LCP Numéro 1, Avril 2017 ISSN 7481-2507

LES CAHIERS DU PRATICIEN

revue algérienne de médecine pratique www.lcpramp.com

CANCÉROLOGIE (II) - HÉMATOLOGIE (I)



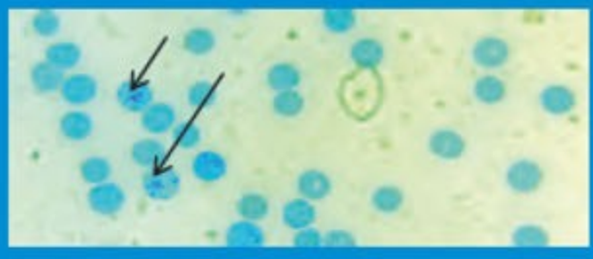
- Actualités cancer 2017
- Plan national cancer
- Cancer et génétique
- Cancer du poumon
- Cancers digestifs
- Cancer colorectal
- Cancer du pancréas
- Cancer du rein métastatique
- Cancer du col
- Mélanomes, l'ère de l'immunothérapie
- Cancer de l'ovaire
- Cancers professionnels
- Tomothérapie



Hémarthrose aigue du genou gauche

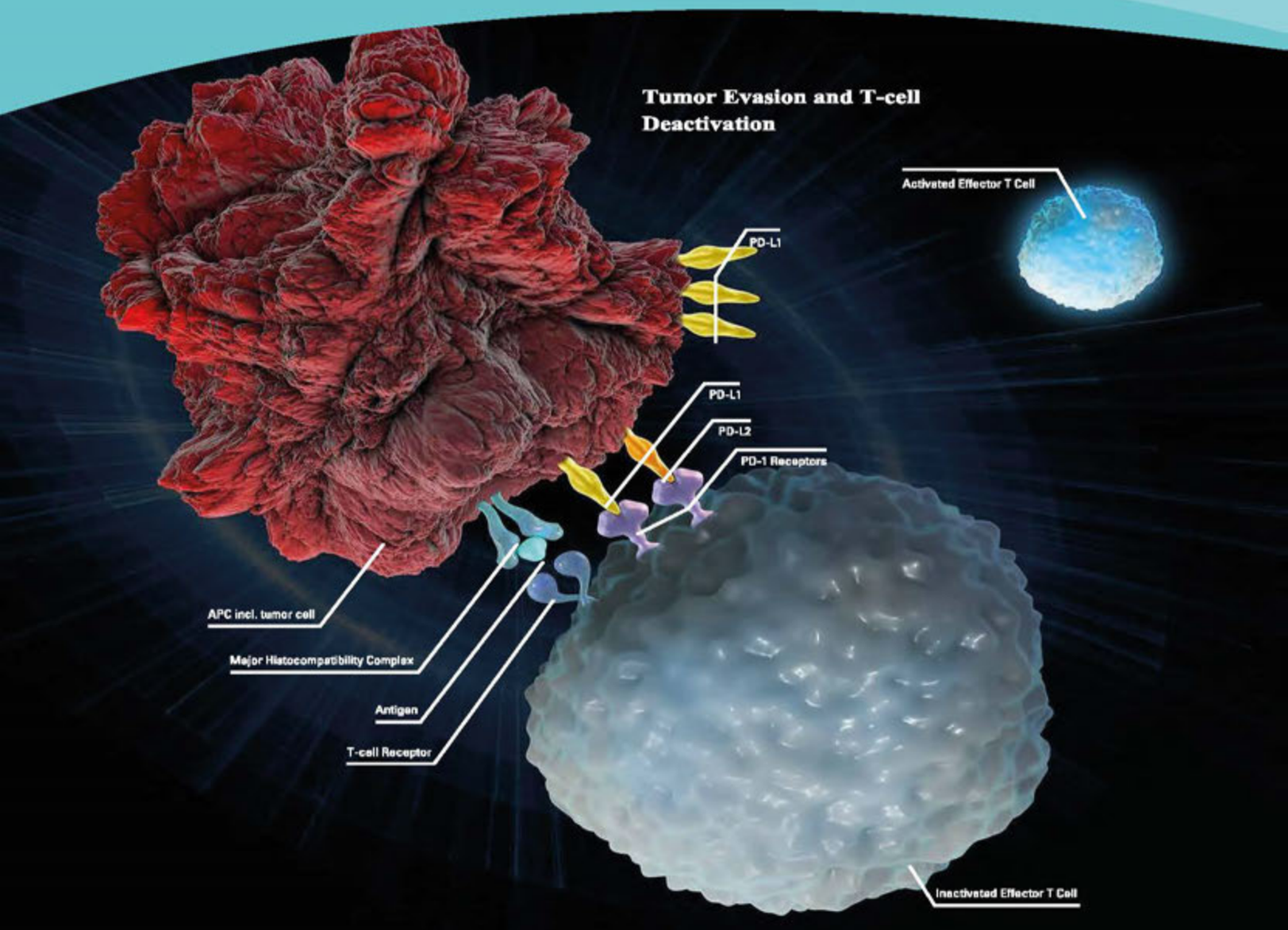
- Hémophilie
- Anémie

Culture Hommage Agenda



Réticulocytes (MO)

The Programmed Death Receptor1- (PD1-) Pathway[1]



Emerging research has identified PD-1 as an immune checkpoint pathway that tumor cells may exploit to evade immune surveillance.[2,3]

- Tumor cells may block immune responses via the PD-1 immune checkpoint pathway by expressing the PD-1 ligands, PD-L1 and PD-L2.[1,4,5]
- PD-L1 and PD-L2 engage the PD-1 receptor on T cells in order to inactivate the T cells, which may allow tumor cells to evade the immune response.[1]
- PD-L1 is expressed on many antigen-presenting cells, including tumor cells and may downregulate tumor-specific T-cell activity by binding to PD-1 in the tumor microenvironment.[4]
- PD-1 represents a specific immunomodulatory target.[1]

PD-L1=programmed death ligand 1.
PD-L2=programmed death ligand 2.
PD-1=programmed death receptor-1.
APC=antigen-presenting cell, including tumor cell.

References: 1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2 .264–282(612)2012. Quezada SA, Peggs KS. Exploiting CTLA4-, PD1- and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. Br J Cancer. 9 .1585–1590(8)1082013. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD1- and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 4 .704–08.677.2008. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. Mol Cancer Ther. 6 .838–847(4)42015. Postel FH, Hato SV, Robinson RW, et al. Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression. Clin Dev Immunol. 2012:560343(2012. doi:560343/2012/10.1155.

Merck Sharp & Dohme Idea Inc. Bureau de liaison en Algérie - 6 lotissement la Madeleine, haut ville d'Hydra Alger - Algérie

MSD Oncology

MSD

ÉDITORIAL

La FMC, *un atout dans la lutte contre le cancer*

Le médecin a le droit et le devoir d'entretenir et de perfectionner ses connaissances. Cette belle règle déontologique n'a qu'une valeur incitative, la formation médicale continue (FMC) dans notre pays n'étant pas obligatoire. L'évolution des connaissances, des techniques, des thérapies dans le domaine médical ces derniers années est tellement rapide que la FMC s'impose comme une nécessité et devrait être rendue obligatoire.

• La pathologie cancéreuse, jusqu'à la fin du siècle dernier, était considérée incurable. Depuis, le cancer est intégré dans l'espace des maladies chroniques, parfaitement curable dans certains cas et à certaines conditions (diagnostic précoce, prise en charge organisée multidisciplinaire…)

Cette possibilité heureuse de guérison impose de la part des praticiens, notamment les généralistes, les médecins de famille, les médecins traitants, une actualisation sérieuse, continue de leurs connaissances.

Mais sortir de la routine, se remettre en cause n'est pas chose facile. S'informer, se former est un comportement qui n'est pas inné. Il doit s'inculquer d'abord au niveau des études médicales et persévérer continuellement tout au long de la carrière professionnelle. C'est dans cette stratégie que la FMC obligatoire prend toute sa valeur et tout son intérêt.

Prière de Maimûn

« Mon Dieu, remplis, mon âme d'amour pour l'art médical et pour toutes les créatures ; »

« Soutiens les forces de mon cœur, afin qu'il soit toujours prêt à servir le pauvre et le riche, l'ami et l'ennemi, le bon et le méchant. »

« Donne moi, mon Dieu, la volonté, l'occasion de toujours accroitre d'avantage mes connaissances. »

Abu Imran Mûsa Ibn Maimûn,
(Philosophe, médecin et talmudiste,
a vécu entre 1135 et 1203)

• La FMC est un chantier considérable en perpétuelle évolution avec l'apparition des nouveaux outils de communication. La FMC n'est pas une fin en soi. La FMC, pour être efficace, doit pouvoir aboutir à modifier les pratiques professionnelles et ne pas s'auto-satisfaire. Elle doit être continuellement à l'affût des nouveautés et être un espace d'échanges, de convivialité entre collègues, confrères. Il n'y a rien de constant sauf le changement. Rendre obligatoire la FMC participe au changement. La FMC est un atout d'une démarche de qualité.

• *La lutte contre les maladies chroniques est pour les praticiens algériens, dans cette première moitié du 21ème siècle, le défi médical majeur, comme fût la lutte contre les maladies infectieuses aux lendemains de l'indépendance. Nous avons le potentiel, mais le potentiel ne suffit pas. Un projet médical existe, encore faut-il qu'il soit partagé par l'ensemble des acteurs sur le terrain avec cœur et raison.*■

LCP
ISSN 7481-2507
Numéro 1
Avril 2017

Adresse : SDB,
cité 602 logements
Tour N° 02, les dunes,
Chéraga (W.Alger)
Tél : (213) 21 38 13 00
Fax : (213) 21 38 13 10
Email: contact@sarlsdb.com
Web: www.lcpramp.com

Ont collaboré à ce numéro :
Amokrane, N. Bacha, N. Bechou, S. Belhadef
M. Belhani, M. Belmadi, M. Beninal, M. Bensadok,
W. Boulfouf, A. Bounedjar, FC Bouzida, K. Bouzid,
R. CherifChabou, F. Hadj Arab, E. Kerboua,
M. GamazBensaou, J.P. Grangaud, R. Grière,
B. Merad-Boudia, S. Nekkal, M. Oukkal, A. Semid,
Youcef Khodja, M. Ztouni, MA. Zoubiri.

Les articles sont sous la responsabilité exclusive des auteurs.

Toute reproduction est interdite sauf accord

LCP est une publication éditée par SARL SDB communication,(RC N°: 07/B/0975733)

Directeur de la publication:
Docteur I.Bouchenak 0550 59 37 58
sarlsdb@yahoo.fr
Directeur de la rédaction:
Docteur B.Merad- Boudia 0661 56 34 77
meradboudiabachir@gmail.com
Secrétariat : 021 38 13 00
Abonnement-publicité : 0540 02 55 13
Infographie : Badreddine Souami
Impression : Imprimerie Ed Diwan

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
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

Editorial
La FMC, *un atout dans la lutte contre le cancer.*
B.Merad-Boudia (LCP) 3

1 Actualité cancer 2017
K. Bouzid 6

2 Nouvel élan pour le plan national cancer 2015-2019
M. Zitouni, JP Grangaud, F.C. Bouzida 8

3 Cancer et génétique
R.Grième 13

4 Cancer du poumon
M. GamazBensaou, K. Bouzid 19

5 Que faut-il retenir des cancers digestifs non colorectaux en 2016 ?
H. Mahfouf, M. Belmadi 24

6 Cancer colorectal
M. Oukkal, K. Bouzid 30

7 Cancer du pancréas
A. Bounedjar, MA. Zoubiri 35

8 Cancer du rein métastatique
Youcef Khodja, Amokrane, K. Bouzid 39

9 Cancer du col
E. Kerboua, K. Bouzid 43

10 Mélanomes : l'ère de l'immunothérapie
S. Belhadef, H. Mahfouf, N. Bacha, M. Beninal, ... 46

11 Cancer de l'ovaire : expérience du service d'oncologie médicale, CPMC
F. HadjArab, K. Bouzid 51

12 Cancers professionnels
A. Semid, H. Benmessaoud 60

13 Tomothérapie
M. Yaker 65

14 Hémophilie : du diagnostic au traitement
M. Bensadok, S. Nekkal 76

15 Anémie: généralités, mécanismes et étiologies
M. Belhani 85

Culture 91
- **Autopsie d'un assassinat d'un président**
F. Kacha
- **L'amphi, le labo et la vie**
Ouassini Benali - Baitichi
- **Mes souvenirs au passé composé, Sidi Aich : 1954-1962**
K. Benyaa

Hommage 92
- **Pierre Chaulet** (1930-2012)

Agenda 94
- **Congrès Cancérologie 2017**
- **Congrès Hématologie 2017**

Table des annonceurs

MSD 02
LIFE HEALTH INDUSTRY 04 & 07
STIVARGA (BAYER) 27
INPRP 58
CAMAB (ABDI-IBRAHIM) 69 & 96
NOVO SEVEN (NOVONORDISK) 83

PROCHAIN NUMERO (N°02)
MAI 2017
DIABETOLOGIE (I)

PROGRAMME LCP : 2018
- CANCEROLOGIE (III) - HEMATOLOGIE (II)
- DIABETOLOGIE (II) - ENDOCINOLOGIE (I)
- OPHTALMOLOGIE (I)
- NUTRITION (I)

PRECEDENT NUMERO
(N°0, avril 2016)
édition épuisée
à consulter sur notre site web
www.lcpramp.com



Actualités Cancer 2017

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

J'ai été interpellé par une consoeur dans un congrès concernant le diagnostic précoce des cancers et l'existence d'un test sanguin permettant ce diagnostic précoce. Ne le connaissant pas, j'ai eu une réponse de profane, d'autant qu'elle citait un livre que je n'avais pas encore lu: Tuer le Cancer du Professeur Patrizia Paterlini-Bréchot (ed Stock 2017). Et même des passages sur des plateaux de télévision généralistes à des heures de grande écoute. Tres dubitatif, j'ai finalement retrouvé le livre et il (même si c'est une oeuvre de vulgarisation grand public) constitue une grande avancée en termes de diagnostic par une technique biologique innovante et validée: la recherche des cellules tumorales circulantes. Dans les mêmes avancées diagnostiques, la notion de **"biopsies liquides"** constitue une énorme avancée pour les patients notamment en situation métastatique, permettant de leur proposer des techniques non agressives complémentaires de l'anatomocytopathologie.

L'imagerie médicale connait une révolution que ce soit en termes classiques de description mais aussi en termes d'avis de l'imageur sur la résécabilité chirurgicale et en termes d'évalutaion de la réponse aux traitements anticancer. Et le rôle de l'imageur dans la réunion de concertation pluri-disciplinaire est fondamental

En termes de chirurgie carcinologique, les avancées représentées par la chirurgie mini-invasive sont indéniables que ce soit en situation précoce (notamment dans le cadre du dépistage des cancers prévalents) ou en situation métastatique permettant avec l'adjonction de techniques complémentaires (radiofréquence entre autres) des éspérances de traitements curatifs.

La radiothérapie a bénéficié non seulement des progrès de l'imagerie (d'où l'importande de l'anatomie radiologique pour les physiciens médicaux et les médecins radiothérapeutes) mais aussi des nouvelles techniques (dont la tomothérapie) et de l'apport de l'informatique médicale pour rendre cette arme plus sure, curative et moins toxique à court et à long terme.

Enfin les traitements médicamenteux des cancers, qui relèvent de l'oncologie médicale, ont poursuivi leur essor (concernant la chimiothérapie classique, les soins de support, les thérapies ciblées) et depuis deux ans maintenant l'irruption dramatique de l'immuno-oncologie dans des cancers réputés incurables (cancer du rein, mélanome malin, cancer du poumon, cancer du sein triple négatif).

Toutes ces actualités que les professionels de santé essayent d'abord de connaître puis tentent de les mettre à la disposition de leurs patients atteints de cancer ne préjugent pas des connaissances de base actualisées présentées dans ce numéro par des praticiens expérimentés.■

TERUMO
INTERVENTIONAL
SYSTEMS

BECAUSE **EXPERIENCE**
MATTERS

Terumo Interventional Oncology Division
Introduces
LifePearl®
Drug-Elutable Beads for Embolization

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

SERVICES TYPHSE

Nouvel élan pour le Plan National Cancer 2015-2019

Les professionnels de santé mobilisés pour une mise en œuvre dans le cadre de l'interdisciplinarité

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

Dans un précédent article de cette revue nous avions détaillé la méthodologie de construction et le contenu du Plan Cancer 2105-2019 avec ses huit axes et les principaux objectifs.
Dans celui-ci nous essayons de tirer en matière de prévention et de dépistage les conséquences de la grande complexité du phénomène cancer. Ensuite nous retraçons les points forts de la mise en œuvre du Plan telle que formalisée officiellement par le Conseil des ministres du 24 Mai 2015 en confiant sa supervision à un Comité de Pilotage et de Suivi. Celui-ci est structuré en une vingtaine de groupes thématiques d'experts chargés de préparer des programmes d'action à soumettre aux autorités pour prise de décision. Les thèmes traités dérivent directement des objectifs du Plan. Par ailleurs il a été procédé à un début d'évaluation des objectifs, dans un premier temps sur la base de comparaison avec d'autres systèmes d'évaluation.
La démarche globale en respectant une logique conceptuelle identique à celle du Plan et de sa mise en œuvre permettra, grâce à la mobilisation des professionnels de santé du terrain d'impulser un nouvel élan au Plan.

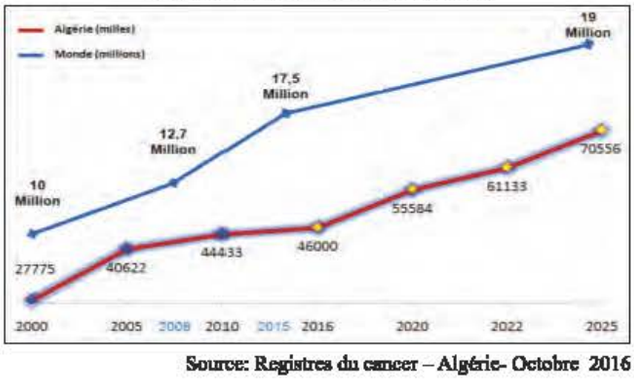
INTRODUCTION

La lutte contre le cancer a été érigée en problème majeur de santé publique il y'a déjà quelques années par son Excellence le Président de la République, à cause de la charge de plus en plus importante de cette maladie. Par la suite, un "Plan National Cancer 2015-2019" (1) a été élaboré en respectant une feuille de route répondant à un cadre conceptuel logique. Il a été publié et adopté en Conseil des Ministres. Dans un article précédent (2) nous avions exposé la méthode de préparation puis d'élaboration du Plan et nous avions exposé les huit axes stratégiques ainsi que les objectifs et principales actions.
Dans le présent travail nous rappelons la complexité du phénomène cancer qui a conduit à l'élaboration du Plan Cancer. Les huit axes stratégiques sont brièvement rappelés. Le début de la mise en œuvre est détaillé dans sa construction et ses premiers résultats, ainsi que l'échéancier. Enfin l'évaluation est en pleine élaboration avec des des études comparatives, vu les difficultés de mettre en place des indicateurs précis dans le domaine de la cancérologie.

LE CANCER : PHENOMENE COMPLEXE EN CONSTANTE EVOLUTION

Le cancer représente un véritable phénomène en constante augmentation dans le monde et dans notre pays (figure 1).

figure 1: Évolution estimée du nombre de cas de cancer en Algérie dans le monde de 2000 à 2025



Source: Registres du cancer – Algérie- Octobre 2016

Il existe pas moins de 200 types de cancer atteignant tous les organes sans exception, et on peut les répartir en 04 grandes catégories:
- les cancers solides,
- les cancers "liquides " ou sanguins ,
- les cancers métastatiques ou disséminés
- les cancers secondaires.

