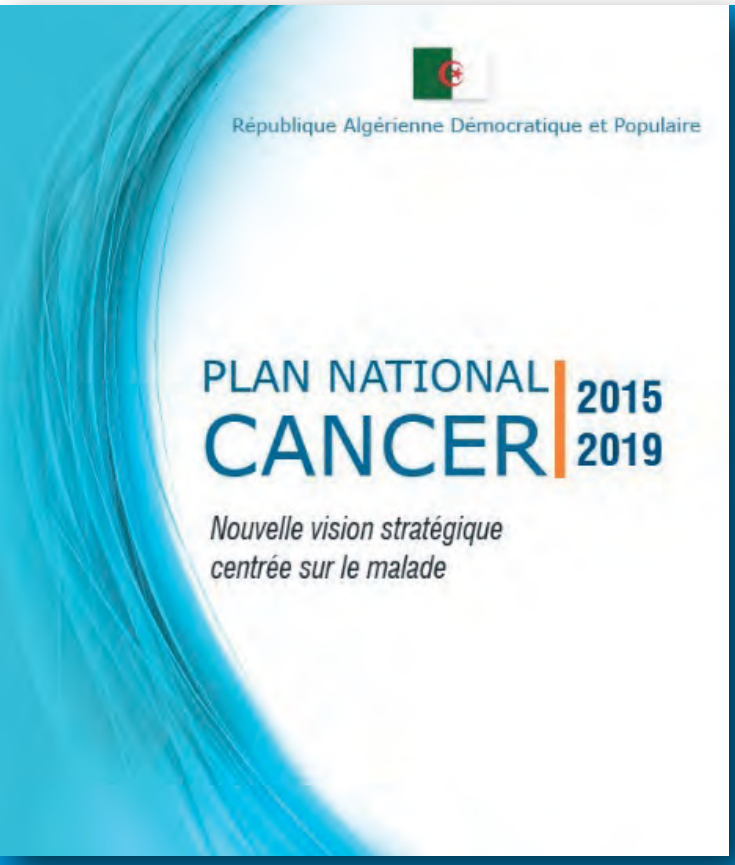
LCP Numéro 0, Avril 2016

LES CAHIERS DU PRATICIEN

revue algérienne de médecine pratique

CANCÉROLOGIE (I)



Plan national cancer

Comprendre le cancer en 2016

Épidémiologie des cancers

Facteurs de risque des cancers

Moyens et stratégies thérapeutiques

Chirurgie carcinologique

Radiothérapie des cancers

Chimiothérapie antitumorale

Thérapies ciblées des cancers

Hormonothérapie des cancers

Immunothérapie des cancers

Prévention et dépistage des cancers

Cancer de la prostate

Cancer de la vessie

Sarcomes des tissus mous

Cancers de l'enfant et de l'adolescent

Cancer du sein

Culture

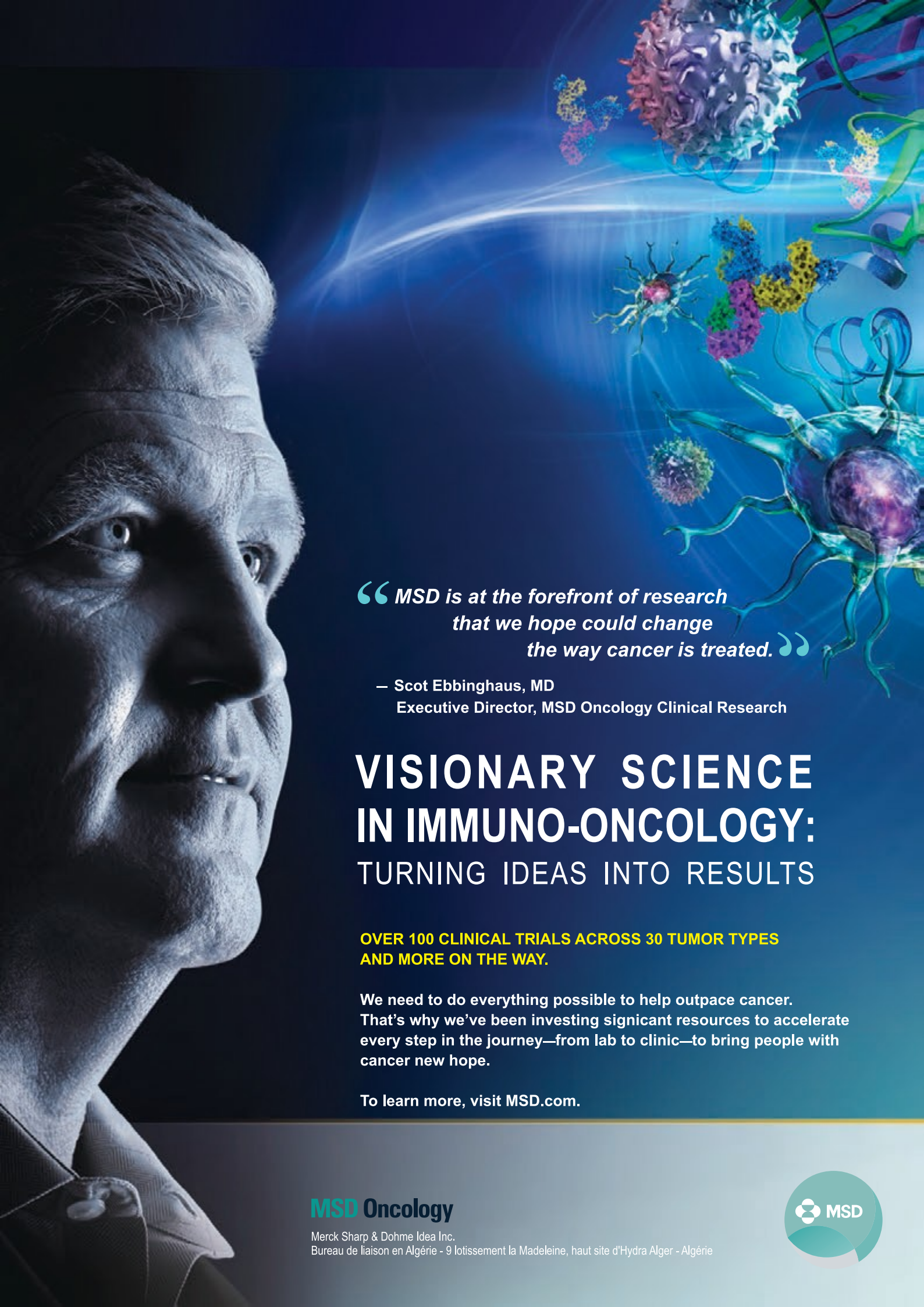
Hommages

Annuaire

Agenda



cancer du sein localement avancé (T4d)


“MSD is at the forefront of research
that we hope could change
the way cancer is treated.”
– Scot Ebbinghaus, MD
Executive Director, MSD Oncology Clinical Research
VISIONARY SCIENCE
IN IMMUNO-ONCOLOGY:
TURNING IDEAS INTO RESULTS
OVER 100 CLINICAL TRIALS ACROSS 30 TUMOR TYPES
AND MORE ON THE WAY.
We need to do everything possible to help outpace cancer.
That’s why we’ve been investing signicant resources to accelerate
every step in the journey—from lab to clinic—to bring people with
cancer new hope.
To learn more, visit MSD.com.
MSD Oncology
Merck Sharp & Dohme Idea Inc.
Bureau de liaison en Algérie - 9 lotissement la Madeleine, haut site d'Hydra Alger - Algérie
MSD

LCP, votre nouveau partenaire

Le cancer, un défi majeur de santé

Une nouvelle revue médicale algérienne, dénommée Les Cahiers du Praticien (en abréviation LCP), vient enrichir le paysage de la presse médicale.

LCP a pour but d'éditer à chaque numéro un dossier, le plus complet possible, relatif exclusivement à une pathologie précise.

LCP a pour ambition d'être un acteur privilégié de la formation médicale continue

Les auteurs, majoritairement hospitalo-universitaires, spécialistes reconnus du thème choisi, abordent la rédaction dans le souci d'aider le praticien à la prise en charge du patient.

Aussi l'objectif de chaque publication est avant tout d'être un outil pédagogique actualisé d'information, de connaissance de l'exercice médical adapté à la réalité algérienne.

La revue LCP s'efforcera d'offrir à ses lecteurs les informations relatives à l'environnement des sujets traités (sociétés savantes, journées scientifiques, associations…..)

Le choix du thème de notre premier numéro s'est porté naturellement sur la cancérologie, d'une part parce que cette pathologie chronique est l'une des premières causes de mortalité dans le monde et en Algérie, et d'autre part parce qu'elle bénéficie depuis peu d'un Plan National 2015-2019, plan de lutte contre le cancer , structuré autour d'objectifs clairs, précis, ambitieux tout en étant réalistes, réalisables mais aussi évaluables.

La lutte contre le cancer implique une lutte scientifique permanente, un engagement fort et constant des pouvoirs publics et une participation active de la société civile (associations, médias….)

Toute l'équipe de LCP remercie les auteurs qui ont participé à la rédaction et à la naissance de la Revue, et particulièrement le président de la société algérienne d'oncologie médicale, le professeur Kamel Bouzid, qui en a été le coordinateur scientifique.

Bonne lecture à toutes et à tous, et nous attendons avec impatience vos remarques, vos critiques, vos idées et vos suggestions. ■



astellas
ONCOLOGY
Changing Tomorrow In Cancer Care

Editorial

LCP, votre nouveau partenaire

Le cancer, un défi majeur de santé

B. Merad-Boudia (LCP) 3

1 **Le plan national cancer 2015-2019**
Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade
M. Zitouni , JP Grangaud , F.Cherf- Bouzida 6

2 **Comprendre le cancer en 2016**
K. Bouzid 10

3 **Epidémiologie des cancers en Algérie**
H. Djedi 11

4 **Facteurs de risque des cancers**
W. Benbrahim 16

5 **Moyens et stratégies thérapeutiques des cancers**
M. Oukkal, K. Bouzid 20

6 **Chirurgie carcinologique du tube digestif**
F. Merad-Boudia 23

7 **Radiothérapie des cancers**
M.Bouzid Bouanem , F. Mekki 32

8 **Principes de la chimiothérapie antitumorale**
H. Mahfouf,DJ Boughandjour,
Z.Korichi , M. Belmadi 35

9 **Thérapies ciblées**
S.Belhadef , N.Bacha , M.Beninal,
A.Recioui, H.Mahfouf 41

10 **Hormonothérapie des cancers**
M. Rebaine 47

11 **Immunothérapie des cancers**
A.Mekarnia , M.Oukkal 50

12 **Prevention, dépistage du cancer**
Z.B. Belahrech , K. Bouzid 53

13 **Cancer de la prostate**
M.Bouzid Bouanem , F. Mekki 57

14 **Cancer de la vessie**
A.Bounedjar 61

15 **Sarcomes des tissus mous**
S.Khelifi Touhami , A.Bensalem 66

16 **Cancers de l'enfant et de l'adolescent**
F.Gachi ,C.Louni , M.Mahchouche ,K.Bouzid 70

17 **Cancer du sein**
S.Sami , A.Ladjeroud , K.Bouzid 75

Culture 87
- Ibn Rushd le Médecin, de Mahmoud Aroua
- A cœur ouvert, de K.Merad-Boudia
- Si Belcourt m'était conté, de M. Djennas

Hommages 88
- Docteur Benouda Benzerdjeb, premier médecin chahid (1921 - 1956)
- Docteur Ameur Soltane (1950 - 2013)
- Docteur Ferhat Rabah (1958-2015)

Annuaire 89
- Associations d'aide aux personnes atteintes de cancer
- Centres anticancéreux
- Services d'oncologie médicale

Agenda (Congrès Cancérologie 2016) 90

Table des annonceurs

MSD 2
ASTELLAS 4
LIFE INDUSTRY 39
ARIMIDEX (ASTRAZANECA) 81
FASLODEX (ASTRAZENECA) 86
ASTRAZENECA 92

CANCEROLOGIE (II)

Parution : Avril 2017

Sommaire provisoire

Cancers professionnels
Cancer du poumon
Cancer colorectal
Cancer de la thyroide
Cancer gastrique
Cancer du rein
Tumeurs neuroendocriniennes
Mélanome cutané malin
Génétique et cancer
Psychologie et cancer
Actualités cancer 2017...



M.Zitouni,(zitouni.m@gmail.com) Chirurgien, Coordonnateur National Plan National Cancer 2015-2019
J.-P.Grangaud, Pédiatre, Président de la Commission de Suivi et Evaluation
F.Cherf-Bouzida, Médecin en chef Santé Publique, Institut National de Santé Publique

RESUME

Le « Plan National cancer 2015-2019 » a été dicté par la charge de cette maladie ayant une incidence régulièrement croissante depuis une vingtaine d'années avec des conséquences délétères multiformes sur le plan individuel, familial et collectif.
Ordonné par son Excellence le Président de la République, ce Plan est l'expression d'un nouvel élan stratégique visant à faciliter le parcours du patient dans un continuum de soins et de réduire la mortalité et la morbidité.
Le vif intérêt suscité aussi bien chez les professionnels que chez les patients à travers leurs représentations associatives s'est traduit par une mobilisation sans précédent sur le terrain.
Ce Plan a été construit selon un cadre logique prenant en compte les énormes atouts des forces très appréciables et aussi des faiblesses de notre système de santé.
Il comprend huit axes stratégiques avec 19 objectifs arrêtés dans un cadre consensuel par un collectif d'experts Algériens. Ces axes ont été jugés «ambitieux mais réalisables» par des instances internationales (OMS. AIEA).
Les deux axes prioritaires sont la prévention et le dépistage, seuls investissements rentables aussi bien sur le Plan médical que social et économique. La lutte contre le tabagisme, principal facteur favorisant de nombreux cancers est bien engagée par l'Algérie et doit être renforcée. Le dépistage précoce est focalisé, parmi d'autres organes (colorectum…) sur le cancer du sein qui est en expansion dramatique. Un programme organisé et intégré de dépistage du cancer du sein par mammographie doit être mis en œuvre assez rapidement.
Les trois axes suivants tendent d'une part à l'amélioration du diagnostic par le renforcement des services d'anatocytomopathologie et l'initiation de ceux de biologie moléculaire et d'autre part à la redynamisation du traitement par l'extension de l'interdisciplinarité et enfin à l'organisation des soins de suivi en s'appuyant sur une réorganisation des cellules d'orientation et d'accueil des patients cancéreux.
Les trois derniers axes de nature transversale concernent le renforcement de trois domaines : le système d'information et la communication sur les cancers, la formation et la recherche, les capacités de financement couplées à une optimisation et rationalisation des ressources.
La mise en œuvre de ce Plan va être menée sous la contrainte des défis qu'il s'est imposés. Elle sera supervisée par un Comité National de Pilotage et de Suivi initié par le Conseil des Ministres du 24 mai 2015. L'évaluation régulière des résultats attendus permettra d'identifier ses forces et ses faiblesses dont l'analyse ouvrira des perspectives à de nouveaux défis qui seront pris en compte par les futurs Plans Cancer.

Année	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2013	2014	2015
Nombre de cas de cancer /an	27775	35309	37945	40622	41729	44433	48000	50000	53000

Tableau 1 : évolution estimée du nombre de nouveaux cas de cancer en Algérie, source MSPRH

INTRODUCTION : UN PLAN DICTE PAR LA CHARGE DU CANCER

L'Algérie compte aujourd'hui environ 50000 nouveaux cas de cancer par an .Le nombre de ces cas a pratiquement doublé depuis vingt ans. (Tab 1)
Cette progression constante du phénomène cancer s'explique par le caractère particulièrement accéléré des différentes transitions démographique, épidémiologique, socio – économique et industrielle et enfin culturelle avec de profondes mutations des styles de vie et des modes de comportement des citoyens sur le plan individuel et collectif.
Les cinq cancers les plus fréquents concernent les organes suivants: le sein en augmentation fulgurante, le poumon ; la prostate, le colo-rectum (atteintes de plus en plus fréquente) et la thyroïde. Les hémopathies malignes et les cancers pédiatriques représentent des catégories particulières en raison du jeune âge des patients.
L'âge moyen de survenue des cancers est de 54 ans, soit prés de dix ans plus jeune que dans les pays développés. Une spécificité négative des cancers en Algérie est leur caractère de découverte tardif et le stade avancé du diagnostic (70 % des cas), ce qui hypothèque gravement le pronostic. De plus, des dysfonctionnements fréquents surviennent lors du parcours du patient allant du diagnostic, du traitement, de l'orientation et de l'accompagnement, et aussi du soutien social et psychologique du malade.
L'élaboration d'un plan de lutte contre le cancer se justifie par la charge de plus en plus importante de cette maladie, en chiffres, en souffrances pour les patients, en déséquilibres socio-familiaux et notamment aussi de son poids financier. Pourtant, les nombreuses actions et programmes ayant entrainé la consommation d'énormes ressources n'ont pas donné les résultats attendus.
Les tendances actuelles relatives au cancer, au niveau mondial et les recommandations les plus autorisées (OMS, CIRC) font ressortir la nécessité d'élaborer des « Plans cancer » pour opposer une stratégie efficace au phénomène de croissance actuelle et continue de ce fléau.
Apres avoir déclaré, le cancer problème majeur de santé publique, puis érigé la lutte contre le cancer en chantier présidentiel, Monsieur le Président de la République, a demandé l'élaboration d'un Plan Algérien de lutte contre le Cancer pour la période 2015-2019.
L'ambition d'un tel Plan est de faciliter tout le parcours du patient dans un continuum depuis son accueil, le diagnostic, les soins de suivi et l'amélioration constante de sa qualité de vie et la préservation de sa dignité.

DESCRIPTION DU PLAN : UN PLAN PORTE PAR UNE MOBILISATION SOLIDAIRE

La réflexion en vue de l'élaboration de ce Plan, a traduit le vif intérêt de la part des professionnels, du mouvement associatif et des patients. Les thèmes qui ont été les plus mobilisateurs sont incontestablement:
- L'approche centrée sur le malade et la constitution des réseaux de soins.
- L'importance de l'approche préventive
- L'identification de la nécessité d'une participation intersectorielle et interdisciplinaire.
- La promotion de la formation et de la recherche dans tous les domaines.

Construction selon un cadre logique

Dans un premier temps, des groupes de travail ont procédé pendant plusieurs mois à un état des lieux ; celui-ci portait sur le contexte général du système de santé et su l'organisation spécifique de la prise en charge du cancer ; cette préoccupation s'est traduite par la production de deux rapports en juin et en octobre 2013.
La construction proprement dite du « Plan National Cancer 2015-2019 » a été menée par un Comité de suivi, composé de sept groupes d'experts, qui s'est largement inspiré des propositions et recommandations contenues dans les deux précédents rapports et en plus, de la lettre de mission de Monsieur le Premier Ministre de février 2013. Le Comité s'est réuni huit fois ; il a suivi une démarche proche des besoins des malades et est resté fidèle au consensus exprimé par les professionnels de santé. Un séminaire atelier tenu du 13 au 15 octobre 2014 a validé l'objectif principal du Plan qui est : « la réduction de la mortalité et de la morbidité par cancer et l'amélioration de la qualité de vie des malades pendant et après le traitement ».
Les huit axes stratégiques du Plan avec ses 19 objectifs, ses 60 actions et ses 239 mesures, qui ont été hiérarchisés selon un ordre prioritaire avec, pour chaque axe une cible principale ou « focus ».

Les axes stratégiques : un contenu ambitieux mais réaliste

Une analyse détaillée de ces huit axes stratégiques permet de constater que la rédaction de ces derniers était focalisée sur la nécessité de tenir compte des réalités auxquelles était confronté notre pays et de proposer une démarche qui a été jugée par les observateurs de l'AIEA/OMS «ambitieuse mais réalisable»1.

Axe stratégique 1

Améliorer la prévention contre les facteurs de risque

Focus : lutte contre le tabac

L'Organisation Mondiale de le Santé(OMS) identifie plusieurs facteurs de risque (Tabagisme, sédentarité, facteurs diététiques, obésité et surpoids, consommation d'alcool, infections, pollution environnementale, cancérogènes professionnels, exposition aux rayonnements) (2).
Le rôle du tabagisme dans la genèse de nombreux cancers a été largement démontré depuis l'étude princeps de Hill et Doll (3).
De tous les facteurs de risque communs aux Maladies Non Transmissibles (MNT), le tabagisme est le plus important et dans le Plan, il a été retenu comme cible principale.
La prévention est incontestablement la stratégie à long terme la plus rentable pour lutter contre ce fléau. C'est aussi celui qui peut être évitable d'où l'intérêt d'agir de manière conséquente et continue pour réduire sa prévalence et préserver la santé de la population.
En Algérie, la consommation de tabac a triplé ces trois dernières décennies et la tendance est au maintien de cette évolution. Un «Plan Stratégique National Multisectoriel de Lutte Intégrée contre les facteurs de risque des MNT2014-2018» a été élaboré. Il comprend les principales mesures contre le tabagisme et les autres facteurs de risque et devrait représenter la feuille de route de cette lutte pour les cinq prochaines années (4).
De plus, d'autres études et notamment celle de l'Université de Stony Brook de New York se basant sur le taux de divisions et de mutations cellulaires dans différents tissus ont conclu que les facteurs environnementaux ou professionnels sont à l'origine de 70 à 90% des cancers, le restant étant du aux facteurs génétiques internes (5).
Nous devons donc investir beaucoup plus dans les politiques et programmes de prévention et de promotion de la santé et responsabiliser tous les acteurs concernés à commencer par le médecin généraliste aussi bien public que privé et tous les professionnels de santé. Un tel investissement ne doit pas se limiter aux professions de santé mais doit également concerner tous les secteurs de la société impliqués dans la lutte contre le cancer.

Axe stratégique 2

Améliorer le dépistage de certains cancers

Focus : Dépistage du cancer du sein

Savoir reconnaitre les signes d'alerte éventuels du cancer et agir rapidement conduit à un diagnostic précoce. Une telle stratégie peut avoir un impact considérable sur cette maladie. C'est pourquoi, le rôle du médecin généraliste public et privé doit être mis au centre du processus de prévention primaire et secondaire.
Le focus de cet axe concerne le dépistage du cancer du sein en raison de l'augmentation inquiétante de son incidence (Prés de la moitié des cancers chez la femme et du tiers pour les deux sexes) et de l'impact positif d'un dépistage bien organisé. Actuellement, de nombreux spécialistes s'accordent à reconnaitre l'intérêt du dépistage organisé basé sur la mammographie à condition qu'elle soit réalisée selon des normes précises et il permet de diminuer d'au moins 30% la mortalité de ces cancers, autorisant jusqu'à 90% de guérison.
Une réflexion sur l'organisation structurée du dépistage de ce cancer, associée à une meilleure rentabilisation des ressources matérielles et humaines existantes s'impose dans le cadre de l'urgence.
Le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus déjà existant nécessite lui aussi, une redynamisation .Le dépistage du cancer colorectal doit être mis en place.

Axe stratégique 3

Améliorer le diagnostic du cancer

Focus : Anatomo Cyto Pathologie

«L'Anatomo Cyto Pathologie(ACP) constitue une spécialité déterminante dans le parcours du patient cancéreux, seule capable de poser un diagnostic de certitude du cancer ». 6
En effet, l'ACP est le seul examen clé et incontournable pour le diagnostic de certitude et de suivi des cancers.
Cette spécialité devra être redynamisée en l'organisant en réseaux, en renforçant ses qualifications humaines et en augmentant ses ressources budgétaires.
Doivent aussi être modernisés les laboratoires de Biologie Moléculaire et de Génétique de même que les plateaux techniques de l'Imagerie Médicale qui connait de grands bouleversements.

Axe stratégique 4

Redynamiser le traitement

Focus : Interdisciplinarité

L'Interdisciplinarité représente de l'avis unanime des experts le seul mode efficace et efficient dans la prise de décision diagnostique et thérapeutique. Il est urgent qu'elle soit institutionnalisée dans notre pays, non seulement sur le plan réglementaire mais aussi et surtout sur le plan comportemental de la part des professionnels.
Le problème de la radiothérapie mérite une attention particulière, vu les retards accumulés depuis une dizaine d'années. L'amélioration progressive enregistrée récemment grâce à l'ouverture de nouveaux centres dans les secteurs publics et privés devra être poursuivie et amplifiée pour permettre à cette discipline de rentrer dans un cadre de normalité pour les patients.
La chimiothérapie est un domaine en profonde mutation avec,

Axe stratégique 5

Organiser l'orientation, l'accompagnement et le suivi du patient

Focus : Les cellules d'accueil et d'orientation des patients cancéreux

Ces cellules ont pour mission d'assurer le soutien psychologique des patients et de leurs familles et de réduire les obstacles à l'accès aux centres de diagnostic et de traitement du cancer.
Leur rôle entre dans un cadre intégré d'une équipe multidisciplinaire. Créées par la circulaire N° 4 du 03 novembre 2010, elles devraient être organisées notamment par la désignation d'un médecin généraliste coordonnateur en cancérologie.
Dans ce cadre, le rôle des associations d'aide aux malades cancéreux est important, en maintenant le lien entre les malades, leur entourage et le milieu soignant ainsi que d'autres segments de la société.

Axe stratégique 6

Développer le système d'Information et la Communication sur les cancers

Focus : Les registres des cancers

Cet axe vise à développer le Système d'Information Sanitaire et de Communication sur le cancer. Dans ce domaine, les registres du cancer sont des instruments centraux de la surveillance épidémiologique des cancers dans toutes les dimensions. Il est reconnu par les instances internationales que l'Algérie dispose de registres performants, sources de données fiables .Pour renforcer leurs performances ; il s'agit maintenant d'améliorer la coordination et l'extension de ces registres à travers le territoire national.

Axe stratégique 7

Renforcer la Formation et la Recherche sur les cancers

Focus : Initiation aux nouveaux métiers et la recherche translationnelle

La notion de nouveaux métiers est particulièrement importante en cancérologie, domaine dans lequel des progrès continus dans la prise en charge des patients rendent rapidement obsolètes les anciens savoirs, savoirs faire et savoirs être.
De ce point de vue, il faut bien reconnaitre qu'il existe un risque constant de décalage entre la réalité des métiers prenant en charge les malades atteints de cancer et le contenu des systèmes de formation.
La Cancérologie comme d'autres disciplines ne peut être pratiquée que dans la mesure où de nouvelles compétences imposées par le progrès constant du développement de la science sont introduites grâce à la formation et à la recherche.
A ce niveau, la dimension intersectorielle est capitale et incontournable. En effet, l'implication des secteurs de l'Enseignement Supérieur et de la Formation Professionnelle pour une réforme de la formation, et de celles des Finances et de la Fonction Publique, pour la définition des futurs statuts des nouveaux métiers et pour leur reconnaissance et leur valorisation professionnelle, est indispensable.
La recherche médicale, particulièrement en cancérologie, est encore considérée comme le parent pauvre. Ce domaine en pleine expansion et en constante mutation devrait connaitre au niveau des secteurs de la Santé et de l'Université un développement plus significatif, aussi bien dans un cadre opérationnel que transrationnel.

Axe stratégique 8

Renforcer les capacités de financement de la prise en charge des cancers

Focus : optimiser et rationnaliser les ressources

Les chiffres des dépenses en santé sont en progression constante, bien que relativement insuffisants au regard des besoins et notamment ceux qui seront induits par les nouvelles demandes de soins. L'analyse de la répartition des ressources financières allouées aux domaines de la prévention, de l'information sanitaire, de la formation, de la recherche, de l'organisation des soins et des soins palliatifs sont jusqu'à présent subsidiaires par rapport aux ressources allouées aux domaines diagnostiques et thérapeutiques.
Il s'agira donc de budgétiser de manière plus efficiente les programmes de la prévention, de la formation et de la recherche.
Deux experts séparés et indépendants ont estimé que le financement du « Plan National Cancer 2015-2019 » s'élèverait à environ trois cents Milliards de DA.

MISE EN ŒUVRE ET CONTRAINTES : UNE MISE EN ŒUVRE DU PLAN A L'EPREUVE DES DEFIS QU'IL S'EST IMPOSES

Le 24 mai 2015, le Conseil des Ministres présidé par son Excellence le Chef de l'Etat a adopté dans sa totalité le « Plan National Cancer 2015-2019 ».Il a décidé que la mise en œuvre de ce Plan sera supervisée par un Comité de Pilotage et de Suivi. Ce Comité a été créé par arrêté ministériel N° 66 du 05 mai 2015 ; il compte deux commissions l'une de mise en œuvre et l'autre de suivi et d'évaluation.
Traçant une première stratégie globale, ce Plan ne représente en fait qu'un jalon dans le long processus de lutte contre le cancer. Son évaluation régulière permettra d'identifier ses forces et ses faiblesses dont l'analyse, ouvrira des perspectives à de nouveaux défis qui seront pris en considération par les futurs Plans cancer.
A l'instar de ce qui se s'est passé dans plusieurs pays , la mise en œuvre des objectifs du Plan ne pourra être abordée de manière pertinente qu'après avoir mis en place des procédures élaborées de manière précise et dotées d'indicateurs pour garantir l'adhésion des professionnels et leur appropriation de cette démarche. Il est donc important de veiller à l'information de tous ces professionnels, à leur formation et à la valorisation des statuts d'exercice des différentes catégories impliquées dans la mise en œuvre de ce Plan.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES : LES DEFIS DU FUTUR ET LE PARI DE LA REUSSITE AU SERVICE DU PATIENT

En conclusion, le défi constitué par l'élaboration et l'implémentation du « Plan National Cancer 2015-2019 » a été relevé avec énergie par les acteurs du terrain .De plus, son institutionnalisation par le Gouvernement a été un acquis très important dans la mesure où celle-ci constitue un témoignage fort de l'engagement politique. Il s'agit maintenant pour toutes les personnes impliquées dans la mise en œuvre, le suivi et l'évaluation du « Plan National Cancer 2015-2019 » de répondre aux conditions contraignantes exigées pour la réussite des objectifs fixés.
Pour ce faire, des démarches s'imposent telles que :
- Mettre en place des instruments de coordination fiables.
- Renforcer et multiplier les échanges sur le terrain.
- Elaborer progressivement des procédures précises et des indicateurs de résultats et de performance.
- Evaluer de manière continue et objective toutes les actions et apporter les ajustements subséquents.

Il y'à quelques mois le Professeur A.Helali écrivait : « Il faut entreprendre des actions qui doivent être toujours évaluées et corrigées au besoin .C'est en avançant que l'on corrige sa démarche, car le parfait théorique a une limite : c'est la probabilité d'application ».
Nous sommes conscients du fait que la mise en œuvre de ce Plan constitue un réel défi, mais nous sommes également conscients du fait que les nombreux praticiens Algériens qui ont acquis une expertise reconnue dans le domaine de la lutte contre les Maladies Transmissibles sont tous disposés à relever le défi de la lutte contre les Maladies Non Transmissibles en général et contre le cancer en particulier .■

BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport AIEA/OMS, mission imPACT Algérie du 22 au 26 février 2015.
2. Déclaration de haut niveau des Nations Unies sur la prévention et la maitrise des MNT septembre 2011.
3. A.Bradford. Hill et Richard .Doll , Smoking and carcinoma of the lung British Medical Journal 1950 sep 30 ;2(4682) :739-748.
4. Décret exécutif du Comité Multisectoriel de Prévention et de lutte intégrée contre les facteurs de risque des MNT.
5. Sung Hu, Scott Powwers, Wei Zhu, Yusuf A.Hannun, Nature 17 décembre 2015
6. Plan National Cancer 2015-2019 octobre 2014 Page 65
7. Pr Abdelkader.Helali analyse de la problématique cancer et apport du Centre National de Pharmacovigilance et de Materiovigilance (CNPM) Pharmacologue clinicien, Expert en évaluation des médicaments à l'OMS.

Séance Solennelle, Paris le 21 janvier 2016,
Académie Française de chirurgie
En présence du Président, de son Exellence l'Ambassadeur d'Algérie en France et du Secrétaire Général



De gauche à droite: Mr le professeur Georges MANTION (Président de l'Académie Française de Chirurgie), Mr le professeur Messaoud ZITOUNI (membre élu à l'Académie Française de Chirurgie), SEM l'Ambassadeur d'Algérie en France, Amar BENDJAMA.

Comprendre le Cancer en 2016

K. Bouzid (kamelbouziddz@yahoo.fr)
Service d'oncologie médicale, CPMC Alger

Les connaissances sur le cancer, limitées au milieu du XX°siècle à la notion de prolifération anarchique de cellules malignes avec ses corollaires, envahissement ganglionnaire, dissémination métastatique et décès, ont servi au développement de la chirurgie carcinologique (voir article pages 23 à 31) curatrice dans les stades précoces de la maladie et qui à vu son rôle affiné depuis grâce aux nouvelles techniques chirurgicales et leurs associations avec les thérapeutiques locales curatrice (radiothérapie, curiethérapie) et systémiques.

L'évolution qualitative et exponentielle de la radiothérapie (voir article pages 32 à 34) par les nouvelles techniques d'imagerie y compris fonctionnelle, et de radio-physique à permis également ces dix dernières années de limiter les effets secondaires, immédiats et tardifs de cette technique.

Parallèlement l'évolution des traitements systémiques médicamenteux a bénéficié plus tardivement des connaissances de la cancérogénése, notamment les voies de signalisation et plus récemment le switch-on immunitaire.

Ainsi, après la chimiothérapie anticancéreuse, (voir article pages 41 à 45) introduite dans les années 1960-1970, optimisée ensuite par les critères de l'evidence based medecine en situation adjuvante, néo-adjuvante, ou non-curatrice, sont apparues à la fin des années 1990 les thérapies ciblées, encore en plein développement actuellement.

Ces thérapies ciblées ont révolutionné le pronostic de localisations cancéreuses réputées incurables et rapidement mortelles, notamment le mélanome malin métastatique, le cancer du rein métastatique, et plus récemment le cancer du poumon non à petites cellules.

Depuis 2010, est (ré)-apparu le concept d'immunothérapie. (voir article pages 50 à 52)
Ce concept introduit à la fin des années 1960 (corynebacterum parvum et BCG-thérapie) avait été abandonné faute de résultats reproductibles notamment dans les leucémies aigues. Il n'en était resté que la BCG-thérapie .validée à ce jour dans les tumeurs de vessie superficielles.

La découverte du switch-on immunitaire dont l'inhibition par anticorps monoclonaux, permet de renforcer le système immunitaire du patient et lui permet de détruire par ses propres défenses immunitaires, les cellules malignes, en fait un concept beaucoup plus satisfaisant que les thérapeutique médicamenteuses destructrices comme la chimiothérapie anticancéreuse. Ainsi sont validées à ce jour les antiCTLA4 et les antiPD1/antiPDL1 dans des pathologies cancéreuses réputées incurables. Le guide de ces traitements sera probablement basé sur des test diagnostiques (immunohistochimie et biologie moléculaire) encore à l'étude aujourd'hui.

L'espoir dans ces thérapeutiques est d'autant plus grand que les courbes de survie présentées depuis 2013, connaissent un plateau à partir de deux ans, pour les patients qui répondent.
Ce plateau correspond à une guérison ce qui était inespéré pour des maladies métastatiques.

Les médecins en charge des cancers en Algérie, devront s'aligner sur ces connaissances, qu'elles soient fondamentales où appliquées, afin qu'elles bénéficient à leurs patients, notamment à l'orée du Plan Cancer National 2015-2019. (voir article pages 6 à 9).■

Epidémiologie des Cancers en Algérie

H. Djedi (dejedi_hanene@yahoo.fr)
Service d'Oncologie Médicale, CAC Annaba

INTRODUCTION

Le cancer constitue une maladie à charge particulièrement lourde assimilée à un véritable fléau moderne de part son incidence , sa gravité , ses répercussions financières et surtout le nombre d'année de vies perdues dont elle est responsable.

Selon GLOBOCAN 2012 qui donne les estimations les plus récentes pour 28 types de cancers dans 184 pays et offre un aperçu complet du fardeau mondial du cancer, on estime à 14,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et à 8,2 millions le nombre de décès liés au cancer survenus en 2012, par rapport à 12,7 millions et 7,6 millions en 2008, respectivement. Les estimations de la prévalence pour 2012 montrent qu'on comptait 32,6 millions de personnes vivantes (âgées de plus de 15 ans) chez qui l'on avait diagnostiqué un cancer au cours des cinq années précédentes.

Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde sont ceux du poumon (avec 1,8 million de cas, soit 13,0 % du total), du sein (1,7 million de cas, ou 11,9% du total) et le cancer colorectal (1,4 million de cas, ou 9,7% du total). Les causes les plus fréquentes de décès par cancer étaient les cancers du poumon (1,6 million de décès, 19,4% du total), du foie (0,8 million de décès, 9,1% du total) et de l'estomac (0,7 million de décès, ou 8,8% du total).

Les projections fondées sur les estimations de GLOBOCAN 2012 anticipent une augmentation substantielle de 19,3 millions de nouveaux cas de cancer par an d'ici à 2025 en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale. Plus de la moitié de tous les cancers (56,8%) et des décès par cancer (64,9%) en 2012 ont été enregistrés dans les régions les moins développées du monde et ces proportions augmenteront encore d'ici à 2025.

En Algérie , le cancer est devenu ces dernières décennies un problème de santé publique majeur sous l'effet de la double transition épidémiologique et démographique . En effet, l'Algérie à l'instar des autres pays en voie de développement connaît des progrès énormes sur le plan socioéconomique qui ont eu comme conséquences l'augmentation de l'espérance de vie des Algériens et la diminution de la part des maladies transmissibles dans la mortalité laissant place aux maladies chroniques (non transmissibles) dans la structure des décès.

Registres du cancer en algerie

Les données épidémiologiques nationales disponibles sont obtenues essentiellement à partir des registres généraux régionaux de cancers appelés aussi registres de population , couvrant environ 30% de la population générale algérienne et dont les plus anciens sont ceux de Sétif (1987) d'Oran (1990) et d'Alger (1992).

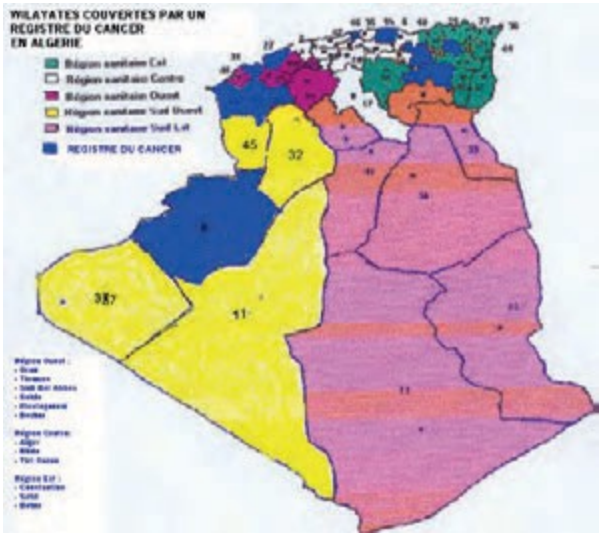


Fig 1: *Wilayates couvertes par les registres du cancer en Algérie*

Cependant ces registres du cancer, mis en place jusqu'à ce jour , n'assurent qu'une action d'épidémiologie descriptive pour la plupart d'entre eux, si l'on excepte l'expérience du registre du cancer de Sétif dont les responsables ont tenté d'évaluer la survie pour toutes les localisations cancéreuses aboutissant à des résultats qui sont très loin de la réalité mais qui reflétaient probablement l'efficience du système de prise en charge du cancer durant la période évaluée.

Afin de mieux exploiter les données de ces registres , le ministère de la santé a procédé à l'installation de coordinateurs dans toutes les wilayas du pays responsables de l'enregistrement prospectif des cas incidents et le transfert régulier de l'information à la centrale . Cette approche donnera probablement une meilleure évaluation de l'ampleur du problème et permettra de connaître l'incidence des différents cancers, de déceler les facteurs de risques, d'identifier les groupes à haut risque et de mieux connaître l'évolution des cancers avant d'engager des études d'épidémiologie causale .

DONNEES DISPONIBLES

Incidence / Prevalence

L'Algérie connait ces dernières décennies une explosion du nombre de cas incidents de cancers . Avec la mise en place des différents registres, nous avons pu avoir une estimation proche de la réalité sur l'incidence globale du cancer en Algérie et de son augmentation réelle et régulière : durant cette courte période de temps de moins de 20 ans, elle est passée de 80 nouveaux cas pour 100.000 habitants en 1990 à plus de 130 nouveaux cas pour 100.000

habitants en 2010 et elle est estimée actuellement à plus de 150 /105 habitants soit environ 50.000 cas par an .

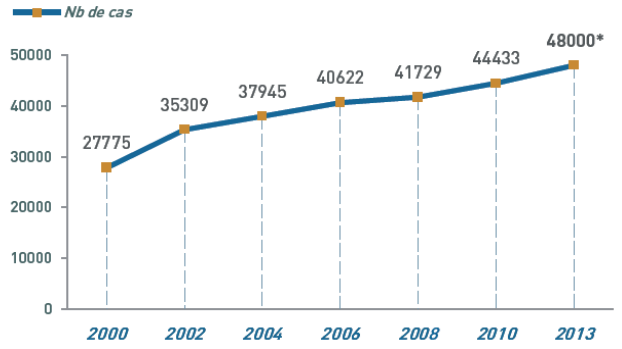


Fig 2: *Evolution estimée du nombre de cas de cancer (Plan national cancer 2015 - 2019)*

Même si nous nous rapprochons des taux enregistrés dans les pays d'Europe du Sud (198 nouveaux cas pour 100.000 à Athènes) , ces chiffres paraissent faibles comparés à ceux des pays occidentaux et peuvent être expliqué par :

*l'effectif de la population susceptible de développer cette maladie est moins important dans la pyramide des âges et ne constitue, en effet, qu'environ 10% de la population générale.

* Les modes de vie, l'environnement, notamment industriel, exposent beaucoup plus la population occidentale aux agents cancérigènes.

* La pratique du dépistage de 4 cancers qui augmente de façon très significative leur incidence.

L'enquête nationale réalisée en 2004 par l'Institut National de Santé Publique (INSP) sur l'incidence et la prévalence des cancers sur la base des 31 000 cas de cancers enregistrés en 2002 relevait que seul un 1/3 des cancers était diagnostiqué à un stade précoce, les 2/3 restants l'étant à des stades invasifs et métastatiques. Selon cette enquête , l'âge moyen pour tous les cancers est de 54.32 ans. Cet âge est bas comparé à l'âge médian des cancers dans les pays développés (62.3 ans en moyenne). L'ascension de la courbe d'incidence avec l'âge s'amorce tôt, avant 40 ans puis évolue de manière exponentielle jusqu'à la fin de la vie. Dés l'âge de 60 ans, les taux d'incidences enregistrés s'alignent sur ceux enregistrés dans les pays développés, particulièrement ceux d'Europe du Sud. Ceci se vérifie autant pour les hommes que pour les femmes.

Selon le dernier registre de tumeurs d'Alger de 2012 , l'incidence annuelle brute est estimée à 134.8 nouveaux cas pour 100.000 hommes et 178.1 nouveaux cas pour 100.000 femmes (Sexe ratio =0.8) . L'incidence chez les hommes augmente significativement à partir de la tranche d'âge 55 ans et le taux d'incidence continu son ascension après 70 ans alors que chez la femme il y'a un étalement des incidences dont l'ascension commence dès la tranche d'âge 40-44 ans et amorce une diminution après 60 ans.

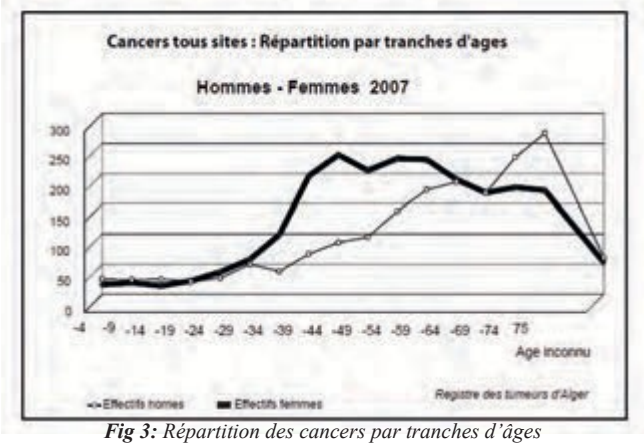


Fig 3: *Répartition des cancers par tranches d'âges (Registre des tumeurs Alger 2007)*

Dans le même sens , les données du registre des tumeurs de Sétif sur la durée allant de 2006 à 2008 montrent que les patients âgés de plus de 60 ans représentent la moitié des cas chez l'homme et seulement un tiers des cas chez les femmes.

Avec les nouvelles données démographiques algériennes (vieillissement progressive de la population , augmentation de l'espérance de vie) , il faut s'attendre dans un futur proche à ce que les personnes âgées soient concernées en priorité par le cancer et l'analyse objective de leurs espérance de vie montre que cette dernière est loin d'être négligeable et ne cesse de s'accroître.

Les données disponibles confirment non seulement la prédominance du cancer du sein chez la femme , mais aussi une augmentation réelle de son incidence cette dernière décennie : elle est passée de 14.5 nouveaux cas pour 100.000 en 1993 à 70.2 en 2012.

De plus , les facteurs de risque classiques du cancer du sein de l'occidentale ne sont pas validés en Algérie : la grande majorité des patientes qui développent un cancer du sein n'ont pas de facteur de risque actuellement connu et plus d'une patiente sur deux est en activité génitale au moment du diagnostic.

	Algérie	**Mexique**	**USA / Europe**
Age moyen	46,5 ans	51 ans	63 ans
< 50 ans	67 %	45,5%	
40 - 49 ans	31%	29,5	
30 -39 ans	28,5%	14%	

Tableau 1: *Age moyen de survenu du cancer du sein*

Cette évolution épidémique constitue un problème de santé prioritaire d'abord pour un diagnostic précoce et des soins curatifs et ensuite pour établir une politique nationale de dépistage ciblé.

Le cancer du col utérin avec environ 15% des cancers féminins représente la 4ème localisation chez la femme algérienne. Son incidence augmente à partir de l'âge de 30 ans . Il est considéré comme une maladie sexuellement transmissible . Il existe une relation étroite entre l'infection à Papilloma Human Virus , les néoplasies intra-épithéliales et les cancers invasifs . Sur la base des données disponibles il se trouve que l'odds Ratio soit égal à 635 , donc supérieur à celui du tabagisme dans le cancer bronchique et celui du virus de l'hépatie B dans l'hépatocarcinome . 93 % des prélèvements histologiques des cancers du col utérin analysés contiennent l'ADN de l'HPV . Les sérotypes cancérogènes incriminés sont surtout l'HPV 16 et l'HPV 18 .

	Cas		**Controle**	
	N	**%**	**N**	**%**
Multiple infection				
Non	**150**	**86.8**	**11**	**61.1**
Oui	**17**	**10.2**	**7**	**38.9**
Type d'HPV :				
HPV 16	**104**	**62.3**	**9**	**50.0**
HPV 18	**26**	**15.6**	**1**	**5.6**
HPV 16 et HPV 18	**1**	**0.6**	**2**	**11.1**
HPV 16 associé	**16**	**9.6**	**1**	**5.6**
HPV 18 associé	**8**	**4.8**	**1**	**5.6**
Autres types	**12**	**7.2**	**4**	**22.2**

Tableau 2: *Prévalence des sous-types d'HPV en Algérie (Pr A.BENDIB)*

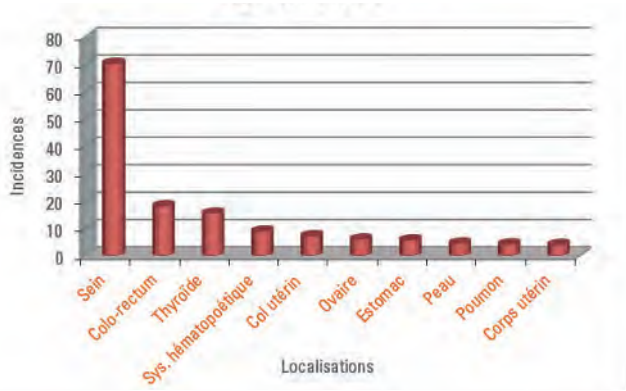


Fig 4: *Localisations prévalentes chez les femmes*

Chez l'homme, les cancers liés au tabac représentés essentiellement par le cancer bronchique , le carcinome urothélial de la vessie et le carcinome épidermoide du larynx sont prépondérants et connaissent une progression redoutable notamment chez l'adulte jeune. Ils constituent à eux seuls environ 40% des cancers de l'homme.

Le cancer du poumon à lui seul représente environ 15% des cancers masculins. Trente pour cent des fumeurs développent une néoplasie bronchique.

L'élévation de l'incidence des cancers de la prostate se confirme. Il est, aujourd'hui, le 3ème cancer chez l'homme.

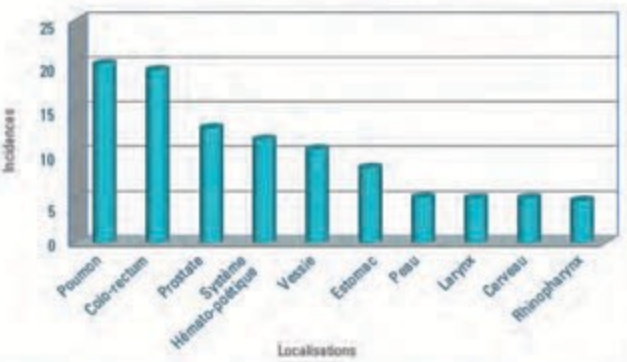


Fig 5: *Localisations les plus prévalentes chez les hommes*

Les nouvelles données pour ces dernières années dont il faudra surveiller l'évolution de près sont :

- La progression importante des cancers colorectaux dans les deux sexes. Ils sont les deuxièmes cancers masculins et féminins. Un constat pour le cancer du rectum qui survient de plus en plus chez le sujet jeune de moins de 40 ans avec fréquemment une composante colloïde muqueuse , cette dernière étant de mauvais pronostic. En 2015 le CCR est devenu le 1er cancer de l'omme et le 3ème cancer chez la femme
- La progression incessante du cancer de la thyroïde chez les femmes , troisième cancer féminin depuis plusieurs années dont l'incidence est passée de 9.1 pour 100.000 femmes en 2011 à 15.6 pour 100.000 femmes en 2012.
- Le cancer du poumon, rare chez la femme fait son apparition parmi les dix cancers les plus fréquents avec une incidence de 4.3 nouveaux cas pour 100.000 femmes. Il est probable qu'il signe une progression du tabagisme féminin.
- L'adénocarcinome de la vésicule biliaire : toutes les enquêtes effectuées en Algérie mettent en évidence une prédominance féminine (8 femmes pour un homme) et une relation étroite avec la lithiase vésiculaire , suggérant ainsi un substrat étiologique hormono-nutritionnel.
- Les cancers de l'enfant représentent qui environ 3 % de l'ensemble des tumeurs : 3,6 % chez les garçons et 2,6 % chez les filles .Par ailleurs, de plus en plus d'enfants et d'adolescents sont touchés par le cancer. L'incidence du cancer augmente, tous les ans, de 1% chez les enfants et de 1,5% chez les adolescents.

Les formes de cancer les plus fréquentes chez l'enfant sont celles du système hématopoïétique, des ganglions lymphatiques, de l'encéphale, de l'os et du rein. Ils constituent 59,4% de tous les cancers de l'enfant de sexe masculin et 58,3% de tous les cancers de l'enfant de sexe féminin. Les 42,5 % des cancers de l'enfant se développent entre 10 et 14 ans.

Mortalite

Selon les données de l'INSP sur les causes médicales de décès en Algérie (années 2007-2008), les tumeurs viennent en deuxième position (8 %) après les maladies cardiovasculaires (20 % du total des décès) avant les traumatismes (6 %) et les maladies de l'appareil respiratoire (5,5 %) .

La distribution des causes de décès varie selon le sexe et l'âge des sujets : pour le sexe masculin, entre 25 et 64 ans, les maladies cardiovasculaires sont prépondérantes devant les causes externes et les tumeurs ; chez les femmes, les tumeurs constituent les premières causes de décès entre 25 et 64 ans avant les maladies cardiovasculaires. Après 64 ans, les maladies cardiovasculaires représentent les causes de décès les plus fréquentes chez les hommes comme chez les femmes suivies des tumeurs .

Pour l'analyse de la survie , le registre des cancers de Sétif est le seul registre africain à avoir participé à la première analyse mondiale de la survie à cinq ans des patients atteints de cancer, il s'agit de l'étude CONCORD-1 . L'étude a concerné 1,9 million d'adultes, âgés de 15–99 ans, porteurs d'une tumeur primitive du sein chez la femme, du colorectum et de la prostate au cours de la période 1990–1994 (Fig.8). Les résultats montrent pour la wilaya de Sétif des taux de survie à cinq ans bas, comparés aux autres pays. Cette survie basse était le reflet d'une déficience du système de santé, liée à une insuffisance de la prise en charge des malades due à une accessibilité difficile ou une absence aux soins dans cette wilaya . Les taux de survie à cinq ans de Sétif étaient les suivants : 24,0 % pour le cancer du colorectum chez le sexe masculin ; 23,0 % pour le cancer du colorectum chez le sexe féminin ; 39,0 % pour le cancer du sein et 22 % pour le cancer de la prostate.

Pourquoi y a-t-il eu augmentation de l'incidence ?

Augmentation de l'espérance de vie des Algériens (Fig. 6)

Épousant la courbe de vieillissement de la population, le risque de développer un cancer augmente aussi avec l'âge ainsi que le nombre de pathologies chroniques concomitantes.

L'augmentation du niveau de vie des Algériens ainsi que les progrès réalisés dans le domaine médical et thérapeutique, ont contribué à une baisse de la mortalité et un allongement de l'espérance de vie des Algériens .

Entre 1960-2006, le changement enregistré sur l'espérance de vie entre la première et la dernière année (une période de 46 ans) est de 52%. En 2012 et selon un communiqué du ministère de la santé, cette dernière est passée à 76 ans avec une réduction des écarts hommes/Femmes : 75,5ans chez les hommes et 76,5 ans chez les femmes.

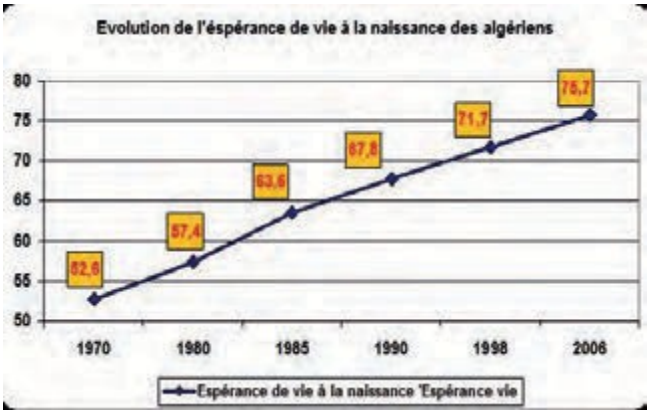


Fig 6: *Gain de 25 ans en espérance de vie en l'espace de 40 ans*

Selon les résultats du dernier recensement de la population algérienne , le taux de croissance annuelle est en baisse à 1,72%, en recul par rapport aux décennies précédentes: ce taux était de 2,15% pour la période de 1987-1998, de 3,06% pour la période de 1977-1987 et de 3,21% pour la période de 1966-1977. La taille des familles s'est également réduite; elle était de 5,9 personnes contre 6,6 personnes en 1998.

En 2005, la part des 60 ans et plus représentait 7,1% et était de l'ordre de 10% en 2015 ,ce qui a pour corollaire un vieillissement progressif des algériens mettant bientôt l'Algérie au rang des pays développés en la matière.

	1966	%	1977	%	1987	%	1998	%	2004	%
0-24	7533709	63,7	10725812	66,8	14813895	64,7	16936784	54,5	17054210	52,7
25-64	3742471	31,7	4695235	29,2	7160902	31,3	12841634	41,3	13657608	42,2
65 et +	545499	4,6	638986	4,0	903829	4,0	1298573	4,2	1650564	5,1
tot	11821679	100,0	16060033	100,0	22878626	100,0	31076991	100,0	32364000	100,0

Nb : pour année 2004,données Etat-Civil

Tableau 3 : *Structure de la population algérienne par tranches d'âge, selon les quatre Recensements (Effectif en milliers)*

Le tabagisme

La consommation annuelle est estimée à 25,000 ton soit environ 1600 cigarette/habitant/an. Chaque année le taux du tabagisme augmente d'environ 5% : il a pratiquement triplé entre 1978 (7,7%) et 1980 (20,6%). Cette habitude toxique ne concerne pas que les hommes puisque le nombre de femmes fumeuses augmente aussi. Sur les 29.982 personnes interviewées en 2002 , 42% des hommes fumaient contre et 2% des femmes.

Selon l'enquête TAHINA , 11.22 % des personnes enquêtées consomment du tabac avec fumée avec une prédominance masculine. Cette consommation est quotidienne dans 94.81% des cas, identique dans le tell et les hautes plaines et moindre dans la région du sud.

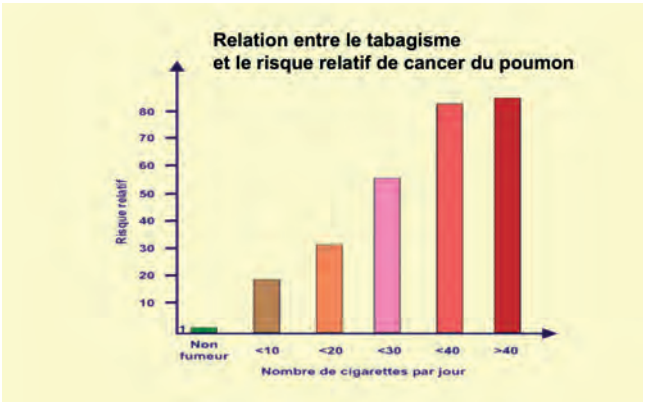
L'âge moyen de début de consommation est de 19.13 ans avec une quantité moyenne de 14.77 cigarettes/jour.

Dans le passé 13.01 % des sujets enquêtés ont fumé quotidiennement mais ils ne sont plus fumeurs actuellement avec un âge moyen au sevrage de 36.32 ans.

Dans 9.48% des cas, les sujets enquêtés consomment du tabac sans fumée avec une prédominance masculine et dans 95.85% des cas cette consommation est quotidienne. Elle est plus fréquente en milieu rural, dans les hautes plaines et le sud.

3.77% des personnes qui ne consomment pas actuellement du tabac sans fumée, l'ont consommé dans le passé.

La proportion de consommation mixte (tabac avec et sans fumée) est de 2.69%. Elle est plus fréquente chez l'homme, en milieu rural et dans le Tell



Transformation de l'environnement

Pollution, radiations ionisantes , UV…etc

Nutrition

Utilisation des pesticides, consommation de produits de conserve et de colorants alimentaires, consommation mode Fastfood , qualité de l'eau …etc

Les virus cancérogènes

En cancérologie , on incrimine essentiellement les virus suivants : Human Papiloma Virus (HPV) incriminé dans le col utérin et des voies ; L'Ebstein Barr virus (EBV) dans la cancérogenèse du carcinome du nasopharynx ; et enfin le virus de l'hépatite B ou C (HC(B)V) dans l'hépatocarcinome .

Cancers familiaux

Valable surtout pour le cancer du sein et les cancers colorectaux ou ils représentent entre 5 à 10% des cas (rôle de la génétique).

Amélioration et accessibilité (relative) aux moyens diagnostiques

La lutte anticancéreuse en Algérie débuta sous l'occupation française en 1924 par l'installation d'un comité provincial de la Ligue contre le cancer . C'est en 1928 qu'intervient la création du centre régional anticancéreux d'Alger, suivant de peu la réalisation des centres de France.

Entre les 2 guerres mondiales donc en 10 ans seulement 18 cas de cancers du sein ont été observés chez des femmes algériennes dans 4 services de chirurgie d'Alger ! Et ce n'est qu'en 1958 que le centre Pièrre & Marie CURIE a été créé à Alger . Actuellement la prise en charge des cancéreux s'organise dans plusieurs infrastructures avec des moyens spécifiques renforcés par l'ouverture de nouveaux centres anti-cancer , services et unités répartis à travers le territoire national et ou le place du secteur privé est de plus en plus importante.

LE PLAN NATIONAL CANCER 2015-2019

La décision des pouvoirs publics de mettre en place un "Plan National Cancer " pour la période 2015-2019 vise à rassembler et organiser, face à ce fléau qu'est le cancer, les moyens de lutte pour réduire à terme la morbidité et la mortalité de cette maladie. Une telle démarche n'a été envisageable qu'après avoir évalué précisément la qualité du niveau de réponse de notre système de santé.

Ce plan a donc , comme principal objectif la réduction de la mortalité des patients par cancer et l'amélioration de la démarche préventive contre les facteurs de risque et de la qualité de vie pendant et après le traitement, dans le cadre de la sauvegarde de la stricte équité dans l'accès aux soins pour tous les Algériens, comme l'a souligné à maintes reprises Monsieur le Président de la République.

Avec ses huit axes stratégiques , 19 objectifs , 60 actions et 239 mesures élaborés sur la base des deux rapports d'évaluation de juin et octobre 2013, enrichis et complétés par des groupes d'experts après de larges débats ,validés lors d'un séminaire du 13 au 15 octobre 2014 à l'INSP; ce plan a donc , comme principal objectif la réduction de la mortalité des patients par cancer et l'amélioration de la démarche préventive contre les facteurs de risque et de la qualité de vie pendant et après le traitement, dans le cadre de la sauvegarde de la stricte équité dans l'accès aux soins pour tous les Algériens. ■

CONCLUSION

L'épidémiologie est essentielle dans notre quête de l'étiologie du cancer . Il faut regretter que pendant longtemps elle a été en Algérie le parent pauvre de la santé et que nous étions obligés de nous servir des données occidentales, qui ne correspondent pas à nos particularités épidémiologiques.
Néanmoins , il est clair qu'il existe une augmentation croissante de l'incidence du cancer en Algérie avec un afflux de plus en plus important des malades aux services spécialisés générant une dépense économique considérable .

Ces données disponibles ont été à l'origine de la mise en place d'un plan national de lutte contre le cancer prenant en considération les spécificités algériennes dans tous ces aspects (facteurs de risque , structures , financement , formation ...) à l'instar de ce qui a été fait pour d'autres pathologies chroniques transmissibles.
Tous les cancers prévalents peuvent bénéficier de programmes de prévention primaire, de diagnostic précoce, ou même des deux. Il n'y a pas d'autre alternative pour diminuer l'incidence et la mortalité de ces pathologies.
L'épidémiologie évaluative, c'est-à-dire les résultats des actions de santé telles que l'interdiction de fumer dans les lieux publics , les campagnes de dépistage, les résultats du traitement, etc devraient orienter les décisions des autorités .. ■

BIBLIOGRAPHIE

1- http://globocan.iarc.fr
2- Atek M & al . Transition épidémiologique et système de santé en Algérie " Projet TAHINA". Le Fascicule de
la santé n°10 , Mars 2008.
3- L.Abid . Épidémiologie des cancers en Algérie : problématique des registres des cancers. J. Afr. Cancer (2009) 1:98-103.
4- Plan national cancer 2015-2019. Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade .
5- Enquête nationale sur le cancer 2005 .Institut national de santé publique .
6- Registres des tumeurs d'Alger . Institut national de santé publique . www.sante.dz
7- Registre du cancer D'ORAN . Résultats de 9 années d'enregistrement (1996-2004), Service d'épidémiologie et de médecine préventive .
8- M. Hamdi-Cherif · E. Bidoli · S. Birri · A. Mahnane · S. Laouamri · Z. Zaidi · H. Boukharouba · D. Cherka ·M. Rakeb · L. Kara · A. Ayat · S. Virdone · D. Serraino . Le cancer à Sétif, Algérie, 1986–2010 , J. Afr. Cancer (2014) 6:166-173.
9- M. Hamdi-Cherif . Enregistrement du cancer en Algérie : Contexte et évolution. Journées Francophones de Lutte Contre le Cancer pour les pays en voie développement, Montpellier 8-9 avril 2010.
10- 5ème Recensement général de la population et de l'habitat « RGPH » : année 2008. L'Office national des statistiques « ONS ».
11- A.Mihoubi . Effet des habitudes alimentaires sur les cancers du tube digestif au niveau de la wilaya de Batna Etude cas-témoins. Mémoire Pour l'Obtention du Diplôme de Magister option: Technologie Alimentaire et Nutrition 2009.
12- Causes médicales de décès en Algérie (2007-2008). http://www.sante.dz/insp/causes_deces2007_2008.pdf.
13- Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, et al (2008) Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). Lancet Oncol 9:730–56.

