralement de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou d'une chaîne légère.

II- Etiologie/Epidémiologie

Pas de facteur étiologique connu, mais plus fréquent dans les zones rurales.

Pas de prédisposition familiale.

Touche les sujets âgés : Âge moyen au diagnostic 68 ans. Exceptionnel avant 40 ans.

Légère prépondérance masculine (sex ratio = 1,6).

Incidence moyenne de 4 pour 100 000 habitants. Cette incidence augmente avec l'âge.

III- Physiopathologie

A- Prolifération plasmocytaire

Les lymphocytes B matures naïfs expriment comme récepteur à leur surface une molécule d'anticorps membranaire. La liaison pour la première fois avec son antigène provoque la division rapide de la cellule puis différenciation en cellules B mémoires et en cellules B effectrices : les plasmocytes. Les plasmocytes n'expriment plus l'anticorps membranaire mais le sécrètent en immense quantité pendant quelques jours. Pour comprendre la physiopathologie, il est fondamental de considérer les plasmocytes malins en interaction permanente avec le micro-environnement osseux. Bien comprendre cette physiopathologie, c'est comprendre la clinique et le développement de nouveaux traitements ciblés (ex Ac anti-IL6, anti-estrogènes...).

Dans le myélome, la cinétique de croissance est plutôt lente mais les plasmocytes malins ne meurent (apoptose) pas ce qui augmente la masse tumorale (faible pourcentage de cellules en phase S/temps de doublement long). Pour cette survie, les plasmocytes dépendent de cytokines et facteurs de croissance qu'ils trouvent dans le micro-environnement osseux soit issus des cellules, soit relargués de la matrice osseuse où ils étaient piégés lors de la résorption (ex : IGF1). L'IL 6 est un facteur de croissance clef des cellules myélomateuses d'action paracrine. Elle est produite par les cellules stromales et les ostéoblastes du micro-environnement osseux en réponse à l'IL1ß, le TNFα et le TGFß produits par les plasmocytes malins. L'IFNα est anti-apoptotique, le TNFα stimule la prolifération et l'adhésion. Le système RANK-RANKL est à l'origine de l'activation de la résorption osseuse par les osteoclastes.

Selon la nature de l'immunoglobuline sécrétée, on distingue les myélomes à :

- IgG (50 % des cas), à IgA (25 %),
- à chaînes légères (20 à 25 %),
- IgD (2 %) et les autres raretés (double Ig monoclonales ; IgE).

Parfois, le plasmocyte sécrète l'immunoglobuline complète et un excès de la chaîne légère.

Les myélomes non sécrétants (Ig non synthétisée) et non excrétant (Ig bloquée dans le cytoplasme) sont très rares.

B- Conséquences de la prolifération plasmocytaire

1- Synthèse d'une immunoglobuline monoclonale complète ou d'une chaîne légère monoclonale

L'Ig peut avoir ses propres conséquences :

Une augmentation de la viscosité plasmatique quand elle est en grande quantité.

Un tableau de cryoglobulinémie type I si elle précipite à froid.

Une amylose AL (atteinte rénale, cardiaque, digestive…) par dépôts tissulaires de chaînes légères.

Une précipitation des chaînes légères polymérisées dans les tubules rénaux sous forme de cylindres et responsable d'une tubulopathie évoluant en insuffisance rénale. La précipitation est favorisée par l'iode (+++ : hyperhydrater en cas d'examen avec contraste iodé), les AINS, la déshydratation et l'acidité. Les chaînes légères, physiologiquement filtrées par le glomérule et réabsorbées par les cellules tubulaires, sont également néphrotoxiques par leur accumulation en intracytoplasmique des cellules tubulaires.

Une action d'auto-anticorps dont l'exemple le plus connu (très rare) est l'action anti-myéline responsable d'une neuropathie sensitive dans le syndrome POEMS.

2- Prolifération plasmocytaire maligne siégeant dans la moelle osseuse dont les conséquences sur le microenvironnement osseux sont doubles :

a- Etouffement progressif de l'hématopoïèse

L'inhibition de la lymphopoïèse B explique la diminution des immunoglobulines physiologiques source d'un déficit de l'immunité humorale favorisant les infections.

La ou les cytopénies sont responsables d'anémie, de thrombopénie et neutropénies.

b- Augmentation de la résorption osseuse

Activation des ostéoclastes sous l'effet :

- de l'IL6, IL-1ß, TNF… (Facteurs solubles anciennement regroupés sous le nom d'OAF
- (Ostéoclast Activating Factor) à l'origine de l'hypercalcémie et des autres manifestations osseuses.
- de l'interaction entre RANK-L, exprimé à la surface des plasmocytes tumoraux et RANK, à la surface des ostéoclastes, ce qui active la différenciation et l'activation ostéoclastique.

Les ostéoblastes sont freinés expliquant l'absence d'élévation des phosphatases alcalines, l'hyperfixation scintigraphique inconstante et la faible reminéralisation des lésions après réponse favorable au traitement.

C- Oncogenèse

Peu à peu, la compréhension des étapes d'oncogenèse du myélome offre la possibilité d'établir un diagnostic moléculaire du myélome et ainsi de définir des groupes homogènes de patients pour le pronostic ou la sensibilité à telle ou telle drogue. Ce qui était du domaine de la recherche pure arrive désormais en clinique.

L'histoire naturelle du myélome est celle d'une filiation du stade de gammapathie monoclonale bénigne (MGUS) au stade de myélome osseux puis de myélome à localisation extramédullaire. Au fur et à mesure la dépendance au stroma médullaire et aux cytokines (IL6) diminue, tandis que l'instabilité chromosomique et les mutations s'accumulent rendant le myélome plus prolifératif, angiogénique et ostéolytique.

Les anomalies chromosomiques ont d'abord été mises en évidence en cytogénétique classique puis en FISH. Par exemple, hyperdiploïdie, trisomie 3,5. La monosomie 13 par perte d'un chromosome serait un évènement précoce définissant un sous-groupe de MGUS de mauvais pronostic qui évoluent en myélome.

Les translocations chromosomiques :

En FISH, il a pu être détecté chez 75% des patients une translocation de la région 14q32 (région de la recombinaison VDJ des lymphocytes B) avec un gène partenaire impliqué dans la prolifération cellulaire. Par exemple t(11,14) induit l'hyperexpression de la cycline D1, t(4,14) induit l'activation constitutive du récepteur 3 au facteur de croissance FGF. Cette

t(4,14) est exceptionnelle dans les MGUS et définit des MM de mauvais pronostic. Il existe également des réarrangements comme la t(8,22) impliquant l'oncogène c-myc survenant secondairement qui sont associés à une hausse de ß2m et à un mauvais pronostic.

IV- Circonstances diagnostiques

L'entrée dans la maladie peut se faire dans les circonstances suivantes :

- Des manifestations osseuses.
- Découverte fortuite lors d'un bilan systématique.
- Des complications.
- Une altération d'état général.
- Lors du bilan d'une VS élevée.

V- Diagnostic

A- Signes osseux

Douleurs osseuses : sont quasi-constantes (90%) et très souvent inaugurales. Ce sont des douleurs profondes permanentes, à recrudescence nocturne, non soulagées par le repos qui siègent préférentiellement au niveau du rachis, du bassin et du thorax, voire diffuses. Elles apparaissent et s'aggravent progressivement devenant résistantes aux antalgiques simples et entraînant une impotence fonctionnelle douloureuse. Il peut se greffer parfois une note mécanique.

Des radiculalgies variées : sciatiques, cruralgies, douleurs en hémi-ceinture.

Des fractures pathologiques (spontanées/traumatisme minime) sous forme de tassements vertébraux (lombaire, dorsal ou cervical) avec risque de compressions médullaires par recul du mur postérieur dans le canal rachidien, de fractures de côtes, du sternum, de diaphyses d'os longs (fémur, humérus).

Tumeurs osseuses palpables des os plats (crâne, sternum) rares et tardives dans lesquelles les plasmocytes tumoraux rompent la corticale et envahissent les parties molles.

Forme pseudo-ostéoporotique : déminéralisation diffuse avec ou sans fracture.

B- Signes généraux

L'altération de l'état général est fréquente (asthénie, anorexie, amaigrissement) mais la fièvre «spécifique» est exceptionnelle et doit faire rechercher une origine infectieuse. Il n'existe pas habituellement d'organomégalie.

C- Signes radiologiques

1- Sur des radiographies simples

Classiquement crâne F+P, bassin F, rachis complet F+P, grill costal et os longs (humérus et fémurs) F+P, en dehors des fractures, on recherche des atteintes ostéolytiques dont la lésion élémentaire caractéristique est la géode : lacune à l'emporte-pièce, arrondie/ovalaire, à limite nette, sans condensation périphérique, avec un contenu clair et homogène. Unique ou multiples.

Différents aspects s'observent :

Parfois des micro-géodes en grand nombre constituent un aspect mité ou moucheté de l'os.

Ostéolyse de tout un segment osseux (branche ischiopubienne, pédicule vertébral (vertèbre borgne) ou d'une apophyse transverse).

Soufflure ou érosion de la corticale d'un os long (fémur, humérus) et risque majeur de fracture pathologique.

Aspect polykystique (cloison de refend de l'os iliaque).

Hypertransparence osseuse diffuse pseudo-ostéoporotique par ostéolyse diffuse. Se voit surtout au rachis avec un risque de tassement compressif.

Aucun de ces aspects radiographiques n'est spécifique d'une atteinte myélomateuse.

2- Autres techniques

La scintigraphie au Technétium n'a aucun intérêt dans le myélome au diagnostic car la fixation est inconstante mais peut avoir sa place dans une aggravation des douleurs brutales pour diagnostiquer une fracture pathologique.

L'IRM (imagerie par résonance magnétique nucléaire) est utilisée pour l'étude du rachis dorsolombaire en montrant des lésions osseuses infraradiologiques (hyposignal en T1, hypersignal en T2). De plus, elle permet de détecter des compressions médullaires par coulée tumorale épidurale.

D- Signes biologiques

1- La vitesse de sédimentation (VS) ici conséquence directe du pic sérique monoclonal est souvent très augmentée, supérieure à 100 mm à la première heure. Les myélomes à VS normale sont ceux : à chaînes légères, avec cryoglobulinémie, les non excrétants et les non sécrétants.

2- L'immunoglobuline monoclonale

a- Les analyses sanguines

Elle est responsable d'une hyperprotidémie importante (souvent >100g/l).

Elle se traduit sur l'électrophorèse des protéines plasmatiques par un "pic monoclonal des gammaglobulines" (bande étroite homogène et dense) surajouté aux immunoglobulines physiologiques (= aspect pic sur la colline) ou dans les formes plus avancées avec étouffement de la lymphopoïèse par un aspect de pic dans la vallée. Rarement en cas d'IgA, le pic est en ßglobulines. Ce pic est dosé et est corrélé à la masse tumorale.

L'immunofixation des protéines sanguines permet la caractérisation de l'immunoglobuline (type de chaîne lourde et de chaîne légère).

Dans les myélomes à chaînes légères, on observe typiquement l'absence de pic mais une hypogammaglobulinémie et des chaînes légères circulantes.

b- L'analyse des urines est systématique et comprend

- Une protéinurie des 24 heures,
- Une électrophorèse des urines concentrées,
- Une immuno-électrophorèse des protides urinaires.
- L'immunoélectrophorèse des urines confirme les myélomes à chaînes légères (kappa/lambda).

Parfois, la protéinurie est non sélective, avec présence d'albumine (atteinte glomérulaire comme dans l'amylose).

La recherche d'une protéinurie thermosoluble de Bences Jones était classique mais n'est plus effectuée.

3- Dosage pondéral des immunoglobulines par la méthode d'immunodiffusion radiale de Mancini permet de doser les IgG, les IgA et les IgM et montre fréquemment une diminution, voire un effondrement des autres classes d'immuno-globulines.

4- Modification de l'hémogramme

Elle traduit une protéine monoclonale à fort taux par la présence fréquente d'hématies en rouleaux sur le frottis sanguin.