Les causes de ces cancers sont multiples. Elles sont dominées entre 70 à 80% par les facteurs de risque que sont l'âge avancé et l'intoxication chimique due au tabac principalement, à l'alcool, à une alimentation transformée et à divers produits cancérigènes dans l'environnement. La multiplication actuellement accélérée de ces facteurs nocifs entraine l'augmentation des cancers . Seule la réduction de ces facteurs, par une politique agressive de prévention peut en réduire l'incidence. Dans les pays développés la mortalité commence à baisser de manière significative grâce au diagnostic de plus en plus précoce grâce notamment au dépistage. La prise en charge des cancers nécessite l'intervention de plusieurs spécialités complémentaires, d'où l'impérieuse nécessité d'instaurer

et d'institutionnaliser le processus de décision multidisciplinaire diagnostique et thérapeutique devenue la règle dans les pays développés depuis le fameux rapport Calman-Hine (3). Enfin les coûts de cette pathologie sont de plus en plus élevés et appellent à une rationalisation du financement de leur prise en charge par une gestion plus moderne et adaptée aux changements rapides scientifiques et technologiques.

Concernant le pronostic, c'est à dire la réduction de la morbi-mortalité ,il existe une nette différence entre les pays développés et les pays en développement. En effet, l'incidence est en constante augmentation partout, mais la mortalité, a commencé à diminuer régulièrement et significativement dans les pays développés et représente moins de la moitié de l'incidence (figure 2) . Elle continue à baisser dans ces pays , alors que dans les pays en développement la mortalité reste forte à plus des ¾ des cas. Le rapport incidence /mortalité est de 1/5 dans les pays développés et il est seulement de 1,5 dans les pays en développement (figures 3 et 4).

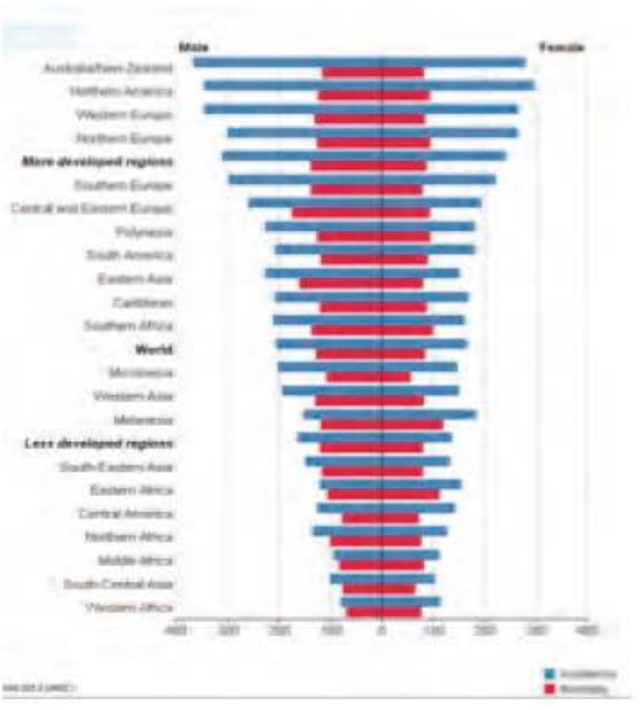


Figure 2: Le phénomène cancer
Variations mondiales -2012
Variations entre PD et PED
** Incidence de 1 à 5*
** Mortalité de 1 à 1,5*

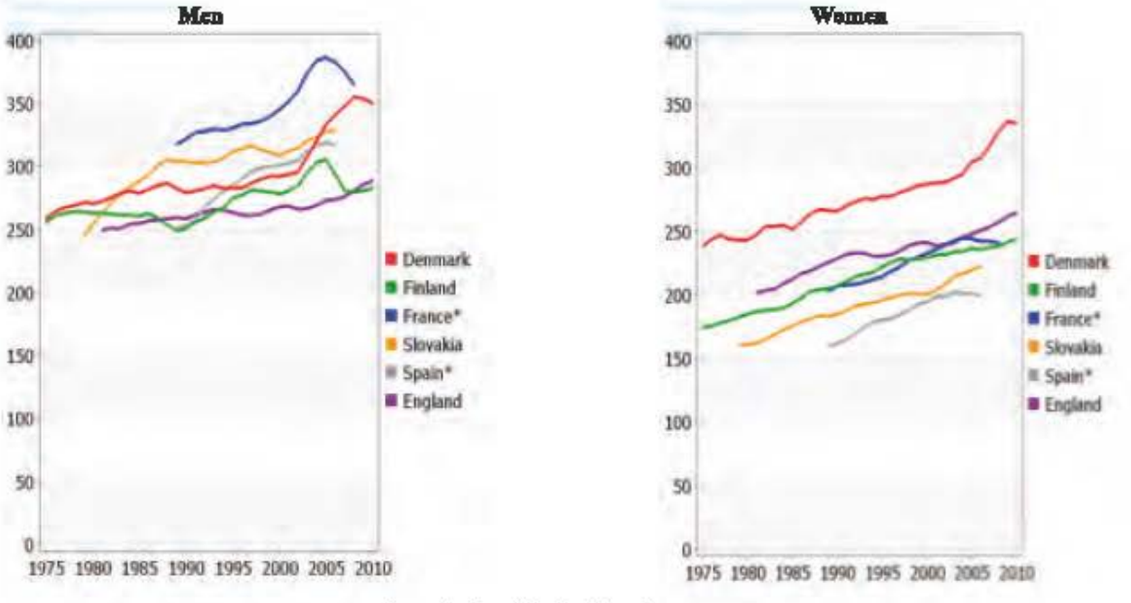


figure 3 : Trends in incidence from cancer

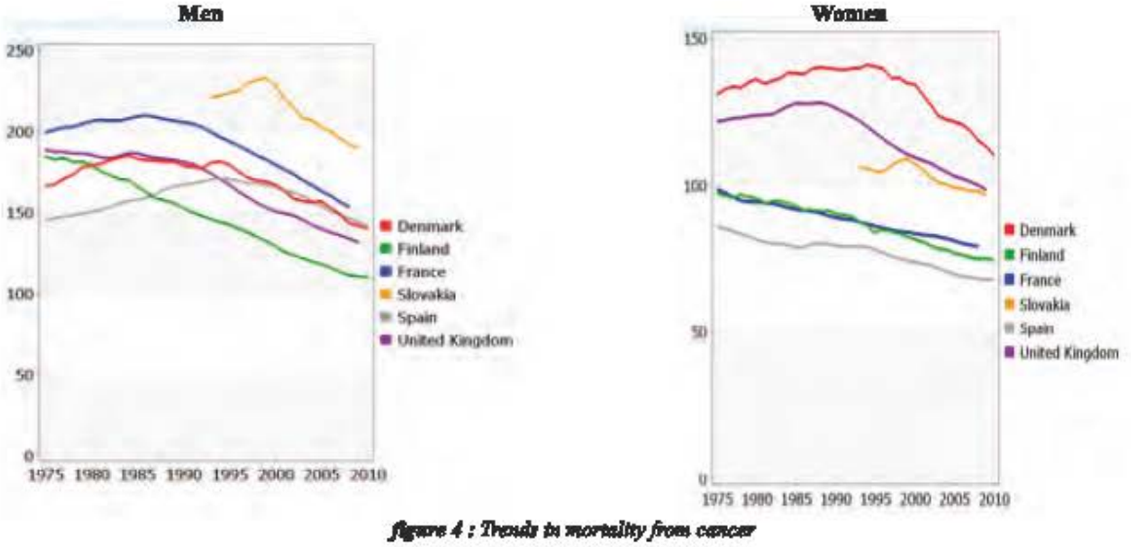


figure 4 : Trends in mortality from cancer

L'ampleur croissante de ce phénomène, la complexité de ses différentes composantes, sa gravité et ses retentissements psychologiques, sociaux, et économiques ont conduit depuis longtemps les pays avancés à lui opposer une stratégie globale et multidimensionnelle sous forme de Plans, après avoir constaté l'insuffisance ou l'échec des actions ou programmes antérieurs.

LE PLAN NATIONAL CANCER 2015-2019: *HUIT AXES STRATEGIQUES*

Le "Plan National Cancer 2015-2019 " a été conçu et construit pour répondre aux besoins multiformes et complexes engendrés par cette maladie. Il répond à une nouvelle vision stratégique centrée sur le malade. Il comprend un objectif principal 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 » et huit axes stratégiques (figure 5).

UN DEBUT DE MISE EN ŒUVRE PROGRESSIF ET PROMETTEUR: *INTERET DE L'INTERDISCIPLINARITE*

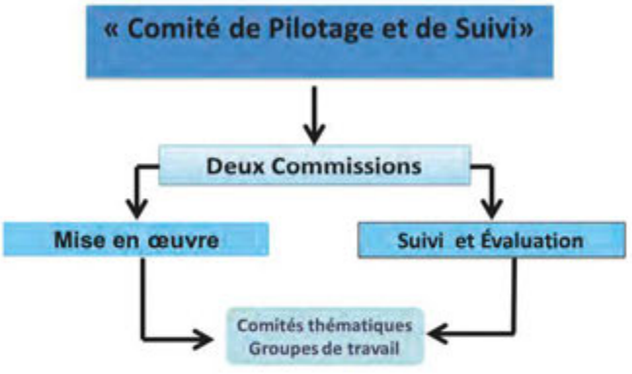
Le " Plan National Cancer 2015-2019 " a été adopté dans son intégralité le 24 mai 2015 lors du Conseil des Ministres présidé par son Excellence le Chef de l'Etat . «La mise en œuvre de ce plan sera supervisée par un comité de pilotage et de suivi composé de représentants des départements ministériels et institutions concernés, ainsi que de représentants de la société savante et des associations de malades ».

Ce comité de Pilotage et de Suivi a été créé par arrêté ministériel N°76 du 27 mai 2015. Ses missions consistent à :

- Elaborer des programme d'action.
- Coordonner la mise en œuvre de ces programmes au niveau intersectoriel
- Elaborer et exécuter les programmes d'information et de communication
- Evaluer périodiquement l'état d'avancement de la mise en œuvre.

Ilcompte deux commissions l'une de mise en œuvre, et l'autre de suivi et d'évaluation. Il a adopté un cadre juridique contenant un règlement intérieur et une charte de travail et d'éthique .

Dans le cadre de l'organisation de ses travaux , des groupes thématiques répondant aux huit axes stratégiques ont été mis en place .



Le choix des membres des groupes est basé sur l'expertise , le volontariat et l'adhésion à la charte de travail et d'éthique .

Un coordinateur a été désigné pour chaque groupe.

Les comptes rendus des travaux sont soumis systématiquement à validation.

Les recommandations finales de chaque groupe doivent être rédigées sous forme de programmes d'aide à la décision.

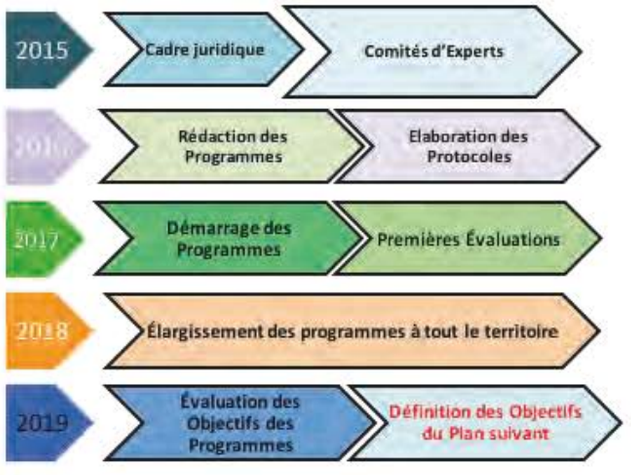
Nous rappelons que sous le nom de programme de santé on définit un " ensemble d'actions mises au point par un gouvernement dans le but d'améliorer les conditions de santé de la population".



figure 5: Huit axes stratégiques

22 Groupes installés			
Prévention : 29-02-2016			• Cellule d'écoute et d'orientation: 29-03-2016
Tabac	Cancers professionnels		• Information sanitaire et communication: 24-05-2016
Cancer et environnement	Cancer et Nutrition		• Soins palliatifs: 04-05-2016
Dépistage cancer du	• Sein: 10-12- 2015		• Rationalisation des financements: 07-03-2016
	• Col de l'utérus: 22-02-2016		• Radiothérapie: 20-04-2016
	• Colon rectum: 25-02-2016		• Oncologie Médicale: 17-05-2016
• RCP: 24 -02-2016			• Formation: 28-05-2016
• Pharmacie oncologique: 20-05-2016			• Anatomocytopathologie et Biologie moléculaire: 21-03-2016
• Psycho-oncologie: 16-05-2016			
• Cancers pédiatriques: 15-03-2016			• Hémopathies malignes: 15-03-2016
• Chirurgie: 19-05-2016			• cancer et éthique: 08 février 2017

D'autres groupes concernant la Recherche en cancérologie , la Chirurgie dentaire et le cancer, Evolution sociale et cancer , Médecine Nucléaire ..... sont en voie d'installation .
L'échéancier ci dessus a été proposé pour les activités du Comité de Pilotage et de Suivi



Dans le même temps, les professionnels de santé du terrain et d'autres institutions n'ont pas cessé d'exprimer leur intérêt à travers de nombreux écrits portant sur des sujets divers et toujours pertinents.
Les résultats d'un certain nombre de groupes ont été validés tels que:
- Le programme national du dépistage du cancer du sein dans 05 zones de préfiguration .
- Le dépistage du cancer du col de l'utérus .
- Le dépistage du cancer colorectal dans 02 zones de préfiguration (Annaba et Bejaia).
La mise en œuvre de ces différents programmes élaborés puis validés donc bénéficiant de l'adhésion des professionnels nécessite une stratégie qui soit aussi bien planifiée et organisée que le plan lui-même.
L'appropriation de ces programmes par les professionnels du terrain devrait permettre une application plus efficace, car ils pourront apporter les ajustements nécessaires, en fonction du contexte et de la spécificité du terrain auxquels ils sont confrontés .

CONSTRUCTION D'UNE EVALUATION SUR UN MODELE LOGIQUE: *BENCHMARKING*

L'évaluation est un processus indissociable de la mise en œuvre du Plan cancer lui-même et en garantit la qualité. Les instruments des "plans cancers" doivent être basés sur une organisation rationnelle et scientifique et ceux qui concernent le suivi et l'évaluation, doivent être neutres , objectifs et basés sur une expertise.

L'évaluation objective et régulière de ces derniers ou des études comparatives de leurs résultats commencent à apparaitre elles montrent unanimement que le rôle des professionnels du terrain représente l'élément central . C'est le respect de ces normes et des procédures y afférentes qui garantissent le succès d'une telle stratégie.

Pour le "Plan National Cancer 2015-2019 ", un groupe d'experts est mis en place pour élaborer les indicateurs de suivi et de performance et finaliser un programme d'ordre décisionnel. Il s'appuie sur des études comparatives des pays ayant une expérience dans le domaine (4); c'est le principe du benchmarking qui peut être défini " comme une démarche de comparaison utilisée essentiellement pour évaluer la performance des processus d'une entreprise, vis-à-vis d'un pair ou d'un concurrent jugé comme référent, dans une logique de quête des "bonnes pratiques" après définition d'une métrique.
Cette étude, particulièrement complète lorsqu'elle s'effectue dans les règles de l'art, permet ainsi de qualifier les processus, d'en préciser les avantages et les faiblesses et d'identifier les voies d'amélioration continue". Le benchmarking comporte 07 étapes qui sont:
- Que doit-on comparer ?
- Quelle est la cible ?
- Quelles mesures ?
- La collecte d'information,
- L'analyse,
- Une démarche active,
- La relance d'un nouveau benchmark.

Nous allons analyser l'exemple de différents pays qui ont tous mis en place des procédures, leur permettant d'évaluer la prise en charge du cancer. Comme on pourra le constater, ces procédures sont différentes les unes des autres ce qui atteste de la complexité d'une telle démarche .

Australie

L'évaluation externe de la qualité des soins et services est une composante importante du programme national de lutte contre le cancer et des stratégies de certains États australiens. Plutôt que de recourir à l'agrément, l'État de Victoria est en train d'implanter un modèle d'excellence clinique (Clinical Excellence in Cancer Care Model) qui regroupe les réseaux d'oncologie, les cliniciens, les usagers et le gouvernement. Ce modèle se caractérise notamment par l'élaboration d'indicateurs de performance, l'audit clinique, l'auto-évaluation des établissements et l'évaluation des réseaux par des pairs.

Canada

Les initiatives d'évaluation externe des services de lutte contre le cancer sont réalisées par des organismes indépendants du gouvernement. L'évaluation des services inclut l'élaboration de normes et d'indicateurs de rendement. De multiples institutions nationales ou provinciales mettent en place des mécanismes pour la gestion de la qualité des soins de même que pour le suivi et la mesure des résultats. Le processus d'évaluation et de désignation des établissements et des équipes interdisciplinaires de lutte contre le cancer a pour objectif de soutenir la mise en œuvre du Plan de lutte contre le cancer. Le processus d'évaluation se fait de façon cyclique (entre trois et cinq ans), il repose d'abord sur une auto-évaluation et comprend des visites par des pairs. Ce processus doit continuer de répondre aux besoins de transformation organisationnelle, il doit pouvoir évoluer afin de contribuer pleinement à l'amélioration de la qualité des services dédiés à la lutte contre le cancer.

Etats-Unis d'Amérique (USA)

Les États-Unis ont une expérience de longue date en matière d'agrément en oncologie grâce aux activités de l'American College of Surgeons (ACS) et de sa filiale, la Commission on Cancer (CoC), qui existe depuis 1922. Les principaux dispositifs d'évaluation externe des services d'oncologie sont des programmes d'agrément gérés par des consortiums d'associations professionnelles, d'établissements et (ou) d'organisations nationales. Le plus ancien est le Commission on Cancer Accreditation Program (CoCAP), un programme d'agrément volontaire géré par la Commission on Cancer (CoC) de l'American College of Surgeons. Établi depuis les années 1930, le CoCAP s'adresse aux cliniques, aux centres hospitaliers et aux réseaux d'établissements qui offrent un programme de soins et services en oncologie.

France

En France, la gestion de la qualité des services de lutte contre le cancer repose sur une collaboration entre l'Institut National du Cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS). Mise en place en 2010, une procédure de reconnaissance des réseaux régionaux de cancérologie, gérée par l'INCa et les agences a été mise en place. Dans ce pays , le dispositif d'autorisation des établissements et la procédure de reconnaissance des réseaux rendent obligatoire la mise en place d'un dispositif d'annonce de la maladie, la tenue de réunions de concertation pluridisciplinaires et la production d'un plan de services personnalisé.

Royaume Uni

Au sein du National Health Service (NHS) le National Cancer Peer Review Programme (NCPRP); soutient l'implantation et l'organisation des réseaux de lutte contre le cancer et le fonctionnement des équipes multidisciplinaires de soins et sert à promouvoir l'adhésion aux normes établies par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

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

On peut dire que le défi de l'élaboration du "Plan National Cancer 2019-5-2019" a été réussi. Son adoption lors du Conseil des Ministres présidé par son Excellence Monsieur le Président de la République a constitué un moment historique dans la lutte contre le cancer et a représenté un puissant stimulant qui nous a permis de partager l'espoir avec les différents intervenants du Système de Santé .

Il s'agit maintenant pour nous tous de répondre aux conditions contraignantes exigées pour une implémentation efficace des objectifs fixés. En effet , les plans de lutte contre le cancer ne s'implantent pas tout seuls, et ne peuvent être laissés aux dispositifs habituels de fonctionnement.
Un certain nombres de démarches s'imposent :
- Mettre en place des instruments de coordination fiables;
- Renforcer et multiplier les échanges sur le terrain et privilégier l'interdisciplinarité
- Elaborer progressivement des indicateurs de résultats et de performances;
- Evaluer de manière continue et objective toutes les actions et apporter les ajustements subséquents.