Facteurs de risque des cancers

W. Benbrahim (n.khemilet@gmail.com)
Service d'oncologie médicale, CAC Batna

INTRODUCTION

En 2012, 14 millions nouveaux cas de cancer et 8,2 millions de décès ont été enregistrés dans le monde (1), et selon l'OMS le nombre de nouveaux malades devrait augmenter d'environ 70% au cours des deux prochaines décennies. Chez l'homme, les 5 types de cancer les plus fréquents étaient le cancer du poumon, de la prostate, du côlon et du rectum, de l'estomac et du foie. Chez la femme, le cancer du sein était en première position suivi par les cancers colorectaux, le cancer du col de l'utérus et de l'estomac.
Les cancers sont des pathologies multifactorielles où plusieurs facteurs de risque sont incriminés. 40 % des cas de néoplasies et 35 % des décès par cancer sont liés à des facteurs de risque évitables (2,3). Bien que la prévention secondaire améliore considérablement le pronostic à travers un diagnostic précoce, la hausse de l'incidence des cancers indique le rôle pionnier de la prévention primaire qui constitue un axe primordial d'action et un enjeu privilégié.

FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS

On distingue deux types de facteurs de risque;
- Les facteurs intrinsèques : tels que l'âge, le sexe, et la prédisposition génétique (5-10%).
- Les facteurs extrinsèques : liés à l'environnement (professions, polluants…) et au mode de vie (tabac, alcool, obésité, activité physique, stress…), ces facteurs externes peuvent être de nature chimique (la fumée du tabac, l'alcool, l'amiante et certains aliments), physique (rayonnements ionisants, ultraviolet), ou biologique (virus, bactéries, parasites) **(Tableau 1)** (4).
Depuis les années 1970, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) évalue la cancérogénicité pour l'Homme de divers agents suspectés dans le cas des expositions professionnelles, environnementales ou liées aux habitudes individuelles ou culturelles. L'évaluation du risque repose sur des données épidémiologiques et expérimentales
Les agents sont classés en quatre groupes :
- Groupe1 : agents certainement cancérogènes pour l'homme avec des preuves convaincantes.
- Groupe 2A : agents possiblement cancérogènes pour l'homme.
- Groupe 2B : agents probablement cancérogènes pour l'homme.
- Groupe 3 : agents inclassables.
- Groupe 4 : agents probablement non cancérogènes pour l'homme.
Selon l'OMS, environ 30% des décès par cancer sont dus aux cinq principaux facteurs de risque comportementaux et alimentaires: le tabagisme, la consommation d'alcool, l'obésité, la faible consommation de fruits et légumes, et le manque d'activité physique (5).

L' âge

L'âge constitue le majeur facteur de risque car il représente le miroitement d'une part de la durée d'exposition aux facteurs de risque, et d'autre part du vieillissement cellulaire avec la réduction des capacités de réparation de l'ADN endommagé et de la mort cellulaire programmée favorisant l'émergence de la cellule cancéreuse (6).

Les facteurs génétiques

Le plus souvent il s'agit d'altérations génétiques somatiques. Seuls 5 à 10% des cancers humains sont familiaux, c'est à dire sont associés à une altération constitutionnelle
(germinale) d'un gène.

Le tabac

Le tabagisme représente la première cause évitable de cancer. Le lien entre tabac et le cancer a été évoqué dès les années 1930 (7) , et la première étude ayant mis en évidence un lien entre le tabac et le cancer du poumon a été publiée en 1950 (8).Une personne qui fume toute sa vie a une espérance de vie moins de dix ans par rapport au non fumeur (9,10).
En Algérie, le tabagisme est responsable de 70 % des cancers de la trachée, des bronches et du poumon, de 42% des cancers de la bouche et de l'oropharynx, de 42 % des cancers de l'œsophage, de 28 % des cancers de la vessie et de 22% des cancers du pancréas (11).
Selon l'enquête GSHS (Global school-based student health survey) réalisée en 2011, la prévalence du tabagisme actif en milieu scolaire chez les enfants entre 13-15 ans représente 9.2% avec des valeurs respectives de 18% chez les garçons et 1.4% chez les filles (12).
Selon l'enquête GATS 2010 (Global Adult Tobacco Survey), enquête sur le tabagisme chez les adultes, la consommation de tabac à fumer est de 15,3 % chez les 15 ans et plus, elle est de 27% chez les hommes et de 1,7 % chez les femmes, La consommation du tabac à chiquer est de 5,7 % chez les hommes.
La fumée du tabac comporte 4800 substances, dont plus de 60 sont cancérigènes (4) réparties en deux phases (13) :
- une phase gazeuse : le gaz carbonique (CO2), le mono-oxyde du carbone (CO), le cyanide d'hydrogène, et les composés organiques volatiles.
-une phase particulaire : qui comporte des produits cancérigènes (hydrocarbures poly aromatiques tels que le 3,4 benzopyrène, dérivés nitrés hétérocycliques, aldéhydes, nitrosamines..), des produits irritants (acroléines..), des métaux (nickel, cadmium..), des radicaux libres (quinones, époxydes, composés peroxydes..), et la nicotine.
Ces produits cancérigènes, sous l'action du système physiologique de détoxification des xénobiotiques, se transforment en métabolites intermédiaires réactifs qui peuvent former en combinaison avec l'ADN, des adduits à l'origine de mutations (13). Si ces métabolites intermédiaires réactifs ne fixent pas d'ADN, ils sont transformés en métabolites solubles éliminés par l'organisme (13).

Le tabac est responsable de 17 localisations cancéreuses ; 90 % des cancers du poumon, 50 à 70 % des cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche, larynx, pharynx, œsophage), 40 % des cancers de la vessie et 30 % des cancers du pancréas, des cancers des voies urinaires et du rein, du cancer du col de l'utérus, du cancer de l'estomac et de certaines leucémies (4).

L'alcool

L'alcool a été évoqué comme facteur de risque de cancer pour la première fois en 1910 par Lamy (14). Il représente la 2ème cause de mortalité évitable par cancer après le tabac. Dès1988, le CIRC a conclu que les boissons alcoolisées étaient cancérogènes pour l'Homme (groupe 1), il est responsable de 8 localisations cancéreuses ; la bouche, le pharynx, le larynx, l'œsophage, le côlon, le rectum, le sein, le foie.

En plus de l'effet carcinogène de l'acétaldéhyde, principal métabolite de l'alcool, la libération des radicaux libres est un facteur carcinogène. Egalement la consommation d'alcool induit des déficits nutritionnels, notamment en folates et autres vitamines, favorables à la cancérogénèse (15).

Dans certaines localisations, l'exposition directe à l'acétaldéhyde et/ou la modification de la perméabilité de la muqueuse par l'alcool favorisent l'absorption d'autres cancérogènes tels que le tabac. C'est le cas des cancers de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage (15), ce qui explique l'importance de l'augmentation du risque des cancers voies aéro-digestives qui est multiplié par 45 en cas de consommation de tabac et d'alcool.

Dans le cancer du sein, l'alcool augmente le risque via l'augmentation du taux des hormones stéroïdiennes (15).

L'alimentation

Le concept d'une relation entre le cancer et l'alimentation est très ancien. Son histoire remonte à la médecine grecque, latine et dans l'aphorisme chinois de Yan (dynastie de Song : 960-1280) « on doit manger et boire avec modération (pas trop, pas trop rapidement, des aliments pas de trop chauds et pas trop durs), maintenir un tempérament calme, manger une bonne nourriture : ainsi YeGe (cancer de l'œsophage) ne se développera pas » (16).

Actuellement, sont considérés comme facteurs de risque (17,18,19);

- La consommation de la viande rouge et les charcuteries pour les cancers colorectaux.

Récemment (26 octobre 2015), le CIRC a classé la consommation de la viande rouge comme probablement cancérogène pour l'homme (Groupe 2A), et la consommation de la viande transformée a été classée comme cancérogène pour l'homme (Groupe 1), les experts ont conclu que chaque portion de 50 grammes de viande transformée consommée quotidiennement accroît le risque de cancer colorectal de 18% (20).

- Les compléments alimentaires à base de bêta carotène à forte dose (> 20 mg/jour de bêta carotène), pour les cancers du poumon en particulier chez et les sujets exposés à l'amiante.

En revanche, sont considérés comme facteurs protecteurs (17,18,19); la consommation des fibres alimentaires pour les cancers colorectaux.

Les rayonnements

Les rayonnements ionisants

On distingue deux types de rayonnements ionisants ; rayonnement naturel (cosmique de l'espace ou tellurique de la croûte terrestre), et le rayonnement artificiel (radiographies médicales, essais d'armes nucléaires, installations nucléaires, etc.) (21).

Les examens médicaux et le gaz radon sont les sources d'expositions, artificielle et naturelle, les plus importantes (41 % et 34 % de l'exposition annuelle à la radioactivité) (21).

Les effets carcinogènes des rayonnements sont bien connus (22) et selon l'OMS, même à de faibles doses, l'exposition aux rayonnements accroît le risque de décès par leucémie chez les travailleurs du nucléaire (23). Les rayonnements sont à l'origine de plusieurs cancers ; poumon, thyroïde, sein, et autres **(Tableau 1)**.

Les rayonnements ultraviolets

L'exposition aux rayons ultraviolets, naturels (soleil) ou artificiels (cabines de bronzage UV qui sont classés comme cancérogène depuis 2009), est le principal facteur de risque environnemental des cancers de la peau. La première néoplasie cutanée développée sur des lésions de radiodermite dues aux rayons X a été décrite en 1902 (24).

Les infections

Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, les infections virales sont responsable de 20% des décès par cancer, notamment par le virus de l'hépatite B, C ou le papillomavirus humain (HPV) (5) par rapport à seulement 4 % dans les pays développés.

- Les papillomavirus humains (HPV) sont responsables des cancers du col de l'utérus, mais aussi des cancers de l'anus et du pénis, ainsi que de certains cancers de la cavité buccale.
- La bactérie Helicobacter pylori, en cause dans la majorité des cancers de l'estomac.
- Les virus des hépatites B et C, associés dans un cas sur trois à la survenue d'un cancer du foie **(Tableau 1)**.

L'exposition professionnelle

Les cancers d'origine professionnelle représentent 4% (2 à 8 %) de tous les cancers, mais l'évaluation du risque reste difficile car les sujets peuvent être exposés à d'autres facteurs de risques (surtout le tabac) qui peuvent agir en synergie avec certains facteurs professionnels cancérigènes (24).

Historiquement, le cancer du scrotum est le premier cancer professionnel, décrit en 1775 chez les ramoneurs suite à l'exposition aux suies et aux goudrons (25).

L'amiante, l'arsenic et ses composés, le benzène, le chrome, le chlorure de vinyle, les amines aromatiques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, le nickel, les poussières de bois ou de cuir, les aflatoxines, le formaldéhyde (formol), et les pesticides sont classés par le CIRC dans le groupe 1.

Parmi les professions qui exposent à ces produits ; la production de l'aluminium, du coke, l'industrie du caoutchou...

Le poumon est le site de cancer pour lequel les facteurs professionnels sont les plus nombreux (Tableau 1), 10 à 25% des cancers du poumon sont d'origine professionnelle (25).

L'obésité, l'activité physique

L'obésité augmente le risque de 7 cancers avec des preuves convaincantes : œsophage, endomètre, rein, foie, colorectal, pancréas, et le cancer du sein chez la femme post-ménopausée (17,19).

D'une part l'hyperinsulinisme, l'élévation de l'insuline-like growth factor (IGF-1), la diminution de l'adiponectinémie et l'hyperestradiolémie sont des facteurs susceptibles d'être mutagènes et antiapoptotiques (26). D'autre part, l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique qui est un autre facteur cancérogène (26).

En revanche, l'activité physique réduit le risque du cancer du colon selon des preuves convaincantes et pourrait réduire le risque du cancer du sein et de l'endomètre (17,19).

Autres facteurs de risque

La pollution atmosphérique

Depuis octobre 2013, la pollution de l'aire est classée par le CIRC comme cancérigène avéré pour le cancer du poumon chez l'homme (groupe 1). Les experts du CIRC ont également noté une association positive avec un risque accru de cancer de la vessie.

Les matières particulaires, une composante majeure de la pollution de l'air extérieur, ont été évaluées séparément et ont également été classées comme cancérogènes pour l'homme (Groupe 1) (27).

Certaines substances qui entrent dans la composition de l'air ont également fait l'objet d'une évaluation par le CIRC (28), comme par exemple :

-Les particules diesel, benzène, benzo[a]pyrène, 1,3 butadiène, formaldéhyde qui sont classées comme substances cancérogènes avérées (groupe 1).

- Le benz[a]anthracène, et l'acétaldéhyde qui sont classées comme substances cancérogènes possibles (groupe 2B).

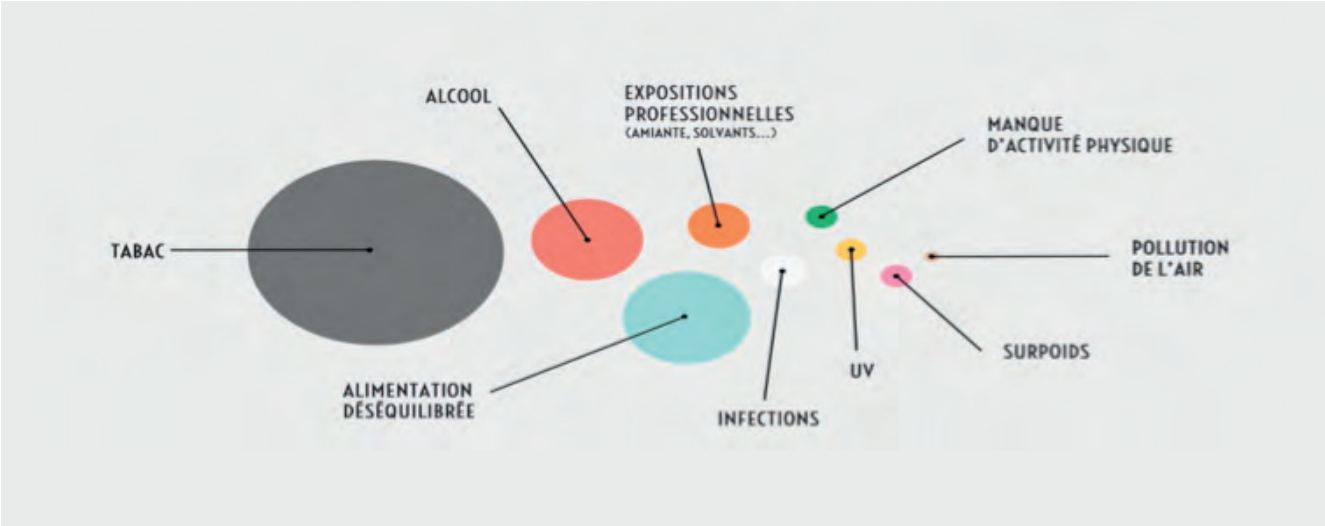


Figure 1 : *Le poids des facteurs de risque évitables des cancers, selon l'Institut national du cancer.*

Facteur de risque	Localisation des cancers (le facteur est classé groupe 1)	Localisation des cancers où (le facteur est classé groupe 2)
Tabac	Poumon, cavité buccale, pharynx, nasopharynx Œsophage, estomac, foie et voies biliaires, pancréas, fosses nasales et sinus de la face, larynx, ovaire, col, vessie, leucémie et lymphome	Sein
Alcool	Cavité buccale, Œsophage, foie et voie biliaire, Larynx, sein	pancréas
Rayonnements		
Rayonnements (X-gamma)	Poumon, glandes salivaires, thyroïde Œsophage, estomac, os, sein, vessie, leucémie et lymphome	Foie et voies biliaires Pancréas, prostate, thyroïde
Rayonnement solaire	mélanome	Lèvre, œil, SNC
Champs électromagnétiques de radiofréquences (y compris les téléphones sans fil)		SNC
Alimentation		
Viande rouge		Colorectaux, Prostate, pancréas
Viande transformée	colorectaux	
Poisson salé	nasopahrynx	estomac
Exposition professionnelle		
Amiante	larynx, poumon, mésothéliome (plèvre, péritoine)	pharynx
Amines aromatiques	vessie	
Poussière de bois, formaldéhyde	nasopharynx	
Arsenic	Poumon, vessie, peau	
Benzène	leucémie	
Silice cristalline, cadmium, nickel, béryllium , industrie de caoutchou, hydrocarbures aromatiques polycliques,	poumon	
la fumée d'échappement du moteur diesel,	poumon	
Métier de peintre	poumon, mésothéliome	
Infections		
Papilloma virus type 16	Amygdale, cavité buccale, langue, pharynx, anus	
Papilloma virus type 18		Cavité buccale, anus
Virus d'Epstein-Barr	nasopharynx	estomac
Hélicobacter pylori	estomac	

Tableau 1: *Principaux facteurs de risque classés par le CIRC et localisations de cancers dans lesquels ils sont impliqués (Monographies du CIRC).*

Les ondes électromagnétiques

La communication par téléphone mobile se fait par transmission d'ondes radio grâce à un réseau d'antennes fixes appelées stations de base. Les ondes de radiofréquence sont des champs électromagnétiques et, contrairement aux radiations ionisantes telles que les rayons X ou les rayons gamma, elles ne peuvent ni rompre les liaisons chimiques des molécules ni causer d'ionisation dans le corps humain (29). L'usage des téléphones mobiles est classé par le CIRC comme « peut être cancérigène pour l'homme » (29).

CONCLUSION

L'Algérie vit actuellement, à l'instar des pays en voie de développement une transition épidémique marquée par l'augmentation de l'incidence du cancer, en rapport, d'une part avec l'augmentation de l'espérance de vie, et d'autre part avec les modifications de l'environnement et du mode de vie.

Seulement 5 à 10 % des cancers sont d'origine héréditaire, et plus du tiers des cancers sont dus a des facteurs évitables .Devant cette réalité, la prévention primaire via la réduction de l'exposition aux facteurs carcinogènes établis reste le seul moyen efficace pour réduire le risque du cancer.■

REFERENCES

1. World Cancer Report 2014, IARC.

2. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. CIRC. 2007.

3. DM Parkin, L Boyd, and LC Walker. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. British Journal of Cancer (2011) 105, S77 – S81.

4. Prévention cancer. Institut National Du Cancer. Dossier de presse, juin 2015.

5. OMS. Cancer Aide-mémoire N°297. Février 2015.

6. C Lasset ,V Bonadona . Maladies du sein (2ème édition) ,2011 (chapitre2, pages 21-28). Epidémiologie du cancer du sein).

7. Vincent Mocquet, Jean Marc Egly, Nicholas Geacintov. Une cigarette, un aromatique… et un cancer. M/S n° 3, vol. 24, mars 2008.

8. R .Doll et AB. Hill . Smoking and Carcinoma of the Lung Preliminary Report. BMJ 1950 ; 2 : 739-48.

9. R.Doll ,R. Peto , J.Boreham ,I. Sutherland. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ, doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE (published 22 June 2004).

10. N. Wirth , A. Bohadana , A. Spinosa ,Y. MartinetLes pathologies respiratoires liées au tabagisme passif. . Revue française d'allergologie 49 (2009) 534–544.

11. République Algérienne Démocratique et PopulairePlan National cancer 2015-2019 Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade. Octobre 2014.

12. WHO, Global school-based student health survey 2011.

13. Y.Martinent, A.Bohadana. Le tabagisme.3ème Edition Masson Octobre 2004.

14. L.Lamy . Étude clinique et statistique de 134 cas de cancer de l'oesophage et du cardia. Arch Mal Appar Digest 1910 ; 4 : 451-475. .

15. Fiche repère « Alcool et cancers ». Direction santé publique, département prévention, Institut National du cancer, 2011.

16. E.Riboli . F.Decloître .C. Collet-Ribbing , 1996. Alimentation et cancer -Evaluation des données scientifiques.

17. Synthèse des niveaux de preuves scientifiques sur la relation entre l'alimentation, la nutrition, l'activité physique et le risque de cancer (WCRF, 2015). Cancer environnement.

18. Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données / Synthèse. Etat des lieux et des connaissances. Institut national du cancer. Juin 2015.

19. SUMMARY OF STRONG EVIDENCE ON DIET, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND PREVENTION OF CANCER. Septembre 2015. www.wcrf.org.

20. OMS. COMMUNIQUE DE PRESSE N° 240 26 octobre 2015 . Le programme des Monographies du CIRC évalue la consommation de la viande rouge et des produits carnés transformés.

21. Les rayonnements ionisants et le radon. TABLEAU DE BORD SANTÉ-ENVIRONNEMENT, RÉGION RHÔNE-ALPES 2007.

22. D. Bard et al. Rayonnements ionisants. Environnement et santé publique, fondements et pratiques 2003. .

23. Klervi Leuraud,B.David Richardson, et al . Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. Lancet Haematol 2015; 2: e276–81.

24. Pr Antoine THYSS. FACTEURS DE LA CANCEROGENESE. Site internet www.carabinsnicois.fr/phpbb/download/-file.php?id=4473.

25. A Massardier-Pilonchery et al. Cancers professionnels. EMC Pathologie professionnelle et de l'environnement. Volume 8 Janvier 2013.16-532-A-10. .

26. J.-L. Schlienger , F. Luca et al. Obésité et cancer. La Revue de médecine interne 30 (2009) 776–782.

27. Centre international de recherche sur le cancer. OMS. COMMUNIQUE DE PRESSE N° 221 17 octobre 2013.

28. La pollution de l'air. Cancer environnement .Centre Léon-Bérard octobre 2015.

29. Champs électromagnétiques et santé publique: téléphones portables . OMS .Aide-mémoire N°193. Octobre 2014. .

Moyens et stratégies thérapeutiques des cancers

M. Oukkal (mohammedoukkal@gmail.com), **K. Bouzid**
Clinique d'Oncologie Médicale Amine Zirout (COMAZ) – CHU Beni-Messous
Service d'Oncologie Médicale – EHS Centre Pierre et Marie CURIE

Résumé
Le traitement du cancer est en constante évolution et fait appel à plusieurs armes et moyens thérapeutiques. L'arme principale reste la chirurgie carcinologique, seul traitement à visée curative des cancers. Les autres moyens thérapeutiques (radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie et soins de support) sont indispensables en fonction du stade et de la localisation du cancer.
Les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du cancer, sont actuellement incontournables pour le choix de la meilleure stratégie adaptée a chaque patient.
Les innovations thérapeutiques de ces dernières années ont permis d'augmenter le taux de guérison des formes localisées et de chroniciser les formes avancées et métastatiques.

INTRODUCTION

L'objectif principal du traitement du cancer est de guérir le patient chaque fois que cela est possible en utilisant tous les moyens disponibles sinon l'objectif est d'augmenter la survie tout en préservant la qualité de vie des patients. Le traitement du cancer a connu ces dernières années des progrès considérables permettant de guérir un plus grand nombre de patients et de chroniciser la maladie chez d'autres.
Les progrès ont touché les différentes armes thérapeutiques que sont la chirurgie, la radiothérapie et le traitement médicamenteux du cancer.
La coordination entre les différents acteurs de la prise en charge du cancer a été rendue possible grâce a l'instauration des réunions de concertation multidisciplinaire (RCP) avec une stratégie centrée sur le malade comme l'a souligné le premier plan cancer Algérien 2014-2019 (1).
Dans cet article nous tenterons de faire un petit tour d'horizon des innovations thérapeutiques du cancer en insistant sur le rôle incontournable des RCP dans la prise en charge du cancer.

LA CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE

Principale arme thérapeutique contre le cancer, elle reste le traitement de choix du cancer et le seul traitement a visée curatrice.
La chirurgie carcinologique a connu des progrès indéniables en passant d'une chirurgie mutilante d'organe à une chirurgie de plus en plus conservatrice avec comme exemples la tumorectomie a la place de la mastectomie dans le cancer du sein localisé (2) et la technique de résection inter sphinctérienne à la place de l'amputation abdominopérinéale dans le cancer du bas rectum (3).
Le curage axillaire jadis systématique après chirurgie du cancer du sein. Actuellement la technique du ganglion sentinelle dans le cas de tumeurs de petite taille permet dans certains cas d'éviter de faire le curage axillaire pourvoyeur de complications dont le lymphoedème « gros bras » invalidant et responsable d'une mauvaise qualité de vie des patientes (4).
La chirurgie des métastases à visée curative est actuellement possible dans certains cas sélectionnés et discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire, c'est le cas par exemple des métastases hépatiques des cancers colorectaux dont la survie à 5 ans passe de moins de 5% a plus de 35% après résection curative des métastases (5).
La voie d'abord chirurgicale a également connu des progrès, beaucoup de cancers qui étaient classiquement traités par laparotomie peuvent être traites par célioscopie tout en respectant les règles de la chirurgie carcinologiques avec des résultats similaires aux résultats de la chirurgie classique et les avantages de la chirurgie celioscopique c'est le cas par exemple du cancer du colon.
La chirurgie assistée par le robot est une des dernières innovations technologiques de la chirurgie. Contrairement à la chirurgie coelioscopique classique, la chirurgie assistée par le robot assure une vision plus fine en 3 dimensions (3D) de la zone d'intervention permettant des traitements de précision avec moins de complications c'est le cas de la prostatectomie radicale pour cancer de la prostate localisé.

LA RADIOTHERAPIE

Technique de traitement locorégional des cancers développée au début du XXème siècle grâce aux travaux de Marie CURIE.
On distingue quatre techniques de radiothérapie : la radiothérapie externe, la curiethérapie, la radiothérapie métabolique et la radio chirurgie.
La radiothérapie externe est la plus connue et la plus utilisée. Les bombes au cobalt, qui utilisent une source radioactive γ ont pratiquement disparu dans les pays développés, au profit des accélérateurs linéaires d'électrons produisant des faisceaux de rayons X de haute énergie et des faisceaux d'électrons.
La radiothérapie a également connu beaucoup de progrès avec comme souci plus d'efficacité et mois d'effets secondaires.
La radiothérapie conventionnelle 2D (deux dimensions) est remplacée par la radiothérapie conformationnelle 3D. Cette technique permet de faire correspondre le plus précisément possible (de conformer) le volume sur lequel vont être dirigés les rayons, au volume de la tumeur. Elle utilise des images en 3D de la tumeur et des organes avoisinants obtenues par tomodensitométrie. Des logiciels permettent de simuler virtuellement, toujours en 3D, la forme des faisceaux d'irradiation et la distribution des doses. Cela permet de délivrer des doses efficaces de rayons en limitant l'exposition des tissus sains (6).
La radiothérapie conformationnelle est utilisée pour le traitement à visée curative des tumeurs de la prostate, du thorax, de l'abdomen, du pelvis, et de plus en plus pour les cancers ORL et du cerveau.
La radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT), cette technique permet de faire varier la forme du faisceau au cours de la même séance pour s'adapter de façon précise au volume à traiter (7).
La tomothérapie consiste à coupler un scanner et un accélérateur de

particules miniaturisé qui tourne autour du patient en « spirale », pendant que la table de radiologie se déplace longitudinalement.
La radiothérapie stéréotaxique ou radio chirurgie est une technique de haute précision basée sur l'utilisation de microfaisceaux convergents permettant d'irradier à haute dose de très petits volumes. Elle est surtout utilisée pour le traitement des tumeurs cérébrales.
Enfin, le cyberknife est une nouvelle technique de radio chirurgie assistée par un robot, elle permet de focaliser la dose d'irradiation sur la tumeur en minimisant l'impact sur les tissus sains avoisinants

LA CHIMIOTHERAPIE

La chimiothérapie est apparue au XXème siècle et plus précisément dans les années 1940 avec le gaz moutarde utilisé comme agent de guerre chimique durant la première guerre mondiale. Depuis, plusieurs drogues ont vu le jour dont la plus ancienne est le 5 fluorouracil en 1957.
La combinaison de plusieurs drogues synergiques (protocoles) a permis d'augmenter l'efficacité et de réduire les résistances permettant l'émergence de protocoles de plus en plus efficaces et de moins en moins toxiques.
Le mode d'administration des cytotoxiques a également évolué avec l'avènement des chambres implantables et l'utilisation des perfusions continues à la seringue électrique ou avec diffuseurs. Enfin, l'utilisation de la voie orale (Capeciatbine, temozolomide…) a permis une plus grande autonomie aux patients.
Enfin les associations de la chimiothérapie aux autres familles thérapeutiques ont permis d'augmenter leur efficacité.

HORMONOTHERAPIE

Arme importante dans les cancers hormono dépendants, en particulier le cancer du sein et de la prostate. Dans le cancer du sein l'hormonotherapie occupe une place et de plus en plus importante notamment dans le cadre de la désescalade thérapeutique que ce soit en situation adjuvante ou métastatique chez les patientes avec récepteurs hormonaux positifs.
Pendant longtemps le tamoxifene est resté le seul traitement hormonal du cancer du sein quelque soit l'âge de le patiente. Actuellement, en plus du tamoxifene nous disposons de nouvelles hormonotherapies, les inhibiteurs de l'aromatase (stéroïdiens et non stéroïdiens) utilisés chez les femmes ménopausées. Les anti aromatases ont montré leur supériorité en comparaison avec le tamoxifene dans plusieurs études de grande envergure (8).
Le fulvestrant, un anti estrogène pur en flacons de 250 mg pour injections intramusculaires a montré son efficacité après échec d'une première hormonothérapie.
L'association d'une antiaromtase (Exemestane) à un inhibiteur de la voie de signalisation mTOR (Everolimus) permet de lever les résistances à l'hormonothérapie après échec d'une antiaromatase (9).
L'enjeu actuel est de trouver la meilleure séquence d'hormonothérapie qui permettra la plus longue survie.
Pour la cancer de la prostate à côté des traitements classiques (anti androgènes et analogues de la LHRH) de nouvelles hormonothérapies (Acétate d'abiraterone et Enzalutamide) ont vu le jour ces dernières années et leur efficacité a été démontrée après échec de la chimiothérapie et avant chimiothérapie chez les patients avec cancer de la prostate résistant à la castration (10).

THÉRAPIES CIBLÉES

développées grâce a une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans l'initiation et le développement des pathologies cancéreuses.
Les thérapies ciblées sont des molécules dirigées contre des cibles présentes dans les cellules tumorales impliquées dans la prolifération cellulaire. On distingue deux types de thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux (mab) ou grosses molécules qui agissent sur des récepteurs situes a la périphérie de la cellule tumorale et les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) ou petites molécules (ib) qui agissent sur les voies de signalisation a l'intérieur de la cellule tumorale.
Parmi les anticorps monoclonaux les anti VEGF (Bevacizumab) indiqué dans plusieurs localisations cancéreuses (cancers colorectaux métastatiques, cancer du rein, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de l'ovaire…), les anti Her2 (Trastuzumab) indiqué dans les cancers du sein Her2 positif en situation adjuvante et métastatique et dans le cancer gastrique métastatique Her2 positif.
Les anti EGFR (cetuximab et panitumumab) indiqués dans les cancers colorectaux métastatiques RAS sauvage. Les anti corps monoclonaux sont utilises seuls ou le plus souvent associes a la chimiothérapie et ont montré dans la majorité des études un bénéfice significatif en terme de réponses objectives et de survie (11).
Les inhibiteurs de tyrosine kinases utilisées le plus souvent seuls ont montré également une efficacité parfois spectaculaire c'est le cas de l'Imatinib dans le traitement des tumeurs stromales (GIST) et de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Le Sorafenib dans le carcinome hépatocellulaire et le cancer du rein métastatique. Le sunitinib dans le cancer du rein métastatique, les tumeurs neuro endocrines (TNE) bien différenciées du pancréas et en 2eme ligne des GIST après échec de l'imatinib.

L'IMMUNOTHERAPIE

Nouvelle classe thérapeutique contre le cancer, qui consiste à restaurer le système immunitaire pour lui permettre de détruire les cellules tumorales. Véritable révolution dans le traitement des cancers, les molécules anti-PD1/PDL1 (Nivolumab) et anti CTLA4 (Ipilimumab) ont montré leur efficacité dans les mélanomes métastatiques réputés résistants aux différentes thérapeutiques (12).
Actuellement, beaucoup d'espoirs avec l'immunothérapie notamment dans les cancers du poumon, ORL, du rein et des ovaires.
La recherche de drivers permettant de prédire l'efficacité des traitements par immunothérapie comme l'expression a l'immunohistochimie de PD1 est l'un des challenges actuels de cette nouvelle classe thérapeutique.
Le problème actuel avec l'immunothérapie comme toute nouvelle classe thérapeutique est la difficulté d'accès à ces médicaments en raison de leur cout très élevé lié à la recherche.

LES SOINS DE SUPPORT

Les soins de support en oncologie sont définis comme l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements oncologiques ou onco-hématologiques spécifiques lorsqu'il y en a (13).
Reconnus comme partie intégrante de la prise en charge du patient cancéreux, les soins de support ont pour vocation d'aider les patients à surmonter leur cancer et les effets secondaires des différents traitements.
Ils comprennent la gestion de la douleur, la prise en charge des troubles alimentaires, des problèmes sociaux et des problèmes psychologiques éventuels, la kinésithérapie, les soins esthétiques et la prise en charge des effets secondaires des traitements spécifiques.
Le traitement de la douleur qui doit être une priorité dans le traitement de tout patient, en respectant les trois paliers de l'OMS.
Les biphosphonates et les anti Rank ligand (denosumab) recommandes pour la prévention des évènements osseux en cas de métastases osseuses (14).
Le traitement de l'anémie fait appel à plusieurs options thérapeutiques dont la transfusion sanguine, la recharge en fer et les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE). Les ASE (Erythropoïétine) ont permis l'amélioration de la qualité de vie des patients et la diminution de la nécessité de recourir aux transfusions sanguines.
Les facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) permettent de prévenir et de traiter le neutropénies. Ils permettent de réduire la durée et la profondeur des neutropénies, limitant ainsi le risque de complications notamment infectieuses.
La prise en charge psychologique des patient et de leur entourage

familial par des oncopsychologues qualifiés permet d'améliorer la qualité de vie des patients et une meilleure acceptation de leur maladie et des traitements : 1er objectif de l'axe 5 du plan national cancer 2015-2019 (1).

LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique doit être centrée sur le patient (plan cancer national 2015-2019) et faire appel a tous les moyens disponibles pour avant tout guérir dans les formes de cancers localisés ou peu évolués et sinon augmenter la survie en préservant la qualité de vie des patients.
Le traitement du cancer fait appel le plus souvent à plusieurs armes thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie et soins de support). Les indications thérapeutiques et la séquence thérapeutique doivent être adaptées à chaque cas après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

LES REUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE (RCP)

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de données scientifiques du moment. Elles constituent un élément essentiel de l'organisation des soins en cancérologie.
Le dossier de tout nouveau patient atteint de cancer doit bénéficier avec son accord d'un avis émis lors d'une RCP. Il en est de même lors de toute modification substantielle du traitement. Cet avis doit être communiqué au patient et classe dans son dossier
La RCP doit comporter au moins trois médecins de spécialités différentes (Exemple : gastroentérologue, oncologue médical, chirurgien, radiothérapeute, médecin généraliste, anatomopathologiste, radiologue, médecin nucléaire, etc. …), en présence du médecin référent du patient.
Le rythme des RCP doit être d'au moins une fois tous les quinze jours pour permettre des décisions dans des délais acceptables pour la prise en charge des patients.

CONCLUSION

La prise en charge du cancer est en constante évolution, avec des innovations permanentes et des couts de plus en plus élevés en rapport avec les couts de la recherche scientifique. Ce qui va nous imposer des choix en matière de stratégies. ■

REFERENCES

1. M. Zitouni et coll. Plan Cancer National 2014-2019.
2. Bernard Fischer et al. Twenty-year follow-up of randomized trial comparing total mastectomy, lympectomy and lympectomie plus irradiation for the treatment of inavasive breast cancer. October 17, 2002 N Engl J Med, Vol. 347, No. 16
3. Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, Teleky B, Wunderlich M. Intersphincteric resection for low rectal tumours. Br JSurg1994; 81: 1376-8.
4. David N Krag et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. Vol 11 N*10 October 2010.
5. Nordlinger B et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection based on 1568 patients. Cancer 1996 ; 77 : 1254-62.
6. J Hubert et al. Radiothérapie conformationelle. Progrès en Urologie (1999), 9, 544-551
7. Loren K Mell et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy Use in the U.S., 2004. Cancer 2005; 104:1296-303.
8. Thurlimann B et al. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005;353(26):2747-57.
9. José Baselga et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2012; 366:520-529
10. Charles J Rayan et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. The lancet oncology. Vol 16 N*2:152–160, February 2015.
11. H Hurwitz et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004 Jun 3;350(23):2335-42
12. F Stephen Hodi et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2010; 363:711-723
13. Krakowski I, Boureau F, Bugat R, et al. (2004) Coordination des soins de support pour les personnes atteintes de maladies graves: proposition d'organisation dans les établissements de soins publics et privés. Oncologie 6: 7-15
14. K Fizazi et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet Volume 377, No. 9768, p813–822, 5 March 2011.

Chirurgie carcinologique du tube digestif

F. Merad-Boudia
Service de Chirurgie, CHU Bab El Oued

INTRODUCTION

Dans la Revue Médico-pharmaceutique n° 58 – 2011, le « Dossier du praticien » a été entièrement consacré au « cancer et ses moyens thérapeutiques ». Tous les éléments d'une prise en charge moderne ont été identifiés nécessitant une implication à un niveau élevé du personnel médical dans un cadre pluridisciplinaire et une implication politique forte à travers ses représentations dans l'administration et la société civile. Depuis, l'état algérien s'est totalement engagé dans la prise en charge du cancer à travers le « plan cancer 2015 -2019 ». La communauté médicale elle aussi s'est organisé pour prendre en charge les malades dans un cadre multidisciplinaire qui se concrétise matériellement par des « réunions de concertation pluridisciplinaire» (RCP) dans les unités prenant en charge les pathologies cancéreuses qui est la pierre angulaire du «plan cancer».

Dans cet article nous aborderons l'aspect chirurgical du tube digestif de l'œsophage au rectum (organe creux) en excluant la prise en charge des organes pleins (foie, pancréas, rate) ainsi que la vésicule biliaire et la voie biliaire principal qui pourront faire l'objet d'une mise au point ultérieure.

La prise en charge du cancer digestif est avant tout chirurgicale. La chirurgie carcinologique à visée curative doit être de type R0 (absence de résidu microscopique) afin d'obtenir, à stade identique, une survie superposable à la survie rapportée dans la littérature. Le but principal de cet article est d'analyser la survie après chirurgie sous tous ses aspects : morbi-motalité opératoire immédiate, survie globale, survie sans récidive, récidve locale et métastase à distance. Associé à la chirurgie carcinologique à visée curative, la survie peut être amélioré grâce aux progrès de l'oncologie médicale et de la radiothérapie à travers des protocoles précis qui peuvent être administrés en néo adjuvant, en adjuvant ou en péri opératoire. Nous rapporterons également dans cet article, les protocoles et les référentiels communément admis avec un niveau de preuve élévé, organe par organe. Contrairement à la prise en charge des organes pleins et des voies biliaires, la chirurgie palliative pour les organes creux du tube digestif est de moins en moins proposée. En effet, la chirurgie palliative se limite actuellement aux stomies (alimentation ou de proche amont) et aux dérivations internes et à ce titre, cet aspect ne sera pas abordé.

CANCER DE L'OESOPHAGE

Dans la chirurgie carcinologique de l'œsophage, la résection R0 est de mise et elle consiste à obtenir des marges tumorales longitudinales supérieure et inférieure non infiltrées et des marges circonférentielles indemmes de tout envahissement néoplasique. De plus, en situation métastatique, la chirurgie de l'œsophage n'apporte aucun bénéfice **[courbe 1]**. Dans le bilan de la maladie, l'envahissement ganglionnaire cervical et cœliaque ne sont pas considérés en premier lieu métastatique à condition de les réséquer soit d'emblée soit après un traitement néoadjuvant.

Cet aspect est capital et il convient donc de réaliser un bilan d'extension de qualité et de bien sélectionner les malades à la chirurgie. On ne retrouve aucun bénéfice pour les tumeurs T4b. Dans ce contexte, la trachéoscopie est indispensable pour rechercher un envahissement trachéal ou une fistule oeso-trachéale. Le scanner aussi est déterminant pour l'évaluation du bilan local: un volume tumoral supérieure à 4cm en sus-carénaire, un contact aortique supérieur à 90°, la dysphonie par atteinte du nerf récurrent est également un facteur péjoratif. Les atteintes isolés de la plèvre et du péricarde (T4) ne sont pas des contre-indications opératoires.

La sélection doit se faire également sur des critères généraux. Il y a des critères de sélection absolus liés au malade: insuffisance respiratoire (PaO2=60mmHg – PaCO2 > 45 mmHg – VEMS < 1l) – cirrhose décompensée – insuffisance rénale sévère (créatinémie>1.25xN) – infarctus datant de moins de 6 mois ou cardiopathie évolutive – OMS 3-4. Dans l''évaluation du malade, certaines contre-indications restent relatives : âge>75 ans – perte de poids de plus de 15% du poids de base non récupéré après une renutrition efficace – cirrhose non décompensée sans traduction clinique ou biologique.

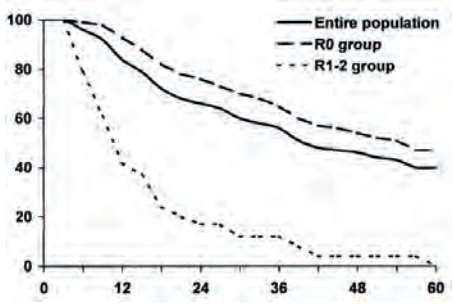
Au total, 2/3 des patients sont inopérables (40% pour des critères de non résécabilité – 30% pour des critères de non opérabilité). La chirurgie du cancer de l'œsophage qui est proposée uniquement à 20-30% des patients est décevante avec une survie globale à 5 ans de 25% et une morbimortalité élevée (mortalité : 10% - morbidité 30%) [Triboulet cancer avril 2003]. La survie à 5ans varie suivant le stade : Stade I (T1N0) : 84% - Stade II A (T2-T3N0): 49% - stade II B (T1-T2N1) : 27% - stade III (T3-T4N1) : 17%. La mortalité diminue à 5% dans les centres spécialisés et les complications sont dominées par les complications pulmonaires (33%) et les fistules anastomotiques (cou : 10 à 25% - thorax >10%).

La qualité du curage est un élément important avec la nécessité de retrouver au moins 23 ganglions sur 2 champs (abdominal et thoracique), associé à une médiastinectomie postérieure . le curage de 3 champs est réservé pour le cancer cervical et le dédilé cervico-thoracique.

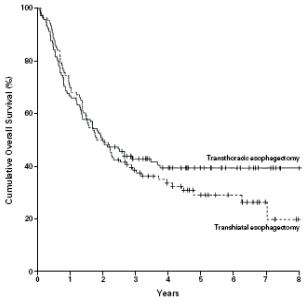
Plusieurs techniques opératoires sont recommandées.

- La voie transthoracique (OTT)
- La voie transhiatale pour les patients à haut risque opératoire (OTH)
- L'abord cervical complémentaire pour les tumeurs supra-carénaire **(Schéma 1)**

Courbe 1



Courbe 2



Dans tout les cas, l'organe de remplacement de prédilection est la gastroplastie – tubulée, vascularisée sur la gastro-épiploique droite. Cette technique permet : l'allongement de la plastie + la résection de la petite courbure et le curage coronaire **(schéma 2)**. Lorsque les conditions sont favorables, on peut utiliser un estomac entier sauf en cas d'adénocarcinome. L'utilisation du colon ou du jéjunum est réservé quand l'estomac n'est pas utilisable sachant que ce sont des interventions plus lourdes, avec plusieurs anastomoses et des résultats fonctionnels moins bons. L'OTT reste l'intervention de choix (Lewys Santy) avec une meilleure survie globale et une meilleure survie sans récidive [Hulscher N Engl J Med 2002] **[courbe 2]**. L'OTH nécessite systématiquement une anastomose cervicale qui occasionne souvent des fistules cervicales relativement bénignes avec une évolution favorable. L' OTT nécessite une anastomose cervicale que dans la chirurgie à 3 temps lorsque le pôle supérieur est au dessus de la crosse de l'aorte ou de l'azygos soit à 25 cm des arcades dentaires.

Dans la chirurgie à 2 temps, l'anastomose réalisée en intrathoracique est moins pourvoyeuse de déhiscence anastomotique mais elles sont beaucoup plus graves car elles occasionnent des médiatinites sévères. .

Les avantages reconnus de la chirurgie miniinvasive par laparoscopie, prend dans la chirurgie du cancer de l'œsophage toute son importance: réduction de la morbi-mortalité opératoire – diminution de la durée postopératoire – convalescence plus rapide et meilleure qualité de vie. On ne rapporte pas de différences sur les complications majeures entre la chirurgie par rapport à la laparotomie, mais les complications respiratoires et pulmonaires sont significativement inférieures. De plus, la chirurgie mininvasive permet de rechercher une contre indication intra-abdominale, la dissection de l'œsophage et du cardia ainsi que la confection du tube gastrique et la gastrolyse **(schéma 3)**. La chirurgie miniinvasive associée à la thoracoscopie, c'est-à-dire le tout coelioscopie n'est pas encore validée. On ne retrouve pas de diminution de la fréquence et de la gravité des complications respiratoires (exclusion pulmonaire prolongée, taux élevées de complications recurentielles gauches). La difficulté est encore plus grande sur les grosses lésions avec un risque accru de dissémination par manipulation tumorale.

Le traitement chirurgical est proposée dans les lésions superficielles (T1s ou T1N0) pour toutes les non-indications à la mucosectomie endoscopique : les lésions m3 (atteinte de la muscularis mucosae), les léions ulcérées supérieures à 2-3cm, les formes indifférenciées à l'histologie, les lésions multifocales et les échec de l'endoscopie.

Pour les tumeurs T1-T2 la chirurgie seule est indiquée sachant que l'on peut éventuellement proposée une radiochimiothérapie néoadjuvante. L'étude FFCD 9901 comparant les deux bras : chirurgie seule (n :97)versus radiochimiothérapie néodjuvant + chirurgie (n :98) donne une meilleure médiane de survie dans le groupe RCT + chirugie (24.8mois versus 22.1) mais avec une mortalité plus importante (7.1% vs 1.1%).

Pour les lésions T3 il faut nettement distinguer l'adénocarcinome et le cancer épidermoide. Pour l'adénocarcinome dans les lésions T3N1 auxquelles l'on peut rajouter les lésions T4 N0N1M0 la chirurgie est recommandée après radiochimiothérapie néoadjuvante ou chimiothérapie néodjuvante + chirurgie [the meta-analysis of chimiotherapy in oesophagus cancer – collaborative group – Thirion Group, ASCO 2008 - Sjoquist et al Lancet Oncol 2011]

Pour le carcinome épidermoide, les patients non répondeurs au traitement d'induction , la chirurgie est proposée si le statut R0 est possible [jouve J Clin Oncol 2008 – Mariette Lancet 2007 – Gardner BJS 2007].

Pour le carcinome épidermoide, la chirurgie est proposée pour les patients répondeurs mais avec un résidu tumoral [D'Journo EJCTS 2008]. Lorsque la réponse tumorale est complète, le chirurgie est proposée dans des centres experts dans le cadre de protocole thérapeutique [Pissen, Mariette annals of Surg 258 (5) 2013].

Dans les lésions du 1/3 supérieur, la radio chimiothérapie exclusive est la stratégie le plus souvent pastiquée. L'oeso-pharyngo-laryngectomie totale circulaire et une chirurgie lourde et mutilante qui néccessite un curage de 3 champs. Elle reste réservée à des patients « hyper-sélectionnés ».

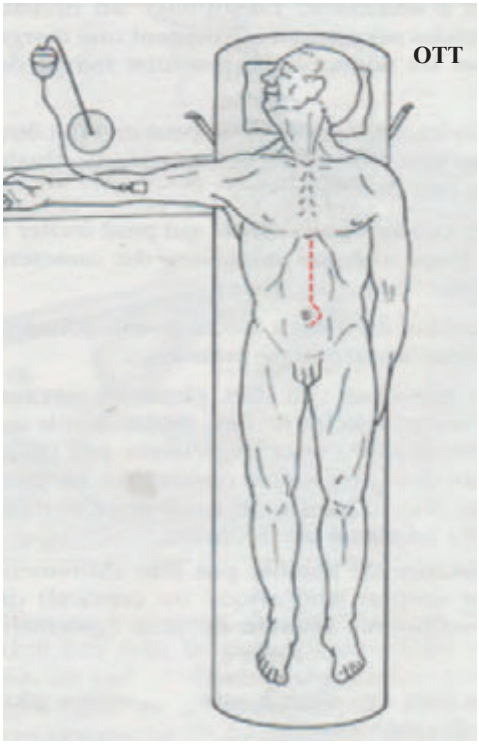
Dans la prise en charge du cancer de l'œsophage, il convient impérativement de discuter les patients exclusivement en RCP. Les critères de sélection liés aux malades et au statut de la maladie sont déterminants de manière à opérer que des malades qui pourront supporter une intervention lourde avec un objectif R0. L'intervention de référence est l'intervention de Lewis-santy (voie abdominale et thoracique droite avec anastomose oesogastrique intrathoracique). On proposera pour les patients « plus fragiles », la voie transhiatale. Les techniques de chirurgie mini invasive sont en développement. La prise en charge des patients doit se faire dans des centres spécialisé afin de diminuer la morbi-mortalité opératoire et améliorere la survie. Les complications postopératoires sont fréquentes et dominées par les complications respiratoires qui doivent être prévenue à toutes les étapes de la prise en charge du patient. La préparation préopératoire nécessite une bonne information du patient et préconiser une kinésithérapie et sevrage du tabac si il y a des facteurs de risques. Dans la période péri opératoire il faut une bonne collaboration avec la réanimation et utiliser une stratégie de ventilation protectrice (Peep – réduction des volumes courants), une restriction hydrique périopératoire et une anesthésie péridurale thoracique à visée antalgique. En postopératoire il faut une réhabilitation précoce qui nécessite impérativement une analgésie (péridurale thoracique) et le maintien de la physiothérapie respiratoire (kinésithéraoie).

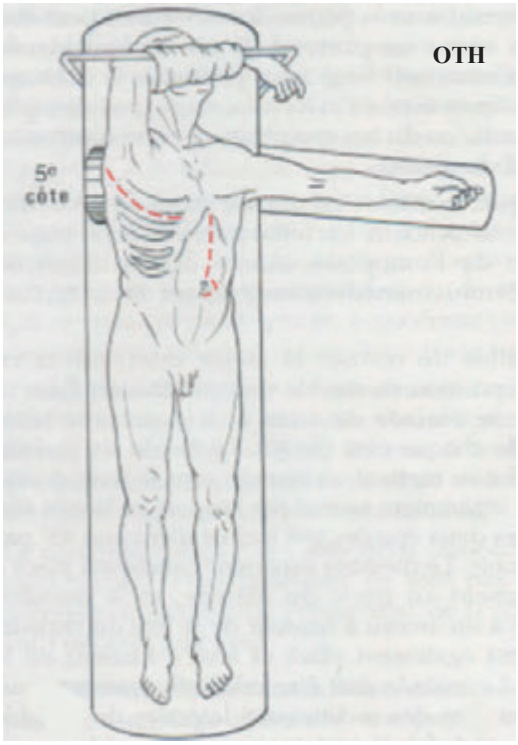
REGLES A RETENIR

- Importance de discuter les patients en RCP
- Importance de la sélection des patients:
  * le malade
  * la maladie

Pour n'opérer que des patients R0

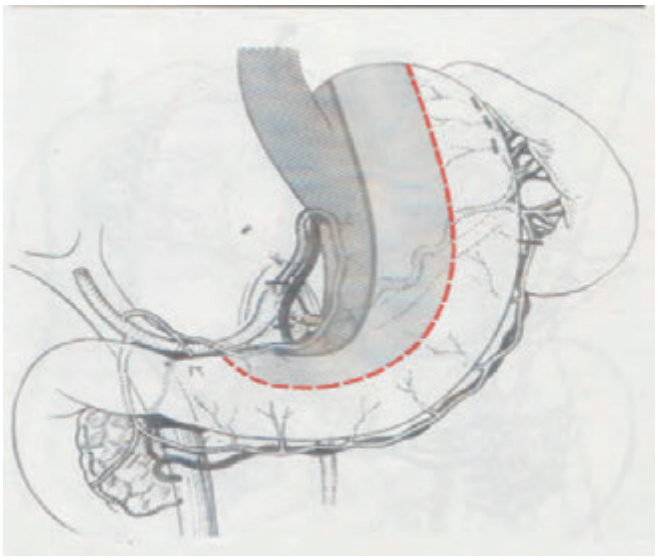
- L'intervention de référence est l'intervention de Lewis Santy : voie abdominale et thoracique droite avec anastomose oesogastrique intrathoracique
- Les patients « les plus fragiles » : voie trans hiatale
- Les techniques de chirurgie miniinvasive sont en développement
- Prise en charge des patients en centre spécialisé : diminution de la mortalité et de la morbidité post opératoire, augmentation de la survie
- Les complications post opératoires sont fréquentes dominées par les complications respiratoires qui doivent être prévenues

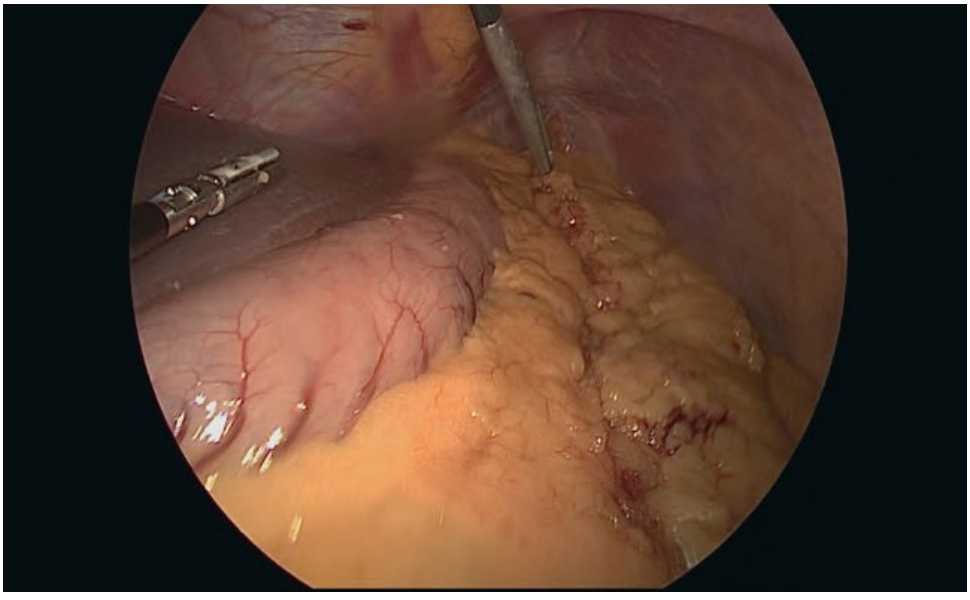




(schéma 1)

Gastrolyse **(schéma 2)**





Vue coelioscopique du tube gastrique **(schéma 3)**

CANCER DE L'ESTOMAC

Deux questions restent d'actualité dans le traitement chirurgical de l'estomac :

1- Faut –il faire une gastrectomie partielle ou une gastrectomie totale sachant que les impératifs carcinologique impose une limite inférieure en aval du pylore et une limite supérieure de 5cm de marge carcinologique.

2- Quel type de curage réaliser sachant que le cancer de l'estomac est particulièrement lymphophile ? **(schéma 4)**

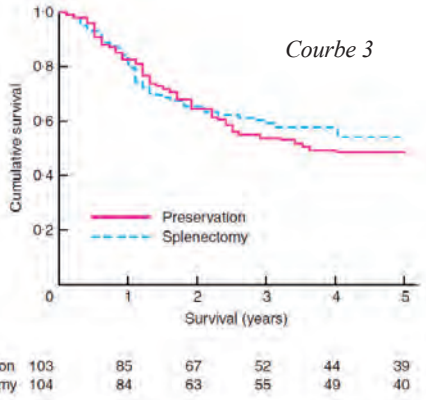
Il faut distinguer nettement le cancer de l'antre gastrique et du cancer du 1/3 moyen que l'on peut associer au 1/3 supérieur de l'estomac..

Pour le cancer de l'antre, la gastrectomie partielle répond largement aux impératifs carcinologiques (respect des 5 cm). La gastrectomie partielle apporte un avantage fonctionnel et nutritionnel au patient mais nécessite souvent la prise d'inhibiteur de la pompe à protons, une surveillance endoscopique avec un risque carcinogène du moignon à 10-15 ans. En revanche, la gastrectomie totale est proposée de principe dans la linite gastrique et le cancers de type adénocarcinome (ADK) indifférencié. De nombreux montages sont proposés après gastrectomie partielle mais il convient de choisir essentiellement entre un montage Billroth2 ou une anse en Y en fonction de la longueur de l'anse afférente **(schéma 5)**.

Le curage D2 a une morbidité acceptable car on ne réalise pas de spléno-pancréatectomie. Le curage D1 emporte les ganglions de 1 à 6 et le statu D2 est obtenu en rajoutant le curage du 1, 7-8-9 **(schéma 6)**. Le curage de 25 ganglions est nécessaire pour être en situation curative.