Une anémie normocytaire, normochrome arégénérative est très fréquente (environ 60 % des cas). Elle est d'origine multifactorielle : infiltration médullaire, hémodilution secondaire à l'hypervolémie plasmatique (présence d'une immuno-globuline monoclonale à taux élevé), insuffisance rénale.

Une leuconeutropénie et/ou une thrombopénie sont rares en début d'évolution. Elles témoignent d'une infiltration médullaire importante.

5- Le myélogramme par ponction sternale ou iliaque fait le diagnostic. Il recherche une plasmocytose médullaire >10 % et le caractère dystrophique des plasmocytes. Si le diagnostic est fortement suspecté et que le myélogramme est d'aspect normal, il est souhaitable de refaire l'examen dans un site différent (infiltration inhomogène) ou surtout de réaliser une biopsie ostéo-médullaire (crête iliaque postérieure) car les plasmocytes, en nodules, peuvent échapper au myélogramme.

Il existe des états inflammatoires rares avec plus de 10 % de plasmocytes mais d'aspect normal pour les quels le diagnostic de myélome n'est pas retenu.

6- Le reste du bilan biologique évalue : une éventuelle **complication** : calcémie (à corriger en fonction de l'albumine) et fonction rénale : ionogramme sanguin avec urée et créatinémie.

Le **pronostic** : ß2m et CRP.

VI- Complications

A- Les fractures pathologiques

Sont hyperalgiques et peuvent aboutir à l'alitement prolongé et ses complications propres.

B- Complications neurologiques

Compression médullaire ou radiculaire/queue de cheval : soit par recul du mur postérieur lors d'un tassement pathologique ou par épidurite tumorale (prolifération plasmocytaire dans l'espace épidural).

Sd confusionnel (hypercalcémie, hypervicosité).

L'IRM en urgence est l'examen clef du diagnostic.

C- L'hypercalcémie

Souvent importante et symptomatique expose à l'insuffisance rénale aiguë et met en jeu le pronostic vital.

D- Les complications rénales

Insuffisance rénale chronique, de constitution progressive à diurèse conservée par tubulopathie.

Insuffisance rénale aiguë, oligo-anurique, précipitée par : une déshydratation, l'injection de produit de contraste iodé, une hypercalcémie, une hyper-uricémie, une infection, la prise d'un AINS, ou la constitution d'une amylose (protéinurie non sélective dont plus de 50 % d'albumine).

Il peut se discuter le recours à l'épuration extrarénale en urgence suivant le contexte.

E- Syndrome d'hyperviscosité

Plus rare que dans le Waldenström. Il traduit le retentissement rhéologique du fort taux d'Ig sur la circulation capillaire: neuro-psychique (asthénie, céphalées, vertiges, acroparésie, confusion voire coma), visuel : baisse d'acuité visuelle avec fond d'œil évocateur : des veines dilatées, aspect courant granuleux, hémorragies rétiniennes. Le traitement d'urgence est la plasmaphérèse en attendant l'efficacité de la chimiothérapie.

F- Les infections

Toute fièvre doit faire rechercher une infection. Multi-risque : effondrement des Ig, fractures de côtes, neutropénie post-chimiothérapie. Pronostic vital en jeu.

Susceptibilité particulière pour les infections bronchopulmonaires à cocci + (pneumocoque++), les infections urinaires et les infections virales type zona.

G- Amylose AL

Dépôts de fragments de chaînes légères, elle complique 5 % des myélomes (chaîne légère lambda le plus souvent).

Principales localisations :

- Le rein : protéinurie, sd néphrotique, insuffisance rénale.
- Le cœur : insuffisance cardiaque restrictive à rechercher avant toute chimiothérapie à base d'anthracyclines par une écho-cœur (paroi épaissies et hyperéchogène).
- Autres : peau (purpura vasculaire), synoviale (arthropathie, canal carpien), tube digestif (macroglossie), nerfs périphériques.

Le diagnostic repose sur la biopsie (rectale, gingivale, sous-cutanée abdominale ou rénale) avec coloration spécifique (rouge Congo, thioflavine T). La chimiothérapie peut, dans le cadre du myélome, stabiliser l'amylose mais généralement sans la faire régresser.

H- Troubles de l'hémostase

Sont les conséquences de l'Ig sur les plaquettes et les facteurs de coagulation (baisse fibrinoformation).

VII- Formes cliniques

A- Myélome à chaînes légères

La vitesse de sédimentation est peu augmentée ou normale, l'électrophorèse des protides sanguins ne retrouve qu'une hypogammaglobulinémie confirmée par le dosage pondéral des immuno-globulines. L'immunoélectrophorèse des protides sériques peut montrer la chaîne légère, mais ceci est inconstant. La chaîne légère est découverte dans les urines. L'atteinte rénale est particulièrement fréquente. Le diagnostic repose sur le myélogramme. Son pronostic global est plus mauvais que celui des myélomes à immunoglobuline complète.

B- Myélome à IGD

Il est rare et particulièrement grave (insuffisance rénale et amylose dans 50 % des cas). La chaîne légère est lambda ++.

C- Plasmocytome solitaire

La prolifération localisée à un site soit à l'os (plasmocytome solitaire osseux) soit dans les parties molles (plasmocytome extra-osseux). Diagnostic par biopsie de l'atteinte. Le bilan doit éliminer un véritable myélome. Il sera par définition négatif hormis la présence possible d'un petit pic monoclonal. Traitement local chirurgical ± radiothérapie. La

médiane de survie est de 8 à 10 ans et l'évolution vers un myélome multiple est fréquente (surveillance après le traitement).

D- Leucémie à plasmocytes

Tableau de leucémie aiguë : insuffisance médullaire majeure, hépatosplénomégalie, signes généraux dont de la fièvre, plasmocytose circulante ≥ 20 % (plasmoblastes).

A ne pas confondre avec les stades très avancés dans lesquels il peut y avoir des plasmocytes circulants. Le pronostic est redoutable (médiane de survie de 1 an).

E- Myélome indolent (smoldering myéloma)

Progression très lente, sans douleur ni complication osseuse (2 % des cas). La médiane de survie est de 7 ans et il existe des survies de plus de dix ans.

F- Myélome non excrétant /secrétant

Exceptionnel.

G- Poems syndrom (rare) associe

- Polyneuropathie périphérique sensitivomotrice
- Organomegalie
- Endocrinopathie
- Composante Monoclonale (plasmocytome ou myélome dont la chaine légère est lambda et l'atteinte osseuse plutôt condensante)
- Lésions cutanées.

VIII- Diagnostic différentiel

Le diagnostic de MM est en règle facile à établir. Parfois, les lésions osseuses feront discuter une ostéoporose commune sévère ou un cancer secondaire des os mais le myélogramme et l'étude du sérum et des urines établiront le diagnostic. La maladie de Waldenström (composant monoclonal IgM), les exceptionnelles maladies des chaines lourdes, l'amylose primitive et la maladie des dépôts de chaines légères ne posent pas de problème diagnostic. Il en est de même des immunoglobulines monoclonales associées aux lymphomes malins non hodgkiniens, à la Leucémie lymphoïde Chronique, aux déficits immunitaires ou rencontrées de façon transitoire au décours d'épisodes infectieux ou de vaccinations.

Le problème de diagnostic différentiel réel se situe entre les dysglobulinemies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) et les MM à faible masse tumorale. Aucun moyen simple ne permet à ce jour de certifier le caractère bénin d'une dysglobulinémie monoclonale. Seule l'évolution permettra de trancher, l'expansion plasmocytaire médullaire et l'élévation de la protéine monoclonale, a fortiori l'apparition de lésions ostéolytiques et de signes cliniques signant le diagnostic de MM. En pratique, certains éléments simples ont valeur d'orientation.

Les MGUS ont un taux d'immunoglobuline monoclonale plutôt faible (inferieur à 20 g/L pour l'IgG, a 10 g/L pour l'IgA), une protéinurie de Bences Jones nulle ou faible (inferieure à 300 mg/24h), une plasmocytose médullaire faible (inferieure a 10 %) faite de plasmocytes non-dystrophiques. Il n'existe ni douleurs osseuses ni lésions ostéolytiques et le patient ne présente ni anémie, ni insuffisance rénale ou hypercalcémie (la présence de l'une de ces anomalies doit faire rechercher une autre étiologie).

IX- Pronostic

Globalement le myélome reste une maladie incurable malgré l'amélioration thérapeutique. La médiane de survie est de 50-70mois. Il existe cependant tous les intermédiaires entre le myélome indolent et la leucémie à plasmocytes, c'est l'intérêt d'évaluer les marqueurs pronostiques. Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont :

- ß2m sérique élevée
- les anomalies chromosomiques des plasmocytes malins : translocation t(4 ; 14) et délétion 17p
- albumine sérique basse
- la chimiorésistance
- la masse tumorale, reflétée par les éléments de la classification de Durie et Salmon :
  - » Anémie, thrombopénie, hypercalcémie, lésions lytiques étendues
  - » Créatinine sérique élevée
  - » Plasmocytose médullaire élevée
  - » CRP élevée
  - » LDH élevées

X- Traitement

A- Traitement de première ligne et suivi

1- Les MM asymptomatiques ne doivent pas être traités d'emblée.

2- Les MM symptomatiques doivent être traités

Avant 65 ans, par un traitement intensif suivi d'autogreffe. Le schéma de référence associe: Un traitement d'induction par le bortézomib (Velcade) et de fortes doses de corticoïdes (dexaméthasone orale). Cette association peut être à ce jour considérée comme une référence, ayant démontré sa supériorité sur l'induction historique VAD. La chimiothérapie de type VAD (vincristine, adriamycine en perfusion continue et dexaméthasone) doit maintenant être abandonnée. D'autres traitements d'induction incorporant des nouvelles molécules (thalidomide, bortézomib, lénalidomide) sont possibles.

Le prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSP), après mobilisation par endoxan et/ou G-CSF. Un traitement par melphalan : 200 mg/m^2 suivi de la réinjection des CSP. Deux traitements intensifs successifs pourraient avoir un intérêt chez les patients en réponse insuffisante à l'issue du traitement d'induction et d'un premier traitement intensif.

L'intérêt des traitements intensifs est surtout démontré pour les malades les plus jeunes. L'existence de pathologies associées peut faire préférer une chimiothérapie conventionnelle, surtout lorsque le malade a plus de 60 ans.

Après 65 ans, par une chimiothérapie conventionnelle associant melphalan, prednisone et thalidomide (MPT) ou melphalan, prednisone et bortézomib (Velcade®) (MPV). Ces traitements ont démontré leur supériorité sur l'association historique melphalan-prednisone (MP). Les combinaisons MPT et MPV ont une autorisation européenne dans le MM au diagnostic chez les patients non éligibles pour le traitement intensif. La chimiothérapie est délivrée au rythme d'une cure toutes les 6 semaines et maintenue habituellement jusqu'à un total de 9 à 12 cures. La chimiothérapie MP peut rester indiquée pour une minorité de patients présentant des comorbidités sévères empêchant la prescription de MPT ou MPV. D'autres associations incluant des nouvelles molécules sont en cours d'évaluation, notamment melphalan, prednisone et lénalidomide (Revlimid®) (MPR), et lénalidomide (Revlimid) et dexaméthasone (RD). Les polychimiothérapies à base d'alkylants utilisées dans le passé (VMCP, VMBCP, VMCP/VBAP...) doivent être abandonnées comme traitement de première ligne.

3- Chez les patients dont la maladie a pu être stabilisée par le traitement initial (phase de plateau), la règle est d'interrompre tout traitement anti-tumoral. Un traitement d'entretien par interféron n'est plus proposé. Un traitement de consolidation par thalidomide à faible posologie (la posologie de 100 mg/jour semblant suffisante) jusqu'au plateau, ou pour une durée n'excédant pas 1 an et pourrait être justifié chez des patients n'ayant pas obtenu au moins une très bonne réponse partielle à l'issue du traitement intensif avec autogreffe. Il n'y a pas à ce jour de preuve de l'efficacité d'un traitement d'entretien après chimiothérapie conventionnelle. L'intérêt d'un traitement d'entretien par le thalidomide, le bortézomib ou le lénalidomide est en cours d'étude.