Il est clair que certaines de ces démarches ne pourront être envisagées que dans la mesure ou tous les professionnels de santé auront été formés dans ce but . C'est la raison pour laquelle , une condition qui nous semble essentielle concerne la poursuite de la réflexion sur la réforme des études médicales et la formation de tous les professionnels impliqués dans la prise en charge du cancer.■

BIBLIOGRAPHIE

1- Plan National Cancer 2015-2019. Octobre 2014

2- Zitouni M. Grangaud JP. Bouzida FC (2016). Le Plan cancer 2015-2019.Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade. Les cahiers du praticien. N°0 .6-9

3- Haward RA. The Calman-Hine report: A personnal retrospective on the UK's first comprehensive policy on cancer services. Lancet Oncol 2006;7(4):336-346

4- L'évaluation externe de l'organisation et de la prestation des soins en oncologie
AETMIS.2010-Vol 6.N°16

Cancer et Génétique

L. Griène (l.griene@gmail.com)
Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire, Université Alger 1
Laboratoire d'Hormonologie, Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

RESUME

Une tumeur maligne est constituée de cellules cancéreuses diverses qui abritent des répertoires différents de mutations génétiques. Ces cellules s'organisent en plusieurs sous-clones qui présentent une hétérogénéité génétique spatiale et temporelle. Ces sous-clones sont caractérisés par des dysfonctionnements de voies de signalisation différentes et multiples, à l'origine de phénomènes de résistance inéluctables aux monothérapies ciblées. Par ailleurs, ces cellules cancéreuses présentent une extrême plasticité qui leur permet de s'adapter aux conditions changeantes de leur microenvironnement (stroma tumoral), avec lequel elles entretiennent des relations réciproques dynamiques.
Mots clés : instabilité génomique ; épigénétique ; hétérogénéité tumorale ; stroma tumoral ; thérapie ciblée.

INTRODUCTION

Qu'est ce qu'une cellule cancéreuse ?
C'est une cellule différenciée qui possède des capacités de prolifération illimitée et une propension à disséminer, suite à l'acquisition de plusieurs propriétés (1)
- indépendance vis à vis des signaux de prolifération (capacité de générer ses propres signaux mitogènes) ;
- insensibilité aux signaux antiprolifératifs ;
- échappement à l'apoptose (perte de sensibilité aux signaux de mort) ;
- prolifération illimitée (immortalisation) ;
- stimulation de l'angiogenèse et la vascularisation ;
- capacité d'invasion et de dissémination ;
- instabilité génomique ;
- induction de phénomènes inflammatoires et promotion de la progression tumorale ;
- échappement à la surveillance immunitaire ;
- reprogrammation du métabolisme énergétique.

La cellule cancéreuse est une cellule qui refuse de mourir et qui ne demande qu'à coloniser les territoires avoisinants et … lointains (visées expansionnistes et … suicidaires !).

CANCER ET GENES

Les propriétés, nouvelles, acquises par la cellule cancéreuse sont en grande partie liées à :
- une surproduction ou à une suractivité des protéines qui favorisent la prolifération cellulaire, en relation avec des mutations activatrices de leurs gènes (mutations gain de fonction);
- un défaut de production ou d'activité des protéines qui freinent le processus de multiplication cellulaire, suite à des mutations inactivatrices de leurs gènes (mutations perte de fonction).

Nous voyons ainsi se dessiner deux grands groupes de gènes selon l'impact de leurs protéines sur la prolifération cellulaire :
les oncogènes, dont les produits protéiques sont des promoteurs de la prolifération cellulaire.
Les oncogènes, découverts dans les années 1960, sont la version mutée et activée de gènes sauvages, appelés proto-oncogènes (2) Aujourd'hui, cette subtilité dans les définitions n'est plus de mise et les proto-oncogènes sont appelés oncogènes !
Des mutations gain de fonction d'un seul allèle de ces oncogènes dans les cellules tumorales sont suffisantes pour provoquer l'activation constitutive de la prolifération cellulaire (caractère dominant).
Une copie d'un oncogène peut être activée par mutation ponctuelle, amplification du nombre de copies, fusion de gènes/oncogènes chimériques, ou surexpression lorsqu'elle est placée sous l'influence d'un puissant activateur (enhancer), suite à un réarrangement chromosomique.
Plusieurs centaines d'oncogènes sont actuellement connus (leur liste exhaustive est consultable sur le site du Sanger Cancer Gene Census (3)
Les gènes suppresseurs de tumeurs (GST) dont les protéines limitent la prolifération cellulaire. La caractérisation de cette catégorie de gènes a beaucoup progressé grâce aux études moléculaires des cancers familiaux et des syndromes de prédisposition aux cancers (4) Ces gènes, pour être inactivés, doivent subir des mutations perte de fonction au niveau de leurs 2 allèles (caractère récessif), par des mécanismes qui peuvent être différents : perte d'un allèle et mutation ponctuelle ou méthylation du promoteur sur l'allèle restant. Cette inactivation, en réduisant ou en supprimant l'inhibition de la prolifération, procure un avantage de croissance à la cellule.

CANCER ET EPIGENETIQUE

Aux mutations génétiques, peuvent s'associer des anomalies épigénétiques pour contribuer au développement du processus tumoral. Les facteurs épigénétiques, qui induisent des variations rapides et réversibles de l'expression des gènes en fonction de l'environnement cellulaire, peuvent être classés en trois catégories:
- Les méthyltransférases (DNMT), qui modifient par méthylation les CpG des régions promotrices des gènes, provoquant ainsi l'inactivation de leur expression (5) ;
- Les facteurs enzymatiques qui modifient les histones chromatiniennes (code histone), provoquant ainsi un remodelage de la chromatine. L'acétylation des histones d'une région chromatinienne par les histones acétyltransférases (HAT) provoque la

réduction de compaction de la chromatine, ou « décondensation », ce qui permet à la machinerie de transcription d'y accéder et de stimuler l'expression des gènes qui y sont contenus. A l'opposé, la désacétylation des histones par les histones-désacétylases (HDAC) d'une région chromatinienne conduit à la condensation de cette région et à l'extinction des gènes qui s'y trouvent (6)

- Les ARN non codants ARNnc (ncRNA)

Près de 90% de l'ADN nucléaire est transcrit en ARNs non codants, qui interviennent essentiellement pour réguler négativement l'expression génique, essentiellement au niveau post-transcriptionnel. Ces ARNnc sont de différents types : microARNs (miARNs), longs ARNs non codants (lncRNAs) ou ARNnc circulaires (circRNAs).

Pour illustrer les relations entre cancer et génétique, nous n'aborderons ici que les microARNs.

Les microARNs sont une nouvelle classe de molécules découvertes depuis une quinzaine d'années chez l'Homme (7) Ce sont de petits ARN non-codants d'une vingtaine de nucléotides dont la fonction est de réguler négativement l'expression des gènes, essentiellement au niveau post-transcriptionnel, jouant le rôle de suppresseurs de tumeurs ou d'oncogènes selon le type et le contexte cellulaires. En s'appariant à la région 3'-non traduite de leurs ARN messagers (ARNm) cibles, ils provoquent la dégradation de ces ARNm ou bloquent leur traduction (Fig. 1).

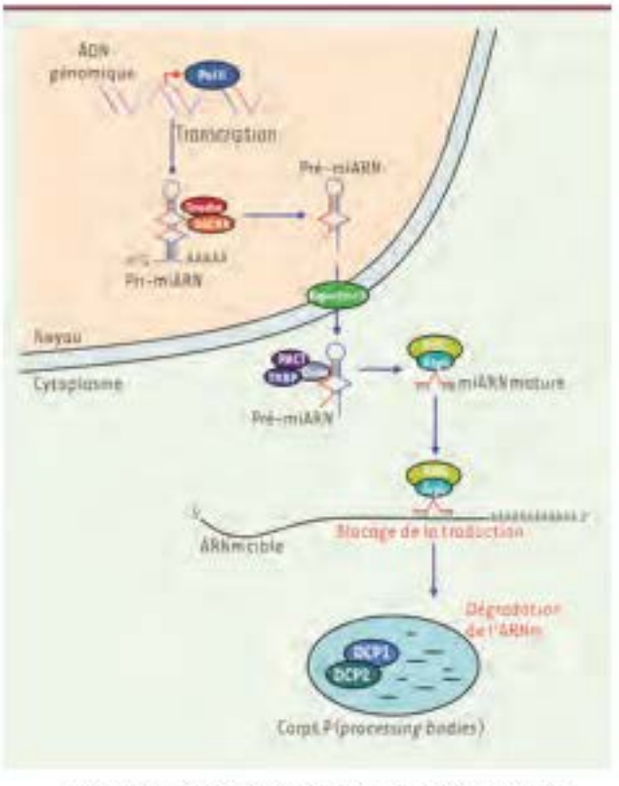


Figure 1. Régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes par les miARN (8).

Un miARN peut réguler l'expression de plusieurs gènes cibles et l'expression d'un gène cible peut être régulée par plusieurs miARNs.

Les microARNs sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques tels que le développement, la croissance cellulaire, la prolifération et la différenciation, mais également pathologiques, tels que les maladies cardiovasculaires ou le cancer (7)

Comme pour les gènes "classiques", la dérégulation de leur expression dans le cancer est liée à des processus d'amplification, d'hyper-méthylation de promoteurs, de délétion, de mutations ponctuelles ou encore de translocations chromosomiques.

Les miARN constituent de très puissants biomarqueurs pour le diagnostic et la classification moléculaire des tumeurs : des signatures microARNs spécifiques ont été mises en évidence dans divers tumeurs humaines. A titre d'exemple, l'expression de 217 microARNs a permis une classification de tumeurs peu différenciées meilleure que celle fondée sur l'expression de 16 000 ARNm. La puissance diagnostique de ces profils d'expression est probablement liée au fait qu'un seul microARN peut réguler l'expression de plusieurs gènes et être ainsi impliqué dans plusieurs voies de signalisation altérées dans le cancer (8)

COMMENT UNE CELLULE DEVIENT CANCEREUSE ?

Vision génétique ou cellulaire de la cancérogenèse :

voie mutationnelle multi-étapes et séquentielle

Modèle ou paradigme du rétinoblastome

Knudson, en étudiant les caractères cliniques et épidémiologiques du rétinoblastome, cancer agressif de l'œil de l'enfant, a développé en 1977 son hypothèse à deux coups (two-hit hypothesis), pour expliquer génétiquement le développement de cette tumeur (9) C'est ainsi qu'est né le modèle ou paradigme du rétinoblastome.

Cliniquement, le rétinoblastome se présente sous deux phénotypes différents :

- Tumeur unilatérale, sporadique, de l'enfant âgé en moyenne de 30 mois ;
- Tumeur bilatérale et/ou multifocale, qui se manifeste très précocement chez le nourrisson âgé en moyenne de 10 mois, dans un contexte d'histoire familiale et de pénétrance incomplète.

Selon cette hypothèse, l'apparition d'un rétinoblastome bilatéral et/ou multifocal à un âge très jeune serait liée à l'existence chez le patient de deux mutations qui inactivent les deux allèles d'un même gène :

- la première mutation, constitutionnelle (retrouvée dans toutes les cellules de l'organisme), inactive un allèle de ce gène, mais reste cliniquement silencieuse ;
- l'apparition au cours des premiers mois de la vie d'une deuxième mutation, somatique, qui ne se produit qu'au niveau des cellules rétiniennes, inactive le deuxième allèle du gène et s'accompagne de la formation d'une tumeur.
- Les mécanismes de ces deux événements mutationnels sont différents :
- Délétion pour la 1ère mutation constitutionnelle, responsable d'une perte d'hétérozygotie (LOH);
- Mutation ponctuelle ou méthylation du promoteur sur le 2ème allèle pour la 2ème mutation.

Le rétinoblastome sporadique est lié, selon l'hypothèse de Knudson, à l'apparition de deux mutations (ponctuelles le plus souvent) somatiques successives qui inactivent les deux allèles d'un même gène.

Les travaux sur le rétinoblastome, qui ont permis ultérieurement le caractérisation du gène RB, gène suppresseur de tumeur, ont montré que les cancers sporadiques et familiaux partagent des mécanismes moléculaires communs.

Généralisation du modèle de Knudson : modèle de Kinzler et Volgenstein (10)

Kinzler et Volgenstein ont généralisé le modèle de Knudson grâce à leurs travaux sur le développement des cancers colo-rectaux : pour qu'une cellule différenciée devienne cancéreuse, elle doit accumuler, sur de longues périodes, des mutations génétiques et épigénétiques aléatoires et séquentielles (une moyenne de 6 à 7 mutations successives sont nécessaires pour transformer une cellule épithéliale en un carcinome invasif). Ces mutations, activatrices pour les unes et inactivatrices pour les autres, procurent à la cellule en cours de transformation un avantage sélectif à chaque étape, suivi de périodes d'expansion clonale, aboutissant à la formation d'une tumeur maligne (10)

L'accumulation de ces altérations génétiques et épigénétiques, d'origine environnementale, héritées ou liées au vieillissement, est favorisée par l'instabilité génomique de la cellule.

L'instabilité génomique

L'instabilité génomique est une caractéristique quasi universelle des cellules cancéreuses.

Cette instabilité est de 2 types :

- Instabilité chromosomique (CIN).

Cette forme d'instabilité est la plus fréquente. Les cellules tumorales présentent des caryotypes anormaux avec des chromosomes délétés, surnuméraires et/ou des réarrangements chromosomiques souvent complexes.

Cette instabilité repose sur des mutations inactivatrices de GST, comme RB et TP53, ou de gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire.

- Instabilité des microsatellites (MIN).

Cette instabilité, retrouvée au niveau de l'ADN de nombreuses tumeurs, se caractérise par un taux élevé d'erreurs de réplication de l'ADN, constituant la troisième grande cause des cancers, à côté des causes environnementales et héréditaires (11)

Les tumeurs présentent soit une instabilité chromosomique, soit une instabilité des microsatellites, mais pas les deux types. Ces évolutions exclusives seraient le résultat d'un processus de sélection et non le fruit du hasard.

Ce phénotype mutateur des cellules tumorales leur assure une extrême plasticité qui leur permet, pour survivre, de s'adapter aux conditions changeantes de leur microenvironnement.

- Le développement des cancers, qui dépend de ces deux mécanismes, se fait par étapes. Les mutations qui se succèdent de manière scholastique, génèrent diverses populations cellulaires, avec des répertoires mutationnels différents, qui leur confèrent un avantage sélectif de croissance.

Vision holistique ou tissulaire de la cancérogenèse - Importance du microenvironnement tumoral

La vision dominante de la cancérogenèse, qui s'appuie uniquement sur les composants génétiques intrinsèques de la cellule, est une conception strictement darwinienne du processus tumoral, conception réductrice, qui n'est pas toujours en phase avec les données expérimentales.

En effet, l'évolution du phénotype cancéreux dépend non seulement des gènes présents dans les cellules cancéreuses, mais également des interactions qu'elles établissent avec leur microenvironnement.

Quelle est la composition du microenvironnement tumoral ?

Une tumeur solide est constituée de cellules cancéreuses et d'un microenvironnement tissulaire non tumoral ou stroma, composé de fibroblastes du tissu conjonctif et la matrice extracellulaire, de vaisseaux sanguins et de cellules inflammatoires et immunitaires, susceptibles d'influencer ou d'être influencés par ces cellules tumorales (Fig. 2).

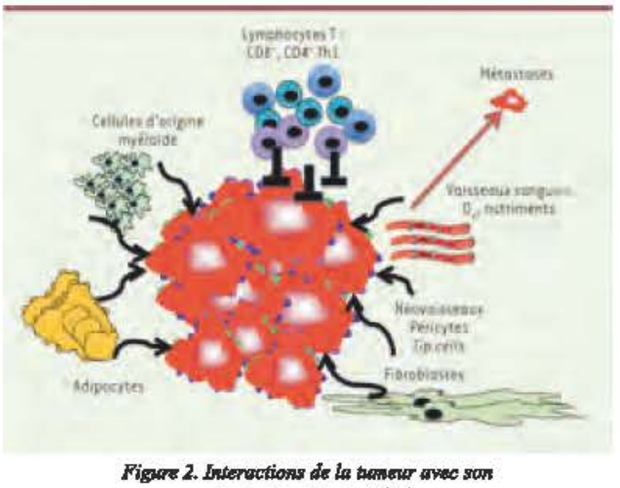


Figure 2. Interactions de la tumeur avec son microenvironnement (12)

La diversité cellulaire de ce microenvironnement tumoral explique sa complexité, accentuée par son extrême variabilité.

Quelle est la nature des interactions cellules cancéreuses-microenvironnement ?

Les cellules stromales interagissent le plus souvent avec les cellules tumorales par contacts physiques directs ou par l'intermédiaire de facteurs sécrétés, dont l'échange d'exosomes, une nouvelle voie de communication paracrine des cellules cancéreuses avec leur microenvironnement tumoral (12).

Les exosomes et l'échange de matériel génétique

Les exosomes sont des microvésicules membranaires dérivées des endosomes, contenant différents constituants cellulaires (ARN messagers, protéines, microARN) et sécrétées dans les fluides biologiques (sérum, plasma, salive, urine, etc.) de façon active par de nombreux types cellulaires.

Les exosomes circulants seront captés et internalisés par voie d'endocytose par les cellules receveuses, où leur contenu moléculaire sera libéré.

C'est ainsi que des microARNs sont échangés entre cellules tumorales et cellules stromales (Fig. 3) :

- des exosomes secrétés par des cellules tumorales régulent l'expression des gènes de cellules proches afin d'induire un micro-environnement favorable à leur prolifération et à leur invasion ;
- des exosomes sécrétés par des fibroblastes du stroma tumoral activés, et capturés par les cellules cancéreuses, provoquent l'activation dans ces dernières, d'une voie de signalisation modifiant leur motilité et promouvant leur capacité métastatique.

Ces microARNs, qui peuvent être identifiés et caractérisés à partir d'exosomes circulants purifiés, pourraient ainsi constituer une nouvelle catégorie de biomarqueurs très utiles en clinique.

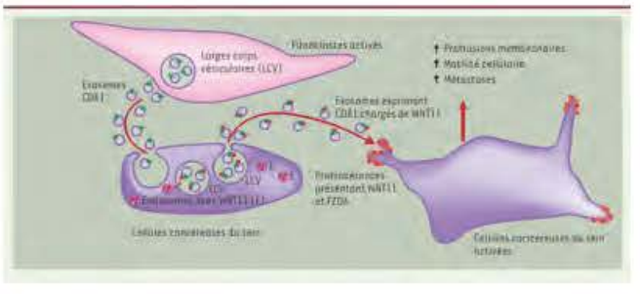


Figure 3. Représentation schématique de l'échange d'exosomes entre des fibroblastes activées et des cellules tumorales mammaires (13).

L'existence des exosomes capables d'interagir avec différents types cellulaires, de circuler de façon systémique et d'induire l'activation de voies de signalisation des cellules receveuses, nous incite à intégrer les interactions cellulaires dans les mécanismes de développement d'un cancer et à concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Quels sont les impacts de ces interactions ?

Selon la vision holistique ou intégrée du développement tumoral, ces interactions cellulaires réciproques :

- influencent le microenvironnement pour le rendre plus permissif au développement tumoral par la promotion de l'angiogenèse et la neutralisation du système immunitaire de surveillance tumorale ;
- favorisent la dissémination métastatique des cellules cancéreuses;
- contribuent au développement de résistances aux thérapeutiques anti-tumorales.

Ces interactions cellulaires multiples sont l'expression d'une véritable sociologie cellulaire dont les codes de communication sont difficiles à décripter, d'autant qu'ils se modifient dans le temps et dans l'espace. (Fig. 2).

Ces deux visions, cellulaire et tissulaire, non exclusives, du développement tumoral doivent être unifiées afin de développer des stratégies thérapeutiques efficaces qui intègrent et ciblent l'ensemble des problématiques du cancer.

HETEROGENEITE GENETIQUE TUMORALE

• Les pathologistes nous ont enseigné depuis longtemps que les tumeurs expriment une hétérogénéité morphologique intra-tumorale, caractérisée par une diversité histologique et une variabilité d'expression de leurs marqueurs moléculaires.

• L'avènement de l'oncogénomique, grâce en particulier au développement des nouvelles techniques de séquençage parallèle en masse ou NGS (Next generation Sequencing), qui a permis la description à l'échelle globale du génome des caractéristiques génétiques et épigénétiques de plusieurs types de cancers, a montré l'existence d'une hétérogénéité génétique intra-tumorale, liée à des altérations génétiques qui s'accumulent diversement dans les cellules tumorales générant ainsi des sous-clones distincts. Cette hétérogénéité est spatiale, avec des combinatoires mutationnelles différentes des cellules tumorales de différentes régions de la tumeur, et temporelle, avec des profils mutationnels du site primitif et des sites secondaires très souvent différents (Fig. 4).