Pour le cancer du tiers moyen et supérieur on réalise le plus souvent une gastrectomie totale. Le statu D2 nécessite d'emporter les ganglions du groupe D1 (1 à 6) et associer le curage 7 à 11 qui nécessite la réalisation d'une splénopancréatectomie gauche [Hartgrink Journal of Clinical Oncology :Vol 12 – N°11 2004] **(schéma 6)**. Le gain sur la survie et les récidives reste actuellement admis mais le taux de morbimortalité significativement plus élevé lorsque l'on réalise une slpénopancréatectomie (25% vs 43% et 4% vs 10%) mérite toujours que l'on discute sa réalisation. Le curage 1,5 est un compromis interessant en réalisant le curage de l'artère splénique (groupe 11) ce qui permet d'éviter la pancréatectomie gauche et le curage du hile splénique ce qui permet d'éviter la splénectomie **(courbe 3)**

Courbe 3



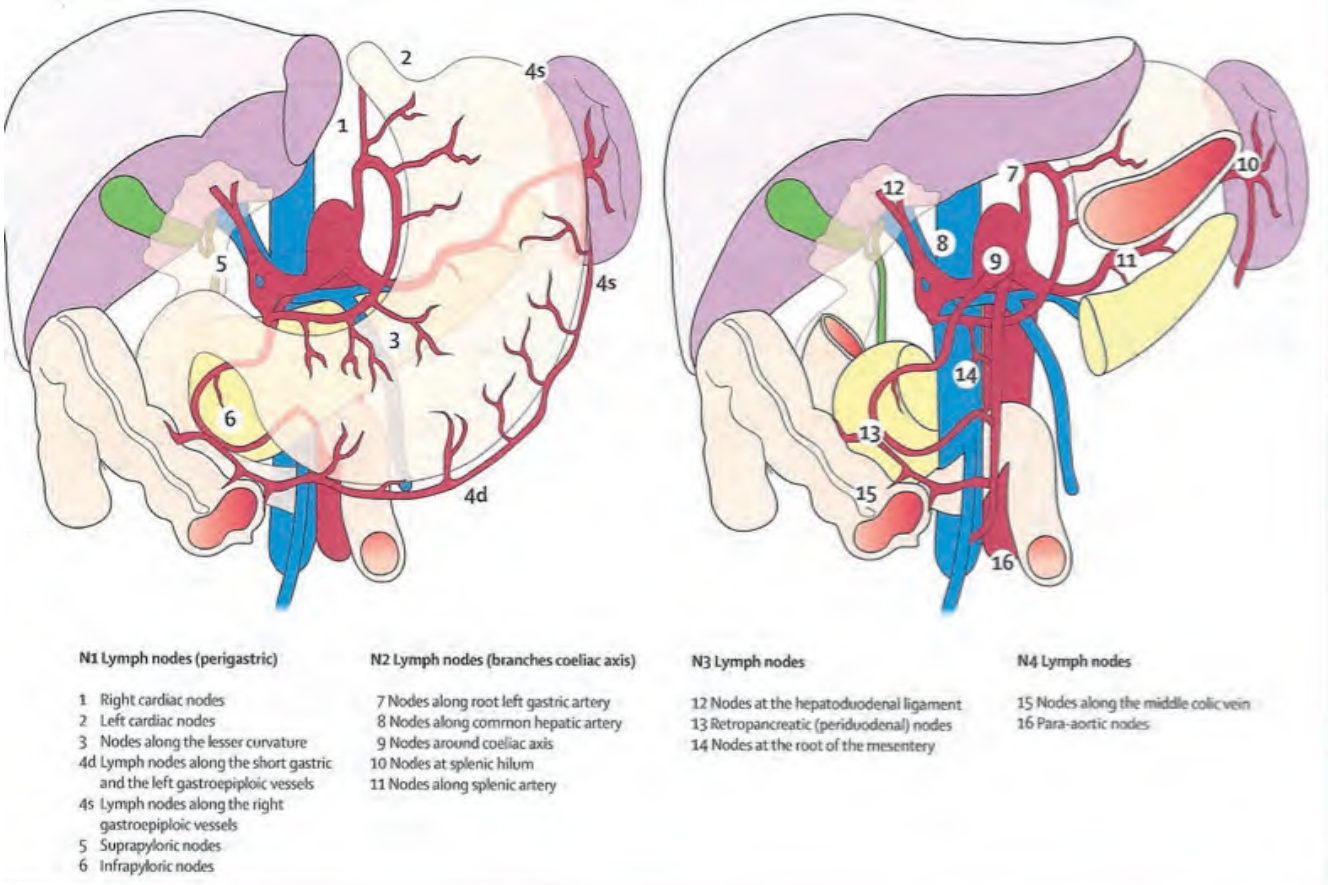
REGLES A RETENIR

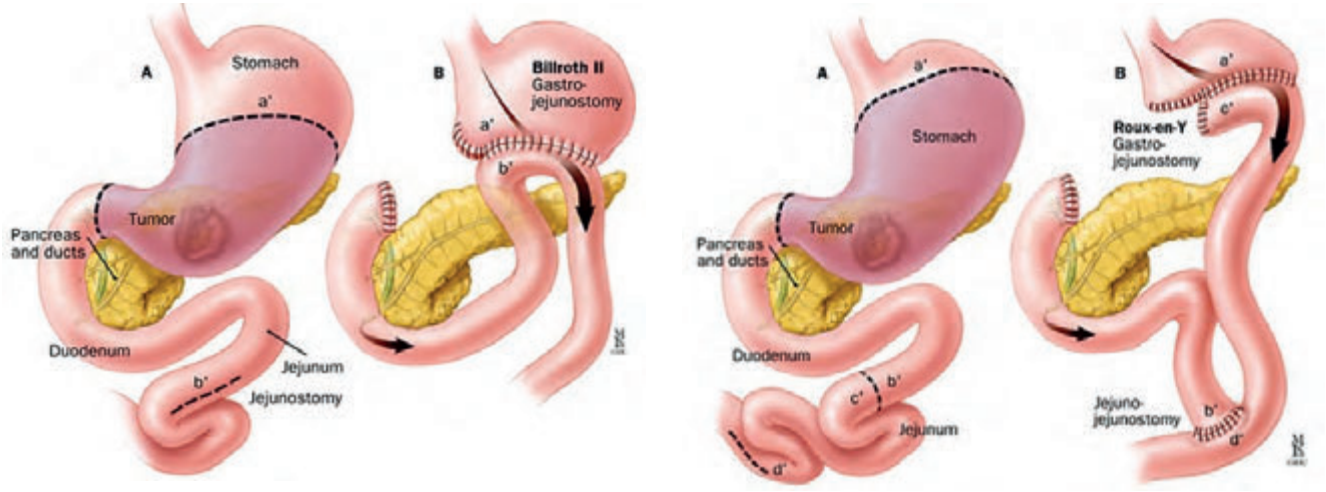
Adénocarcinome de l'antre
- Gastrectomie partielle sauf si ADK ou linite (gastrectomie totale)
- Anastomose gastro-jéjunale sur anse en Y
- Curage D2

Curage >25ganglions

Adénocarcinome du Tiers moyen et du Tiers supérieur
- Gastrectomie totale
- Curage D1,5
- Curage >25 ganglions

Pas d'indication a la splénectomie
- Si ADK Tiers supérieur



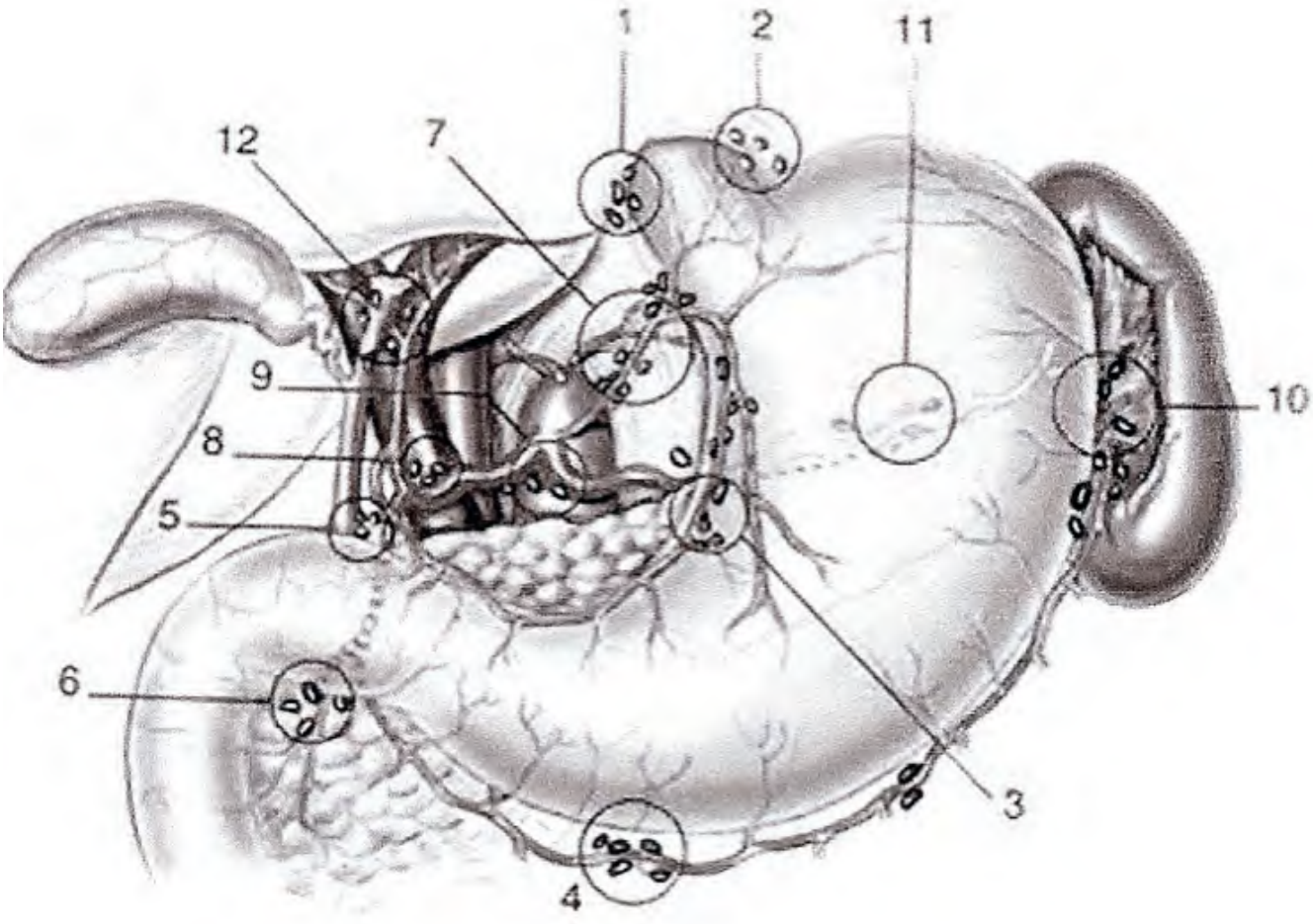


Shéma 5

CANCER DE L'ANTRE

CURAGE D1 Ganglions 3 a 6
CURAGE D2 Ganglions 3 à 6+1,7à 9

Cancer du tiers moyen-tiers supérieur
CURAGE D1 Ganglions1 à 6
CURAGE D 2 Ganglions1 à 6 +7 à11
Spleno---pancreatectomie gauche?



Shéma 6

CANCER DU CARDIA

Le cancer du cardia est une entité à part car c'est zome transitionnelle entre l'œsophage et l'estomac. La classification de Siewert distigue : Type I : +1 à 5 cm sur l'œsophage – Type II : +1 à 2 cm sur l'estomac – Type III : 2 à 5 cm sur l'estomac. Le Type I représente un adénocarcinome sur endobrachyoesophage – le type II un ADK « pur du cardia » - et le type III un ADK sous-cardial.
Les recommandations de la SFCD – 2008 (Société Française de Chirurgie Digestive) afin d'obtenir un statut R0 (marges suprérieure – inférieure – circonférentielle indemmes) préconise :
1- Section longitudinale supérieure de > 8cm qui peut être réduite de moitié en cas de tumeur limitée (Ti – T2) ou une tumeur de type intestinal.
2- Section de la marge inférieure > 5cm et la marge circonférentielle latérale >1mm avec une médiastinectomie postérieure réalisée en monobloc.
3- Le curage doit intéressé au moins 15 ganglions dont au moins 6 médiastinaux. Sur l'estomac on réalise un curage de type DI quelque soit la localisation oesophagienne et de type D 1.5 en cas de Siewert III.
Les options chirurgicales diffèrent suivant la situation du cancer (classification de Siwert).
Type I : L'oesogastrectomie polaire supérieure (OGPS) est l'intervention de choix qui peut être réalisée en trans-thoracique (OTT - intervention de Lewis Santi) ou par voie trans-hiatale (OTH). L'OTT est réalisé avec curage 2 champs. L'OTH est réalisé avec curage abdominal et médiastinal inférieur. Les avantages et les inconvénients entre les deux techniques sont tout à fait superposables à la chirurgie du bas œsophage qui montre une survie supérieure mais non significative de l'OTH vs OTT : survie globale avec un suivi médian de 4.7 ans : 39% OTT versus 29% OTH (p=0.38). l'OTH reste une alternative en cas de contre-indication à la thoracotomie ou de rfisque élevé **(courbe 4)**.

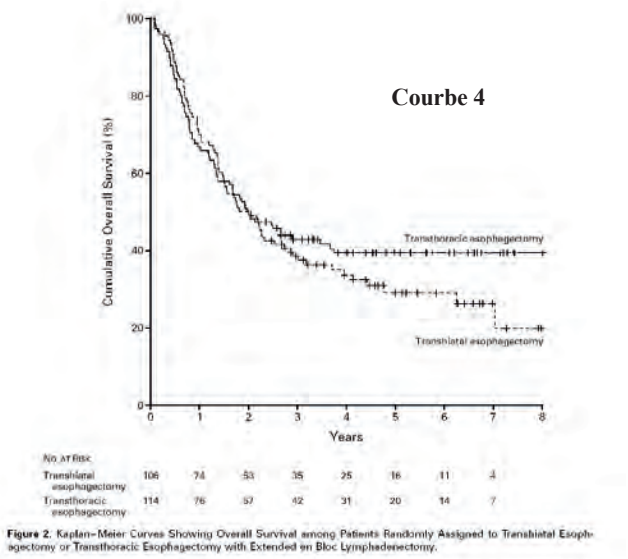


Figure 2. Kaplan–Meier Curves Showing Overall Survival among Patients Randomly Assigned to Transhiatal Esophagectomy or Transthoracic Esophagectomy with Extended en Bloc Lymphadenectomy.

Type II : l'oesogastrectomie totoale qui peut également être réalisée par voie transthoracique (TT) ou par voie transhiatale (TH). La voie TT est centré sur le 7 EIC avec une anastomose intrathoracique oeso-jéjunal sur une anse en Y. Suivant le degré d'envahissement de l'estomac, dans certaines situations favorables, on peut réaliser une OGPS (Lewis Santi). La voie TH nécessite un transplant colique qui est ascensionné dans le lit de l'œsophage (médistin postérieur) avec une anastomose oeso-olique au cou. Telle que cela a été rapportée pour la chirurgie de l'œsophage, la TT donne des résultats carcinologiques de meilleure qualité que la TH mais avec une morbidité plus importante (complications respiratoires). Dans tous les cas de figure, les fistules dans les anastomoses intra thoracique sont rares mais graves par son évolution vers la médistinite alors que les anastomoses cervicales sont plus fréquentes mais d'évolution favorables.
Type III : la gastrectomie totale avec une section qui remonte sur le bas œsophage avec un curage D1.5 comme pour un ADK gastrique. L'anatomose oeso-jéjunale est est réalisée en TH dans le médiastin inférieur après élargissement du hiatus oesophagien par section des piliers du diaphragme.
Les rapports étroits du cardia avec l'aorte au niveau du hiatus oesophagien et l'extension ganglionnaire vers le médiastin et la région coeliaque sont des éléments importants à évaluer dans le bilan d'extension. Le cancer du cardia est rapidement inextirpable (envahissement de l'aorte et/ou du tronc coeliaque) et souvent associé à une carcinose péritonéale (ganglions coeliques). L'apport de la chimiothérapie en néoadjuvant ou en périopratoire a permis d'améliorer le taux de résécabilité. Il convient d'attendre les essais en cours pour apprécier la survie, la survie sans récidive et la qualité de survie.

REGLES A RETENIR

ADK type I
OTT avec un curage 2 champs
OTH avec curage abdominal et médiastinal inferieur est une alternative en cas de contre---indication à la thoracotomie ou de risque opératoire élevé
ADK de type II
2 gestes possibles:
OGT ou OGPS (OTT ou OTH)
ADK type III
GT avec curage D1,5 (estomac)

CANCER DU COLON

La survie globale à 10 ans tous stades confondus des cancers colique est de 20-63% et les récidives locales de 5-20% [Mc Ardle Br Med J 1991,302 :1501 – Phillips Br J Surg 1984,71 :12]. La morbidité est évaluée 0-20% et les fistules 0-30% [Fielding Lancet 1978,2 :778]. La chirurgie carcinologique R0 du colon nécessite des marges de résection de 5cm avec au moins 12 ganglions examinés et une exérèse en bloc en cas de doute sur un envahissement.
Le curage du colon gauche dans la réalisation d'une hémicolectomie gauche à visée carcinologique nécessite une ligature de la veine mésentérique inférieure sous le bord inférieur du pancréas et une ligature de l'artère mésentérique inférieure à 1cm en aval de son origine. On peut réaliser suivant la topographie du cancer sur le colon gauche une colectomie gauche segmentaire haute avec ligature de l'artère colique supérieure gauche et une ligature du tronc des sigmoïdes en cas de colectomie segmentaire basse. Le curage du colon droit nécessite de lier les troncs vasculaires à leur origine sur le bord droit de l'artère mésentérique supérieure (artère colique supérieure droiteet iléo-coeco-appendiculaire)auquel il faut associé le curage sous pylorique et l'exérèse du grand épiploon en regard.
La laparoscopie pour les cancers coliques est actuellement totalement validée après avoir évaluer la mortalité immédiate, la morbidié, les douleurs postopératoires de l'iléus et la survie à distance [Essai CLASSIC Green BL et al B J Surg 2013 – Schwnk et al, Cochrane database 2005 – Panis et, Ann Surg 2011]. La colectomie pour cancer par un trocart donne des résultats équivalents à la chirurgie laparoscopie avec 4 trocarts mais les études sont hétérogènes avec des malades sélectionnés et opérés par des chirurgiens expérimentés. La vulgarisation de la technique par un trocart reste encore en cours d'évaluation mais avec un engouement qui semble s'estomper [Makino T et al Ann Surg 2012 – Fung AKY, BJS 2012 – Ma J et al, Ann Surg 2012]. La chirurgie par robot assistée est un véritable progrès avec des résultats équivalents à la chirurgie coelioscopique. Cependant, l'absence de bénéfice clinique évident

ne justifie actuellement pas le surcout lié au robot qui est actuellement commercialisé par un seul laboratoire [Park JS et al, Br J Surg 2012]. Quand on voit l'acharnement des grands laboratoires à construire leur propre robot, il est peu probable que l'aspect financier ne soit pas tenu en compte dans les futures stratégies de développement.

Après chirurgie colorectale par voie coelioscopique, la réhabilitation précoce trouve toute sa place. Le programme défini de réhabilitation précoce doit prendre en charge toutes les phases opératoires:

- En préopératoire, il convient de pratique la renutrition, l'éducation du patient et assurer une charge glucidique.
- En peropératoire le monitorage doit être rigoureux de manière à avoir un contrôle permanent du remplissage.
- En postopératoire, le contrôle de la douleur est indispensable avec une mobilisation et une réalimentation précoce du patient.

Le cancer colique en occlusion est une situation fréquente (3 à 30%) et un facteur pronostic péjoratif car il s'agit d'un cancer avancé et métastatique dans 30-40% des cas. La prise en charge dépend de l'état général liée à la comorbidité, le score ASA, le score physiologique (OMS ou Karnofsky), le retentissement de l'occlusion et du stade de la maladie. L'objectif essentiel dans ce contexte lié à l'urgence, est la prise en charge de l'occlusion. L'exérèse carcinologique n'est pas toujours possible dans le même temps et toutes les options chirurgicales vis-à-vis du cancer colique sont conditionnées par l'état général initial et son retentissement secondaire à l'occlusion **(schéma 7)**. L'endo-prothèse est une alternative intéressante pour la préparation à la chirurgie mais les indications restent sélectionnées avec de nombreuses contre-indications: tumeurs du moyen et du bas rectum, carcinose péritonéale et souffrance colique [Van Hooft et al, Endoscopy 2008].

La chirurgie prophylactique est envisageable dans les formes familiales des cancers colo-rectaux surtout dans la polypose adénomateuse familiale (PAF) et à un degré moindre pour le syndrome de Lynch.

La PAF est une mutation du gène APC, TAD, avec une forte pénétrance et un phénotype variable. L'évolution vers le cancer est inéluctable sachant que la surveillance endoscopique est quasiment impossible au stade de polypose floride. Il y a 2 options chirurgicales:

- La colectomie totale avec anastomose iléo-rectale (AIR).

Cette intervention est relativement facile, réalisable par coelioscopie, ne nécessite pas d'iléostomie temporaire. La mortalité opératoire est très faible, la morbidité de 15-30%, les ré interventions à 30 jours = 11%, la fonction intestinale est peu modifiée. La surveillance du rectum est obligatoire avec un risque de protectomie secondaire (44 -74%).

- La coloprotectomie totale avec anastomose iléo-anale avec réservoir (AIA) + stomie de protection.

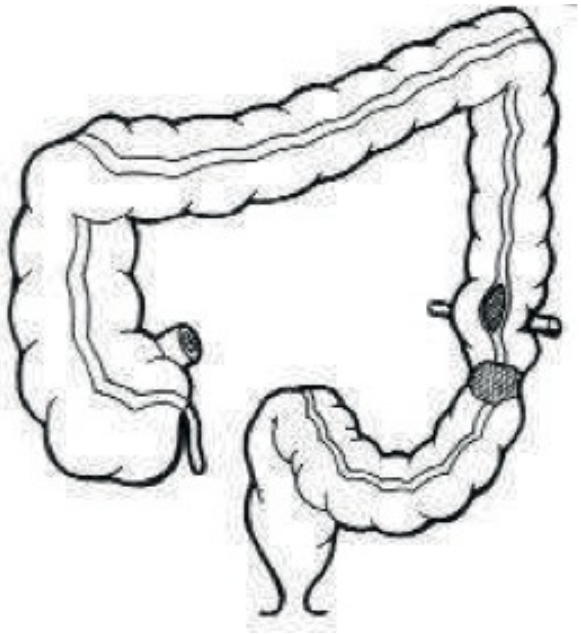
Cette intervention est plus difficile de réalisation et la voie laparoscopique nécessite un chirurgien expérimenté. La morbidité immédiate est élevée (20-30% -réintervention : 23%.) avec des risques à distance d'impuissance et d'oligospermie. Les résultats fonctionnels sont variables pouvant nécessité des ports de protection en cas de selles impérieuses, fréquentes et liquides. Le réservoir nécessite une surveillance endoscopique. Le choix dépendra de la sévérité de la polypose, de la sévérité de l'atteinte rectale et de la compliance à la surveillance endoscopique.

Le syndrome de Lynch est une mutation du gène MMP, TAD qui possède une forte pénétrance. La dégénéresence est évaluée à 80% avec un risque accrue de cancers synchrone et métachrone.Il n'y a pas d'indication à pratiquer une colectomie prophylactique mais il y a une indication potentielle à une exérèse élargie en cas de cancer. Il y a 2 options chirurgicales :

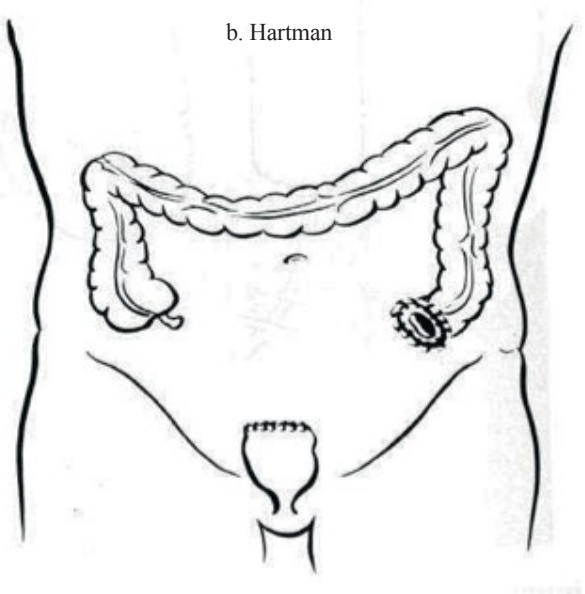
- La colectomie segmentaire qui a l'inconvénient d'exposer le patient au risque de cancer métachrone : 15-30% à 10 ans pour le colon – 3-10% pour le rectum et nécessite une coloscopie annuelle.
- La colectomie totale qui ne donne pas plus ce morbimortalité et une qualité de vie identique.

Le choix dépend de l'âge du malade, du stade et du degré de compliance du patient.

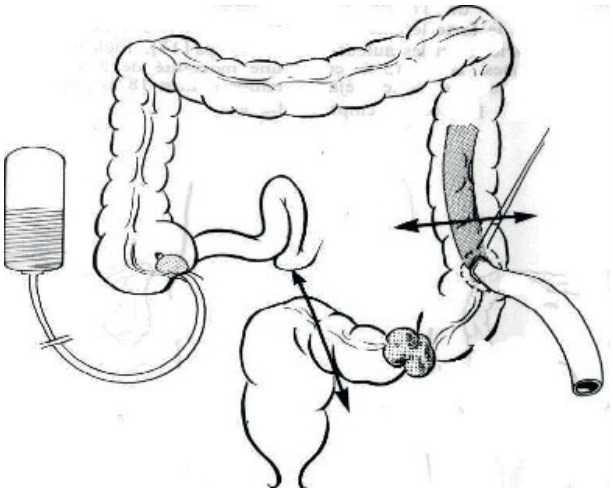
a- Colostomie de proche amont



b. Hartman



c. Resection / Anastomose (+/- lavage peropératoire)



Shéma 7

CANCER DU RECTUM

L'objectif principal du traitement chirurgical dans la prise en charge du cancer du rectum est basé sur le respect des principes du curage ganglionnaire associé aux respects des marges distale et latérale. Néanmoins, la conservation sphintérienne , la limitation des séquelles fonctionnelles (intestinale et génito-urinaires) avec une morbi-mortalité acceptable doit être un souci permanent .

La dissémination tumorale et l'extension du cancer ou ganglionnaire se propage dans le mesorectum et entre 0-5cm sous la tumeur dans 20%. La qualité de la clairance latérale est capitale pour la survenue de récidive locale et de métastase à distance.

Pour les récidives locales : une marge > 2 mm RL = 5.8% Vs marge ≤ 2 mm RL = 16% [Quirke Lanczet 1986 ; ii 996-9]

Pour les métastases à distance : une marge ≥ 1 mm méta = 13% Vs marge < 1 mm méta : 38% [Nagtegaal Am j surg Pathol 2002].

L'exérèse complète du mésorectum au moins 5 cm sous le pôle inférieure de la tumeur reste la technique de référence **(schéma 8)**.

La préservation sphinctérienne reste un souci permanent dans la chirurgie du cancer du rectum. Avant 1980, l'amputation abdomino-périnéale (AAP) était l'intervention de choix pour le cancer du rectum. Actuellement, l'AAP représente moins de 10% des interventions des centres spécialisés. Cette évolution est due à une meilleure connaissance de l'extension tumorale et aux progrès de la chirurgie liés à l'apport des pinces mécaniques d'une part, et le développement des techniques d'anastomoses colo-anales

Sur le plan carcinologique, une marge de 1cm sous le pôle inférieur de la tumeur suffit et permet ainsi d'augmenter les possibiltés de la conservation sphinctérienne [Benoist S et al. Surgery 2001 ;129 :433-9].

Dans la reconstruction digestive, le chirurgien doit toujours avoir en tête, le principe d'enlever 5 cm de méso rectum sous la tumeur et 1 cm de paroi rectale. Pour les tumeur du haut rectum, il n'y a pas de problème pour la conservation sphinctérienne. En revanche pour les tumeurs du moyen et surtout du bas rectum, il convient de choisir entre une anastomose colo-anale (ACA) et une anastomose colo-rectale basse (ACR) laissant en place le plus souvent un moignon rectal peu vascularisé pourvoyeur de fistules anastomotiques : Dehni 1998 ACR basse 15% Vs ACA 8% - Enker 1999 5% Vs 1 %). C'est ainsi que nous pouvons proposer l'algorithme de reconstruction digestive :

- Pour le cancer du haut rectum il convient de réaliser une exérèse partielle du mésorectum (marge 5 cm sous la tumeur). L'ACR basse reste l'indication de choix.
- Pour les cancer du moyen et du bas rectum, l'exérèse du mésorectum est totale. En fonction du niveau tumoral, on doit réaliser une AAP ou une ACA manuelle ou ACA à la pince mécanique. La réalisation de ACA mécanique revient à réaliser une anastomose colo-rectale ultra-basse soit par retournement du moignon rectal, soit par voie antérieure en utilisant des pinces TA semi-circulaire, permettant de descendre très bas dans le pelvis et de réaliser une section avec agrafage mécanique.
- Sur des patients sélectionnés, pour les tumeurs très basses, il est possible de maintenir un circuit digest par une ACA après une dissection inter-sphinctérienne et avec section rectale sous la ligne pectinée [Martin ST Br J Surg 2012 ;99 :603-612] .

Dans la conservation génito-urinaire il convient de distinguer l'éjaculation et l'érection. L'éjaculation est dépendante du système sympathique L1 L2 L3, du plexus hypogastrique supérieur et des nerfs hypogastrique droit et gauche. L'érection est sous la dépendance du système parasympathique S2 S3 S4, du plexus hypogastrique inférieur, du nerf honteux interne et des nerfs érecteurs. Les risques et les séquelles sont différents suivant le niveau de dissection dans le pelvis en gardant à l'esprit que la chirurgie du mésorectum est compatible avec la préservation des nerfs pelviens. La fonction génito-urinaire est satisfaisante chez la majorité des malades à condition de préserver les nerfs chaque fois que cela est possible [Kim NK et al, Dis Colon Rectum 2002 ; jungenger Dis colon Rectum 2003].

La fonction intestinale reste conservée et sans séquelle dans la majorité des cas pour les cancer du haut rectum avec une ACR à 6-7 cm au-dessus du sphincter. Pour les cancers du moyen et du bas rectum, la disparition de l'ampoule rectale fait discuter la réalisation d'une ACA directe ou l'ACA avec la confection d'un réservoir en J pré anastomotique **(schéma 9)**. Il existe pas moins de 6 essais contrôlés et de 2 méta-analyses qui retrouve une légère supériorité de l'ACA + réservoir mais cette différence s'estompe avec le temps. Contrairement au réservoir iléal, un réservoir colique inférieur à 10cm suffit qu'il soit confectionné à la main ou à la machine. L'alternative au réservoir en J, est l'anastomose latéro-terminale sans pour autant l'affirmer avec un niveau de preuve élevé [Laurent et al, Dis Colon Rectum 2005. hennequin et al, J Chir 2009]. La réalisation d'une stomie de protection après ACR basse et ACA doit être systématique. L'essai multicentrique suédois avec 116 malades dans le bras stomie et 118 malades dans le bras sans stomie retrouve un taux de fistule symptomatique, signicatif : 10% Vs 28% - P<0.001 [Matthiesen et al, Ann Surg 2007). Cet aspect est capital et il a été renforcé par une méta-analyse [Hûser et al, Ann Surg 2008].

La faisabilité de la coelioscopie dans la chirurgie du cancer du rectum été démontrée mais nécessite une expertise élevé en chirurgie coeliocopique [Leung KL et al, Lancet2004. Bege T, ann surg 2010]. Les essais prouvent que d'un point de vue carcinologique, l'exérèse rectale pour cancer peut être effectuée par coelioscopie [Essai COLOR II, Lancet Oncol 2013 - CLASSIC J clin Oncol 2007].

L'exérèse transanale pour petit cancer du rectum peut être proposé pour des lésions de moins 3-6 cm, classées T1 en échoendoscopie, qui occupent moins des ¾ de la circonférence et plutôt postérieures.

L'exérèse en totalité est impérative avec une marge de sécurité de 1 cm sachant que la décision finale du traitement dépend de l'examen anatomopathologique définitif. Pour les lésions classées T1s, T1sm1 avec une exérèse complète sur des lésions bien ou moyennement différenciées, sans embol et sans budding, la surveillance est de mise dans ce cas de figure. Pour les lésions T1sm2, il convient de discuter en réunion RCP la surveillance ou l'exérèse rectale complémentaire. La présence d'un critère défavorable nécessitera de principe l'exérèse rectale complémentaire : exérèse incomplète, T1sm3 ou T2, peu différencié, embol, budding.

La radio-chimiothérapie en néo adjuvant qui est le protocole le plus communément réalisé, peut entrainer une réponse complète et poser le problème de l'opportunité d'une intervention chirurgicale d'exérèse. Actuellement des études de phase II ne sont pas suffisantes pour recommander une surveillance ou une exérèse locale. En cas de réponse majeure, le standard reste la protectomie avec conservation du sphincter. Tout autre alternative doit être réalisée dans le cadre d'un essai [Maas et al, méta-analyse, Lancet Oncol 2010 - Mass, JCO 2011 – smith, ann Surg 2012 – Habr-Gama et al, Ann Surg 2004].

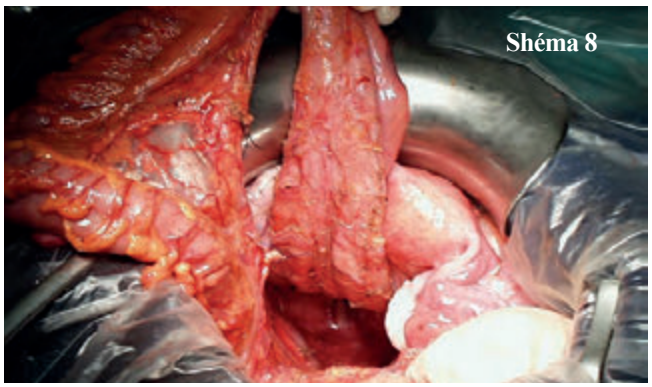
En cas de résidu tumoral après radio-chimithérapie néoadjuvante , l'exérèses chirugical est impérative [Mass, JCO 2011]. Pour les résidus de petite taille inférieur à 2 cm, il y a un essai en cours [Essai GRECCAR 2] afin de savoir si une exérèse locale est suffisante.

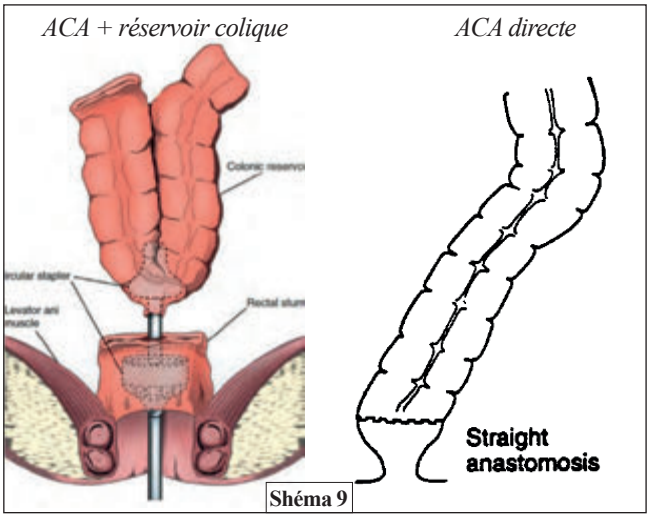
La chirurgie du rectum reste complexe dans son ensemble et ce d'autant que l'apparition de complications en postopératoires ont un impact direct sur la qualité des résultats fonctionnels et des résultats carcinologiques. Cet aspect pointe du doigt l'intérêt d'un chirurgien spécialisé mais aussi des centre spécialisé et muti-disciplinaire [Maggiori Colorectal Dis 2011, Den Dulk Lancet oncol 2007, Mirnezami Ann Surg 2011].

REGLES A RETENIR

L'exérèse totale du mésorectum avec préservation innervation pelvienne : technique de référence: **Cancer du haut rectum** : ACR, **Cancer moyen et bas rectum** : ACA avec réservoir colique.

Technique difficile: Chirurgien spécialisé mais aussi centre spécialisé et multi-disciplinaire, si complication : moins bon résultat fonctionnel ou carcinologique


Shéma 8



Shéma 9

METASTASES HEPATIQUES

Notre revue sur la chirurgie carcinologique du tube digestif a exclu les organes pleins par souci de clarté. Néanmoins, les métastases hépatiques (MH) synchrones dans les CCR méritent que l'on rapporte les grandes lignes, car la résection R0 des métastases hépatiques associée à la resection RO du cancer primitif permet une survie à distance, identique au CCR non métastatique.

La prise en charge est tès variable car elle dépend de l'extension des MH, des localisations et symptômes liés à la tumeur primitive et de l'état général du malade. Le pronostic dépend de la possibilité d'obtenir un statut chirurgial R0. Les principes de la chirurgie carcinologique R0 du CCR est décrit dans les chapitres précédents. En revanche le statut R0 des MH dépendent de la progression métastatique qui va conditionner les traitement ciblant les MH ainsi que les séquences thérapeutiques. L'exérèse chirurgicale complète des MH est la seule alternative nécessitant souvent de la chimiothérapie en néoadjuvant ou en péri-opératoire. Le pronostic est également lié aux complications liées à la tumeur primitive lors de son exérèse ou par les complications postopératoire surtout dans le rectum [Brouquet A, Nordinger B, Falk Symposium 182 Munich 2012].

Les MH d'emblée non résécable place définitivement le malade en situation paliative.

Pour les métastases résécables, il faut distinguer les MH d'emblée résécables et les MH potentiellement résécables afin d'arrêter une stratégie pour l'exérèse qui peut s'effectuer en 1 temps ou en 2 temps. La chimiothérapie péri opératoire est le plus souvent indiquée afin d'étudier la progression métastatique et d'aider à la résécabilité des MH border line.

Pour les MH non résécables et les MH potentiellement résécables, le statut Full-RAS permet de sélectionner les patients pour une thérapie ciblée.

L'exérèse première de la tumeur du colon est l'approche dite « classique » alors que l'exérèse première des MH est l'approche dite « inversée ».

On peut distinguer 3 approches onco-chirurgicales :

- approche classique: exérèse de la tumeur primitive – chimiothérapie – exérèse des MH – chimiothérapie
- approche combinée: chimiothérapie – exérèse des MH + tumeur primitive – chimiothérapie [Reddy SK et al Ann surg Oncol 2007].
- approche inversée: chimiothérapie – exérèse des MH – chimiothérapie – exérèse de la tumeur primitive [mentha et al, BJS v2006].

CONCLUSION

Il y a une quarantaine d'années, la recherche clinique chirurgicale était balbutiante, fondée sur des études mono centriques le plus souvent rétrospectives. Actuellement, les recherches chirurgicales multicentriques et prospectives permettent l'amélioration du niveau de preuve des connaissances en chirurgie et l'élaboration de protocoles efficaces. L'etude d'une population globale vis-à-vis d'une pathologie n'a plus aucun sens car il y a trop de facteurs qui peuvent influencer une réponse thérapeutique.

La classification TNM a permis des énormes progrès dans l'identification des sous-groupes en fonction des stades sera probablement ces enrichie prochaines années. Pour exemple, on voit apparaitre dans les protocoles récents la notion de « tumor budding » qui représente une sorte de bourgeon tumoral au niveau du front d'invasion de la tumeur. Ce phénomène de transition epithéliale est un facteur péjoratif dans les CCR surtout le stade II (N0). L'UICC (Union International Contre le Cancer) inclus déjà ce facteur pour le traitement adjuvant. Le ganglion sentinelle (GS) longtemps remis en cause dans le CCR, risque également de trouver une place intéressante dans la prise de décision grâce aux progrès de la biologie moléculaire.La RCP verra bientôt chaque intervenant (chirurgien - réanimateur – radiologue – anatomopathologiste – oncologue – radiothérapeute – gastroentérologue) avoir des données précises aboutissant sur un traitement à la carte c'est-à-dire un traitement personnalisé.En tant que chirurgien, il ne faut pas perdre de vue, en face d'un cancer du tube digestif, l'importance de la sélection des patients, après évaluation du malade et de la maladie, afin de n'opérer que des patients R0 avec une morbi-mortalité acceptable. Il appartiendra lors de la RCP, d'associer la chirurgie à d'autres méthodes thérapeutiques (chimiothérapie – radiothérapie) dans le cadre de protocoles validés et adaptés à notre environnement, afin d'améliorer la survie.Le pari pour l'avenir, est de voir tous les malades algériens suivis pour cancer, être traités de la même manière dans un cadre organisé tel qu'il a été défini dans le « plan cancer », afin qu'il n'y ait aucune perte de chance pour aucun patient. ■

Séance Solennelle, Paris le 21 janvier 2016,
Académie Française de Chirurgie
En présence du Président, de son Exellence
l'Ambassadeur d'Algérie en France et du Secrétaire Général



De gauche à droite: Mr le professeur Georges MANTION (Président de l'Académie Française de Chirurgie), Mr le professeur Fethi MERAD BOUDIA (membre élu à l'Académie Française de Chirurgie), SEM l'Ambassadeur d'Algérie en France, Amar BENDJAMA.
En arrière plan: Mr le proffeseur Philippe MARRE (Secrétaire Général de l'Académie Française de Chirurgie).

Radiothérapie des cancers

M.Bouzid Bouanem (bouzidmounira@hotmail.fr), **F.Mekki**
(Service de Radiothérapie , HCA Alger)

INTRODUCTION

La radiothérapie est le traitement par les rayonnements ionisants. Depuis la découverte des rayons X en 1895 par Röntgen et de la radioactivité par Becquerel en 1896, le radium 226 par Pierre et Marie Curie en1898 ; les connaissances en radiobiologie et radiothérapie n'ont cessé de progresser étoffant ainsi l'arsenal thérapeutique en cancérologie.

La radiothérapie est impliqué dans le traitement de près de 70% des cancers, que ce soit à visée curative de façon exclusif ou le plus souvent associée à la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et/ou les thérapies ciblées ; mais aussi à visée palliative (antalgique, décompressive, hémostatique).

Selon l'emplacement de la source radioactive on distingue la radiothérapie externe (la source est à distance du patient : accélérateurs linéaires), la curiethérapie (la source est au contact de la tumeur).

Son exécution est difficile il faut à la fois délivrer une dose suffisante à la tumeur et ses extensions et éviter d'irradier inutilement les tissus sains voisins ; grâce aux immenses progrès de l'imagerie médicale, de l'informatique et des équipements, nous sommes passés de la radiothérapie bidimensionnelle qui se limitait à trois ou quatre faisceaux à la radiothérapie moderne conformationnelle qui sculpte la tumeur par un plus grand nombre de faisceaux et des marges de sécurité plus petites pour diminuer les toxicités. Qu'elle soit conformationnelle tridimensionnelle (RC3D), conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI), guidée par l'image (IGRT) ou asservie à la respiration (gatting), elle nécessite une grande rigueur dans la chaîne de traitement, plus que jamais le radiothérapeute doit travailler en étroite liaison avec les radios physiciens les manipulateurs afin d'assurer un traitement de qualité en toute sécurité.

BASES PHYSIQUES

Les rayonnements ionisants sont des rayonnements constitués par des flux de particules en mouvement de nature et de vitesse variées capables de produire des ionisations et des excitations dans la matière qu'ils traversent en arrachant des électrons ; on distingue :

Les rayonnements magnétiques

Les photons X : produits par un accélérateur linéaire de particules par interactions électrons – cible, leur énergie varie entre 4 et 25 Méga Volt(MV)

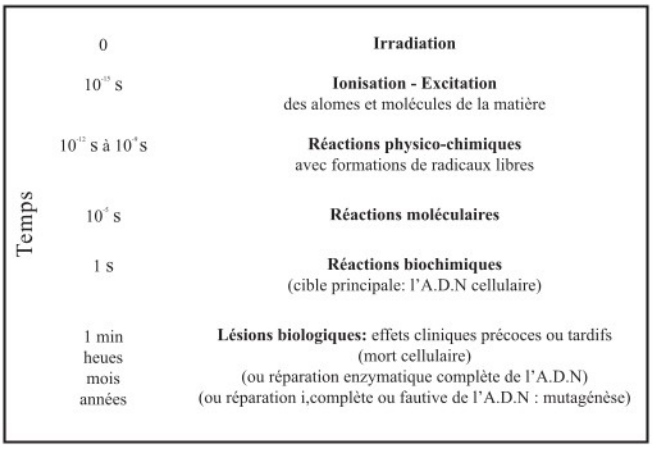
Les photons gamma : produits lors de la désintégration d'atomes radioactifs instables naturels ou artificiels tels que le césium 137, l'iridium 192, le cobalt 60

Les rayonnements particulaires

Essentiellement les électrons produits par l'accélérateur de particules par l'accélérateur, leur énergie varie de quelques dizaines de kiloélectrovolts (Kev) à quelques dizaines de méga électron volts(Mev). Les neutrons et les protons sonts utilisés dans des centres hautement spécialisés

NOTIONS DE RADIOBIOLOGIE

Les effets biologiques d'une irradiation sur les tissus sont l'aboutissement d'une cascade de phénomènes déclenchés par le passage du rayonnement ionisant. Le schéma suivant décrit les réactions en chaines après irradiation



COURBES DE SURVIE CELLULAIRE

La radiosensibilité des cellules saines ou d'origine tumorale est déterminée par la réalisation de courbes de survie après irradiation, le plus souvent par la méthode de clonage in vitro. La courbe de survie est représentée graphiquement, elle est décrite par une équation mathématique (modèle) donnant la proportion de cellules survivantes après irradiation.

Chez les mammifères l'allure des courbes de survies est particulière et reflète la relation DOSE-EFFET, le modèle mathématique qui représente au mieux les courbes de survie de cellules de mammifères est le plus souvent le modèle linéaire quadratique. La mort cellulaire peut être due à des lésions létales d'emblée (non réparables), à l'accumulation de lésions sublétales et à la non réparation de lésion potentiellement létales.

OBJECTIF DE LA RADIOTHERAPIE

Il s'agit d'un traitement local qui vise à délivrer une dose suffisante au volume cible « à la tumeur et ses extensions microscopique éventuelles dans le tissu environnant » tout en préservant les organes sains de voisinage.
La marge thérapeutique en RT entre efficacité sur la tumeur et la tolérance sur les tissus sains est étroite, son effet toxique est exclusivement localisé au volume irradié. La RT ne s'administre qu'une fois dans le temps (sauf rattrapage), elle doit donc être optimale d'emblée qu'elle soit curative ou palliative
- La RT palliative est délivrée en flash chez des patients métastatiques ou localement évolués à visée antalgique, dé compressive ou hémostatique. Par exemple : 30 Gy en 10 fractions et 12 jours ; 23 Gy en 4 fractions et 17 jours ; 8Gy en une fraction et un jour…etc.
- La RT curative adjuvante ou exclusif a pour but d'éradiquer les cellules cancéreuse et d'obtenir la guérison. La dose utilisée varie selon la sensibilité de la tumeur aux rayonnements, elle est délivrée en plusieurs jours le plus souvent par un fractionnement classique c'est-à-dire 1.8 à 2Gy par jour, 5 jours par semaine afin de créer l'effet différentiel entre tissu sain et tumeur.
La dose nécessaire à la stérilisation de la tumeur dépend de son type histologique, Ex : séminome 25-35 Gy, maladie d'hodgkin 30-40 Gy, carcinome épidermoïde 55- 75Gy, adénocarcinome 55-80Gy,gliomecerébral 60-80 Gy, mélanome 70-85Gy

REALISATION TECHNIQUE DE LA RADIOTHERAPIE EXTERNE

L'indication de la radiothérapie doit être posée conformément aux bonnes pratiques cliniques (Evidence BasedMedecine) dans le cadre d'une Réunion de concertation pluridisciplinaire ; l'oncologue radiothérapeute prend en compte deux paramètres qui définissent la technique d'irradiation :
- Objectif curative ou palliative de cette irradiation dont dépendra, la dose, le nombre de séances et la durée du traitement
- La définition des volumes cibles tumorales à irradier et les organes sains à protéger
Le patient est informé de la stratégie thérapeutique, du déroulement de la radiothérapie et des effets secondaires attendus ; on s'assurera que le patient ne présente pas d'état d'agitation ou des troubles de la conscience qui rendrait la RT impossible et dangereuse, on vérifiera l'acquisition de la cicatrisation en cas de chirurgie première ; il convient de débuter l'irradiation dans des délais les plus brefs possible, ils sont communément de l'ordre d'une semaine pour un RT antalgique, voir 1 à 2 jours pour une RT urgente (ex: compression médullaire), de 4 à 6 semaines pour une irradiation exclusive ou préopératoire et de 5 à 8 semaines en post opératoire, des délais lus long sont possible si un traitement médicamenteux est instauré en première intention.

Détermination des volumes cibles

étape primordiale, elle repose sur la connaissance de l'histoire naturelle du cancer, le bilan clinique,radiologique, du compte rendu opératoire et anatomopathologique ; selon l'ICRU International Commission on Radiation Units and Measurments , on décrit :
Le GTV: volume tumoral macroscopique = tumeur mesuré cliniquement et radiologiquement
Le CTV: volume cible anatomoclinique = extensions microscopiques possible au tour de la tumeur et territoires de drainage lymphatique
Le PTV: volume cible prévisionnel = marge de sécurité qui tient en compte des incertitudes de positionnement et des mouvements interne des organes

Les Organes à Risque (OAR)

tissus sain dont l'irradiation peut entrainer des complications grave et où la dose délivrée doit être maitrisée.

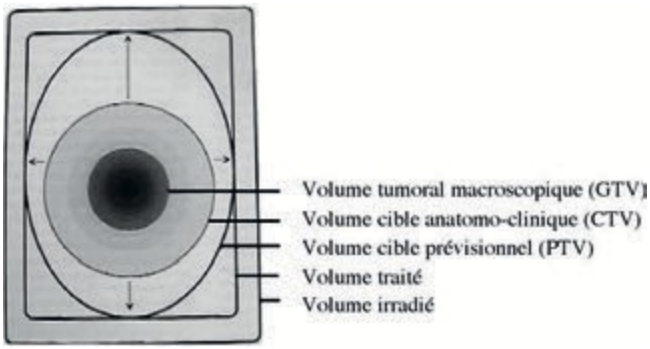
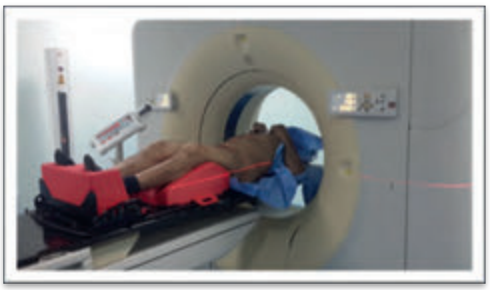


Schéma illustrant les volumes cibles

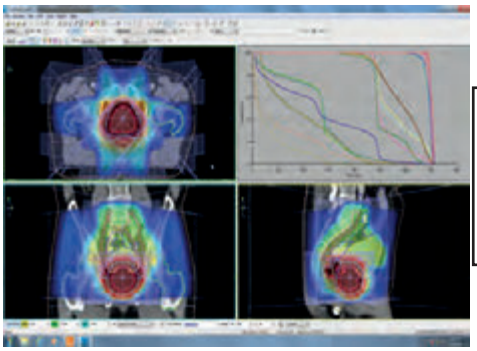
La simulation virtuelle pour RC3D

la dose en radiothérapie est délivrée en plusieurs jours, le traitement doit être reproductible jour après jour, pour cela le patient bénéficie d'une simulation (préparation)avant le début de l'irradiation afin de déterminer les paramètres techniques du traitement. Elle comporte plusieurs phases :
-Positionnement et immobilisation optimale du patient : reproductible confortable avec contention personnalisée (plan incliné, masque thermoformé, cales genoux et pieds…),



Ex : patient au scanner dédié à la radiothérapie, en position de traitement pour irradiation pelvienne, avec immobilisation par cales genoux et pieds

-Acquisition des données anatomiques au scanner dédié à la radiothérapie,
-Reconstitution des volumes d'intérêt par rapport à un repère tridimensionnel matérialisé sur le patient par des points de tatouage
-Contourage des volumes d'intérêts (GTV, CTV, PTV, OAR) par le radiothérapeute, fusion éventuelle avec imagerie diagnostique comme l'IRM pour affiner le contourage
-Etude informatisé par le physicien de la balistique des faisceaux d'irradiation et de la distribution de dose, protection des organes à risques par le collimateur multi lame et optimisation du plan de traitement
-calcul de la distribution de dose par TPS (système de planification de traitement), ainsi que les histogrammes dose-volume et les unités moniteurs
-Validation du plan de traitementconjointe par le radiothérapeuteet le radio physicien
-transfert informatisé des paramètres du traitement à l'accélérateur



Ex : étude balistique et dosimétrique avec Histogramme dose-volume dans le cas d'une irradiation d'un cancer de la prostate

Déroulement et contrôle du traitement

-mise en place sous l'appareil de traitement avec contrôle du bon positionnement et de la balistique par imagerie portale (système d'imagerie intégré à l'accélérateur) en début de traitement puis de façon hebdomadaire.
-l'IGRT radiothérapie guidée par l'imagerie s'intègre progressivement dans ces démarches de contrôle du positionnement.
-délivrance du traitement par les manipulateurs, celui-ci dure quelques minutes
-le radiothérapeute reçoit le patient en consultation hebdomadaire pour évaluer et traiter les effets secondaires précoces, ils seront plus marqués en cas de chimiothérapie concomitante à la RT
-le compte rendu de fin d'irradiation est délivré en fin d'irradiation avec prévision des consultations post thérapeutique pour apprécier l'efficacité du traitement et soigner d'éventuels effets secondaires tardifs.

TOLERANCE DES ORGANES A RISQUES

l'utilisation des échelles de cotation des effets secondaire est nécessaire afin d'avoir un langage commun et d'évaluer les thérapeutiques. le Common TerminologyCriteria for Adverse Events CTCAE et le système le plus utilisé et décrit 5 Grades
Tolérance précoce: les organes à renouvellement cellulaire rapide (muqueses, épiderme, cellules hématopoïétiques) subissent des pertes cellulaires importantes et rapides du fait de l'irradiation avec pour conséquences des réactions précoces inévitables et d'intensité variable selon la dose reçu. Si elles sont trop intenses elles peuvent entrainer l'interruption momentanée de l'irradiation. Elles sont en règle réversible et disparaissent dans les 3 mois après la fin de la RT. Exemple : épidermite, mucite, cystite , rectite, …
Tolérance tardive: c'est le principale facteur limitant de la radiothérapie ; elle est secondaire à l'irradiation des tissus à renouvellement cellulaire lent (tissus sous cutanés, tissus graisseux, muscle…), et surviennent après 6 mois de la fin de l'irradiation, les lésions histologiques sont la fibrose, la nécrose, l'atrophie, anomalies de la vascularisation. La gravité des effets secondaire tardifs est liée à la fonction de l'organe irradié, la dose reçue et le volume de l'organe irradié ; leur intensité est variable modérée (fibrose légère du sein après RT mammaire), invalidante (absence de salive après RT de la sphère ORL) ou très grave (paraplégie par irradiation de la moelle épinière). Exemple: xérostomie, sclérose cervicale, trismus, ostéoradionécrose de la mandibule, myélite radique, lymphœdème, péricardite chronique, poumon radique chronique, cystite et rectite radique, cancers radio induits, …

GRANDES INDICATIONS DE LA RADIOTHERAPIE

selon les indications elle peut être exclusive ou associé à la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée.
Cancer du sein : après tumorectomie, la RT sur le sein en totalité ainsi qu'une surimpression sur le lit tumorale sont indispensable pour diminuer le risque de récidive locale, après mastectomie l'indication et fonction des facteurs d risque de récidive anatomopathologique
Cancer du rectum : la radio chimiothérapie concomitante préopératoire a permis de diminuer les récidives locales.
Cancer des voies aérodigestifs supérieures : la RT peut être utilisée dans certain cas pour conserver l'organe (ex : larynx) ou en post opératoire en cas de risque de récidive, elle reste le traitement curateur dans le cancer du cavum
Cancer de la prostate : en association à l'hormonothérapie dans les formes localement avancée, en post opératoire après récidive biochimique
Cancer du col utérin et de l'endomètre
Cancer bronchique
Tumeurs cérébrales
Lymphomes : maladie d'hodgkin, LMNH

NOTIONS DE CURIETHERAPIE

Elle consiste à délivrer une dose très élevée à la tumeur au contact d'une source radioactive, avec une diminution rapide de la dose autour du volume cible et donc de limiter la dose aux organes sains de voisinage.
La curiethérapie est née en France dans les années 1920-1930 à l'institut Curie. Elle a depuis beaucoup évolué tant par la technique d'application que par les sources radioactifs utilisés ; en effet le Radium a été remplacé par des corps radioactifs artificiels dont la manipulation est moins dangereuse pour le personnel soignant.
On utilise des sources scellés d'Iridium192, ou de césium 137 suffisamment miniaturisé pour autoriser le chargement différé. On distingue :
Curiethérapie interstitielle: les sources sont implantées dans un organe au contact de la tumeur (prostate, sein, plancher buccale, lèvres,…)
Plésiocuriethérapie (endocavitaire): les sources sont placés dans les cavités naturelles grâce à des moules ou des guides (vagin, utérus, cavum…)
Une dosimétrie prévisionnelle est calculée avant de brancher les tubes projecteur de sources. La source peut être de bas débit de dose délivrant 0.4à 2 Gy/h, ou de haut débit de dose >à12 Gy/h. depuis quelques années s'est développée la curiethérapie de la prostate pour les cancers localisés de la prostate qui consiste à mettre des grains d'iode 125 radioactif dans la prostate sous control échographique .contrairement aux autres curiethérapies les grains restent en place délivrant la dose de façon continue localisée sur une période de plusieurs semaines jusqu'a140 Gy, elle est indiqué dans le cancer de prostate de faible risque avec un petit volume tumorale avec un éfficacité comparable à la chirurgie.

CONCLUSION
EVOLUTION DE LA RADIOTHERAPIE

Ces dernières années on assiste à une évolution fulgurante de la radiothérapie, grâce au développement de l'imagerie de l'informatique et des appareils de traitement, le volume d'irradiation est de mieux en mieux défini et les organes à risques mieux protéger , avec des techniques d'irradiation de plus en plus complexe nécessitant une rigueur et une attention à chaque étapes du traitement, un environnement humain et technique particulièrement renforcé.

Nous sommes passés d'une radiothérapie bidimensionnelle, à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle qui se conforme au volume tumorale (faisceaux sculptés autour de la tumeur), à la radiothérapie guidée par l'image, la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (en mode dynamique ou statique). Au-delà de ces techniques on peut décrire des procédures de haute technicité : radiothérapie intra opératoire, radiothérapie corporelle totale ,cutanée totale, stéréotaxique, la tomothérapie, la protonthérapie.■

BIBLIOGRAPHIE

Techniques d'irradiation des cancers. La radiothérapie conformationnelle. J-J Mazeron, A.Maugis, C.Barret, F.Mornex. Maloine 2005
• Guide pratique de radiothérapie. S.Delanian. Vernazobres-Grego 2010
• Guide de procédures de radiothérapie externe 2007. Cancer Radiothérapie journal de la société française de radiothérapie oncologique. 6 Mai 2008.Vol.12. N°3-4 .p141-314 ISSN1278-3218

Principes de la chimiothérapie anti tumorale

H. Mahfouf (h_mahfouf@yahoo.fr), **DJ Boughandjour, Z.Korichi, M.Belmadi**
Service d'oncologie médicale universitaire, EPH Rouiba

INTRODUCTION

La chimiothérapie anti tumorale est un traitement médical général des cancers qui consiste à l'utilisation de substances cytotoxiques dont le but est de détruire les cellules tumorales, par la réduction du volume tumoral, la lutte contre la maladie micro – métastatique et ou la propagation et la prolifération des lésions métastatiques. Elle a un anti-mitotique qui inhibe les divisions cellulaires (mitoses), et un effet cyto- toxique qui accélère l'apoptose (mort cellulaire). Elle est souvent prescrite en poly – chimiothérapie ; seule ou en association avec d'autres armes thérapeutiques : chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées.

Historique

C'est accidentellement que le premier agent anti cancer a été découvert dans un navire américain lors du bombardement de bari en 1942, par l'activité leucopéniante d'un gaz de combat (le gaz moutarde) ; Karnofsky a ensuite établi l'efficacité d'un dérivé de ce gaz, la chlorméthine, dans le traitement de la maladie de Hodgkin.Puis ce sont succéder la découverte des agents alkylants en 1948, les anthracyclines, les alcaloïdes de la pervenche en 1960, l'étoposide en 1971, le fluorouracile en 1975, le cisplatine en 1983.

BASES DE LA CHIMIOTHERAPIE

Les phases du cycle cellulaire se répartissent de la façon suivante : **(schéma 01)**

- La phase : M : préparatoire, moins de 2 heures,
- La phase G1 : dédoublement moins de 3 jours,
- La phase S : séparation, de 8 à 12 heures,
- La phase G2 : division cellulaire, en quelques heures,
- La phase G0 : repos, très variable, plus une tumeur est différenciée, plus le temps de dédoublement est long.

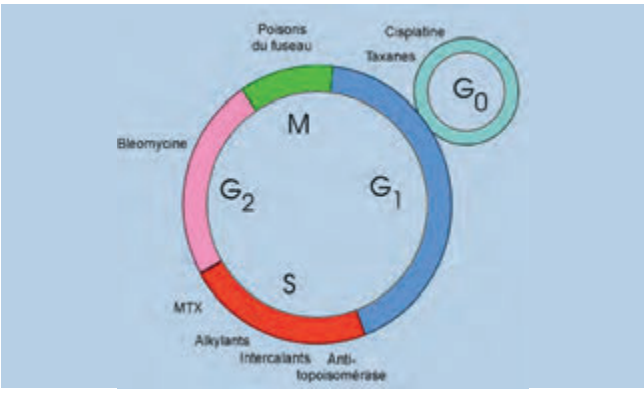


Schéma 01 : *Phases du cycle cellulaire.*

La plupart des agents anti-cancer inhibent des enzymes nécessaires à la synthèse de l'ADN, exerçant leur activité maximale durant la phase S. C'est le cas des anti-métaboliteset des anthracyclines.
Les poisons du fuseau bloquent la cellule en phase M.
Les agents alkylants, le cisplatine, la bléomycine, agissent durant l'ensemble des phases du cycle.
Les agents cycle-dépendants sont des molécules qui interagissent de façon covalente avec l'ADN, alors que les molécules phase-dépendants interagissent avec les enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN.
Ces notions sont à l'origine de rationnels pharmacologiques, l'activité de ces agents phase-dépendants étant augmentée par la durée d'administration de la molécule : l'inhibition durable des enzymes clés est à l'origine d'une cytotoxicité accrue.
L'ensemble de ces molécules n'est pas dirigé sur une cible moléculaire spécifique de la cellule cancéreuse. Leur activité est liée à une différence de cinétique de croissance cellulaire entre les cellules cancéreuses et les cellules bénignes. Les cellules cancéreuses, ou du moins une importante fraction, croissent rapidement et sont sensibles aux poisons dirigés contre ces cellules en réplication. (Schéma 1)

LIMITES DE LA CHIMIOTHERAPIE

- non spécifique : carutilisée pour le traitement de plusieurs cancers,
- non sélective : elleagit sur les cellules tumorales et saines en même temps ce qui explique les toxicités observées,
- sensibilité est variable au sein de la même tumeur,
- efficace sur les cellules proliférantes et non pas sur les cellules en repos,
- sélection de clones résistants par différents mécanismes.

CLASSIFICATION

Plusieurs types de classification :

Selon l'origine de la substance : Anti biotiques, alcaloïdes de plante ou autres extraits de plantes :
Cette classification est classique mais ne présente aucun intérêt.

Selon le spectre d'activité ou de toxicité : modalité de classification difficile dont l'intérêt réside dans la possibilité d'exploiter des différences de toxicités hématopoïétique comme dans les associations de sels de platine ou l'adjonction de drogues peu hématotoxiques (vincristine, bléomycine).

Selon le mécanisme principal d'action : Action indirecte sur l'ADN : Inhibition de la synthèse de l'ADN

- Anti métabolites :ces agents inhibent la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN): ils regroupent les analogues de l'acide

folique (méthotrexate, pemetrexed, raltitrexed), et les analogues des bases pyrimidiques : 5FU, capécitabine, gemcitabine,
- Inhibition d'enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN:
La Topoisomérase : est une enzyme qui assure la spiralisation/despiralisation de l'ADN après avoir créé des coupures transitoires de l'un ou des deux brins d'ADN puis elle assure la réparation de ses coupures,
Les inhibiteurs de la Topoisomérase : empêchent l'étape de réparation et entrainent une coupure définitive qui conduit à une apoptose, on distingue :Les inhibiteurs de la Topoisomérase I : Irinotécan, Topotécan, et les inhibiteurs de la Topoisomérase II : étoposide.
- Interaction avec la tubuline (Poison de fuseau) : sont représentés par les taxanes qui inhibent la dépolymérisation et les vinca-alcaloïdes qui eux inhibent la polymérisation.

Action directe sur l'ADN

Alkylants: possèdent des groupes alkyls électrophiles qui vont avoir des liaisons covalentes avec l'ADN cela va engendrer la libération de radicaux libres qui vont inhiber réplication et la transcription et la cassure des brins ADN qui vont conduire à une apoptose. Dans cette famille d'Alkylants ont retrouvent les moutardes azotés (cyclophosphamide, les sels de platine, (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine) et d'autres agents tel que la mitomycine,
Intercalants: secaractérisent par plusieurs noyaux aromatiques et une structure moléculaire plane qui s'intercalent entre les deux brins de l'ADN provoquant une
libération des radicaux libres et une inhibition de la Topoisomérase II qui aura pour effet une inhibition de la réplication et la transcription de l'ADN, cassure des brins ADN est donc apoptose ; la famille la plus utilisée est celle des Anthracyclines.
Agents scindants: provoquent des cassures multiples de l'ADN ce qui conduit à l'apoptose : exemple la Bléomycine.

PRINCIPE D'ASSOCIATION DES CYTOTOXIQUES DOSE-INTENSITÉ

Association

L'association de deux ou de plusieurs produits a été construite de façon empirique ou rationnelle.
Les principales règles d'association reposent sur :
- La théorie de Goldie et Coldman, permettant de réduire le nombre de clones résistants,
- L'utilisation de drogues à mécanismes d'action distincts permettant de créer des lésions sur des cibles cellulaires différentes, réduisant ainsi l'acquisition de phénomènes de résistance,
- L'utilisation de drogues à mécanisme de résistance cellulaire non croisée,
- Un profil de toxicité différent, permettant d'éviter des effets secondaires sévères et limitants.
- utilisations de drogues à actions synergiques.

Dose-intensité

La théorie de Hryniuk a permis de retrouver une relation linéaire entre la dose de chimiothérapie administrée et la réponse au traitement.
En pratique, cette théorie peut être suivie :
- En augmentant la dose lors d'une, voire après deux cures de chimiothérapie. C'est le cas des intensifications de dose où la dose est multipliée par 5 ou par 10 par rapport au traitement conventionnel. Néanmoins ce traitement expose à une toxicité médullaire sévère et définitive, imposant un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques et leur ré-injection au décours immédiat de cette intensification. Ce concept est actuellement abandonné dans le traitement des tumeurs solides en raison de l'absence de preuve de son efficacité par rapport à une chimiothérapie conventionnelle.
- La dose-intensité peut être augmentée en rapprochant l'intervalle entre deux cycles de chimiothérapie.Ce concept est actuellement utilisé, notamment dans le cancer du sein, en contournant notamment la toxicité médullaire des médicaments grâce à l'administration de facteurs de croissance hématopoiétique.

INDICATIONS DE LA CHIMIOTHERAPIE

La chimiothérapie peut être administrée :
- En situation néoadjuvant : la chimiothérapie est administrée avant le traitement local qu'il soit chirurgical et/ou radiothérapique. Le but de ce traitement est d'une part de réduire le volume tumoral afin de favoriser un traitement conservateur, d'autre part de lutter contre les micrométastases à distance.
- En situation adjuvante : est administrée après le traitement local, en cas de risquede récidive ou d'évolution sur un risque métastatique. Elle s'adresse donc à la maladie infra-clinique. Elle est prescrite en présence de facteurs de mauvais pronostic définis notamment sur la taille tumorale, le statut ganglionnaire et les critères histo-pronostiques.
- La chimiothérapie en phase : 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. En phase métastatique, seules les tumeurs germinales peuvent faire l'objet d'un traitement à visée curateur.
- La chimiothérapie peut être utilisée en concomitant avec la radiothérapie potentialisant ainsi son action.