4- Un traitement par biphosphonates, pour prévention des évènements osseux, doit être proposé à tous les patients ayant une atteinte osseuse, en association à la chimiothérapie. Il peut être interrompu lorsque le traitement initial a permis d'obtenir une bonne rémission. Il devra être repris à la rechute. La description récente d'ostéonécroses des mâchoires avec les amino-biphosphonates est à l'origine de nouvelles recommandations.

5- L'érythropoïétine recombinante peut être prescrite à certains patients, en association à la chimiothérapie, pour traiter ou prévenir l'anémie.

6- Le traitement symptomatique reste essentiel (prise en charge urgente des infections, traitement de la douleur, prévention de l'insuffisance rénale, radiothérapie localisée sur une lésion osseuse invalidante ou menaçante...).

B- Traitement des myélomes en rechute

1- Les différentes options

a- Abstention thérapeutique avec surveillance, dans les formes lentement évolutives (smouldering relapse des auteurs anglo-saxons).

b- Chimiothérapie à base d'alkylants, de type melphalan-prednisone.

c- Hautes doses de corticoïdes, dexaméthasone ou méthyl-prednisolone, seuls ou associés à une chimiothérapie (VAD, VAMP).

d- Chimiothérapie intensive, melphalan à haute dose suivie d'autogreffe de CSP.

e- Bortézomib seul ou associé à la dexaméthasone ou à une chimiothérapie (melphalan-prednisone-bortézomib®, anthracycline-bortézomib®). Le bortézomib en monothérapie a une autorisation européenne dans l'indication MM en rechute, y compris la première rechute.

f- Lénalidomide associé à la dexaméthasone. Cette association a une autorisation européenne dans l'indication MM en rechute, y compris la première rechute.

g- Thalidomide seul ou associé à la dexaméthasone ou à une chimiothérapie

Actuellement non enregistré dans cette indication.

2- Recommandations en première rechute

Il n'y a pas actuellement de traitement standard pour une rechute / progression de MM. Dans les études phase III randomisées testant les nouvelles molécules (bortézomib et lénalidomide), le bras contrôle était la dexaméthasone seule, mais ce traitement n'est pas, en Europe, considéré comme un standard.

La décision thérapeutique dépend de plusieurs paramètres :

- Age du malade (+/- 65 ans)
- Traitements antérieurement reçus
- Durée de la première rémission et circonstances de la rechute (sous traitement ou après arrêt du traitement)
- Disponibilité de cellules souches hématopoïétiques
- Etat général, comorbidités

Les traitements adjuvants et symptomatiques restent essentiels.

a- Place de l'autogreffe en première rechute

Pour les patients de plus de 65 ans : l'autogreffe n'est pas recommandée.

Pour les patients de moins de 65 ans : l'autogreffe en première rechute peut être envisagée dans les conditions suivantes :

- Patients qui, bien que ne présentant pas de contre-indication à l'autogreffe, n'en ont pas bénéficié en première ligne. Dans ce cas, la survie est la même que chez les malades ayant reçu une autogreffe en première intention.
- Rechute plus d'un an après une première autogreffe
- L'autogreffe ne doit être réalisée que si le nombre de cellules souches hématopoïétiques CD34+ est supérieur à 2 x 106 / kg.

b- Place de l'allogreffe en première rechute

L'allogreffe peut être proposée si le patient a un donneur HLA identique (familial ou donneur de fichier). Les techniques de conditionnement atténué doivent être préférées au conditionnement myéloablatif qui entraîne une lourde mortalité chez les malades en rechute après un traitement intensif (autogreffe). L'allogreffe à conditionnement atténué peut être proposée jusqu'à 65 ans, et uniquement si le traitement préalable a permis de réduire la masse tumorale.

La séquence autogreffe – allogreffe à conditionnement atténué a donné des résultats encourageants à court terme.

c- Les traitements conventionnels en première rechute

En première rechute, le bortézomib, le lénalidomide ou le thalidomide peuvent être utilisés, seuls ou en association avec la dexaméthasone et/ou la chimiothérapie. Les associations thalidomide ou lénalidomide et dexaméthasone (ou plus complexes) induisent un risque de thrombose veineuse profonde et justifient un traitement anti-thrombotique prophylactique.

Les associations thalidomide ou lénalidomide et bortézomib (VTD ou VRD) sont actuellement évaluées dans des protocoles de recherche clinique.

3- Rechutes ultérieures

a- Le thalidomide, le bortézomib et le lénalidomide donnent environ 30% de réponses chez des patients lourdement prétraités et sont souvent utilisés à ce stade. Le choix dépend notamment des traitements antérieurs (efficacité, toxicité). Des combinaisons incluant ces nouvelles molécules, les corticoïdes, les anthracyclines, les alkylants sont possibles.

b- Après utilisation des molécules disponibles, les rechutes peuvent faire l'objet d'études de phase I/II.

c- Les traitements adjuvants et symptomatiques restent essentiels.

Références

1- Charlot-Lambrecht, J.-H. Salmon, L. Gagneux-Lemoussu, P. Brochot, J.-P. Eschard. Myélome multiple. EMC (Elsevier Masson SAS), Appareil locomoteur, 14-027-B-10, 2011

2- E.Biver Myelome multiple conference hippocrate Myelome multiple Hématologie 2007 ; 13 (5) : 343-6

3- Myélome multiple Referentiel 2009 societe francaise hématologie

4- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412-20.

5- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;348:1875-83.

6- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008;359:906-17.

7- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood 2006;108:3289-94.

8- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 2009;23:3-9

9- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006;20:1467-73.

Les cancers pédiatriques

M. Harif
Unité d'Oncologie pédiatrique
CHU Mohammed VI – Marrakech

Le cancer chez l'enfant représente moins de 3% des cancers humains. Il est cependant la première cause de mortalité par maladie chez l'enfant dans la population occidentale. Il est par ailleurs l'objet d'études intensives ayant permis de jeter un éclairage important dans les mécanismes de la cancérogénèse et dans la modélisation des approches diagnostiques et thérapeutiques. Le cancer chez l'enfant se distingue de celui de l'adulte par son caractère souvent embryonnaire presque toujours de haut degré de malignité et une bonne réponse au traitement. Cette bonne réponse est liée à la nature du cancer mais aussi à la particulière tolérance de la chimiothérapie à cet âge. Les taux élevés de succès thérapeutiques ont conduit à des approches cherchant à réduire au minimum le coût de la guérison représenté par les séquelles à moyen et long terme et l'impact sur la qualité de vie, la scolarité et l'intégration socioprofessionnelle.

Dans ce chapitre nous aborderons les principaux cancers de l'enfant. Par ailleurs, les lymphomes et les leucémies, pathologies fréquentes chez l'enfant ne seront pas traités ici étant abordés de manière extensive ailleurs dans cet ouvrage.

I- Données épidémiologiques

L'incidence des cancers de l'enfant varie selon les régions et dans le temps reflétant l'impact des facteurs environnementaux ou génétiques. Les données épidémiologiques des pays en voie de développement sont souvent peu fiables, elles sont essentiellement hospitalières et dans un contexte où l'accès aux soins est réduit. Selon les données des registres de populations l'incidence des cancers chez l'enfant est en augmentation et en particulier celle des leucémies aigues lymphoblastiques. Les facteurs de risques sont cependant rarement retrouvés. Au Maroc, on estime que 1000 enfants de moins de 15 ans et 1200 enfants de moins de 18 ans sont atteints de cancer chaque année d'après le registre du cancer du grand Casablanca.

Il est à relever la fréquence élevée des lymphomes dans les pays en voie de développement et en particulier le lymphome de Burkitt en Afrique subsaharienne. En Afrique du nord, son incidence est intermédiaire. L'infection par le virus Epstein-Barr est incriminée dans la genèse de ces lymphomes. Son génome est par ailleurs souvent retrouvé dans le tissu tumoral. Les carcinomes sont par contre très rares chez l'enfant. Cependant, suite à l'accident nucléaire de Tchernobyl , l'incidence de carcinome de la thyroïde de l'enfant a été multipliée par 80 en Biélorussie. Par ailleurs, les carcinomes du nasopharynx sont plus fréquents en Afrique du Nord et en Asie avec une prédominance chez l'adolescent. Le virus Epstein-Barr a été incriminé dans la survenue de cette pathologie. Le risque de cancer secondaire est plus élevé chez les enfants ayant reçu un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie en particulier par alkylants, les épipodophylotoxines, les nitrosourées et les anthracyclines.

La mise en évidence de facteurs de risques génétiques est exceptionnelle. L'association à un syndrome malformatif peut d'emblée faire évoquer la relation causale. Elle doit être suspectée lorsqu'on retrouve une notion de cancers dans la famille, dans les formes bilatérales ou multifocales et en cas de localisation ou de survenue à un âge inhabituels pour le type de tumeur diagnostiqué. Malgré leurs raretés ces situations contribuent significativement à la compréhension des mécanismes physiopathologiques du cancer et conduisent dans beaucoup de cas à des mesures préventives ou un programme de surveillance permettant un diagnostic précoce. Les lésions génétiques sont variables et sont bien identifiés (Tableau I) mais le mécanisme de carcinogénèse n'est pas toujours élucidé dans ces différents syndromes.

Tableau I : Principaux syndromes génétiques prédisposant au cancer chez l'enfant

Syndrome génétique	Type de tumeur
Ataxie-Télangiectasie	Leucémie, lymphome
Anémie de Fanconi	Leucémie
Beckwith-Wiedemann	Tumeur de Wilms, hépatoblastome, carcinome cortico-surrénalien, rhabdomyosarcome
Bloom	Leucémie, lymphome
Costello	Neuroblastome, rhabdomyosarcome, carcinome de la vessie
Denys-Drash	Tumeur de Wilms
Exostose multiple	Ostéosarcome
Gardner	Polypose colorectale et adénocarcinomes, tumeur des parties molles
Klinefelter	Tumeur germinale médiastinale, cancer du sein
Li Fraumeni	Sarcome des parties molles, ostéosarcome, tumeurs du sein, carcinome cortico-surrénalien, leucémies, tumeurs cérébrales.
Neurofibromatose type 1	Neurofibrome, gliome des voies optiques, tumeurs nerveuses périphériques.
Neurofibromatose type 2	Schwannome du vestibule, méningiome, épendymome, astrocytome
Polypose familiale adenomateuse	Polypose colorectale et adénocarcinomes, tumeur des parties molles, tumeurs desmoïdes.
Rétinoblastome familial	Rétinoblastome, sarcome (ostéosarcome au niveau des champs d'irradiation en particulier), mélanome malin
Rothmund-Thomson	Tumeurs cutanées, tumeurs osseuses
Schwachman Diamond	Leucémie, myélodysplasie
Sclérose tubéreuse	Hamartome, sarcome à cellules claires du rein
Sotos	Leucémie, lymphome
Trisomie 21	Leucémie lymphoblastique, leucémie myéloblastique
Turcot	Polypose colorectal et adenocarcinomes, tumeur du SNC (médulloblastomes, gliomes)
Von Hippel-Lindau	Hémangioblastome de la rétine et du système nerveux central, carcinome du rein, phéochromocytome
WAGR	Tumeur de Wilms, Gonadoblastome
Xéroderma pigmentosum	Tumeurs cutanées, leucémies

II- Approche diagnostique d'un enfant suspect de cancer

Le mode d'expression du cancer chez l'enfant est souvent peu spécifique. L'âge, le niveau socioéconomique, le siège du processus tumoral et la qualité des équipes médicales de premiers recours influent sur la précocité du diagnostic. Ainsi, le diagnostic est plus précoce chez le nourrisson du fait de l'attention particulière des mamans ; les adolescents ayant par ailleurs tendance à ne pas discuter leurs problèmes de santé avec leurs parents. La couverture médicale et la proximité des structures de soins jouent un rôle important dans la

précocité du diagnostic. Le niveau d'éducation des parents et en particulier des mamans est également un facteur important. La nature de la maladie et sa localisation jouent un rôle dans la révélation de la maladie. Ainsi, la tumeur de Wilms et les leucémies sont habituellement précocement diagnostiqués alors que le neuroblastome est souvent diagnostiqué à des stades avancés. Enfin, la qualité de la formation du médecin de premier recours et l'organisation de la filière de soins sont également des facteurs impactant significativement la célérité du diagnostic.