L'utilisation d'algorithmes pour établir les relations phylogéniques entre ces différentes populations cellulaires montre que cette accumulation de mutations n'est pas linéaire au cours de la progression tumorale, avec apparition de nombreux branchements qui correspondent à autant de sous-clones, qui occupent des régions distinctes dans la tumeur et dont l'importance relative évolue au cours du temps, naturellement ou sous l'effet de la thérapeutique. Certains d'entre eux peuvent avoir un avantage compétitif sur les autres, d'autres pas. Ceux qui ont un avantage compétitif peuvent le perdre à l'occasion d'un nouvel évènement.

Certains sous-clones capables de migrer vers un autre tissu pourraient représenter l'essentiel d'une métastase alors qu'ils ne représentent qu'une petite fraction de la tumeur primitive et la capacité d'un sous-clone à s'installer dans un tissu donné pourrait dépendre de l'environnement tissulaire.

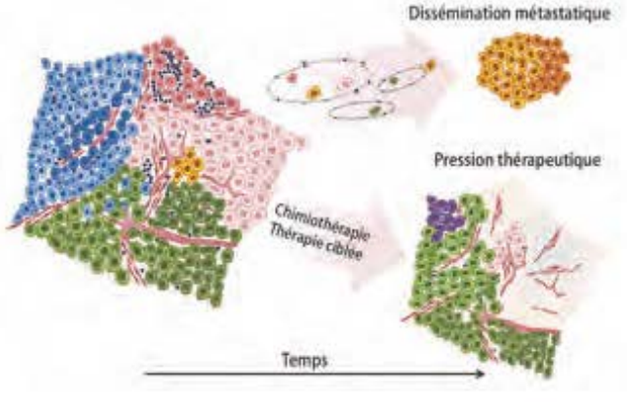


Figure 4. Représentation schématique de l'hétérogénéité spatiale et temporelle dans les cancers.

Au sein de la tumeur primitive (à gauche) peuvent coexister différentes populations clonales et sous-clonales, qui peuvent être intriquées (hétérogénéité mosaïque) ou distinctes (hétérogénéité zonale).

• Le microenvironnement tumoral est, avec la sélection clonale darwinienne, le deuxième élément qui contribue à l'hétérogénéité intra-tumorale, par le biais des fibroblastes associés à la tumeur, de la vascularisation, de la réponse immunitaire et de facteurs comme l'hypoxie.

Ces observations peuvent avoir un impact considérable en termes de diagnostic, de pronostic et de traitement. L'hétérogénéité intra-tumorale est, en elle-même, un facteur pronostique péjoratif.

Une tumeur cancéreuse peut être vue comme un écosystème constitué de plusieurs sous-clones de cellules malignes ayant des profils mutationnels génétiques distincts, avec cependant un tronc commun, et évoluant dans des niches géographiques distinctes.

• Les cellules souches cancéreuses (CSC) constitue le troisième élément qui peut contribuer à cette hétérogénéité intra-tumorale. Les CSC, qui constituent une partie des cellules cancéreuses, partagent des propriétés avec les cellules souches :

- leur capacité de différenciation, qui leur permet de donner naissance à différents types cellulaires, contribuant ainsi à l'hétérogénéité de la tumeur ;
- capacité d'auto-renouvellement, qui assure la tumorigénèse.

HETEROGENEITE TUMORALE ET STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Cibler une altération génétique indépendamment de l'organe concerné

- La thérapie ciblée consiste à administrer au patient une thérapeutique qui cible spécifiquement le défaut moléculaire de la tumeur, identifié sur une biopsie tumorale, avec pour objectif de corriger le dysfonctionnement de la voie de signalisation concernée par ce défaut.
- Un même défaut moléculaire peut être observé dans des tumeurs de différents tissus ou organes. Une même thérapie ciblée peut alors être appliquée à ces différentes tumeurs (sein, poumon …). Des preuves de concept, par des études précliniques, sont cependant nécessaires avant la mise en œuvre d'essais cliniques.
- La thérapie ciblée choisie pour un patient se base habituellement sur l'analyse moléculaire d'une seule biopsie tumorale. Cette thérapie ne sera efficace que sur les sous-populations tumorales sensibles, ce qui se traduira, dans un premier temps, par une réduction de la masse tumorale et de son hétérogénéité par l'éradication des sous-clones sensibles, et un bénéfice clinique certain, de durée variable. Une résistance thérapeutique secondaire va malheureusement et inéluctablement succéder à cette première phase d'efficacité thérapeutique, en raison de la sélection thérapeutique des sous-clones les plus résistants et les plus agressifs.

Cibler plusieurs voies de signalisation - Combinaison de thérapies ciblées (et classiques)

La stratégie de prise en charge thérapeutique de nos patients doit donc évoluer vers une combinaison de thérapies qui doivent cibler tous les sous-clones tumoraux.

Cette attitude passe nécessairement par la caractérisation complète des anomalies génétiques de la tumeur (grâce aux progrès technologiques/NGS), l'identification des voies de signalisation ainsi perturbées et la détermination de biomarqueurs prédictifs de réponse thérapeutique, afin de proposer aux patients une combinaison de thérapies ciblées les mieux adaptées à leur cancer.

Cette démarche de médecine de précision semble vouer à l'échec, au vu du grand nombre de voies de signalisation pouvant être altérées dans une tumeur (Tab 1) et du nombre élevé de thérapies ciblées qu'il faudrait combiner pour éradiquer la tumeur.

Voies de signalisation pouvant être perturbées dans le cancer
1. Voies récepteurs tyrosine kinase (RTK)
2. Voies ras et Rh
3. Voie HIF-1
4. Voie PI3K/AKT/ mTOR
5. Voie TGF-bêta (SMAD)
6. Voie Wnt/APC
7. Voies d'instabilité chromosomique (CIN+)
8. Voies d'apoptose
9. Voie SHH/PTCH/GLI
10. Voie NOTCH

Tableau 1. Voies de signalisation pouvant être perturbées dans le cancer

-Une nouvelle reconfirmation nous est avantageusement fournie par les travaux de l'équipe de Charles Swanton, qui montrent que les différentes sous-populations tumorales des cancers rénaux métastatiques partagent un petit nombre de voies de signalisation altérées (un tronc commun), qu'il convient de cibler de manière prioritaire (14) : il n'est donc pas nécessaire de cibler toutes les voies de signalisation dérégulées pour traiter tous les sous-clones de ces tumeurs rénales.

Cibler les cellules souches cancéreuses

Cette nouvelle stratégie a l'avantage de contourner les difficultés liées à l'hétérogénéité tumorale.
Les thérapies à utiliser pour éradiquer les cellules souches cancéreuses doivent cibler trois voies de signalisation :
- Voie Wnt ;
- Voie Hedgehog ;
- Voie Notch.

Hétérogénéité intra-tumorale et biopsies liquides.

- L'analyse dynamique et fonctionnelle de l'hétérogénéité tumorale est indispensable à la mise en œuvre d'une stratégie thérapeutique performante. Les outils nécessaires à cette analyse sont les cellules tumorales circulantes (CTC) et l'ADN tumoral circulant (ADNtc) qui dérivent de la tumeur primitive ou des métastases. Ces éléments circulants, obtenus par biopsies liquides, d'accès facile, permettent de fournir, en temps réel, des informations concernant les caractéristiques génétiques globales de la tumeur, représentatives de l'ensemble des sous-clones tumoraux, d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse thérapeutique, afin d'orienter plus efficacement la prescription médicale et de réduire la toxicité, dans un contexte de très forte inflation des coûts associés aux nouvelles thérapies (15). Les résultats de l'analyse des CTC et de l'ADNtc permettent également d'anticiper la sélection de clones résistants et d'élaborer des stratégies permettant l'élimination des sous-clones réfractaires, pour stabiliser l'évolution d'une tumeur sans l'éliminer nécessairement.

INTERACTIONS CELLULES TUMORALES MICROENVIRONNEMENT ET STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Traiter un cancer en ciblant son microenvironnement

Depuis quelques années, en raison de son impact sur le développement tumoral, le microenvironnement tumoral est pris en considération dans le traitement des cancers.

Cibler la néo-angiogenèse

L'angiogenèse est un facteur important de développement tumoral. Sa neutralisation est un des objectifs thérapeutiques des cancers.
- Un des facteurs proangiogéniques important lors de la progression tumorale est le vascular endothelial growth factor (VEGF). Sa sécrétion par les cellules tumorales conduit à la formation de nouveau vaisseaux sanguins véhiculant l'oxygène et les nutriments qui favorisent la croissance tumorale.
Les thérapies anti-angiogéniques dirigées contre le VEGF ou son récepteur, le VEGF-R, sont utilisées depuis plusieurs années avec des résultats probants dans le traitement de très nombreux cancers.

Cibler les checkpoints immunitaires (16).

- L'évasion tumorale et la résistance à l'immunosurveillance sont, depuis peu, intégrées parmi les caractéristiques principales des cellules cancéreuses. Ces événements sont sous le contrôle des cellules immunitaires du microenvironnement tumoral.
- L'activation des lymphocytes T par l'interaction TCR-peptide-MCH (1er signal) est régulée positivement par des co-stimulateurs (2ème signal) et inhibée par des co-inhibiteurs, parmi lesquels CTLA-4 et PD-1, qui constituent des points de contrôle de la réponse immunitaire et des cibles thérapeutiques.
- Les cellules cancéreuses, sous l'action en particulier de l'interféron γ produit par les lymphocytes T infiltrés dans la tumeur (TIL), synthétisent une protéine membranaire, PD-L1, ligand de PD-1, protéine membranaire exprimée par les lymphocytes T activés. L'interaction PD-1/PD-L1 provoque l'inactivation du système immunitaire et l'échappement des cellules cancéreuses à la surveillance immunitaire.
- Les anticorps anti-points de contrôle immunitaires, qui ciblent CTLA4, PD1, ou PD-L1, provoquent la réactivation du système immunitaire adaptatif et augmentent l'infiltrat T, TCD8+ en particulier, ce qui augmente l'immunité anti-tumorale. Ces thérapies ciblées, qui se sont avérées des armes thérapeutiques extrêmement performantes dans le traitement de très nombreux cancers, vont devenir incontournables.

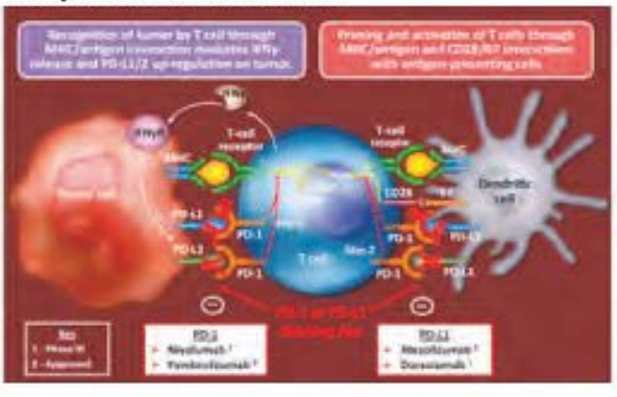


Figure 3. Réactivation du système immunitaire par des anticorps anti-checkpoints (16)

Cibler les anomalies épigénétiques - Thérapies épigénétiques

Contrairement aux causes génétiques du cancer qui affectent la séquence de l'ADN (de manière irréversible), les anomalies d'expression génique provoquées par les facteurs épigénétiques sont réversibles, ouvrant ainsi des perspectives prometteuses de thérapies épigénétiques :

Inhibiteurs des ADN méthyltransférases (DNMT)

Des molécules inhibitrices des méthyltransférases de l'ADN (DNMT), comme la 5-azacytidine, la 5-aza-2'-désoxycytidine et leurs analogues, sont utilisées dans le traitement de différents types de leucémies (17)

Inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC)

Des inhibiteurs d'HDAC, qui appartiennent à plusieurs classes thérapeutiques (acides gras à courte chaîne, comme le butyrate, acides hydroxamiques, comme la trichostatine A (TSA) et tétrapeptides cycliques, comme la trapoxine), sont utilisés dans le traitement des leucémies promyélocytaires aiguës résistantes au traitement par l'acide rétinoïque (18)

ARN anti-sens et ARN interférence (siRNA)

La lutte contre la surexpression de protéines oncogéniques, par le biais d'ARNs anti-sens, ou d'ARNs interférents, qui inhibent la transcription ou la traduction des ARNm tumoraux ou qui provoquent leur dégradation, constitue un domaine de recherche extrêmement prometteur (19)

Les armes thérapeutiques de lutte contre le cancer sont nombreuses et variées. La pertinence est d'inventer des associations pour obtenir une efficacité globale optimale. Des approches combinées, ciblant de concert les cellules tumorales et leur microenvironnement, devraient se développer à l'avenir pour entraîner un bénéfice clinique important.

Trois freins s'opposent ou retardent la généralisation de cette démarche thérapeutique :
• La preuve de concept, qui nécessite pour sa validation des tests précliniques, suivis s'ils sont positifs, d'essais cliniques ;
• La toxicité globale, qui doit être acceptable ;
• Les coûts, qui doivent être supportables.

CONCLUSION

Longtemps considéré comme une maladie exclusivement génétique et cellulaire, le cancer est aujourd'hui appréhendé comme une maladie de système, dont l'issue dépend en grande partie de l'hétérogénéité tumorale et des interactions de la tumeur avec l'hôte, en particulier au sein du microenvironnement tumoral. Ces interactions dynamiques et réciproques conduisent souvent au développement de l'angiogenèse tumorale et à la neutralisation du système immunitaire de surveillance, ce qui se traduit par une amplification de la croissance tumorale. La maîtrise de cette évolution dynamique, en s'appuyant sur des biomarqueurs pronostiques et prédictifs pertinents, nécessite l'identification des cibles thérapeutiques aux différents stades de la maladie cancéreuse.

La pathologie cancéreuse peut alors être considérée comme une affection chronique évolutive, qui nécessite l'adaptation dynamique de la stratégie thérapeutique aux changements moléculaires observés au niveau des cellules tumorales et de leur microenvironnement. ■

REFERENCES

1- Hanahan D. & Weinberg RA (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144, 646–674

2- Bishop JM (1983). Cellular oncogenes and retroviruses. Ann Rev Biochem 52, 301-354

3- Cancer Gene Census. http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Centus

4- Cavenee WK, Dryla TP, Philips RA et al. (1983). Expression of recessive alleles by chromosomal mechanism in retinoblastoma. Nature 305, 779-784

5- Deltour S, Chopin V, Leprince D (2005). Modifications épigénétiques et cancer. Médecine/Science 21, 4

6- Jenuwein T, Allis CD. (2001). Translating the histone code. Science 293, 1074-80.

7- Mattick JS, Makunin IV (2006). Non-coding RNA. Hum Mol Genet 15, R17–R29

8- Baulande S, Criqui A, Duthieuw M (2014). Les microARN circulants, une nouvelle classe de biomarqueurs pour la médecine. Médecine/sciences 30, 289-96

9- Knudson AG (2001). two genetic hits (more or less) to cancer. Nat. Rev. Cancer 1, 157-162

10- Kinzler KW & Volgenstein B (1996). Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 87, 159-170

11- Tomasetti C, Li L, Vogelstein B (2017). Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. Science 355 ; 6331 ; 1330-1334.

12- Fridman WH, Sautès-Fridman C (2014). Le microenvironnement tumoral : Matrice nourricière, champ de bataille et cible thérapeutique des cancers. Médecine/sciences 30, 359-65

13- Fellouse FA (2014). Les exosomes des cellules stromales, bras armé de l'activation autocrine des cellules cancéreuses. Médecine/Sciences 30, 405-407

14- Gerlinger M et al. (2012). Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. N. Engl. J. Med. 366, 883–892

15- Pantel K. & Alix-Panabières C. (2013). Real-time liquid biopsy in cancer patients: Fact or fiction ? Cancer Res. 73, 6384–6388

16- Tsao AS et al. (2016). Scientific Advances in Lung Cancer 2015, Journal of Thoracic Oncology 11, 5, 613–638

17- Santini V, Kantarjian HM & Issa JP. (2001). Changes in DNA Methylation in Neoplasia: Pathophysiology and Therapeutic Implications. Ann. Intern. Med. 134, 573–586

18- Lemal R, Ravinet, A, Moluçon-Chabrot C, Bay JO & Guièze R (2011). Histone deacetylase inhibitors in the treatment of hematological malignancies. Bull. Cancer 867–878

19- Schiffelers RM, Ansari A, Xu J, Zhou Q, Tang Q, Storm G, Molema G, Lu PY, Scaria PV, Woodle MC. (2004). Cancer siRNA therapy by tumor selective delivery with ligand-targeted sterically stabilized nanoparticle. Nucleic Acids research. 32(19):e149.

Prise en charge thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules en 2017

M. Gamaz Bensaou (m_gamaz@yahoo.fr)
R. Chorfi Chabou - K. Bouzid
Service d'oncologie Médicale - Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

INTRODUCTION

En Algérie, le cancer bronchique est le premier cancer en termes d'incidence [1] et de mortalité chez l'homme, et il est en dixième position chez la femme.
Que ce soit dans le monde [2] ou en Algérie (CPMC), plus de 50 % des patients sont diagnostiqués à des stades localement avancés ou métastatiques.
L'OMS divise les cancers bronchiques en deux types majeurs sur des critères pronostiques et thérapeutiques, le cancer bronchique non à petites cellules CBNPC et le cancer bronchique à petites cellules CBPC [3].
Le CBNPC représente plus de 80 % de tous les cancers bronchiques avec deux grands types histologiques :
- Les carcinomes non épidermoïdes regroupant les adénocarcinomes, les carcinomes à grandes cellules et les CBNPC NOS. A noter que les adénocarcinomes sont largement les plus fréquents.
- Les carcinomes épidermoïdes.

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique doit être prise au cours de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) qui réunit le chirurgien thoracique, l'oncologue médical, le pathologiste, le pneumologue, le radiologue et le radiothérapeute.
Elle repose essentiellement sur les paramètres suivants :
- Le type histologique avec les drivers moléculaires,
- Le stade (classification TNM 2016, annexe 1)
- Le performance status (PS) et l'existence de comorbidités,
- L'âge.
La prise en charge thérapeutique se fera selon l'extension de la maladie, et pour se faire on distingue :

les stades localisés opérables	
Stade IA1 = T1a N0 Stade IA2 = T1b N0 Stade IA3 = T1c N0	Stade IB = T2a N0
Stade IIA = t2b N0 Stade IIB = T1a,b,c N1 et T2a,bN1 et T3N0	Stade IIIA = T1 T2 N2, T3N1
Stade IIIA	T1 T2 N2, T3 N1
les stades localement avancés	
Stade IIIA	T1a,b,c N2 T2a,b N2 T3N1, T4 N0 N1
Stade IIIB	T1a,b,c N3, T2a,b N3 T3N2, T4N2
Stade IIIC	T3 T4 N3
les stades métastatiques	
Stade IV	M1a, M1b , M1c

STADES LOCALISES OPERABLES

La chirurgie qui est le seul traitement curateur du cancer bronchique, est le traitement de choix des cancers localisés.
Mais, la majorité des patients ayant subi une résection carcinologique curatrice présentent fréquemment une récidive locale ou surtout générale de leur maladie, d'ou l'intérêt d'un traitement postopératoire adjuvant par chimiothérapie, qui a pour but de diminuer ces récidives et donc augmenter la survie sans progression (SSP). Plusieurs essais randomisés ont démontré, que la chimiothérapie améliore la survie de façon significative d'où l'intérêt de réaliser une chimiothérapie postopératoire appelée chimiothérapie adjuvante. Le gain de survie varie de 4 à 15 %, et il concerne essentiellement les stades qui s'accompagnent d'une extension ganglionnaire (stade II et IIIA).
L'étude IALT [4] (1867 patients, 59 ans d'âge moyen, de stade I – III) a montré un bénéfice de survie à 5 ans de 4,1 % lorsque les patients étaient traités en postopératoire par une chimiothérapie comportant du cisplatine.
Deux essais présentés à l'ASCO en 2004 et un à l'ASCO 2005 ont confirmé ce gain de survie apporté par la chimiothérapie péri-opératoire.
L'essai NCIC JBR.10 [5] a inclus les stades IB-II et a comparé la chirurgie seule à une chimiothérapie adjuvante comportant cisplatine et vinorelbine. Le gain de survie à 5 ans était de 15 % dans le bras chimiothérapie.
L'essai CALGB 9633 [6] a porté seulement sur les stades IB et a démontré qu'une chimiothérapie adjuvante comportant Carboplatine et paclitaxel permettait un gain de survie de 12 % à 4 ans.
L'essai ANITA [7] a comparé chez 840 malades (chirurgie à chirurgie et traitement adjuvant par cisplatine et vinorelbine). La médiane de survie passait de 43,8 à 65,8 mois (p=0,013).
Tous ces résultats montrent qu'il est incontestable que la chimiothérapie post-opératoire a amélioré la survie dans les stades II et IIIA, des patients de moins de 75 ans [9].
En ce qui concerne les stades plus précoces, aucun bénéfice n'est démontré dans les petites tumeurs de stade IA.
Pour les stades IB, la chimiothérapie reste controversée avec un intérêt probable dans les tumeurs classées IB avec des tumeurs de plus de 4 cm.
La chimiothérapie adjuvante consiste :
- En une bithérapie à base de platine + une drogue de 3eme génération: gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, pemetrexed (si carcinome non épidermoïde) ou étoposide.
- En cas de contre indication au cisplatine, on peut utiliser un protocole associant carboplatine et paclitaxel.
Le nombre de cures est de 4, et cette chimiothérapie doit débuter dans un délai n'excédant pas 8 semaines après le geste chirurgical [3].