MODES, VOIES D'ADMINISTRATION REGLES DE PRESCRIPTIONS

- La voie générale : soit par voie veineuse (abord veineux périphérique ou central) ou par voie orale, intra- musculaire ou sus cutanée.
- La voie locale et locorégionale : voie intra-artérielle, voie intra séreuse, voie endocavitaire intravesicale
- Voie méningée.

Pour minimiser au maximum le risque de toxicité et pour obtenir une efficacité optimale, la prescription et son exécution doivent être très précises.
- Posologie : Elle est adaptée à la surface corporelle du patient, mesurée à partir de son poids et de sa taille.La prescription doit indiquer la posologie en mg (ou g) par m2 et la dose totale qui va être administrée.
- Nature du soluté utilisé : pour la dilution Généralement glucosé à 5 % ou sérum physiologique. L'oxaliplatine précipite avec le sérum physiologique.
- Durée de la perfusion : un raccourcissement ou surtout un allongement de la durée de perfusion peuvent considérablement augmenter la toxicité.
- Intervalle entre chaque cycle : s'il est diminué, il existe un risque accru de toxicité mais l'efficacité peut être diminuée s'il est allongé.

LES CONTRE INDICATIONS

- Grande altération de l'état général : on considère généralement qu'un patient alité plus de 50 % de la journée ne peut recevoir de chimiothérapie (indice OMS de 3 ou plus) sauf si il s'agit d'un cancer très chimiosensible (cancer du testicule).
- Infection non contrôlée par un traitement antibiotique Risque d'aggravation de l'infection en cours de chimiothérapie.
- Déficience d'un organe : fonction du médicament utilisé et de ses toxicités. Exemple : les anthracyclines peuvent induire une insuffisance cardiaque. Elles sont donc contre-indiquées en cas d'insuffisance cardiaque préexistante, au risque de l'aggraver.

EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIO-THERAPIE ET LEUR PRISE EN CHARGE

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont mesurés par le grading de l'OMS (Tableau 1) cette évaluation est :
- clinique : examen clinique complet,
- morphologique : ECG, EMG, échographie cardiaque, audiogramme,
- biologique : bilan sanguin, hépatique et rénal.

Les principaux effets secondaires de la chimiothérapie sont

Nausées, vomissements

Les vomissements aigus, notamment liés au cisplatine, sont actuellement bien contrôlés grâce à l'administration d'anti-HT3 (Sétron) et des corticoïdes. Les nausées/vomissements tardifs survenant vers le troisième-quatrième jour, sont malheureusement difficiles à contrôler ils nécessitent souvent la prescription de corticoïdes.

Toxicité hématologique

- La neutropénie survient en général vers les 8ème -10èmejours. Elle expose à un risque infectieux. Elle peut être prévenue par l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques administrés par voie sous cutanée pendant 5 à 10 jours au décours immédiat de la chimiothérapie. Une neutropénie fébrile nécessite une hospitalisation en urgence, pour la réalisation de prélèvement infectieux (hémoculture, ECBU) et la mise en route d'une antibiothérapie intraveineuse à large spectre.

Devant une neutropénie sans fièvre, un maintien à domicile est le plus souvent possible, avec une surveillance médicale répétée associée à une antibiothérapie orale.

- L'anémie : elle peut être prévenue par l'administration d'érythropoïétine associée à une supplémentation en fer et en acide folinique. En cas d'anémie sévère et mal tolérée, une transfusion globulaire est nécessaire.
- La thrombopénie : elle entraine un risque vital en cas de thrombopénie inférieure à 20.000/mm3. Elle nécessite alors une hospitalisation pour transfusion de culots plaquettaire. Il n'existe pas de facteur de stimulation de la lignée plaquettaire.

Toxicité muqueuse

Elle peut survenir sous forme de mucite et de stomatite, mais peut toucher l'ensemble du tractus digestif.

Elle est liée à une atteinte directe du médicament sur les muqueuses éventuellement associée à une infection fongique et/ou herpétique.

Le traitement repose sur l'administration de bains de bouche associant bicarbonate, antiseptique et antifongique. Un traitement anti-herpétique et anti-fongique est souvent associé.

En cas de dysphagie sévère, le patient doit être hospitalisé pour une réhydratation et dénutrition parentérale.

Toxicité cardiaque

La toxicité myocardique est liée essentiellement aux anthracyclines. Elle survient pour une dose cumulée d'environ 500 mg/m2 d'Adriamycine. Elle nécessite une surveillance répétée de la fraction d'éjection ventriculaire par échographie cardiaque ou fraction d'éjection isotopique.

Il convient de ne pas dépasser cette dose cumulée, ou d'utiliser des médicaments
cardio- protecteurs en association.

Toxicité neurologique

Il s'agit essentiellement d'une neuropathie périphérique, liée au cisplatine, aux taxanes et aux vinca-alcaloïdes. Il convient de pratiquer une surveillance clinique régulière éventuellement associée à un électromyogramme. Il n'existe pas de traitement préventif ni curatif de cette toxicité et le médicament en cause doit être arrêté.

Toxicité rénale

Elle est principalement liée à l'administration du cisplatine. Il convient d'associer une hyperhydratation lors d'administration de ce médicament, de maintenir au décours de la chimiothérapie un bon état d'hydratation et de ne pas associer d'autres médicaments néphrotoxiques.

Les autres toxicités sont plus rares.

	Pas de toxicité
1	Mineure, ne gêne pas le malade et ne gêne pas la poursuite du traitement
2	Modérée, gêne le malade mais ne gêne pas la poursuite du traitement
3	Toxicité sévère nécessitant un traitement spécifique
4	Toxicité mettant en jeu le pronostic vital, et imposant des mesures de réanimation

MECANISME DE RESISTANCE

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. De nombreuses tumeurs sont ainsi d'emblée résistantes : c'est le cas du mélanome, de nombreux sarcomes et de tumeurs cérébrales notamment.
- La chimio-résistance acquise : après une phase initiale de grande chimio-sensibilité, apparaît secondairement une progression de la maladie témoignant d'une résistance acquise. C'est le cas de nombreuses tumeurs solides comme les cancers du sein et de l'ovaire.

Les mécanismes moléculaires expliquant ces phénomènes de résistances ont été mis en évidence ces 20 dernières années. Les plus importants sont les suivants :

- La surexpression de protéines membranaires, comme la gp170, 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. Cette protéine de membrane est retrouvée sur certains tissus sains notamment sur les cellules de Kupfer jouant un rôle physiologique dans la détoxification de l'organisme.
- Chacune des cibles des médicaments anti-cancéreux peut se modifier subissant des modifications qualitatives ou quantitatives. Cette cible peut en effet muter, elle n'est alors plus reconnue par le cytotoxique (modification qualitative). La cible peut également être produite en grande quantité dans la cellule cancéreuse (modification qualitative) en raison d'une amplification du gène codant pour cette cible. Dans le premier cas le médicament ne reconnaît plus sa cible, dans le second cas la quantité de médicament est insuffisante pour entraîner une cytotoxicité significative. Ceci est retrouvé pour les vinca-alcaloïdes et les modifications qualitatives sur leur cible, la tubuline, qui en raison d'une mutation sur son site de liaison, n'est plus reconnue par ces médicaments. Les cibles contre

lesquelles sont dirigés les anti-métabolites, comme la thymidylate synthétase pour le 5FU et la DHFR pour le méthotrexate peuvent subir des modifications qualitatives et/ou quantitatives.

• Les phénomènes de réparation de l'ADN peuvent être dérégulés aboutissant ainsi à la réduction de la cytotoxicité par réparation accélérée des lésions crées sur l'ADN, grâce notamment à l'amplification de gènes codant pour des protéines de réparation dont le niveau est nettement amplifié.

EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE

Elle a un rôle important après la mise en route d'un protocole thérapeutique en situation néo adjuvante ou métastatique ; par l'identification des cibles évaluables, il est nécessaire de faire un examen clinique rigoureux et un bilan morphologique fiable. A la recherche d'une disparition des lésions, une diminution, une stabilisation ou une progression de la maladie.

L'évaluation morphologique se fait selon les critères RECIST (version 1.1 2009).

- réponse complète : disparition de toutes les lésions cibles.
- réponse partielle : diminution d'au moins de 30% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en se référant à la somme des plus grands diamètres de l'examen précédent
- progression : augmentation d'au moins de 20% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en se référant à la plus petite somme des plus grands diamètres, rapportée depuis le début du traitement ou apparition de une ou plusieurs nouvelles lésions.
- stabilisation : diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale
- la biologie : marqueurs tumoraux s'ils étaient initialement élevés.

CONCLUSION

La prescription d'un traitement médicamenteux du cancer, obéit à des règles qui doivent prendre en considération d'abord et toujours le patient, les indications, les contre indications, les effets secondaires et leurs gestions, ainsi que l'évaluation de la réponse thérapeutique.

La chimiothérapie antinéoplasique fait partie d'un concept thérapeutique général dans lequel sont toujours impliqués, hormis l'oncologue, également d'autres médecins (médecin traitant, radiothérapeute, chirurgien, etc.).

Les progrès apportés par la biologie ont permis d'identifier des phénomènes moléculaires spécifiques à la cellule cancéreuse, permettant ainsi de l'attaquer ou de détruire son environnement. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. Chimiothérapie : Méga Guide STAGES IFSI (2e édition), 2015, Pages 138-145.

2. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie, aux thérapies ciblées et à l'immunothérapie Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2015) 7, 455-461

3. Pharmacologie et thérapeutiques (2e édition), 2015, Pages 57-80

4. Complications et Séquelles des Traitements en Cancérologie ORL, 2013, Pages 125-147

5. Pharmacologie (11e édition), 2007, Pages 179-203

TERUMO
INTERVENTIONAL SYSTEMS

BECAUSE **EXPERIENCE** MATTERS



Terumo Interventional Oncology Division
Introduces

HydroPearl®
Compressible Microspheres for Embolisation

HYDROPEARL® **COMPATIBILITY**



HydroPearl Sizes (µm)	**Terumo Catheter Compatibility**					
	Occlusafe ID = 0.017" (0.43 mm)	**Progreat 2.0F** ID = 0.019" (0.49mm)	**Progreat 2.4F** ID = 0.022" (0.57 mm)	**Progreat 2.7F** ID = 0.025" (0.65 mm)	**Progreat 2.8F** ID = 0.027" (0.70 mm)	**Glidecath 4.0F** ID = 0.041" (1.04 mm)
75 ± 30 µm (0.075 mm)	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible
200 ± 75 µm (0.20 mm)	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible
400 ± 75 µm (0.40 mm)	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible
600 ± 75 µm (0.60 mm)	Non compatible	Non compatible	Compatible	**Compatible**	**Compatible**	Compatible
800 ± 75 µm (0.80 mm)	Non compatible	Non compatible	Non compatible	Compatible	Compatible	Compatible
1100 ± 75 µm (1.10 mm)	Non compatible	Non compatible	Non compatible	Non compatible	Non compatible	Compatible

HydroPearl and LifePearl are not available for sale in all countries. Please contact your Terumo local sales representative for more information. HydroPearl and LifePearl have not been approved by the FDA and are therefore not available for sale in the U.S.A. Not all products mentioned are available for sale in all countries. Please contact your Terumo local sales representative for more information :

LIFE HEALTH INDUSTRY
Quality of life
lhi
Terumo local sales representative

Eurl LIFE HEALTH INDUSTRY
Zone industrielle Oued Smar voie 18C - Alger - ALGÉRIE
Tél.: +213 (0)21 514 306 • Fax: +213 (0)21 514 302
info@lifehealthindustry.com • www.lifehealthindustry.com

TERUMO
INTERVENTIONAL
SYSTEMS

BECAUSE **EXPERIENCE**
MATTERS



Terumo Interventional Oncology Division
Introduces

LifePearl®

Drug-Elutable Beads for Embolisation

LIFEPEARL®
COMPATIBILITY



LifePearl Sizes (µm)	Terumo Catheter Compatibility					
	Occlusafe ID = 0.017" (0.43 mm)	**Progreat 2.0F** ID = 0.019" (0.49 mm)	**Progreat 2.4F** ID = 0.022" (0.57 mm)	**Progreat 2.7F** ID = 0.025" (0.65 mm)	**Progreat 2.8F** ID = 0.027" (0.70 mm)	**Glidecath 4.0F** ID = 0.041" (1.04 mm)
100 ± 25 µm (0.10 mm)	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible
200 ± 50 µm (0.20 mm)	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible
400 ± 50 µm (0.40 mm)	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible

References:

Data on file as follows:
- MV lab note book - 467
- MV Test Report - TR15-082
- MV Test Report - TR13-122
- TEIS Test Report - PD HP Loadings TR001
- TEIS lab note book – JS001

HydroPearl and LifePearl are not available for sale in all countries. Please contact your Terumo local sales representative for more information. HydroPearl and LifePearl have not been approved by the FDA and are therefore not available for sale in the U.S.A.
Not all products mentioned are available for sale in all countries. Please contact your Terumo local sales representative for more information :

LIFE HEALTH INDUSTRY
Quality of life
Terumo local sales representative

Eurl LIFE HEALTH INDUSTRY
Zone industrielle Oued Smar voie 18C - Alger - ALGÉRIE
Tél.: +213 (0)21 514 306 • Fax: +213 (0)21 514 302
info@lifehealthindustry.com • www.lifehealthindustry.com

www.terumo-europe.com

IS576GB1115ITI(1115)IE

Thérapies ciblées en Cancérologie

S.Belhadef *(sbelhadef@yahoo.fr)*,**N.Bacha,M.Beninal,A.Recioui,H.Mahfouf**
Service Oncologie Médicale Universitaire de Rouiba

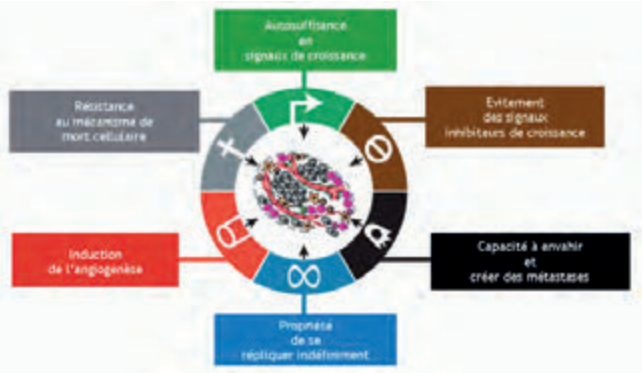
Résumé
La mise en évidence de formes résistantes a permis de connaitre certains mécanismes de résistance et d'identifier les différents facteurs prédictifs de réponse afin de sélectionner au mieux les patients susceptibles de tirer bénéfice d'un traitement par thérapie ciblée, et de ne pas exposer les autres à une toxicité inutile.
L'apparition d'une résistance aux traitements médicamenteux du cancer est la principale cause d'échec thérapeutique, cela concerne aussi bien les différentes classes de chimiothérapie mais également les thérapies ciblées. Le problème qui reste posé par les thérapies ciblées tient à l'évaluation de la réponse tumorale.il semble en effet que les critères cliniques et radiologiques classiques ne soient pas toujours adaptés.les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) apparaissent insuffisants ,car la taille de la tumeur n'est pas un critère précoce de réponse.les thérapies ciblées peuvent induire des comportements particuliers qui ne doivent pas être interprétés comme une résistance thérapeutique. D'autres facteurs devront être définis (imagerie moléculaire fonctionnelle, biomarqueurs)

INTRODUCTION

La compréhension des mécanismes de la prolifération cellulaire au niveau moléculaire a permis d'identifier plusieurs cibles thérapeutiques basées sur l'inhibition et le blocage des différents signaux de transduction responsable de la croissance tumorale et la dissémination métastatique; les nouveaux agents englobent les anti corps monoclonaux qui sont de grosses molécules à activité souvent extra cellulaire (Bevacizumab ,Trastuzumab); les inhibiteurs tyrosine kinase ITK sont des petites molécules capables de bloquer des réactions enzymatiques en intra cellulaire et enfin les inhibiteurs de mTor qui offrent une nouvelle voie face aux mécanismes de résistance à l'hormonothérapie et aux anti HER2 grâce à des associations thérapeutiques combinant un inhibiteur mTor et anti HER2.
L'avènement des thérapies ciblées a révolutionné la prise en charge thérapeutiques des cancers en termes de résultats sur la survie. Le meilleur exemple étant les anti HER2 dans le traitement des cancers du sein sur exprimant la protéine HER2, en adjuvant et en situation métastatique.
Le développement de ces nouveaux agents ont permis une amélioration de la survie ,la qualité de vie avec un profil de toxicité différent, néanmoins la connaissance de la biologie de la cellule cancéreuse a permis d'identifier certaines cibles thérapeutiques et des facteurs prédictifs de réponse à une thérapie ciblée, l'imatinib par exemple ciblant la protéine C-kit a été enregistré en 2001 après les résultats remarquables de l'imatinib dans la LMC qui a mené à l'obtention de l'AMM en 2001 aux Etats-Unis et en février 2002 en France, puis rapidement il a fait envisager son utilisation dans d'autres tumeurs présentant une protéine à activité tyrosine kinase anormalement exprimée. C'est ainsi que le STI-571 (Imatinib) a été proposée pour la première fois à une patiente finlandaise présentant une tumeur stromale c-kit + en mars 2000 sur une idée de George Demetri du Dana Farber Hospital de Boston, basée conjointement sur la découverte de la protéine c-kit à la surface des GIST (Gastro Intestinal Stromal Tumor) et l'efficacité de l'imatinib sur la protéine de fusion Bcr-Abl. Depuis ce cas qui a fait l'objet d'une publication dans le New England Journal of Médecine, cette patiente répondeuse à l'imatinib (après échec de plusieurs lignes de chimiothérapie) , les phases I, II et III se sont succédées entre mai 2001 (Date de début des essais de phase I) et 2002, avec 50% de taux de réponse et plus de 80% de bénéfice clinique , le génotype C-kit était le principal facteur prédictif de la réponse et de la survie. Aboutissant à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché de ce produit aux Etats-Unis le 2 février 2002, et en Europe en Juin 2002 dans les GIST localement avancés inopérables et/ou métastatiques.
Actuellement, les résultats intéressants des immunothérapies en terme de réponse ouvrent une nouvelle voie dans la prise en charge des cancers, néanmoins la compréhension des mécanismes complexes de la cancérogénèse semble nécessaire afin de pouvoir identifier les meilleurs répondeurs à cette nouvelle option thérapeutique et proposant ainsi un traitement personnalisé.
Plusieurs cibles thérapeutiques ont été identifiées dans la cellule cancéreuse:
Au niveau membranaire : HER, KIT, EGFR
Au niveau cytoplasmique : la voie RAS, la voie RAF/MEK, la voie PI3K/AKT/Mtor
Au niveau nucléaires : les anti-PARP
Au niveau stromale : les angiogéniques, les angiotoxiques, les antagonistes des intégrines ,les inhibiteurs de métalloprotéines
Anti facteurs de croissance : anticorps monoclonaux humanisés anti VEGF ; inhibiteurs de tyrosines kinases

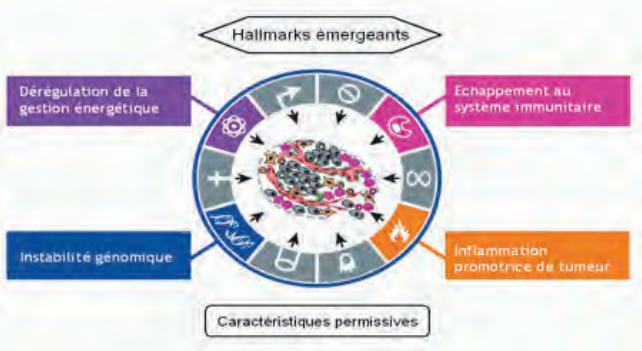
CARACTERISTIQUES DE LA CELLULE TUMORALE

Les mécanismes fondamentaux décrits par Hanahan et Weinberg dans l'article « The Hallmarks of Cancer », initialement publié en 2000 dans la prestigieuse revue scientifique Cell et réactualisé en 2011 sont des « caractéristiques fondamentales » qu'une cellule normale acquiert et qui la rend cancéreuse.
Selon les auteurs, la complexité du cancer peut se résumer en un petit nombre de principes sous-jacents. Les auteurs développent la thèse (admise) selon laquelle tous les cancers partagent 6 caractéristiques (anomalies) fondamentales (2) qui régissent la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse (3).



Les mécanismes fondamentaux de la cellule tumorale Hanahan et Weinberg « The Hallmarks of Cancer », 2000 revue scientifique Cell

Dans l'article réactualisé parue en 2011 (4), les auteurs ajoutent quatre autres hallmarks.



Il y a d'une part des Hallmarks dits émergeants qui sont :
La dérégulation de la gestion énergétique des cellules tumorales afin de mieux soutenir la prolifération. C'est un phénomène connu depuis 60 ans mais il n'est pas clair que son implication soit indispensable à la conversion d'une cellule normale en cancer.
L'échappement des cellules tumorales au système immunitaire
Comme le point précédent, le phénomène est connu de longue date mais le fait qu'il soit indispensable à l'apparition d'une cellule cancéreuse n'est toujours pas clair.
Et enfin, deux autres caractéristiques dites permissives. L'une est l'instabilité génomique. Celle-ci peut déboucher sur des mutations pouvant altérer l'intégrité génétique des cellules tumorales et conduire à une progression de la maladie. L'autre est l'inflammation promotrice de tumeur. De manière paradoxale, en effet, le système immunitaire reconnaît dans certains cas les tumeurs et les combat efficacement, tandis que dans d'autres il apporte de manière involontaire une aide à leur survie par le renforcement de certains de leurs Hallmarks.

RESISTANCE AUX THERAPIES CIBLEES

La connaissance des différents mécanismes de résistance a permis d'établir de multiples facteurs prédictifs de réponse, pour une meilleure sélection des patients qui seront à même de répondre à un traitement par thérapie ciblée, cette résistance peut se voir à différents niveaux :
- En amont de la cible: métabolisme, distribution cellulaire, efflux
- Au niveau de la cible : amplification des gènes, des cibles enzymatiques, ou altération des protéines cibles.
- En aval de la cible : réparation des lésions de l'ADN et induction de l'apoptose.
Les thérapies ciblées possèdent une action directe et spécifique en bloquant une des voies de signalisations oncogéniques responsable de la prolifération de la cellule tumorale. elle peut concerner une protéine kinase cytoplasmique (BCR-ABL ou mTOR), ou le plus souvent un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase (RTK) (5-6)
Les récepteurs tyrosine kinase (RTK), situés de part et d'autre de la membrane cytoplasmique, constituent le point de départ d'une cascade de signalisation intracellulaire aboutissant au noyau, site de la transduction du signal mitogène.
Les thérapies ciblées ciblent préférentiellement les RTK sur leur domaine extracellulaire, en empêchant la fixation d'un ligand (anticorps monoclonaux), mais aussi sur le domaine intracellulaire au niveau du domaine tyrosine kinase (inhibiteurs de tyrosine kinase, TKI) (6)
De ce double ciblage, deux options thérapeutiques sont possibles pour l'inhibition des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase : le blocage par un anticorps monoclonal administré par voie intraveineuse (terminaison par « mab ») ou le blocage compétitif par une petite molécule (TKI) le plus souvent par voie orale (terminaison par « nib ») (6-7)
Le développement et le maintien d'un phénotype malin dépendent des mécanismes impliqués dans la cascade de signalisation intracellulaire, responsables de la prolifération incontrôlée de la cellule tumorale, de sa survie, de son échappement à l'apoptose, de sa capacité à persister, se répliquer, et à envahir les tissus et métastaser localement et à distance (8).
Les thérapies ciblées jouent un rôle important dans certaines voies de signalisation ; un circuit de signalisation comprend schématiquement un facteur de croissance/ligand, un compartiment extracellulaire de reconnaissance d'un facteur de croissance, une tyrosine kinase intracellulaire qui agit via une phosphorylation de protéines, qui induisent une cascade de réactions enzymatiques (7).
L'apparition d'une résistance aux traitements médicamenteux du cancer est la principale cause d'échec thérapeutique, cela concerne aussi bien les différentes classes de chimiothérapie mais aussi les thérapies ciblées (9). Cette résistance peut survenir par des mécanismes communs à la résistance vis-à-vis des chimiothérapies classiques (un défaut d'absorption, une interaction médicamenteuse et une faible biodisponibilité) (10).
Exemple de cibles thérapeutiques et de mécanismes d'action de thérapies ciblées

Site	cible	Mécanisme d'action
Facteur de croissance	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Anticorps anti-facteur de croissance
Récepteur de facteur de croissance	Epidermal growth factor receptor (EGFR/HER1),HER2,KIT	Anticorps anti-récepteur du facteur de croissance
Domaine tyrosine kinase du récepteur	EGFR/HER1 VEGFR	Inhibition compétitive de multiples tyrosines kinases
Cibles multiples	VEGFR,KIT,RET,VEGF,PDGF,EGFR,HER2	Inhibition compétitive de multiples tyrosines kinases
Signalisation en aval	mTOR	Inhibiteurs d'effecteurs impliqués dans l'oncogenèse
Kinases intracellulaires	BCR-ABL	Inhibiteurs d'effecteurs impliqués dans l'oncogenèse
Autres inhibiteurs intracellulaires	Inhibiteurs des kinases Aurora, inhibiteurs des polo-kinases, inhibiteurs des histones désacétylases.	Inhibiteurs d'effecteurs impliqués dans l'oncogenèse

RESISTANCE PRIMAIRE ET SECONDAIRE

La résistance primaire est définie par une absence de stabilité ou progression de la maladie dans les 6 mois qui suivent le début de la stratégie thérapeutique (11) ; la résistance secondaire survient après un traitement de longue durée (11); cependant il n'existe pas réellement une frontière entre la résistance primaire et secondaire, car ils partagent les même mécanismes moléculaires (troubles de l'immunité, défaut d'absorption).

La mise en évidence d'une résistance à la thérapie ciblée semble difficile, à cause des associations à d'autres agents cytotoxiques (chimiothérapie), d'où la nécessité de prendre en considération les potentielles interactions entre les deux types de traitement.
Les principaux mécanismes impliqués dans la résistance aux thérapies ciblées sont dominés par l'hétérogénéité et l'instabilité génétique des cellules malignes (cellules souches) (11-12).
En effet, une cellule tumorale est composée de plusieurs sous types, de génotype et de phénotype différents, cette hétérogénéité cellulaire peut présenter des profils de résistance diverses, en plus de la sélection clonale qui est le plus souvent induite par des traitements cytotoxiques (12).
Le microenvironnement tumoral ou le stroma tumoral influence renforce cette hétérogénéité à travers les interactions intercellulaires, et entre la cellule tumorale et la matrice extracellulaire (les cellules vasculaires endothéliales, les fibroblastes, les cellules inflammatoires).
Le résultat de ces interactions cellulaires, peuvent jouer un rôle primordiale dans la prolifération des cellules néoplasiques ainsi que dans leur capacité à envahir d'autres tissus , en effet l'hypoxie tissulaire intra tumorale et l'angiogénèse ont été impliquées dans la résistance aux médicaments cytotoxiques anti tumoraux (12).

MECANISMES IMPLIQUES DANS LA RESISTANCE

Mutations

Des mutations génétiques ont été observées lors de l'émergence d'une résistance (13).Ces mutations sont préexistantes à tout traitement et secondairement sélectionnées, elles sont spécifiques de la cible thérapeutique en modulant la réponse in vitro et in vivo, la mutation par délétion est responsable parfois d'une résistance de novo, comme dans le cas de la résistance au gefitinib dans le glioblastome avec variant III de l'EGFR/HER1 (délétion dans le cadre de lecture des exons 2 à 7 dans le domaine extracellulairede l'EGFR/HER1) (10).
L'autre exemple est celui de l'imatinib dans les tumeurs stromales gastro intestinales (GIST) qui présentent une mutation de l'exon 9 du gène KIT 1. Dans d'autres situations, des mutations surviennent dans les cellules tumorales causant ainsi un échec thérapeutique après une réponse initiale d'une durée variable, jusqu'à un an (14-15). Ces mutations sont responsables d'une résistance dite acquise, ou résistance secondaire. Le délai d'apparition de cette résistance varie entre 3 à plus de 6 mois après le début du protocole thérapeutique utilisant une thérapie ciblée. Cette différence de temps peut être retrouvée dans plusieurs études cliniques (16).
Ces mutations peuvent affecter la cible des anticorps et des TKI, comme celles impliquées dans les chimiothérapies conventionnelles, l'exemple c'est l'inactivation de p53, fréquemment retrouvée dans la progression de la LMC et qui inhibe la réponse in vitro et in vivo à l'imatinib sans bloquer l'inhibition de la kinase BCR-ABL (13).
Le polymorphisme génétique a un impact sur la réponse à certaines thérapies ciblées, comme c'est le cas pour les thérapies ciblant HER1 ou le VEGFR (17).
Les mutations associées à une résistance aux thérapies ciblées sont le plus souvent des mutations ponctuelles, parfois des délétions (18)

Amplifications géniques

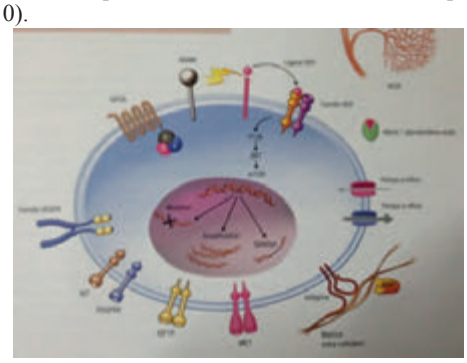
L'amplification du gène MET joue un rôle dans la résistance au gefitinib, inhibiteur de l'EGFR/HER1 (Epidermal Growth Factor Receptor), utilisé dans les cancers bronchiques non à petites cellules (19). L'amplification de KIT a été décrite comme un mécanisme potentiel de résistance à l'imatinib dans les tumeurs stromales digestives (GIST) (20).
Cependant, comme pour les chimiothérapies, l'amplification du gène MDR1/ABCB1 codant pour la P-glycoprotéine, pompe à efflux, a été décrite comme facteur de résistance à plusieurs thérapies ciblées. La surexpression des systèmes de transport des drogues hors des cellules semble joué un rôle important dans la résistance comme pour les agents cytotoxiques (21).
Cette résistance pharmacocinétique fait l'objet de plusieurs études, mais sans aucune pertinence en pratique clinique. Il est à noter que les mutations ponctuelles sont plus fréquemment retrouvées que les amplifications géniques (13).dans le cas d'une amplification génique d'un récepteur membranaire, le nombre absolu de récepteurs reste élevé en présence de l'inhibiteur, ce qui induit une résistance relative au traitement (21)

Signalisation alternative

Le rôle de certaines mutations des protéines tyrosine kinase sur la prolifération et la survie des cellules tumorales est bien établi, pour échapper à l'inhibition par un ITK, les cellules tumorales peuvent déplacer leur dépendance oncogénique vers une autre voie de signalisation. Des mutations sur des effecteurs moléculaires situés en aval de la voie de signalisation affectée par l'inhibiteur peuvent également compenser l'impact du médicament (21).

Signalisation coopérative

La coopération entre plusieurs voies de signalisation à l'intérieur d'une même famille de récepteurs tyrosine kinase, en l'occurrence les récepteurs HER, mais également entre récepteurs HER et non-HER, a un important impact sur plusieurs fonctions de HER associées à la progression tumorale et à l'invasion. Cette signalisation coopérative est une caractéristique commune aux cellules tumorales invasives.une coopération entre récepteur HER et intégrines, impliquée dans la survie cellulaire, la motilité et l'invasion, a té largement décrite. De plus il apparait qu'un grand nombre de récepteurs couplés aux protéines G (G Protéin-Coupled Receptor, GPCR) peuvent activer le récepteur tyrosine kinase HER1 (EGFR) (22).
Constitués de 7 domaines transmembranaires, les récepteurs GPCR représentent une vaste famille de protéines. Le GPCR est couplé à une protéine G, complexe protéique constitué des sous-unités α, β et γ. Ce sont les récepteurs de la majorité des hormones, de certains facteurs de croissance et de différenciation cellulaire. ils interviennent ainsi dans tous les systèmes de communication intercellulaire (23,24). Les GPCR jouent un rôle clé dans des processus biologiques très variés, comme l'olfaction, le gout, l'inflammation, la croissance cellulaire, le chimiotactisme, la progression tumorale (23-25). Les GPCR participent à l'activation du récepteur HER1, notamment par la libération de ligands après clivage de précurseurs membranaires par les métallo protéinases. HER 1, une fois produit sous la forme d'un récepteur transmembranaire est souvent clivé par des protéases associées à la membrane cellulaire, ce qui entraine la libération de ligands solubles. Ce clivage (ectodomain shedding) est médié par des protéases appartenant à la famille de métalloprotéinases : ADAM (A Disintegrin And Metalloprotease) et métalloprotéinases matricielles (MMP). L'activation du récepteur tyrosine kinase en réponse au stimulus médié par les récepteurs GPCR est un processus baptisé transactivation de HER1. Il a d'importantes implications car il induit la stimulation des voies de signalisation intracellulaire. Et pourrait être responsable de la résistance aux thérapies ciblant HER1 (10).



Principaux facteurs impliqués dans la résistance primaire et secondaire

Concentrations intracellulaires du médicament

L'utilisation des thérapies ciblées dans la pratique clinique est confrontée aux mêmes problèmes pharmacologiques qu'avec les chimiothérapies classiques .les inhibiteurs de tyrosine kinase de petite taille ou les anticorps monoclonaux parviennent à leur cible pour exercer leur effet anti tumoral .les facteurs déterminants en terme de biodisponibilité : la liaison à des protéines plasmatiques, les taux d'influx et d'efflux de la molécule dans les cellules tumorales, peuvent être impliquées dans la résistance aux thérapies ciblées (21).

Variations épi génétiques

La connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans la progression des cancers, a révélé outre les altérations génétiques (mutations, amplifications, délétions, translocations) l'implication de certaines modifications épi génétiques dans l'émergence des résistances. Ces changements épi génétiques sont dynamiques et réversibles (23-24).

L'épi génétique se définit comme « l'étude des modifications de l'expression des gènes qui sont transmissibles lors de la mitose et/ou la méiose, mais ne découlent pas de modifications dans la séquence de l'ADN. Des changements épi génétiques majeurs associés à l'oncogenèse sont notamment le fait de méthylations aberrantes de l'ADN, en particulier au niveau du promoteur des gènes, ce qui permet de moduler leur activité transcriptionnelle .

La méthylation de l'ADN représente un des facteurs clés épi génétiques impliqués dans le régulation de l'expression génique et de la stabilité génomique. La méthylation de l'ADN entraine une diminution de la transcription. L'autre mécanisme de régulation positive de l'expression génique est l'acétylation de protéines histones, qui favorise la relaxation de la conformation de l'ADN et par conséquent la transcription.

Des modifications épi génétiques du gène codant pour le récepteur tyrosine kinase HER1 ont été identifiées, celles-ci ont un impact sur le niveau d'expression de HER12 et sur la réponse aux inhibiteurs de HER1.HER1 possède des ilots CpG dans l'exon 1. Des hyperméthylations touchant ces ilots CpG de l'EGFR ont été observées dans des échantillons tumoraux de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), de cancer du sein, de carcinome des voies aérodigestives supérieures. La méthylation du gène EGFR/HER1 réduit sa transcription au silence dans las lignées cellulaires de cancer du sein, résistantes au gefitinib, inhibiteur anti- HER1.le traitement de ces cellules tumorales par un agent hypométhylateur a restauré l'expression de HER1 et a augmenté la sensibilité au gefitinib en induisant une augmentation de l'effet apoptotique.

L'acétylation des histones joue aussi un rôle dans la régulation transcriptionnelle de l'EGFR.il a té démontré que le traitement par une histone désacétylase (HDAC) de cellules tumorales mammaires dépourvues du récepteur aux œstrogènes (ER-) entraine la réexpression des ER en même temps qu'une perte de l'expression de HER1, du fait d'une diminution de la sensibilité de son ARNm. Cette perte de HER1 induit l'arrêt des voies de signalisations MAPK et AKT en aval du récepteur (25).

Autres mécanismes

Des réarrangements génétiques impliquant le gène MDR1 ont été décrits chez des patients atteints de leucémie résistant au traitement. Les micro-ARN (miARN) sont de petits ARN d'une vingtaine de paires de bases qui se lient aux ARN messagers pour empêcher leur traduction ou provoquer leur dégradation. Ils ont notamment été impliqués dans la leucémie chronique lymphocytaire à cellules B dans la suppression de l'expression de Bcl-2,une protéine dont le niveau d'expression a souvent été associé à une résistance aux molécules anti cancer (13).

LA RESISTANCE AUX THERAPIES CIBLEES DANS LE CANCER COLORECTAL

La voie RAS

En 1983 et 1984, John Mendelsohn et Gordon Sato et leurs collègues ont proposé une nouvelle cible thérapeutique: le Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), basé sur les observations que l'EGFR a été fréquemment surexprimé dans les tumeurs épithéliales et que des anticorps monoclonaux dirigés contre l'EGFR ont inhibé la croissance des cellules cancéreuses. (23,24)

En effet, Certains oncogènes sont surexprimés dans les cancers colorectaux. Par exemple, la voie EGFR est composée de plusieurs gènes codant pour la protéine RAt Sarcoma (RAS), la proteine Rapidly Accelerated Fibrosarcomea (RAF), et Phosphatidylinositide 3-kinase (PI3K), qui stimulent normalement la cellule pour se diviser en réponse à des facteurs de croissance, ces protéines peuvent acquérir des mutations qui se traduisent par une sur- activation de la prolifération cellulaire. L'ordre chronologique des mutations est parfois important, avec une mutation primaire de RAS conduisant généralement à une hyperplasie ou à une lésion borderline, mais si la mutation est secondaire, la progression se fait souvent vers un cancer. (25) PTEN, un gène suppresseur de tumeur, normalement inhibe la voie PI3K, mais peut parfois devenir muté et désactivé. (26)

L'analyse de bio-marqueurs peut être considérée comme le moyen le plus efficace pour choisir une option thérapeutique dans tous les domaines de la médecine. Le KRAS est un candidat idéal pour l'analyse des bio-marqueurs dans le cancer colorectal. (27)

Depuis l'introduction des tests de mutation K-ras, un certain nombre d'études analyse en aval l'implication pronostique de la voie K-ras. Les mutations Exon 2 du gène KRAS sont détectées chez environ 30 à 50 % de patients atteints de cancers colorectaux métastatiques. Cependant des mutations RAS supplémentaires ont été trouvées dans 10 à 17 % des tumeurs. Ces mutations touchant les EXONS 3KRAS (codons 59 et 61) et 4(codons 117 et 146) ainsi que les EXONS 2,3 et 4 NRAS, avec des fréquences allant de 1 à 4%. (28)

Des variantes moins connues de K-RAS, comme les codons 61 et 146, doivent être explorés davantage afin d'évaluer leurs valeurs prédictives réelles. Les mutations sur les Codon 12 et 13 sont les plus connues, B-RAF semble avoir plus un intérêt pronostique que prédictif. Même si le débat reste encore ouvert, quelques patients présentant des mutations de B-Raf peuvent obtenir quelques avantages de la thérapie ciblée à base de cétuximab ou panitumumab.

La voie PI3K-Akt-mTOR

Cette voie semble prometteuse comme un bio-marqueur. La perte de PTEN peut être un indicateur ou un facteur de résistance à la thérapie anti-EGFR, par hyper activation de la voie PI3K-Akt-mTOR, Ce facteur expose à plusieurs interprétations différentes de la présence ou absence de ce bio-marqueur, en raison des différences entre les expertises des pathologistes impliquées. Les résultats très discordants entre les analyses effectuées sur le tissu de la tumeur primitive ou les métastases limitent l'utilité de ce bio-marqueur dans le choix thérapeutique. (27) Les anticorps monoclonaux anti-EGFR bloquent en aval, l'activation de la voie de l'EGFR, qui est composé de la RAS-RAF-MAP Kinases et PI3K-AKT-PTEN. Il est maintenant un fait bien établi que seuls les patients avec des tumeurs de type RAS sauvage (WT) peuvent bénéficier d'un traitement avec un agent anti-EGFR. Inversement, les patients atteints de tumeurs présentant une mutation RAS montrent un taux de réponse <5%. Les anticorps monoclonaux anti-EGFR cetuximab et panitumumab ont été les premiers agents thérapeutiques ciblés spécifiques à une pathologie moléculaire: tumeurs EGFR-positif exprimant un oncogène homologue viral de type sauvage c'est le **Kirsten Rat Sarcoma** (KRAS).

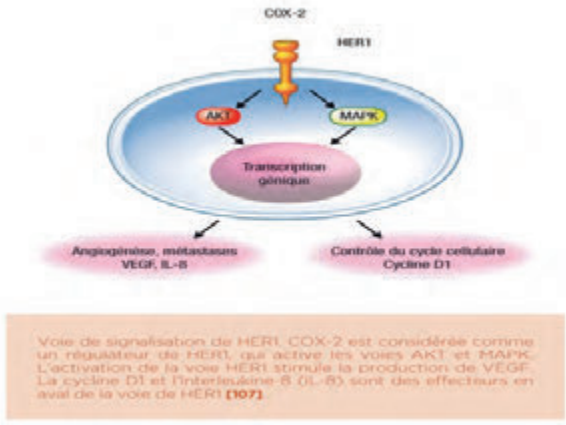
Dans le Cancer colorectal (CCR), l'identification des mutations activatrices des oncogènes KRAS et NRAS est désormais admise comme facteur prédictif majeur de résistance aux anti-EGFR, actuellement le traitement des patients atteints de cancer colo rectal métastatique par des anticorps anti EGFR (cetuximab ou panitumumab) repose sur la détermination du statut RAS dans la tumeur, le cetuximab est donc actif chez les patients dont le gêne est sauvage (non muté) (27).

Selon l'étude Amado et al ,l'efficacité du panitumumab dépend du statut KRAS. Les mutations de KRAS étaient de 43 % dans cette étude de phase III. La fréquence des mutations est de l'odre de 35% à 45%, celles-ci peuvent induire une activation de la voie RAS-RAF-MAP kinase, qui est l'une des principales voies d'aval de l'EGFR et ainsi induire une résistance aux anticorps anti-EGFR. Di Nicolantonio a récemment montré que le type sauvage de BRAF était également nécessaire à la réponse au panitumumab et au cetuximab. Cela pourrait être utilisé comme facteur pronostic plutôt que prédictif pour mieux sélectionner les patients (28). d'autant plus que les mutations BRAF et KRAS sont réciproquement exclusives.

La voie du VEGF

Un des mécanismes de résistance secondaire aux inhibiteurs de HER1 pourrait impliquer une activation de l'angiogénèse tumorale (surexpression de VEGF) non médié par HER1.le rôle joué par la voie du VEGF dans la résistance aux agents ciblant HER1 (TKI et anticorps, dont le cetuximab) a également été mis en évidence dans des modèles de souris utilisant la lignée cellulaire humaine de cancer colorectal GEO .l'analyse des extraits protéiques de cellules GEO issues de xénogreffes et rendues résistantes aux inhibiteurs de

HER1 a montré peu de changements dans l'expression de HER1 et AKT, mais une augmentation d'un facteur 5 à10 de l'expression de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et du VEGF par rapport à ce qui était observé dans les cellules de la même lignée sensibles à l'action des inhibiteurs de HER1. Un ciblage combiné de HER1 et CEGFR a permis de bloquer pendant 5 mois la croissance tumorale de patients atteints de cancer colorectal métastatique devenu stable ou résistant au cetuximab avec des taux élevé de COX-2 et de VEGF «28». Les systèmes de communication intercellulaire (23,24).les GPCR jouent un rôle clé dans des processus biologiques très variés, comme l'olfaction, le gout, l'inflammation, la croissance cellulaire, le chimiotactisme, la progression tumorale (23-25). Les GPCR participent à l'activation du récepteur HER1, notamment par la libération de ligands après clivage de précurseurs membranaires par les métallo protéinases. HER 1, une fois produit sous la forme d'un récepteur transmembranaire est souvent clivé par des protéases associées à la membrane cellulaire, ce qui entraine la libération de ligands solubles. Ce clivage (ectodomain shedding) est médié par des protéases appartenant à la famille de métalloprotéinases: ADAM (A Disintegrin And Metalloprotease) et métalloprotéinases matricielles (MMP). L'activation du récepteur tyrosine kinase en réponse au stimulus médié par les récepteurs GPCR est un processus baptisé transactivation de HER1. Il a d'importantes implications car il induit la stimulation des voies de signalisation intracellulaire et pourrait être responsable de la résistance aux thérapies ciblant HER1 (10).



Voie de signalisation de HER1. COX-2 est considérée comme un régulateur de HER1, qui active les voies AKT et MAPK. L'activation de la voie HER1 stimule la production de VEGF. La cycline D1 et l'interleukine 8 (IL-8) sont des effecteurs en aval de la voie de HER1 [107].

LA RESISTANCE EN PRATIQUE CLINIQUE

Association des thérapies ciblées avec la chimiothérapie

Elle peut avoir un effet potentialisateur c'est le cas pour le trastuzumab qui a montré qu'il potentialisait l'effet de la chimiothérapie, exemple dans le cancer du sein en 1ère ligne métastatique, l'association trastuzumab - chimiothérapie type taxanes (Paclitaxel, Docétaxel) améliore le taux de réponse (50% vs 32%, p<0,001), le temps jusqu'à progression (7 vs 5 mois, p<0,001) et la survie globale (25 vs 20 mois, p<0,05).

Le cetuximab, le panitumumab ainsi que le bévacizumab ont également un effet potentialisateur lorsqu'ils sont utilisés en association avec la chimiothérapie.Les TKI anti-EGFR ont apportés des échecs dans les cancers bronchiques, par contre le lapatinib a montré son intérêt en association avec la capécitabine (27).

Association avec la radiothérapie

L'intérêt de l'association Radiothérapie + thérapie ciblée est de diminuer la toxicité, et d'améliorer la tolérance ; l'association du cetuximab est actuellement utilisée dans les cancers des VADS, (l'étude EMR 62202-006 qui est une étude de phase III2, randomisée ayant comparé la radiothérapie seule à l'association cetuximab-radiothérapie chez 424 patients atteints d'un carcinome épidermoide localement avancé (stade III et IV) des VADS non métastatique montre que la durée médiane du contrôle locorégional de la maladie (critère principal) a été améliorée de 9 mois dans le groupe radiothérapie plus cetuximab (24,4 mois) par rapport au groupe radiothérapie seule (14,9 mois), p = 0,005). Le trastuzumab quant à lui peut être poursuivi pendant la radiothérapie.le reste des traitements ciblés fait encore l'objet d'évaluation.

Combinaison de plusieurs thérapies ciblées

- mécanismes d'action différents et additifs ;
- action au niveau de cibles différentes, exemple : action limitée aux protéines de surface pour les anticorps alors que les TKI peuvent cibler des protéines intracellulaires.
- l'intérêt de blocage multiple de la même voie de signalisation ou de la signalisation d'aval.

Les stratégies d'inhibition multi cible peuvent se faire soit par des associations de plusieurs médicaments cibles ; ou par le développement de molécules moins spécifiques multi cibles (pan-inhibiteurs).

02 larges études se sont penchées sur l'association Bévacizumab/ chimiothérapie et Ac monoclonal anti - EGFR, et ont montré non seulement l'absence de bénéfices en terme de survie sans progression mais également l'apparition d'effets indésirables graves; la 1ère étude a inclus 736 patients (capécitabine, oxaliplatine, bévacizumab +/- cetuximab) et la 2eme 823 patients (oxaliplatine, bévacizuma, panitumumab).

Dans le cancer du sein métastatique HER2+, l'étude de phase III EGF104900 qui évalue le double blocage HER2 en comparant lapatinib seul à lapatinib+ trastuzumab chez des patientes ayant progresser sous trastuzumab après plusieurs lignes de traitement (au moins 6lignes chez 30% des patientes) montre une amélioration significative de la survie globale.

L'association pertuzumab + trastuzumab pourrait être efficace chez des patientes ayant progresser après l'utilisation des molécules en monothérapie. La combinaison trastuzumab + bévacizumab a montré lors de l'actualisation d'une étude de phase II un taux de RO de 48% avec un TTP médian de 9.2 mois (IC95 : 5.4-20.5 mois) et une médiane de survie de 43.8 mois. Une évaluation est en cours dans les cancers du seins inflammatoire avec la chimiothérapie (étude BEVERLY II). Quant aux anti-angiogéniques, des essais dans le cancer du rein d'association de bévacizumab avec un TKI ont abouti à des toxicités (intérêt de faire des études de tolérance). La combinaison bévacizumab et inhibiteur des m TOR est en cours d'évaluation.

Association avec la chirurgie

Pour les anti angiogéniques il est recommandé de respecter un intervalle d'un mois entre l'arrêt du bevacizumab et la chirurgie, du fait des risques de retard à la cicatrisation. Avec les TKI ce délai est raccourci.

IMMUNOTHERAPIE DES CANCERS

Récemment plusieurs études ont confirmé le rôle primordial du système immunitaire de l'hôte dans le contrôle de la cellule tumorale. La compréhension des voies de signalisations ainsi que les mécanismes de la prolifération tumorale ont permis le développement de nouveaux anticorps ciblant des molécules inhibitrices de l'activation lymphocytaire (checkpoints immunologiques) telles que PD-1, PD-L1 et CTLA4. Les résultats les plus remarquables ont été obtenus dans le mélanome (± 50 % de survie à 2 ans dans les mélanomes métastatiques traités par anti-PD-1) et le cancer bronchique non à petites cellules. La recherche translationnelle permettra de mieux comprendre les mécanismes d'action de ces inhibiteurs des checkpoints immunologiques et d'identifier des bio marqueurs prédictifs de réponse. Le développement de ces nouvelles molécules pose enfin de nombreux défis: mieux évaluer la réponse sous traitement, définir les doses et les schémas optimaux d'administration, traiter les toxicités immuno-médiées et développer de nouvelles stratégies basées sur d'autres immunorégulateurs en monothérapie ou en combinaison afin de s'adapter au profil du microenvironnement tumoral.

CONCLUSION

Afin d'optimiser l'utilisation des thérapies ciblées en cancérologie, il est nécessaire de mieux connaitre les voies de signalisations, de comprendre le phénomène de résistance, de standardiser les moyens de détection, pour ainsi identifier les patients pouvant bénéficier du traitement selon des facteurs prédictifs de sensibilité et de résistance.■

Chimiothérapie Non sélective	Petite molécules /AC
Biodistribution	Bio distribution
Dommage de l'ADN	Interaction avec la cible /récepteur
Effecteurs cyto/noyaux	Effecteurs cyto/noyaux
Arrêt du cycle	Inhibition de la signalisation
Effets cytotoxiques	Arrêt du cycle/apoptose
	Effets cytostatiques et cytotoxiques

modification de la pharmacologie : pharmacocinétique inadéquate, liaison protéique, augmentation du métabolisme du médicament, clairance de l'anticorps
Captation réduite par les cellules cibles, accès réduit à la cible, hétérogénéité de la cible intra tumorale
Modification de l'interaction médicament-récepteur : changements conformationnels imputable à des mutations, amplification de la cible
Augmentation de la réparation de l'ADN **Tolérance aux dommages de l'ADN**
Recrutement de mécanismes compensateurs indépendants de la cible

Principaux mécanismes de résistance (comparaison entre chimiothérapie et thérapie ciblée)

BIBLIOGRAPHIE

1- spano JP.qu'es-ce qu'une thérapie ciblée? Le point de vue du clinicien. Bull cancer 2007,94 :F111-248

2- The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan

3- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70. Review.

4- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.

5- Robert J.qu'es-ce qu'une thérapie ciblée. Le point de vue du bioligiste. Bull cancer 2007

6- Dreyer C, Raymond E,Faivre S.les thérapie ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. Rev Med Interne 2009

7- You B,Trillet-Lenoir V.Thérapeutiques anticancéreuses ciblées. Rev Med Interne

8- Arkenau H,Carden C,de Bono J.Targeted agents in cancer therapy. Medecine 2008

9- Karavasilis V, Reid A,R.Sinha R,de Bono J.Cancer drug resistance.In Neidle S (ed) Cancer Drug Design and Discovery 2008

10- Tortora G,Bianco R,Daniele G et al.Overcoming resistance to molecularly targeted anticancer therapies :Rational drug combinaison based on EGFR and MAPK inhibition for solid tumors and haematologic malignacies.Drug Resist Updat 2007

11- Morgillo F,Bareschino MA,Bianco R et al.primary and aquired resistance to anti EGFR targeted drugs in cancer therapy.differentiation 2007.

12- Luh S,Alaoui-jamali M.New targets,New Agents,and the evolving phenomena of Drug Resistance in Cancer Current Cancer Therapy Reviews 2006

13- Fojo T.Multiple paths to a drug resistance phenotype:mutations, translocations,deletions and amplification of coding genes or promoter regions,epigenetic changes and micro RNAs.Drug Resist Updat 2007

14- Engelman JA,Janne PA.Mechanism of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non small cell lung cancer.Clin cancer res 2008

15- Engelman JA,Settleman J. Acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors during cancer therapy.Curr opin Genet Dev 2008

16- Sleijfer S ,Wiemer E,Seynaeve C,Verweij J.Improved insight into resistance mecanisms ti imatinib in gastrointestinal stromal tumors. oncologists 2007

17- Pander J,Gelderblom H,Guchelaar HJ.Pharmacogenetics of EGFR and VEGF inhibition.Drug dicov today 2007

18- Hopper-Borge EA,Nasto RE,Ratushy V.mecanisms of tumor resistance to EGFR-targeted therapies.Expert Opin Ther Targets 2009

19- Engelman JA,Zejnullahu K,Mitsudomi T et al.MET azmplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling science 2007

20- Debiec R,Cools J,Dumez H. mechanisms of resistance to imatinibmesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib resistant mutants.Gastroenterology 2005

21- Cools J,Maertens C,Marynen P.Resistance to tyrosine kinase inhibitors: calling on extra forces.Drug resist 2005

23- Venook Alan.Critical Evaluation of Current Treatments in Metastatic Colorectal Cancer. The Oncologist 2005, 10:250

24- Shaib W, Mahajan R, El-Rayes B.Markers of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. J Gastrointest Oncol. 2013 Sep;4(3) 308-18.

25- R.Giampieri, M.Scartozzi, M.Del Prete, E. Maccaroni, A.Bittoni, L.Faloppi, M. Bianconi, L.Cecchini, S. Cascinu
Molecular biomarkers of resistance to anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer, from classical to innovation.
Crit Rev Oncol Hematol 2013 Nov 24;88(2):272-83. Epub 2013 Jun 24.

26- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer.N Engl J Med 2013; 369:1023-34

27- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al.K-RAS mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008; 359: 1757–1765.

28- Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: A review. Cancer Res 1989; 49: 4682–4689.

Hormonothérapie des cancers

M.Rebaine (rebaine65@gmail.com)
Service d'Oncologie Médicale - CHU Rouiba

Résumé
l'hormonothérapie est un des piliers de l'oncologie. Elle s'adresse aux cancers hormonodépendants (sein, prostate).Elle peut être indiquée en situation adjuvante, néoadjuvante, ou métastaique. Cette modalité thérapeutique est constituée d'une grande variété de médicaments prescrits pour une longue durée et dont les effets secondaires de impliqent des précautions d'emploi ainsi qu'une surveillance très stricte.

GENERALITES

L'hormonothérapie, au même titre, que la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie anti-cancéreuse ou l'immunothérapie, est un des piliers de l'oncologie.
Elle s'adresse essentiellement, aux cancers hormonodépendants, c'est-à-dire aux cancers du sein et de la prostate, et à un moindre degré au cancer de l'endomètre.

INDICATIONS D'UNE HORMONOTHERAPIE

• En situation adjuvant : dans la plupart des cas, l'hormonothérapie est prescrite en annexe de l'intervention chirurgicale et/ou de la radiothérapie, durant plusieurs années.
Cette stratégie thérapeutique, dite hormonothérapie adjuvante, est indiquée pour les cancers infiltrants ou non métastatiques pour prévenir (quand le risque est présent) les récidives locorégionales et métastatiques (traitement d'une maladie micrométastatique), ainsi qu'une éventuelle controlatéralisation d'un cancer du sein.
• En situation néoadjuvante : l'hormonothérapie est dite néoadjuvante quand elle est prescrite avant la chirurgie pour diminuer la taille d'une tumeur afin de faciliter l'opération (cancer inflammatoire, désir d'une chirurgie conservatrice).
• En situation métastatique : si le cancer est métastasé, l'hormonothérapie est utilisée afin de stabiliser l'évolution, améliorer la qualité de vie (c'est à dire les symptômes et les signes généraux) et la survie.
A noter que dans le cancer du sein, en phase métastatique, le bénéfice de l'hormonothérapie est équivalent à celui de la chimiothérapie en cas de lésions osseuses et/ou cutanées exclusives.

EFFICACITE DE LA REPONSE A L'HORMONOTHERAPIE

Les cancers hormonodépendants réagissent par une régression partielle sinon complète ou, à défaut, par une stabilisation de la maladie.
L'efficacité d'une hormonothérapie nécessite un délai d'action variable en fonction des classes thérapeutiques et est responsable d'un échappement thérapeutique dans des délais là aussi variables (durée minimale du traitement : 2 ans).
La durée médiane de réaction chez les patients répondeurs est en général plus longue que la chimiothérapie.
Les chances de réponse à une hormonothérapie de deuxième ligne sont faibles chez les patients qui n'ont pas réagi à celle de première ligne.
L'acquisition des résistances à l'hormonothérapie existe, bel et bien, mais le mécanisme est encore mal connu.

CANCER DE LA PROSTATE

En 1941, l'hormonodépendance du cancer de la prostate a été reconnue par Huggins et Hodges. Depuis, l'hormonothérapie qui consiste en un sevrage androgénique est considérée comme le traitement principal du cancer de la prostate. En effet, environ 80% des patients traités ainsi présentent une régression des troubles et du volume tumoral. L'efficacité du traitement hormonal est conditionnée par l'hormonodépendance des cellules tumorales vis –à-vis de la testostérone. La durée de la réponse de réponse à ce traitement varie de plusieurs mois à plusieurs années, la majorité des patients ayant une reprise de leur maladie au bout de 2 ans en moyenne
Les cancers évolués de la prostate ne méritent pas tous un traitement hormonal si le patient est peu symptomatique et sa qualité de vie satisfaisante. Le traitement hormonal s'impose dans les formes symptomatiques.

A. Différentes classes pharmacologiques (Tableau I)

Estrogènes :
Dans cette classe pharmacologique sont retrouvés le Diéthylstilbestrol (DES) et l'estramustine qui possède également une composante alkylante. Cette classe médicamenteuse est de moins en moins utilisée du fait de ses effets indésirables cardiovasculaires notamment thromboemboliques et de l'arrivée d'autres antiandrogènes performants.
Le protocole thérapeutique impose un examen médical avant et en cours de traitement, dont les contrôles porteront essentiellement sur le poids, la tension artérielle, la triglycéridémie, la cholestérolémie et la glycémie.
Antiandrogènes :
Le rôle des antiandrogènes est d'entrer en compétition avec la 5-dihydrotestostérone (précurseur de la testostérone) au niveau de son récepteur androgénique(RA).
Acétate de cyprotérone (CPA) : est un antiandrogène stéroïdien dont la structure est apparentée à la progestérone lui conférant une double action :
-par son action anti-gonadotrope centrale, il empêche la libération de LH-RH par l'hypothalamus, exerçant ainsi un rétrocontrôle sur la sécrétion d'androgènes par le testicule et les corticosurrénales (cette molécule est aussi qualifié de progestatif de synthèse),
-et par son action antiandrogénique périphérique au niveau des tissus cibles, il bloque les récepteurs aux androgènes, empêchant

toute réaction par les cellules.
Divers effets secondaires peuvent survenir, dont certains en rapport avec la privation hormonale (tableau II).Le risque de complications thromboemboliques est également élevé.
Pour réduire les flush accompagnant une castration chirurgicale ou chimique par agoniste LH-RH, il est possible d'y associer un traitement par acétate de cyprotérone.
Androgènes non stéroidiens ou purs (flutamide, nilutamide et bicalutamide) : provoquent une inhibition compétitive de la liaison des androgènes à leur récepteur, inhibant toute réponse hormonale. Leur différence par rapport à l'acétate de cyprotérone réside dans l'absence d'activité progestative, glucocorticoïde et androgène. De même, ces médicaments ne doivent de préférence pas être utilisés isolément, mais être associés à une castration chimique ou chirurgicale, dans l'objectif d'améliorer les chances de survie des patients pour lesquels l'utilité d'un blocage androgénique complet est recherchée.
Chez les patients traités par nilutamide :
- Le contrôle de la fonction hépatique est systématiquement effectué avant la mise en route du traitement ; en raison d'une éventuelle atteinte hépatique.
-Et en cas d'insuffisance respiratoire, toute aggravation de la dyspnée doit faire interrompre le traitement ; une radiographie pulmonaire devra être pratiquée.
Par ailleurs, les effets indésirables du bicalutamide semblent être moins nombreux (hépatotoxicité nettement moins élevée).
Antiandrogènes nouveaux :
-Abiratérone : inhibe sélectivement l'enzyme 17 alfa-hydroxylase (CYP17), entraînant une inhibition de la synthèse des androgènes non seulement au niveau des testicules et des surrénales, mais aussi au niveau de la tumeur elle-même.
Ainsi, il diminue les taux sériques de testostérone et des autres androgènes à des niveaux inférieurs à ceux atteints par l'utilisation des agonistes de la LH-RH seuls ou par l'orchidectomie.
En raison des nombreux effets indésirables, les patients traités par l'abiratérone sont régulièrement suivis : dosage des transaminases hépatiques, mesure de la tension artérielle et du taux de potassium sérique, appréciation du niveau éventuel de rétention hydrique, examen cytobactériologique des urines…
-Enzalutamide : C'est un inhibiteur du récepteur androgénique (RA). Il est indiqué dans le cancer de la prostate métastasé résistant à la castration avec une maladie ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.
La dose recommandée est de 160 mg (4 capsules de 40 mg), en une seule prise quotidienne, per os. Des essais cliniques sont en cours, pour évaluer l'efficacité de l'enzalutamide chez les patients chimio-naïfs résistants à la castration.
Analogues de la LH-RH :
A l'état physiologique, chez l'homme comme chez la femme, la sécrétion et la libération par l'hypothalamus de l'hormone de libération de lutéinostimuline (LH-RH) entraîne une élévation des taux sanguins de LH et de l'hormone folliculo-stimulante(FSH), ce qui a pour corollaire une augmentation des taux de stéroïdes gonadiques. Dans ces conditions, la LH-RH est sécrétée de façon pulsatile et a une demi-vie courte, stimulant ainsi de manière intermittente les récepteurs LH-RH qui sont alors actifs.
Par contre, quand les récepteurs sont occupés de façon continue par une perfusion de LH-RH ; ils sont alors désensibilisés, d'où une inhibition de la sécrétion gonadotrope 10 à 15 jours plus tard. Celà provoque une chute des taux de LH et FSH conduisant les stéroïdes gonadiques (estrogènes et testostérone) à disparaître quasiment dans un délai de deux à quatre semaines. C'est sur ce phénomène «désensibilisation des récepteurs hypophysaires via une hyperstimulation continue » que repose l'emploi des analogues de la LH-RH. Les analogues de la LH-RH provoquent donc une «castration chimique» par suppression de l'axe hypothalamo-hypo-physo-gonadique. Cette castration est efficace aussi longtemps que le produit est administré, et est parfaitement réversible à l'arrêt du traitement. Au début du traitement par les analogues de LH-RH, une hypersécrétion temporaire et transitoire d'androgènes chez l'homme et d'estrogènes chez la femme peut être constatée, entraînant «un effet flare-up ou flambée évolutive tumorale » avec une exacerbation des signes et symptômes de la maladie (douleurs osseuses, obstruction urinaire) qui doivent être traités de façon symptomatique.
Dans le cancer de la prostate, afin d'éviter cet effet, un traitement antiandrogène doit être systématiquement instauré pendant les 3 premières semaines. Il doit être commencé 8 jours avant la première administration de l'analogue de LH-RH.
Les effets secondaires des analogues LH-RH (tableau I) ne comprennent pas de toxicité cardiovasculaire.
L'évolution actuelle est à la commercialisation de formes galéniques à libération prolongée permettant un espacement du rythme d'administration (une injection tous les 3).
Antagoniste de la GnRH :
La classe des antagonistes de GnRH est représentée par le dégarélix qui est un antagoniste sélectif de l'hormone libérant les gonadotrophines: LH et FSH.
Contrairement aux agonistes, il supprime dès le début du traitement la sécrétion de testostérone, évitant le pic initial de LH/testostérone et la possible exacerbation des symptômes (effet flare-up).Il est donc inutile de l'associer à un antiandrogène.
Sa posologie comporte une dose de charge de 240 mg :2 injections de 120 mg en sous cutané, suivie un mois après par une dose d'entretien de 80 mg tous les mois.
Les effets secondaires les plus fréquents, du dégarélix, sont les bouffées vasomotrices et la douleur au point d'injection. Par ailleurs, en raison d'accidents cardiovasculaires décrits ; la recherche de facteurs de risque et un bilan cardiaques sont conseillés.