On peut classer les symptômes et les signes de cancer chez l'enfant en quatre grands groupes. Les signes généraux qui sont peu spécifiques et sont rarement révélateurs de cancer chez l'enfant. Ils deviennent significatifs lorsqu'ils sont associés à une masse ou des adénopathies. Les signes en rapport avec la masse tumorale sont les plus évocateurs. Selon son siège, la masse est plus ou moins expressive. Les signes de compression sont fréquemment retrouvés au niveau du thorax, de la tête et du cou alors qu'ils sont tardifs au niveau de l'abdomen. Les métastases peuvent être révélatrices mais sont le plus souvent retrouvés lors du bilan d'extension. Les métastases osseuses sont parmi les métastases les plus expressives. Plus rarement des signes paranéoplasiques peuvent être associés ou révélateurs.

En dehors d'une urgence vitale, le diagnostic doit être formellement établi avant d'entreprendre le traitement spécifique. Le bilan comporte habituellement une radiographie du thorax, une échographie abdominale et éventuellement une TDM. L'étude des marqueurs tumoraux en particulier en cas de suspicion de neuroblastome, de tumeurs germinales ou d'hépatoblastome revêt un intérêt diagnostic et aussi parfois pronostic et de suivi thérapeutique. Dans la grande majorité des cas une biopsie est nécessaire au diagnostic. Dans le cas de rétinoblastome, certaines tumeurs cérébrales et les tumeurs du rein, le diagnostic clinique et radiologique peut être suffisant.

A- Masses abdominales

La constatation d'une masse abdominale est une des situations les plus fréquentes dans les cancers de l'enfant. L'examen clinique doit préciser sa mobilité et sa consistance. L'examen doit aussi porter sur le pelvis et le vagin. Un toucher rectal doit être systématique pour rechercher une composante pelvienne et préciser son siège pré ou rétro-rectal.

En période néonatale, l'origine est essentiellement malformative. Entre 1 et 5 ans, les tumeurs de Wilms et le neuroblastome sont les plus fréquentes tumeurs rencontrées. Dans les tumeurs de Wilms l'état général est habituellement conservé. Le lymphome malin de phénotype B et en particulier Burkitt s'exprime par plusieurs masses habituellement confluentes associées à des douleurs et des troubles du transit. Parfois, il s'agit d'invagination intestinale aigue. Il s'agit dans ce cas souvent de petite tumeur.

Les malformations associées peuvent orienter d'emblée le diagnostic. Ainsi, la présence d'une hématurie oriente vers l'origine rénale de la tumeur; une aniridie, une hémi-hypertrophie corporelle, des malformations génito-urinaires orientent vers une tumeur de Wilms. Des nodules sous-cutanés, des écchymoses orbitaires ou un syndrome opsomyoclonique orientent vers un neuroblastome. Enfin, une puberté précoce oriente vers une tumeur gonadique.

B- Masses thoraciques

La plupart des tumeurs thoraciques de l'enfant prennent part au niveau du médiastin. Les tumeurs de la paroi thoracique sont essentiellement des sarcomes d'Ewing. Exceptionnellement, il peut s'agir de tumeurs desmoplastiques, de tumeur d'Askin ou de rhabdomyosarcome. Les masses médiastinales antérieures sont plus fréquentes chez l'adolescent. Les lymphomes et leucémies de type T sont les plus fréquents. Ils peuvent être associés à des signes de compression médiastinale ou pleurésie et se compliquer d'un syndrome cave supérieur : œdème en pèlerine, dyspnée parfois bruyante, dysphagie, insuffisance cardiaque en rapport avec une tamponnade. Il s'agit dans ces cas d'une véritable urgence thérapeutique. En cas de leucémie aigue lymphoblastique le diagnostic est fait par l'hémogramme et le myélogramme. En cas de lymphome non hodgkinien l'étude cytologique du liquide pleural ou péricardique permet le diagnostic et évite l'anesthésie générale. Au niveau du médiastin moyen il s'agit essentiellement d'adénopathies liées à une maladie de Hodgkin ou de métastases ganglionnaires. Au niveau du médiastin postérieur il s'agit souvent de tumeur d'origine neurogène et en particulier un neuroblastome, un ganglioneurome ou un neurofibrome. Une composante de la tumeur peut se développer vers le trou de conjugaison pour donner lieu à une compression médullaire avec ou sans expression clinique.

C- Masse intracrânienne

L'expression clinique varie selon l'âge de l'enfant, le siège de la tumeur et son agressivité. Les délais sont généralement plus longs pour les tumeurs supra-tentorielles. Chez le nourrisson la plasticité de la boite crânienne contribue au retard d'expression clinique. Les céphalées sont les symptômes les plus fréquents. Elles sont évocatrices si elles sont nocturnes, empêchant le sommeil ou s'associant à des vomissements et à un œdème papillaire. Il peut s'agir également de modifications du comportement ou d'un échec scolaire. Les signes révélateurs peuvent comporter un déficit moteur, une paralysie des paires crâniennes, des convulsions, une ataxie ou un déficit du champ visuel.

D- Adénopathies périphériques

Les adénopathies périphériques sont une cause fréquente de consultation. La difficulté réside souvent dans la distinction entre adénomégalie physiologique ne justifiant pas d'exploration et des adénopathies pouvant être en rapport avec un processus pathologique bénin ou malin. Le siège, le volume et les signes associés sont d'une importance majeure dans la recherche de l'étiologie. Il faut distinguer les adénopathies généralisées des adénopathies localisées. On parle d'adénopathies généralisées lorsque plus de 2 territoires non contigües sont intéressés. En cas d'adénopathies suspectes mais sans étiologie évidente, un bilan doit être préconisé et comportera un hémogramme, une radiographie du thorax, une intradermo-réaction à la tuberculine et des sérologies virales et en particulier la recherche d'une infection à HIV. Un traitement antibiotique d'épreuve peut être préconisé pendant 1 à 2 semaines. En cas d'anémie, de cytopénie, de blastose ou d'adénopathies médiastinales un myélogramme est indiqué à la recherche d'un envahissement médullaire dans le cadre d'une leucémie ou d'un lymphome. Un adénogramme peut également aider au diagnostic mais souvent la biopsie est nécessaire pour porter le diagnostic.

III- Tumeurs du système nerveux central

Ces tumeurs se caractérisent par une grande variabilité histopathologique. Le traitement prend en considération le type histopathologique, le siège et aussi les effets secondaires en particulier le développement intellectuel de l'enfant.

A- Anatomie pathologique

Plus de la moitié des tumeurs cérébrales sont de siège infra-tentoriel. A ce niveau, il s'agit essentiellement de médulloblastome, d'astrocytome cérébelleux, de tumeurs du tronc cérébral ou d'épendymome et plus rarement de tumeur rhabdoïde. Les tumeurs sus-tentorielles sont également hétérogènes. Au niveau cortical il s'agit de gliomes de bas grade dans près de 75% des cas. Au niveau de la région supra-sellaire, il peut s'agir de craniopharyngiome ou de gliome chiasmatique. Au niveau de la région pinéale il s'agit essentiellement de tumeur germinale, pinéaloblastome ou pinéalocytome. Les tumeurs des plexus choroïdes et les tumeurs méningées sont exceptionnelles. Chez l'enfant de moins de 3 ans on retrouve des tumeurs desmoplastiques, des gangliogliomes et des tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques.

B- Expression clinique

Les symptômes associent dans la majorité des cas des signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) et des signes de déficit neurologique. La survenue précoce d'HTIC est en faveur d'une tumeur médiane profonde ou de localisation ventriculaire. A un stade avancé l'HTIC évolue vers un engagement se traduisant par une hypertonie axiale engageant le pronostic vital. L'expression par des signes de focalisation en l'absence de signes d'HTIC est plutôt en faveur d'une tumeur d'origine hémisphérique ou tronculaire.

Des céphalées matinales, des vomissements et des troubles visuels constituent la triade symptomatique classique de l'HTIC. Les troubles de la vision peuvent comporter une baisse de l'acuité visuelle, une diplopie ou un strabisme intermittent chez le petit enfant ou un œdème papillaire. Chez le nourrisson, le diagnostic est plus difficile du fait de l'ouverture des sutures crâniennes et des fontanelles et de la grande plasticité cérébrale. La tumeur peut ainsi atteindre des volumes importants avant l'établissement du diagnostic. L'HTIC induit une macrocranie, un bombement des fontanelles et parfois un syndrome de Parinaud. Les signes cliniques de focalisation orientent vers la localisation tumorale.

C- Evaluation diagnostique

L'IRM, technique non irradiante, est l'examen de choix dans l'évaluation des tumeurs cérébrales. Elle est cependant plus difficile à réaliser chez le petit enfant et le nourrisson du fait de la nécessité d'une

immobilisation prolongée. La TDM est supérieure à l'IRM dans la détection des calcifications tumorales. Elle est par contre moins performante dans l'évaluation des tumeurs de la fosse cérébrale postérieure. L'IRM spinale doit être faite en cas de tumeur agressive à la recherche métastases en particulier au niveau de l'étage rachidien (essaimage sous arachnoïdien). La TEP-Scan au Fluor18 (FDG) est utilisée pour évaluer l'activité métabolique de la tumeur. Les astrocytomes et oligo-dendrogliomes sont habituellement hypo-métaboliques alors que l'astrocytome anaplasique et le glioblastome multiforme sont hyper-métaboliques. L'étude du LCR est nécessaire dans la recherche de cellules tumorales en particulier dans le médulloblastome et l'épendymome. Dans les tumeurs germinales malignes cérébrales, le dosage des alpha-foetoprotéines (aFP) et béta-gonadotrophines chorioniques (bHCG) permet de confirmer le diagnostic suspecté sur les données radio-cliniques. Il est à rappeler que la ponction lombaire ne doit être pratiquée qu'après évaluation du risque d'engagement amygdalien ou trans-tentoriel chez un patient présentant une HTIC et dans tous les cas après évaluation neuroradiologique. La scintigraphie osseuse au Tc99, la TDM abdominales et le myélogramme ou la biopsie médullaire sont indiqués dans certains cas de médulloblastomes et épendymomes de haut grade.

D- Traitement des tumeurs cérébrales

La stratégie thérapeutique est fonction de l'âge, du type histologique et de la localisation tumorale. L'objectif est de donner à l'enfant le maximum de chance de guérison mais il convient de prendre en considération le risque relativement élevé de séquelles à long terme.

Dans la majorité des cas la chirurgie est le premier temps de la prise en charge des patients. L'objectif peut varier selon les cas. Il peut ainsi être symptomatique par levée rapide de l'HTIC, diagnostique par la réalisation d'une biopsie ou thérapeutique par l'exérèse tumorale. Le traitement de l'hydrocéphalie peut faire appel à la dérivation externe, à la dérivation ventriculo-péritonéale ou de plus en plus à la ventriculo-cisternostomie par perforation endoscopique du plancher du 3ème ventricule. La qualité de l'exérèse tumorale a un impact sur le pronostic ultérieur. Les progrès des techniques de l'anesthésie et soins intensifs ont notablement réduit la mortalité opératoire de ces tumeurs.

La radiothérapie est un des moyens les plus efficaces pour contrôler les tumeurs cérébrales de l'enfant. Elle est cependant à l'origine de séquelles neurocognitives et endocriniennes qui ont conduit aux recherches de réductions de doses en particulier d'irradiation craniospinale. Les séquelles neurocognitives graves conduisant à un retard de développement intellectuel en cas d'irradiation chez le nourrisson ont amené à réduire les indications chez l'enfant de moins de 3 ans. Les progrès récents des équipements et des techniques d'irradiation permettent cependant un meilleur ciblage de la tumeur. Les techniques de radiothérapie conformationnelle ou stéréotaxique de même que la proton-thérapie permettent de réduire au maximum l'irradiation des tissus sains sans réduire l'efficacité sur le tissu tumoral.