STADES LOCALEMENT AVANCES

La stratégie thérapeutique des CBNPC localement évolués non opérables a deux objectifs principaux :
- obtenir le contrôle local de la maladie, ce qui est réalisable par la radiothérapie.
- prévenir l'évolution métastatique de manière efficace et précoce, ce qui est fait avec la chimiothérapie.

Les différents essais [10,11,12,13] ont montré que l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie était supérieure à la radiothérapie seule et que la chimio radiothérapie concomitante est supérieure à la radio chimiothérapie séquentielle.
Les toxicités limitantes de ces stratégies, étant :
- La toxicité œsophagienne
- La toxicité pulmonaire

La récidive locale après radio-chimiothérapie reste une cause majeure d'échec thérapeutique avec des taux de contrôle local très inferieurs à 50 %. Il semble donc nécessaire de délivrer une dose plus importante afin de limiter ce risque, tout en tenant compte de la toxicité de l'irradiation.
La radiothérapie de conformation associée à la dosimétrie tridimensionnelle permet un ciblage plus précis du tissu tumoral et une meilleure protection des tissus sains, ce qui permet d'augmenter les doses d'irradiation jusqu'à des doses comprises entre 66 à 70 Gy.
L'intégration des données de la TEP lors de la délimitation des volumes tumoraux permet une meilleure définition de la tumeur primitive et des adénopathies médiastinales tumorales.
La technique d'asservissement respiratoire permet de cibler l'irradiation à un temps précis et constant du cycle respiratoire. Cette technique pourrait permettre d'augmenter les doses, tout en diminuant les risques de complications.
Ces deux dernières techniques ne sont pas encore disponibles dans notre pays.
Le standard thérapeutique pour les stades III inopérables est une radio-chimiothérapie concomitante avec une chimiothérapie à dose cytotoxique.
La chimio-radiothérapie séquentielle garde des indications chez les sujets âgés, PS =2 ou volume tumoral important.

STADES METASTATIQUES

Les stratégies thérapeutiques ont considérablement changé au cours de ces dernières années avec notamment une augmentation de la place de la chimiothérapie et des thérapies ciblées dans le traitement des Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules.
Les années 1980 - 1990 ont vu l'introduction du cisplatine dans le traitement des CBNPC ce qui a constitue un véritable tournant significatif dans l'efficacité de la chimiothérapie et qui a complètement changé l'approche thérapeutique des CBNPC.
Les années 1990 – 2000 ont vu l'émergence de plusieurs cytostatiques actifs (drogues de 3ème génération), appartenant à de nouvelles classes thérapeutiques et l'essor concomitant de la recherche clinique qui en résulte a permis d'individualiser des associations plus actives et/ou mieux tolérées [14].
Les années 2000 – 2009 ont étés très riches avec :
- L'apparition d'un nouveau concept : la maintenance
- Les thérapies spécifiques selon le type histologique
- Et enfin les thérapies ciblées.

On n'arrête pas le progrès, et les années 2009 à nos jours ont vu apparaître :
- Les drivers moléculaires qui vont guider la prescription des différentes nouvelles thérapies essentiellement les inhibiteurs des tyrosines kinases ITK.
- L'immunothérapie.

L'objectif des traitements en situation métastasique est l'amélioration de la survie sans progression et le choix de la première ligne de traitement est importante pour optimiser la prise en charge par les différentes lignes thérapeutiques dans le but d'améliorer la survie de ces patients tout en conservant une qualité de vie optimale.
La prise en charge thérapeutique des stades métastatiques qui repose sur la chimiothérapie et les thérapies ciblées, dépendra de deux facteurs, le type histologique et l'existence de drivers moléculaires.

Traitement de première ligne

Chimiothérapie classique

Le développement des drogues dans les années 1990, dites de 3ème génération (vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel et pemetrexed) ont aboutit à des standards thérapeutiques chez les patients en bon état général. Les patients recevaient 4 à 6 cycles d'une bithérapie associant un sel de platine et une drogue de 3eme génération [15,16,17,18,19] avec une survie à 1 an aux environ de 35 %.
L'analyse et la comparaison des différentes études de phase III ont montre une efficacité comparable des bithérapies testées en termes de réponse ou de survie.
Ces différents protocoles de chimiothérapie permettent l'augmentation de la durée de vie, l'augmentation de la qualité de vie.
Avec l'arrivée des premières thérapies ciblées, en l'occurrence les ITK, les premiers résultats de ces études, avaient montré de meilleures réponses de ces thérapies chez les femmes, les non ou peu fumeurs, les adénocarcinomes et les asiatiques.
Le pemetrexed a obtenu une AMM en 2004, chez les patients porteurs d'un VBNPC après échec à une 1ere ligne de traitement, et en 2008, Un essai phase III est réalisée en première ligne du CBNPC [19], comparant l'association cisplatine et pemetrexed á l'une des associations standard dans le CBNPC: cisplatine + gemcitabine pour une durée maximale de 6 cycles en première ligne de traitement.
Il n'est pas montré de différence significative dans la population générale entre les deux bras concernant l'efficacité des traitements, notamment le taux et la durée des réponses, les durées médianes de survie sans progression et de survie globale.
Mais, les résultats des sous-groupes ont montré que l'association pemetrexed-cisplatine est significativement plus active en termes de survie globale dans les tumeurs non à prédominance épidermoïde (adénocarcinome, carcinome a grandes cellules, CBNPC SAI), et que l'association gemcitabine-cisplatine était plus efficace dans les carcinomes épidermoïdes.
Dans les CBNPC avancés, une bithérapie à base de platine reste le standard de prise en charge en première ligne de traitement, et l'association du pemetrexed et du cisplatine s'ajoute aux autres associations possibles mais particulièrement dans les tumeurs non à prédominance épidermoïde.
Cette nouvelle indication ouvre la voie à la personnalisation du traitement fondée sur l'histologie, qui permet une optimisation de l'efficacité, notamment chez les patients atteints de CBNPC non à prédominance épidermoïde.
Sur la base de ces données, le choix du traitement en première ligne sera basé :
- Sur le type histologique
- Et sur les différences de profils de toxicité entre les schémas thérapeutiques en tenant compte des comorbidités.

Les associations validées sont :
- Dans les carcinomes épidermoïdes = platine + gemcitabine [19, 20] ou vinorelbine ou taxanes,
- Dans les carcinomes non épidermoïdes = platine + pemetrexed avec ou sans bevacizumab [19, 21].

Les thérapies ciblées

Les progrès de l'anatomopathologie et de la biologie moléculaire ont permis l'identification de cibles thérapeutiques entrainant le développement de thérapies dites ciblées, dont plusieurs ont leur indication dans les CBNPC :
- les anti-angiogenique = bevacizumab
- les inhibiteurs de tyrosine kinase : anti-EGFR = erlotinib, gefitinib, afatinib

anti-ALK, anti-ROS1 = Crizotinib

Le bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF, est le premier anti-angiogénique à obtenir l'AMM (2006) pour le traitement de première ligne des CBNPC non épidermoïdes stade IV en association à une chimiothérapie basée sur le platine.

Cette AMM repose sur deux études de phase III évaluant le bevacizumab, anticorps monoclonal dirige contre le VEGF-A, l'une américaine ECOG 4599 [21], et l'autre européenne AVAIL [22].

Ces deux études, ont montré que l'association du bevacizumab à la chimiothérapie a permis d'améliorer de façon significative la survie globale, la survie sans progression et les taux de réponse.

Mais il est recommandé d'exclure d'un traitement par bevacizumab les patients présentant des tumeurs épidermoïdes et envahissant manifestement les gros vaisseaux (veine cave supérieure, artères pulmonaires) et les lésions excavées, car risque accru d'hémoptysie.

Le gefitinib, un ITK oral, a obtenu son AMM en première ligne de traitement en 2009, suite au résultats de l'essai de phase III IPASS [23, 24] qui a montré une amélioration de la SSP, du taux de réponse, tout en gardant une bonne qualité de vie sans effets secondaires majeurs, chez les patients porteurs de CBNPC de type non épidermoïde avec EGFR porteurs de mutations activatrice (Del 19, mutation L858R).

L'erlotinib a obtenu son AMM en première ligne de traitement en 2011, sur la base d'un essai de phase III « l'essai EURTAC », qui a montre l'amélioration de la SSP, chez les patients porteurs de CBNPC non épidermoïde avec EGFR mutés, au stade métastatique.

Crizotinib L'essai profil 1014, présenté a l'ASCO 2014, confirme l'amélioration de tout les paramètres a savoir la SSP, le taux de réponse et la survie globale, chez les patients avec une tumeur présentant une translocation EML4-ALK, recevant en première ligne de traitement du crizotinib [25].

L'afatinib est un autre ITK, qui a démontré son efficacité en première ligne de traitement dans les CBNPC porteurs de mutation activatrice de l'EGFR, et a obtenu une AMM en 2013.

L'immunothérapie

Le pembrolizumab, un anti-PD-1 est la première immunothérapie à obtenir une AMM en première ligne de traitement des CBNPC des lors que ces tumeurs expriment le PD-L1 supérieure ou égale à 50 %.

Traitement de deuxième ligne

Le traitement de première ligne permet d'obtenir une réponse dans 25 à 30 % des cas et une stabilisation dans 20 a 30 % des cas. Dans la grande majorité des cas, soit d'emblée soit dans un second temps après un délai plus ou moins long, la plupart des patients progresseront. Il est donc recommandé, si l'état général est bon (PS 0 ou 1), d'envisager une deuxième ligne de traitement.

Le choix de cette deuxième ligne doit prendre en compte l'efficacité et la tolérance de cette deuxième ligne.

Actuellement, 3 molécules ont une AMM en deuxième ligne de traitement du CBNPC métastatique sur la base d'études de phase III randomisées, deux cytotoxiques, le docetaxel et le pemetrexed.

L'intérêt du **docetaxel** en deuxième ligne de traitement du CBNPC a été démontré dans 2 études randomisées de phase III [26, 27].

Le docetaxel en monothérapie a montré sa supériorité par rapport aux meilleurs soins palliatifs utilisés seuls chez des patients en rechute après un traitement de première ligne. Une augmentation significative de la médiane de survie (7,5 contre 4,6 mois) et du taux de survie à 1 an (37 % contre 12 %) a été observée chez les patients traites par le docetaxel à 75 mg/m2 administrée toutes les 3 semaines par rapport aux seuls soins palliatifs.

Plus récemment, le **pemetrexed** 500 mg/m2 a montré une efficacité clinique équivalente à celle du docetaxel, avec un meilleur profil de tolérance, dans une large étude de phase III en deuxième ligne de traitement du CNMPC métastatique [28]. Les profils de toxicité différaient entre les deux molécules : on a observé chez les patients traites par pemetrexed (avec supplémentassions vitaminique) une prolongation significative de la durée médiane de survie, sans toxicité de grade 3/4 (7,5 contre 2,3 mois avec le docetaxel) et une incidence plus faible des neutropénies fébriles [29].

L'**osimertinib** est un anti EGFR de 3eme génération qui est indiqué en deuxième ligne de traitement après progression sous TKI de 1ere et 2eme génération et chez lesquelles on retrouve la mutation de résistance T790M.

Le **crizotinib**, un ITK anti-ALK, a obtenu son AMM par la FDA en 2011, en deuxième ligne de traitement, par une procédure accélérée sur la base d'un essai de phase II « PROFIL 1007 » qui a montré un taux de réponse > 80 % chez des patients avec une tumeur présentant une translocation EML4-ALK, en évolution après une première ligne de traitement.

Deux anti ALK de 2eme génération l'**alectinib** et le **ceritinib** sont actuellement indiqués en deuxième ligne de traitement chez les patients porteurs de carcinome non épidermoïde avec une translocation ALK ayant progressés sous crizotinib.

Au total, les patients peuvent recevoir une monothérapie en deuxième ligne de traitement soit du docetaxel, ou du pemetrexed (Cancer non épidermoïde), ou du crizotinib chez les patients avec tumeurs ALK + n'ayant pas reçu crizotinib en 1ere ligne.

Le **pembrolizumab**, le **nivolumab** et l'**atezolizumab** font partie de la nouvelle classe thérapeutique des cancer bronchiques, « l'immunothérapie ».

Ces trois thérapies ont une AMM en deuxième ligne de traitement en première intention avant la chimiothérapie.

Les études qui ont permis leurs enregistrements les ont comparées au traitement standard de deuxième ligne le docetaxel, et ont toutes montré une amélioration de la SSP.

Ces trois drogues sont indiquées dans tous les CBNPC, qu'ils soient épidermoïdes ou non épidermoïdes.

Traitement de maintenance

La maintenance thérapeutique se définit comme la poursuite d'un traitement après l'obtention d'une réponse ou d'une stabilisation a une chimiothérapie de 1ere ligne, et c'est un traitement qui sera poursuivi jusqu'à progression de la maladie [36, 37, 38], ou toxicité majeure.

On distingue deux types de maintenance :

- la maintenance de continuation qui consiste à maintenir l'une des drogues associée au cisplatine dans le schéma de 1ere ligne, ou maintenir la thérapie ciblée associe à la chimiothérapie en général le bevacizumab.
- Switch maintenance, qui consiste à introduire à la fin de la chimiothérapie, un traitement différent et le plus souvent qui est validé en 2eme ligne à savoir le docetaxel, le pemetrexed, l'erlotinib.

L'objectif d'un traitement de maintenance est de chroniciser cette maladie en augmentant la survie sans progression et en maintenant une bonne qualité de vie.

La méta-analyse de Soon et al [31] est un argument en faveur d'un traitement de maintenance. Dans cette méta-analyse, le bénéfice de la poursuite d'une modalité thérapeutique s'exerce surtout en termes de Survie Sans Progression SSP.

Elle est indiquée chez les patients qui sont en maladie stable ou en réponse après une première ligne de traitement.

Les drogues validées en maintenance :

• Pour les carcinomes non épidermoïdes :

- Continuation: Bevacizumab [40, 42, 43] Pemetrexed [35], bevacizumab + pemetrexed [36], gemcitabine [37, 38]
- Switch maintenance : Pemetrexed [43].

• Pour les carcinomes épidermoïdes :

- Switch maintenance : Docetaxel [44].
- Continuation : Gemcitabine [37, 38, 39].

Par ailleurs, il est établi, que pour les thérapies ciblées, à savoir les ITK, les anti-angiogéniques, seront maintenus jusqu'à progression ou toxicités majeures.

CONCLUSION

L'amélioration des connaissances des bases physiopathologiques des cancers ont permis de développer de nouvelles thérapies qui ont grandement amélioré la survie des patients porteurs de CBNPC. ■

Annexe 1

Classification TNM Cancer bronchique, 8e edition		
T1	T1 ≤ 3 cm, sans envahissement de la bronche souche, entourée de poumon ou de plèvre viscérale.	
	T1a	T ≤ 1 cm
	T1b	T > 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	T > 2 cm et ≤ 3 cm
T2	T3 < 2 cm et≤ 5 cm ou tumeur ayant une des caractéristiques suivantes : - T de la bronche souche sans atteinte de la carène, - ou atteinte de la plèvre viscérale, - ou atélectasie ou pneumopathie obstructive étendue à la région hilaire ou a tout le poumon.	
	T2a	T > 3 cm et ≤ 4 cm
	T2b	T > 4 cm et ≤ 5 cm
T3	Tumeur > 5 et ≤ 7 cm et cm ou envahissant la paroi thoracique, le nerf phrénique, ou le péricarde pariétal, ou nodule distinct dans le même lobe	
T4	Tumeur > 7 cm Ou atteinte du diaphragme, du médiastin, du cœur, les gros vaisseaux, le cœur, l'œsophage, la trachée, le nerf récurent, le corps vertébral, ou nodule dans un lobe homolatéral.	
N0	Absence d'envahissement	
N1	Envahissement hilaire ou péri bronchique	
N2	Envahissement médiastinal homolatéral ou sous carenaire	
N3	Envahissement médiastinal controlatéral ou sus-claviculaire	
M0	Absence de métastase.	
M1a	Nodule tumoral dans poumon controlatéral, Tumeur avec nodules pleuraux ou péricardiques, Pleurésie néoplasique, Péricardite néoplasique.	
M1b	Métastase unique extra thoracique dans un seul organe.	
M1 c	Multiple métastases extra-thoracique dans un ou plusieurs organes.	

Classification par stade							
	N0	N1	N2	N3	M1a tout N	M1b tout N	M1c tout N
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

BIBLIOGRAPHIE

1- Registre des tumeurs d'Alger, année 2014, Institut National de Sante Publique.

2- Fry WA, et al. Cancer. 1996 ;77 :1 949-1995.

3- NCCN Clinical Practice in Oncology Guidelines, Non-Small Cell Lung Cancer, version 3.2014, version 2.2015.

4- ARRIAGADA R, BERGMAN B, DUNANT A, LE CHEVALIER T, PIGNON JP, VANSTEENKISTE J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N. Engl J Med 2004; 350:351-60.

5- WINTON T, LIVINGSTON R, JOHNSON D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 352:2589-97

6- STRAUSS GM, HERNDON JE 2nd, MADDAUS MA et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer. CALGB 9633 with the cancer and leukemia group B. radiation therapy oncology group and north central cancer treatment group study groups. J Clin Oncol 200;:26:5043-51

7- Douillard JY, ROSELL R, DE LENA M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer Adjuvant Navelbine International Trial list Association ANITA): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006; 7: 719-27

8- KATO H, ICHINOSE Y and al. Japon Lung Cancer Research Group on Post-surgical adjuvant chemotherapy: A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med 2004; 350: 1713-21.

9- B MILLERON, A LAVOL2, V GOUNANT. Amélioration du pronostic des cancers bronchiques non à petites cellules : mythe ou réalité ? Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 8S137-8S142.

10- DILLMAN RO, SEAGREN SL, PROPERT KJ et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1990 ;323 :940-945.

11- LE CHEVALIER T, ARRIAGADA R, QUOIX E, RUFFIE P, MARTIN M, DOUILLARD JY, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small-cell lung carcinoma. Lung Cancer 1994; 10 suppl 1: S239-44.

12- DILLMAN RO, SEAGREN SL, HERNDON J et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer : five-year follow up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. J Clin Oncol 1993 ;12 :329.

13- DILLMAN R, HERNDON J, SEAGREN S, WEATON W, GREEN M. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven year follow up of cancer and leukaemia group B. CALGB 8433 trial / Natl Cancer Inst. 1996, 88: 1210-5.

14- M PEROL. Revue des essais de phase III à base de sels de platine. Oncologie thoracique : synthèse des connaissances et perspectives. Luc Thiberville ; GOLF-SPLF.

15- AZZOLI CG, Baker S, Temin S et al. ASCO Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:6251-6266.