CANCER DU SEIN

Le cancer du sein étant hormonodépendant, l'hormonothérapie offre le meilleur rapport bénéfice/risque de tous les traitements systémiques. Elle joue un rôle fondamental dans le traitement du cancer du sein métastatique ou non, notamment chez les femmes ménopausées. Elle repose sur trois types différents de médicament, qui ont comme principal mode d'action, la diminution du taux des estrogènes ou de leur action, hormones responsables de la prolifération et de la différenciation cellulaire.
L'efficacité de l'hormonothérapie dans le cancer du sein est directement liée à la présence de récepteurs hormonaux (estrogènes et/ou progestérone) dans le tissu tumoral ainsi qu'à l'état hormonal vis à vis de la ménopause qu'elle soit naturelle ou induite (pré ou post ménopause).L'efficacité sera la plus forte en cas de récepteurs positifs et pour les patientes en post- ménopause.
Antiestrogènes: appelés, aussi, modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM)
Leur mécanisme d'action repose sur une inhibition spécifique de la production d'estrogènes en empêchant la liaison de l'estradiol à son récepteur par modification des sites de liaison.
Tamoxifène :
Le Tamoxifène constitue une importante thérapie hormonale pour la prévention et le traitement du cancer du sein en situation adjuvante ou dans les formes avancées et/ou métastatiques.
La posologie quotidienne du Tamoxifène est de 20 mg. Des études prospectives ont démontré en situation adjuvante qu'une durée de traitement de 10 ans (versus 5 ans) réduit davantage le risque de mortalité et améliore la survie.
Les propriétés estrogéniques du tamoxifène sont responsables, à la fois, d'effets bénéfiques et d'effets secondaires délétères.
En plus de l'action anti tumoral du tamoxifène, les autres effets bénéfiques sont représentés par la baisse de la cholestérolémie et la préservation de la densité osseuse en post ménopause.
Par ailleurs de nombreux effets secondaires ont été rapportés tels que les bouffées de chaleur (50 % des cas), risque de cancer de l'endomètre en post ménopause, diminution de la densité osseuse en pré ménopause, augmentation du risque thromboembolique, rarement troubles visuels.
Fulvestrant : Le Fulvestrant est dans le cancer du sein avancé ou métastatique avec récepteurs estrogéniques positifs, en cas de récidive ou de progression sous antiestrogène (tamoxifène), chez la femme ménopausée.
Actuellement, la dose recommandée est de 500 mg par mois, en 2 injections intramusculaires.
Le Fulvestrant est bien toléré. Les effets secondaires rencontrés sont les réactions au point d'injection et les bouffées de chaleur, les troubles digestifs, l'asthénie, les céphalées.

Torémifène : Le Torémifène est similaire au tamoxifène. Il est indiqué dans le cancer du sein métastatique hormonosensible de la femme ménopausée, à la posologie de 1 comprimé à 60 mg par jour.

Progestatifs :

Le Medroxyprogestérone et le Megestrol représentent cette classe. Leur mécanisme d'action antinéoplasique dans le cancer du sein et de l'endomètre repose sur un effet antiestrogénique par blocage de l'axe hypophyso-gonadique grâce à un rétrocontrôle négatif, abaissant ainsi le taux d'estradiol, d'androgènes et de cortisol.

La dose quotidienne de Medroxyprogestérone est de 500 à 1000 mg en intramusculaire ou per os.

Les effets indésirables pouvant survenir avec les progestatifs sont des troubles menstruels, prise de poids, accidents thromboemboliques. Par ailleurs, la stimulation de l'appétit et la prise de poids en résultant peuvent être des effets bénéfiques chez les patientes souffrant d'anorexie ou de cachexie.

Certaines interactions médicamenteuses sont possibles avec les inducteurs enzymatiques et les antidiabétiques (effet diabétogène des progestatifs macrodosés).

Antiaromatases ou inhibiteurs de l'aromatase(IA) :

Chez la femme ménopausée, la principale source d'estrogènes provient de l'action d'une enzyme, l'aromatase, sur les androgènes d'origine surrénalienne, qu'elle transforme en estrogènes. La suppression de la biosynthèse des estrogènes au niveau des tissus périphériques et du tissu tumoral lui-même peut donc être obtenue par une inhibition spécifique de l'aromatase. Les antiaromarases de deuxième génération ont maintenant remplacé celles de première génération (l'aminoglthétimide).A ce jour, trois molécules aux indications multiples, en adjuvant et en phase métastatique, sont sur le marché (anastrozole 1 mg, létrozole 2,5 mg et exémestane 25 mg) avec une posologie quotidienne de 1 comprimé, per os.

Les effets indésirables communs aux inhibiteurs de l'aromatase sont les bouffées vasomotrices, les arthralgies, les myalgies, la modification du bilan hépatique, l'hypercholéstérolémie.

Par ailleurs, les antiaromatase sont associés à un risque élevé d'évènements osseux tels que la diminution de la densité minérale osseuse, l'ostéoporose voire fracture. C'est pourquoi il est indispensable de réaliser une mesure de la densité minérale osseuse(DMO) au début ou au cours de la première année de traitement. Un traitement par biphosphonate doit être envisagé chez les femmes ostéoporotiques et à risque de fracture(T score $\leq$ 2,5). Une surveillance étroite est nécessaire avec ou sans traitement par biphosphonates.

Analogues de la LH-RH:

Rare sont les agonistes de la LH-RH ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché(AMM) pour le traitement du cancer du sein (Gosériline 3,6 mg/mois et Leuproréline 11,25 mg/3mois).

Comme chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate, il peut y avoir une augmentation possible et transitoire, en début de traitement, des signes et symptômes de la maladie, qui doivent être traités de façon symptomatique.

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à l'activité pharmacologique du produit (surtout bouffées vasomotrices).

Sont utilisables, en fonction du statut hormonal de la patiente :

• Patiente en préménopause :

-utilisables : antiestrogènes, progestatifs, analogues de la LH-RH.

-non utilisables : antiaromatases.

Un passage du traitement par antiestrogène à un traitement par antiaromatase est possible, si la patiente devient ménopausée dans les deux premières années de traitement. La durée totale de l'hormonothérapie en adjuvant est de cinq années.

Les analogues de la LH-RH ne sont utilisables que chez les patientes pré ménopausiques, leur activité étant basée sur l'obtention d'une castration chimique par suppression de l'axe hypophysogonadique avec effondrement du taux des estrogènes.

Ils n'ont pas d'indication chez une femme présentant une aménorrhée chimio-induite. Leur durée de prescription n'est pas définie, bien que certains praticiens recommandent une durée de 2 ans.

• Patiente en post ménopause :

-utilisables : antiestrogènes, progestatifs, antiaromatases.

-non utilisables : analogues de la LH-RH.■

RÉFÉRENCES

-Hormonal Agents. Matthew P. Goetz Erlichman, Charles Erlichman, Charles L. Loprenzi, and Manish Kohli. Cancer Principles & Practice of Oncology ,10 èmeédition, 2015, pages 278 à 289.

-Incidence annuelle du cancer du sein dans la population algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. Terki et collaborateurs. Le Fascicule de la santé n° 19-Avril 2015, pages 7 à 16.

-Hormonothérapie anticancéreuse. Vullet-A-Ciles, Aline Lagarde, Jacques Buxeraud. Actualités pharmaceutiques, n° 540 novembre 2014, pages 25 à 29.

-Hormonothérapie. Anticancéreux (7ème édition) : Monographies. Dossier du CNHIM, 2013, XXXIV, 5-6, pages 332 à 339.

Immunothérapie des cancers

A.Mekarnia (alidameka@yahoo.fr), **M.Oukkal**
Clinique d'oncologie médicale Zirout Amine, CHU Beni-Messous

INTRODUCTION

L'immunothérapie est actuellement l'une des voies de recherche les plus prometteuses en oncologie. Elle consiste à stimuler par différents traitements le système immunitaire afin de lui permettre de combattre les cellules tumorales. Ces avancées ont été rendues possibles grâce à une meilleure compréhension des mécanismes immunitaires.
Différentes thérapies novatrices permettent d'y parvenir notamment dans des pathologies où les traitements classiques (chimiothérapie, chirurgie…) n'étaient pas satisfaisants en termes de rémission et de qualité de vie.
Néanmoins, elle n'est pas efficace chez tous les patients et n'est pas dénuée d'effets secondaires, Ce qui ouvre la porte à de nouvelles questions quand à leurs applications exactes pour chaque indication.

COMPRENDRE LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire correspond à l'ensemble des mécanismes de défenses de l'organisme qui lui permettent de maintenir son intégrité.
Lorsqu'il reconnait un élément étranger, il déclenche une réponse complexe faisant intervenir différents types de cellules et de protéines afin de l'éliminer. Cette réponse est de deux types :

L'immunité innée qui fait intervenir des cellules responsables de la phagocytose pour éliminer des agents pathogènes de manière rapide

L'immunité acquise ou adaptative qui résulte d'un processus plus long et plus durable faisant intervenir des cellules mémoires (lymphocytes T et B ainsi que les cellules-tueuses : les lymphocytes T CD8+ …) qui gardent le souvenir de l'agent pathogène. Lors d'une nouvelle rencontre avec celui-ci, la réponse sera plus rapide.

Pour déclencher cette réponse immunitaire adaptative, il faut tout d'abord repérer l'intrus et en isoler un fragment caractéristique : l'antigène. Ce sont les cellules dendritiques qui assurent ce double rôle. Cet antigène est associé à des molécules transporteuses appelées Complexe Majeur Histocompatibilité (CMH) et ensuite amenées vers la surface des cellules dendritiques pour être présentées au système immunitaire au niveau des ganglions lymphatiques, où se trouvent les lymphocytes T. Ceci va déclencher la multiplication et l'activation de ces derniers qui déclenchent des actions ciblées.

Notre système immunitaire peut ainsi éliminer seul tout intrus étranger à notre organisme, mais Il rencontre parfois des difficultés et échoue. C'est notamment le cas avec les cellules tumorales.

Les mécanismes d'échappement tumoral

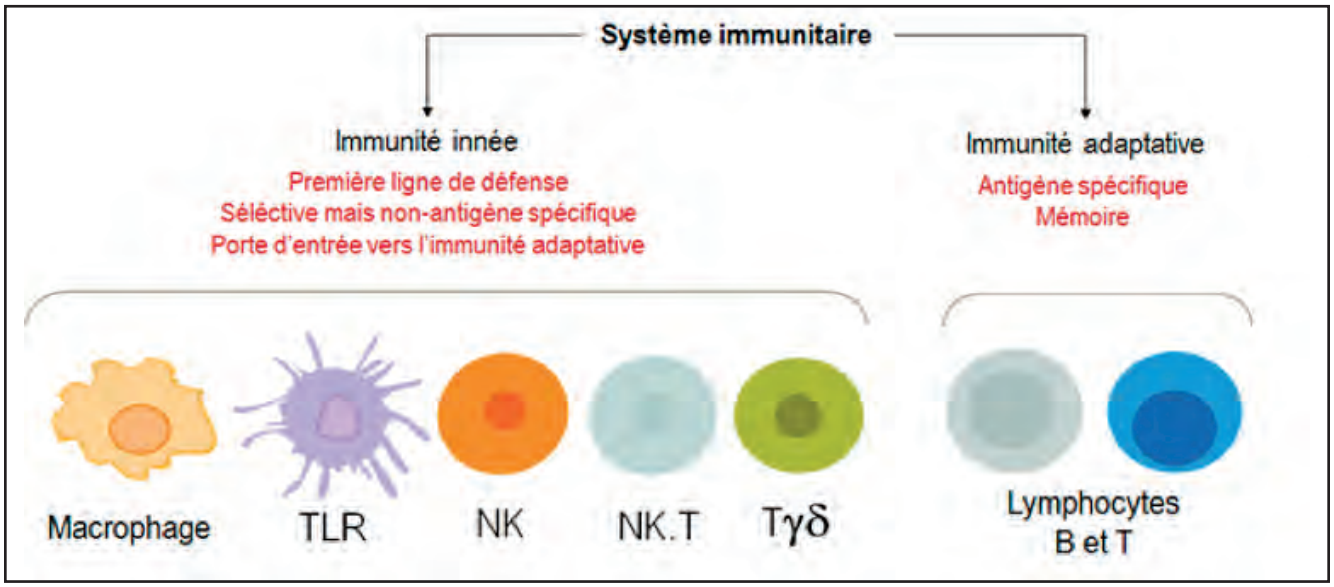
Certaines cellules tumorales présentent peu de caractéristiques trahissant leur nature, elles ne sont ni reconnues, ni attaquées par le système immunitaire, car elles présentent des antigènes tumoraux mais ceux-ci sont également présents sur d'autres organes sains, donc non reconnus comme étrangers, la réaction immune ne se déclenchera pas contre ces antigènes « du soi ».
D'autres cellules cancéreuses peuvent également mettre en place des stratégies d'échappement, en se multipliant très rapidement et en dépassant les possibilités de réaction du système immunitaire.
Enfin, les cellules tumorales apprennent à verrouiller certains points de contrôle exprimés en surface des lymphocytes ou des cellules dendritiques, appelées immune checkpoints (CTLA-4, PD-1…), désactivant ainsi le système immunitaire.
L'activation seule du système immunitaire n'est donc pas suffisante pour induire une réponse. En parallèle, plusieurs freins doivent donc être levés pour entraîner la destruction des cellules tumorales. Seule la connaissance précise de l'ensemble de ces mécanismes permettra de débloquer le système immunitaire pour qu'il agisse contre les cancers

PRINCIPES DE L'IMMUNOTHERAPIE CONTRE LE CANCER

L'immunothérapie contre le cancer vise à mobiliser le système immunitaire pour qu'il détruise les cellules tumorales. On peut schématiquement distinguer trois stratégies :

Stimuler la réponse immunitaire immédiate : Le rôle de l'immunité innée est de détecter et de s'attaquer aux menaces, même si l'organisme n'a encore jamais eu à y faire face. Cette technique a quelques applications en cancérologie (comme les instillations intra-vésicales de BCG pour des formes superficielles de cancer de la vessie)

Eduquer le système immunitaire: C'est le principe du vaccin thérapeutique, qui consiste en l'administration d'une préparation d'antigènes tumoraux associés à un adjuvant, avec pour objectif le développement d'une réponse immunitaire spécifique contre les cellules tumorales porteuses de l'antigène ciblé. Certains vaccins ont obtenu des autorisations de mise sur le marché, comme le Sipuleucel-T, pour des formes métastatiques de cancers de la prostate résistants au traitement hormonal.
D'autres sont encore a l'étude comme le Cimavax qui est toutefois utilisé pour le traitement du cancer bronchique depuis 2011 a Cuba.



Déverrouiller la réponse immunitaire. L'immunomodulation anti-tumorale est la stratégie qui est aujourd'hui la plus prometteuse. Comme la cellule tumorale est capable d'échapper à la vigilance du système immunitaire en inhibant l'activation des lymphocytes T. De nouvelles immunothérapies anticancéreuses peuvent aujourd'hui cibler ces modulateurs-clés de l'immunité "check-points immunologiques" :
La protéine CTLA-4, présente à la surface des lymphocytes T, agit comme un interrupteur qui les maintient inactifs. Egalement exprimée à la surface des lymphocytes T, la molécule PD-1 (programmed cell death) se lie à une autre molécule présente à la surface de certaines cellules tumorales : PD-L1. Cette interaction désactive le LT et rend la cellule tumorale invisible au système immunitaire.
Ces molécules sont donc apparues comme deux cibles thérapeutiques intéressantes pour débloquer le système immunitaire contre les cellules tumorales. Des anticorps qui bloquent leur activité ont été mis au point

EN PRATIQUE

L'immunothérapie conventionnelle (non-spécifique)

L'immunothérapie conventionnelle est le plus ancien des concepts d'immunothérapie. Son principe est relativement simple : "booster" le système immunitaire par une famille de molécules appelé les cytokines.
Ces molécules produites par les cellules du système immunitaire contrôlent l'activité d'autres cellules de l'immunité. Elles jouent un rôle crucial dans la signalisation et la communication entre les différents protagonistes de la réponse immunitaire, leur activation et leur prolifération.
Administrées seules ou associés à d'autres traitements, deux types de cytokines sont capables de stimuler l'immunité contre les cancers : les interférons et les interleukines.
L'interféron est prescrit dans le traitement de leucémies, de lymphomes ou de mélanome de la peau. Quant à l'interleukine 2, elle est préconisée dans le traitement de certains cancers du rein et certains mélanomes.
Toutefois, la réponse immunitaire qu'elles induisent reste peu spécifique : elle agit à l'aveugle, sans cibler uniquement les cellules tumorales et présente des effets secondaires importants.

Vaccins préventifs contre le cancer

Cette approche est possible dès lors que la survenue du cancer a pour origine une infection virale. Ce qui est le cas des cancers du col de l'utérus, qui font suite à une infection par un papillomavirus. La vaccination des jeunes filles entre 11 et 14 ans permettrait d'éviter 70 % des infections à l'origine de cancers, effective depuis 2008 il existe deux vaccins sur le marché : Cervarix et Gardasil

Les nouvelles stratégies

La première molécule développée pour bloquer le frein immunitaire que représentent les immune checkpoints, est un anticorps anti-CTLA4, Ipilimumab. Cette molécule a révolutionné la prise en charge des mélanomes métastiques, pathologie pour laquelle très peu de thérapies ont montré bénéfice en termes de survie. La survie globale des patients traités par l'ipilimumab, était augmentée de près de 4 mois.

La seconde génération de cette classe de molécule thérapeutique, cible les molécules PD-1 et PD-L1, le Pembrolizumab, a permis une réponse immunitaire, de façon durable, chez 38% des patients traités pour mélanomes cutanés métastatiques.

Un autre anticorps dirigé contre le PD-1, le Nivolumab a montré une étonnante efficacité par rapport au traitement de référence (chimiothérapie classique) dans le traitement de CBNPC avancés à cellules squameuses (des carcinomes épidermoïdes) avec 3mois de survie globale, il a également montré son efficacité dans les CHC en progression sous Sorafenib avec 19% de réponse partielle et 17 mois de survie globale.

LES FUTURS ENJEUX DE L'IMMUNOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

Aujourd'hui, malgré les promesses de l'immunothérapie, plusieurs questions restent en suspens.

Identifier les patients répondeurs

Certains patients auront des résultats spectaculaires, d'autres, n'auront aucune action (en dehors des effets secondaires)… L'un des enjeux est donc de pouvoir identifier les bons candidats avant traitement. Deux pistes principales ont été avancées (elles restent à confirmer) : La recherche de PD-L1 sur la tumeur et La mutation MMR (Miss Match Repair).

Evaluer les associations d'immunothérapies de thérapies ciblées et de chimiothérapies

Quelques études associant ces composés ont été publiées, mais de nombreux essais cliniques seront nécessaires avant d'identifier les "cocktails" les plus utiles pour chaque patient tout en étant attentif aux effets secondaires cumulés de ces produits.

Evaluer les résultats de ces immunothérapies en première ligne métastatique

Les études présentées jusqu'alors concernent des formes avancées de cancer, pour lesquelles on dispose de peu d'options thérapeutiques. A l' avenir, on pourrait recourir à l'immunothérapie plus tôt, comme c'était le cas pour les thérapies ciblées.

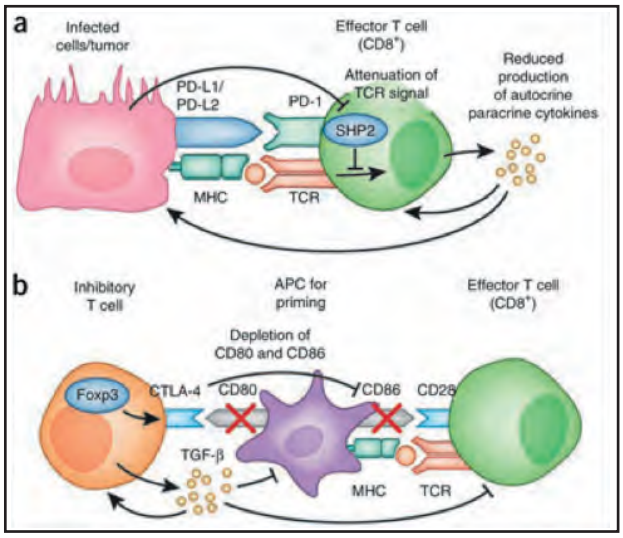


Figure1 : mécanisme d'action des anti-PD1

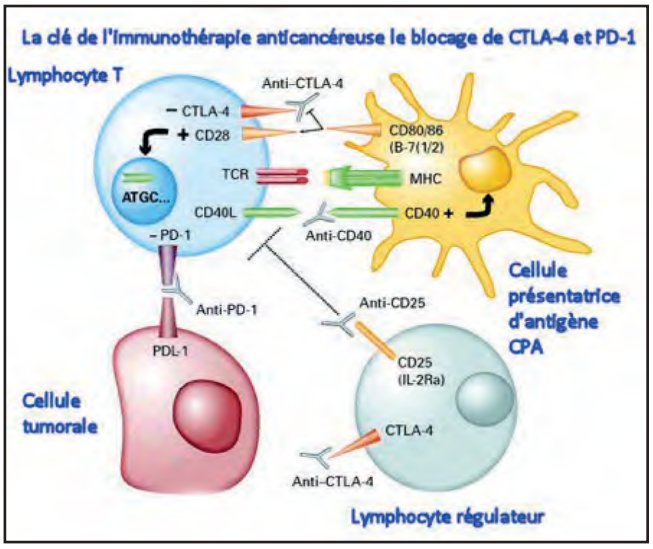


Figure1 : mécanisme d'action des anti-CTLA-4

Evaluer la durée optimale du traitement

Contrairement aux traitements classiques, la durée optimale de prescription reste difficile à évaluer.

On a vu dans le cadre de différents essais cliniques que certains patients qui avaient arrêté le traitement en cours d'étude bénéficiaient quand même de l'action de ces immunothérapies, comme si la "rééducation" du système immunitaire avait un effet rémanent.

CONCLUSION

Aujourd'hui, les thérapeutiques classiques telles que la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, les thérapies ciblées traitent environ 50% à 60% des cancers. Les traitements s'appuyant sur les défenses immunitaires offrent une nouvelle arme. Les derniers résultats publiés permettent de parler d'une possible révolution dans le traitement des cancers, y compris les plus agressifs pour lesquels les solutions sont aujourd'hui très limitées. ■

RÉFÉRENCES

1. Immunothérapie des cancers, Marie-Alix Poul, Institut de recherche en cancérologie, Montpellier
FMBS215 Immunopathologie, 2012-2013, UM2d

2. Distribution and clinical significance of CTLA4, PD-1 and PD-L1 in peripheral blood of patients with small-cell lung cancer. Ying Cheng, Hui Li, Ying Liu, Lixia Ma, Xianhong Liu, Yan Liu, Jingjing Liu, Shuang Zhang; Jilin Provincial Cancer Hospital (JPCH), Changchun, China; JPCH, Changchun, China; Jilin Provincial Cancer Hospital, Changchun, China, 2015 ASCO Annual Meeting ,J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 7574),

3. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy, Michael A. Postow, Margaret K. Callahan and ,Jedd D. Wolchok , All authors: Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Weill Cornell Medical College, New York, NY.,Corresponding author: Jedd D. Wolchok, MD, PhD, Memorial Sloan Kettering, Cancer Center, 1275 York Ave, New York, NY 10065

4. PD-L1, PD-1, and CTLA-4 as prognostic biomarkers in resected non-small cell lung cancer, ,Taofeek Kunle Owonikoko, Jeanne Kowalski, Sungjin Kim, Bhakti Dwivedi, Zhengjia Chen, Emory Univ, Atlanta, GA; Department of Biostatistics and Bioinformatics, Emory University, Atlanta, , 2015 ASCO Annual Meeting ,J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 7551)

5. CIMAvax®EGF vaccine therapy for non-small cell lung cancer: A weighted log-rank tests-based evaluation ,CarmenViada Gonzalez, Jean-François Dupuy, Martha Fors López, Patricia Lorenzo Luaces, Gisela González Marinello, Elia Neninger Vinagera, Beatriz García Verdecia, Tania Crombet-Ramos

6. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years, Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G, HPV-010 Study Group, Hum Vaccin. 2009;5(10):705.

7. Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: Initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 phase III trial. Alexander M. Eggermont, Vanna Chiarion-Sileni, Jean Jacques Grob, Reinhard Dummer, Cancer Institute Gustave Roussy, Villejuif, France;, 2014 ASCO Annual Meeting,J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9008,

8. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Preliminary results from KEYNOTE-012 expansion cohort., Tanguy Y. Seiwert, Robert I. Haddad, Shilpa Gupta, Ranee Mehra, Makoto Tahara; The University of Chicago, Chicago, IL; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA;2015 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr LBA6008)

9. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC).,Luis Paz-Ares, Leora Horn, Hossein Borghaei, David R. Spigel, Martin Steins, Hospital Universitario Virgen Del Rocio, Sevilla, Spain; Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN; Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA;,2015 ASCO Annual Meeting ,J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr LBA109)

10. Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Anthony B. El-Khoueiry, Ignacio Melero, Todd S. Crocenzi, Theodore Hobart Welling,; University of Southern California Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles,; Bristol-Myers Squibb, Princeton, 2015 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 33, 2015 (abstr LBA101

Prévention et dépistage des cancers

Z.B.Benlahrech (benlahrech@yahoo.com), *EPH Laghouat*
K.Bouzid, *CPMC Alger*

INTRODUCTION

Toute maladie (exp : le cancer) est soumise à l'influence d'un certain nombre de facteurs responsables de son développement.
Nous appellerons « facteur de risque » tout facteur dont la présence induit une augmentation de la probabilité d'apparition de la maladie.
Il est important de bien connaître ces facteurs de risque, puisque de cette connaissance découleront des possibilités d'actions préventives.
Parmi les facteurs de risque, on peut distinguer les facteurs «extrinsèques» et les facteurs « intrinsèques ».
Les facteurs de risque « extrinsèques » ne sont pas liés directement à l'individu mais à son environnement (c'est par exemple la pollution, le tabagisme passif, une activité professionnelle particulière). Éviter ou éradiquer de tels facteurs participe à la prévention primaire.
Les facteurs de risque «intrinsèques» sont propres à l'individu (c'est par exemple son hérédité, son âge, son sexe, son comportement…).
On peut parfois, là aussi, essayer de lutter contre ces facteurs (modifier des comportements par exemple), mais le plus souvent on ne peut que les constater ; la connaissance de ces facteurs permet néanmoins de définir des populations particulières, dites « à risque» qui peuvent être dépistées précocement; on réalise alors une action de prévention secondaire.
Les actions de prévention, primaire ou secondaire, dépendent donc de la connaissance des facteurs de risque.
Il est essentiel que les facteurs de risque soient parfaitement connus et leurs impacts bien évalués avant de prendre des décisions non dénuées de coût. (**Tableau 1)**

Il existe 3 niveaux de prévention
- Prévention primaire
Actes visant à réduire les risques d'apparition de nouveaux cas et éducation pour la santé de cancer (baisse de l'incidence).
- Prévention secondaire
Actes destinés à s'opposer à une évolution défavorable (baisse de la prévalence) par une action réalisée au tout début de l'apparition du cancer . C'est essentiellement le rôle du dépistage.
- Prévention tertiaire
Actes visant à réduire les complications, invalidité, rechutes… consécutives au cancer

FACTEURS DE RISQUE

Facteurs environnementaux

Tabac
- Principal carcinogène chez l'homme.
- Relation dose-effet : risque lié à l'importance de la consommation quotidienne (× 20 si plus de 1 paquet/jour), à la quantité totale de tabac fumé (estimée en paquets-années), et à l'âge de la première cigarette.
- Tabagisme passif : sa toxicité est également démontrée.
- Mortalité : le tabac est responsable de 15 % de la mortalité annuelle globale et de 40 % de la mortalité par cancer.
- Les cancers liés au tabac sont les cancers du poumon, des VADS, de l'oesophage, du pancréas, de la vessie et de l'utérus.

Alcool
- Carcinogène important et cocarcinogène en cas d'association avec le tabac.
- Les cancers liés à l'alcool sont les cancers des VADS, de l'oesophage, du pancréas, du foie, et du sein.

Alimentation
La consommation élevée de graisses, notamment d'origine animale, la consommation de viandes ou l'obésité ont été retrouvés significativement associés à un certain nombre de cancers, en particulier les cancers colo-rectaux, mais également les cancers de l'endomètre, du sein de l'ovaire ou de la prostate.
Inversement, la consommation de fruits et légumes frais, de vitamines et la consommation de fibres alimentaires semblent exercer un effet protecteur.

Cancers professionnels
- l'incidence des cancers professionnels est largement sous-estimée.
- Principaux cancers d'origine professionnelle: cancer du larynx et amiante; cancer de l'ethmoïde et poussières de bois; cancer pulmonaire et amiante; mésothéliome et amiante; cancer de la peau et dérivés du pétrole; cancer de la vessie et amines aromatiques.

Agents chimiques, physiques
- Principaux cancers radio-induits : leucémies; cancers de la thyroïde; cancers du sein; cancers cutanés; sarcomes.
- Cancers induits par les rayons ultraviolets : cancers cutanés.
- Principaux cancers induits par des médicaments: chimiothérapies anticancéreuses et hémopathies secondaires; thérapie ciblée inhibiteur de tyrosine kinase et anti EGFR; immunosuppresseurs et d'hémopathies ou certains cancers solides.
- Les traitements hormonaux substitutifs sont associés à faible

augmentation de l'incidence des cancers hormono-dépendants. Le traitement par le tamoxifène est associé à un risque accru de cancer de l'endomètre.

Agents infectieux

Virus, bactéries et parasites peuvent être responsables de cancers chez des patients immunodéprimés, mais également chez des patients à l'immunité conservés.

- Papillomavirus : ces virus sont responsables du cancer du col utérin, de l'anus, du pénis, et de cancers des VADS non liés au tabac ou à l'alcool.
- EBV: ce virus est responsable du lymphome de Burkitt, de certains lymphomes B, et du cancer du rhino-pharynx.
- HBV: ces virus, en association avec une contamination par l'aflatoxine, sont un important facteur de risque de carcinome hépatocellulaire.
- Helicobacter pylori : la gastrite à H. pylori est un facteur de risque de cancer de l'estomac, mais également de lymphomes associés aux muqueuses, parfois à distance du site de l'infection.
- Schistosoma haematobium : la bilharziose est un facteur de risque de carcinome épidermoïde de vessie.

tableau 1 principaux facteurs de risque reconnus et localisations de cancers dans lesquels ils sont impliqués

Facteurs de risque		cancer
Tabac		poumon, cavité buccale, pharynx, larynx, vessie, cavité nasale, sinus, oesophage, estomac, foie, pancréas, côlon,rectum, rein, leucémie myéloïde, col de l'utérus, ovaire, sein
Alcool		cavité buccale, larynx, oesophage, pharynx, sein, colorectal, foie
Infection	Helicobacter pylori	Estomac
	HPV	col de l'utérus, pharynx, anus
	EBV	lymphome de Burkitt, rhinopharynx
	Virus de hepatite B et C	foie
Obésité et surpoids		colorectal, oesophage, pancréas, rein, endomètre, sein (après la ménopause), foie, vésicule biliaire, ovaire, hématopoïétiques
Soleil et UV artificiel		Mélanome, cancers cutanés
Traitements hormonaux de la ménopause-contraceptifs oraux		endomètre , sein, ovaire
Viandes rouges /charcuteries		colorectal

Facteurs endogènes

Facteurs de risque génétiques : Exemples

- Polypose adénomateuse familiale (FAP) et autres tumeurs colorectales héréditaires (HNPCC).
- Le cancer du sein et/ou le cancer de l'ovaire héréditaire (BRCA1, BRCA2)
- Xeroderma pigmentosum

PREVENTION PRIMAIRE

Lutte anti tabac

- Respect de l'interdiction de fumer dans les espaces publiques par l'imposition de mesures coercitives (amendes).
- Interdiction de la publicité pour le tabac.
- Prix élevé du tabac (taxes spécifiques), mesure dissuasive surtout efficace auprès des jeunes.
- Campagnes d'information « grand public » ou ciblées (adolescents).
- Aide au sevrage: fait partie du plan cancer Algérie 2015-2019 axe stratégique 1 **(Tableau 2)**
- La réduction du tabagisme de toute la population en particulier chez les enfants, les adolescents et les jeunes;
- La protection des non-fumeurs exposés à la fumée ;
- L'aide au sevrage tabagique.

Modifications des habitudes alimentaires et règles hygiéno-diététiques

Les recommandations suivantes de l'OMS diminuent le risque de cancer :

- consommation d'au moins 400 g de fruits et légume par jour;
- apport en graisse ne dépassant pas 35 % de l'apport énergétique total;
- au moins 30 minutes d'activité physique par jour (marche rapide);
- indice de masse corporel maintenu entre 18,5 et 25 kg/m2.

Lutte contre les infections

Prévention des infections sexuellement transmises.

Vaccination contre l'hépatite B, le virus HPV

PREVENTION SECONDAIRE (dépistage)

Le dépistage du cancer consiste à réaliser un examen complémentaire à la recherche d'un cancer ou d'une lésion précancéreuse chez des patients qui ne présentent aucun symptôme.

En permettant le diagnostic de cancers très petits ou de lésions précancéreuses, le dépistage augmente les chances de guérison et autorise la réalisation de traitements peu mutilants (par exemple tumorectomie mammaire plutôt qu'ablation complète du sein).

On parle de dépistage systématique (ou de masse) lorsqu'il s'adresse à tous les individus d'une même classe d'âge.

L'Organisation mondiale de la sante (OMS) a établi des guidelines pour le dépistage.

- la maladie doit représenter une menace grave pour la sante publique ;
- un traitement valide doit être disponible ;
- une procédure appropriée au diagnostic et au traitement de la maladie doit être disponible ;
- la maladie doit être décelable a un stade préclinique ;
- l'histoire naturelle de la maladie doit être connue ;
- un examen de dépistage approprie doit être disponible ;
- cet examen doit être acceptable pour le public en général ;
- les critères qui détermineront le choix des patients qui seront traites doivent être préétablis ;
- le cout de la recherche doit être acceptable
- le programme doit être conçu pour faire un dépistage continu.

Cancer du sein

Le principe repose sur la détection de cancers infracliniques de très petites tailles ou de lésions précancéreuses (carcinome in situ, dysplasie sévère) dont le traitement pourra généralement être conservateur (tumorectomie plutôt que mastectomie) avec un pronostic bien meilleur que pour des lésions cliniques de plus grande taille.

Le moyen de dépistage est la mammographie bilatérale.

Les recommandations officielles sont de réaliser chez toutes les femmes sans facteur de risque particulier, une échographie mammaire et une mammographie bilatérale tous les 3 ans, de 40 à 74 ans.

La lecture des clichés doit être réalisée par deux radiologues (double lecture).

En cas d'image suspecte une biopsie radio-guidée est réalisée.

Tableau 2 des actions publiques prioritaires par facteur de risque de cancers Plan cancer national 2015-2019	
Facteurs de risque	**Objectifs du plan cancer**
Tabac	I. Réduire le tabagisme dans toute la population et en particulier chez les enfants, les adolescents et les jeunes II. Renforcer la protection contre l'exposition à la fumée du tabac III. Créer des environnements favorables à la réduction de la demande de tabac IV. Offrir une aide au sevrage tabagique V. Créer un dispositif de surveillance du tabagisme et ses conséquences
Expositions Professionnelles	VI. Renforcer la prévention primaire en milieu de travail pour réduire l'exposition aux agents cancérogènes VII. Renforcer le suivi médical des personnes exposées à des risques de cancers professionnels
HPV	VIII. Préconiser l'introduction de la vaccination contre l'HPV
Virus hépatite B & C	IX. Consolider et améliorer le taux de couverture vaccinale contre l'HVB chez les populations cible.
VIH	X. Favoriser la prévention et la prise en charge précoce des cancers chez les personnes vivant avec le VIH.

Cancer du col

Le principe repose sur la détection de lésions précancéreuses (dysplasies) au niveau de la jonction endocol-exocol.
Les lésions précancéreuses peuvent être traitées de façon efficace et peu mutilante (conisation du col).

Le moyen de dépistage est le frottis cervico-utérin.

Les recommandations officielles sont de réaliser chez toutes les femmes un frottis tous les 3 ans, après deux examens successifs normaux espacés d'un an de 25 à 65 ans.
Un résultat « positif » (présence de cellules atypiques) nécessite la réalisation d'une colposcopie avec biopsies du col.

Ce dépistage des lésions précancéreuses a permis d'obtenir une diminution de l'incidence des cancers (tumeurs infiltrantes) et de la mortalité.

Cancer colorectal

Dans la population, on identifie 3 niveaux de risque de CCR :

Le niveau moyen

On le définit comme le risque moyen de la population dans son ensemble et on le mesure par le risque net moyen d'être atteint d'un CCR avant l'âge de 74 ans.
Le risque net 0-74 ans est le risque d'être atteint d'un CCR avant son 75ème anniversaire si on vit jusqu'à cet âge.
Il est estimé à 3.5%.

Le niveau élevé

Il est défini comme le risque des sujets ayant des antécédents personnels d'adénome ou de CCR ou celui des sujets ayant un ou plusieurs parents du premier degré atteints d'un CCR ou d'un adénome de plus de 10mm.
Chez ces patients le risque net avant 74 ans varie de 6 à 10 % selon le nombre de parents atteints et l'âge minimum auquel la maladie a été découverte chez les apparentés.
Les sujets atteints de maladie inflamma toire chronique de l'intestin, recto-colite ulcéro-hémorragique (RCH) et maladie de Crohn, sont aussi des sujets à risque élevé en cas de pancolite.

Le niveau très élevé

Il est caractérisé par le risque des sujets appartenant à une famille atteinte de cancers à transmission héréditaire autosomale dominante.
Un peu moins de 1% des CCR sont dus à la polypose adénomateuse familiale (PAF).
Selon les études, 1 à 5% des CCR sont des cancers héréditaires sans polypose (HNPCC : Hereditary Human Non Polyposis Colorectal Cancer), nouvelle dénomination du syndrome de Lynch.
Ainsi, le CCR est un problème de santé publique par sa fréquence et sa gravité.
Le dépistage de masse concerne le groupe à risque moyen :
Le principe repose sur la détection de sang dans les selles, présent en quantité minime et invisible à l'œil nu. Ce saignement peut être provoqué par une lésion précancéreuse (polype adénomateux) ou un cancer.
La détection du sang se fait au moyen d'un test immunologique. Un test positif doit conduire à réaliser une coloscopie totale.
Les recommandations officielles sont de réaliser chez toutes les personnes sans facteur de risque particulier, un test immunologique tous les 2 ans, de 50 à 74 ans.
L'utilisation du test immunologique diminue la mortalité par cancer.

Cancer de la prostate

Le dépistage de masse n'est pas recommandé, mais le dépistage individuel reste une logique d'information à délivrer au patient:
- Le cancer de la prostate est une maladie grave, mais pas toujours létale. Il évolue parfois lentement, sur plus de 10 ans.
- Le toucher rectal et le dosage du PSA permettent son diagnostic dans la plupart des cas. Une valeur normale du PSA n'est pas une certitude de l'absence d'un cancer. Un résultat de PSA anormal ne signifiee pas nécessairement qu'il existe un cancer.
- Les biobsies prostatiques sonr nécessaires pour établir un dignostic de certitude. Des biopsies négatives n'excluent pas la présence d'un cancer.

- Le traitement curatif peut entrâner des conséquences sur le plan urinaire et sexuel, quelles que soient ses modalités.

PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT ATTEINT DE CANCER

La prise en charge doit être à priori globale et multidisciplinaire et doit inclure le bilan du cancer et le bilan du patient.
Le bilan du cancer doit comporter :
- diagnostic histologique : diagnostic positif pour la majorité des cancers, Évaluation du degré de différenciation et des facteurs histopronostiques ;
- bilan d'extension qui aboutit à la classification TNM grâce aux examens radiologiques,
scintigraphiques, endoscopiques et biologiques ;
- le volume tumoral grâce aux examens d'imagerie permettant d'évaluer la réponse aux traitements antitumoraux

Le bilan du patient prend en compte : l'âge, le sexe, les comorbidités qui peuvent influencer la prise en charge, les médicaments afin d'évaluer les interactions médicamenteuses, l'évaluation psychologiques, l'évaluation sociale et familiale, l'histoire de la maladie et les symptômes et les retentissements sur les différentes fonctions physiologiques.

CONCLUSION

Le dépistage favorise la détection précoce de lésions cancéreuses ou précancéreuses permettant ainsi de meilleures chances de guérison
Un geste simple peut sauver la vie
Nous devons notre stratégie de dépistage à notre épidémiologie. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. LeeGoldman, MD Andrew I. Schafer, MD Oncology Goldman's Cecil Medicine 24e edition , 2013, Elsevier Masson SAS.

2. Pr Roger Salamon Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers, la revue du praticien vol .58, 15 décembre 2008

3. R. Mertelsmann, M. Engelhardt, D. P. Berger Précis d'hématologie et d'oncologie Springer-Verlag France, Paris, 2011

4. Recommandations concernant le dépistage du cancer dans l'union européenne élaborées par le comite consultatif pour la prévention du cancer
après la conférence sur le dépistage et la détection précoce du cancer Vienne, 18-19 novembre 1999

5. J. Monsonego consensus et rpc
eurogin 2010 : feuille de route pour la prévention du cancer du col de l'utérus
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 39 (2011) 462–467

6. M. Namer Mise au point
La prévention des cancers du sein Médecine Nucléaire 34 (2010) 3–13

7. Jean-François Bretagne Dépistage du cancer colorectal : il faut évoluer Presse Med. 2014; 43: 1165–1167 2014 Elsevier Masson SAS

8. I. Rollin quoi de neuf en gynécologie-obstétrique ? Quoi de neuf. . . sur le dépistage organisé du cancer du sein ? Bénéfices soumis à controverse pour taux de couverture encore insuffisant Gynécologie Obstétrique & Fertilité 42 (2014) 252–253

9. P. Mongiat-Artus , P. Teillac Dépistage du cancer de la prostate : synthèse Annales d'urologie – EMC Urologie 40 (2004) 106–110

10. Paul Perrin Dépistage du cancer de la prostate : les arguments « contre » Médecine Nucléaire 32 (2008) 41–45

11. H. Écho, Dépistage du cancer de la prostate : les arguments « pour » Annales d'urologie – EMC Urologie 40 (2006) 179–183

12. P. Tranbaloc. Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin Gynécologie Obstétrique & Fertilité´ 36 (2008) 650–655

13. Plan national cancer 2015-2019

14. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. IARC. 2007.

15. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010.British Journal of cancer, volume 105, 2011. S77 – S81

Cancer de la prostate

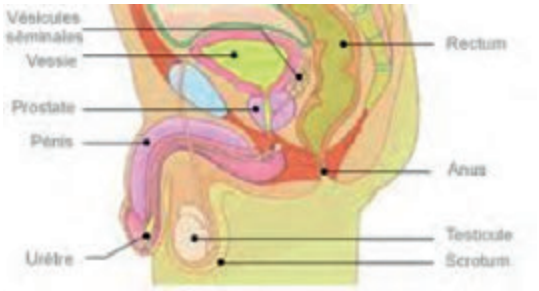
M.Bouzid Bouanem (bouzidmounira@hotmail.fr), **F.Mekki**
Service de radiothérapie , HCA Alger

INTRODUCTION

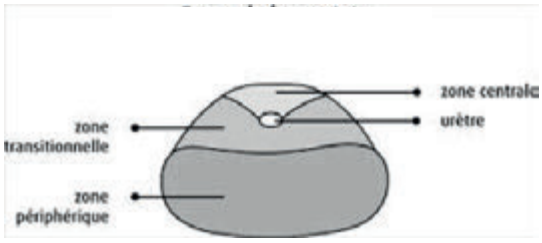
Le cancer de la prostate est le premier cancer chez les hommes âgés (> 70 ans) en Europe occidentale et aux USA avec une incidence >200 pour 100 000, tandis que les taux dans les pays en voies de développement ont montré une augmentation continue. En Algérie depuis 2004 on note une augmentation rapide de son incidence, en 2010 il est devenu le 3ème cancer de l'homme algérien après les cancers broncho-pulmonaires et colorectaux.
Le dépistage par dosage du PSA (prostate-specific antigene) a permis un diagnostic plus précoce. En Europe occidentale, au cours de la dernière décennie, les pourcentages de survie relative à 5 ans pour cancer prostatique ont régulièrement augmenté, passant de 73,4% en 1999-2001 à 83,4% en 2005-2007(selon EAU 2015). En France L'Institut national de veille sanitaire et l'INC a rapporté l'amélioration majeure de la survie nette standardisée qui est passée de 72 % à 5 ans pour les cas diagnostiqués entre 1989-1993, à 94 % pour ceux diagnostiqués entre 2005-2010, cela est principalement due à l'avance au diagnostic du fait du dépistage individuel par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) à partir des années 1990.
Le principal facteur de risque incriminé est l'âge, en effet des séries autopsiques faites chez des hommes décédés d'autres causes que le cancer retrouvent des foyers de cancer prostatique (64% des hommes entre 60 et 70 ans). Il existe aussi des formes familiales où il existe au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans (10 à 20% des cas), des facteurs ethniques (avec une incidence et une mortalité plus grandes dans la population noire), hormonaux (androgèno-dépendance) et alimentaires (régimes riches en graisses animales).
Selon le stade de la maladie, différentes armes thérapeutiques sont possibles, entre autres la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie, la thérapie hormonale et la chimiothérapie, seules ou en association.

ANATOMIE

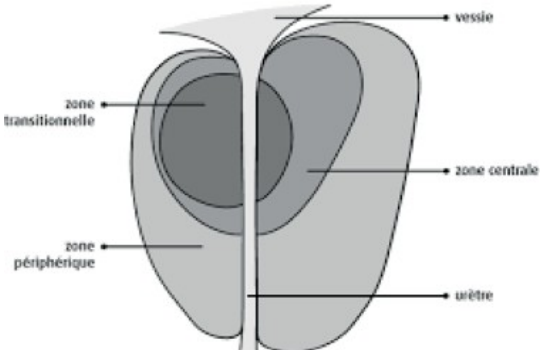
La prostate est une glande qui fait partie des appareils reproducteur et urinaire de l'homme, située immédiatement sous la vessie, en arrière de la symphyse pubienne et en avant du rectum. Elle a la forme d'une châtaigne et mesure 3 cm de haut, 4 cm de large et 2 cm de profondeur et entoure l'urètre, les vésicules séminales et les canaux déférents percent la prostate dans sa partie postero-supérieur et entrent dans l'urètre au verumontanum.. La glande prostatique est divisée en lobes : antérieur, médian, postérieur et deux latéraux. Sa face postérieure est parcourue par un sillon médian séparant les 2 lobes latéraux parfaitement palpable lors d'un toucher rectal. Elle est entourée par une capsule fibro-élastique. L'intégrité ou non de cette capsule prostatique est un élément capital à prendre en compte dans le cancer de la prostate. Les cancers qui ne dépassent pas cette capsule sont dits localisés, et ceux dont les cellules cancéreuses ont dépassé cette capsule sont au moins localement avancés. La prostate se divise en 3 zones :
- la zone périphérique où la majorité des tumeurs de la prostate (environ 75 %) surviennent.
- la zone transitionnelle située au milieu de la prostate, entre les zones périphérique et centrale. Elle entoure la partie de l'urètre qui traverse la prostate. Avec le viellissement, l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) s'y développe.
- la zone centrale .



Appareil reproducteu masculin



Zones de la prostate



Zones de la prostate

PRESENTATION CLINIQUE

Les patients avec un cancer de la prostate localisé sont souvent asymptomatiques, le diagnostic est fait lors d'une élévation du PSA par un test de dépistage plus rarement une induration de découverte au toucher rectal lors d'un examen systématique, ou fortuitement sur des copeaux de résection prostatique trans urétrale pour adénome prostatique obstructif.
A un stade plus avancé le cancer prostatique devient symptomatique: le patient peut présenter une pollakiurie, une dysurie, une nycturie, une rétention vésicale aigue, une impuissance sexuelle, l'hématurie et l'hémospermie sont rares; au stade métastatique des douleurs osseuses, une altération de l'état général, et/ou le dysfonctionnement ou la défaillance d'autres organes liés à la présence de métastases.

BILAN DIAGNOSTIQUE

Une anamnèse ainsi qu'un examen clinique général sont obligatoires; le toucher rectale est un examen capital pour apprécier la prostate; on recherchera une induration de la partie périphérique de la glande. Cette induration peut être nodulaire, elle peut également intéresser tout un lobe voire l'ensemble de la glande palpable. Une anomalie au TR impose la réalisation d'une biopsie prostatique même si le taux de PSA est normal.
Le dosage sanguin du PSA (prostate- specifc antigene): il s'agit d'une protéase fabriquée exclusivement par les cellules glandulaires prostatique et intervenant dans la liquéfaction du liquide séminale. Présente en forte concentration dans le liquide séminal, seule une faible quantité passe dans le sérum, la concentration normale est < à 4 ng/ml. Le PSA est un marqueur biologique sérique spécifique de la prostate mais pas du cancer de la prostate ; en effet un taux élevé de PSA suggère une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ou un cancer. Le PSA peut également augmenter en cas de prostatite, ou après toucher rectal , sondage vésicale ou echoendoscopie; dans ce cas il est conseillé de faire le dosage après 21 jours. Le dosage du PSA libre, permettant le calcul du rapport PSA libre/PSA total, n'est pas recommandé en première intention; il peut améliorer le diagnostic du cancer prostatique, quand le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/mL.
Le PSA est un facteur pronostic important, il intervient dans la décision thérapeutique et dans le suivie des patients.
Une étude randomisée européenne sur le dépistage du cancer de la prostate (European Randomised study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC) révèle une réduction importante de la mortalité liée au cancer de la prostate attribuable au test PSA, avec une nette augmentation de l'effet absolu à 13 ans par rapport aux résultats après 9 et 11 ans. Les recommandations de l'Association Française d'Urologie AFU pour le dépistage individuel du cancer de la prostate si l'espérance de vie est ≥ à 10 ans sont:
- Un dosage du PSA sérique total et un toucher rectal tous les ans dès 50 ans et jusqu'à 75 ans (dès 45 ans si risque familial ou ethnique)
- Si le PSA total est au-dessus de la valeur normale du test ou si le toucher rectal est anormal, une consultation auprès d'un urologue est recommandée.
L'orientation diagnostique repose sur le toucher rectal et le dosage sanguin des PSA.
Une anomalie de l'un ou de ces deux éléments laisse soupçonner un cancer de la prostate et doit conduire à des biopsies prostatiques transrectales échoguidées.
Le diagnostic repose sur l'analyse anatomo-pathologique des biopsies.

Biopsies prostatiques

Il s'agit de biopsies échoguidées par voie transrectale. Le nombre de biopsies est de minimum 6 en sextant. Les dernières recommandations préconisent 10 à 12 biopsies au total en fonction du volume prostatique (6 en sextant + 4 postéro-latérales). Les prélèvements sont adressés (un flacon par sextant) pour examen histologique accompagnés des renseignements cliniques et topographiques. Idéalement les biopsies emportent un peu de tissu périprostatique. Pour les tumeurs T4 ou M1, où l'on a juste besoin d'une confirmation histologique, il n'est pas utile d'effectuer une cartographie complète.
Les biopsies sont faites en consultation externe ou en hospitalisation après antibioprophylaxie et lavement rectal, un ECBU sera réalisé au préalable en cas d'antécédents infectieux urinaires ou de signes cliniques urinaires irritatifs.

Anatomopathologie

Le diagnostic de certitude de cancer de la prostate se fait grace à l'étude anatomopathologie des biopsies prostatiques. Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome de la prostate, La structure tissulaire des cancers de la prostate varie des formes différenciées dite de grade 1, aux formes les moins différenciées dite de grade 5. Plusieurs grades peuvent se rencontrer au sein d'un même tissu. Le score de Gleason est calculé de la façon suivante:
on additionne les 2 grades les plus représentés de la tumeur. Le premier chiffre représentant le score du contingent le plus représenté. Ainsi un score 7(4+3) est plus péjoratif qu'un score 7(3+4).
Si la somme est de 6 le cancer est dit bien différencié, donc de meilleur pronostic; un score 7: le cancer est moyennement différencié; 8 ou plus: le cancer est peu différencié de mauvais pronostic, le score de Gleason est un facteur histo-pronostic trés important. Le compte rendu anatomopathologique doit préciser : le type histologique, longueur de chaque biopsie et taille de la tumeur sur chaque biopsie positive, nombre de biopsie positive sur nombre totale de biopsies, le score de Gleason, s'il existe une infiltration péri nerveuse, s'il existe une infiltration de la graisse péri prostatique
Une fois le diagnostic de cancer de prostate posé, un bilan d'extension est nécessaire afin de stadifier la maladie est de proposer la thérapeutique indiquée en fonction du stade .

BILAN D'EXTENSION

IRM prostatique et pelvienne : doit rechercher un envahissement extra-capsulaire, un envahissement des vésicules séminales ou une atteinte ganglionnaire pelvienne
En situation métastatique, pas d'IRM systématique sauf en cas de lésions métastatiques focales posant un problème de diagnostic différentiel.
L'IRM peut être utile pour vérifier la loge de prostatectomie et les ganglions en cas de récidive biologique après prostatectomie et avant radiothérapie adjuvante (IRM de diffusion).
Scintigraphie osseuse : le cancer de la prostate est ostéophile, la scintigraphie osseuse est indiquée lorsque le PSA est supérieur à 10 ng/ml
TDM abdominal pelvienne : en l'absence d'IRM, elle peut être contributive pour évaluer l'atteinte ganglionnaire (indiquée si PSA> ou= 10 ng/ml ; et/ou grade de Gleason>ou= ; et/ou score de Gleason ≥ 7
TDM thoraco-abdomino-pelvienne: à demander en situation métastatique
La tomographie par émission de positons (TEP-TDM, PET-scan) au fluorodésoxyglucose (FDG) n'a pas d'indication, du fait du caractère très peu ou non hypermétabolique du cancer de la prostate. En revanche, la TEP à la fluorocholine (FCH) permet de localiser des zones tumorales notamment en cas de récidive biologique après traitement radical, et en particulier de rechercher d'éventuelles métastases, cette dernière n'est pas encore disponible en Algérie.

Classification TNM (7ème édition de l'AJCC/UICC)

Tumeur primitive T		
TX		Tumeur primitive non évaluée
T0		Tumeur primitive non retrouvée
T1		Tumeur non palpable et non visible à l'imagerie
	T1a	≤ 5 % des copeaux de RTUP pour HBP
	T1b	> 5 % des copeaux de RTUP pour HBP
	T1c	Découverte par biopsie en raison d'une augmentation de PSA
T2		Tumeur limitée à la prostate
	T2a	Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
	T2b	Atteinte de plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
	T2c	Atteinte des 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		Extension aux organes adjacents (sphincter, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée

Ganglions régionaux		
NX		Ganglions régionaux non évalués
N0		Absence de métastase ganglionnaire
N1		Atteinte ganglionnaire régionale
Métastases		
M0		Absence de métastases
M1		Métastase à distance
	M1a	Ganglions non régionaux
	M1b	Os
	M1c	Autres sites

Groupes de risques de progression de D'AMICO

La classification de D'Amico est la plus utilisée en pratique clinique courante, à la fois pour l'orientation thérapeutique et pour le pronostic. Elle utilise à la fois la classification TNM, le score de Gleason, et le taux de PSA, et permet une classification en trois groupes :

Groupe I (risque faible) : PSA < 10 ng/mL et score de Gleason ≤6 et stade TNM ≤ T2a

Groupe II (risque intermédiaire) : PSA entre 10 et/ou 20 n/mL et/ou score de Gleason de 7 et/ou stade T2b

Groupe III (risque élevé) : PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason ≥ 8 ou stade ≥ T2c

TRAITEMENT

Le traitement du cancer de la prostate à un stade précoce a bénéficié d'améliorations techniques importantes, tant pour la chirurgie que pour la radiothérapie (irradiation conformationnelle, curiethérapie), en visant à concilier l'efficacité sur la survie et la réduction des effets secondaires potentiels, afin d'améliorer la qualité de vie.

Le traitement doit être discuté au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire RCP, suivant l'extension du cancer, l'état général du patient et les maladies associées. Une simple surveillance peut être ainsi conseillée chez le patient âgé ou chez les porteurs d'une forme très localisée.

ARMES THERAPEUTIQUES

Chirurgie

Le chirurgien procède à une prostatectomie radicale rétro pubienne emportant les vésicules séminales avec anastomose vésico-urétrale. Classiquement, l'intervention est réalisée par voie abdominale rétro pubienne et de plus en plus souvent par voie coelioscopique. Elle est accompagnée d'un curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral si le risque d'atteinte ganglionnaire le justifie ; l'exérèse peut être plus sélective respectant les pédicules neurovasculaires de l'érection de façon uni- ou bilatérale à condition que les caractéristiques tumorales (évaluées par toucher rectal, siège et nombre des biopsies positives, taux de PSA, différenciation, voire examen extemporané des zones de contact entre les pédicules neurovasculaires et la prostate) l'autorisent afin d'assurer une chirurgie carcinologique.

Les effets secondaires sont l'incontinence urinaire en postopératoire. La récupération est souvent aidée par la rééducation périnéosphinctérienne. La majorité des patients sont continents dans un délai de 3 à 6 mois, mais une incontinence persistante à distance de l'intervention varie de 5 à 10 % ; sténose de l'anastomose vésico urétrale (6.5%), l'impuissance (90%), les techniques qui conservent les pédicules neuro vasculaires permettent de préserver la fonction érectile dans 47à 68% des cas.

Curiethérapie

Les grains radioactifs sont implantés de façon définitive dans la prostate par voie trans périnéale écho guidée. Il s'agit d'iode 125 le plus souvent, permettant une irradiation continue de faible débit de dose. Cette irradiation « in situ » permet d'administrer des doses supérieures à la radiothérapie externe (140 à 160 Gy pour l'iode 125) avec une marge de sécurité de 2 à 3 mm. Les caractéristiques tumorales des patients candidats à la curiethérapie sont des tumeurs de faible volume < 50cc (T1c-T2a), bien différenciées score de Gleason < 6, avec un taux de PSA inférieur ou égal à 10 ngml–1.
Le risque d'incontinence est faible (1%), et la fonction érectile est conservé chez environ 40% des patients

Radiothérapie externe

Utilisé de manière exclusive comme traitement curateur (associé ou non à l'hormonothérapie selon le stade de la maladie) ou après prostatectomie en adjuvant ou en cas de récidive biochimique.
Elle est faite selon une technique conformationnelle qui épouse la forme de la tumeur afin de délivrer la dose nécessaire à celle-ci tout en préservant au maximum les organes de voisinage (rectum, vessie, intestin grêle, …). La préparation de la radiothérapie nécessite une scanographie en position de traitement avec moyen de contention afin que le traitement soit reproductible jour après jour la dose délivrée à la prostate est de 70 à 80 Gy selon la technique utilisée à raison de 2Gy par jour , 5jours sur 7 soit 7à 8 semaines de traitement. Des complications immédiates transitoires urinaires (pollakiurie, hématurie, impériosités mictionnelles, incontinence) ou rectales(diarrhées, rectorragies) étaient observées dans plus de 70 % des cas après irradiation conventionnelle ou conformationnelle mais avec moins de nécessité de traitement des complications ou d'interruption de traitement en cas de radiothérapie conformationnelle. Les complications chroniques sont rares rectites et cystites post radiques et les troubles de l'érection sont de survenue différée.

Hormonothérapie

L'adénocarcinome de la prostate est une tumeur sensible à la stimulation par les androgènes, le traitement hormonal vise à bloquer cette stimulation, soit par ablation testiculaire ou par castration chimique (analogues LHRH) ou blocage des récepteurs androgéniques (anti androgènes). L'hormonothérapie est utilisée en association à la radiothérapie dans les risques intermédiaires (pendant 6 mois) et les hauts risques D'Amico (durant 3 ans). Dans les formes métastatiques elle est poursuivie jusqu'à échappement hormonal.

Chimiothérapie

La chimiothérapie n'a pas de place en 1ère ligne thérapeutique dans les formes localisées ou localement avancées, elle est réservée aux situations métastatiques. Le docetaxel est recommandé en association à l'hormonothérapie chez les patients métastatiques hormone-naïve en bon état général pour supporter la chimiothérapie en effet il a permis l'amélioration de la survie globale.