La chimiothérapie a joué un rôle important dans l'amélioration des taux de survie dans un grand nombre de tumeurs cérébrales. Les produits les plus efficaces sont la vincristine, le CCNU, le cyclophosphamide, le cisplatinum et la carboplatine. Le bénéfice est démontré dans les médulloblastomes et dans les tumeurs germinales malignes. Elle n'a par contre pas montré de bénéfice dans le traitement des tumeurs gliales de haut grade ni dans les épendymomes de haut grade. Cependant, dans les épendymomes de bas grade et autres tumeurs de bas grade chez le jeune enfant de moins de 5 ans, une chimiothérapie à faible dose prolongée permet de retarder ou éviter l'irradiation sans compromettre la survie.

IV- Néphroblastome

Appelé également tumeur de Wilms, il s'agit de la tumeur du rein la plus fréquente de l'enfant. L'approche multidisciplinaire moderne permet de guérir plus de 90% des patients.

A- Signes cliniques

La constatation d'une masse abdominale par les parents ou lors d'une consultation pour fièvre ou troubles digestifs est le mode de révélation le plus fréquent. Elle est à développement antérieur, peu mobile et non douloureuse et a une croissance rapide. Elle peut être associée à des douleurs abdominales qui doivent faire suspecter une hémorragie intra-tumorale. Une hématurie macroscopique est retrouvée dans 15 à 20% des cas alors qu'une HTA due à la libération de rénine par les cellules tumorales ou moins fréquemment à une compression de l'artère rénale est observée dans 30 à

40% des cas. La constatation d'une anémie profonde ou s'installant rapidement, associée ou non à des douleurs abdominales doit faire craindre une rupture ou une hémorragie intra-tumorale qui constituent une urgence chirurgicale.

B- Evaluation

L'échographie abdominale est l'examen de première ligne chez un patient présentant une masse abdominale. Elle permet de préciser le siège rénal de la tumeur et ses caractéristiques, solide, kystique ou mixte. La taille de la tumeur doit être précisée dans les trois dimensions afin d'évaluer la réponse au traitement après chimiothérapie. Elle devra également rechercher une thrombose des veines rénales ou cave inférieure, d'éventuelles adénopathies ou atteinte hépatique ou rénale controlatérale. La TDM abdominale n'apporte habituellement pas de compléments d'informations. Dans certains cas, elle permet de mieux étudier la masse et éliminer une autre étiologie ou révéler des restes néphrogéniques dans le rein controlatéral. Le diagnostic est habituellement retenu sur un ensemble d'arguments cliniques et radiologiques. La radiographie thoracique de face et de profil est faite pour rechercher des métastases pulmonaires. La TDM du thorax permet de mieux préciser leur siège et leur nombre. La mise en évidence de nodules de petite taille à la TDM non retrouvés sur la radiographie du thorax n'est habituellement pas prise en considération.

C- Anatomie pathologique

L'étude anatomopathologique permet de confirmer le diagnostic, préciser le type histologique et le stade d'extension local. Ces données conditionnent le pronostic et la stratégie thérapeutique. Le néphroblastome est une tumeur dérivée du blastème métanéphritique primitif. Dans sa forme classique il comporte une composante blastémateuse, épithéliale et mésenchymateuse. Cette forme est dite triphasique. Certaines formes peuvent être biphasiques ou monophasiques. Il convient par ailleurs de rechercher des ilots tumoraux indépendants, des restes néphrogéniques ou des anomalies associées (sclérose mésangiale ou dysplasie rénale).

La classification histologique distingue les groupes de bas risque, de risque intermédiaire et de haut risque (Tableau II). Le stade d'extension est établi après l'étude radiologique et l'étude histopathologique de la pièce opératoire (Tableau III).

D- Traitement

Les progrès accomplis dans le traitement du néphroblastome permettent d'espérer la guérison dans plus de 90% des patients. La chirurgie consiste en une néphro-ureterectomie élargie par voie antérieure transpéritonéale. Une thrombose étendue de la veine rénale remontant parfois à l'oreillette droite peut nécessiter une exérèse sous circulation extra-corporelle. La pièce opératoire doit être adressée au pathologiste dans sa totalité et dans les meilleurs délais à l'état frais. Au terme de l'intervention chirurgicale un stade chirurgical est proposé.

Le néphroblastome est une tumeur radiosensible. Cependant étant donnée le risque de séquelles à long terme son indication, sa dose et ses champs ont été progressivement réduits. Ainsi l'irradiation du lit tumoral est indiquée uniquement dans les stades III et l'irradiation des métastases est limitée dans les études SIOP aux cas où la chimiothérapie et/ou la chirurgie initiales n'ont pas permis de stériliser le site métastatique, en particulier pulmonaire. La dose de radiothérapie habituelle est de 15 Gy avec un complément de 10 ou 15 Gy sur un résidu tumoral postopératoire ou sur l'ensemble de l'abdomen en cas de rupture tumorale.

La chimiothérapie a révolutionné la prise en charge du néphroblastome. Les drogues actives sont la vincristine, l'actinomycine D, la doxorubicine, l'ifosfamide, le cyclophosphamide, l'étoposide et le carboplatine. L'utilisation de ces médicaments a été étudiée pour apporter le maximum de bénéfice thérapeutique et le minimum d'effets secondaires dans l'immédiat et à long terme. Tous les patients reçoivent une chimiothérapie adaptée à leur stade et au type histopathologique. Les nourrissons de moins de 6 mois doivent être proposés pour l'exérèse chirurgicale en première ligne étant que près des deux tiers sont porteurs de néphrome mésoblastique (Tumeur de Bolande) considérée bénigne.

Tableau II : Classification histologique de la SIOP (Après chimiothérapie préopératoire)

Tumeurs de bas risque
Néphrome mésoblastique Néphroblastome kystique partiellement différencié Néphroblastome complètement nécrotique
Tumeurs de risque intermédiaire
Néphroblastome de type épithélial Néphroblastome de type stromal Néphroblastome de type mixte Néphroblastome de type régressif Néphroblastome avec anaplasie focale
Tumeurs de haut risque
Néphroblastome de type blastémateux prédominant Néphroblastome avec anaplasie diffuse Sarcome à cellules claires Tumeur rhabdoïde

Tableau III : Stade d'extension

Stade I	Tumeur limitée au rein d'exérèse complète. Capsule ou pseudo-capsule peut être infiltrée par la tumeur mais l'infiltration n'atteint pas la surface extérieure. La tumeur peut faire saillie dans le bassinet et plonger dans l'uretère, mais n'infiltre jamais leur paroi. Les vaisseaux du sinus rénal ne sont pas atteints.
Stade II	Tumeur s'étendant au delà du rein mais non rompue et complètement enlevée. Pas de ganglions envahis. Invasion de la graisse péri-rénale. Infiltration du sinus rénale et/ou des vaisseaux lymphatiques ou sanguins extra-rénaux. Thrombose des vaisseaux extra-rénaux. Invasion de la paroi urétérale. Infiltration des organes adjacents ou la veine cave mais est complètement réséquée.
Stade III	Exérèse incomplète, rupture tumorale pré ou peropératoire. Ganglions loco-régionaux envahis (même si exérèse complète). Thrombose, Métastases péritonéales.
Stade IV	Métastases (poumon, foie, os, ganglions au delà de la région abdominopelvienne).
Stade V	Atteinte bilatérale, découverte au diagnostic ou lors de l'exploration chirurgicale ou de l'évolution.

Dans les cas à histologie favorable, aucun traitement postopératoire n'est préconisé. Dans les cas d'histologie standard de stade I, le traitement postopératoire associe vincristine et Actinomycine d'une durée de 4 semaines. Dans les stades II et III le traitement est de 27 semaines et associe vincristine, actinomycine et doxorubicine. Dans les stades III une irradiation locale est nécessaire pour réduire le risque de rechute. Dans les stades IV, le traitement postopératoire est fonction du stade local et de la persistance ou non de métastases après chimiothérapie préopératoire et éventuelle exérèse des métastases. Le traitement postopératoire est alors similaire aux stades II/III avec irradiation locale dans les stades III. En cas de persistance de métastases non opérables le traitement associe une chimiothérapie comportant cyclophosphamide, doxorubicine, vépéside et carboplatine et une irradiation des poumons et du lit tumoral abdominal en cas de stade III local. Dans les formes bilatérales (Stade V), la chimiothérapie préopératoire est prolongée jusqu'à réduction tumorale maximale permettant une néphrectomie partielle au moins au niveau du rein le moins sévèrement atteint.

V- Le neuroblastome

Le neuroblastome prend son origine à partir de la crête neurale qui donne naissance aux médullosurrénales et aux ganglions sympathiques. Les localisations abdominales sont les plus fréquentes.

A- Anatomie pathologique

Le neuroblastome est une tumeur à cellules rondes de petites tailles, homogènes à noyaux hyperchromatiques et cytoplasmes réduits. L'aspect de pseudorosette est observé dans près de 50% des cas. En immunohistochimie il exprime les marqueurs des cellules d'origine neurale incluant neuron specific enolase (NSE), synaptophysine, chromogranine A, ganglioside GD2 et tyrosine hydrolase.

B- Signes cliniques

Les signes généraux traduisent une forme étendue et donnent lieu à une anorexie, pâleur, léthargie, perte de poids ou irritabilité. Au niveau de l'abdomen, l'expression habituelle est une masse abdominale ferme. Au niveau du pelvis, elle s'exprime par des signes de compression (constipation, rétention urinaire). La masse est mise en évidence par le toucher rectal montrant une masse au niveau pré-sacré. Au niveau du thorax, une atteinte haute peut être l'origine de dyspnée, dysphagie ou complications infectieuses pulmonaires ou compression lymphatique. Les localisations thoraciques basses sont habituellement non symptomatiques. Au niveau cervical, il s'agit habituellement d'une masse parfois associée à un syndrome de Claude Bernard Horner (ptosis, myosis, enophtalmie), une hétérochromie irienne ou une anisocorie. Dans les localisations para-spinales une extension épidurale ou intra-durale avec compression médullaire est observée dans 5 à 15% des cas. Les localisations osseuses métastatiques donnent lieu à des douleurs souvent insomniantes, une boiterie ou chez le jeune enfant une irritabilité. Les métastases orbitaires s'expriment habituellement par un hématome périorbitaire. On peut observer également une exophtalmie, une masse supra-orbitaire, un œdème des paupières et des conjonctives ou un ptosis. L'atteinte hépatique est surtout observée chez le nouveau-né et le petit nourrisson (Stades IVs). Elle s'exprime habituellement par une hépatomégalie volumineuse pouvant occasionner une compression digestive ou respiratoire et menacer le pronostic vital. Plus rarement un syndrome paranéoplasique peut révéler ou accompagner un neuroblastome. Il s'agit en particulier d'une hypertension artérielle, du syndrome de Kerner-Morrisson ou du syndrome opsomyoclonique.

C- Bilan d'extension

La tumeur primitive peut être étudiée selon sa localisation par radiographie standard, échographie ou mieux par TDM ou IRM. La scintigraphie à la MiBG (meta-iodo-benzylguanidine) est spécifique et très sensible dans la recherche de métastases à distance. La réalisation de myélogrammes et/ou de biopsies médullaires est nécessaire pour rechercher une localisation médullaire. Le pronostic du neuroblastome varie selon l'âge, la localisation, le stade d'extension et les caractéristiques biologiques de la tumeur. Ainsi les enfants de moins 18 mois ont une évolution habituellement favorable. L'élévation du taux sérique de LDH et de ferritine sont également de significations pronostiques péjoratives. Les études cytogénétiques et de biologie moléculaire ont une valeur pronostique majeure. L'hyper-diploïdie ou presque triploïdie a un pronostic favorable alors que l'amplification de l'oncogène N-Myc, est de pronostic péjoratif.

D- Traitement

Le traitement tient compte de l'âge au diagnostic, du stade d'extension et des facteurs pronostiques biologiques et en particulier le N-Myc.

Les patients ayant une tumeur de stade localisé d'exérèse complète ont un excellent pronostic après traitement par chirurgie seule. De même, en cas d'exérèse incomplète avec critères biologiques favorables le taux de survie est de plus de 95% sans chimiothérapie complémentaire. La chimiothérapie est réservée aux formes évolutives, aux rechutes ou en cas de menace fonctionnelle ou vitale au diagnostic.