16- SOUQUET PJ, CHAUVIN F, BOISSEL JP ET AL. Polychemotherapy in advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: a meta-analysis. Lancet; 342: 19-21, 1993.

17- Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2008;26:4617-4625.

18- Fossella F, Pereira JR, von Pawel J et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003;21:3016-3024.

19- SCAGLIOTTI G, PARIKH P, PAWEL J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patient with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:3543-51.

20- Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first, second and third line. Cuur Oncology 2012; 19:S52-S58.

21- Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006;355:2542-50.

22- Manegold C et al. Eur J Cancer Suppl 2007; AVAIL Trial

23- MOK TS, WU YL, THONGPRASERT S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl Med 2009;361:947-957.

24- INOUE A, KOBAYASHI K, USUI K et al. First line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27: 1394-1400.

25- CRINO L, KIM D, RIELY GJ et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. J Clin Oncol 2011;29 (suppl 15).

26- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy. J Clin Oncol 2000;18:2095-103.

27- Fossela FV, DeVore R,Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small-Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000;18:2354-62.

28- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589-97.

29- Pujol JL, Paul S, Chouaki N et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (CBNPC) a risk-benefit analysis. J Thorac Oncol 2007;2:397-401.

30- Shepherd FA, Rodrigues Pereire J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer.N Engl Med 2005;353:123-32.

31- SOON Y, STOCKLER MR, BOYER M, ASKIE L. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell-lung cancer: an updated systematic review of meta-analysis. J Clin Oncol2008;26 (suppl 15) abstract 8013.

32- Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010 ;28 :5116-5123.

33- Socinski MA, Schell MJ, Peterman A et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002 :20 :1335-1343.

34- Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer : new life for an old idea. J Clin Oncol 2013;31 : 1009-1020.

35- Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT) : a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012 ;13 : 247-255.

36- Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A et al. Randomised phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin and pemetrexed in advanced non squamous non-small-cell lung cancer. AVAPERL. J Clin Oncol 2013 ;31 : 3004-3011.

37- Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012 ; 30 :3516-3524.

38- Perol M, Chouaid C, Milleron BJ et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabin induction chemotherapy in advanced NSCLC : IFCT-GFPC 0502 phase III study. J Clin Oncol 2010 ;28 (suppl 15).

39- Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer : a phase III trial. Lung Cancer 2006 ;52 : 155-163.

40- Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006 ;355: 2542-2550.

41- Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first –line therapy for non squamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009 ;27 :3284-3289.

42- Nadler E, Yu E, Ravelo A, et al. Bevacizumab treatment to progression after chemotherapy : outcomes from a US. Community practice network. Oncologist 2011 ;16 :486-496.

43- Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer : a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2009 ; Lancet 2009 ;374 :1432-1440.

44- Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27 :591-598.

45- Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh l et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer : a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancer Oncol 2010 ; 11 :21-529.

Que faut-il retenir des cancers digestifs non colorectaux en 2016 ?

Œsophage – Estomac- Grêle- Hépatocarcinome

H. Mahfouf, (h_mahfouf@yahoo.fr), **M. Belmadi**
Service Hospitalo-Universitaire d'Oncologie Médicale, Rouiba

INTRODUCTION

En 2016 la réunion annuelle de l'American Society of Clinical Oncology ASCO a eu lieu à Chicago, en Illinois, du 3 au 7 juin 2016, ainsi que la réunion de l'European Society of Medical Oncology ESMO qui a lieu à Copenhague, du 7 au 11 octobre 2016 rassemblant chacune 30 000 professionnels en oncologie, donnant aux participants l'occasion de discuter et de voir des recherches novatrices. Dans cet article, nous rapportons les présentations pivots liées aux cancers digestifs en excluant le cancer colorectal et pancréatique.

CANCER DE L'ŒSOPHAGE

Il est bien établi, que la chimiothérapie a peu de bénéfice en situation métastatique dans les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage. Il est de pratique courante d'utiliser le 5 FU et le cisplatine comme option thérapeutique chez des patients qui présentent un état général conservé.

Cependant pour estimer la survie globale, une étude de phase. II a été faite dans ce sens chez des patients qui n'ont pas progressé après 6 semaines de chimiothérapie. Dans cette étude les patients avaient un PS<3 et ont reçu une chimiothérapie en première ligne type 5FU/sels de platine, l'évaluation est faite à 6 semaines.
En absence de progression tumorale à 6 semaines du traitement, les patients ont été randomisés (1 : 1) pour continuer le même protocole de chimiothérapie (bras A) ou discontinuer le traitement plus soins de support (bras B). Dans le bras B, la reprise de la chimiothérapie était permise en cas de progression tumorale.
L'objectif primaire était le taux de survie globale à 9 mois calculé depuis la date de randomisation. Les objectifs secondaires étaient la tolérance, la PFS, la qualité de vie et le coût.
Cent cinq patients ont été inclus et 101 ont reçu un traitement à base de platine plus 5FU ou analogues (FOLFOX : 76/101 ; LV5FU2-CDDP : 18/101 ; TPF : 4/101, 5FU-CDDP : 3/101), 67 patients sans progression tumorale étaient concernés par la randomisation.
Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes. La survie à 9 mois était de 50% pour le bras A et 44% pour le bras B. La PFS était de 2,8 mois pour le bras A et de 1,4 mois pour le bras B ; la tolérance était bonne, comparable au traitement initialement reçu.
Cette étude a rendu comme conclusions : malgré l'amélioration de la SG et de la PFS avec le bras A, la poursuite de la chimiothérapie ne paraissait pas fournir un bénéfice clinique par rapport à la discontinuation plus soins de support. Les résultats concernant la qualité de vie et le coût sont en cours d'évaluation (1).
L'expression de PD – L1 est associée à un facteur de mauvais pronostique dans les cancers de l'œsophage, le Pembrolizumab est un anti corps monoclonal anti PD-1 qui aide à la restauration de l'immuno – surveillance anti tumorale.
Dans une étude de phase 1b KEYNOTE- 028, qui a évalué la toxicité et l'efficacité du pembrolizumab dans les cancers de l'œsophage, les critères d'inclusions étaient les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique en progression après un traitement standard et avec un état général conservé.
Les patients inclus ont reçu du pembrolizumab à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant deux ans ou jusqu'à progression ou intolérance : la réponse thérapeutique a été évaluée toutes les 8 semaines pendant les six premiers mois puis tous les 12 mois.
L'objectif primaire de l'étude était la réponse objective. 23 patients ont été inclus dans l'étude, 74% des patients avaient un carcinome épidermoïde et 87 % des patients avaient reçu au moins deux lignes de traitement en situation métastatique. Neuf patients ont présenté des toxicités à type de perte d'appétit, de lymphopénie, de perturbation du bilan hépatique et de prurit, il n'y avait pas de décès toxiques ; les toxicités relatives au pembrolizumab étaient des hypothyroïdies, des insuffisances surrénaliennes et un prurit. La réponse objective était de 30% avec 9% de maladie stable, avec une augmentation de la durée médiane de réponse de 5,5 à 11,8 mois.
Les auteurs ont conclu qu'il y avait un bénéfice en termes de réponses objectives avec une toxicité gérable du pembrolizumab chez des patients prétraités. Des études de phase II et III sont en cours dans cette indication (2).

CANCER DE L'ESTOMAC

La plupart des cancers de l'estomac sont découverts à un stade localement évolué ou métastatique, avec une médiane de survie à 5 ans de l'ordre de 25%, avec un peu plus de 80% de récidives pour les stades localement évolués. Le traitement standard du cancer de l'estomac est chirurgical, la chimiothérapie seule ou associée à la radiothérapie chez les patients présentant une maladie localement évoluée.
Marcel Verhedji & al, dans une étude de phase III ont étudié le bénéfice en termes de survie globale d'une radio-chimiothérapie RCC, après traitement néo- adjuvant suive d'une chirurgie avec résection de type D2, par rapport à une chimiothérapie post opératoire.

Les patients classés initialement stade Ib à IVa résécables randomisés après traitement néo adjuvant par trois cures d'épirubicine-cisplatine ou oxaliplatine capécitabine, suivies de chirurgie carcinologique ont reçu soit le même protocole de chimiothérapie soit une chimio radiothérapie (RT 45 Gy en 25 fractions plus cisplatine hebdomadaire et capécitabine.
L'objectif primaire était la survie globale, les objectifs secondaires étaient la survie sans récidive, la toxicité et la qualité de vie. 788 patients ont été inclus dans l'étude, 84% des patients ont reçu les trois cycles de chimiothérapie en situation néo adjuvante, 46% le traitement post opératoire par chimiothérapie, 55% le traitement par radiothérapie.
Après 50 mois de suivi 405 patients sont décédés, la survie à 5 ans était de 41,3% pour les patients qui ont reçu un traitement post opératoire par chimiothérapie et 40,9% pour ceux qui ont reçu une RCC. Les toxicités hématologiques grade III ou plus sont de 44% vs 34% et gastrointestinales de 37 vs 42%.
Cette étude a conclu : qu'il n'y avait pas de différence en survie globale entre les deux modalités thérapeutiques (3).

En situation métastatique, les bénéfices de la chimiothérapie conventionnelle et des thérapies ciblées aussi bien en réponse objective qu'en survie globale est modeste. Les études utilisant une immunothérapie constituaient les faits marquants de l'ASCO 2016.
Une étude de Phase I et II qui a inclus 160 patients porteurs soit d'un carcinome œsophagien, de la jonction œsogastrique ou en progression après traitement conventionnel quel soit le statut PD -L1: le Bras 1 : nivolumab 3 mg/kg (59 patients), Bras II : nivolumab (49 patients) 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (49 patients), Bras C : nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg (52 patientes). Les critères d'inclusions étaient similaires pour les deux groupes. 150 patients étaient évaluables pour la réponse objective : 16 % pour le bras A, 26% pour le bras B et 10% pour le bras C ; Deux réponses complètes rapportés pour le bras A et 1 pour le bras B, le contrôle de la maladie (RO + Maladie stable) était de 38%. Le meilleur profil de tolérance a été obtenu avec le bras B, moins de 45% de toxicités grade III et IV ; avec un taux de survie globale de 34% avec des médianes de survie de 5 mois pour le bras A, 6,9 mois pour le bras et 4,8 mois pour le bras C.
Cette étude a montré qu'il y avait un bénéfice en survie globale pour le nivolumab en situation métastatique dans les cancers oeso-gastriques après échec thérapeutique (4).
L'avelumab, un anticorps anti-PD-L1 en cours d'évaluation dans plusieurs indications en oncologie.

Les auteurs ont rapporté une étude qui a inclus 151 patients porteurs de cancers gastriques ou de la jonction œsogastrique à un stade avancé inclus après échec à une première ligne de traitement, ou après un traitement de deuxième ligne.
Les patients ont reçu avelumab 10 mg/kg toute les deux semaines jusqu'à progression ou intolérance.
L'évaluation a été faite sur la réponse objective, la survie sans progression et la toxicité, la surexpression de PD-L1 a été recherché par immunohistochimie. Soixante-deux patients en 2ème ligne et 89 patients en switch maintenance avec un suivi médian de 49 semaines.
Les toxicités grade III et IV ont été rapporté chez 10% des cas à type de fatigue, d'asthénie, d'augmentation des transaminases, de thrombopénie et d'anémie ; un décès toxique rapporté par insuffisance hépatique après une hépatite auto-immune. Quatorze patients étaient en réponse thérapeutique dont deux réponses complètes. La survie sans progression était de 6 semaines pour les patients en deuxième ligne et de 12 semaines pour les patients en switch maintenance. Avec moins de 10% de toxicités grade III et IV, un taux de survie globale similaire dans les deux groupes 9,7% pour le bras I et 9% pour le bras II. La durée médiane de réponse est de 48,3 semaines pour le bras I de 12,3 semaines pour le bras 2. La surexpression de PD-L1 était évaluable chez 74 patients 22 en deuxième ligne avec une activité basée sur un cutoff ≥1%. Cette étude a conclu que l'avelumab avait une activité anti tumorale prometteuse avec un profile de toxicité acceptable ; deux études de phase III sont en cours (5)

TUMEURS NEUROENDOCRINES DE L'INTESTIN GRELE

L'étude NETTER-1, a évalué le 177Lu-Dotatate dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) métastatiques de l'intestin grêle après échec des analogues de la somatostatine.
Cette étude a été présentée en session orale Les résultats préliminaires ont montré que le 177Lu-Dotatate était supérieur à l'octréotide 60 mg en termes de survie sans progression SSP (non atteinte contre 8,4 mois p< 0,0001) ainsi que le taux de réponse globale (18 vs 3 % p= 0,0008), indépendamment des sous-groupes pronostiques testés. Une amélioration de la survie globale SG était observée (nombre de décès : 14 vs 26 ; HR = 0,398 ; p = 0,0043) pour le moment non significative (seuil de significativité pour cette analyse intermédiaire : p < 0,00085), en attendant l'analyse finale afin de confirmer ce résultat.
Le profil de tolérance était excellent, notamment sur le plan hématologique, hépatique et rénal.

Il paraît donc probable que le 177Lu-Dotatate devient un standard de prise en charge pour les TNE du grêle après échec des analogues de la somatostatine (6).

CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

L'essai de phase III TACE-2 qui a évalué l'association du sorafénib à une chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (TACE). L'analyse intermédiaire de cette étude (n = 294) n'a montré aucun bénéfice en termes de SSP ni en SG, avec des taux de contrôle identiques dans les deux bras (52 %).

L'étude de phase III CALGB 80802 a évalué l'association de la doxorubicine au sorafénib, vs sorafénib seul en première ligne de traitement.
Cette étude a été arrêtée prématurément pour futilité lors d'une analyse intermédiaire. Aucune différence de SG n'a été montrée (8,9 vs 10,5 mois avec sorafénib seul ; p = 0,24), de même pour la SSP (4,0 vs 3,9 mois ; p = 0,98) (7).

CONCLUSION

L'étude NETTER dans les tumeurs neuroendocrines du grêle est prometteuse avec un HR 0.21 et avec une amélioration de la survie sans progression, du taux de réponse et de la survie globale et pourrait être une excellente option thérapeutique dans le future.

L'essai CRITICS qui a évalué la radiothérapie post-opératoire dans le cancer de l'estomac résécable malheureusement n'a pas prouvé son efficacité dans la stratégie péri-opératoire.

Dans l'hépatocarcinome la chimiothérapie n'a pas amélioré la survie globale, sorafénib seul continue à être le standard en première ligne.

L'immuno-oncologie continue son expansion dans les cancers digestifs mais reste en retard par rapport aux cancers extra-digestifs. ■

REFERENCES

1. Adenis. A, Bennouna. J, Etienne.P, Bogart. E. Discontinuation of first-line chemotherapy (CT) after 6 weeks of CT in patients (pts) with metastatic squamous-cell esophageal cancer (MSEC): A randomized phase II trial. Oral Abstract Session (non colorectal), Proc ASCO 2016 abstract # 4002.

2. Toshihiko Doi. T, Piha-Paul; S, Ibrahim Jalal.S. Updated results for the advanced esopageal carcinoma cohort of the phase 1b KEYNOTE-028 study of pembrolizumab. Proc ASCO 2016 abstract # 4046.

3. Marcel Verheij, Edwin PM Jansen, Annemieke Cats et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. Proc ASCO 2016 abstract # 4000.

4. Yelena Yuriy Janjigian, Johanna C. Bendell, Emiliano Calvo et al. CheckMate-032: Phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). . Proc ASCO 2016 abstract # 4010.

5. Hyun Cheol Chung, Hendrik-Tobias Arkenau, Lucjan Wyrwicz, Do-Youn Oh, Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastrocsophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase Ib trial: Analysis of safety and clinical activity. Proc ASCO 2016 abstract # 4009.

6. Jonathan R. Strosberg, Edward M. Wolin, Beth Chasen. NETTER-1 phase III: Efficacy and safety results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with 177Lu-DOTATATE. Proc ASCO 2016 abstract # 4005.

7. Tim Meyer, Richard Fox, Yuk Ting Ma. TACE 2: A randomized placebo-controlled, double-blinded, phase III trial evaluating sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation (TACE) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)—Background. Proc ASCO 2016 abstract # 4018.

Stivarga®
(régorafénib) comprimés



BAYER

Science For A Better Life

L.DZ.COM.04.2017.0772

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT [illegible] **DENOMINATION DU MEDICAMENT** Stivarga [illegible] **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** [illegible] **FORME PHARMACEUTIQUE** [illegible] **DONNEES CLINIQUES** [illegible] **Tableau [illegible] : Modifications de la posologie et mesures recommandées en cas de SMP**

Grade de toxicité cutanée	Survenue	Modifications posologiques et mesures recommandées
Grade [illegible]	Tous les cas	[illegible]
Grade [illegible]	[illegible] survenue	[illegible]
	Aucune amélioration dans les [illegible] jours ou [illegible] survenue	[illegible]
	[illegible] survenue	[illegible]
	[illegible] survenue	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
Grade [illegible]	[illegible] survenue	[illegible]
	[illegible] survenue	[illegible]
	[illegible] survenue	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.

[illegible] **Tableau [illegible] : Modifications de la posologie et mesures recommandées en cas d'anomalies du bilan hépatique liées au traitement**

Élévations observées du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou d'aspartate aminotransférase (ASAT)	Survenue	Modifications posologiques et mesures recommandées
[illegible]	Tous les cas	[illegible]
[illegible]	[illegible] survenue	[illegible]
	Nouvelle survenue	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
[illegible]	Tous les cas	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
[illegible]	Tous les cas	[illegible]

[illegible]

Tableau [illegible] : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités par Stivarga

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares
Infections et infestations	Infection			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				[illegible]
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie Anémie	Leucopénie		
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité	
Affections endocriniennes		[illegible]		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit et de l'alimentation	[illegible]		
Affections du système nerveux	Céphalée	Tremblements		Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)
Affections cardiaques			Infarctus du myocarde Ischémie myocardique	
Affections vasculaires	Hémorragie* Hypertension		Crise hypertensive	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie			
Affections gastro-intestinales	[illegible]	[illegible]	Perforation gastro-intestinale* Fistule gastro-intestinale	
Affections hépatobiliaires	[illegible]	[illegible]	Atteinte hépatique sévère*	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome de Lyell
Affections musculo-squelettiques et systémiques		[illegible]		
Affections du rein et des voies urinaires		Protéinurie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	[illegible]			
Investigations	Perte de poids	[illegible]		

[illegible]

Tableau [illegible] : Anomalies biologiques apparues sous traitement au cours de l'essai de phase III contrôlé versus placebo mené chez des patients atteints de CCR métastatique (CORRECT)

Paramètre biologique	Stivarga plus MSS (N = [illegible])			Placebo plus MSS (N = [illegible])		
	Tous grades	Grade [illegible]	Grade [illegible]	Tous grades	Grade [illegible]	Grade [illegible]
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Diminution du taux d'hémoglobine	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Diminution du taux de plaquettes	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Diminution du taux de neutrophiles	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Diminution du taux de lymphocytes	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution du taux de calcium	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Diminution du taux de potassium	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Diminution du taux de phosphate	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Affections hépatobiliaires						
Élévation du taux de bilirubine	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Élévation des ASAT	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Élévation des ALAT	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Affections du rein et des voies urinaires						
Protéinurie	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Investigations						
Élévation de l'INR**	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Élévation de la lipase	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Élévation de l'amylase	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

[illegible] **Tableau [illegible] : Anomalies du bilan hépatique apparues sous traitement au cours de l'essai de phase III contrôlé versus placebo mené chez des patients asiatiques atteints de CCR métastatique (CONCUR)**

Paramètre biologique	Stivarga plus MSS (N = [illegible])			Placebo plus MSS (N = [illegible])		
	Tous Grades	Grade [illegible]	Grade [illegible]	Tous Grades	Grade [illegible]	Grade [illegible]
Élévation du taux de bilirubine	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Élévation des ASAT	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Élévation des ALAT	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

[illegible] **Tableau [illegible] : Anomalies biologiques apparues sous traitement au cours de l'essai de phase III contrôlé versus placebo (phase en double aveugle) mené chez des patients atteints de GIST (GRID)**