Le traitement diffère (surveillance active/watchful waiting):

Du fait de l'histoire naturelle du cancer de la prostate et de son évolution souvent lente, la mise en route d'un traitement peut être différé afin de réduire le sur traitement qui entraine des effets secondaires qui altèrent la qualité de vie chez des patients qui sont souvent asymptomatiques. Chez des patients avec une espérance de vie limitée ayant des comorbidités associés ou chez un malade asymptomatique présentant une tumeur à faible risque d'évolution; deux stratégies distinctes peuvent être proposées :
- La surveillance active: elle vise à atteindre le moment approprié pour le traitement curatif, les patients restent sous étroite surveillance, elle est réservée à des tumeurs localisées à faible risque d'évolution (classification de D'Amico), chez des patient asymptomatiques et dont l'espérance de vie ≥ 10 ans informés des modalités de la surveillance et qui acceptent celle-ci (par PSA tous les 3 à 4 mois, toucher rectale, biopsie de contrôle entre 6 et 18 mois).
- watchful waiting: consiste à différer la mise en route du traitement hormonal palliatif à l'apparition de signes cliniques. Elle est réservée à des tumeurs à faible risque d'évolution (classification de D'Amico), chez des patient asymptomatiques et dont l'espérance de vie < 10 ans.■

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Selon ESMO guidelines 2015(European society for medical oncology)

Localisé	**Faible risque**	➢ **Surveillance active** ➢ **Curiethérapie** ➢ **Prostatectomie radical** ➢ **Radiothérapie externe**
	Risque intermédiaire	➢ **Surveillance active** ➢ **Curiethérapie** ➢ **Prostatectomie radical** ➢ **Radiothérapie externe+/- déprivation androgénique néoadjuvante (hormonothérapie)**
	Haut risque	➢ **Hormonothérapie néoadjuvante + radiothérapie externe + hormonothérapie adjuvante** ➢ **Prostatectomie radicale+curage ganglionnaire pelvien**
Localement avancé		➢ **Hormonothérapie néoadjuvante+radiothérapie+ hormonothérapie adjuvante** ➢ **Prostatectomie radical+ curage ganglionnaire pelvien**
métastatique	**Hormono-naive**	**Hormonothérapie +docetaxel**
	Resistant à la castration (1ere ligne)	**Abiratérone** **Docetaxel** **Enzalutamide** **Radium-223** **Sipuleucel-T**
	Second ligne (post docetaxel)	**Abiraterone** **Cabazitaxel** **Enzalutamide** **Radium-223**

BIBLIOGRAPHIE

- ESMO guidelines urogenital cancer 2015
- Radiation oncology management décisions second edition ; K.Chao , C Perez, L Brady
- Urology EAU extended guidlines 2015

Cancer de la vessie

A. Bounedjar (a_bounejar@yahoo.fr)
Service d'oncologie médicale , CHU Blida

INTRODUCTION

Le cancer de la vessie est le septième cancer en fréquence dans le monde avec une incidence de plus de 400000 nouveaux cas chaque année soit 3,1% de l'ensemble des cancers et le deuxième cancer urologique après le cancer de la prostate ; et la cause de mortalité avec plus de 165.000 décès par an soit 2% de l'ensemble de la mortalité. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans.
Le cancer de la vessie a la particularité de se présenter dans 80 % des cas au stade de tumeur de vessie non infiltrante du muscle – TVNIM (anciennement « superficielle »). Seul l'epithelium de revêtement ou le chorion sont envahis.
Dans 20 % des cas, les tumeurs de vessie se présentent d'emblée au stade de tumeur de vessie avec infiltration musculaire – TVIM (infiltrante).
La prise en charge des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle est très différente de celle des tumeurs de vessie infiltrant le muscle. La survie des patients présentant une TVIM est < 50 % à 5 ans, alors que celle des TVNIM est de plus de 80 %. Les principaux risques d'une TVNIM sont la récidive, qui survient dans environ 50% ces cas, et la progression vers une TVIM, dans près de 15 % des cas. Le suivi est donc indispensable. Pour les TVIM, le principal risque est l'évolution métastatique, responsable dans l'essentiel des cas du décès du patient.
La prévention des tumeurs de la vessie repose sur la lutte contre les principaux facteurs de risque que sont le tabagisme et l'exposition professionnelle (carcinogènes chimiques).

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

- Le cancer de la vessie fait partie des cancers fréquents;
- Les tumeurs de la vessie représentent en fréquence le 5ème cancer et le 2ème cancer urologique apès celui de la prostate et sont responsables de 3 % des décès par cancer, dont 75 % chez l'homme. La plupart des tumeurs urothéliales apparaissent après l'âge de 60 ans;
- Dans le monde, son incidence est de 3,3 % et sa mortalité est de 2,2 % de décés annuels par cancer;
- En Algérie (INSP 2012) le cancer de la vessie est le 2ème cancer urologique après le cancer da la prostate avec une incidence brute de 11,6/10$_5$;
- L'incidence la plus élevée est observée en Europe, aux USA et en Afrique du Nord (+ de 50 % dans les pays développés);
- Dans les pays occidentaux le carcinome urothélial représente plus de 90 % des cancers de la vessie;
- La fréquence des carcinomes épidermoides est plus élevée au Moyen Orient et en Egypte où il existe une endémie de *schistosomahaematobium.*

FACTEURS DE RISQUE

Les principaux facteurs de risque du cancer de la vessie sont :
-Tabac : l'intoxication tabagique multiplie par 3 le risque de tumeur de la vessie.
- Carcinogènes industriels : La découverte d'un cancer de vessie doit systématiquement faire rechercher une exposition professionnelle.
Les principales substances cancérigènes sont: goudrons de houille, huiles de houille, brais de houille et suie de combustion du charbon;bamines aromatiques et N-nitroso-dibutylamine .
Sont principalement concernes les métiers de la teinture, du caoutchouc, du goudron et de la métallurgie.
Autres: Bilharziose urinaire; Antécédent d'irradiation pelvienne; Exposition à certaines chimiothérapies (cyclophosphamide).

SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES

Le cancer de la vessie est révélé dans près de 80 % des cas par une hématurie macroscopique, classiquement terminale et indolore.
Les symptômes d'irritation vésicale (pollakiurie, impériosité mictionnelle, ou brûlure urinaire) sont plus rares (20 % des cas). Leur persistance, en l'absence d'infection urinaire concomitante ou de lithiase, doit faire évoquer le diagnostic. Les touchers pelviens permettent d'apprécier le degré d'extension locale en cas de TVIM.
Dans une population à risque de cancer de la vessie du fait d'une exposition professionnelle antérieure motivant un dépistage ciblé, il est recommandé de mettre en place les examens de dépistage 20 ans après le début de l'exposition au cancérogène vésical.
Signes cliniques évocateurs d'extension locorégionale ou à distance
Ces signes sont lies en réalité à l'extension d'une tumeur de vessie invasive avec : des douleurs pelviennes, des douleurs lombaires (en rapport avec une obstruction du méat urétéral par la tumeur, responsable d'une distension des cavités rénales), une altération de l'état général et des signes évocateurs de métastases à distance (douleurs osseuses++).

BILAN DIAGNOSTIC

Le bilan diagnostique initial comprend 3 examens : échographie de l'appareil urinaire, cytologie urinaire et cystoscopie.
Échographie de l'appareil urinaire par voie sus-pubienne
Elle doit être réalisée à vessie pleine. L'échographie peut méconnaitre de petites lésions. Sa normalité ne dispense donc pas d'autres

investigations.

Cytologie urinaire

La recherche de cellules tumorales dans les urines recueillies après la miction est essentielle à la prise en charge des tumeurs de la vessie. Il s'agit d'un examen anatomopathologique puisqu'il correspond à un examen au microscope de la morphologie des cellules. Sa normalité n'exclut pas le diagnostic de tumeur de vessie. Sa positivité traduit la présence d'une tumeur n' importe où dans la voie excrétrice urinaire.

Cystoscopie et RTUV en cas de tumeur visualisée

- L'endoscopie vésicale sous anesthésie locale

Il s'agit de l'examen de référence, réalise en consultation sous condition d'un ECBU stérile.

L'endoscopie de la vessie (par cystoscopie rigide ou fibroscopie souple idéalement) permet de visualiser et de décrire les lésions : nombre, taille, topographie, aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale avoisinante (Figure 1). Il faut décrire précisément ces lésions par le biais d'une cartographie vésicale.

Seule une fibroscopie normale permet d'exclure le diagnostic de tumeurs de vessie.

Lorsque le patient est adresse avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la fibroscopie vésicale diagnostique avant la résection endoscopique est optionnelle

La résection transurétrale de tumeur de vessie (RTUV)

En cas de tumeur visualisée a la fibroscopie ou à l'échographie, une cystoscopie sous anesthésie générale ou locorégionale est programmée au bloc au opératoire afin de réaliser une résection de la tumeur.

La résection doit être macroscopiquement complète (autant que faire se peut), et suffisamment profonde pour analyser le muscle vésical (le detrusor).

La résection est à la fois un geste diagnostique (afin d'obtenir un examen anatomopathologique de la tumeur) et thérapeutique lorsque la tumeur n'infiltre pas le muscle.

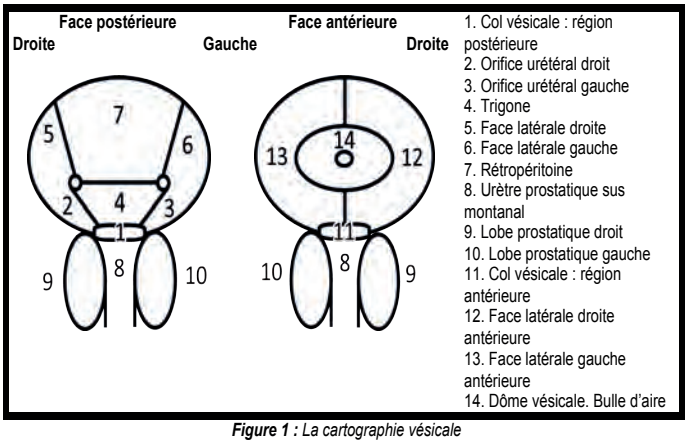


Figure 1 : La cartographie vésicale

DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE

Dans 90 % des cas, les tumeurs de vessie sont des carcinomes urothéliaux (anciennement appelés carcinomes a cellules transitionnelles), c'est-à-dire des tumeurs développées à partir de l'uréthelium vésical qui est l'épithélium de revêtement des voies excrétrices urinaires (haut et bas appareil). Ces tumeurs peuvent envahir le muscle ou l'épargner.

Les autres cancers (10 %) sont principalement des carcinomes épidermoides (6 %), rarement des adénocarcinomes, des carcinomes neuroendocrines ou des sarcomes.

Le diagnostic de TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. Le grade cellulaire et le stade tumoral restent les 2 critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure. La référence actuelle pour le grading des tumeurs urothéliales demeure la classification OMS 2004.

EXAMENS PARACLINIQUES DU BILAN D'EXTENSION

Examen tomodensitométrique (TDM)

En cas de TVNIM

Le bilan d'extension par TDM n'est pas systématique, mais il est d'autant plus justifié que le grade cellulaire est élevé ou que la tumeur est volumineuse (diamètre > 3 cm) puisqu'il existe un risque de sous- stadiffication.

Un uro- TDM (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) est recommandé au moment du diagnostic initial de TVNIM à la recherche d'une éventuelle lésion du haut appareil urinaire synchrone. Cet examen pourra ensuite être réalisé tous les 2 ans au cours du suivi. Le risque de développer une tumeur de la voie excrétrice supérieure au cours du suivi est accru en cas de tumeurs multifocales ou à haut risque.

En cas de TVIM

- TDM thoraco- abdomino- pelvien : constitue la référence pour le bilan d'extension. Il doit être idéalement sans, puis avec injection de produit de contraste iodé, si la fonction rénale le permet et en l'absence de contre- indication. Cet examen a pour but :
- l'évaluation du retentissement sur le haut appareil urinaire,
- l'évaluation de l'envahissement des organes de voisinage et de la graisse périvésicale,
- la recherche d'adénopathies et/ou de métastases (les premiers sites métastatiques étant les ganglions et le poumon).

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

En pratique, l'IRM pelvienne n'est utile que dans les indications suivantes :

- en cas de suspicion d'extension aux organes de voisinage
- en cas de suspicion d'envahissement de la paroi pelvienne avec lyse osseuse ;
- en cas de contre- indication à la TDM avec injection de produit de contraste iodée.

L'IRM standard ne semble pas être supérieure au scanner pour la détection des métastases ganglionnaires du cancer de la vessie

Tomodensitométrie par émissions de positons (TEP 18FDG)

Il n'existe pas actuellement de données suffisantes permettant de recommander le TEP- FDG dans le bilan des tumeurs urothéliales.

Scintigraphie osseuse

Elle n'est indiquée qu'en cas de signe d'appel

BILAN PRETHERAPEUTIQUE

À l'issue du bilan initial, le stade de la tumeur est établi.

Il est complété d'un bilan préthérapeutique, afin d'identifier les comorbidités et la faisabilité des différentes options de traitement avant toute intervention thérapeutique :

- L'état général et d'activité doit être évalué (grade OMS) ;
- Les comorbidités liées au terrain doivent être recherchés.
- Un bilan sanguin comportant :

Formule numération sanguine, Crasse sanguine, Groupage sanguin;
Une gazométrie sanguine ;
Bilan rénale : urée, créatininémie ;
Bilan hépatique : transaminases (TGO, TGP), Bilirubine (totale et directe), phosphatases alcalines, taux de la prothrombine, taux des Lactases Déshydrogénases (LDH) ;
Sérologies : VIH, HBS, HCV ;

- Un bilan cardiaque, comportant un ECG, une échocardiographie;
- Un bilan respiratoire (épreuve fonctionnelle respiratoire) ;
- Une étude cytobactériologique des urines.

Les contre-indications aux éventuels traitements médicaux doivent être recherchées (notamment une tuberculose active en cas de traitement par BCG envisagé).

TRAITEMENT

Traitement des TVNIM

Traitement initial : résection transurétrale de la vessie (RTUV)
La résection doit être macroscopiquement complète, et suffisamment profonde pour analyser le muscle vésical (le detrusor).
La résection est à la fois un geste diagnostique (afin d'obtenir un examen anatomopathologique de la tumeur) et thérapeutique lorsque la tumeur n'infiltre pas le muscle.
Les résultats de la résection sont d'autant meilleurs que la tumeur est superficielle et de bas grade : globalement, chez 80% des patients, la maladie est contrôlée par résection transurétrale seule (TVS à faible risque) ou associée à des instillations endovésicales (TVS à risque intermédiaire majeur de progression). Dans 20% des cas, un traitement chirurgical plus agressif deviendra nécessaire du fait de récidives.
Une seconde RTUV systématique dans un délai de 4 à 6 semaines est recommandée en cas :
– de tumeur de stade T1 et/ou de grade élevé ;
– de tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète) ;
- ou d'absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale.

Traitement adjuvant : instillations endovésicales
Les instillations endovésicales sont utilisées en prophylaxie après résection complète d'une TVNIM pour diminuer les risques de récidive et de progression vers une tumeur invasive.
Les principaux facteurs de risque de récidive des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle sont :
- les tumeurs multifocales ;
- les tumeurs > 3 cm de diamètre ;
- les antécédents de TV et le délai entre les récidives.
Les principaux facteurs de risque de PROGRESSION vers une tumeur invasive du muscle sont :
- le stade T1 ;
- le haut grade ;
- la présence de carcinome in situ associe.

Instillation postopératoire précoce de MMC (IPOP)
Après la RTUV, une instillation postopératoire précoce (IPOP) de mitomycine C est une option thérapeutique, en respectant systématiquement les contre- indications (hématurie et perforation vésicale).
L'IPOP doit être réalisée si possible dans les 6 premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV.

Mitomycine C (chimiothérapie)
L'efficacité de la MMC dépend de son mode d'utilisation.
Il est recommandé de prévoir :
- une réduction de la diurèse 8 heures avant l'instillation ;
- une alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium.
Le traitement classique est de 6 à 8 instillations de 40 mg (instillation hebdomadaire), suivies ou non d'instillations mensuelles (traitement d'entretien).
Les conditions dans lesquelles sont réalisées ces instillations sont essentielles, car la mitomycine C peut être facilement inactivée. Après l'instillation, pour chaque miction survenant dans les 6 heures.

Gemcitabine (chimiothérapie)
La posologie est de 2 g de gemcitabine diluée dans 50 de sérum physiologique et instillée pendant 2 heures dans la vessie.
Une alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium permet d'augmenter la biodisponibilité tissulaire de la gemcitabine.
Le traitement classique est de 6 à 8 instillations

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. 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 (schéma classique 6 + 3)

Traitement des TVIM

Cystectomie totale
La cystectomie est le traitement curatif de référence des TVIM non métastatiques, des tumeurs non urothéliales et des échecs des traitements conservateurs. Elle peut aussi être proposée pour les TVNIM à haut risque de progression et dans un but palliatif pour les échecs de traitements moins invasifs des complications locales des tumeurs métastatiques.
L'intervention doit comprendre un curage ganglionnaire pelvien étendu et bilatéral.
Chez l'homme, l'intervention comprend l'ablation de la prostate et des vésicules séminales (cystoprostatectomie). Une urétrectomie complémentaire est parfois nécessaire, en cas d'atteinte de l'urètre.
Chez la femme, l'intervention est habituellement une pelvectomie antérieure, avec une hystérectomie totale et urétrectomie (sauf si remplacement vésical).
La continuité urinaire est ensuite rétablie par une dérivation urinaire qui pourra être interne ou externe.

Radiochimiothérapie concomitante
La radiothérapie est réalisée par une technique d'irradiation conformationnelle 3D. Le fractionnement et étalement habituels sont de 1,8 à 2 Gy par séance, à raison de 5 séances par semaine. Les doses habituelles pour le pelvis (vessie, aires ganglionnaires ilio-obturatrices et iliaques externe) sont de 40 à 50,4 Gy. Après réévaluation, en cas de réponse complète, un complément localisé de 10 à 20 Gy peut être recommandé (après éventuellement interruption de 3 à 4 semaines). Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque :
-tumeur de moins de 3 cm
-absence de CIS
-lésion T2 maximum (absence d'hydronéphrose)
- résection complète et profonde de la tumeur
C'est une alternative optionnelle possible à la cystectomie. Les taux de réponse complète sont de 60 à 85%, la survie globale à 5 ans de 50 à 60 % et la survie avec vessie en place de 40 %.

Chimiothérapie
Chimiothérapie néoadjuvante
La chimiothérapie néoadjuvante est un traitement médical systémique réalisé avant le traitement locorégional, décidé de principe pour une tumeur considérée comme extirpable.
Ces objectifs sont multiples : -éradiquer les micrométastases et éviter l'implantation de cellules tumorales circulantes au moment de la chirurgie ;
- réduire la taille de la tumeur et faciliter le geste chirurgical ;
- prolonger la survie du patient
Chimiothérapie adjuvante
Elle peut être indiquée en cas de tumeur à haut risque de récidive sur les données de l'analyse anatomopathologique et notamment stades pT3 et pT4, statut ganglionnaire N+, marges chirurgicales positives. Cette chimiothérapie adjuvante ne doit pas être réalisée si la fonction rénale est altérée (clairance < 60 ml/min) ou si l'état général du patient ne le permet pas
Chimiothérapie en stade métastatique
Le but est d'obtenir une stabilisation voire une régression du volume tumoral, permettant ainsi une amélioration de la symptomatologie liée à la l'évolution tumorale.
Le traitement de référence repose sur la chimiothérapie à base de cisplatine. en l'absence de contre-indication, le cisplatine est associé à une combinaison Gemcitabine. Ou à la doxorubicine, vinblastine et méthotrexate (M-VAC) .Une évaluation tomodensitométrique (TDM thoraco-abdomino-pelvienne) de la réponse au traitement est recommandée à 2 mois après l'initiation de la chimiothérapie En cas de progression de la tumeur, une 2 ligne peut être envisagée (choix de molécules avec des mécanismes d'action différents).
En cas de stabilisation prolongée de la maladie par la chimiothérapie, une chirurgie ou une irradiation des métastases peut être discutée. Le recours à une cystectomie à visée symptomatique (dite de propreté) est exceptionnel. Il est décidé en fonction de l'évolution locorégionale. En cas de maladie symptomatique, une radiothérapie palliative peut être proposée.

Cytotoxiques utilisées

CISPLATINE: C'est un agent apparenté aux alkylants, dérivé du platine qui agit en établissant des liaisons covalentes stables avec l'ADN et par la libération des radicaux libres qui vont provoquer des cassures mono ou bi-caténaires de l'ADN. Il agit pendant la division cellulaire quel que soit la phase.

CARBOPLATINE: C'est un dérivé du Cisplatin qui agit suivant le même mécanisme d'action : des complexes de platine hautement réactifs sont formés en intracellulaire, qui inhibent la synthèse dès l'ADN via des liaisons covalentes.

DOXORUBICIN: C'est un intercalant, un antibiotique de la famille des anthracycline produit par un champignon (Streptomyces peucetius), qui agit en intercalant sa portion anthracycline entre les deux brins de l'ADN et la formation d'un complexe qui inhibe la transcription de l'ADN ; par la chélation du fer (responsable de la cardiotoxicité) et par la libération des radicaux libres.

GEMCITABINE: C'est un anti métabolite anti pyrimidine agissant - après transformation intracellulaire en difluorodéoxycytidine triphosphate - par inhibition compétitive (avec les bases pyrimidiques) de l'ADN polymerase.

METHOTREXATE: Il appartient à la classe chimique des analogues structuraux de l'acide folique. Son action s'exerce en effet par inhibition de la dihydrofolate-réductase (DHFR) [formation d'un complexe ternaire inactif avec la DHFR et le NADPH], induisant une carence en tétrahydrofolate (THF). La carence en THF entraîne à son tour une déplétion en nucléotides puriques et en thymidine, et donc une inhibition de la synthèse des acides nucléiques. La déplétion en thymidilate est accentuée par l'inhibition de la thymidilatesynthétase par les polyglutamates issus du MTX (association à une ou plusieurs molécules d'acide glutamique dans les cellules).

VINBLASTINE: C'est poison de fuseau, un Vinca Alcaloide extrait du Catharanthus roseus. La vinblastine se lie aux microtubules du fuseau mitotique, favorisant leur dépolymérisation, ce qui bloque la cellule en métaphase et déclenche l'apoptose. La vinblastine agit en phase M et S uniquement.

Protocoles utilisés :

Protocole	cytotoxiques	Inter-cure
GMZ-CDDP	GEMCITABINE : 1250 mg/m² IV J1 et J8 CISPLATIN : 70 mg/m² IV J1	21 jours
GMZ-Carbo	GEMCITABINE: 1000 mg/m² J1 et J8 CARBOPLATINE : AUC 5 ou 6 IV J1	21 jours
MVAC	METHOTREXATE: 30 mg/m² IV. J1, J15 et J22 VINBLASTINE: 3 mg/m² IV. J2, J15 et J22 DOXORUBICIN: 30 mg/m² IV. J2 CISPLATIN: 35 mg/m² IV. J2 et J3	28 jours
Vinflunine	VINFUNINE : 320 mg/m² en IV de 20 minutes, J1	21 jours

Immunothérapie

L'avènement des nouvelles immunothérapies ciblant les points contrôle immunologique tels que le système PD-1/ PD-L1 laisse entrevoir des perspectives encourageantes dans les mois et années qui arrivent. La stimulation de PD-1 exprimé sur les lymphocytes T CD8 conduit à leur inactivation fonctionnelle. PD-L1 est exprimé à la surface des cellules tumorales, mais aussi sur d'autres cellules immunitaires du microenvironnement tumoral. L'expression de PD-L1 au niveau des cellules immunitaires est retrouvée chez 25 à 30 % des patients atteints d'un carcinome urothélial.

SUIVI

- Détecter les récidives locales ou à distance d'un cancer de la vessie.
- Détecter les effets indésirables liés au traitement.
- Organiser les soins de support nécessaires

Tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle (Ta, T1 et CIS)

Les examens du suivi sont effectués selon le risque de récidive et de progression de la maladie.

Risque faible

Cystoscopie : à 3, 6, 12 mois puis annuelle pendant 5 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique)

Risque intermédiaire.

Cystoscopie : à 3, 6, 12 mois puis annuelle pendant 15 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique)

- Cytologie urinaire : recommandée couplée à la cystoscopie (à 3, 6, 12 mois puis annuelle pendant 15 ans)
- Uro TDM : tous les deux ans et en cas de cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil

Risque élevé

- Cystoscopie : à 3, 6, 9, 12 mois puis tous les 6 mois la 2e année puis annuelle à vie
- Cytologie urinaire : obligatoire couplée à la cystoscopie
- Uro TDM : tous les 2 ans ou si cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil

Au décours du suivi des patients porteurs d'une tumeur non infiltrante, la survenue d'une hématurie doit faire évoquer une récidive ou l'existence d'une tumeur des voies excrétrices supérieures

Tumeurs de vessie infiltrantes du muscle

Le suivi d'une tumeur infiltrante après la prise en charge thérapeutique initiale est réalisé à 3 mois puis tous les 6 mois, sauf cas particulier ou symptomatologie clinique évoquant une évolution.

Ce suivi comprend un examen clinique, un bilan biologique (ionogramme sanguin avec créatinémie, autres examens selon orientation clinique) et une TDM thoraco-abdomino-pelvienne.

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne permet la recherche d'une récidive locale ou métastatique. Elle explore également le bon fonctionnement de l'appareil urinaire, apprécié en phase excrétoire.

Si la vessie native a été conservée, une cystoscopie est réalisée tous les 6 mois pendant les deux premières années puis annuellement à vie.

Si l'urètre est en place (vessie de remplacement ou urètre non utilisé laissé en place) une urétroscopie est recommandée annuellement pendant 15 ans.

CONCLUSION

-Une hématurie macroscopique doit systématiquement faire évoquer le diagnostic de cancer de la vessie, en particulier chez un sujet tabagique.

-Le cancer de la vessie peut être lié à une exposition professionnelle, à rechercher systématiquement à l'interrogatoire. Une déclaration de maladie professionnelle sera réalisée le cas échéant.

-En cas de tumeur de vessie infiltrant le muscle non métastatique, le traitement de référence repose sur la cystectomie totale. Le patient est informé des techniques de reconstruction et du risque de dérivation urinaire externe .Une chimiothérapie est parfois discutée. La radiochimiothérapie comme traitement exclusif peut être une alternative à la chirurgie, en particulier en cas de patient non opérable ou refusant l'intervention.

-Devant une tumeur métastatique, une chimiothérapie à base de cisplatine est réalisée.

-Le cancer de la vessie est un facteur de risque de maladie thromboembolique, dont le diagnostic doit être évoqué devant toute symptomatologie évocatrice.

-La surveillance des tumeurs non infiltrant le muscle par cystoscopie est fondamentale du fait de leur risque élevé de récidive et/ou progression.■

CLASSIFICATION TNM 2010

T: Tumeur primitive
- Tx Renseignements insuffisants pour classer la tumeur Primitive
-T0 Pas de signe de tumeur primitive
-Ta Carcinome de type papillaire non infiltrant
- Tis Carcinome in situ : flat tumor
- T1 Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous- épithélial
- T2 Tumeur envahissant la musculeuse
- pT2a Tumeur envahissant la musculeuse superficielle (Moitié interne)
- pT2b Tumeur envahissant la musculeuse profonde (moitié Externe)
- T3 Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
- pT3a Atteinte microscopique
- pT3b Atteinte macroscopique (masse extra- vésicale)
- T4 Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale
- T4a Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus
- T4b Paroi pelvienne ou paroi abdominale.

N: Ganglions lymphatiques régionaux
- Nx Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N0 Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N1 Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)
- N2 Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)
- N3 Atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s)

M: Métastases à distance
- M0 Absence de métastase à distance
- M1 Métastase(s) à distance
.

BIBLIOGRAPHIE

-Registre des tumeurs INSP 2012
-Globocan IARC 2012
-Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie
-Cancer de la vessie : S.Larré,G Roubaud ; P. BeuzebocCorrespondances en Onco-Urologie-Vol. VI –no 2 avril-mai-juin 2015
-Cancer de la vessie HAS mai 2010
-Guidelines NCCN 2015

Sarcomes des tissus mous

S. Khelifi Touhami (sofianekhelitouhami@gmail.com), **A. Bensalem**
Service d'oncologie médicale, EH Didouche Mourad Constantine

Résumé
Les sarcomes des tissus mous représentent une entité de tumeurs rares et très hétérogènes de diagnostic difficile et qui relève de traitements spécifiques. Avec l´avènement de la biologie moléculaire, on arrive mieux à comprendre leurs hétérogénéité que ce soit sur le plan clinique que histologique et pronostique. Les dernières données algériennes estiment l´incidence à 1 pour 100.000 habitants.
Les avancées de ces dernières années en matière d'imagerie notamment l´imagerie par résonance magnétique a permis de bien caractériser et évaluer l'extension locale de la tumeur primitive.
La qualité de la chirurgie d´exérèse initiale détermine le contrôle tumoral et reste à ce jour l'élément pronostic principal de cette catégorie de tumeurs.
Ces dernières années, on assiste à un développement de protocoles spécifiques dans certains types histologiques. L'enjeu des années à venir est l'intégration des thérapeutiques ciblées moléculaires dans la prise en charge de ces tumeurs.

Mots-clés : *Sarcomes, tissus mous, histologie, immunohistochimie, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée.*

INTRODUCTION

Les sarcomes des tissus mous, tumeurs rares, hétérogènes sur le plan histologique, ont un diagnostic parfois difficile et leurs signes révélateurs sont peu spécifiques ou mal connus. En France, la prise en charge de tumeurs malignes des tissus mous est défectueuse dans près de 50 % des cas par méconnaissance ou mauvais suivi des recommandations de bonne pratique. La pluridisciplinarité, gage de qualité des soins en cancérologie, et une exérèse chirurgicale planifiée et correctement effectuée d'emblée pèsent sur le pronostic.
Les récidives locales, quelquefois à l'origine de tentative mutilante de rattrapage, reflètent le plus souvent une prise en charge initiale inappropriée. C'est trop souvent le fait d'une précipitation à opérer et d'une absence d'imagerie de caractérisation de l'anomalie des parties molles qualifiée à tort de «lipome» ou «d'hématome». L'absence de micro-biopsie diagnostique initiale planifiée en concertation pluridisciplinaire est à l'origine de trop d'annonces de diagnostic de sarcome au terme d'une première exérèse marginale. L'absence de discussion en concertation pluridisciplinaire et d'une stratégie planifiée, la non-utilisation ou le non respect des référentiels est à l'origine de prises en charge inadéquates. L'évaluation de la conformité entre les propositions d'une concertation pluridisciplinaire et les recommandations de bonne pratique souligne le nécessaire effort de rigueur d'exercice dans cette pathologie

EPIDEMIOLOGIE

Les dernières données épidémiologiques algérienne estiment l´incidence à 1 pour 100.000 habitants le nombre de nouveaux cas par an. 70 % de ces sarcomes sont découverts après l'âge de 49 ans et le sexe ratio est de 3 hommes pour 1 femme [1].

IMAGERIE

L'IRM est l'examen clé du bilan d'une tumeur des parties molles. On évalue actuellement l'apport diagnostique des combinaisons de nouvelles méthodes d'exploration complémentaires.
Le scanner et l´IRM sont comparables en matière d´analyse topographique et bilan d'extension locorégionale de ces tumeurs. Le scanner reste une méthode simple et performante pour rechercher les lésions secondaires : ainsi un scanner thoracique est systématiquement réalisé à la recherche de métastases pulmonaires.
L´usage du TEP scanner est encore soumis à évaluation afin de diffuser des indications pertinentes relatives à l'agressivité tumorale ou à l´évaluation de la réponse à un traitement médical néoadjuvant.
Parfois l'addition de plusieurs techniques d´imagerie est nécessaire pour mieux caractériser la tumeur.
A part l´injection de Gadolinium au décours d'une IRM qui n'est plus discuté pour différencier les tumeurs malignes des tumeurs bénignes, l'IRM dispose maintenant de nouveaux outils de caractérisation tissulaire : Spectro IRM du proton et IRM de diffusion. La Spectro IRM vise la caractérisation biochimique et la détection métabolique de choline dans les tissus.
L'IRM de diffusion aide à caractériser les tumeurs en étudiant la mobilité de l'eau pour apprécier la richesse cellulaire tumorale [2,3].
Avec le développement des machines à large système de détection, le scanner de perfusion permet la multiplication des acquisitions afin d'interpréter le flux sanguin tumoral.
De plus l'échographie de contraste offre un outil de détection fine de la micro vascularisation : à partir de la courbe de perfusion de la tumeur, on parvient à caractériser une tumeur ou à suivre sa régression au décours de l'administration d'une thérapie ciblée.
Le développement de l´informatique avec la mise au point de logiciels d'aide à l'interprétation des imageries a beaucoup facilité l'appréciation du volume tumoral.
L'accès à ces logiciels téléchargeables sur les nouveaux réseaux de communication aide le chirurgien à définir son plan d'exérèse et lui procure une nouvelle modalité de partage d'information avec son patient [4].

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Même en 2015, le diagnostic précis des sarcomes des tissus mous reste difficile, et cela souligne l'intérêt de l'objectif d'une deuxième lecture anatomopathologique, cela nécessite la création d´un réseau de référence des sarcomes en anatomopathologie.
Le mot sarcome des tissus mous recouvre une cinquantaine de types et de sous-types histologiques différents. Il n'est donc pas rare de juxtaposer les notions de diagnostic certain, de diagnostic possible et de diagnostic probable [5,6].
Les difficultés du diagnostic histologique expliquent les discordances qui peuvent exister entre pathologistes : Selon le réseau français de référence clinique des sarcomes des tissus mous et des viscères Sarcomes-GIST-Desmoïdes : dans 10 % des cas une lésion bénigne est prise pour un sarcome et dans 4 % des cas un sarcome pris pour une lésion bénigne.
Au-delà des analyses morphologiques, c'est l'application à des prélèvements frais (voire fixés dans le formol) d'analyses immuno-histochimiques et/ou moléculaires qui a permis de confirmer la suspicion de sarcome dans 30 % des cas de tumeur. Ces analyses moléculaires concernent la recherche de translocation spécifique, d'amplification, d'inactivation, de mutation ou de réarrangements complexes de gènes tumoraux.
L'identification de réarrangement moléculaire spécifique est un nouvel outil pour le diagnostic de certitude d'une tumeur conjonctive maligne [7].
Enfin pour 14 % des sarcomes, des difficultés diagnostiques persistent même après relecture par un panel d'experts en pathologie des tissus mous [8].

CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE

Avant toute thérapeutique d´un sarcome des tissus mous, une concertation pluridisciplinaire permet l'élaboration d´un plan de soins adéquat, de plus il est nécessaire de mettre en place un réseau national qui facilitera l'accès aux dossiers et la concertation à distance via les nouveaux réseaux de communication. Une fois mis en place ce réseau facilitera l´accès à des soins qui répondent aux bonnes pratiques cliniques.

FORMES LOCALISEES

Après un diagnostic initial adéquat comportant la caractérisation de la tumeur, l'évaluation de son extension locale et la recherche de sa dissémination.
Une biopsie exérèse ne peut être envisagée que si la tumeur est de petite taille plutôt superficielle, dont une reprise secondaire pour exérèse élargie ne serait pas rendue difficile par le geste de biopsie exérèse [2,9].
L'objectif de toute chirurgie première d'exérèse d'un sarcome doit toujours être, d'une part, celui d'une chirurgie monobloc macroscopiquement au large, en marges saines « Le chirurgien ne doit pas voir la tumeur durant le geste d'exérèse » et, d'autre part, d'une préservation fonctionnelle.
La difficulté à remplir ces deux conditions justifie parfois l'alternative à une chirurgie initiale qui peut être non optimale, voire mutilante, représentée par la mise en route d'un traitement néo adjuvant : Radiothérapie, chimiothérapie ou perfusion isolée de membre (ILP) [8,10].
Les résultats de l'ILP apportent, dans de telles situations, un espoir de conservation pour 50 à 87 % des cas.
La rechute locale est l'indicateur de qualité de la chirurgie initiale, et la rareté de cette pathologie tumorale maligne doit inciter à raisonner le choix de la structure de prise en charge initiale, car elle a un lien direct avec le risque de rechute et la qualité de la survie.
En 30 ans, les équipes entraînées ont réduit leur taux de récidive locale de 30 % à moins de 10 % et elles s'approchent du contrôle du risque d'amputation [1,11].
Le geste chirurgical doit prendre en considération les caractéristiques tumorales, la situation superficielle ou profonde dans le membre et les rapports anatomiques. Dans tous les cas, la prise en compte des données combinées du compte rendu opératoire et du compte-rendu histologique permet de qualifier en concertation pluridisciplinaire le type d'exérèse en fonction de la marge minimale de tissus sains en périphérie de la tumeur R0 en marges saines, R1 si la tumeur borde une berge d'exérèse, R2 si une des berges est tumorale) [2,3].
On considère alors plus la qualité de la marge que sa quantité.
La planification de la chirurgie concerne tout autant son moment de réalisation, le choix de l'opérateur, la définition de la voie d'abord, les principes et la technique de résection que les modalités d'un geste associé de reconstruction ou de comblement. Elle anticipe, le cas échéant, la bonne mise en œuvre de traitements adjuvants.
Les dix dernières années ont permis de mieux cerner l'intérêt de l'adjonction d'une thérapeutique complémentaire : reprise chirurgicale en cas d'évaluation R1 ou R2 de la primo exérèse, radiothérapie et/ou chimiothérapie.
La constatation d'une insuffisance de la chirurgie d'exérèse initiale doit systématiquement faire poser la question de l'optimisation du premier geste et de sa faisabilité [11,13].
Une chirurgie initiale incomplète ne sera généralement pas rattrapée par une thérapeutique complémentaire que se soit une chimiothérapie ou une radiothérapie. Les essais thérapeutiques randomisés comparant des malades traités par chirurgie seule et ceux soumis à un traitement de chimiothérapie adjuvant comportant des anthracyclines n'apportent pas la démonstration de la supériorité des combinaisons thérapeutiques.
C'est plus à la qualité du geste chirurgical d'exérèse tumorale qu'au recours aux traitements chimiothérapiques adjuvants conventionnels que l'on s'accorde à attribuer le bénéfice de 10 % de survie globale acquis ces dix dernières années [12].
La radiothérapie postopératoire reste un standard du traitement des sarcomes de haut grade ou de grade intermédiaire ainsi que du traitement des tumeurs profondes de taille supérieure à 5 cm.
Les résultats de la radiothérapie complémentaire conduisent actuellement à privilégier dans les nouveaux essais thérapeutiques les comparaisons de groupes de malades pour lesquels on cherche à s'abstenir de radiothérapie dès lors que la chirurgie initiale a pu s'accomplir avec des critères de qualité de marges saines péri tumorales [3].
Parallèlement, les nouvelles modalités conformationnelles d'irradiation affirment une supériorité de dosimétrie, notamment au niveau cutané.
En pathologie des sarcomes, les résultats des institutions spécialisées tant pour les sarcomes des membres que pour les localisations rétro péritonéales affichent des chiffres de survie supérieurs à ceux des autres équipes [13].
De nombreuses études rétrospectives ainsi que deux études randomisées (une de radiothérapie externe et une de curiethérapie) ont montré que la radiothérapie adjuvante après chirurgie complète diminuait le risque de rechute locale dans les sarcomes des membres. Ainsi, l'association chirurgie et radiothérapie post - ou préopératoire fait partie du traitement standard, avec un taux de risque de rechute locale inférieur à 25 % et surtout un taux d'amputations très faible. Une étude randomisée a comparé la radiothérapie préopératoire à la radiothérapie postopératoire. Les résultats en termes de taux de contrôle local à cinq ans (93 et 92 %) sont équivalents. Si la morbidité postopératoire est plus importante en cas de radiothérapie préopératoire, les séquelles à distance du traitement sont plus importantes en cas d'irradiation postopératoire.
Dans certains cas particuliers, et à condition que la chirurgie ait été planifiée et que les tranches de section soient saines, la radiothérapie peut être omise (tumeurs superficielles, taille inférieure à 5 cm, tumeurs de bas grade). Dans les sarcomes rétro péritonéaux, la

radiothérapie semble améliorer le contrôle local mais avec un risque de toxicité digestive accru ; elle ne fait donc pas partie du traitement standard. Une étude randomisée serait souhaitable. Compte tenu de la rareté des sarcomes des tissus mous, ainsi que du risque de rechute locale mais également métastatique, une prise en charge multidisciplinaire dans des équipes entraînées est recommandée.

Il n'y a pas de consensus actuel sur le rôle de la chimiothérapie adjuvante. Les résultats des études sont contradictoires, d´une part des résultats négatifs des essais les plus importants et d´autre part des données à partir de petits essais suggérant qu'il pourrait améliorer, ou au moins retarder, la récidive locale et à distance chez des patients à haut risque [14].

Une méta-analyse a révélé un bénéfice – statistiquement limité – mais significatif en termes de survie globale et survie sans rechute [15].

On ignore si la chimiothérapie adjuvante peut être particulièrement bénéfique dans des sous-groupes spécifiques ou même nuisibles dans d'autres.

Par conséquent, la chimiothérapie adjuvante n´est pas un traitement standard dans les STM . Elle peut être proposée comme une option pour les patients à haut risque (haut grade, localisation profonde, tumeur de plus de 5 cm) dans le cadre d´une décision multidisciplinaire.

Un essai randomisé n'a montré aucune différence entre trois cures de chimiothérapie à dose complète [16] en préopératoire et cinq en pré- et postopératoire.

Un essai est en cours comparant la chimiothérapie préopératoire standard et une chimiothérapie choisi selon l'histologie.

La chimiothérapie adjuvante ne doit jamais rattraper une chirurgie insuffisante.

Si la décision est prise d'utiliser la chimiothérapie comme traitement initial, elle peut être utilisée en préopératoire, au moins en partie. Une réponse objective peut être obtenue pour faciliter la chirurgie.

Lorsqu'elle est utilisée, la chimiothérapie adjuvante devrait consister à une polychimiothérapie comprenant les drogues les plus actives.

La radiothérapie ne devrait pas retarder le début de la chimiothérapie et peut être utilisée en préopératoire.

Dans un grand essai phase III randomisé (chez des patients avec STM grade 2-3, profondes, supérieure à 5 cm), l´hyperthermie régionale à effet chimio-sensibilisant en plus de la chimiothérapie systémique a été associée à un gain de survie sans progression locale et de survie sans maladie [17].

FORMES LOCALEMENT AVANCEES ET METASTATIQUES

Le choix de traitement doit être basé sur une décision en RCP en raison des présentations des STM et le nombre des sous types histologiques.

Les métastases pulmonaires métachrones résécables sans maladie extrapulmonaire sont traitées par chirurgie, si l'exérèse complète de toutes les lésions est possible [18].

Quand la chirurgie des métastases pulmonaires est envisagée, un scanner abdominal et une scintigraphie osseuse ou un PET scanner au fluorodésoxyglucose (FDG) sont obligatoires pour confirmer que les métastases pulmonaires sont isolées.

La chimiothérapie peut être ajoutée à la chirurgie comme une option, en tenant compte des facteurs pronostiques, bien qu'il y ait un manque de preuve formelle qu´elle améliore les résultats. La chimiothérapie est de préférence administrée avant l´acte chirurgical afin d'évaluer la réponse de la tumeur.

Dans les cas où des métastases pulmonaires sont synchrones, en l'absence de maladie extra-pulmonaire, le traitement standard est une chimiothérapie. La chirurgie des métastases pulmonaires résiduelles peut être proposée en option, surtout quand une réponse objective est obtenue.

La maladie métastatique extrapulmonaire est traitée avec la chimiothérapie comme traitement standard.

Dans des cas très sélectionnés, la chirurgie des métastases après réponse peut être proposée en option suite à une évaluation multidisciplinaire, en prenant en considération leur site et l'histoire naturelle de la maladie chez le patient de façon individuelle.

La chimiothérapie standard est basée sur les anthracyclines comme le traitement de première ligne. Il n'y a aucune preuve formelle qu´une polychimiothérapie est supérieure à une mono chimiothérapie avec la doxorubicine seule en termes de survie globale. Cependant, un taux de réponse plus élevé peut être obtenue, en particulier dans un certain nombre de types histologiques sensibles, en fonction de plusieurs, mais pas tous, les essais cliniques randomisés [19].

Par conséquent, une polychimiothérapie à base d'anthracyclines, ifosfamide peut être le traitement de choix, en particulier quand une réponse de la tumeur sera bénéfique pour le patient pour un traitement chirurgical par la suite.

Dans les angiosarcomes, les taxanes sont une autre option, en raison de leur forte activité antitumorale dans ce type histologique spécifique [20]. Une autre option est la gemcitabine ± docétaxel [21]

La doxorubicine plus dacarbazine est une option pour les léiomyosarcomes, où l'activité de l'ifosfamide est beaucoup moins convaincante d´après les études rétrospectives disponibles, ou pour les tumeurs fibreuses solitaires [22]

L'imatinib est un traitement standard pour les patients avec dermatofibrosarcome protubérant qui ne se prêtent pas à une chirurgie non mutilante ou avec des métastases [23]

La Trabectédine est une option de deuxième ligne, approuvée en Europe. Elle a prouvé son efficacité dans le léiomyosarcome et liposarcome [24]. Dans les liposarcomes myxoïdes, une forte activité antitumorale a été décrite. Un modèle particulier de réponse tumorale a été rapporté, avec une phase précoce de changements dans les tissus avant la diminution de taille tumorale [25].

Le bénéfice clinique de la Trabectédine a également été obtenu dans d'autres types histologiques.

La gemcitabine a démontré une l'activité anti-tumorale dans les léiomyosarcomes et les angiosarcomes également en monothérapie.

La dacarbazine a une certaine activité comme une thérapie de deuxième ligne (surtout dans les léiomyosarcomes et les tumeurs fibreuses solitaires). La combinaison de la dacarbazine et de la gemcitabine a montré une meilleure survie sans progression par rapport à la dacarbazine seule dans un essai randomisé [26].

Le Pazopanib constitue une alternative thérapeutique pour les STM métastatique (hors liposarcomes et GIST) en échec après un traitement à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide, avec un bénéfice en matière de survie sans progression d´après un essai phase III [27].

Selon le type histologique, il existe des preuves d'activité de plusieurs agents de thérapie moléculaire ciblée, se fondant sur des données précliniques, comme les inhibiteurs de m-TOR dans les tumeurs à cellules périvasculaires épithélioïdes [28], ou le crizotinib dans la tumeur myofibroblastique inflammatoire associée à des translocations de lymphome anaplasique kinase (ALK)[29]; Ou sunitinib et cediranib dans les STM alvéolaires, où la cible moléculaire est encore inconnue [30] Ces patients particuliers peuvent être traités dans des centres de références dans le cadre des essais cliniques.

Une nouvelle molécule, l'érubuline, a obtenu son AMM par la FDA en février 2016

SURVEILLANCE

Il y a peu de données publiées pour indiquer la politique de suivi optimale des patients traités chirurgicalement avec une maladie localisée [31].

Le grade et la taille de la tumeur sont des facteurs pronostics importants, qui permettent donc le choix d'une surveillance de routine. Les rechutes se produisent le plus souvent dans les poumons et dans les 2 à 3 ans après diagnostic.

Le diagnostic précoce de récidive locale ou métastatique aux poumons peut avoir des implications pronostiques, surtout que les métastases pulmonaires sont asymptomatiques à un stade où ils sont adaptés à la chirurgie. Par conséquent, le suivi de routine peut se concentrer sur ces sites. Bien que l'utilisation de l'IRM pour détecter une rechute locale et le scanner pour détecter les métastases pulmonaires est susceptible de capter les récidives plus tôt, il n'a pas été démontré que cela est bénéfique, ni rentable, par rapport à l´examen clinique local et la radio thorax standard.

CONCLUSION

Compte tenu de la rareté des sarcomes des tissus mous, ainsi que du risque de rechute locale mais également métastatique, une prise en charge multidisciplinaire dans des équipes entraînées est recommandée. Ces dernières années, on assiste à un développement de protocoles spécifiques dans certains types histologiques. L'enjeu des années à venir est l'intégration des thérapeutiques ciblées moléculaires dans la prise en charge de ces tumeurs. ■

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] INSP Alger 2012 http://www.ands.dz/insp/registre_tumeurs_alger_2012.pdf

[2] Bonvalot S, Vanel D, Terrier P, Le Pechoux C, Le Cesne A. Principes du traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte. EMC Techniques chirurgicales – Orthopédie-Traumatologie 2004 ; 44-099.

[3] Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Blay JY; ESMO Guidelines Working Group. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009 ; 20 Suppl 4 : 132-6.

[4] Perrin G. Monster anatomy. Le Quotidien du Médecin 18 mai 2010.

[5] Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère D, et al. Prospective incidence of sarcoma after systematic review of pathological diagnosis: new findings. Proceeding of the CTOS 14th meeting 2008 (abstract).poster 34998.

[6] Weiss SW Goldblum JR (eds). Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. Ed 4. St Louis, MO, Mosby, 2001.

[7] Coindre JM, Hostein I, Maire G, Derré J, Guillou L, et al. Inflammatory malignant fifrous histiocytomas and dedifferentiated liposarcomas: histological review, genomic profile and MDM2 and CDK4 status in favour of a single entity. A study from the French Sarcoma Group. J Pathol 2004 ; 203 : 822- 30.

[8] Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvelaere AV, Isaac S, et al. [Incidence rate, epidemiology of sarcoma and molecular biology. Preliminary results from EMS study in the Rhône-Alpes region]. Bull Cancer 2010 ; 97 : 629-41.

[9] Rouesse J, Dubousset J au nom d'un groupe de travail de l'Acadé- mie nationale de médecine. Importance de la prise en charge thérapeutique initiale des sarcomes des tissus mous. Rapport de l'Académie nationale de médecine concernant le traitement des tumeurs malignes des tissus mous. Bull Académie de Médecine 2009 ; 193 : 1185-94.

[10] Schuetze SM. Imaging and response in soft tissue sarcomas. Hematol Oncol Clin North Am 2005 ; 19 : 471-87, vi.

[11] Stoeckle E, Coindre JM, Kind M, Kantor G, and N. Bui BNG. Evaluating Surgery Quality in Soft Tissue Sarcoma. Per-Ulf Tunn (Ed.), 2009 Treatment of Bone and Soft Tissue Sarcomas. Recent Results in Cancer Research 179. Springer Verlag Ed 229-42.

[12] Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable softtissue sarcoma. Cancer 2008 ; 113 : 573-81.

[13] Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, Collini P. Extremity Soft Tissue Sarcoma in a series of patients treated at a single institution. Local Control Directly Impacts Survival. Ann Surg 2010 ; 251 : 506- 11.

[14] Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al . Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. J Clin Oncol 2001;19:1238-1247

[15] Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al . A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer 2008;113:573-581.

[16] Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al . Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian
Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. J Clin Oncol 2012;30:850-856.

[17] Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al . Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localized high-risk soft-tissue sarcoma: a randomized phase 3 multicentre study. Lancet Oncol 2010;11:561-570.

[18] Blackmon SH, Shah N, Roth JA, et al . Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. Ann Thorac Surg 2009;88:877-884.

[19] Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al . An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol 1993;11:1276-1285.

[20] Penel N, Bui BN, Bay JO, et al . Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. J Clin Oncol 2008;26:5269-5274.

[21] Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R, et al . Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. Ann Oncol 2012;23:501-508.

[22] Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. J Clin Oncol 2007;25:3144-3150.

[23] Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, et al . Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. J Clin Oncol 2010;28:1772-1779.

[24] Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al . Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. J Clin Oncol 2009;27:4188-4196.

[25] Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al . Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. Lancet Oncol 2007;8:595-602.

[26] García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, et al . Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. J Clin Oncol 2011;29:2528-2533.

[27] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12478_VOTRIENT%20
Sarcomes_Avis2_CT12478.pdf

[28] Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al . Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. J Clin Oncol 2010;28:835-840.

[29] Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al . Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. N Engl J Med 2010;363:1727-1733.

[30] Kummar S, Allen D, Monks A, et al . Cediranib for metastatic alveolar soft part sarcoma. J Clin Oncol 2013;31:2296-2302.

[31] Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, et al . Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). Ann Oncol 2012;2 3:3171-3179.

Cancers de l'enfant et de l'adolescent en Algérie

F.Gachi (fatihagachi@hotmail.com) **, C Louni, L Khettab, M Mahcouche, K.Bouzid.**
Unité d'oncologie pédiatrique, Centre Pierre & Marie Curie , Alger

INTRODUCTION

Les cancers sont considérées comme une maladie orpheline car représentent 1à5% de l'ensemble des cancers, malgré cela ils constituent un enjeu de santé publique, en effet les changements épidémiologiques et les progrès réalisés en Algérie en matière de prévention des maladies infectieuses ont fait de cette pathologie émergente une des premières causes d'hospitalisation et de mortalité. Les cancers de l'enfant sont différents des cancers de l'adulte par : **(tableau I)**.
- Leur évolution rapide,
- Leurs types histologiques différents, alors que les cancers de l'adulte sont dominés par les carcinomes, chez l'enfant il s'agit souvent de tumeurs embryonnaires.
- Les localisations ne sont pas les mêmes, les principaux cancers de l'enfant sont par ordre décroissant : les leucémies et lymphomes , les tumeurs cérébrales , les neuroblastomes , les tumeurs des tissus mous , les néphroblastomes , les tumeurs osseuses ….(Registre des tumeurs d'Alger 2012).
- Leur pronostic est bien meilleur que chez l'adulte puisque le taux de guérison dans les pays développés, tous cancers confondus est de l'ordre de 75 à 80 %.

EPIDEMIOLOGIE FACTEURS DE RISQUE

Epidémiologie

Enquête nationale cancer 2002: 947 enfants/22772 adultes (4,1%).
- Registre des tumeurs de Sétif 2005: proportion: 10% de l'ensemble des tumeurs, incidence brute: 4/100.000 habitant.
- Registre des tumeurs d'Oran 2006: 27 enfants/781 adultes (3,7%).
- Registre des tumeurs d'Alger 2012: incidence annelle brute 15.45/100.000 garçon de 0-15 ans et 17.28/100.000 filles de 0-15 ans.

Facteurs de risque

Facteurs génétiques: il existe parfois des facteurs génétiques (cancers « héréditaires » et « syndromes prédisposant ») :
- Cancers héréditaires : 40% dans les rétinoblastomes (gène suppresseur Rb1), parfois dans les tumeurs de Wilms (gène suppresseur WT1)…
- Syndromes prédisposant à une tumeur : phacomatoses (maladie de Recklinghausen, sclérose tubéreuse de Bourneville..), génodermatoses (xeroderma pigmentosum..), syndromes d'instabilité chromosomique (maladie de Fanconi, ataxie télengiectasie, maladie de Bloom…), déficits immunitaires congénitaux (immunité cellulaire) et acquis, aberrations chromosomiques constitutionnelles (trisomie 21): risque de leucémie multiplié par 15 à 20, syndrome de Li-Fraumeini (prédisposition héréditaire a différents cancers).

Facteurs environnementaux: à la différence de l'adulte, le rôle des facteurs d'environnement apparaît minime dans la genèse des cancers de l'enfant. On peut citer cependant :
- Le rôle des radiations ionisantes : sarcomes radio-induits
- Le rôle de certains agents chimiques : leucémies secondaires après chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur.
- Le rôle de certains agents infectieux en particulier viraux (Epstein-Barr virus et lymphome de Burkitt africain, et carcinome indifférencié du nasopharynx, virus de l'hépatite B et hépatocarcinome).

Paramètre	Enfant	Adulte
Fréquence	Rare : 1-5%	Fréquent
Site	Tissu	Organe
Type	Souvent embryonnaires	Souvent carcinomes
Causalité	Prédispositions génétiques	Environnement
Statut au diagnostic	Disséminé	local ou régional
Mode de révélation Evolution	Accidentelle, Fortuite Rapide	Améliorée par l'éducation et le dépistage Plus lente
Dépistage	Diagnostic précoce	Adéquat
Sensibilité aux traitements Chimiothérapie Radiothérapie Thérapie ciblée	Bonne Tolérance bonne Séquelles fréquentes Peu utilisée	Moindre Moins bonne Moindres Très utilisée
Pronostic	Guérison 75-80%	Moins bon
Prévention	Improbable	Possible

Tableau I : différences entre cancers de l'enfant et l'adulte.

DIAGNOSTIC

Le cancer peut se révéler par des :
Signes directs : comme une pâleur, un syndrome hémorragique, adénopathies, une tumeur bombant ou faisant saillie à n'importe quel endroit du corps, une excroissance au pourtour d'une cavité naturelle, ou une masse abdominale découverte par les parents lors d'une toilette ou lors d'un examen médical systématique, ou un gros ventre décrit par la maman.
Signes indirects : variables en fonction du site, correspondant à une symptomatologie soit inquiétante d'emblée (céphalées matinales et vomissements, atteinte d'une paire crânienne, para-parésie ou paraplégie, dysurie, hématurie, orthopnée, purpuras, …) ou d'allure banale qui pourra égarer vers d'autres étiologies (fièvre prolongée, douleurs abdominales ou articulaires, boiterie, constipation opiniâtre, prolapsus, otites chroniques ou otorrhées , pertes vulvaires, adénopathie, asthénie, angine….). Le fait que cette symptomatologie s'aggrave malgré un traitement doit alerter le médecin.

La démarche diagnostique va s'aider de l'imagerie pour faire un diagnostic topographique précis de la tumeur et de ses rapports avec les tissus de voisinage et rechercher d'éventuelles métastases.
En fonction des sites et des hypothèses diagnostiques, les clichés standards, l'échographie, l'examen tomodensitométrique (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les examens isotopiques seront diversement associés. A part la numération formule sanguine qui peut faire évoquer une leucémie (bi- ou pancytopénie avec ou sans blastose), les marqueurs tumoraux sanguins en cancérologie pédiatrique se résument à l'αfoetoprotéine (AFP), les sous-unités β de l'hormone chorionique gonadotrophique (β HCG) ou l'Inhibine qui ont une valeur diagnostique pathognomonique. Dans les urines, les seuls marqueurs sont les catécholamines qui orientent vers le neuroblastome.
La certitude diagnostique repose sur l'examen cyto-histo-anatomopathologique d'une biopsie tumorale ou d'un myélogramme. Il permet aussi la recherche d'aberrations géniques associées qui peuvent être pronostiques et donc avoir une influence sur la thérapeutique.

TRAITEMENT

La prise en charge des cancers de l'enfant fait appel aux mêmes moyens thérapeutiques que chez l'adulte (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie…). Après analyse soigneuse des facteurs pronostiques, la stratégie thérapeutique est élaborée, de façon pluridisciplinaire, au sein d'équipes spécialisées en cancérologie pédiatrique.

La chimiothérapie

Il faut insister chez l'enfant sur le rôle majeur de la chimiothérapie, particulièrement efficace sur les tumeurs embryonnaires, et dont les avancées ont complètement modifié la place des autres modalités thérapeutiques. L'amélioration des résultats, est liée en grande partie à la pratique d'essais cliniques contrôlés.
Il s'agit souvent, chez l'enfant, dans les tumeurs solides, d'une chimiothérapie néo-adjuvante dont l'objectif principal reste la réduction du volume tumoral permettant un traitement local ultérieur moins dangereux et carcinologiquement satisfaisant (neuroblastome, néphroblastome…). La chimiothérapie adjuvante a pour but de prévenir la survenue et/ou de traiter d'éventuelles localisations secondaires. Dans certains cas, la chimiothérapie résumera le traitement : leucémies,lymphomes.
La chimiothérapie utilise des drogues cytotoxiques actives sur les cellules cancéreuses au potentiel de division élevé. Les autres cellules de l'organisme à renouvellement rapide subissent le même effet , expliquant les effets secondaires précoces de la chimiothérapie (complications hématologiques : aplasie, anémie thrombopénie, complications digestives : vomissements, dénutrition, mucite, complications infectieuses : bactériennes, fongiques parasitaires ou virales…), leur prise en charge, répondent aux mêmes principes que chez l'adulte et doivent être surveillés d'autant plus attentivement que l'enfant est jeune.
l'accès aux molécules innovantes est retardé, les essais cliniques étant difficiles à réaliser (type histologiques différents de ceux de l'adulte, jeune âge, faible incidence et marché non « lucratif »). Le soutien financier aux essais cliniques est modeste en raison du faible nombre de malades inclus et la durée prolongée du suivi.
Les doses en oncologie pédiatrique :
Pratiquement toute la chimiothérapie chez l'enfant est prescrite en mg/m², la surface corporelle est calculée selon les formules: SC = 4Px7 /P+90, SC = P x T / 3600
Pour les enfants < 1 an (ou < 10 kg) les doses doivent être calculées en mg/kg.

La chirurgie

Initialement, pour déterminer la nature d'une tumeur solide, une biopsie chirurgicale est sauf exception, indispensable. Lors de l'exérèse tumorale, le geste chirurgical intervient après concertation entre le radiologue et l'opérateur, concertation qui doit : conditionner le moment de la chirurgie au sein du protocole de traitement, et permettre de décider de l'opérabilité de la tumeur et de prévoir les complications post opératoires et/ou les séquelles fonctionnelles. L'exérèse tumorale doit être au mieux complète et conservatrice, ce qui n'est pas toujours possible nécessitant une chimiothérapie première.

La radiothérapie

Elle ne se conçoit également que comme moyen adjuvant à la chimiothérapie et/ou la chirurgie. Les méthodes d'irradiation comportent comme chez l'adulte, la radiothérapie externe, la plus utilisée, et de façon beaucoup plus exceptionnelle, l'irradiation interne ou curiethérapie. Ses indications se font de plus en plus rares, d'autant plus que l'enfant est jeune. En effet, certaines complications de la radiothérapie sont particulières à l'enfant :
- Séquelles orthopédiques pour les irradiations corporelles
- Séquelles endocriniennes et neuro-cognitives pour les irradiations cérébrales
- Seconds cancers sur territoire irradié.

Il est à noter aussi que les progrès en matière de procédés d'irradiation ont permis de réduire sensiblement les séquelles (radiothérapie conformationelle).

Les conséquences à long terme

Une préoccupation majeure des équipes spécialisées en cancérologie pédiatrique a été très rapidement l'évaluation des conséquences à long terme des traitements, principalement chez les patients guéris. La toxicité à long terme peut toucher tous les organes et toutes les fonctions : cardiaque, pulmonaire, rénale, endocrinienne, audition, système nerveux central, fertilité...Dans certains cas, cette toxicité sera d'autant plus délétère que les traitements auront été administrés chez un enfant jeune : toxicité cardiaque des anthracyclines, séquelles neuro-psychiques après irradiation cérébrale, troubles de croissance segmentaire après irradiation des cartilages de croissance…
La survenue de deuxièmes cancers, est en rapport avec certaines drogues anticancéreuses et /ou la radiothérapie.

LES PRINCIPAUX CANCERS DE L'ENFANT

Leucémies aiguës (LA) de l'enfant

Elles représentent 30 % de tous les cancers de l'enfant. Asthénie, pâleur, purpuras, douleurs, infections, adénopathies diversement associés résument la sémiologie des leucémies de l'enfant. La numération formule sanguine, le myélogramme permettent de poser le diagnostic. La cytogénétique et la biologie moléculaire viennent compléter le diagnostic, révéler des facteurs pronostiques et proposer un marqueur pour évaluer la maladie résiduelle.
Leucémies aiguës lymphoblastiques :
Elles correspondent à 80% des LA de l'enfant. Le pic de fréquence se situe entre 2 et 5 ans. Il existe une prédominance masculine.
Traitement : chimiothérapie exclusive (associant des corticoïdes, des alkylants, des anthracyclines, du méthotrexate, de l'asparaginase, de la cytarabine et du mercaptopurine) dans le cadre de protocole comportant une phase d'induction, une consolidation, une réintensification à la 20ème semaine suivi d'un traitement d'entretien pour une durée totale de 18 mois à 24 mois de traitement. La présence de critères de gravité en particulier cyto-génétiques nécessite de consolider avec une allogreffe de moelle osseuse. Cette chimiothérapie permet la guérison de 80% des enfants.
Leucémies aiguës méyloblastiques
Elles correspondent à 20 % des leucémies aiguës de l'enfant. On les retrouve à tout âge. Il existe des facteurs prédisposants comme certaines anomalies chromosomiques constitutionnelles (la trisomie 21, le syndrome de Turner ou de Klinefelter), mais également les aplasies médullaires ou les cytopénies isolées de type syndrome de Fanconi, syndrome de Blakfand-Diamond, ou d'autres syndromes méylodysplasiques. Il faut y penser devant une paraparésie qui s'installe (sarcome granulocytaire).
Traitement : chimiothérapie avec des cures courtes intensives de chimiothérapie associant diversement cytarabine-anthracyclines-étoposide-asparaginase. Contrairement à l'adulte, ces leucémies aiguës myéloblastiques sont plus difficiles à traiter avec un taux de guérison de 60% et seule l'allogreffe de moelle osseuse permet une survie proche de 80 %.