Le traitement des patients à risque intermédiaire comporte une chimiothérapie complémentaire. Les produits efficaces sont le cyclophosphamide, l'étoposide, la doxorubicine, la cisplatine et la carboplatine.

Dans les formes à haut risque le traitement optimal associe une chimiothérapie, un traitement local, un traitement myélo-ablatif de consolidation et un traitement d'entretien à l'acide cis-retinoïque visant la maturation des cellules tumorales résiduelles.

Dans les cas de stade IVs la régression spontanée est la règle. La chimiothérapie ou une faible dose de radiothérapie sont réservées aux grosses tumeurs ou aux hépatomégalies massives à l'origine compression

respiratoire ou digestive. La radiothérapie peut être préconisée à la dose de 15 Gy, 2 à 3 fois au niveau du foie. Une chimiothérapie peut également être nécessaire. Si la compression n'est pas levée la mise en place transitoire de patch de Silastic peut être nécessaire.

VI- Tumeurs osseuses

Ces tumeurs sont dominées chez l'enfant par l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing. Ce sont des tumeurs du grand enfant et de l'adolescent. L'ostéosarcome se développe essentiellement au niveau des zones à forte activité de croissance osseuse (métaphyses fémorales, tibiales et humérales) alors que le sarcome d'Ewing se localise aussi bien au niveau des os longs que des os plats. Les données récentes de génétique et de biologie moléculaire ont permis de rattacher cette tumeur à la famille des tumeurs neuro-ectodermiques.

A- Expression clinique

L'expression clinique est dominée par les douleurs observées chez plus de 90% des patients. Ces douleurs sont souvent permanentes avec exacerbation nocturne et peuvent être insomniantes et rebelles aux antalgiques habituels. Elles sont souvent en rapport avec la tumeur elle-même mais peuvent être le fait de compression nerveuse ou vasculaire. La tuméfaction est retrouvée chez plus de la moitié des patients. Elle est souvent inflammatoire et témoigne du caractère agressif de la tumeur. Plus rarement, il s'agit déjà de fracture pathologique survenant suite à un traumatisme mineur ou sans traumatisme apparent.

B- Radiologie

Sur les radiographies standards, les lésions sont habituellement mixtes, lytiques et condensantes. La rupture corticale, la réaction périostée avec parfois un aspect d'éperon de Codman et l'infiltration des parties molles traduisent la malignité. La TDM permet une bonne analyse du processus tumoral et met en évidence les calcifications. Elle permet également une bonne étude de l'épiphyse et l'articulation adjacentes. L'IRM permet une meilleure analyse de l'extension locale. La tumeur prend habituellement le contraste, apparaît en hypo-signal enT1 et hyper-signal en T2. Les rapports avec les structures neuro-vasculaires sont également bien étudiés avec l'IRM. L'étude de l'ensemble de l'os atteint permet aussi de mettre en évidence des métastases médullaires appelées skip métastases.

La recherche de métastases doit systématiquement être faite. Le siège des métastases est essentiellement pulmonaire. La radiographie et la TDM du thorax sont habituellement faites à la recherche de ces métastases. En cas de petits nodules visibles uniquement sur la TDM, la nature tumorale doit être discutée. Les nodules bien limités de plus de 5 mm et en particulier s'ils sont nombreux sont plus probablement de nature métastatique. La recherche des métastases osseuses est également faite par la scintigraphie osseuse au Technétium99. En cas d'hyperfixation en dehors du site tumoral, des radiographies standards et éventuellement la TDM et/ou l'IRM sont recommandées.

C- Biopsie

La biopsie doit de préférence être faite par le chirurgien qui sera amené à réaliser l'exérèse ultérieurement. Elle doit porter sur du tissu franchement tumoral et éventuellement les parties molles siège d'une infiltration tumorale. Elle doit éviter de fragiliser l'os et occasionner une fracture qui pourra remettre en question la possibilité d'une chirurgie conservatrice. Elle doit être faite après la réalisation de la TDM et/ou l'IRM de l'os atteint et ce afin de mieux choisir le lieu de la biopsie et d'éviter les difficultés d'interprétations liés aux remaniements post-biopsie.

D- Anatomie pathologique

Le diagnostic d'ostéosarcome est porté par l'étude anatomopathologique mettant en évidence un stroma tumoral produisant une substance ostéoïde. La mise en évidence de cette production de substance ostéoïde revêt une grande importance diagnostique. L'ostéosarcome para-ostéal ou juxta-cortical est une forme habituellement non agressive. Les formes périostéales sont également de siège diaphysaires mais s'associent à une destruction osseuse avec réaction périostée en feu d'herbe et sont histologiquement agressives.

Le sarcome d'Ewing est par contre une tumeur à cellules rondes. Les figures de mitose sont peu nombreuses. Le glycogène intra-cytoplasmique est retrouvé dans 75% des cas. L'étude immuno-histochimique permet de mieux caractériser cette tumeur. Un marquage membranaire au CD99MIC2 oriente fortement le diagnostic. La recherche de la translocation t(11,22) ou moins souvent t(21,22) aide au diagnostic dans les cas d'histologie atypique.

E- Traitement

Le traitement prend en considération la présence de métastases, les possibilités de traitement conservateur et la réponse au traitement préopératoire. Ce traitement associe pour l'ostéosarcome la chimiothérapie et la chirurgie alors que pour le sarcome d'Ewing la radiothérapie est également préconisée.

La chimiothérapie préopératoire a pour objectif de contrôler les micro-métastases présentes au diagnostic mais aussi réduire le volume tumoral. Pour l'ostéosarcome, les médicaments le plus actifs sont le méthotrexate à haute dose, le cis-platinum, l'adriamycine et l'ifosfamide. Pour le sarcome d'Ewing, les médicaments ayant montré une efficacité en monochimiothérapie sont la vincristine, le cyclophosphamide, l'actinomycine D et l'adriamycine. Ces médicaments sont associés selon différents régimes. L'adjonction d'ifosfamide et d'étoposide est utile dans les formes à hauts risques.

La résection conservatrice doit être en bloc passant dans le tissu sain et doit emporter dans le même bloc le trajet de la biopsie et les skips métastases éventuellement détectées. Elle doit tenir compte du bilan radiologique initial mais aussi après chimiothérapie. Une artériographie peut être nécessaire. Le choix du type de chirurgie doit tenir compte du risque carcinologique et/ou fonctionnel. Une amputation peut être un bon choix si les possibilités de reconstruction sont limitées.

La pièce d'exérèse doit dans tous les cas être étudiée pour évaluer la réponse à la chimiothérapie ce qui a une valeur pronostique. Cette évaluation est faite selon les critères de Rosen et Huvos (Tableau IV)

Tableau IV : Grading de la réponse à la chimiothérapie selon Rosen et Huvos

Grade	Réponse
I	Peu ou pas d'effet de la chimiothérapie
II	Réponse partielle avec plus de 50% de nécrose mais avec plusieurs champs comportant des cellules tumorales viables.
III	Nécrose étendue mais présence de quelques cellules tumorales identifiables.
IV	Réponse complète. Pas de cellules tumorales identifiables.

La radiothérapie est préconisée dans le sarcome d'Ewing étant donné son caractère radiosensible. Elle peut être le seul traitement local dans les formes inopérables ou s'associer à la chirurgie. La dose recommandée est de 55 à 60 Gy. Une adaptation est préconisée selon le siège, le volume et la proximité des organes sensibles.

VII- Tumeurs malignes de parties molles

Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs malignes dont l'origine est le mésenchyme. Chez l'enfant, le rhabdomyosarcome (RMS) est la tumeur la plus fréquemment rencontrée.

A- Rhabdomyosarcome

1- Anatomie-pathologie et génétique

Le diagnostic de RMS et son classement sont habituellement possibles par l'étude en microscopie optique étudiant les cellules tumorales et l'architecture tissulaire. Il peut être nécessaire de faire appel à l'immuno-histochimie à la recherche des marqueurs musculaires : l'actine, la myosine, la desmine et la myoglobine. L'expression de la myogénine est également fréquente. Le type embryonnaire représente près des deux tiers des cas. Il prend l'aspect de muscle fœtal de 7 à 10 semaines avec un stroma riche et des cellules d'aspect fusiforme et sans architecture alvéolaire. La localisation préférentielle du type embryonnaire est la tête et le cou et la région génito-urinaires. On décrit 2 variantes à ce type, la forme botryoïde et la forme fuso-cellulaire. Le type alvéolaire, représentant près de 25% des cas, est composé de cellules tumorales rondes densément groupées dans une architecture rappelant les alvéoles pulmonaires. Les localisations habituelles du RMS de type alvéolaire sont les extrémités, le tronc et le périnée. Le sarcome indifférencié est fait de cellules rondes dont l'aspect morphologique, l'architecture, de même que l'expression de marqueurs antigéniques ne permet pas de le classer. C'est un diagnostic d'exclusion. Sur le plan génétique la translocation t (2 ; 13) (q35 ; q14) est caractéristique du RMS alvéolaire. Les cas de RMS embryonnaires présentent quant à eux une perte récurrente de l'hétérozygotie 11p15. Par ailleurs, les études de la ploïdie par cytométrie montrent que l'hyperdiploïdie (> 51 chromosomes) est de meilleur pronostic que la diploïdie dans le RMS embryonnaire.

2 -Expression clinique

L'expression clinique varie selon la localisation anatomique (Tableau V). Il s'agit habituellement d'une masse asymptomatique

parfois associée à un dysfonctionnement organique lié à l'emplacement de la tumeur. L'atteinte de la tête et du cou représente près de 40% des localisations. On distingue les localisations orbitaires, para-méningées (nasopharynx, oreille moyenne, sinus para-nasaux, fosse temporale et ptérygo-maxillaire) et les autres localisations (Larynx, oropharynx, cavité orale, parotide, joue, scalp). La localisation orbitaire est rapidement diagnostiquée du fait de l'exophtalmie. Dans les localisations para-méningées les patients présentent des signes d'obstruction nasale ou orale ou une symptomatologie otologique. Des céphalées, des vomissements ou une paralysie d'une ou plusieurs paires crâniennes traduisent déjà une infiltration de la base du crâne. La localisation génito-urinaire est dominée par l'atteinte vésicale et prostatique. Il s'agit habituellement d'une tumeur de type embryonnaire botryoïde se développant au niveau du trigone. L'expression clinique est souvent bruyante sous forme d'une dysurie ou rétention aigue d'urine ou d'une hématurie et plus rarement une masse pelvienne. L'élimination de fragments muco-sanglants d'origine tumorale a parfois lieu au niveau des urines. Les tumeurs vaginales ou utérines sont habituellement de nature botryoïde et se manifestent par l'élimination de fragments tumoraux. Enfin, le RMS à localisation para-testiculaire donne lieu à une masse non douloureuse au niveau scrotal ou inguinal. Au niveau des membres et du tronc, il s'agit habituellement d'une masse non douloureuse non inflammatoire augmentant progressivement de volume. Dans certains cas à évolution rapide, la tumeur peut être douloureuse ou présenter des stigmates d'inflammation faisant évoquer un abcès. Ces tumeurs sont souvent de type alvéolaire et ont une tendance à l'extension locorégionale et à distance. Les autres localisations sont rare et souvent de diagnostic tardif.

3- Diagnostic et bilan d'extension

La stratégie varie selon la localisation. Dès l'évocation du diagnostic une biopsie ou une biopsie exérèse doit être préconisée. Dans les cas de tumeurs cavitaires l'analyse anatomopathologique de fragments tumoraux éliminés ou obtenu par endoscopie permet le diagnostic. Toute adénopathie suspecte doit être biopsiée afin de préciser sa nature.

4- Classification/Pronostic

Le pronostic est étroitement lié à la masse tumorale et à l'existence ou non de métastases. Les formes localisées dont l'exérèse complète est possible sont de meilleur pronostic. L'âge de survenue entre 1 et 10 ans est de meilleur pronostic. Le type histologique embryonnaire est également de meilleur pronostic que le type alvéolaire. La classification TNM considère favorables les localisations orbitaires, au niveau des paupières, de la tête et cou non paraméningées ou génito-urinaires para-testiculaires, vulvo-vaginales ou utérines. Les autres étant défavorables. Les tumeurs de plus de 5 cm ou la présence d'adénopathies tumorales sont considérées défavorables.