Paramètre biologique	Stivarga plus MSS (N = [illegible])			Placebo plus MSS (N = [illegible])		
	Tous grades	Grade [illegible]	Grade [illegible]	Tous grades	Grade [illegible]	Grade [illegible]
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Diminution du taux d'hémoglobine	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Figure 7 : Survie sans progression (courbes de Kaplan-Meier)

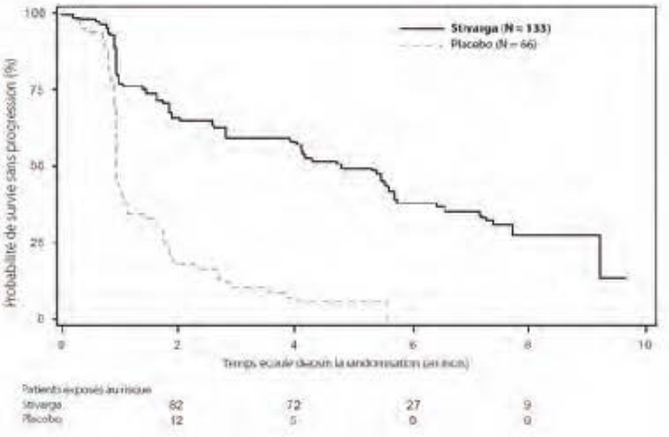
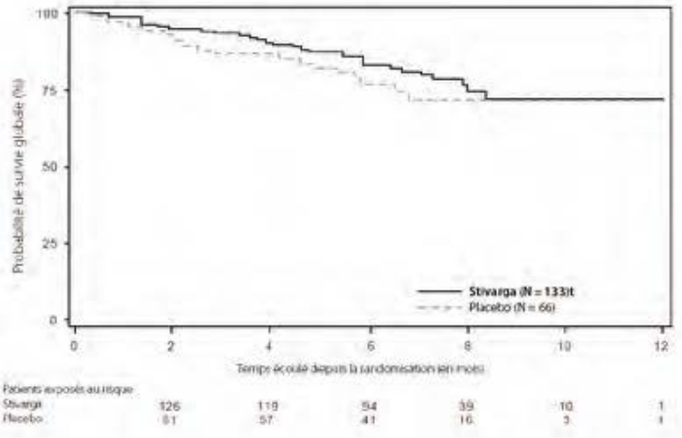
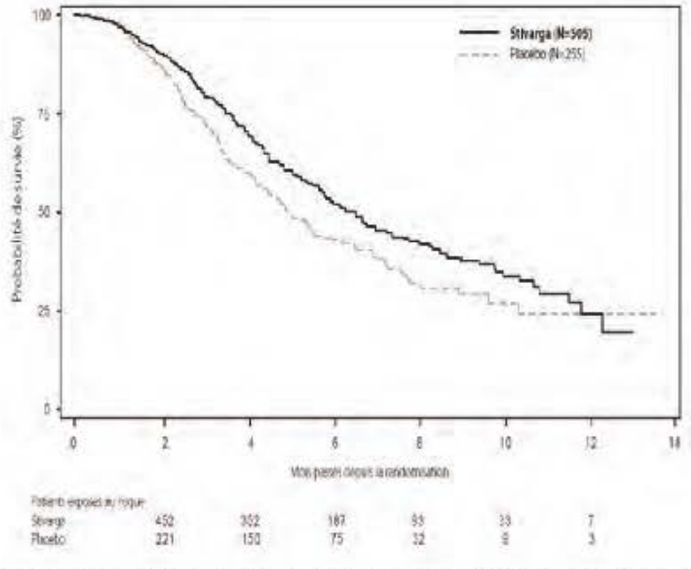


Figure 8 : Survie globale (courbes de Kaplan-Meier)







Le cancer colorectal

M. Oukkal (mohammedoukkal@gmail.com)
Clinique d'oncologie médicale Amine Zirout (COMAZ) - CHU Béni Messous, Alger.
K. Bouzid
Service d'oncologie médicale – EHS Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

RESUME

Le cancer colorectal est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde avec une incidence estimée à plus d'un million de nouveaux cas par an occupant ainsi la troisième place après le cancer du poumon et du sein (1). C'est la quatrième cause de décès par cancer dans le monde avec une mortalité d'environ 500 000 décès par an (1). Malgré les importants progrès dans le diagnostic et le traitement des cancers colorectaux, ces derniers restent redoutables et de mauvais pronostic avec une survie à cinq ans tous stades confondus d'environ 40% (2).

EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Les études épidémiologiques montrent de grandes variations dans l'incidence du cancer colorectal avec des disparités géographiques. L'incidence la plus élevée (>40/100 000 habitants) est observée en Amérique du nord et en Australie. Aux Etats Unis d'Amérique, le nombre de nouveaux cas par an est estimé à 150 000 (1). Une incidence intermédiaire (20 – 40/100 000 habitants) est notée en Europe, le Japon et Hongkong. En France, le nombre de nouveaux cas par an est de 36 000 (1). Enfin des taux d'incidence relativement faibles (<20/100 000 habitants) sont enregistrés en Afrique, en Asie et en Amérique du sud. L'Algérie dont l'incidence est relativement faible, connaît ces dernières années une augmentation qui la rapproche progressivement de l'incidence des pays occidentaux. Selon le registre des tumeurs d'Alger (INSP 2012) l'incidence des cancers colorectaux est estimée à 24,4/100 000 habitants pour les hommes et à 20,2/100 000 habitants pour les femmes (3).
L'âge moyen de survenue du cancer colorectal est de 65 ans dans les pays occidentaux, en Algérie il est de 55 ans. Il existe une légère prédominance masculine avec un sex ratio de 1,5.

FACTEURS DE RISQUE

Consommation des graisses et des viandes rouges
La majorité des études ne retrouvent pas de lien significatif entre la consommation de lipides saturés et le risque de cancer colorectal, les lipides poly insaturés pourraient même avoir un rôle protecteur. Les données concernant les viandes rouges sont discordantes, le risque serait plutôt lié a une consommation excessive de viandes rouges (>133 g/jour) (4).
Les hydrates de carbone
Plusieurs études ont montré une association positive entre la consommation de sucre et le risque de cancer colorectal (5).
Les régimes hypercaloriques, l'obésité et la sédentarité
L'apport calorique élevé, l'obésité et la sédentarité sont incriminés comme facteurs de risque d'adénomes et de cancer colorectal (6).
L'alcool, le tabac et les autres produits toxiques
La consommation de plus de 40 grammes/jour d'alcool est associée à un risque relatif de cancer colorectal de 1,2. Un tabagisme de 20 paquets/année multiplie par 4 le risque de cancer colorectal. L'exposition à certains produits toxiques (amiante, pesticides et herbicides) est incriminée dans certaines études dans la survenue du cancer colorectal. Certaines professions (peinture, imprimerie, industrie automobile, cheminots) seraient a risque élevé de cancer colorectal (6).

FACTEURS « PROTECTEURS »

Fibres alimentaires et végétaux
La consommation de fibres alimentaires est réputée avoir un effet protecteur du cancer colorectal. Pour une consommation de plus de 27 grammes de fibres par jour le risque relatif est de 0,5 (7).
Calcium, sélénium et vitamines
Le calcium et la vitamine D auraient un effet protecteur modéré sur le risque de cancer colorectal. Quelques études ont suggéré un rôle protecteur des anti oxydants : Vitamines A, C et E, β carotène et certains minéraux (sélénium) (8).
Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
La consommation régulière et surtout prolongée de l'aspirine et/ou des AINS entraine une diminution de 40 à 50% du risque de polypes et de cancers colorectaux (9). Toutefois en raison des effets secondaires parfois sévères de ces molécules, leur utilisation dans la prévention des cancers colorectaux n'est pas envisageable à l'heure actuelle.

GROUPES A RISQUE ET DEPISTAGE

On distingue trois groupes avec des niveaux de risque différents et des stratégies de prévention adaptée à chaque groupe.
Groupe à risque moyen
Ce groupe est composé de l'ensemble des hommes et des femmes d'une population âgée de plus de 45 ans et ne possédant aucun facteur de risque de cancer colorectal. Le dépistage de masse est la méthode recommandée pour ce groupe, il se fait par la recherche de sang dans les selles par le test immunologique (FIT) et en cas de test positif une coloscopie de dépistage est pratiquée.
Groupe à risque élevé
il regroupe les personnes ayant :
- Des antécédents personnels ou familiaux de cancers colorectaux : les sujets traités pour cancer colorectal ont un risque d'un nouveau cancer colorectal deux fois supérieure à celui de la population générale.

- Des antécédents personnels ou familiaux d'adénomes colorectaux : le risque de cancer colorectal est multiplié par 3,6 en cas d'adénome de plus de 10 mm et par 6,6 en cas d'adénomes multiples (10).
- Des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) : La rectocolite ulcéro hémorragique (RCUH) expose a un risque relatif de cancer colorectal de 1,7 à 2,5. La maladie de crohn dont le risque de cancer colorectal est encore discutée (11).

Groupe à risque très élevé

Regroupe deux affections : La polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome de Lynch.

La Polypose adénomateuse familiale (PAF) est responsable d'environ 1% des cancers colorectaux. Le diagnostic repose sur la coloscopie qui met en évidence des centaines de polypes adénomateux du colon et du rectum avec parfois des manifestations extra coliques en rapport avec des polypes duodénaux ou fundiques, une hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine, des tumeurs osseuses, sous cutanées et desmoides. La transformation maligne de la PAF est inéluctable justifiant la prévention par coloproctectomie totale. La PAF est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante. Elle est liée a la présence d'une mutation du gène APC (Adenomatous Polyposis coli) situe sur le bras long du chromosome 5 (12).

Le syndrome de Lynch : Près de 5% des cancers colorectaux surviennent dans le cadre d'un syndrome de Lynch. Ils surviennent vers 40 à 50 ans, atteignent surtout le colon droit. L'association d'au moins 3 des critères d'Amsterdam est nécessaire pour le diagnostic d'un syndrome de Lynch :

- Trois apparentés au moins sont atteints de cancers du spectre HNPCC.
- L'un d'entre eux est diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
- Un des sujets atteints est parent du 1er degré des 2 autres avec atteinte de deux générations successives.

Le syndrome de Lynch est caractérisé par la mutation d'un gène impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN. Quatre gènes sont identifies (hMSH2, hMLH1, hPMS1 et hPMS2). Une coloscopie annuelle est recommandée des l'âge de 25 ans. Il est en outre recommandé chez les femmes une échographie endo-vaginale annuelle à partir de l'âge de 30 ans (13).

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

On distingue plusieurs aspects macroscopiques, la forme végétante, la forme infiltrante, la forme ulcéreuse et la forme la plus fréquente est la forme ulcero végétante.

Les adénocarcinomes représentent 95% des cancers colorectaux avec différents degrés de différentiation (bien, moyennement et peu différencié). Le carcinome colloïde muqueux réputé pour son mauvais pronostic représente environ 17%.

EXAMEN CLINIQUE

Le tableau clinique est peu spécifique, les symptômes les plus fréquents sont les douleurs abdominales, troubles du transit à type de diarrhée, de constipation ou une alternance des deux. Les hémorragies (rectorragies ou méléna) doivent imposer une exploration endoscopique même en présence d'une pathologie proctologique. Enfin, le cancer colorectal peut se révéler par une occlusion ou une perforation intestinale.

Il est souvent pauvre, il recherchera notamment une hépatomégalie, une ascite et une adénopathie sus claviculaire (Troizier). Le toucher rectal (TR) peut mettre en évidence une tumeur rectale basse.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

La coloscopie est l'examen de référence pour le diagnostic, elle permet de visualiser la tumeur et de faire des biopsies.

Le bilan d'extension comporte un scanner thoraco abdomino pelvien qui recherchera la présence de localisations secondaires (hépatiques, pulmonaires ou autres). L'IRM pelvienne est indispensable dans le bilan du cancer du rectum, elle permet de classer la tumeur (infiltration pariétale) et de mettre en évidence les ganglions régionaux.

CLASSIFICATION

La classification TNM est la classification de référence (14), toutes les autres (Dukes, Astler et Coller…) sont définitivement abandonnées.

Classification TNM (AJCC 2010) :

La tumeur primitive (T)

Tx : tumeur non évaluable
T0 : pas d'évidence de tumeur primitive
Tis : intra-épithéliale ou intra-muqueuse
T1 : sous-muqueuse
T2 : musculeuse
T3 : sous-séreuse
T4a : pénétration du péritoine viscéral
T4b : envahissement d'un organe de voisinage.

Les ganglions lymphatiques (N) :

N0 : pas de métastase ganglionnaire
N1a : 1 ganglion envahi
N1b : 2-3 ganglions envahis
N1c : dépôts tumoraux dans la sous-séreuse, le tissu péri-colique ou péri rectal.
N2a : 4-6 ganglions envahis
N2b : > 7 ganglions envahis.

Les métastases (M)

M0 : pas de métastase
M1a : métastases à distance confinées à un organe
M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique ou atteinte du péritoine.

Regroupement par stades :

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1-2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1c M0, pT2-T3 N2a M0, pT1-T2 N2b M0
Stade IIIC	pT4a N2a M0; p T3-T4a N2b M0; pT4b N1-N2 M0
Stade IVA	tout T, tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b

TRAITEMENT

Bilan pré thérapeutique

Il comporte un examen clinique complet, un bilan biologique (NFS, Bilan hépatique et rénal), un ECG avec échocardiographie et un dosage des marqueurs tumoraux (ACE et CA19-9).

Buts du traitement

Le but du traitement est avant tout de guérir le patient à chaque fois que cela est possible, sinon augmenter tout en préservant la qualité de vie.

Moyens therapeutiques

La chirurgie

La chirurgie est la principale arme thérapeutique du cancer du colon et du rectum, c'est le seul traitement a visée curative.

• ***Les exérèses radicales***

Cancers du colon: Le traitement radical des cancers coliques suppose une résection colique avec un curage lymphatique emportant les ganglions para coliques et intermédiaires. En fonction du siège de la tumeur, le type de résection colique est une hémi colectomie droite, hémi colectomie gauche, sigmoïdectomie, une résection colique segmentaire ou une colectomie totale ou subtotale.

Cancers du rectum : on distingue 2 types d'interventions :
Les interventions mutilantes :
- L'amputation abdominopérinéale (AAP) qui consiste en une exérèse totale de l'ampoule rectale, du sphincter anal et de la totalité du méso rectum et colostomie iliaque gauche définitive.
- L'intervention de Hartmann est une résection rectale sans rétablissement de la continuité avec colostomie iliaque gauche souvent temporaire.
Les interventions conservatrices :
- La résection antérieure qui consiste en une résection rectale avec anastomose colorectale manuelle ou à la pince mécanique.
- La résection abdominotransanale avec anastomose colo anale (Intervention de Parks).

Les exérèses palliatives

Elles sont envisagées chez des patients fragiles ou lorsque l'extension tumorale ne permet pas une exérèse carcinologique. Elles consistent en des résections coliques simples sans curage ganglionnaire et sans prétention carcinologique. Leur but est d'assurer un meilleur confort au patient et de le mettre à l'abri des complications occlusives et hémorragiques.

Les dérivations

Elles sont pratiquées en cas de lésions inextirpables, elles sont soit externes (colostomie iliaque gauche) ou internes (dérivation iléo transverse).

La chirurgie des métastases

Il est clairement établi depuis les travaux d'Adson qu'en absence de résection des métastases hépatiques de cancers colorectaux la survie à 5 ans est nulle (15). Les progrès de la chirurgie hépatique ont permis de réaliser des résections hépatiques à visée carcinologique dans 20 à 25% des cas avec des survies à 5 ans avoisinant les 35% (16).

La radiothérapie

Le but de la radiothérapie est d'améliorer le contrôle local en diminuant le risque de récidives locales du moyen et du bas rectum. Elle n'est pas indiquée dans le cancer du colon du haut rectum.
La radiothérapie préopératoire a montré dans plusieurs études randomisées une diminution significative des récidives locales (15% versus 30%). Une seule étude a montré un bénéfice en survie globale (58% versus 48%) (17).
La radiothérapie post opératoire est de moins en moins utilisée, une seule étude a montré une diminution significative des récidives locales (18).
La radio chimiothérapie concomitante comparée à la radiothérapie seule dans l'essai de l'EORTC a montré un meilleur contrôle local (8% versus 16,5%), un taux de stérilisation tumoral plus élevée (12% versus 4%) au prix d'une toxicité plus élevée (14% versus 2%) et une survie globale identique (68% versus 67%) (19).
La radiothérapie courte (Protocole Suédois) : aussi efficace que la radiothérapie classique, elle permet de traiter plus de patients (20).

Le Traitement médicamenteux

• ***La chimiothérapie***

Pendant près de 50 ans, le 5Fluorouracil (5FU) est resté la seule drogue de chimiothérapie relativement efficace dans les cancers colorectaux (21). L'arrivée de l'Irinotecan et de l'Oxaliplatine au cours des années quatre-vingt-dix est considérée comme une étape majeure dans le traitement de cette maladie.
Le 5Fluorouracil (5FU) : Le 5FU est un cytotoxique de la famille des anti métabolites. Il se présente sous forme d'ampoules injectables à 250 mg, 500 mg et 1000 mg. Les effets secondaires habituels sont les nausées et vomissements, la mucite et la diarrhée. La toxicité hématologique (leucopénie et thrombopénie) est fréquente. Des complications cardiaques à type d'ischémie myocardique sont possibles (21).
L'acide folinique (AF) : Modulateur du 5FU, il permet d'augmenter son activité en stabilisant le complexe formé par un métabolite du 5FU avec la thymidilate synthétase. Il se présente sous forme de flacons de 50, 200 et 300 mg.
De nombreux essais randomisés comparant 5-FU seul versus 5-FU + AF ont montré une augmentation du taux de réponses avec l'association 5FU + AF (22).
Raltitrexed : C'est un anti métabolite, analogue de l'acide folique, inhibiteur direct et spécifique de la thymidylate synthétase (TS) qui entraîne un blocage de la réplication de l'ADN. Il se présente sous forme de lyophilisat dosé à 2mg. Utilisé surtout en cas de contre indication du 5FU. Le Raltitrexed a montré une efficacité similaire lorsqu'il a été comparé au 5-FU/LV dans diverses études (23).
La capecitabine : C'est une pro drogue du 5-FU, qui est transformée en 5FU au niveau cellulaire par une enzyme, la thymidine phosphorylase. La capecitabine se présente sous forme de comprimés de 150 et 500 mg.
La non infériorité de la capecitabine comparée au 5-FU a été démontré dans plusieurs études de phase III randomisées. Les principales toxicités de la capécitabine sont l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main pied), la diarrhée ainsi que la fatigue (24).
Irinotecan : c'est est un dérivé semi synthétique de la camptothécine. C'est un inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I. il se présente sous forme de flacons pour perfusion de 40 et 100 mg. Sa toxicité limitante est la diarrhée.
L'irinotecan associe au 5FU a été comparée au 5FU seul dans une étude multicentrique randomisée qui a montré une amélioration significative de la survie globale : 17,4 versus 14,1 mois (p=0.031) en faveur du bras irinotecan (25)
Oxaliplatine : c'est un analogue du cisplatine appartenant à la famille des diaminocyclohexane (DACH) platine. L'oxaliplatine se présente sous forme de flacons lyophilisés de 50 et 100 mg. Sa principale toxicité est neurologique (neuropathie périphérique).
L'étude de phase III du GERCOR comparant l'oxaliplatine plus 5FU au 5FU seul a montré une augmentation significative de la survie sans progression : 9,0 versus 6,2 mois (p=0.0001) en faveur du bras oxaliplatine avec une amélioration non significative de la survie globale (26).