Lymphomes malins non hodgkiniens:

Représentent 10 % des cancers de l'enfant et sont rares avant 5 ans. Contrairement à l'adulte, ils sont tous de haut grade de malignité, correspondant à des proliférations clonales des précurseurs des

lymphocytes. Soixante pour cent de ces LMNH sont de type B, le plus souvent de type Burkitt, parfois de type B à grandes cellules. Trente pour cent sont de type lymphoblastique (T pour 80% d'entre eux et préB pour les 20% restant). Dix pour cent sont dits anaplasiques à grandes cellules.
Diagnostic: tumeur abdominale avec ascite, invagination intestinale aiguë qui doit chez l'enfant de plus de 3 ans faire évoquer en premier lieu le lymphome de Burkitt ; toux sèche ou orthopnée qui doit faire pratiquer une radiographie pulmonaire à la recherche d'un LMNH lymphoblastique T à point de départ thymique, des adénopathies cervicales, une voie nasonnée par hypertrophie du cavum qui chez un enfant de plus de 3 ans doit faire évoquer un LMNH, une grosse amygdale isolée très déformée et non douloureuse. Le diagnostic repose sur une ponction biopsique (ganglion, épanchement pleural, ascite, ou masse abdominale….) permettant de faire le diagnostic morphologique, l'étude immunologique (marqueurs membranaires ou intra-cellulaires), l'étude cytogénétique avec les translocations t(8;14), t(8;22) et t(2;8) pour le lymphome de Burkitt ; t(2;5) pour le lymphome anaplasique à grandes cellules. Le bilan diagnostique doit être fait en urgence pour débuter le traitement immédiatement car le pronostic vital peut être mis en jeu rapidement.
Traitement: doit être mis en route immédiatement (dans les 24 heures qui suivent l'admission) après le diagnostic et après avoir évalué l'état métabolique. Comporte une chimiothérapie exclusive adapté au type de LMNH permettant de guérir 90 % des lymphomes de Burkitt et 80 % des lymphomes lymphoblastiques et anaplasiques. Pour les lymphomes de type B le traitement correspond à une polychimiothérapie en cures courtes intensives, dont la durée va de 2 à 9 mois selon le stade. Pour les lymphomes lymphoblastiques T et pré B la chimiothérapie est séquentielle de type leucémie avec une durée de 18 mois à 2 ans selon le stade. Pour les lymphomes anaplasiques, la chimiothérapie est également en cures intensives et courtes avec un traitement de maintenance. Les atteintes neuroméningées sont dans tous les cas de moins bon pronostic avec un taux de guérison de 75%.

LYMPHOME DE HODGKIN

Représente 2,5 % des tumeurs pédiatriques 80% des cas pédiatriques ont plus de 7 ans. En dessous de 12 ans, il existe une prédominance de garçons. La symptomatologie clinique est la même que chez l'adulte
Traitement: une combinaison chimiothérapie-radiothérapie avec une irradiation à 20Gy au lieu de 36Gy sur les aires ganglionnaires atteintes uniquement et en proposant moins d'alkylants et moins d'anthracyclines. Cette désescalade combinée de la chimiothérapie et de la radiothérapie permet une survie de 88% tout stades confondus (80% pour les stades IV, 90% pour les stades III) avec l'espoir de diminuer les complications à long terme (2ème cancer, stérilité et insuffisance cardiaque).

TUMEURS CEREBRALES

Tumeurs solides les plus fréquentes, 50 % d'entre elles sont sous-tentorielles principalement des médulloblastomes, des gliomes du tronc cérébral et des astrocytomes. Les autres 50 % sont des tumeurs sus-tentorielles (astrocytome, glioblastome, gliome des voies optiques, craniopharyngiome, épendymome). Toutes ne sont pas malignes mais ont une approche thérapeutique similaire.
Diagnostic: repose sur les 2 signes majeurs d'hypertension intracrânienne céphalées, vomissements qui sont parfois plus difficiles à reconnaître chez l'enfant.Le diagnostic doit être évoqué d'emblée devant une symptomatologie neurologique spécifique (déficit neurologique). Le syndrome cérébelleux statique ou cinétique est difficile à mettre en évidence chez un nourrisson et une diplopie d'apparition brutale ne doit pas égarer vers un diagnostic de strabisme idiopathique. Enfin, il faut devant une cachexie penser à une tumeur diencéphalique-hypothalamique (syndrome de Russel) et devant des tâches ""café au lait" évoquer une neurofibromatose de type I qui s'associe avec des gliomes. Le diagnostic évoqué il faut prescrire une imagerie qui n'a pas de particularité par rapport à l'imagerie faite chez l'adulte (IRM).
Traitement: chirurgie première avec ou sans dérivation du LCR suivie d'une combinaison chimiothérapie-radiothérapie loco-régionale. Chez l'enfant de moins de 5 ans, l'irradiation au niveau crânien est extrêmement délétère pour l'avenir intellectuel et neuropsychologique. Beaucoup de protocoles de chimiothérapies séquentielles chez des enfants petits sont actuellement en cours avec des résultats intéressants permettant d'éviter ou de retarder cette radiothérapie.

Le neuroblastome

'est une tumeur maligne dérivée de la crête neurale. Elle se développe le long des chaines ganglionnaires sympathiques et la médullosurrénale . Représentant environ 10 % des affections malignes de l'enfant, le neuroblastome vient au 3ème rang après les hémopathies malignes et les tumeurs du système nerveux central.
Manifestations cliniques : les symptômes peuvent être liés à la tumeur et dépendent de la localisation, qui peut être abdominale dans 70 % des cas, thoracique dans 20 % des cas, cervicale dans 5%, pelvienne dans 5% des cas, ou liés aux métastases qui sont retrouvées dans 50% des cas, et sont ostéo-médullaires, sous-cutanées ou hépatiques.
Diagnostic:
- Cliché thoracique : montrant une image en fuseau
• Echographie abdominale: premier examen, montre une masse rétropéritpnéale extrarénale
- Tomodensitométrie et ou imagerie par résonnance magnétique: permettant de faire le bilan d'extension loco-régionale et d'apprécier l'opérabilité et permet de rechercher systématiquement une extension intra-rachidienne.
- dosage des métabolites urinaires des catécholamines HVA (acide homovanylique),VMA (acide vanylmandélique) ,et Dopamine.Le dosage, réalisé par un recueil d'urines sur 24 heures
• la biopsie est devenue indispensable pour confirmer le diagnostic anatomo-pathologique et surtout pour réunir avant traitement des éléments biologiques de pronostic au niveau de la tumeur (recherche d'une amplification de l'oncogène N-myc qui est de mauvais pronostic).
- Scintigraphie à la MIBG : à la Méthyl Iodo Benzyl Guanidine marquée à l'iode radioactif, révèle une fixation aussi bien sur la tumeur primitive que sur les métastases.
- Scintigraphie osseuse au technétium : permet de révéler les métastases osseuses non fixantes à la MIBG.
- Myélogrammes et ponction biopsie osseuse à la recherche de métastases médullaires
Traitement
- Chirurgie: est l'élément clé du traitement, doit être la plus complète possible sans mettre en jeu les organes de voisinage. L'exérèse complète est parfois impossible et doit être précédée d'une chimiothérapie de réduction.
- Chimiothérapie: le neuroblastome est une tumeur très chimio-sensible.
Les principales drogues efficaces sont: la vincristine, le cyclophosphamide, l'adriamycine, l'etoposide et les sels de platine. Les modalités sont la chimiothérapie conventionnelle associant les différentes drogues antimitotiques et la chimiothérapie intensive avec greffe de cellules souches périphériques dans les formes de plus mauvais pronostic.
- Radiothérapie: le neuroblastome est radio sensible, mais la radiothérapie est peu utilisée compte tenu de l'âge des enfants, réservée en cas de résidu tumoral et au syndrome de Pepper (irradiation hépatique à faibles doses).

LE NEPHROBLASTOME

C' est une tumeur embryonnaire dérivant du blastème métanéphrogéne. c'est la tumeur rénale la plus fréquente de l'enfant.
Son pronostic est actuellement très bon avec environ 90% de guérison.
Certaines malformations congénitales sont associées à un risque accru de survenue d'un néphroblastome : Aniridie, Hémihypertrophie corporelle, Anomalies génito-urinaires.
Symptomatologie: une masse abdominale de découverte fortuite par les parents ou systématique par le médecin, d'autres signes

peuvent être plus rarement associés ou révélateurs : hématurie, HTA, syndrome abdominal aigu dominé par la douleur.
Le diagnostic est porté par l'Imagerie : L'échographie : examen de première intention, montre une masse tumorale intra rénale, déformant les contours du rein, pleine. Le scanner, confirme les données de l'échographie en montrant la tumeur intra-rénale hétérogène avec un bouleversement de l'architecture normale des cavités pyélocalicielles qui apparaissent étirées, déformées, amputées.
Traitement
- Chirurgie: Urétéro-néphrectomie totale élargie avec exérèse de tous les ganglions régionaux suspects.
- Chimiothérapie: pré et post-opératoire, les principales drogues actives et utilisées sont : la vincristine, l'actinomycine et l'adriamycine. Les protocoles sont bien codifiés et les indications posées en fonction de l'extension et du type histologique.
- Radiothérapie: réservée en cas d'exérèse incomplète et/ou ganglions envahis

Sarcomes des tissus mous

Représente 7% des cancers de l'enfant, et 80 % des sarcomes des tissus mous chez l'enfant sont des rhabdomyosarcomes. C'est une tumeur qui se développe aux dépens des cellules mésenchymateuses primitives des tissus mous, 70 % sont diagnostiqués dans la première décennie avec une moyenne d'âge de 4-5 ans et 30 % après 10 ans.

Diagnostic: La symptomatologie clinique variera en fonction de la localisation en sachant que 30 % de ces Rhabdomyosarcomes atteignent la région tête et cou au départ avec une masse isolée pouvant entraîner différents symptômes comme une voix nasonnée, épistaxis, hypo-acousie, otorrhée sanglante, paralysie de nerf crânien.
Vingt cinq pour cent touchent la sphère urogénitale (vessie, prostate, para-testiculaire, vagin, utérus) avec une symptomatologie soit de masse intra-scrotale non douloureuse, rétention d'urine ou pseudo-polype vulvaire, pertes sanglantes.
Dix pour cent ont une origine orbitaire entraînant exophtalmie et/ou ophtalmoplégie.
Les autres localisations sont révélées par la découverte d'une masse palpable.
Deux formes anatomopathologiques sont décrites : le rhabdomyosarcome embryonnaire de meilleur pronostic que le rhabdomyosarcome alvéolaire ce dernier présentant une translocation t(2 ; 13).



Rhabdomyosarcome cervical



Rhabdomyosarcome de la jambe

Traitement: Le rhabdomyosarcome a la particularité d'être chimio-sensible et radio-sensible. Le principe thérapeutique est de proposer une chimiothérapie néo-adjuvante de décroissance tumorale afin de proposer un geste local qui dans la plupart des cas sera une chirurgie que l'on souhaite non mutilante plus ou moins complétée par de la radiothérapie (externe ou brachythérapie dans les localisations vaginales, vésicoprostatiques ou du sillon nasogénien) et suivie de toute façon par une chimiothérapie adjuvante. Avec ce type de stratégie, 65 à 70 % des rhabdomyosarcomes peuvent être guéris.

Tumeurs osseuses malignes

Elles correspondent à 5 % des cancers de l'enfant, et se résument à 2 principales familles que sont les Sarcomes ostéogènes qui se développent aux dépens des cellules mésenchymateuses de l'os ou les Sarcomes d'Ewing qui se développent aux dépens des cellules neuroectodermiques de l'os. Le pic de survenue est entre 10 et 15 ans.

L'ostéosarcome: C'est une douleur persistante qui révélera le plus souvent le sarcome ostéogène s'associant plus ou moins à une tuméfaction; beaucoup plus rarement c'est une fracture pathologique qui fera évoquer le diagnostic. Neuf fois sur dix le sarcome ostéogène est près du genou (extrémité inférieure du fémur et extrémité supérieure du tibia) ou loin du coude (extrémité supérieure de l'humérus). Le diagnostic reposera sur une radio standard de l'os montrant des images radiologiques agressives comme chez l'adulte. L'IRM permettra de faire une étude complète de l'os atteint, une scintigraphie osseuse étudiera l'ensemble du squelette et un scanner thoracique le poumon. Ce n'est qu'après le bilan d'extension complet que la biopsie osseuse sera faite par le chirurgien qui fera la chirurgie ultérieure.
Le Sarcome d'Ewing atteint plutôt les os plats et courts (iliaque, côte, omoplate) mais parfois les os longs. Il y a souvent un large envahissement des parties molles. Il ne s'agit pas d'une tumeur ostéogène. Le bilan sera identique avant la biopsie permettant de poser le diagnostic. Il faut savoir qu'il existe une translocation t(11; 22) avec un transcrit de fusion EWS/FLi-1 spécifique de cette tumeur d'Ewing que l'on recherchera dans la tumeur mais aussi dans le sang et dans la moelle hématopoïétique.



Traitement: la stratégie actuelle du traitement des tumeurs osseuses repose sur une chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une exérèse chirurgicale complète du membre conservatrice dans 90% des cas, suivie d'une chimiothérapie adaptée à la réponse histologique. Dans le cas du sarcome d'Ewing une irradiation complémentaire peut compléter le geste chirurgical dans certain cas. La survie globale sans récidive à 5 ans est de 75 % tant pour le sarcome ostéogène que pour le sarcome d'Ewing.

Le rétinoblastome

Cancer assez rare (1 cas sur 15 000 à 20 000 naissances) et peu connu, il affecte le nourrisson e t le jeune enfant en général avant l'âge de 5 ans. Près de 95 % des enfants sont guéris dans les pays développés avec des traitements conservateurs. En Algérie le diagnostic est encore souvent tardif, et les enfants arrivent à un stade ou les traitements conservateurs deviennent impossibles, et le pronostic vital peut être aussi compromis.

Génétique: Le développement du rétinoblastome nécessite une double mutation du gène RB. Situé sur le chromosome 13, présent en deux exemplaires dans toutes les cellules du corps humain, le gène RB est un gène suppresseur de tumeur c'est-à-dire que sa fonction normale est d'empêcher les cellules de se multiplier de façon anarchique. Un seul exemplaire normal du gène suffit à prévenir la formation d'une tumeur. Il faut donc la mutation des deux copies du gène RB pour développer un rétinoblastome.
Les deux symptômes révélateurs majeurs sont: La leucocorie: reflet blanc dans la pupille (œil de chat amaurotique) et le strabisme.



Leucocorie



forme extraoculaire

Le diagnostic du rétinoblastome repose essentiellement sur l'examen du fond d'œil pratiqué sous anesthésie générale. Il précise le nombre de tumeurs, leur taille, leur localisation et l'existence ou non d'un envahissement du vitré (gel transparent situé à l'intérieur de l'œil).
L'examen du fond de l'œil est souvent complété par un scanner ou une IRM et par une échographie oculaire.



Rétinoblastome au fond d'œil

L'objectif est de guérir l'enfant tout en lui conservant si possible l'œil et la vision.
L'utilisation des différents traitements est fonction de la forme de la tumeur (héréditaire/sporadique, unilatérale/bilatérale) de sa localisation dans l'œil, de son volume et de l'âge de l'enfant

Le traitement chirurgical

Lorsque la tumeur est très volumineuse et la destruction visuelle déjà importante, la meilleure solution thérapeutique est l'énucléation. Cette solution est surtout proposée pour traiter les rétinoblastomes unilatéraux (dans 80 % des cas), d'autant qu'ils sont souvent diagnostiqués tardivement car l'enfant a tendance à compenser la perte visuelle avec l'œil indemne. Dans les formes bilatérales, l'énucléation reste encore souvent nécessaire pour l'œil le plus atteint, des traitements conservateurs étant envisagés pour le deuxième œil.

La chimiothérapie

Dans la majeure partie des tumeurs qu'elles soient unilatérales ou bilatérales, une chimiothérapie première est réalisée afin de les rendre accessibles à des traitements conservateurs quand ils sont envisageables.
Elle est aussi indiquée, après énucléation pour les formes étendues aux autres tuniques de l'œil ou infiltrant le nerf optique.

Les traitements conservateurs

- La cryothérapie
- Curiethérapie par disque radioactif
- Thermo-chimiothérapie
- Radiothérapie externe

Tumeurs germinales malignes

Correspondent à 4% des cancers de l'enfant et sont pour la plupart des tumeurs du sinus endodermique ou du sac vitellin secrétant l'α FP. Les dysgerminomes (séminomes) ne correspondent qu'à 10 % des cas et les choriocarcinomes secrétant de la βHCG sont très rares.

Diagnostic: La symptomatologie dépendra bien sûr de la localisation, troubles sphinctériens ou masse au niveau de la fesse pour les tératomes sacro-coccygiens, masse abdominale ou douleur dans les atteintes ovariennes, gros testicules non douloureux, syndrome de Parinaud dans les atteintes pinéales, ou symptomatologie thoracique par une masse médiastinale antérieure.

Traitement: Le traitement est peu différent de celui pour l'adulte, et correspond à une combinaison chimiothérapie/chirurgie. La chirurgie première est souvent possible en cas de tumeur testiculaire ou ovarienne avec les mêmes principes chirurgicaux que pour l'adulte (abord premier du cordon par voie haute pour une tumeur testiculaire, salpingo-ovariectomie pour une tumeur ovarienne). Dans les autres situations, la chimiothérapie néoadjuvante est suivie d'une chirurgie sur le reliquat tumoral. Avec ce type de stratégie, la guérison est possible dans 80 % des cas tous sièges et stades confondus. Le médicament important est le Cisplatinum que l'on associe différemment avec VP 16, Bléomycine ou ifosfamide.

ORGANISATION DE L'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE EN ALGERIE

Il existe plusieurs unités d'oncologie pédiatrique, et actuellement 2 services d'oncologie pédiatrique.
Il existe également 2 réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP):
- Comité d'oncologie pédiatrique depuis1994
- Comité de neuro-oncologie pédiatrique depuis 2011

Société savante: société algérienne d'oncologie pédiatrique.

Plan national cancer: dont l'objectif est d'élargir les capacités de prise en charge de l'oncologie pédiatrique, et repose sur 3 actions :
- Créer des services d'oncologie pédiatrique dotés d'un plateau technique de
radiothérapie dédié à l'enfant dans les établissements hospitaliers (Région est,
ouest et centre).
- Elaborer et valider des guides standards thérapeutiques pour l'oncologie
Pédiatrique
- Renforcer l'insertion sociale des enfants malades en milieu scolaire ainsi que leur prise en charge psychologique.

CONCLUSION

La prise en charge des cancers de l'enfant est lourde et complexe nécessitant des équipes spécialisées et doit reposer sur la notion de globalité avec une dimension sociale, familiale et relationnelle du malade et de l'enfant guéris. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. Baruchel A, Leblanc T, Auclerc MF, et al. Towards cure for all children with acute lymphoblastic
leukemia? BullAcad Natl Med. 2009 Oct;193(7):1509-17.

2. Brandes AA, Franceschi E. Neuro-oncology: Genetic variation in pediatric and adult brain tumors.
Nat Rev Neurol. 2010 Dec;6(12):653-4.

3. Cader FZ, Kearns P, Young L, et al. The contribution of the Epstein-Barr virus to the pathogenesis of
childhood lymphomas. Cancer Treat Rev. 2010 Jun;36(4):348-53.

4. Chang HH, Hsu WM. Neuroblastoma--a model disease for childhood cancer. J Formos Med Assoc.
2010 Aug;109(8):555-7.

5. Chu A, Heck JE, Ribeiro KB, et al. Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis.
Paediatr Perinat Epidemiol. 2010 Sep;24(5):449-69.

6. De Backer A, Madern GC, Oosterhuis JW, et al. Ovarian germ cell tumors in children: a clinical study
of 66 patients. Pediatr Blood Cancer. 2006 Apr;46(4):459-64.

7. Dunham C. Pediatric brain tumors: a histologic and genetic update on commonly encountered entities.
Semin Diagn Pathol. 2010 Aug;27(3):147-59.

8. Hammouda D, Aït-Hamadouche N, Afiane M, Bouhadef A. Enquête nationale sur
l'incidence et la prévalence des cancers 2002. Centre Pierre & Marie Curie. Institut national de santé publique. Ministère de la santé et de la population.

9. Hayes-Jordan A, Andrassy R. Rhabdomyosarcoma in children. Curr Opin Pediatr. 2009 Jun;
21(3):373-8.

10. Huh WW, Skapek SX. Childhood rhabdomyosarcoma: new insight on biology and treatment.
Curr Oncol Rep. 2010 Nov;12(6):402-10.

11. Maillard P, Lupu M, Thomas CD, Mispelter J. Towards a new treatment of retinoblastoma?
Ann Pharm Fr. 2010 May;68(3):195-202.

12. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. J Clin Oncol. 2010 Nov 20;28(33):4961-8.

13. Registre des tumeurs d'Alger Année 2012. Institut national de santé publique.
Ministère de la santé et de la population. http://www.ands.dz/insp.

14. Registre du cancer de Sétif 2006-2008. Service d'épidémiologie et de médecine préventive de Sétif.
http://www.semep-setif.org.

Cancer du sein
Diagnostic et traitement

S.Sami (samisoraya@yahoo.fr), **A.Ladjeroud, K.Bouzid**
Service d'Oncologie Médicale - Centre Pierre et Marie Curie

Résumé
L'incidence du cancer du sein est en augmentation régulière dans le monde et en Algérie. Le diagnostic repose sur la clinique et l'écho mammographie. L'histologie porte le diagnostic de certitude. La prise en charge du cancer du sein doit être pluridisciplinaire. Le pronostic est lié au stade de la maladie. Le dépistage et le diagnostic précoce améliorent la survie.

Mots clés: *cancer du sein, diagnostic précoce, traitement pluridisciplinaire.*

INTRODUCTION

Le nombre de cancers du sein aurait connu une nette augmentation au cours des 30 dernières années. Une incidence en hausse dans toutes les régions du monde, y compris dans les pays en voie de développement.
Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en Algérie. Son incidence en 2012 a été estimée à 70,2 nouveaux cas /100000 habitants (1).
La prise en charge du cancer du sein est pluridisciplinaire. Son pronostic est étroitement lié au stade de la maladie.
Le dépistage et le diagnostic précoce permettraient un traitement curateur.

EPIDÉMIOLOGIE

Epidémiologie descriptive

Une étude basée sur plus de 300 registres du cancer dans 187 pays a montré que le nombre de cancers du sein serait passé de quelque 640.000 cas en 1980 à 1,6 millions en 2010, soit une augmentation de près de 250% (2).
L'incidence du cancer du sein a connu une hausse de 3,1% par an, et ce dans toutes les régions du monde. Sur les 1,6 millions de cas recensés en 2010, la moitié sont ainsi survenus dans des pays en voie de développement. Par ailleurs, la hausse s'est principalement manifestée chez les femmes de 15 à 49 ans, avec deux fois plus de cas pour cette tranche d'âge dans les pays en voie de développement que dans les pays développés(2).
En Algérie, son incidence connait une progression exponentielle alarmante depuis environ 25 ans. A partir des années 1990, il est devenu plus fréquent que le cancer du col de l'utérus.
Les données du registre d'Alger illustrent bien cette augmentation réelle et régulière. 6625 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2012(3).
Le cancer du sein affecte de manière relativement importante la femme jeune. L'âge médian est 47 ans selon les données du registre d'Alger de 2012. Les premiers cas de cancer du sein surviennent des l'âge de 15 ans (1).
Les données sont insuffisantes pour estimer la mortalité par cancer du sein en Algérie.

Epidémiologie analytique

Les principaux facteurs de risque sont les suivants :
Les hormones ovariennes la ménarchie précoce, la ménopause tardive, (4) l'utilisation prolongée des traitements hormonaux substitutifs augmentent le risque de cancer du sein (5).
Facteurs métaboliques (6) le surpoids et l'obésité augmentent le risque de cancer du sein en post ménopause.
L'inactivité physique (7) augmente le risque de mortalité par cancer du sein d'environ 10 % par rapport aux femmes ayant une demi-heure d'activité physique par jour.
Facteurs de reproduction (8) les grossesses et l'allaitement ont des effets protecteurs.
Facteurs héréditaires (9-10) L'existence d'un cancer survenu avant 50 ans chez la mère ou une soeur, multiplie par plus de deux la probabilité de cancer du sein.
Plus le cancer maternel est précoce, plus le facteur de risque est élevé.
Les mutations délétères BRCA1/2 exposent au risque identifiable le plus élevé de cancer du sein.
Lésions histologiques bénignes à risque (11-12) il s'agit des hyperplasies canalaires atypiques et des neoplasies intralobulaires (LIN).

DIAGNOSTIC POSITIF

Circonstances de découverte (Fig 1)

La découverte de la tumeur, ou autre anomalie, peut être faite par la patiente elle-même ou par le médecin examinant les seins d'une façon systématique à l'occasion d'une consultation pour un autre problème, soit à l'occasion d'une opération de dépistage. Les signes d'appel peuvent être à type d'une masse anormale perceptible au niveau du sein, une modification du galbe du sein, une voussure plus ou moins accusée se voyant dans le miroir, une fossette cutanée, une rétraction du mamelon apparue récemment, un écoulement mamelonnaire séreux ou hémorragique, un eczéma du mamelon, ou alors la découverte d'une adénopathie axillaire.

Clinique

Interrogatoire

L'interrogatoire de la patiente doit être complet, comportant notamment:

- La recherche des antécédents familiaux et personnels.
- Statut ménopausique, prise ou non d'un traitement substitutif ou d'une contraception, devant être interrompue.
- Les circonstances de découverte de la tumeur et la notion éventuelle d'évolutivité.

Examen clinique Il inclut:

-Un examen clinique des seins Il doit être bilatéral et comparatif et comprend deux temps :

L'inspection : faite en position assise ou debout, les bras le long du corps puis levés et enfin les pectoraux contractés (faire mettre les mains sur les hanches). Elle a pour objet de rechercher l'un des signes cliniques suivants :

- une tuméfaction, un nodule ;
- un changement de taille et d'aspect des seins, une asymétrie, une voussure ou une rétraction de l'un des deux seins ;
- la présence de rides ou d'une rétraction, un épaississement de la peau ou une ulcération cutanée ;
- un eczéma de l'aréole ou du mamelon ;
- un écoulement unipore mamelonnaire ;
- la présence de ganglions dans la région axillaire et sus-claviculaire.

La palpation des seins en position allongée sur le dos les mains derrière la tête explore les quadrants externes et internes, les mamelons, la région sous et rétro-aréolaire des deux seins.

Pour la palpation, la pulpe des trois doigts médians est utilisée, avec trois niveaux de pression (superficielle, intermédiaire et profonde) pour chaque petit mouvement circulaire.

Elle a pour objet de rechercher la présence d'une tuméfaction ou d'un nodule :

- indolore, de consistance dure, ou de contours réguliers ou irréguliers;
- avec éventuellement associés une rétraction ou une distorsion du mamelon en regard, un pli cutané, un épaissis¬sement de l'aréole avec un aspect de peau d'orange, une peau rougeâtre, inflammatoire.
- Examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires bilatérales.

Examen général à la recherche de signes pouvant évoquer une évolution métastatique.

Un cancer sera systématiquement suspecté devant un nodule de consistance dure, régulier, indolore, et semblant comme fixé dans le sein. Il sera d'autant plus suspect s'il est irrégulier et éventuellement associé à un écoulement mamelonnaire, une rétraction cutanée, une adénopathie axillaire sus-ou sous claviculaire.

Imagerie

Le bilan diagnostique initial repose sur la mammographie, l'échographie mammaire et dans certains cas particuliers l'IRM mammaire.

Mammographie (Fig 2)

La mammographie bilatérale est l'examen de référence des lésions du sein. Elle peut être faite en cas de signes d'appel cliniques ou dans le cadre d'un dépistage. Elle comprend un minimum de deux incidences par sein, face et oblique externe. Les images sont classées en fonction de leur degré de suspicion de malignité :

- ACR 0 : des investigations complémentaires sont nécessaires ;
- ACR 1 : mammographie normale ;
- ACR 2 : il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire ;
- ACR 3: il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée;
- ACR 4 : il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique;
- ACR 5 : il existe une anomalie évocatrice d'un cancer.

Echographie mammaire

L'échographie vient compléter la mammographie en cas de masse visible et/ou de seins denses (densité ACR 3 ou 4, mastose, dystrophie…) rendant son analyse très difficile car pouvant masquer de petites lésions ayant la même densité que le tissu mammaire environnant.

L'indication d'une échographie bilatérale systématique dépend de la densité du sein (non contributive pour une classe de densité 1 correspondant à un sein en involution graisseuse).

L'analyse conjuguée des images mammographiques et échographiques permet d'orienter le diagnostic vers une anomalie bénigne (par exemple un kyste) ou vers une tumeur maligne.

Par ailleurs, une exploration échographique axillaire est faite systématiquement et dans le même temps que l'échographie mammaire diagnostique ou lors de la biopsie tumorale mammaire.

IRM mammaire (Fig 3)

Il n'y a pas de données suffisantes pour justifier l'utilisation de l'IRM mammaire dans le bilan initial d'un cancer du sein. Son indication ne peut être discutée que dans certaines circonstances particulières qui seront appréciées en milieu spécialisé:

- Adénopathie axillaire isolée avec bilan sénologique négatif
- Maladie de Paget du mamelon avec bilan sénologique négatif
- Quand une chimiothérapie néo-adjuvante est envisagée
- Les cancers lobulaires infiltrants pour faciliter l'évaluation de la taille tumorale et rechercher une multifocalité/multicentricité et un cancer controlatéral.

Prélévements percutanés

Tumeur mammaire (Fig 4)

Une biopsie de la tumeur doit être effectuée avant la mise en route du traitement, y compris avant chirurgie. La connaissance du diagnostic histologique permet de définir la meilleure stratégie thérapeutique.

Ces prélèvements seront réalisés par :

Microbiopsies au pistolet automatique

Le geste est réalisé en ambulatoire, durant quelques minutes, sous anesthésie locale, sous contrôle manuel en cas de tumeur palpable, sous contrôle échoguidage dans le cas contraire, à l'aide d'une aiguille de gros calibre.

Macrobiopsies MIBB par aspiration/mammotome (Minimal Invasive Breast Biopsy):

Cette procédure de radiologie conventionnelle, effectuée sous anesthésie locale, est plus lourde (1heure en moyenne). La patiente est installée à plat ventre sur une table d'examen dédiée comprenant des orifices pour les seins. On effectue un repérage stéréotaxique de la lésion et on introduit l'aiguille d'un pistolet automatique qui va faire des prélèvements réguliers sur 360°. Cette technique est réservée aux microcalcifications ACR4 ou ACR 5.

En fin de procédure, intérêt de la pose d'un clip qui permettra de repérer le site tumoral si toutes les microcalcifications ont disparu.

Exérèse chirurgicale diagnostique

Elle doit se faire en dernier recours, si les techniques de radiologie interventionnelles sont
contre indiquées ou les appareils non disponibles. Elle ne permet un examen extemporané que pour les tumeurs d'un diamètre suffisant (classiquement 10mm), mais non pour les foyers de microcalcifications.

Adénopathies axillaire et/ou sus-claviculaires

En cas de ganglions suspects cliniquement ou à l'échographie, une vérification (par ponction cytologique ou par micro-biopsie) est recommandée afin d'améliorer le staging et de guider la prise en charge thérapeutique, surtout si cela peut modifier la prise en charge chirurgicale de l'aisselle (ganglion sentinelle ou curage).

Le diagnostic de certitude est histologique.

Le compte rendu anatomopathologique du prélèvement biopsique doit préciser le type histologique, le grade SBR, KI 67, le statut des récepteurs hormonaux et de l'HER2.

DIAGNOSTIC DFFÉRENTIELS

Plusieurs pathologies peuvent prêter à confusion avec le cancer du sein. Ainsi le diagnostic différentiel varie selon qu'il existe un nodule, une ulcération ou une inflammation.

- Les calcifications mammaires sont fréquentes. Souvent, elles ne sont pas associées au cancer. Les macrocalcifications sont retrouvées chez les femmes âgées de plus de 50 ans. Les microcalcifications sont suspectes lorsqu'elles apparaissent isolées ou regroupées en grappes à la mammographie.
- Le fibroadénome est une tumeur mammaire bénigne. Il est le plus souvent diagnostiqué chez les femmes jeunes, de moins de 25 ans.
- Le kyste est une masse bénigne liquidienne du sein. Ile est essentiellement retrouvé chez les femmes âgées de 35 à 50 ans. Il est le plus souvent bénin mais, si un ou plusieurs kystes sont présents, une surveillance radiologique est recommandée afin de s'assurer qu'ils n'évoluent pas.

- La mastose ou fibrose kystique du sein est fréquente, elle est observée chez 50 % à 80 % des femmes âgées de 30 à 50 ans. Elle est associée à une augmentation du risque de cancer du sein s'il y a des antécédents familiaux de mastose chez une parente du premier degré (mère, sœur, fille). - L'hyperplasie mammaire simple est une prolifération bénigne des cellules qui tapissent les canaux ou les lobules du sein.
Elle n'augmente pas le risque de cancer du sein.
- L'écoulement mamelonnaire : plusieurs affections bénignes peuvent provoquer un écoulement anormal du mamelon: une mastite (infection bactérienne du sein), un papillome intracanalaire (tumeur bénigne), un fibroadénome, une ectasie des canaux galactophores, un trouble endocrinien thyroïdien ou hypophysaire, une tumeur hypophysaire ou cérébrale, un effet indésirable médicamenteux (certains antidépresseurs ou antihypertenseurs).

BILAN D'EXTENSION

Compte tenu des faibles prévalences observées chez les patientes atteintes de tumeur invasive T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, il n'est pas recommande de réaliser un bilan d'extension systématique, en l'absence de point d'appel clinique chez ces patientes(13).
Un bilan d'extension est recommandé pour les tumeurs cT3-T4 ou cN+. Il repose sur la TDM thoracoabdominale et la scintigraphie osseuse.

CLASSIFICATION TNM DU CANCER DU SEIN, 7e édition 2010, et stade UICC

À l'issue du bilan initial, le stade cTNM de la tumeur est établi.
Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM".

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable
● Tis : carcinome in situ
● Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
● Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
● Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
● NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction dela taille de la tumeur
T1 : tumeur £ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mic : micro-invasion £ 1 mm dans sa plus grande dimension
● T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
● T1b : 5 mm < tumeur ≤1 cm dans sa plus grande dimension
● T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2 : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
● T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
● T4b : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
● T4c : T4a + T4b
● T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
● N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative
· N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires £ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
● N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative
(RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
● N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
N1mi : micrométastases > 0,2 mm et £ 2 mm
N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
● N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
● N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
● N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a+ pN1b)
N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
● N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
● N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
● N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
● N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
● N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

● Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
● M0 : absence de métastases à distance
● M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0 Tis N0 M0
I T1 N0 M0
IIA T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ;T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC Tous T N3 M0
IV Tous T Tous N M1

CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE SIMPLIFÉE

Elle est basée sur les récepteurs aux œstrogènes, les récepteurs à la progestérone, HER2 et KI67 en immunohistochimie. Elle permet d'identifier trois groupes de patientes de pronostics différents nécessitant des thérapeutiques différentes (14).
- Luminal A : RE très positif, RP très positif, HER 2 négatif, prolifération faible (KI67).
- Luminal B : RE positif, RP positif ou négatif, HER 2 négatif ou positif, prolifération élevée(KI67). Le cut off du KI 67 est de 20% pour la plupart des experts (15).
- HER 2 positif : HER 2 +++ et / ou (FISCH / CISH /SISH positif, RH négatifs).
-Triple négatif : ni luminal A, ni luminal B ni HER 2 positif (RE négatif, RP négatif, HER2négatif).

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

Le bilan pré thérapeutique permet d'identifier les comorbiditésH
-Un bilan biologique: formule de numération sanguine, bilan hépatique et rénal, test de grossesse, groupage sanguin, TP et sérologies anti HBS, HBC et HIV dans le cadre du bilan préopératoire.
-Une échographie cardiaque associée à un ECG elle permet de mesurer de la fraction d'éjection ventriculaire.

TRAITEMENT

Le traitement doit idéalement être discuté par une équipe multidisciplinaire dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.
Le traitement locorégional est toujours nécessaire, il peut être chirurgical, radiothérapique ou très souvent combiné radio chirurgical.
Le traitement général est utilisé dès lors qu'existe un risque significatif de maladie résiduelle et de récidive.

Chirurgie

Chirurgie conservatrice de la tumeur

Le traitement conservateur ne peut être envisagé que si une exérèse en berge saine peut être obtenue avec un résultat esthétique satisfaisant pour la patiente et si une radiothérapie complémentaire est réalisable.
Elle est indiquée d'emblée en cas de tumeur dont la taille clinique est inferieure à 3cm ou après traitement néoadjuvant pour les tumeurs classées T2> 3 cm et T3.
La situation rétro-aréolaire de la tumeur ne constitue pas une contre-indication de principe au traitement conservateur.
La pose de clips est indispensable afin de faciliter le repérage du lit opératoire en vue du boost qui sera réalisé lors de la radiothérapie.

Chirurgie radicale

La mastectomie est envisagée dés lors qu'un traitement conservateur est impossible. La mastectomie comprend l'exérèse de toute la glande mammaire avec conservation du pectoral.

Chirurgie plastique et reconstructrice

La chirurgie de reconstruction peut être secondaire ou immédiate selon les indications et le contexte. Les principales techniques de reconstruction du sein utilisent soit une prothèse soit un lambeau musculaire (grand dorsal ou grand droit) soit les deux.
L'oncoplastie permet d'associer exérèse large avec passage in sano et résultat esthétique y compris dans les lésions étendues. Elle permet remodelage et symétrisations.

Chirurgie du creux axillaire

- Curage axillaire la technique de référence réside dans un curage emportant les 2 premiers étages de Berg. Il est indiqué en cas de ganglion palpable, de tumeur de plus de 5cm, de tumeur multifocale ou après traitement néoadjuvant.
- Ganglion sentinelle (GS) Cette technique est limitée aux tumeurs avec risque faible d'envahissement axillaire. Le ganglion sentinelle est identifié grâce à l'injection d'un colorant, accompagné ou non d'un colloïde radioactif. Il est ensuite retiré pour permettre une étude anatomopathologique. Le prélèvement du ganglion sentinelle est proposé en alternative au curage axillaire aux patientes, dont la tumeur est cliniquement unifocale inferieure à 5cm, sans adénopathie axillaire palpable, n'ayant reçu aucun traitement préopératoire, n'ayant eu aucune chirurgie préalable au niveau du sein (16).

Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional dont l'objectif est d'obtenir le contrôle de la zone tumorale et de réduire le risque de récidive au niveau du sein, de la paroi lorsqu'une mammectomie a été réalisée, et des aires ganglionnaires.
Elle est indiquée dans tous les cas de conservation du sein. Elle peut être pratiquée d'emblée après la chirurgie en l'absence de chimiothérapie ou après la chimiothérapie si elle a lieu (17). Une dose de 50 Gy en 5 semaines est proposée, plus un boost de 1 Gy sur le lit tumoral (18).
Après mastectomie, l'irradiation pourra concerner la paroi thoracique +/- le creux sus-claviculaire.
Les indications dépendent de la taille de la tumeur, de l'envahissement ganglionnaire axillaire et de la qualité de l'exérèse (19).
L'irradiation des aires ganglionnaires dépend des informations du curage axillaire et de la localisation de la tumeur (irradiation de la chaîne mammaire interne en cas de tumeur mammaire interne ou centrale) (20).
En situation métastatique, la radiothérapie est indiquée dans certaines situations :
- Radiothérapie stéréotaxique (par "gamma knife") d'une petite métastase cérébrale de taille de moins de 2 cm, complétée par radiothérapie encéphalique totale ou encéphalique totale pour des métastases cérébrales multiples.
- Radiothérapie palliative de localisations métastatiques algiques (osseuses surtout) ou menaçantes sur le plan orthopédique.
- Radiothérapie décompressive en cas de compression médullaire par épidurite métastatique.

Chimiothérapie

Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante a essentiellement pour but de réduire le risque d'extension métastatique. La décision de chimiothérapie reposera donc en premier lieu sur l'évaluation de ce risque au vu des facteurs histopronostiques précisés par l'analyse histologique (biopsie pré-opératoire et pièce opératoire).
Les facteurs histopronostiques déterminants pour l'indication de chimiothérapie sont :
- Taille de la tumeur (21)
- Grade d'Eston-Ellis (importance particulière de l'index mitotique) (22)
- Statut des récepteurs hormonaux (RE et RP) (22)
- Le statut HER2 (23)
- L'indice de prolifération (en particulier Ki67) (24)
- Le statut ganglionnaire (25)

Chimiothérapie néoadjuvante

Elle est indiquée dans les cancers inflammatoires et lorsque la taille de la tumeur mammaire ne permet pas un traitement conservateur d'emblée et que la clinique et la mammographie permettent d'envisager un geste conservateur après réduction tumorale par la chimiothérapie.
La chimiothérapie comportera au minimum 6 cycles et devra associer anthracyclines et taxanes.

• Chimiothérapie des cancers métastatiques elle a pour but d'améliorer la survie.

Hormonothérapie

Elle est indiquée dans les cancers du sein avec récepteurs hormonaux positifs, quels que soient les autres facteurs histopronostiques (26).

La définition de la positivité est la présence de RE et/ou de RP dans au moins 1% des cellules.
Les traitements hormonaux sont les suivants:
• Tamoxifene : entraine une inhibition compétitive des récepteurs aux estrogènes (selective estrogen receptor modulators ou SERM);
• Inhibiteurs de l'aromatase sté¬roïdiens et non stéroïdiens: entrainent une inhibition de la synthèse des estrogènes par blocage de l'enzyme aromatase (anastrozole, exemestane,letrozole) ;
• Suppression de la synthèse ovarienne des estrogènes chez les femmes non ménopausées (analogue de la lutéinostimuline (LH-RH), chirurgie ou irradiation).
Le choix du traitement dépendra de l'état pré ou post-ménopausique et de la présence de récepteurs. En préménopause, le produit de référence est le Tamoxifène (27). En post ménopause, il s'agit des anti-aromatases (28).

Thérapies ciblées

En situation métastatique Plusieurs thérapies ciblées sont actuellement utilisées dans le traitement du cancer du sein (29) :
-Tumeurs HER2 positives : trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, TDM1.
-Tumeurs RH positifs : everolimus , palbociclib en association avec une hormonothérapie.
-Tumeurs HER2 négatives : bevacizumab en association avec une chimiothérapie
En situation (néo)adjuvante (30-31) le trastusumab est recommandé dans le traitement du cancer du sein HER2 positif. Il est administré en perfusion tous les 21 jours, pendant 12 mois .Il permet de réduire de moitié le risque et d'environ un tiers la mortalité. Il nécessite une surveillance par échographie cardiaque pendant et après le traitement.

SURVEILLANCE

La surveillance repose sur examen clinique semestriel pendant 5 ans puis une fois par an. Une mammographie annuelle à vie sera demandée.
Aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire en l'absence des signes d'appel.

Un examen gynécologique annuel est recommandé pour les patientes sous tamoxifene.

Une ostéodensitométrie est indispensable avant la mise en route d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase. Si celle-ci est normale, un contrôle sera demandé après 5 ans.
En cas d'ostéopénie, un contrôle par DMO sera demandé après 2ans. S'il s'agit d'une ostéoporose, un traitement complémentaire par biphosphonates tous les 6 mois ainsi qu'une supplémentation en calcium et vitamine D, sont indiqués.

Un bilan lipidique annuel est également recommandé.

CONCLUSION

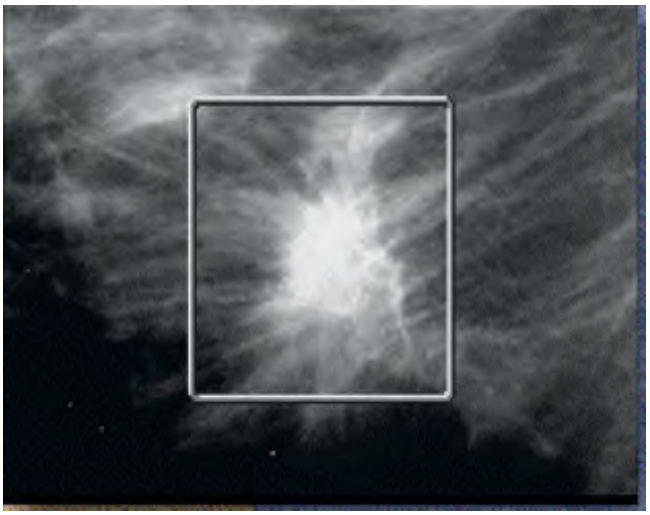
En Algérie, les délais de consultation et de diagnostic sont longs ; c'est pourquoi le cancer du sein localement avancé est fréquent. La taille tumorale clinique moyenne au diagnostic est de 35 mm selon des séries hospitaliéres.

Le diagnostic précoce reste une importante stratégie pour détecter la maladie aux premiers stades, dans les pays où les maladies sont généralement diagnostiquées à des stades avancés et où les ressources sont limitées.

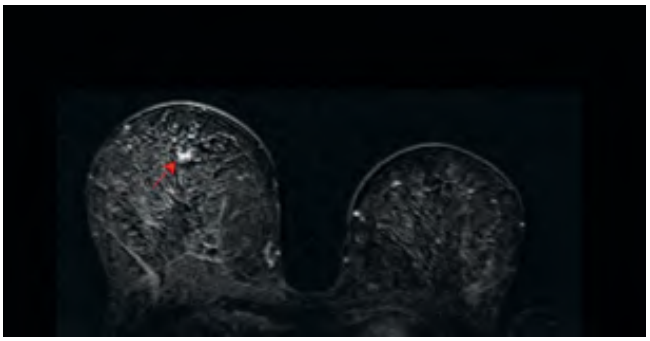
Une telle stratégie peut aboutir à un recul de la maladie à des stades qui sont davantage susceptibles de répondre à un traitement curatif. ■



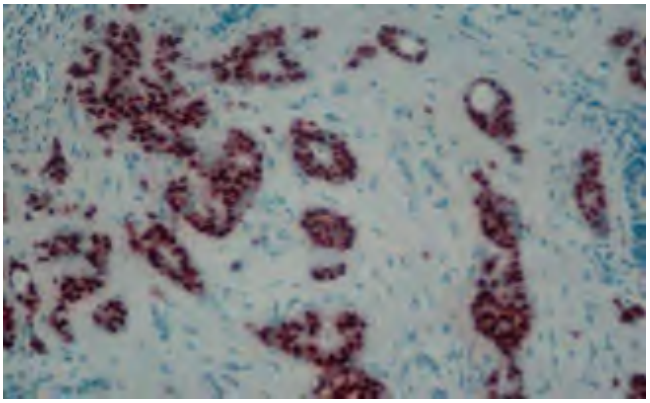
Cancer du sein localement avancé (CPMC Alger)



Mammographie ACR 5



IRM mammaire bilatérale (cancer du sein droit)



cancer du sein RH positifs :
(laboratoire d'anatomo pathologie, CPMC Alger)

BIBLIOGRAPHIE

1- Registre du cancer d'Alger. Année 2012.

2- Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. Lancet 2011; published online Sept 15. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61351-2.

3- Terki. N et col. Incidence annuelle du cancer du sein dans la population Algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. Le fascicule de la santé n°19- Avril 2015.

4- K. Pherson, C. Steel. Breast cancer- Epidemiology, risk factors and genetics. BritishMedical Journal; volume 309; pp 1003- 1006.

5- Foidart JM, Desreux J, Pintiaux A, Gompel A.Hormone therapy and breast cancerrisk.Climacteric. 2007 Oct;10 Suppl 2:54-61.

6- B. Hulka, A. Stark. Breast cancer: cause and prevention. Lancet 1995; volume 346; pp. 883-886.

7- Kerbat.P. Cancer du sein : des campagnes de prévention sont réclamées, in Le Figaro, 23 octobre 2008.

8- M Tubiana. La prévention du cancer du sein. Cours de Saint Paul De Vence 2009.

9- P. Cappelaere. Epidemiologie descriptive et analytique des cancers du sein. Polycopié de sénologie. Diplôme universitaire de sénologie. Centre Oscar Lambert. Lille 1995- 1996.

10- Offit K.BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate. J Natl
Cancer Inst. 2006 Dec 6;98(23):1675-7.

11- de Mascarel I., Macgrogan G., Mathoulin-Pelissier S., Vincent-Salomon A.,Soubeyran I. and Picot V. et al., Epithelial atypia in biopsies performed formicrocalcifications. Practical considerations about 2833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up, Virchows Arch (2007).

12- Bratthauer G.L. and F.A. Tavassoli, Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications, Virchows Arch 440 (2) (2002), pp. 134–138.

13- Puglisi F, Follador A,Minisini AM,et AL.Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. Ann Oncol 2005;16:263-266.14-

14- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecularportraits of human breast tumours. Nature 2000; 406:747-752.

15- E. Senkus & al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015.

16- Recommandations pour la pratique indications, techniques de prélèvement et d'analyse du ganglion sentinelle. Saint Paul de Vence 2005.

17- Practice Guideline for the Breast Conservative Therapy in the Management of Invasive Breast Carcinoma. J Am Coll Surg:205,362-376.

18- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol 2007;25:3259–65.

19- Poortmans P . Evidence based radiation oncology: breast cancer. Radiother Oncol 2007; 84:84– 101.

20- Belkacemi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourgier C,Hery
M, Ganem G, Marsiglia H, Namer M, Gligorov J, Azria D. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. Crit Rev Oncol Hematol 2011;79:91–102.

21- Adair F, Berg J, Joubert L, et al.(1974) Long term follow up of breast cancer patients : The 30 –year report. Cancer 33: 1145- 50.

22- Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al (1988) Relative worth of estrogen or progesteronr receptor and pathologic characteristics of differenciation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-06. J Clin Oncol6: 1076- 87.

23- AndrulisIL, Bull SB, Blackstein ME, et al (1998) CerbB2 amplification identifies a poor prognosis group of women with negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 16: 1340-9.

24- Brown RW, Allred CD, Clarck GM, et al (1996) Prognostic value of Ki 67 compared to Sphase fraction in axillary node negative breast cancer. Clin Cancer Res2: 585-92.

25- Hilsenbeck SG, Radvin PM, De Moor CA et al. (1998) Time-dependance of hazard ratios for prognostics factors in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 52: 227-37.

26- Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomized trials. Early breast cancer trialist's collaborative group. Lancet 1998; 351:1451-1467.

27- Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 years survival an overview of the randomized trials. Lancet 2005; 365:1687- 1717.

28- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J & al. Meta analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatases inhibitors versus tamoxifene. J Clin Oncol 2010; 28: 509-518.

29- Cardoso F & AL. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol. 2014 Oct;25(10):1871-88. doi: 10.1093/annonc/mdu385. Epub 2014 Sep 18.

30- Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-? year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011; 12:236–244.

31- Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011; 365: 1273–1283.

Arimidex®

anastrozole

TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN AU **STADE INVASIF** ET **MÉTASTATIQUE**

chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs



PARCE QUE NOS PATIENTES MÉRITENT

UNE VIE MEILLEURE

ARIMI-INS-JCO-DZ-2015

AstraZeneca

Arimidex®
anastrozole

ARIMIDEX 1 mg (anastrozole), comprimé pelliculé. **COMPOSITION:** Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'anastrozole. Excipient(s) à effet notoire: chaque comprimé pelliculé contient 93 mg de lactose monohydraté (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé. Comprimé blanc, rond, biconvexe avec un logo sur une face et le dosage sur l'autre. **DONNEES CLINIQUES: INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** ARIMIDEX est indiqué dans le: • Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée; • Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée; • Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie: La posologie recommandée d'ARIMIDEX chez les adultes, y compris le sujet âgé, est de un comprimé à 1 mg une fois par jour. Dans le cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs au stade précoce chez les femmes ménopausées, la durée recommandée du traitement hormonal adjuvant est de 5 ans. Populations spéciales: *Population pédiatrique*: ARIMIDEX n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents en raison de données de tolérance et d'efficacité insuffisantes (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques). *Insuffisance rénale*: Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, l'administration d'ARIMIDEX devra s'effectuer avec précaution (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). *Insuffisance hépatique*: Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patientes présentant une affection hépatique légère. Une précaution est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Mode d'administration: ARIMIDEX doit être pris par voie orale. **CONTRE-INDICATIONS:** ARIMIDEX est contre-indiqué chez: • Les femmes enceintes ou allaitantes. • Les patientes ayant une hypersensibilité connue à l'anastrozole ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique Liste des excipients. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI:** Généralités: ARIMIDEX ne doit pas être utilisé chez les femmes préménopausées. La ménopause doit être biologiquement confirmée (taux d'hormone lutéinisante [LH], taux d'hormone folliculo-stimulante [FSH] et/ou taux d'estradiol) chez toute patiente en cas de doute sur son statut ménopausique. Il n'existe pas de données supportant l'utilisation d'ARIMIDEX en association aux analogues de la LHRH. L'administration concomitante d'ARIMIDEX avec le tamoxifène ou des traitements contenant des estrogènes doit être évitée car elle est susceptible de diminuer son action pharmacologique (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques). Effet sur la densité minérale osseuse: ARIMIDEX abaissant les taux des estrogènes circulants, il peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse avec comme conséquence possible un risque accru de fracture (voir rubrique Effets indésirables). Chez les femmes ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose, la densité minérale osseuse doit être rigoureusement évaluée au début du traitement et ensuite à intervalles réguliers. Un traitement ou une prévention appropriés de l'ostéoporose doit être instauré et surveillé attentivement. L'utilisation de traitements spécifiques tels que des bisphosphonates peut arrêter la perte minérale osseuse due à ARIMIDEX chez la femme ménopausée et peut être envisagée (voir rubrique Effets indésirables). Insuffisance hépatique: ARIMIDEX n'a pas été évalué chez des patientes ayant un cancer du sein et présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'exposition à l'anastrozole peut être augmentée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques); l'administration d'ARIMIDEX chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère doit être effectuée avec précaution (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Le traitement doit être basé sur une évaluation du rapport bénéfice risque pour chaque patiente individuellement. Insuffisance rénale: ARIMIDEX n'a pas été évalué chez des patientes ayant un cancer du sein et présentant une insuffisance rénale sévère. L'exposition à l'anastrozole chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère n'est pas augmentée (taux de filtration glomérulaire <30ml/min, voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques); chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, l'administration d'ARIMIDEX doit être effectuée avec précaution (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Population pédiatrique: ARIMIDEX n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents car sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe de patients (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). ARIMIDEX ne doit pas être administré en association à un traitement par hormone de croissance chez les garçons présentant un déficit en hormone de croissance. Dans l'étude clinique pivot, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). L'anastrozole réduisant les taux d'estradiol, ARIMIDEX ne doit pas être administré en association à un traitement par hormone de croissance chez les filles présentant un déficit en hormone de croissance. Aucune donnée de sécurité d'emploi à long terme chez l'enfant et l'adolescent n'est disponible. Hypersensibilité au lactose: Ce produit contient du lactose. Les patientes souffrant de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS:** In vitro l'anastrozole inhibe les cytochromes CYP1A2, 2C8/9 et 3A4. Les études cliniques avec l'antipyrine et la warfarine ont montré que l'anastrozole à la dose de 1 mg n'inhibait pas de façon significative le métabolisme de l'antipyrine et de la warfarine (R et S), indiquant qu'il est peu probable que l'administration d'ARIMIDEX avec d'autres médicaments entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ayant pour origine les cytochromes CYP. Les enzymes responsables du métabolisme de l'anastrozole n'ont pas été identifiées. La cimétidine, un inhibiteur faible et non spécifique des cytochromes CYP, n'a pas modifié les concentrations plasmatiques d'anastrozole. L'effet des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP est inconnu. Une revue de la base de données de tolérance issues des études cliniques n'a pas révélé d'interaction cliniquement significative chez les patientes sous ARIMIDEX recevant également d'autres médicaments fréquemment prescrits. Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative avec les bisphosphonates (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). L'administration concomitante d'ARIMIDEX avec le tamoxifène ou des traitements contenant des estrogènes doit être évitée car elle est susceptible de diminuer son action pharmacologique (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques). **GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** Grossesse: Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'ARIMIDEX chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont montré une toxicité de reproduction (voir rubrique Données de sécurité préclinique). ARIMIDEX est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique Contre-indications). Allaitement: Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'ARIMIDEX pendant l'allaitement. ARIMIDEX est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique Contre-indications). Fécondité: Les effets d'ARIMIDEX sur la fécondité dans l'espèce humaine n'ont pas été étudiés. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique Données de sécurité préclinique). **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** ARIMIDEX n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, il a été signalé des cas d'asthénie et de somnolence associés à l'utilisation d'ARIMIDEX. La prudence est donc recommandée lors de la conduite d'automobiles ou de l'utilisation de machines tant que ce type de symptômes persiste. **EFFETS INDESIRABLES:** Le tableau suivant présente les effets indésirables issus des études cliniques, des études post-commercialisation ou des déclarations spontanées. Sauf si spécifié, les groupes de fréquence ont été calculés à partir du nombre d'événements indésirables rapportés dans une large étude de phase III, conduite chez 9 366 patientes ménopausées présentant un cancer du sein opérable ayant reçu un traitement adjuvant pendant 5 ans (étude ATAC: ARIMIDEX, Tamoxifen, Alone or in Combinaison study). Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), et très rare (<1/10 000). Les effets indésirables les plus fréquents étaient céphalées, bouffées de chaleur, nausées, éruptions cutanées, arthralgies, raideurs articulaires, arthrite et asthénie.

Tableau 1 Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence

Effets indésirables par SOC et fréquence		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie Hypercholestérolémie
	Peu fréquent	Hypercalcémie (avec ou sans augmentation de l'hormone parathyroïdienne)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Somnolence Syndrome du canal carpien*
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhées Vomissements
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentations des taux de phosphatases alcalines, d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase
	Peu fréquent	Augmentations des taux de gamma-GT et de bilirubine Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Très fréquent	Éruption cutanée
	Fréquent	Raréfaction des cheveux (alopécie) Réactions allergiques
	Peu fréquent	Urticaire
	Rare	Érythème polymorphe Réaction anaphylactoïde Vascularite cutanée (incluant quelques cas de purpura de Henoch-Schönlein)**
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson Angio-œdème
Affections musculosquelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie ;raideur articulaire Arthrite Ostéoporose
	Fréquent	Douleur osseuse Myalgie
	Peu fréquent	Doigt à ressort
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Sécheresse vaginale Saignement vaginal***
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie

		purpura de Henoch-Schönlein)**
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson Angio-œdème
Affections musculosquelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie ;raideur articulaire Arthrite Ostéoporose
	Fréquent	Douleur osseuse Myalgie
	Peu fréquent	Doigt à ressort
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Sécheresse vaginale Saignement vaginal***
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie

* Des événements du type syndrome du canal carpien ont été rapportés en plus grand nombre chez des patientes traitées par ARIMIDEX dans les essais cliniques que parmi celles recevant un traitement par le tamoxifène. Cependant, la majorité de ces événements sont survenus chez des patientes ayant des facteurs de risque identifiables pour l'apparition de ces événements.

** Aucun cas de vascularite cutanée ou de purpura d'Henoch-Schönlein n'ayant été observé dans l'étude ATAC, la fréquence de

Le tableau ci-dessous présente la fréquence des événements indésirables pré-spécifiés dans l'étude ATAC après un suivi médian de 68 mois, indépendamment de la causalité au traitement, observés chez les patientes recevant le traitement de l'étude et jusqu'à 14 jours après l'arrêt du traitement de l'étude.

Tableau 2 Evénements indésirables pré-spécifiés dans l'étude ATAC

Effets indésirables	ARIMIDEX (N=3 092)	Tamoxifène (N=3 094)
Bouffées de chaleur	1 104 (35,7%)	1 264 (40,9%)
Douleur;raideur articulaire	1 100 (35,6%)	911 (29,4%)
Trouble de l'humeur	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatigue;asthénie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Nausées et vomissements	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fractures	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fractures du rachis, de la hanche ou du poignet (Pouteau-Colles)	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fractures du poignet;Pouteau-Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fractures du rachis	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fractures de la hanche	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataractes	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Saignement vaginal	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Maladie cardiovasculaire ischémique	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angine de poitrine	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarctus du myocarde	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Coronaropathie	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Ischémie myocardique	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Pertes vaginales	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Tout événement thrombo-embolique veineux	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Événement thrombo-embolique veineux profond, y compris embolie pulmonaire	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Événements vasculaires cérébraux ischémiques	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cancer de l'endomètre	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Après un suivi médian de 68 mois, les taux de fractures observés ont été respectivement de 22 pour 1 000 patientes-années et 15 pour 1 000 patientes-années dans les groupes ARIMIDEX et tamoxifène. Le taux de fractures observé sous ARIMIDEX est similaire à celui rapporté dans les populations de femmes ménopausées d'âges correspondants. L'incidence de l'ostéoporose était de 10,5 % chez les patientes traitées par ARIMIDEX, et de 7,3 % chez les patientes traitées par le tamoxifène. Il n'a pas pu être établi si les taux de fractures et d'ostéoporose observés dans l'étude ATAC chez les patientes sous ARIMIDEX traduisent un effet protecteur du tamoxifène, un effet spécifique d'ARIMIDEX, ou les deux. **SURDOSAGE:** L'expérience clinique liée à un surdosage accidentel est limitée. Dans les études chez l'animal, l'anastrozole a démontré une faible toxicité aiguë. Les essais cliniques ont été conduits avec différents dosages d'ARIMIDEX jusqu'à une dose maximale de 60 mg en administration unique à des volontaires sains de sexe masculin et jusqu'à une dose journalière maximale de 10 mg administrée à des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé; ces doses ont été bien tolérées. Aucune dose unique d'ARIMIDEX entraînant des symptômes engageant le pronostic vital n'a été identifiée. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage et le traitement doit être symptomatique. La conduite à adopter face à un surdosage doit tenir compte de l'éventualité de l'ingestion simultanée de plusieurs produits. Si la patiente est consciente, des vomissements peuvent être provoqués. La dialyse peut s'avérer utile, ARIMIDEX n'étant pas fortement lié aux protéines. Les mesures habituelles de prise en charge, incluant la surveillance des fonctions vitales et la surveillance attentive de la patiente sont indiquées. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES: PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES:** Classe pharmacothérapeutique: Inhibiteurs enzymatiques, code ATC: L02B G03. Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques: ARIMIDEX est un puissant et hautement sélectif inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Chez la femme ménopausée, l'estradiol résulte principalement de la conversion, dans les tissus périphériques, de l'androstènedione en estrone via le complexe enzymatique de l'aromatase. L'estrone est ensuite convertie en estradiol. Il a été démontré qu'une réduction du taux d'estradiol circulant avait un effet bénéfique chez la femme atteinte d'un cancer du sein. Chez la femme ménopausée, ARIMIDEX, à raison d'une dose quotidienne de 1 mg, a supprimé de plus de 80% la production de l'estradiol mesuré par une méthode de dosage hautement sensible. ARIMIDEX est dénué de toute activité progestative, androgénique ou estrogénique. Des doses journalières d'ARIMIDEX jusqu'à 10 mg par jour n'ont eu aucun effet sur la sécrétion de cortisol ou d'aldostérone, mesurée avant ou après test standard de stimulation à l'hormone adréno-cortico-tropique (ACTH). Une supplémentation en corticoïde n'est donc pas nécessaire. Efficacité et sécurité clinique: *Cancer du sein à un stade avancé*: Traitement de première ligne du cancer du sein à un stade avancé chez des femmes ménopausées. Deux études cliniques en double aveugle et contrôlées de schéma similaire (étude 1033IL/0030 et étude 1033IL/0027) ont été menées afin de comparer l'efficacité d'ARIMIDEX à celle du tamoxifène en première ligne de traitement chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique à récepteurs hormonaux positifs ou inconnus. Au total, 1 021 patientes ont été randomisées pour recevoir 1 mg d'ARIMIDEX une fois par jour ou 20 mg de tamoxifène une fois par jour. Les critères principaux des deux essais étaient le temps jusqu'à progression tumorale, le taux de réponse objective tumorale et la tolérance. Pour les critères principaux, l'étude 1033IL/0030 a montré un avantage statistiquement significatif pour ARIMIDEX comparativement au tamoxifène en terme de temps jusqu'à progression tumorale (Hazard ratio (HR) 1,42; Intervalle de confiance (IC) à 95 % [1,11; 1,82], temps médian jusqu'à progression de 11,1 et 5,6 mois pour ARIMIDEX et le tamoxifène respectivement, p = 0,006); les taux de réponse objective tumorale étaient similaires pour ARIMIDEX et le tamoxifène. Dans l'étude 1033IL/0027, les taux de réponse objective tumorale et les temps jusqu'à progression tumorale ont été similaires pour ARIMIDEX et le tamoxifène. Les résultats sur les critères secondaires ont confirmé les résultats sur les critères principaux d'efficacité. Le nombre des décès survenus dans l'ensemble des groupes de traitement des deux essais était trop faible pour permettre des conclusions quant à une différence sur la survie globale. *Traitement de deuxième ligne du cancer*

du sein à un stade avancé chez des femmes ménopausées: ARIMIDEX a été étudié dans deux essais cliniques contrôlés (étude 0004 et étude 0005) chez des femmes ménopausées atteintes de cancer du sein à un stade avancé ayant progressé à la suite d'un traitement par le tamoxifène pour le cancer du sein à un stade avancé ou précoce. Au total, 764 patientes ont été randomisées pour recevoir une dose quotidienne unique de 1 mg ou de 10 mg d'ARIMIDEX ou 40 mg d'acétate de mégestrol quatre fois par jour. Les principaux critères d'efficacité étaient le temps jusqu'à progression et le taux de réponse objective. Le taux de maladie stable prolongée (plus de 24 semaines), le taux de progression et la survie ont également été calculés. Dans les deux études, il n'y a eu aucune différence significative entre les bras de traitement quels que soient les paramètres d'efficacité. *Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez les patientes possédant des récepteurs hormonaux positifs*: Dans une large étude de phase III réalisée chez 9 366 patientes ménopausées présentant un cancer du sein opérable et traitées pendant 5 ans (voir ci-dessous), ARIMIDEX s'est montré statistiquement supérieur au tamoxifène en terme de survie sans maladie. Un bénéfice encore plus important a été observé en terme de survie sans maladie en faveur d'ARIMIDEX versus tamoxifène dans la population de patientes, possédant des récepteurs hormonaux positifs, définie prospectivement.