5- Traitement

Le traitement associe selon les cas la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. La chirurgie vise à faire l'exérèse tumorale complète. La radiothérapie vient compléter le contrôle local alors que la chimiothérapie vise à contrôler les métastases évidentes ou des micro-métastases ou enfin à réduire le volume tumoral pour faciliter l'acte local.

La chirurgie d'exérèse doit être préconisée d'emblée lorsqu'elle est possible sans séquelles fonctionnelles ou cosmétiques majeures. Dans les localisations para-testiculaires, une orchidectomie par voie inguinale emportant le cordon spermatique dans sa totalité doit être la règle. L'exploration systématique des adénopathies rétro-péritonéales est discutée dans les différents groupes d'étude. Dans les atteintes vulvo-vaginales ou utérines, la chirurgie est habituellement faite après chimiothérapie de réduction. Dans les atteintes de la tête et du cou, la chirurgie est souvent limitée à la biopsie diagnostique.

La radiothérapie est une arme thérapeutique majeure du RMS. Elle permet de contrôler la tumeur dans les localisations inaccessibles à la chirurgie conservatrice et complète celle-ci en cas de résidu inopérable. Les doses habituelles sont de 40 à 45 Gy pour le contrôle de la maladie microscopique et 50 à 55 Gy en cas de résidu macroscopique.La radiothérapie vient dans la majorité des cas après la chimiothérapie de réduction tumorale. Dans les localisations para-méningées invasives au niveau de la base du crâne ou d'atteinte neurologique, la radiothérapie est recommandée le plus tôt possible. La curiethérapie est préconisée dans le cas de petites tumeurs d'accès difficile en particulier au niveau de la vessie, prostate, vagin, tête et cou ou au niveau des membres.

La chimiothérapie a transformé le pronostic de ces tumeurs. Les drogues ayant démontré leur efficacité sont l'actinomycine D, le cyclophosphamide, la vincristine, le cis-platinum, la carboplatine, la

dacarbazine (DTIC) et la doxorubicine. Plus récemment, l'ifosfamide et l'étoposide ont été ajoutés à l'arsenal thérapeutique. Ces produits sont toujours utilisés en association selon les protocoles. La durée et l'intensité du traitement varient selon le pronostic initial et la réponse au traitement.

Tableau V : Signes cliniques du rhabdomyosarcome selon la localisation

Localisation		Signes cliniques
	Cou	Masse des parties molles Dysphonie Dysphagie
	Naso-pharynx	Sinusite Douleur Epistaxis Dysphagie
	Sinus para-nasaux	Sinusite Rhinorrhée unilatérale Douleur Epistaxis
	Oreille moyenne	Otite moyenne Polype du canal auriculaire Paralysie faciale
	Orbite	Exophtalmie Strabisme Paralysie oculo-motrice Masse conjonctivale
Génito-urinaire	Vagin-Utérus	Hémorragie vaginale Masse en grappe de raisin
	Uréthro-prostatique	Dysurie, Rétention d'urine Hématurie
	Vessie	Rétention d'urine Hématurie Infection urinaire répétée
	Para-Testicule	Masse para-testiculaire non douloureuse
Extrémités		Masse asymptomatique
Rétro-péritoine		Douleurs abdominales Masse abdominale Occlusion intestinale
Pelvis		Constipation Obstruction génito-urinaire

B- Autres tumeurs des parties molles

Il s'agit d'un groupe de tumeurs caractérisé par sa rareté et son hétérogénéité. Elles sont plus souvent observées chez l'adulte et sont traitées ailleurs dans cet ouvrage.

Le Fibrosarcome infantile est une tumeur du nourrisson de moins d'un an. L'aspect histopathologique est similaire à celui du fibrosarcome de l'adulte mais s'en distingue par la présence de la translocation t (12 ; 15). Une exérèse chirurgicale large est le traitement de choix de ces tumeurs.

Le Synovialosarcome est une tumeur relativement fréquente survenant plutôt chez l'adolescent. L'étude histopathologique retrouve des cellules d'aspects

fusiformes, fibrosarcomateuses, et épithélioïdes organisées en structures pseudo-glandulaires. On distingue les formes monophasiques des formes biphasiques. Le synovialosarcome est caractérisé par l'expression des marqueurs EMA, cytokératine, BCL2 et CD99. Il est également caractérisé par la présence de la translocation t(X;18) (q11 ; Xp11) dans plus de 90% des cas. L'exérèse tumorale large doit être préconisée. La radiothérapie est réservée au cas d'exérèse non carcinologique. Dans les formes inopérables ou avec un résidu postopératoire macroscopique la chimiothérapie est préconisée. Elle associe habituellement le cis-platinum, la doxorubicine et l'ifosfamide.

Les tumeurs des gaines nerveuses périphériques (Schwanome malin, neuro-fibrosarcome) sont associées dans 20 à 50% à une neurofibromatose de type 1. Ces tumeurs siègent habituellement au niveau des membres ou du tronc et moins fréquemment au niveau de la tête et du cou. Le traitement de choix est l'exérèse tumorale complète. La radiothérapie est fréquemment indiquée dans les cas où les limites de l'exérèse ne sont pas larges.

L'hémangiopéricytome est une tumeur exceptionnelle chez l'enfant. Elle prend naissance à partir du péricyte, cellules adjacentes aux cellules endothéliales vasculaires. Sur le plan clinique on décrit la forme infantile survenant chez le nourrisson de moins d'un an et qui a habituellement une évolution bénigne contrairement aux formes du grand enfant qui sont plus agressives. Des régressions spontanées sont rapportées. Chez le grand enfant la tumeur se localise plus fréquemment au niveau des membres. L'étude génétique peut mettre en évidence les translocations t (12;19) (q13;q13.3) et t (13;22) (q22;q11) ou parfois des anomalies complexes. Sur le plan thérapeutique, le traitement des formes infantiles est l'exérèse chirurgicale. Divers protocoles utilisés dans les formes inopérables comportant vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, actinomycine D, méthotrexate ou mitoxantrone, ont montré une réponse objective.

Les tumeurs desmoplastiques à cellules rondes sont des tumeurs de l'adolescent et en particulier de sexe masculin. La localisation habituelle est rétro-péritonéale associée à une ascite. Plus rarement, elle se localise au niveau para-testiculaire ou thoracique. C'est une tumeur très agressive, infiltrant souvent les structures adjacentes.

VIII- Tumeurs germinales malignes

Il s'agit de néoplasies prenant naissance à partir des cellules germinales primitives normalement destinées à donner naissance aux spermatozoïdes ou aux ovules. Ces tumeurs sont relativement rares et très hétérogènes se localisant au niveau des gonades mais aussi tout au long de la région axial du tronc et également au niveau cérébral.

A- Anatomopathologie

Les tumeurs germinales prennent des aspects très variés et peuvent être malins ou bénins selon leur aspect histologique, leur localisation et l'âge de survenue. Ces tumeurs peuvent être indifférenciées ou s'engager dans les différentes voies de différenciation vers des tissus variés. Les tératomes comportent au moins une différenciation en 2 des 3 feuillets embryonnaires (ectoderme, endoderme et mésoderme). Ils peuvent être matures ou immatures avec ou sans cellules germinales malignes. Les germinomes appelés également dysgerminomes ou seminomes en cas de localisation testiculaire sont les tumeurs germinales pures les plus fréquentes de l'ovaire et du système nerveux central. Les tumeurs du sinus endodermique (Yolk Sac Tumors) dérivent des cellules germinales totipotentes qui se différencient en structures extra-embryonnaires. Ce sont les tumeurs germinales malignes les plus fréquentes chez le nourrisson et en particulier au niveau du testicule. Ces tumeurs se caractérisent sur le plan histopathologique par la présence de corps de Schiller-Duval. Le carcinome embryonnaire est une forme histologique agressive. Elle se caractérise par la présence de figures d'anaplasies, des mitoses fréquentes et de la nécrose. Le choriocarcinome prend des aspects histologiques similaires au chorion placentaire (syncytiotrophoblastes et cytotrophoblastes).

B- Marqueurs tumoraux

Certains types histologiques secrètent des marqueurs qui ont une grande valeur aussi bien pour le diagnostic, le pronostic que le suivi des patients. Il s'agit de l'alpha-foetoprotéine (aFP) et de la sous unité bêta de l'hormone gonadotrophine chorionique (bHCG). Ces marqueurs appelés également onco-foeto-protéines sont dosés au niveau sérique mais peuvent également être mis en évidence par coloration immuno-histochimique du tissu tumoral.

AFP est produite par le foie embryonnaire, dans le yolk sac et à moindre degré par le tractus digestif. Son taux régresse progressivement pour

atteindre les valeurs de l'adulte (< 10 ng/dl) vers l'âge d'un an. Le taux de l'aFP peut être élevé dans d'autres circonstances cliniques comprenant des affections néoplasiques (Hépatoblastome, tumeurs gastro-intestinales, pancréatiques ou pulmonaires), infectieuses virales (Hépatite B, C, Infection VIH), affections hépatiques (Cholestase, cirrhose) ou médicamenteuses (Phénitoïne, Methotrexate). Au cours du traitement le taux d'aFP peut augmenter suite à une lyse tumorale.

C- Aspects cliniques et pronostiques

Les signes cliniques sont fonction du siège. Ces tumeurs s'expriment le plus souvent par des signes de compression des structures avoisinantes. En plus des caractères cliniques le bilan doit comporter systématiquement un dosage des aFP et bHCG avant tout traitement, un bilan radiologique pour préciser les caractéristiques de la tumeur mais aussi rechercher des métastases.

La localisation sacro-coccygienne représente près de 40% des tumeurs germinales de l'enfant et près de 80% des localisations extra-gonadiques. Ces formes sont pour leur grande majorité diagnostiquées durant la période néo-natale. Elles peuvent également être découvertes durant la grossesse.

Les tumeurs ovariennes sont observées surtout chez l'adolescente. Leur expression clinique habituelle est la douleur avec ou sans masse palpable. Il peut s'agir d'un abdomen chirurgical en rapport avec une torsion ou une rupture ovarienne. Plus rarement, la découverte d'une masse abdominale ou abdomino-pelvienne isolée peut révéler la maladie. L'échographie et surtout la TDM permettent de mieux caractériser cette tumeur et parfois évoquer un tératome en présence de tumeur bien limitée, comportant des zones de calcifications, des structures graisseuses et/ou kystiques. Ces tumeurs peuvent atteindre les deux ovaires.

Le risque de survenue d'un cancer du testicule est 10 à 50% plus important chez les enfants présentant un testicule ectopique. Dans la majorité des cas, les tumeurs du testicule sont révélées par la constatation d'une masse non douloureuse et non inflammatoire. L'échographie permet de confirmer sa nature tumorale. Le pronostic est fonction du type histopathologique et du stade.

Les tumeurs médiastinales ont une localisation antérieure, sont plus fréquentes chez les garçons et peuvent s'associer au syndrome de Klinefelter. Elles peuvent être pauci-symptomatiques en particulier chez l'adolescent ou se manifester par des signes respiratoires plus ou moins sévères avec parfois une hémoptysie.

Les tumeurs intra-craniennes siègent principalement au niveau de la glande pinéale et dans 1/3 des cas au niveau de la région supra-sellaire. L'expression clinique est fonction de l'extension de la maladie et peut comporter des troubles visuels, un syndrome de Parinaud, un diabète insipide, une puberté précoce, un hypopituitarisme ou une anorexie.

Les localisations rétropéritonéales sont rares. Des localisations orbitaires ont été décrites, de même que des cas choriocarcinome hépatique d'origine gestationnel.

D- Traitement

Le traitement est fonction de la localisation, de l'âge, du type histopathologique et du stade de la maladie. L'exérèse chirurgicale doit être faite chaque fois qu'elle est possible sans sacrifice majeur. Elle peut être pratiquée d'emblée ou faire suite à des cures de chimiothérapie. La chimiothérapie est indiquée dans la majorité des cas alors que le bénéfice de la radiothérapie en dehors des localisations cérébrales n'est pas démontré. Les taux de survie dépassent 90% dans ces tumeurs avec un traitement modulé selon le risque de rechute.

Les principaux agents antimitotiques ayant montré une efficacité sont la vinblastine, l'actinomycine D, la bléomycine, la doxorubicine, le cisplatinum et l'étoposide qui sont associés dans divers protocoles.

IX- Le rétinoblastome

Le rétinoblastome est la tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'enfant. Elle intéresse surtout le nourrisson et le petit enfant. Elle peut être uni ou bilatérale, uni ou multifocale, sporadique ou héréditaire.

A- Génétique

Les formes héréditaires sont habituellement à localisation bilatérale ou multifocale. La transmission est autosomique dominante avec un risque élevé de survenue dans la fratrie et la descendance. Le risque de transmission aux enfants est de 50%. Dans 15 à 20 % des formes unilatérales sporadiques il y a des mutations des cellules germinales dans lesquelles le risque de transmission à la descendance est également de 50%.

B- Aspects cliniques

Les symptômes les plus fréquents sont la leucocorie et le strabisme. La leucocorie est un reflet blanchâtre de la pupille parfois constaté sur une photo prise avec un flash. C'est un des signes les plus précoces. Le strabisme est également fréquemment relevé dans les stades précoces. Ces signes doivent conduire à un examen du fond d'œil dans les plus brefs délais. La buphtalmie ou l'exophtalmie traduisent des formes extensives.

L'étude ophtalmoscopique faite sous sédation ou anesthésie générale doit faire préciser les caractéristiques de la tumeur, sa taille, sa localisation et le nombre de lésions. Il faut systématiquement faire une analyse ophtalmoscopique de l'œil controlatérale.

L'étude de l'extension tumorale est complétée par l'échographie orbitaire, la TDM ou l'IRM cranio-orbitaires. Le diagnostic est souvent établi par les données du fond d'œil et de l'imagerie. La recherche de métastases par étude du LCR et de métastases hématogènes (Poumons, Foie, Os, Moelle osseuses) n'a d'intérêt que pour les tumeurs à extension extra-oculaire ou en cas de signes d'appels.

C- Anatomie pathologie

Les buts de l'étude anatomopathologique sont de confirmer le diagnostic de rétinoblastome, de préciser la topographie des lésions et la qualité de l'exérèse. Le diagnostic positif est habituellement fait sur les colorations standards. Selon la différenciation on distingue ainsi les formes immatures formées essentiellement de rétinoblastes, les formes bien différenciées comportant des formations en rosettes (Rosette de Flexner-Wintersteiner) et les formes moyennement différenciées comportant les deux contingents.

D- Le traitement

Le traitement doit être adapté au cas par cas. Il tient compte de l'âge de l'enfant, du nombre et de la taille des tumeurs et leur localisation.

L'énucléation est recommandée d'emblée lorsqu'aucune vision ne peut être espérée même si la tumeur est détruite et en cas de mauvaise réponse à un traitement préalable. Etant donnée son caractère mutilant l'exentération doit être évitée. Lors de la chirurgie, il faudra veiller à inclure une longueur minimale de 10 à 15 mm du nerf optique et faire des biopsies orbitaires en cas de lésions suspectes.

L'irradiation externe est indiquée dans les cas où l'œil est toujours en place et dont la vision peut être sauvegardée mais elle est plus souvent préconisée après énucléation. La dose habituelle est de 45 à 50 Gy pendant 4 semaines ½ à 6 semaines. Elle peut être associée à la photocoagulation ou la cryothérapie. La radiothérapie peut se compliquer de vascularite radique choroïdienne ou rétinienne pouvant conduire à une hémorragie du vitré ou un glaucome secondaire, de cataracte, d'atrophie de l'os temporal ou orbitaire et d'une augmentation du risque de cancer secondaire et en particulier l'ostéosarcome. La radiothérapie par plaque episclérale ou curiethérapie est préconisée dans les petites tumeurs solitaires à localisation postérieure ou au niveau de l'ora serrata.

La photocoagulation est utile dans les tumeurs qui n'envahissent pas le disque optique ou la macula. Elle est contre-indiquée en cas d'envahissement du vitré, de la choroïde, de la fovéa, du disque optique ou de la pars plana.

La cryothérapie peut être utilisée seule dans les cas de petites tumeurs. Elle est appliquée par des électrodes placées directement sur la conjonctive ou la sclère. Les complications les plus fréquentes sont l'hémorragie du vitré et le décollement de la rétine.

La chimiothérapie est classiquement réservée au rétinoblastome à localisation extra-oculaire ou métastatique. Ses indications ont été récemment étendues à certaine tumeurs intraoculaires. Les produits les plus utilisés sont la carboplatine, l'étoposide et la vincristine. La thermo-chimiothérapie consiste en l'association d'une chimiothérapie et d'une thermothérapie trans-pupillaire. Elle est indiquée dans les tumeurs de petite et moyenne taille et permet d'éviter la radiothérapie externe.

X- Hépatoblastome

L'hépatoblastome (HB) est la tumeur hépatique la plus fréquente de l'enfant.

A- Anatomie pathologie

L'HB est fait de cellules immatures prenant des aspects histopathologiques variés pouvant prendre l'aspect de petites cellules indifférenciées co-exprimant la cytokératine et la vimentine ou l'aspect de tumeur embryonnaire hépatique de différenciation variable. L'aspect peut être mixte associant un stroma à des dépôts ostéoïdes, occasionnellement rhabdomyoblastique ou plus rarement chondroïde.

B- Diagnostic et pronostic de l'hépatoblastome

L'expression clinique habituelle est une masse abdominale asymptomatique. Moins fréquemment la tumeur peut être révélée suite à des douleurs abdominales, une perte de poids, une anorexie, des nausées et des vomissements surtout dans les formes étendues. Plus rarement la maladie peut être révélée par un ictère lié à une compression des voies biliaires ou anémie sévère et une distension abdominales traduisant une rupture intra-abdominale de la tumeur.

L'étude échographique la tumeur montre un aspect hyper-échogène. L'étude de l'extension intra-hépatique de la tumeur est mieux faite par la TDM ou l'IRM. L'extension est au mieux précisée selon la segmentation anatomique de Couinaud qui permet d'apprécier l'opérabilité de la tumeur.

Le taux d'aFP est augmenté dans 90% des HBs. Cette augmentation n'est cependant pas spécifique. Elle est retrouvée dans les deux tiers des hépatocarcinomes et peut également être élevée dans l'hémangio-endothéliome infantile et l'hamartome mésenchymateux.

La thrombocytose est observée dans 20% des cas d'hépatoblastome. La bilirubine et les transaminases sont habituellement normales en dehors d'une compression des voies biliaires.

Le diagnostic est confirmé par l'étude histopathologique d'une biopsie percutanée ou de la pièce d'exérèse.

Le pronostic varie selon la résectabilité tumorale qui est fonction l'extension tumorale, la multi-focalité, l'envahissement vasculaire et la présence de métastases au diagnostic. Un taux d' αFP de moins 100 µg/l est de mauvais pronostic. Le type histologique indifférencié ainsi que l'aneuploïdie, la trisomie 8 ou 20 sont également de mauvais pronostic. La régression des αFP sous chimiothérapie ou après chirurgie est considérée de bon pronostic.

C- Traitement

Le traitement de l'hépatoblastome est basé sur la chimiothérapie systémique et la chirurgie.

L'hépatoblastome est une tumeur chimiosensible. Les médicaments actifs sont le CDDP, la carboplatine, la vincristine, la doxorubicine, le 5 Fluoro-uracyl, le cyclophosphamide. Elle est actuellement préconisée avant l'acte opératoire.

L'exérèse chirurgicale doit être faite par un chirurgien habitué à la chirurgie hépatique, travaillant dans un contexte multidisciplinaire et avec l'étroite collaboration de radiologues et réanimateurs en plus de l'oncologue. La chirurgie consiste habituellement en une segmentectomie ou lobectomie. La greffe hépatique est préconisée dans les formes non résécables après chimiothérapie mais restant limitées au foie.

Conclusion

Les cancers de l'enfant sont relativement rares dans la pratique courante. La prise en charge est cependant complexe, nécessite une équipe multidisciplinaire et un plateau technique moderne. Les protocoles de soins sont dans la plupart des cas complexes et font l'objet d'évaluation continue. Il convient de mettre en place toute les mesures possibles pour :

- Informer l'enfant et ses parents ou tuteur de la maladie et de son traitement et ce aussi bien au diagnostic que lors du suivi ;
- Traiter les patients selon des protocoles nationaux ou internationaux validés et adaptés au contexte de prise en charge. Ces protocoles doivent être compris dans leur approche pour être adaptés selon les besoins spécifiques de chaque cas ;
- Assurer un soutien psychologique et social aux différentes phases de la prise en charge ;
- Tenir régulièrement des réunions pluridisciplinaires où les observations documentées doivent systématiquement être discutées;
- Prévenir et traiter les complications immédiates liées à la maladie et aux thérapies et en particulier le traitement de la douleur, le syndrome de lyse et le support nutritionnel ;
- Prévenir et traiter les complications à long terme liées à la maladie et aux thérapies et en particulier les fonctions neurocognitives, la croissance, la fertilité, les fonctions cardiaques, respiratoires et rénales. Les méthodes d'administration et les doses cumulatives de la radiothérapie et des médicaments doivent en permanence être évaluées en termes de bénéfice/risque ;
- Enfin adapter le mode de prise en charge de façon à réduire la durée d'hospitalisation et essayer au maximum de maintenir une vie sociale de l'enfant et en particulier sa scolarité.

Références

Ouvrages

1- Hematology/oncology handbook
The Children's Hospital Oakland
C.Hastings
Mosby, 2002

2- Cancer de l'enfant
C.Kalifa, O.Oberlin, F.Pein, O.Hartmann, J.Lemerle
Flammarion Medecine-Science, 2008

3- Manuel of pediatric hematology and oncology (5th edition)
P.Lanskowsky
Academic Press 2010

4- Diagnostic précoce des cancers de l'enfant au Maroc : manuel de formation à l'usage des médecins de proximité
F.Msefer-Alaoui
Empreintes Edition, 2008

5- Principles and Practice of Pediatric Oncology
Pizzo, Philip A. and Poplack, David G. Lippincott Williams & Wilkins, 2010

6- Le cancer chez l'enfant. Aspect pratiques
M.Harif, 2012

Articles de revues générales

1- Inherited Cancer Syndromes in Children and Young Adults
J.A. D'Orazio
J Pediatr Hematol Oncol 2010; 32:195–228

2- Diagnosing childhood cancer in primary care—a realistic expectation?
RG Feltbower, IJ Lewis, S Picton et al. Br J Cancer 2004; 90:1882–1884.

3- Pediatric brain tumors.
RT Grondin, RM Scott, ER Smith.
Adv Pediatr. 2009;56:249-69

4- Management of Wilms tumor: current standard of care.
G.Sonn, L.Shortliffe
Nature clinical practice urology 2008, 5, 10: 551-560

5- Neuroblastoma: Biology, prognosis and treatment
J.R.Park, A.Eggert, H.Caron
Pediatr. Clin. N. Am., 2008, 55: 97-120

6- Childhood Rhabdomyosarcoma: New Insight on Biology and Treatment
WH Winston, XS Stephen
Curr Oncol Rep. 2010 ; 12(6):402-10

7- Current Status and Perspectives Regarding the Treatment of Osteosarcoma: Chemotherapy
A Sakamoto, Y Iwamoto
Reviews on Recent Clinical Trials, 2008, 3, 228-231

8- Treatment of Ewing sarcoma family of tumors current status and outlooks for the future
CR Galindo, SL Spunt, AS Pappo
Med Pediatr Oncol 2003;40:276–287.

9- Retinoblastoma
I Aerts, L Lumbroso, M Gauthier-Villars, H Brisse, F Doz, L Desjardins
Orphanet Journal of Rare Diseases 2006, 1:31

10- Pediatric germ cell tumors.
Z Horton, M Schlatter, S Schultz.
Surg Oncol. 2007; 16(3): 205-13.

11- Hepatoblastoma: an oncological review.
DJ Roebuck, G Perilongo.
Pediatr Radiol. 2006 ;36(3):183-6.