Tableau 3 Résumé des critères d'évaluation d'ATAC : Analyse après réalisation de 5 ans de traitement

Critères d'efficacité	Nombre d'événements (fréquence)			
	Population en ITT (intention de traitement)		Population à récepteurs hormonaux positifs	
	ARIMIDEX (N=3 125)	Tamoxifène (N=3 116)	ARIMIDEX (N=2 618)	Tamoxifène (N=2 598)
Survie sans maladie [a]	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Hazard ratio	0,87		0,83	
IC à 95% bilatéral	0,78 à 0,97		0,73 à 0,94	
Valeur de p	0,0127		0,0049	
Survie sans récidive à distance [b]	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Hazard ratio	0,94		0,93	
IC à 95% bilatéral	0,83 à 1,06		0,80 à 1,07	
Valeur de p	0,2850		0,2838	
Temps jusqu'à récidive [c]	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Hazard ratio	0,79		0,74	
IC à 95% bilatéral	0,70 à 0,90		0,64 à 0,87	
Valeur de p	0,0005		0,0002	
Temps jusqu'à récidive à distance [d]	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Hazard ratio	0,86		0,84	
IC à 95% bilatéral	0,74 à 0,99		0,70 à 1,00	
Valeur de p	0,0427		0,0559	
Cancer du sein primitif controlatéral	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds ratio	0,59		0,47	
IC à 95% bilatéral	0,39 à 0,89		0,30 à 0,76	
Valeur de p	0,0131		0,0018	
Survie globale [e]	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Hazard ratio	0,97		0,97	
IC à 95% bilatéral	0,85 à 1,12		0,83 à 1,14	
Valeur de p	0,7142		0,7339	

a La survie sans maladie inclut toutes les récidives et est défini comme la première survenue d'une récidive locorégionale, d'un nouveau cancer du sein controlatéral, d'une récidive à distance ou le décès (toutes causes confondues).
b La survie sans maladie à distance est définie comme la première survenue d'une récidive à distance ou le décès (toutes causes confondues).
c Le temps jusqu'à récidive est défini comme la première survenue d'une récidive locorégionale, d'un nouveau cancer du sein controlatéral, d'une récidive à distance ou le décès dû au cancer du sein.
d Le temps jusqu'à récidive à distance est défini comme la première survenue d'une récidive à distance ou le décès dû au cancer du sein.
e Nombre de patientes (%) qui sont décédées.

L'association ARIMIDEX et tamoxifène n'a démontré aucun bénéfice en terme d'efficacité en comparaison au tamoxifène chez l'ensemble des patientes comme dans la population possédant des récepteurs hormonaux positifs. Ce bras de traitement a été arrêté lors de cette étude. Avec une mise à jour des résultats à 10 ans de suivi médian, la comparaison à long terme des effets du traitement d'ARIMIDEX par rapport au tamoxifène sont en accord avec ceux des analyses précédentes. *Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez des patientes possédant des récepteurs hormonaux positifs et ayant été traitées par le tamoxifène en adjuvant*: Dans une étude de phase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 - ABCSG 8) conduite chez 2 579 femmes ménopausées avec cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs ayant été traitées par chirurgie avec ou sans radiothérapie et sans chimiothérapie (voir ci-dessous), le passage sous ARIMIDEX après 2 ans d'un traitement adjuvant par tamoxifène était statistiquement supérieur pour la survie sans maladie comparativement à celles poursuivant le traitement par tamoxifène, après un suivi médian de 24 mois.

Tableau 4 Critères d'évaluation de l'étude ABCSG 8 et résumé des résultats

Critères d'efficacité	Nombre d'événements (fréquence)	
	ARIMIDEX (N=1 297)	Tamoxifène (N=1 282)
Survie sans maladie	65 (5,0)	93 (7,3)
Hazard ratio	0,67	
IC à 95% bilatéral	0,49 à 0,92	
Valeur de p	0,014	
Temps jusqu'à récidive (toutes causes)	36 (2,8)	66 (5,1)
Hazard ratio	0,53	
IC à 95% bilatéral	0,35 à 0,79	
Valeur de p	0,002	
Temps jusqu'à récidive à distance	22 (1,7)	41 (3,2)
Hazard ratio	0,52	
IC à 95% bilatéral	0,31 à 0,88	
Valeur de p	0,015	
Nouveau cancer du sein controlatéral	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds ratio	0,46	
IC à 95% bilatéral	0,19 à 1,13	
Valeur de p	0,090	
Survie globale	43 (3,3)	45 (3,5)
Hazard ratio	0,96	
IC à 95% bilatéral	0,63 à 1,46	
Valeur de p	0,840	

Deux autres études similaires (GABG-ARNO 95 et ITA), dont pour l'une les patientes avaient été traitées par chirurgie et par chimiothérapie, ainsi qu'une analyse combinée des études ABCSG 8 et GABG/ARNO 95 ont confirmé ces résultats. Dans ces 3 études, le profil de sécurité d'emploi d'ARIMIDEX était cohérent avec le profil de sécurité d'emploi connu, établi chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs. Densité minérale osseuse (DMO): Dans l'étude de phase III/IV SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate), 234 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs et éligibles au traitement par ARIMIDEX 1 mg par jour ont été stratifiées dans des groupes à risque faible, modéré et élevé en fonction de leur risque existant de fragilité fracturaire. Le paramètre principal d'efficacité analysé était la densité minérale osseuse du rachis lombaire déterminée par DEXA scan. Toutes les patientes ont reçu un traitement par vitamine D et calcium. Les patientes du groupe à faible risque ont reçu ARIMIDEX seul (n = 42), celles du groupe à risque modéré ont été randomisées pour recevoir ARIMIDEX plus risédronate 35 mg une fois par semaine (n = 77) ou ARIMIDEX plus un placebo (n = 77) et celles du groupe à risque élevé ont reçu ARIMIDEX plus risédronate 35 mg une fois par semaine (n = 38). Le critère principal était la modification de la densité minérale osseuse du rachis lombaire à 12 mois par rapport à l'entrée dans l'étude. L'analyse principale à 12 mois a montré que les patientes déjà exposées à un risque modéré à élevé de fragilité fracturaire n'avaient présenté aucune diminution de leur densité minérale osseuse (mesurée au rachis lombaire par DEXA scan) lorsque traitées par ARIMIDEX 1 mg·jour en association au risédronate 35 mg une fois par semaine. De plus, une diminution non statistiquement significative de la DMO a été observée dans le groupe à faible risque traité par ARIMIDEX 1 mg/jour seul. La modification de la DMO totale de la hanche à 12 mois par rapport à l'inclusion dans l'étude (critère secondaire d'efficacité) a été en accord avec ces résultats. Cette étude a apporté les preuves que l'administration de bisphosphonates pourrait être envisagée dans la prise en charge d'une éventuelle perte minérale osseuse chez les femmes ménopausées atteintes de cancer du sein à un stade précoce éligibles à un traitement par ARIMIDEX. *Population pédiatrique*: ARIMIDEX n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants et les adolescents. L'efficacité n'a pas été établie dans les populations pédiatriques étudiées (voir ci-dessous). Le nombre d'enfants traités était trop limité pour permettre de tirer des conclusions fiables sur le plan de la sécurité d'emploi. Aucune donnée sur les effets potentiels d'un traitement à long terme par ARIMIDEX chez les enfants et les adolescents n'est disponible (voir également la rubrique Données de sécurité préclinique). L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études avec ARIMIDEX dans un ou plusieurs sous-groupes d'enfants présentant une petite taille en raison d'un déficit en hormone de croissance, d'une testotoxicose, d'une gynécomastie ou d'un syndrome de McCune-Albright (voir rubrique Posologie et mode d'administration). *Petite taille due à un déficit en hormone de croissance*: Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, a évalué 52 garçons pubères (âgés de 11 à 16 ans inclus) présentant un déficit en hormone de croissance traités par 1 mg·jour d'ARIMIDEX ou placebo pendant 12 à 36 mois en association avec une hormone de croissance. Seuls 14 sujets sous ARIMIDEX ont terminé les 36 mois de traitement. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée par rapport au placebo sur les paramètres liés à la croissance (la taille adulte prédite, la taille, la taille SDS [score de déviation standard de la taille] et la vitesse de croissance). Les données sur la taille finale n'étaient pas disponibles. Bien que le nombre d'enfants traités soit trop limité pour permettre des conclusions fiables sur le plan de la sécurité d'emploi, une augmentation du taux de fractures et une tendance à la diminution de la densité minérale osseuse ont été observées chez les enfants traités par ARIMIDEX, par rapport à ceux sous placebo. *Testotoxicose*: Une étude multicentrique en ouvert, non comparative a évalué 14 enfants de sexe masculin (âgés de 2 à 9 ans) présentant une puberté précoce familiale limitée aux garçons, aussi appelée testotoxicose, traités par l'association ARIMIDEX et bicalutamide. L'objectif principal de cette étude consistait à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association pendant 12 mois. Sur les 14 patients inclus dans l'étude, 13 ont terminé le traitement de 12 mois avec l'association (1 patient a été perdu de vue). Après 12 mois de traitement, aucune différence significative sur le taux de croissance n'a été observée en comparaison aux 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude. *Études portant sur la gynécomastie*: L'essai 0006 était une étude randomisée, multicentrique en double aveugle, concernant 82 garçons pubères (âgés de 11 à 18 ans inclus) ayant une gynécomastie présente depuis au moins 12 mois recevant soit ARIMIDEX 1 mg par jour soit un placebo pendant au moins 6 mois. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité par ARIMIDEX 1 mg et le groupe placebo en terme de nombre de patients ayant une réduction du volume total des seins supérieure ou égale à 50 % après 6 mois de traitement. L'essai 001 était une étude de pharmacocinétique ouverte à doses répétées d'ARIMIDEX 1 mg·jour chez 36 garçons pubère présentant une gynécomastie depuis moins de 12 mois. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la proportion de patients présentant une réduction d'au moins 50 % du volume combiné des deux seins, calculé entre le premier jour d'inclusion et le sixième mois de traitement et de déterminer la tolérance et la sécurité d'emploi de ce traitement. Une diminution de 50 % ou plus du volume total des seins a été observée chez 56 % (20/36) des garçons après 6 mois. *Étude dans le syndrome de McCune Albright:* L'essai 0046 était un essai exploratoire international, multicentrique, en ouvert, chez 28 filles (âgées de 2 à 10 ans inclus) présentant un syndrome de McCune Albright (SMA) traitées par ARIMIDEX. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'ARIMIDEX 1 mg/jour chez des patientes présentant un SMA. L'efficacité du traitement de l'étude a été déterminée sur la base de la proportion de patientes satisfaisant à des critères prédéfinis ayant trait aux saignements vaginaux, à l'âge osseux et à la vitesse de la croissance. Aucune modification statistiquement significative de la fréquence du nombre jours de saignements vaginaux n'a été observée sous traitement. Aucune modification cliniquement significative du stade de Tanner, du volume ovarien moyen ou du volume utérin moyen n'a été constatée. Aucune modification statistiquement significative du taux d'augmentation de l'âge osseux sous traitement comparativement à la période initiale n'a été observée. Le taux de croissance (en cm/année) a significativement diminué ($p < 0,05$) du mois 0 au mois 12 et pendant la seconde période de 6 mois (du mois 7 au mois 12) par rapport à sa valeur avant traitement. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES:** Absorption: L'absorption de l'anastrozole est rapide et les concentrations plasmatiques atteignent typiquement leur maximum dans les deux heures suivant l'administration (patiente à jeun). L'ingestion d'aliments entraîne une légère diminution de la vitesse d'absorption sans influer cependant sur l'ampleur de celle-ci. Cette légère modification du taux d'absorption ne devrait pas exercer un effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre au cours d'un traitement par des comprimés d'ARIMIDEX à raison d'une prise par jour. Les concentrations plasmatiques en anastrozole atteignent le niveau d'équilibre au bout de 7 prises quotidiennes dans environ 90 à 95 % des cas, et l'accumulation est de 3 à 4 fois. Rien n'indique que les paramètres pharmacocinétiques caractérisant l'anastrozole soient fonction du temps ou de la dose. La pharmacocinétique de l'anastrozole est indépendante de l'âge chez la femme ménopausée. Distribution: La liaison de l'anastrozole aux protéines plasmatiques est de 40 % environ. Elimination: L'anastrozole est éliminé lentement avec une demi-vie d'élimination plasmatique de 40 à 50 heures. L'anastrozole subit chez la femme ménopausée un métabolisme intense, moins de 10 % de la dose étant excrété dans l'urine sous forme inchangée dans les 72 heures suivant l'administration. Le métabolisme de l'anastrozole s'effectue par N-désalkylation, hydroxylation et glucuronoconjugaison. Les métabolites sont excrétés principalement dans l'urine. Le triazole, principal métabolite plasmatique, n'inhibe pas l'aromatase. Insuffisance rénale ou hépatique: Après administration orale, la clairance apparente (CL/F) de l'anastrozole était approximativement 30 % plus basse chez les volontaires ayant une cirrhose hépatique stabilisée par rapport au groupe contrôle (Etude 1033IL/0014). Cependant, les concentrations plasmatiques d'anastrozole chez les volontaires ayant une cirrhose hépatique étaient comprises dans la fourchette des concentrations observées chez les sujets sains dans les autres essais. Les concentrations plasmatiques d'anastrozole observées dans les essais cliniques d'efficacité à long terme chez des patientes avec une insuffisance hépatique étaient dans la fourchette des concentrations plasmatiques d'anastrozole observées chez des patientes sans insuffisance hépatique. Après administration orale, la clairance apparente (CL/F) de l'anastrozole n'était pas modifiée chez les volontaires ayant une insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire <30ml/min) dans l'étude 1033IL/0018, en accord avec le fait que l'anastrozole est majoritairement éliminée par métabolisation. Les concentrations plasmatiques d'anastrozole observées dans les essais cliniques d'efficacité à long terme chez des patientes avec une insuffisance rénale étaient dans la fourchette des concentrations plasmatiques d'anastrozole observées chez des patientes sans insuffisance rénale. Chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, l'administration d'ARIMIDEX devra s'effectuer avec précaution (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Population pédiatrique: Chez les garçons (10-17 ans) présentant une gynécomastie pubère, l'anastrozole était rapidement absorbé, largement distribué et était éliminé lentement avec une demi-vie d'environ 2 jours. La clairance de l'anastrozole est plus basse chez les filles (3-10 ans) que chez les garçons plus âgés et l'exposition plus élevée. Chez les filles, l'anastrozole présente une distribution importante et une élimination lente. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE:** Les données non cliniques ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité en administration répétée, génotoxicité, potentiel carcinogène, et toxicité sur la reproduction dans la population indiquée. Toxicité aiguë: Dans les études chez l'animal, la toxicité n'a été observée qu'à des doses élevées. Chez les rongeurs, lors d'études de toxicité aiguë, la dose létale médiane d'anastrozole était supérieure à 100 mg·kg·jour, par voie orale, et à 50 mg·kg·jour par voie intrapéritonéale. Dans une étude de la toxicité orale aiguë chez le chien, la dose létale médiane était supérieure à 45 mg·kg·jour. Toxicité chronique: Dans les études chez l'animal, des effets indésirables n'ont été observés qu'à des doses élevées. Les études de toxicité par administration réitérée ont été réalisées chez le rat et le chien. Au cours des études de toxicité, il n'a pas été établi de dose sans effet pour l'anastrozole, mais les effets qui ont été observés aux doses faibles (1 mg/kg/jour) et moyennes (chien: 3 mg/kg/jour; rat: 5 mg·kg·jour) étaient liés soit aux propriétés pharmacologiques, soit aux propriétés d'induction enzymatique de l'anastrozole, et n'étaient pas accompagnés de modification toxique ou dégénérative significative. Mutagénicité: Les études de toxicologie génétique montrent que l'anastrozole n'est ni mutagène ni clastogène. Etude toxicologique de la reproduction: Dans une étude portant sur la fertilité, des rats mâles sevrés ont reçu pendant 10 semaines par voie orale 50 ou 400 mg·l d'anastrozole dans leur eau d'alimentation. Les concentrations plasmatiques moyennes mesurées étaient respectivement de 44,4 (±14,7) ng/ml et de 165 (± 90) ng/ml. Les indicateurs d'accouplement étaient affectés négativement dans les deux groupes de traitement, une diminution de la fertilité était observée uniquement à la dose de 400 mg·l. Cette diminution était passagère car après une période de récupération de 9 semaines sans traitement, tous les paramètres d'accouplement et de fertilité étaient comparables aux valeurs du groupe témoin. L'administration orale d'anastrozole chez la rate a entraîné une forte augmentation de l'infertilité à 1 mg/kg/jour et une diminution de la nidation à 0,02 mg/kg/jour. Ces effets se sont produits à des doses cliniquement significatives. Un effet chez l'homme ne peut être exclu. Ces effets étaient liés à la pharmacologie du produit et étaient totalement réversibles 5 semaines après l'arrêt de son administration. L'administration orale d'anastrozole à des rates et des lapines gravides n'a pas induit d'effets tératogènes à des doses allant jusqu'à 1,0 et 0,2 mg/kg/jour respectivement. Les effets observés (augmentation du placenta chez les rates et interruption de la gestation chez les lapines) étaient en rapport avec la pharmacologie du produit. La survie de la portée de rates qui avaient reçu au moins 0,02 mg·kg·jour d'anastrozole (du 17ème jour de la gestation au 22ème jour post-partum) a été compromise. Ces effets étaient liés aux effets pharmacologiques de l'anastrozole sur la mise bas. Il n'y a pas eu d'effets indésirables sur le comportement ni sur la performance reproductive de la première génération de jeunes rats, qui pourraient être attribués à l'administration d'anastrozole à la mère. Cancérogénicité: Dans une étude d'oncogénicité chez le rat d'une durée de 2 ans, seules des doses élevées (25 mg·kg·jour) ont induit une augmentation de l'incidence de néoplasies hépatiques et de polypes interstitiels au niveau de l'utérus de rates et de l'incidence des adénomes thyroïdiens chez les rats mâles. Ces modifications se sont produites avec une dose correspondant à 100 fois l'exposition de doses thérapeutiques chez l'être humain et elles ne sont pas considérées comme cliniquement significatives pour le traitement de patientes par anastrozole. Une étude d'oncogénicité d'une durée de 2 ans réalisée sur des souris a donné lieu à l'apparition de tumeurs ovariennes bénignes et à une perturbation de l'incidence des néoplasies lymphoréticulaires (moins de sarcomes histiocytiques chez les souris femelles et davantage de décès consécutifs aux lymphomes). Ces modifications sont considérées comme des effets spécifiques à la souris de l'inhibition de l'aromatase et comme non cliniquement significatifs pour le traitement de patientes par anastrozole. **DONNEES PHARMACEUTIQUES: LISTE DES EXCIPIENTS:** Lactose monohydraté, povidone, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium. Pelliculage: hypromellose, macrogol 300, dioxyde de titane. **DUREE DE CONSERVATION:** 5 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION:** A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR:** 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION:** Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **PRESENTATION ET NUMERO DE DECISION D'ENREGISTREMENT: CLASSIFICATION EN MATIERE DE DELI-**

VRANCE: Liste I. DE N° 2005/09B 139/036 . Etui de 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). **DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT:** ASTRAZENECA 1, PLACE RENAULT 92844 RUEIL-MALMAISON CEDEX Tél.: 01.41.29.40.00. **ADRESSE ADMINISTRATIVE:** ASTRAZENECA UK Ltd, Bureau de liaison Algérie Micro Zone d'Activité N°20 – Bloc B 6ème étage Chemin Doudou Mokhtar, Hydra, – 16405, Alger. **DATE DE REVISION:** 20 janvier 2014 [ARIJ/MLC/0114.1], En cas d'événements indésirables nous vous prions de bien vouloir nous contacter à l'adresse e-mail suivante PatientSafety-Algeria@astrazeneca.com.

FASLODEX®
fulvestrant

Faslodex® 250 mg (fulvestrant), solution injectable. **COMPOSITION:** Une seringue pré-remplie contient 250 mg de fulvestrant dans 5 ml de solution. Excipients: Ethanol (96 pour cent), alcool benzylique, benzoate de benzyle, huile de ricin. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. Solution limpide, incolore à jaune, visqueuse. DONNEES CLINIQUES: **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Faslodex est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récidive pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène.**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie: Femmes adultes (y compris les patientes âgées). La dose recommandée est de 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale. Population spéciale: *Insuffisance rénale:* Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine < 30 ml/min). La tolérance et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml;min) et, en conséquence, la prudence est recommandée chez ces patientes (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). *Insuffisance hépatique*: Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes atteintes d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, comme l'exposition au fulvestrant peut être augmentée chez ces patientes, Faslodex devra être utilisé avec précaution. Il n'y a pas de données chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de Faslodex n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Les données actuellements disponibles sont décrites dans les rubriques Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques, mais aucune recommandation sur une posologie ne peut être faite. Mode d'administration: Faslodex doit être administré en deux injections consécutives de 5 ml par injection intramusculaire lente dans le muscle fessier (1-2 minutes;injection), une dans chaque fesse. Pour des instructions détaillées sur l'administration, voir rubrique Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination. **CONTRE-INDICATIONS**: • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. • Grossesse et allaitement (voir rubrique Fécondité, Grossesse et Allaitement). • Insuffisance hépatique sévère (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI:** Faslodex doit être utilisé avec prudence chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques Posologie et mode d'administration, Contre-indications et Propriétés pharmacocinétiques). Faslodex doit être utilisé avec prudence chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min). En raison de la voie d'administration intramusculaire, Faslodex doit être utilisé avec prudence en cas d'antécédents d'affections hémorragiques, de thrombocytopénie et chez les patientes traitées par des anticoagulants. Des événements thromboemboliques sont fréquemment observés chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade avancé et ont été rapportés avec Faslodex dans les études cliniques (voir rubrique Effets indésirables). Ceci doit être pris en compte lorsque Faslodex est prescrit à des patientes à risque. Il n'y a pas de données sur les effets à long terme du fulvestrant sur les os. Etant donné le mécanisme d'action du fulvestrant, il existe un risque potentiel d'ostéoporose. Population pédiatrique: Faslodex est déconseillé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents car la tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe de patients (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION**: Une étude clinique d'interaction avec le midazolam (substrat du CYP3A4) a montré que le fulvestrant n'inhibe pas le CYP3A4. Des études cliniques d'interaction avec la rifampicine (inductrice du CYP3A4) et du kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) n'ont révélé aucune modification cliniquement significative de la clairance du fulvestrant. Aucun ajustement de la dose n'est donc nécessaire chez les patientes recevant concomitamment du fulvestrant et des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4.**FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** Femmes en âge d'avoir des enfants: Les patientes en âge de procréer doivent être informées sur l'utilisation d'une contraception efficace pendant le traitement. Grossesse: Faslodex est contre-indiqué lors de la grossesse (voir rubrique Contre-indications). Le fulvestrant traverse le placenta après une injection intramusculaire unique chez la rate et la lapine. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction, y compris une augmentation de l'incidence des anomalies et des morts foetales (voir rubrique Données de sécurité précliniques). En cas de grossesse survenant lors du traitement par Faslodex, la patiente devra être avertie du risque potentiel pour le foetus et du risque potentiel de fausse couche. Allaitement: L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Faslodex. Le fulvestrant est excrété dans le lait de rates qui allaitent. Il n'y a pas de données sur l'excrétion du fulvestrant dans le lait maternel. Compte tenu du risque potentiel d'effets indésirables sévères du fulvestrant pour le nourrisson allaité, l'utilisation en cours d'allaitement est contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications). Fécondité: Les effets de Faslodex sur la fécondité dans l'espèce humaine n'ont pas été étudiés. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES:** Faslodex n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant l'asthénie ayant été rapportée très fréquemment avec Faslodex la prudence s'impose pour les patientes présentant cet effet indésirable quand elles conduisent un véhicule ou utilisent des machines. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Cette rubrique fournit des informations basées sur tous les effets indésirables observés lors des études cliniques, des études postérieures à la mise sur le marché ou des déclarations spontanées. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont: réactions au site d'injection, asthénie, nausée, et augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines). Les catégories de fréquence des effets indésirables ci-après ont été calculées sur la base du groupe traité par Faslodex 500 mg à partir des analyses de tolérance poolées des études CONFIRM (Etude D6997C00002), FINDER 1 (Etude D6997C00004), FINDER 2 (Etude D6697C00006), et NEWEST (Etude D6997C0003) qui ont comparé Faslodex 500 mg à Faslodex 250 mg. Les fréquences dans le tableau suivant ont été établies à partir de tous les événements rapportés, indépendamment de l'évaluation de la causalité par l'investigateur. Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par fréquence et par Système Organe Classe (SOC). Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables

Effets indésirables par système organe classe et fréquence		
Infections et infestations	Fréquents	Infections du tractus urinaire
Affections du système immunitaire	Fréquents	Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquents	Anorexie[a]
Affections du système nerveux	Fréquents	Céphalées
Affections vasculaires	Fréquents	Thrombo-embolies veineuses[a], bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	Très fréquents	Nausées
	Fréquents	Vomissements, diarrhées
Affections hépatobiliaires	Très fréquents	Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines)[a]
	Fréquents	Bilirubine élevée[a]
	Peu fréquents	Insuffisance hépatique[c], hépatite[c], gamma-GT élevée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquents	Éruptions cutanées
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquents	Douleurs dorsales[a]
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquents	Moniliase vaginale, leucorrhée, hémorragie vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquents	Asthénie[a], réactions au site d'injection[b]
	Peu fréquents	Hémorragie au site d'injection, hématome au site d'injection

a Inclut des effets indésirables pour lesquels l'étendue exacte de la contribution de Faslodex ne peut être évaluée en raison de la maladie sous-jacente.
b Le terme réactions au site d'injection n'inclut pas les hémorragies au site d'injection et hématomes au site d'injection.
c L'événement n'a pas été observé dans les études cliniques majeures (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). La fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'estimation de la valeur. Elle est calculée à 3/563 (où 563 est le nombre de patients des études cliniques majeures), ce qui correspond à la catégorie de fréquence «peu fréquent».

SURDOSAGE: On ne dispose d'aucune expérience relative à un surdosage dans l'espèce humaine. Au cours des études chez l'animal, aucun effet autre que ceux liés directement ou indirectement à l'activité anti-estrogène n'a été mis en évidence à des doses plus élevées de fulvestrant (voir rubrique Données de sécurité précliniques). En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES: PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES:** Classe pharmacothérapeutique: Thérapie endocrine, Anti-estrogènes, code ATC: L02BA03. Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques: Le fulvestrant est un antagoniste compétitif des récepteurs aux estrogènes (RE) avec une affinité comparable à l'estradiol. Le fulvestrant bloque les actions trophiques des estrogènes sans posséder une quelconque activité agoniste partielle (de type estrogène). Son mécanisme d'action est associé à une diminution des taux d'expression de la protéine du récepteur aux estrogènes. Des études cliniques menées chez des patientes ménopausées présentant un cancer primaire du sein ont montré que le fulvestrant diminuait significativement l'expression de la protéine RE dans les tumeurs RE positives par comparaison au placebo. Une diminution significative de l'expression des récepteurs à la progestérone a été également observée, en corrélation avec l'absence d'effet estrogénique intrinsèque. Il a été également montré que le fulvestrant 500 mg diminue l'expression de la protéine RE et la prolifération du marqueur Ki67, d'une manière plus importante que le fulvestrant 250 mg en traitement néo-adjuvant des tumeurs mammaires après la ménopause. Tolérance et efficacité clinique dans le cancer du sein à un stade avancé: Un essai clinique de phase III a été réalisé chez 736 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, dont la maladie a récidivé pendant ou après une hormonothérapie adjuvante ou dont la maladie a progressé suite à une hormonothérapie. L'étude a inclus 423 patientes dont la maladie a récidivé ou progressé sous traitement par anti-estrogène (sous-groupe AE) et 313 patientes dont la maladie a récidivé ou progressé sous traitement par inhibiteur de l'aromatase (sous-groupe IA). Cet essai a comparé l'efficacité et la tolérance de Faslodex 500 mg (n=362) à Faslodex 250 mg (n=374). Le critère principal était la survie sans progression (SSP), les critères secondaires clés d'efficacité incluaient le taux de réponse objective (RO%), le bénéfice clinique (BC) et la survie globale (SG). Les résultats d'efficacité de l'étude CONFIRM sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2 Résumé des résultats du critère principal d'efficacité (SSP) et des critères secondaires clés d'efficacité de l'étude CONFIRM

Variable	Méthode de calcul ; comparaison des traitements	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Comparaison entre les groupes (Faslodex 500 mg:Faslodex 250 mg)		
				Hazard ratio	IC 95%	Valeur de p
SSP	Médiane en mois de K-M; hazard ratio					
Population globale		6,5	5,5	0,80	0,68 – 0,94	0,006
- sous-groupe AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62 – 0,94	0,013
- sous-groupe IA (n=313)[a]		5,4	4,1	0,85	0,67 – 1,08	0,195
SG[b]	Médiane en mois de K-M; hazard ratio					
Population globale		26,4	22,3	0,81	0,69 – 0,96	0,016[c]
- sous-groupe AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63 – 0,99	0,038[c]
- sous-groupe IA (n=313)[a]		24,1	20,8	0,86	0,67 – 1,11	0,241[c]
Variable	Méthode de calcul ; comparaison des traitements	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Comparaison entre les groupes (Faslodex 500 mg:Faslodex 250 mg)		
				Différence absolue en %	IC 95%	
RO (%)[d]	% de patients avec une RO; Différence absolue en %					
Population globale		13,8	14,6	-0,8	-5,8 – 6,3	
- sous-groupe AE (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2 – 9,3	
- sous-groupe IA (n=205)[a]		7,3	8,3	-1,0	-5,5 – 9,8	
BC[e] (%)	% de patients avec un BC; Différence absolue en %					
Population globale		45,6	39,6	6,0	-1,1 – 13,3	
- sous-groupe AE (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2 – 16,6	
- sous-groupe IA (n=313)[a]		36,2	32,3	3,9	-6,1 – 15,2	

a Faslodex est indiqué chez les patientes dont la maladie a récidivé ou progressé sous traitement par anti-estrogène. Les résultats du sous-groupe IA ne peuvent faire l'objet d'une conclusion.
b La survie globale est présentée pour les analyses finales de survie à 75% de maturité.
c Valeur de p sans ajustements pour la multiplicité des tests entre les analyses initiales de la survie globale à 50% de maturité et les analyses actualisées de survie à 75 % de maturité.
d Le taux de RO a été calculé chez les patients qui étaient évaluables à l'inclusion (ie, ceux avec une pathologie mesurable à l'inclusion: 240 patientes dans le groupe Faslodex 500 mg et 261 patientes dans le groupe Faslodex 250 mg).
e Patientes dont la meilleure réponse objective est soit une réponse complète, soit une réponse partielle, soit une stabilité de la maladie ≥ 24 semaines

SSP: Survie sans progression; RO(%): taux de réponse objective; RO: Réponse objective; BC(%): Pourcentage de bénéfice clinique; BC: Bénéfice clinique; SG: Survie globale; K-M: Kaplan-Meier; IC: Intervalle de confiance; IA: Inhibiteur de l'Aromatase; AE: Anti-Estrogène.

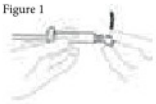
Deux essais cliniques de phase III ont été réalisés chez 851 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, dont la maladie a récidivé pendant ou après une hormonothérapie adjuvante ou dont la maladie a progressé suite à une hormonothérapie. 77% de la population de l'étude présentait un cancer du sein avec des récepteurs aux estrogènes positifs. Ces essais ont comparé la tolérance et l'efficacité d'une administration mensuelle de Faslodex 250 mg à celles de l'administration quotidienne d'1 mg d'anastrozole (inhibiteur de l'aromatase). Le Faslodex à la dose mensuelle de 250 mg s'est montré dans son ensemble au moins aussi efficace que l'anastrozole en termes de survie sans progression, de réponse objective, de temps jusqu'au décès. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur ces critères entre les deux groupes. Le critère principal était la survie sans progression. L'analyse combinée des deux études montre que 83% des patientes du groupe Faslodex ont vu leur maladie progresser contre 85% des patientes du groupe anastrozole. L'analyse combinée des deux études montrait que le hazard ratio de Faslodex 250 mg par rapport à l'anastrozole pour la survie sans progression était de 0,95 (IC 95% 0,82 à 1,10). Le taux de réponse objective était de 19,2% dans le groupe Faslodex 250 mg, de 16,5% dans le groupe anastrozole. Le délai médian jusqu'au décès a été de 27,4 mois pour les patientes traitées par Faslodex et de 27,6 mois pour les patientes traitées par l'anastrozole. Le hazard ratio de Faslodex 250 mg par rapport à l'anastrozole pour le temps jusqu'au décès était de 1,01 (IC 95% 0,86 à 1,19). *Effets sur l'endomètre post-ménopausique*: Les données pré-cliniques ne suggèrent pas un effet stimulant du fulvestrant sur l'endomètre post-ménopausique (voir rubrique Données de sécurité précliniques). Une étude de 2 semaines réalisée chez des volontaires saines ménopausées traitées par 20 microgrammes;jour d'éthinyl-estradiol a montré qu'un pré-traitement par 250 mg de Faslodex réduit significativement la stimulation de l'endomètre post-ménopausique comparé à un pré-traitement par placebo, évaluée par ultrasons de l'épaisseur de l'endomètre. Un traitement néo-adjuvant jusqu'à 16 semaines chez des patientes ayant un cancer du sein traitées par Faslodex 500 mg ou Faslodex 250 mg n'a pas entraîné des modifications cliniquement significatives de l'épaisseur de l'endomètre, indiquant une absence d'effet agoniste. Il n'y a aucune preuve d'effets indésirables sur l'endomètre chez les patientes étudiées atteintes d'un cancer du sein. Aucune donnée n'est disponible sur la morphologie de l'endomètre. Dans deux études de court terme (1 et 12 semaines) portant sur des patientes préménopausées souffrant de pathologies gynécologiques bénignes, aucune différence significative au niveau de l'épaisseur de l'endomètre (mesures par ultra-sons) n'a été observée entre les groupes fulvestrant et placebo. *Effets sur l'os:* Il n'y a pas de données sur les effets à long terme du fulvestrant sur l'os. Un traitement néo-adjuvant jusqu'à 16 semaines chez des patientes ayant un cancer du sein traitées par Faslodex 500 mg ou Faslodex 250 mg n'a pas entraîné des modifications cliniquement significatives au niveau des marqueurs sériques du remodelage osseux. Population pédiatrique:Faslodex n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants. L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Faslodex dans plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique ayant un cancer du sein (voir rubrique Posologie et Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique). Une étude en ouverte de phase II a étudié la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique du fulvestrant chez 30 filles agées de 1 à 8 ans présentant une puberté précoce progressive associée à un syndrome de McCune Albright (SMA). Les patientes pédiatriques ont reçues en intramusculaire une dose mensuelle de 4 mg;kg de fulvestrant. Cette étude de 12 mois a évalué plusieurs critères du SMA et a montré une réduction de la fréquence des saignements vaginaux et un ralentissement du taux d'augmentation de l'âge osseux. Les concentrations minimales à l'état d'équilibre de fulvestrant chez l'enfant dans cette étude étaient alignées avec celles observées chez les adultes (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Aucune nouvelle donnée concernant la tolérance n'a été rapportée au cours de cette étude à faible effectif, mais les données à 5 ans

ne sont pas encore disponibles. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES:** Absorption: Après injection intramusculaire de Fasloxex à action prolongée, le fulvestrant est absorbé lentement et la concentration plasmatique maximale (Cmax) est atteinte au bout de 5 jours environ. L'administration de Fasloxex 500 mg aboutit à des niveaux d'expositions proches de (ou équivalents à) l'état d'équilibre dans le premier mois de l'administration (moyenne [CV]: ASC 475 [33,4%] ng.jours/ml, Cmax 25,1 [35,3%] ng/ml, Cmin 16,3 [25,9%] ng/ml, respectivement). A l'équilibre, les concentrations plasmatiques de fulvestrant se situent dans une fenêtre relativement étroite et présentent jusqu'à environ un facteur 3 entre les concentrations maximales et les concentrations minimales observées. Après injection intramusculaire, les concentrations plasmatiques augmentent proportionnellement à la dose injectée, pour des doses allant de 50 à 500 mg. Distribution: La distribution du fulvestrant est rapide et importante. Le volume apparent de distribution élevé à l'équilibre (Vdss) d'environ 3 à 5 l/kg suggère une forte distribution extravasculaire. Le fulvestrant est fortement lié (99%) aux protéines plasmatiques, principalement aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) de basse densité (LDL) et de haute densité (HDL). Aucune étude d'interactions par compétition au niveau des sites de fixation protéique n'a été menée. Le rôle éventuel des globulines se fixant aux hormones sexuelles (SHBG) n'a pas été déterminé. Biotransformation: Le métabolisme du fulvestrant n'a pas été pleinement étudié mais il implique divers processus éventuels de biotransformation analogues à ceux des stéroïdes endogènes. Les métabolites identifiés (incluant les métabolites 17-cétone, sulfone, 3-sulfate, 3- et 17- glucuronide) présentent une activité inférieure ou similaire à celle du fulvestrant dans les modèles d'études de l'activité anti-estrogénique. Les études réalisées avec des préparations de foie humain et des enzymes humaines recombinantes montrent que parmi les iso-enzymes du cytochrome P-450, seul le CYP3A4 intervient dans l'oxydation du fulvestrant, alors que des mécanismes autres que la voie P450 semblent prédominants in vivo. Les données obtenues in vitro suggèrent que le fulvestrant n'inhibe pas les isoenzymes du cytochrome P450. Elimination: Le fulvestrant est principalement éliminé sous forme métabolisée. L'élimination se fait principalement dans les fèces, moins de 1% de la dose étant éliminé dans les urines. La clairance du fulvestrant est élevée, 11±1,7 ml/min/kg, suggérant un taux d'extraction hépatique élevé. La demi-vie terminale (t1/2) après administration intramusculaire dépend du taux d'absorption et a été estimée à 50 jours.Populations spéciales: L'analyse de pharmacocinétique de population effectuée sur les données des études de phase III n'a détecté aucune modification du profil pharmacocinétique du fulvestrant en fonction de l'âge (33 à 89 ans), du poids (40 à 127 kg) ou de la race des patientes. *Insuffisance rénale:* Chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée, aucune modification cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques du fulvestrant n'a été observée. *Insuffisance hépatique*: La pharmacocinétique du fulvestrant a été évaluée en dose unique dans une étude clinique chez des patientes atteintes d'une insuffisance hépatique légère à modérée (scores de Child Pugh A et B). Une dose élevée d'une formulation injectable intramusculaire, de courte durée d'action, a été utilisée. L'ASC des patientes présentant une insuffisance hépatique a été jusqu'à environ 2,5 fois supérieure à celle des sujets sains. Chez les patientes recevant du Fasloxex, une augmentation de l'exposition de cette amplitude de vrait être bien tolérée. Les patientes atteintes d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh C) n'ont pas été étudiées. *Population pédiatrique*: La pharmacocinétique du fulvestrant a été évaluée dans un essai clinique chez 30 filles présentant une puberté précoce progressive associée à un syndrome de McCune Albright (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Les patientes pédiatriques étaient âgées de 1 à 8 ans et ont reçu en intramusculaire une dose mensuelle de 4 mg/kg de fulvestrant. La moyenne géométrique (déviation standard) des concentrations minimales à l'état d'équilibre (Cmin,ss) et l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre (ASCss) étaient respectivement de 4,2 (0,9) ng/ml et 3680 (1020) ng.h/mL. Bien que les données recueillies soient limitées, les concentrations minimales à l'état d'équilibre du fulvestrant chez les enfants étaient alignées avec celles observées chez les adultes. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES: La toxicité aiguë du fulvestrant est faible.** Faslodex comme les autres formulations de fulvestrant a été bien toléré dans les espèces animales étudiées lors des études à doses multiples. Des réactions locales au site d'injection, incluant myosite et granulome ont été attribuées aux excipients, mais la sévérité de la myosite chez le lapin a été plus importante dans le groupe fulvestrant que dans le groupe contrôle (solution saline). Lors des études de toxicité par administration intramusculaire réitérée menées chez le rat et le chien, la plupart des effets observés, particulièrement les effets sur les organes reproducteurs femelles mais aussi sur les organes hormono-sensibles des deux sexes, ont pu être attribués à l'activité anti-estrogénique du fulvestrant. Une artérite au niveau de différents tissus a été observée chez plusieurs chiens après une administration chronique (12 mois). Dans des études chez des chiens, après administration orale ou intraveineuse, des effets sur le système cardio-vasculaire ont été observés: léger allongement du segment S-T de l'électrocardiogramme (voie orale) et pause sinusale chez un chien (voie intraveineuse). Ces effets sont apparus pour des expositions supérieures à celles utilisées chez des patientes (Cmax > 15 fois) et sont considérés comme peu significatifs en matière de sécurité d'emploi pour l'espèce humaine aux doses cliniques. **Le fulvestrant n'a montré aucun potentiel génotoxique.** Les effets constatés, à des doses similaires aux doses cliniques, sur la reproduction et sur le développement embryonnaire et foetal sont la conséquence de l'activité anti-estrogène du fulvestrant. Chez les rats, une diminution réversible de la fertilité des femelles, une diminution de la survie embryonnaire, une dystocie et une augmentation de la fréquence des anomalies foetales y compris de la courbure du tarse ont été observées. Chez des lapines ayant reçu du fulvestrant, la gestation n'a pu être maintenue. Une augmentation du poids du placenta et des pertes post-implantatoires ont été observés. Chez les lapines, il y a eu une augmentation de l'incidence des modifications foetales (bascule en arrière du bassin et de la vertèbre présacrée 27). Une étude de cancérogénicité de deux ans chez les rats (administration intramusculaire de Faslodex) a mis en évidence une augmentation de la fréquence des tumeurs ovariennes bénignes des cellules de la granulosa chez les rats femelles pour des doses de 10 mg/rat/15 jours, et une augmentation des tumeurs des cellules testiculaires de Leydig chez les mâles. Lors d'une étude de cancérogénicité de deux ans chez la souris (administration orale quotidienne), il y a eu une augmentation de l'incidence des tumeurs du stroma et des cordons sexuels de l'ovaire (à la fois bénignes et malignes) à des doses de 150 et 500 mg/kg/jour. A la dose sans effet pour ces événements, les niveaux d'exposition systémique (ASC) étaient, chez les rats, approximativement 1,5 fois les niveaux d'exposition attendus chez la femme et 0,8 fois chez l'homme et, chez les souris, approximativement 0,8 fois les niveaux d'exposition attendus à la fois chez l'homme et chez la femme. L'induction de telles tumeurs est cohérente avec les modifications pharmacologiques endocriniennes des taux de gonadotropine provoquées par les anti-estrogènes chez des animaux en activité hormonale. De ce fait, ces résultats ne sont pas considérés comme significatifs dans le cadre de l'utilisation du fulvestrant chez des femmes ménopausées souffrant d'un cancer du sein au stade avancé. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES: INCOMPATIBILITÉS:** Vu l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit être mélangé avec aucun autre médicament. **DURÉE DE CONSERVATION:** 4 ans. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION:** A conserver et à transporter au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Les excursions de température en dehors de 2°C – 8°C doivent être limitées. La conservation à des températures supérieures à 30°C est exclue, et la durée de conservation à une température moyenne pour le produit inférieure à 25°C (mais supérieure à 2°C – 8°C) ne doit pas excéder 28 jours. Après des excursions de température, le produit doit être replacé immédiatement dans les conditions de conservation recommandées (à conserver et à transporter au réfrigérateur entre 2°C et 8°C). Les excursions de température ont un effet cumulatif sur la qualité du produit et la durée de 28 jours ne doit pas être dépassée au cours de la durée de conservation de 4 ans de Faslodex (voir rubrique 6.3). Une exposition à des températures inférieures à 2°C n'endommagera pas le produit sous réserve de ne pas le stocker en dessous de – 20°C. Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage d'origine pour protéger de la lumière. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR:** BD SafetyGlide est une marque de Becton Dickinson and Company et est marquée CE: CE 0050. La présentation en seringue pré-remplie se compose de: Deux seringue pré-remplie en verre neutre transparent de type 1 avec un piston poussoir en polystyrène munie d'un système de fermeture garantissant l'inviolabilité contenant 5 ml de solution Faslodex pour injection. Des aiguilles protégées (BD SafetyGlideTM) à connecter au corps de la seringue est également fournie. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation:** Instructions pour l'administration: Avertissement - Ne jamais stériliser à l'autoclave l'aiguille protégée (aiguille protégée hypodermique BD SafetyGlideTM) avant utilisation. Pendant toute la durée de l'utilisation et de la procédure d'élimination de l'aiguille, les mains doivent toujours rester derrière l'aiguille.

Pour chacune des deux seringues:

• Retirez le corps de la seringue en verre du plateau-support et vérifiez qu'il n'a pas été endommagé.
• Rompez l'opercule de la protection en plastique blanc de la connexion Luer de la seringue pour enlever le protège-embout en caoutchouc qui est attaché à son extrémité (voir figure 1).

Figure 1



• Retirez l'emballage extérieur de l'aiguille protégée (BD SafetyGlide). Fixez l'aiguille protégée sur la connexion Luer (voir figure 2)
• Tournez fermement jusqu'à fixation
• Fixez par rotation l'aiguille sur la connexion Luer.
• Débloquez le protège-aiguille en tirant d'un coup sec afin de ne pas en endommager la pointe de l'aiguille.
• Ne retirez le protège-aiguille qu'au-dessus du site d'injection.
• Les solutions à usage parentéral doivent être contrôlées visuellement avant administration afin de détecter la présence de particules ou un changement de coloration.
• Chassez les bulles de la seringue.

Figure 2



• Injectez lentement en intramusculaire (1-2 minutes/injection) dans le muscle fessier. Pour plus de facilité, le biseau de l'aiguille est orienté du côté du bras du levier (voir Figure 3).

Figure 3



• Après injection, enclenchez immédiatement le dispositif de protection de l'aiguille en poussant à fond le bras de levier avec le doigt (voir figure 4). NOTE: Tenez la seringue écartée de vous-même et d'autrui pour enclencher la protection. Ecoutez le clic et vérifiez visuellement que l'aiguille a bien été complètement recouverte.

Figure 4



Elimination: Les seringues pré-remplies sont exclusivement à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE - CLASSIFICATION EN MATIERE DE DELIVRANCE:** Liste I. N° DE: 13/05E 164/256 - Deux seringues pré-remplies de 5 ml Hôpital. **DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT:** AstraZeneca UK Limited Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG Royaume-Uni. **ADRESSE ADMINISTRATIVE:** ASTRAZENECA UK Ltd, Bureau de liaison Algérie Micro Zone d'Activité N°20 – Bloc B 6ème étage Chemin Doudou Mokhtar, Hydra, – 16405, Alger. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION:** Algérienne: 08/10/2013. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament: http://www.ema.europa.eu. **DATE DE REVISION:** 17 janvier 2013 (avis CHMP) [FAS250 MLC 0113.2], En cas d'événements indésirables nous vous prions de bien vouloir nous contacter à l'adresse e-mail suivante PatientSafety-Algeria@astrazeneca.com.

Cancer du sein localement avancé ou métastasé chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux oestrogenes positifs,
en cas de récidive pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogène

Juste après récidive ou première progression



FASL-INS-JCO-DZ-2015

Offrez plus de TEMPS à vos patientes(*)

FASLODEX®
fulvestrant

(*)Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4594-4600

AstraZeneca

IBN RUSHD LE MÉDECIN, de Mahmoud Aroua



Fils du regretté Docteur Ahmed Aroua (médecin de santé publique, poète, écrivain, islamologue), Mahmoud Aroua (médecin anesthésiste-réanimation) est président membre fondateur de la société algérienne d'histoire de la médecine et directeur de la revue « TARIKH ETTIB ». Il est auteur de nombreux ouvrages, notamment ''Fenêtre sur rêves'' (1998) ,''Comme boomerang'' (2009), ''De la médecine arabe à la médecine moderne'' (2010), ''L'enfant qui ne pleure jamais'' paru aux Labteu en 2011, un livre qui a connu un réel succès auprès du public.

Son dernier ouvrage, paru aux éditions Alpha , a pour titre ''Ibn Rochd le médecin''

Ce travail de recherche, de mémoire, expose les œuvres médicales multiples d'Ibn Rochd plus connu mondialement en tant que philosophe (Avicenne).

IBN RUSHD LE MÉDECIN, Essai (éditions Alpha 2015, www.editionalpha.com)

A CŒUR OUVERT, de K.Merad-Boudia



En débarquant au port d'Alger en Septembre 1962, le jeune étudiant en médecine, Kheir Eddine Merad Boudia, ne savait pas qu'il n'allait plus quitter Alger, y exercer son métier (cardiologue) et fonder une famille.

Après la publication de son premier ouvrage autobiographique '' De Pomaria au jardin de France'' (paru aux éditions Thala 2009), le professeur K.Merad Boudia publie son deuxième ouvrage '' A cœur ouvert ''. Ce livre autobiographique est un regard lucide sur l'exercice de la cardiologie dans un lieu mythique, l'hôpital Mustapha. Ce livre est aussi une réflexion sur la médecine algérienne, et l'évolution de la société algérienne depuis l'indépendance à nos jours sur les plans scientifique, sociopolitique, et intellectuel.

A CŒUR OUVERT (Thala éditions 2015, email: thalaedition13@yahoo.fr)

SI BELCOURT M'ETAIT CONTE, de M. Djennas



Le jeune Messaoud Djennas n'a que 5 ans lorsque ses parents venant d'un village de la willaya de Jijel s'installent en 1930 dans le quartier de Belcourt à Alger qu'il quittera en 1948 pour suivre ses études de medecine .

Auteur de plusieurs ouvrages , le professeur Djennas (retraité depuis 1991) , publie dans son dernier ouvrage , la séquence belcourtoise de sa vie

De l'irruption du nationalisme algerien le 2 août 1939 au stade municipal de Belcourt (actuellement stade du 20 août 1955) aux manifestations du 11 décembre 1960 à Belcourt, M.Djennas revisite son quartier et nous fait découvrir une liste longue d' héros célébres ou anonymes qui font la renommée du quartier de Belcourt dans la lutte pour l'indépendance de l'Algerie.

SI BELCOURT M'ETAIT CONTE (Casbah éditions, email: casbaheditions@gmail.com)

Docteur Benouda Benzerdjeb , premier médecin chahid (1921 - 1956)



L'étudiant BENZERDJEB dans les rues de Paris (1946)

Benouda Benzerdjeb est né à Tlemcen le 09 février 1921. Aprés avoir obtenu son Baccalauréat (série mathématiques) en 1941, il part en France (Montpellier puis Paris) suivre des études de medecine qu'il terminera en 1948 et soutient sa thèse, " les hématomes et le cancer du sang ". Durant son séjour parisien , il militera surtout au sein de l'Union des Etudiants Musulmans Algériens, située au 155 boulevard Saint Michel (Paris). En 1948, il retourne à Tlemcen où il ouvre un cabinet médical au centre ville dans une rue qui porte desormais son nom, tout en militant pour le développement de la cause ntionale.

A'lappel du 1er novembre 1954, le docteur Benzerdjeb prend position pour la lutte armée. Son cabinet et la maison familiale sont des lieux de contact avec les premiers militants qui avaient pris les armes. Il approvisionnait régulièrement le maquis en tout produit nécessaire à la lutte armée et pas uniquement dans le domaine de la médecine. Il mène ainsi une double vie jusqu'à l'année 1956 où l'acquisition d'une Ronéo (Oran, 6 janvier 1956) pour les besoins du maquis va le trahir.

Il est arrête par la police le 15 janvier 1956. Il sera torturé puis abatu. La nouvelle de l'assassinat du docteur Benzerdjeb se répandit comme une traîné de poudre dans la ville de Tlemcen et sa région , engendrer des violentes manifestations du 17 au 20 janvier 1956 et l'engagenent total pour l'indépendance.

Extraits tirés du livre: le docteur Benzerdjeb, premier chahid, de Bellahsene Bali (édition Thala 2015)

Docteur Ameur Soltane (1950 - 2013)



Ameur Soltane est né le 23 Juillet 1950 à Bordj Menaiel. Après avoir obtenu le baccalauréat, il intègre la faculté de médecine d'Alger.

Durant la première partie de son parcours (années 80), Ameur Soltane est un militant actif pour la défense et la promotion des droits des médecins.

Durant la deuxième partie de son parcours (décennie noire), Ameur Soltane milite pour l'avènement de la démocratie (membre de l'association professeur Boussebci, membre de l'association Tahar Djaout)

Durant la troisième partie de son parcours (années 2000), Ameur Soltan est un acteur actif de la formation médicale continue. Il est membre fondateur de la société algérienne d'oncologie thoracique (SAOT) dont il sera président durant deux mandats.

Ameur Soltane décède le 1er Octobre 2013 d'un malaise cardiaque sur son lieu de travail.

Ameur Soltane était marié, père d'un enfant.

Docteur Ferhat Rabah (1958-2015)



Ferhat Rabah est né le 26/05/à Hussein-Dey.

Il obtient son baccalauréat en 1978, son diplome de medecine (Faculté de Médecine d'Alger) en 1984, et de spécialiste en hématologie en 1987 (Faculté de Médecine d'Alger).

Il est maître assistant au service d'oncologie médicale (CPMC.Alger) de 1993 à 2007.

Il soutient son doctorat en sciences médicales le 18/05/2006 . Il est chef de service d'oncologie médicale à TiziOuzou en 2012.

Ferhat Rabah décéde le 12/09/2015 . Il était marié et pére de quatre enfants.

ASSOCIATIONS D'AIDE AUX PERSONNES ATTEINTES DE CANCER

Association ''ADWAA''
24, rue Mohamed Boudezari (ex rue de Normandie)
8000 JIJEL
Tel : 034 49 59 90
Mob : 07 74 09 89 59
Facebook : adwaajijel@outlook.fr
CB : BEA 002000430431300000-56

Maison d'accueil des patients et des parents ''DAR ESSABR''
Adresse : El Bez – Setif 5900
Tel/Fax : 036 62 94 44
Mob : 05 61 61 19 99 / 05 54 20 68 12
E-mail : contact@ennour.org

Association ''AMEL Fil HAYAT''
Adresse : Cité 200 logts Azouz Bt ''R'' Sidi Djillali W. Bel Abbess
Tel : 048 57 65 16 / 06 61 12 80 92
CB N° : 418075661136 Agence CPA –Amranas
E-mail : asso.amelfilhayat@hotmail.com
Facebook : www.facebook.com/amelfilhayat.dz

Association ''EL FEDJR''
Adresse : 27, rue Mohamed Fellah, Kouba (W. Alger)
Tel/ Fax : 021 28 97 55 / 023 78 24 36
E-mail : elfedjrbn@gmail.com
Site web : www.elfedjr-cancer.dz
CB : CPA N° 4100007326-33 Agence N° 121
Ravin de la femme sauvage Bir Mourad Rais

Association ''EL ICHRAK'' (W. Ghardaia)
Tel : 029 28 50 68
E-mail : ass.ichrak@gmail.com

CNAS (Caisse Nationale des Assurances Sociales des Travailleurs Salariés)
Adresse : Route des Deux Bassins, Ben Aknoun – Alger
Tel : 023 38 42 89
E-mail : celluleecoutecommunication@cnas.dz

Association EL-BADR Maison des patients '' DAR EL IHSSENE''
Cité des Frères Djenadi, Blida
Tel / Fax : 025 41 69 77
Mob : 07 92 74 56 31
Site web : www.badrblida.net
E-mail : blidabadr@yahoo.fr
CCP N° : 15679-19-99

Association EL AMEL
Adresse : 03, rue Salem Boutnad, place 1er Mai – Alger
Tel / Fax : 021 23 82 37
E-mail : associationelamel@yahoo.fr
Site web : www.elamel-cpmc.com
CCP N° : 359398 Clé 25
CB : CPA Benbouali : 11641811265114

Association des'' Infirmiers en Cancérologie'' CPMC - Alger
Tel : 05 50 09 40 12 / 06 63 95 10 30
E-mail : alcasso16@gmail.com

Association ''NOUR DOHA'' Lumière du jour
Adresse : Rue Richai Boualem Bt D11 Les Halles, Belouizdad, Alger
Tel / Fax : 021 67 64 27
Mob : 0771 67 55 16
E-mail : nour_doha2007@yahoo.com
Site web : www.nourdouha.com
CB : RIB 004 00174410000034008

CENTRES ANTICANCEREUX (CAC)

CAC operationnels
CPMC Alger , Blida
Setif , Batna , Annaba
Constantine , Oran

CAC en realisation
Draa Benkhedda (TiziOuzou)
Sidi Belabbes , Tlemcen .

SERVICES D'ONCOLOGIE MEDICALE (SOM)

SOM CENTRE
CPMC - Alger
Rouiba
Médea
Sidi Ghiles (Tipaza)
CHU Blida
Clinique Amine Zirout Bouzareah (Beni Messous)
Bordj Menaiel
Tizi Ouzou
Dellys
Bejaia

SOM OUEST
CHU Oran
EHU 1er Novembre 1954 (Oran)
CAC Emir Abdelkader Misseghin (Oran)
Relizane
Mostaganem
Mascara
Saida
Sidi Belabbes
Tlemcen
Ain Sefra

SOM EST
El Elma
Setif
Jijel
Skikda
Oum El Bouaghi
Biskra
Constantine
Annaba
Ghelma

SOM SUD
Djelfa
Aflou
Laghouat
Ghardaia
Adrar
Tamanrasset
Ain Salah
Ouargla
Bechar

6ème CONGRES NATIONAL
de la Société Algerienne d'Oncologie Médicale (SAOM)
Samedi 02 Avril 2016, Hotel Sheraton Alger
Thème: Tumeurs NeuroEndocriniennes

1eres Journées du CAC Batna
Batna: 15-16-17 Avril 2016
Thèmes: prostate sein poumon colorectal
tumeurs hématologiques

10ème Post CHICAGO
Samedi 18 Juin 2016, Alger

5ème AGORA
Samedi 10 Septembre 2016, Golden Tulipe, Skikda
Thèmes: Cancers du sein (triple négatifs et thérapies ciblées)

12ème Journées Internationales
de Cancérologie de Constantine (JICC)
Samedi 14-16 Octobre 2016, Constantine
Thème: Immuno-Oncologie

4ème Post European Society Medical of Oncologie
(ESMO)
Dimanche 16 Octobre 2016, Constantine

Université d'été: FMC en Cancérologie
Jeudi 10-13 Novembre 2016

Post SABCS 2016
San Antonio Breast Cancer Symposium
Samedi 24 Décembre 2016, Alger

SAOM (Société Algerienne d'Oncologie Médicale)
Siège: CPMC Alger Tél: 021 23 50 96 ***Email:*** oncologie_jicc_dz@yahoo.fr ***Web:*** www.saomdz.org
Compte bancaire: Banque El Baraka d'Algérie, agence Constantine Sidi Mabrouk
NIB: 006004063110293120 14

Cancer du sein localement avancé ou métastasé chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux oestrogenes positifs,
en cas de récidive pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogène

Juste après récidive ou première progression



FASL-INS-JCO-DZ-2015

Offrez plus de TEMPS à vos patientes(*)

FASLODEX®
fulvestrant

(*)Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4594-4600

AstraZeneca

AstraZeneca

Le Pouvoir de la science

AstraZeneca Algérie soutient le Plan Cancer

En Algérie, AstraZeneca apporte sa contribution dans le cadre du plan national de lutte contre le cancer.Une excellente opportunité pour AstraZeneca de s'engager au service du patient ainsi qu'a la communauté scentifique en Algérie et ce en partenariat avec les autorités Algériennes. La contribution d'AstraZeneca au plan national de lutte contre le cancer repose sur les piliers stratégiques suivants :

Mise en place de plateformes de Testing Moléculaire

Astrazeneca contrbue à la mise en place de plateformes de diagnostic moléculaire permettant aux cliniciens l'identification de biomarqueurs reflétant une mutatlion génétique chez les patients atteints de cancer. Ces biomarqueurs permettent un diagnostic plus fin et une prise en charge adéquate des patients.

La formation continue pour les professionnels de la santé à l'identification et prise en charge des effets secondaires des patients cancéreux et aux soins palliatifs.

La mise en place de programmes de sensibilisation de la population algérienne aux mesures de prévention contre le cancer du poumon et dépistages du cancer du sein pour une réduction de l'incidence.

Le développement de la recherche clinique / épidémiologique et générer des données nationales sur le cancer.

Partenariat avec un centre de référence de renommée internationale pour un programme d'échange avec les centres anti cancer en Algérie.

Soutien des soins à domicile pour les patients atteints de cancer en Algérie afin d'aider les patients à avoir une meilleure qualité de vie, notamment ceux qui sont à un stade avancé de la maladie.



www.astrazeneca.com