• ***Les thérapies ciblées***

Plusieurs thérapies ciblées sont actuellement validées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques.
Le bevacizumab : C'est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre le facteur de croissance vasculaire (VEGF). Sa liaison au VEGF empêche ce dernier de se lier à son récepteur (VEGFR) inhibant ainsi la cascade biologique responsable de l'angiogenèse.
Le Bevacizumab se présente sous forme de flacons de 100 mg et 400 mg. La posologie recommandée dans le traitement du cancer colorectal métastatique est de 5 mg/kg toutes les deux semaines ou de 7,5 mg/kg toutes les trois semaines. Les effets secondaires sont l'hypertension artérielle, les hémorragies, les perforations d'organe creux, les accidents thromboemboliques et la protéinurie.
Le Bevacizumab est validé en association avec la chimiothérapie en 1ère et 2ème ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques. Il est également recommandé en maintenance en association avec la capecitabine (27, 28, 29 et 30).
Le cetuximab : c'est un anticorps monoclonal chimérique (homme/-souris). Il se lie spécifiquement avec le récepteur de l'EGFR et inhibe la liaison du facteur de croissance EGF et du TGF-a. Le blocage du récepteur entraîne la non activation des kinases associées au récepteur et une inhibition de la croissance cellulaire.
Le Cetuximab se présente sous forme de flacons de 100 mg. La dose habituellement recommandée de Cetuximab en monothérapie ou en association avec l'Irinotecan est de 400 mg/m2 pour la première perfusion. La dose de maintenance hebdomadaire est de 250 mg/m². La toxicité principale est cutanée sous forme d'un rash acnéiforme "adénite pustulo-papullaire".
Le Cetuximab en association avec une chimiothérapie a base d'irinotecan est actuellement indiqué en 1ère, 2ème et 3ème ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques RAS sauvage (31).
Le Panitumumab : C'est un anticorps monoclonal complètement humain dirigé contre l'EGFR. Il est produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (CHO) par la technique de l'ADN recombinant. Il se présente sous forme de flacons de 100 et 400 mg. La posologie habituelle est de 6 mg/kg tous les 15 jours.

Le Panitumumab est indiqué en association avec la chimiothérapie en 1ère, 2ème et 3ème ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques RAS (K-RAS et N-RAS) sauvage (32 et 33).

L'aflibercept (VEGF TRAP) : c'est une protéine de fusion recombinante (produite par la technologie de l'ADN recombinant) qui se lie à trois médiateurs de l'angiogenèse, le VEGF-A, le VEGF-B et le facteur de croissance placentaire (PlGF). l'aflibercept empêche la liaison des ligands endogènes à leurs récepteurs apparentés et de ce fait, bloque l'angiogenèse et la formation de nouveaux vaisseaux.

Aflibercept se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion de 25mg/ml, flacons de 4 et 8 ml. La posologie recommandée est de 4 mg/kg perfusion d'1 heure tous les 14 jours.

L'aflibercept en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan (FOLFIRI) est indiqué en 2ème ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques résistant ou ayant progressé sous oxaliplatine.

Les évènements indésirables les plus fréquents sont la leucopénie, la diarrhée, la neutropénie, la thrombopénie, la protéinurie, hypertension artérielle et épistaxis (34).

Le regorafenib : il inhibe de multiples protéines kinases impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR 1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF V600E) et le microenvironnement (PDGFR, FGFR).

Regorafenib se présente sous formes de comprimés de 40 mg et la dose recommandée est de 160 mg (4 comprimés)/jour en une dose lors d'un repas léger, tous les jours pendant 21 jours suivies d'une pause de 7 jours.

Le regorafenib est indiqué en 3ème ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques en échec d'un traitement de type Folfiri et Folfox associés à un anti VEGF ou un anti EGFR.

Les effets secondaires du regorafenib sont une toxicité hépatique, syndrome main-pied, HTA, insuffisance coronarienne et perforation ou fistule gastro-intestinale (35).

Les protocoles thérapeutiques :

LV5FU2: Acide folinique 200 mg/m² IV pendant 2h J1 et J2. 5FU 400 mg/m² bolus IV J1 et J2. 5FU 600 mg/m² perfusion continue de 22h J1 et J2 (J1 = J14).

Capecitabine : Capecitabine 1250 mg/m² par voie orale deux fois par jours pendant 14 jours suivie d'une pause de 7 jours (J1 = J21).

FOLFIRI : Irinotecan 180 mg/m² perfusion de 90 mn J1 + LV5FU2 (J1 = J14).

FOLFOX4 : Oxaliplatine 85 mg/m² perfusion de 2h J1 + LV5FU2 (J1 = J14).

FOLFOX6 : Oxaliplatine 100 mg/m² perfusion de 2h J1 + Acide folinique 400 mg/m² IV pendant 2h + 5FU 2400 mg/m² perfusion continue de 48 h (J1 = J14).

FOLFOX7 : Oxaliplatine 130 mg/m² perfusion de 2 h + Acide folinique 400 mg/m² IV pendant 2 h + 5FU 2400 mg/m² perfusion continue de 48 h (J1 = J14).

CAPOX : Oxaliplatine 100 mg/m² IV pendant 2h J1 + Capecitabine 1000 mg/m² 2X/jour pendant 14 jours. (J1 = J21).

CAPIRI : Irinotecan 180 mg/m² IV pendant 2h J1 + Capecitabine 1000 mg/m² 2X/jour pendant 14 jours. (J1 = J21).

LV5FU2 + Bevacizumab : Bevacizumab 5 mg/kg tous les 14 jors + LV5FU2.

FOLFIRI + Bevacizumab: Bevcaizumab 5 mg/kg + FOLFIRI

FOLFOX + Bevacizumab: Bevacizumab 5 mg/m² + FOLFOX

FOLFIRI + Cetuximab: Cetuximab 200 mg/m2/semaine (dose de charge 400mg/m2) + Folfiri.

Irinotecan + Cetuximab: Cetuximab 400 mg/m² (dose de charge) puis 250mg/m² chaque semaine + Irinotecan 180 mg/m² perfusion de 2h tous les 14 jours.

Panitumumab : Panitumumab 6mg/kg perfusion de 60 mn tous les 14 jours.

FOLFOX + Panitumumab : Panitumumab 6 mg/kg tous les 14 jours + Folfox4.

FOLFIRI + Aflibercept : Aflibercept 4mg/kg perfusion d'1h tous les 14 jours + Folfiri.

Regorafenib : Regorafenib 160 mg (4 comprimés) en une seule prise/jour pendant 21 jours suivie d'une pause de 7 jours.

Les autres traitements

- Traitements endoscopiques : la mise en place d'une prothèse colique expansible peut être le seul traitement a envisager en cas de pronostic réservé à court terme chez des patients âgés en mauvais état général ayant une lésion stenosante avec troubles du transit (36).
- Radio fréquence : c'est la thermo-ablation à l'aide d'une aiguille placée sous contrôle échographique au centre de la tumeur. Elle permet de détruire des lésions ≤ 30 mm (37).
- Chimiothérapie intra artérielle : elle consiste à administrer une chimiothérapie classique comme du 5FU ou de l'oxaliplatine, via un cathéter placé par voie chirurgicale ou radiologique dans l'artère hépatique (38).
- Chimiothérapie intra péritonéale (CHIP) : C'est un bain prolongé de la cavité abdominale avec un liquide chauffe a 42C et contenant de la chimiothérapie. Elle associe les effets de la chimiothérapie locale et de l'hyperthermie qui potentialise ¬l'action de la chimiothérapie. Une cytoréduction chirurgicale complète de la carcinose est indispensable avant de réaliser la CHIP (39).

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Elles sont fonction de la topographie (Colon/Rectum) et du stade de l'AJCC

Cancer du colon

Stade I : chirurgie exclusive

Stades II : Chirurgie +/- chimiothérapie adjuvante (LV5FU2 ou capecitabine). La chimiothérapie n'est pas consensuelle, elle est recommandée pour les stades II avec facteurs de risque de récidives: chirurgie d'urgence (occlusion ou perforation), envahissement d'un organe de voisinage (pT4), carcinome colloïde muqueux, emboles vasculaires et engainements péri nerveux, curage ganglionnaire insuffisant (<12 ganglions) et statut MSS à l'immunohistochimie (40).

Stade III : chirurgie + chimiothérapie adjuvante (Folfox4) (41).

Stade IV : 3 situations

- Métastases résecables ou potentiellement résecables : chimiothérapie néo adjuvante + chirurgie de la tumeur primitive et des métastases en un ou deux temps.
- Métastases non résecables : chimiothérapie palliative +/- chirurgie palliative (Tumeur primitive symptomatique).

Cancer du moyen et du bas rectum

Stades I : chirurgie seule

Stades II : radio-chimiothérapie préopératoire + chirurgie avec exérèse complète du méso rectum.

Stades III : radio-chimiothérapie préopératoire + chirurgie avec exérèse totale du méso rectum +/- chimiothérapie adjuvante (folfox4).

Stade IV : 3 situations :

• Métastases résecables d'emblée : chirurgie d'emblée ou chimiothérapie péri opératoire ou adjuvante + radio-chimiothérapie pré ou post opératoire.

• Métastases potentiellement résecables : chimiothérapie néo adjuvante avec thérapie ciblée en fonction du statut RAS (RAS sauvage : Anti EGFR – RAS muté : anti VEGF) + chirurgie de la tumeur primitive et des métastases en un ou deux temps + radio-chimiothérapie pré ou post opératoire.

• Métastases jamais résecables : chimiothérapie + thérapies ciblées +/- chirurgie de la tumeur primitive si elle est symptomatique.

La pause thérapeutique

La pause thérapeutique en oncologie est un arrêt temporaire ou définitif du traitement chez les patients répondeurs afin de limiter

les effets secondaires.

L'étude OPTIMOX 1 du GERCOR a comparé un bras séquentiel avec arrêt programmé de l'oxaliplatine après 3 mois de Folfox7 soit LV5FU2 pendant 6 mois suivi d'une reprise de l'oxaliplatine pour 3 mois à un bras classique folfox4 continu jusqu'a toxicité ou progression. Les résultats ont été similaires dans les 2 bras avec une diminution des neuro toxicités de grade 3 et 4 : 13,3% versus 17,9% en faveur du bras séquentiel (42).

L'étude OPTIMOX 2 du même groupe a comparé le bras séquentiel (OPTIMOX 1) à un bras de chimiothérapie comportant 6 cures de Folfox suivi d'un arrêt « complet » du traitement jusqu'à progression. Les résultats de l'étude ont montré des taux de réponses similaires pour les deux stratégies (60 % de RP+S) sans différence de survie sans progression (12,9 mois versus 11,7 mois) (43).

CONCLUSION

La prise en charge des cancers colorectaux a connu beaucoup de progrès ces dernières années avec des traitements de plus en plus adaptés à chaque patient et chaque tumeur (médecine personnalisée). Ce qui a permis plus de guérisons même dans les formes métastatiques et surtout de plus longues survies avec préservation voire amélioration de la qualité de vie et ceci grâce à la conjugaison des efforts de tous les intervenants (chirurgiens, pathologistes, biologistes, imageurs, radiothérapeutes et oncologues médicaux) dans le cadre de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) permettant de prendre les meilleurs décisions pour chaque patient. ■

REFERENCES

1. Parkin DM et al. Cancer incidence in five continents. Vol VIII, IARC Scientific Publication#155, Lyon 2002.
2. Viguier J et al. Cancer du colon. Encycl Med Chir Gastro enterologie, 9-068-A-10, 2003, 18p.
3. Registre des tumeurs d'Alger. INSP 2012.
4. Norat T et al. Meat consumption and colorectal cancer risk : a dose response meta analysis of epidemiological studies. Int J cancer 2002 ; 98 :241-256.
5. Bostick RM et al. Sugar, meat, fat intake and non dietary risk factors for colon cancer incidence in IOWA women(USA). Cancer Causes control. 1994 ; 5(1)38-52.
6. Boutron-Ruault MC et al. Energy intake, body mass index, physical activity and the colorectal adenoma-carcinoma sequence. Nutr Cancer 2001 ; 39 :50-57.
7. Howe G et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum : evidence from the combined analysis of 13 case-control studies). J Natl Cancer Instit 1992 ; 84: 1887-1896.
8. Bjelakovic G et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 297(8): 842-57
9. Such O et al. Aspirin use, cancer and polyps of the large bowel. Cancer 1993 ; 15 :1171-7.
10. Winawer SJ et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. N Engl J Med 1993;329:1977-1981.
11. Ebkom A et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population based study. N Engl J Med 1990; 323:1228-1233.
12. Galiatsatos P et al. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006;101:385-398.
13. Vasen HFA et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer. Dis Colon Rectum 1991; 34:424-425.
14. TNM classification of malignant tumors. AJCC Cancer Staging Handbook 7th edition 2010.
15. Adson MA et al. Resection of the liver metastases : when it is worthwhile ? World J Surg 1987 ; 11 :511-20.
16. Suzuki S et al. Surgical management of recurrence after resection of colorectal liver metastases. J Hep Bil Pancr Surg 1997 ; 4 :103-12.
17. Swedish rectal cancer trial. Improved survival with preoperative radiation post pones recurrences in resectable rectal cancer. N Engl J Med 1997; 336 :980-987.
18. Medical Research Council Rectal Cancer. Randomized trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. Lancet 1996 ;348 :1610-14.
19. Basset JF et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer : preliminary results of the EORTC study. JCO 2005 ;24 :5620-5627.
20. Martinive P et al. La radiotherapie dans le cancer du rectum : quand, comment et pourquoi ? Rev Med Liege 2014 ;69 :suppl I:37-46.
21. Aparicio T et al. 5-fluorouracile : données sur le métabolisme et place actuelle dans le traitement des cancers digestifs. Gastroentérologie Clinique et Biologique. Vol 26, N° 1 - janvier 2002 - pp. 38-47.
22. Poon NIA et al. Biochemical. modulation of fluorouracil : evidence cf significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1989, 7:1407-1418.
23. Cunningham D et al. Final results of a randomised trial comparing 'Tomudex' (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. 'Tomudex' Colorectal Cancer Study Group. Ann Oncol1996; 7: 961–965.
24. Van Cutsum E et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. Br J Cancer. 2004 Mar 22; 90(6): 1190–1197.
25. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. Lancet 2000; 355: 1041–1047.
26. De Gramont A et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2000 Aug;18(16):2938-47.
27. Hurwitz H, Fehrenbacer L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et coll. Bevacizumab plus irinotecan, fluouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350:2335-42.
28. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR et coll. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX-4 in previously treated advanced colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E2300 (Abstract). J Clin Oncol 2005;23(suppl 16):2.
29. Bennouna J et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Jan;14(1):29-37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1. Epub 2012 Nov 16.
30. Simkens LH et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. Lancet. 2015 May 9;385(9980):1843-52. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62004-3. Epub 2015 Apr 7.
31. Van Cutsem E et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. J Clin Oncol. 2015 Mar 1;33(7):692-700. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812. Epub 2015 Jan 20.
32. Peeters M, Van Custem E, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B et coll. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapyrefractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25:1658-64.
33. Douillard JY et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1346-55. doi: 10.1093/annonc/mdu141. Epub 2014 Apr 8.
34. Van Cutsem E et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol. 2012 Oct 1;30(28):3499-506. Epub 2012 Sep 4.
35. Grothey A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303-12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22.
36. Camunez F et al. Malignant colorectal obstruction treated by means of self expanding metallic stents : effectiveness before surgery and in palliation. Radiology 2000; 216:492-497.
37. Curely SA et al. Radiofrequency ablation of unresectable and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. Ann surg 1999; 230:3-8.
38. Rougier P et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma:long term results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 1992; 10:1112-18
39. Verwaal VJ et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intra peritoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 3737-43.
40. Legoux JL et al. Quels changements dans les recommandations de la FFCD en 2005 ? La lettre de l'hépato-gastroentérologue - n° 1 - vol. IX - janvier-février 2006.
41. André T et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. N Engl J Med 2004; 350:2343-2351.
42. Tournigand C et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. J Clin Oncol. 2006 Jan 20;24(3):394-400.
43. Maindrault-Goebel F et al. OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC). A GERCOR study [abstract] Proc Am Soc Clin Oncol. 2006 ; 24:147s.

Le cancer du pancréas

A. Bounedjar (a_bounedjar@yahoo.fr) - **MA. Zoubiri**
Service d oncologie médicale, CHU BLIDA

INTRODUCTION

L'adénocarcinome du pancréas (AP) est l'une des principales causes de décès par cancer en Occident]. En 2014, il a été responsable de 82 300 décès en Europe et 46 000 aux États- Unis.
On estime qu'en 2030, l'AP sera la seconde cause de mortalité par cancer. Contrairement à de nombreux cancers, le pronostic du cancer du pancréas demeure très limité et a peu évolué au cours des dernières décennies. En conséquence, étant en terme de fréquence le neuvième cancer diagnostiqué seulement, il constitue la quatrième cause de décès par cancer dans notre pays.

Le cancer du pancréas exocrine ou adénocarcinome canalaire pancréatique représente 90 % des formes de cancer du pancreas. Le diagnostic est souvent tardif. Au moment du diagnostic, 20 % des patients sont atteints d'une tumeur jugée opérable, 30 % d'une tumeur localement évoluée inopérable, et 50 % d'une maladie métastatique. Après exérèse chirurgicale, suivie de chimiothérapie la durée médiane de survie des patients est de 12 à 20 mois en raison de la fréquence des récidives et la survie à 5 ans est de 20%.

EPIDEMIOLOGIE

Epidémiologie descriptive

En Algérie selon le registre des tumeurs d'Alger l'incidence est estimée à 3,2/105 habitants pour les hommes et 1,7/105 habitants pour les femmes.

L'incidence du cancer du pancréas est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (sex ratio = 2). le risque de voir se développer un cancer du pancréas est faible jusqu'à 50 ans (moins de 5 % des cas) puis augmente avec un pic de fréquence entre 65 et 75 ans.

Répartition géographique: La France et l'Afrique du Nord sont des zones à prévalence intermédiaire. L'Amérique et l'Europe du Nord sont des régions à forte prévalence.

Epidémiologie analytique

Les facteurs de risque du cancer du pancréas sont assez mal connus; mais les principaux facteurs de risque d'adénocarcinome pancréatique sont le tabac, l'impact du régime alimentaire, notamment la présence d'une obésité, du diabète, d'une pancréatite chronique non génetique et une prédisposition familiale est en cause dans 5 à 10 % des cas (Tableau).

facteurs de risque	RR*
Pancreatite chronique	2 à 10
Alcoolisme	3 à 5
Tabagisme	2 à 3
Obesité	2 à 4
Régime hypercalorique	3 à 6
Diabete au moment du Dc 40 à 60 % des patients ont un diabète (diabète cause ou conséquence)	3
Exposition professionnelle (hydrocarbures, métaux, insecticides)	/
Facteurs familiaux et génétiques (Syndrome de Peutz Jeghers, Lynch II)	/
Lésion précancéreuse (cystadénome mucineux du pancréas)	/

***Tableau:** Les facteurs de risque du cancer du pancreas selon le RR* (Risque relatif)*

Dépistage

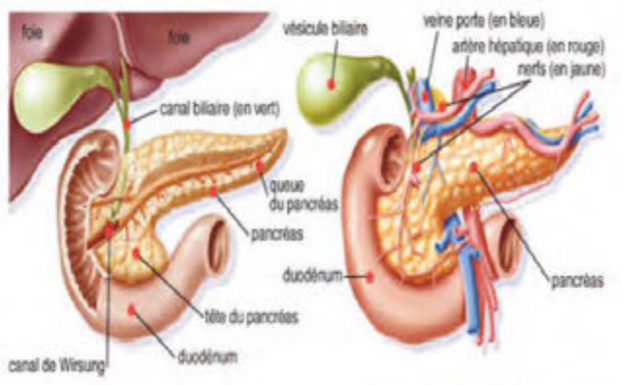
Aucun programme systématique de dépistage du cancer du pancréas n'existe, les rares démarches décrites dans ce cadre ayant été réservées à certains patients à très haut risque avec anamnèse familiale fortement positive ou rares syndromes génétiques prédisposant.

RAPPEL ANATOMIQUE

Le pancréas est une glande à la forme d'une poire mesurant 15 cm de long, 6 cm de hauteur et 2 cm d'épaisseur.
Il pèse environ 80 g. Il est constitué de quatre structures dénommées de droite à gauche, la tête, l'isthme, le corps et la queue, situé en arrière de l'estomac. il assure une double fonction:

- Endocrine: par un faible nombre de cellules groupées en amas (ilots de langerhans) qui secrètent l'insuline à fin de réguler la glycémie.

- Exocrine: la plupart des cellules pancréatiques libèrent des enzymes formant le suc qui circule dans le canal pancréatique pour atteindre le duodénum, et qui vont permettre la digestion des matières grasses, glucides et protéines contenues dans les aliments.



anatomie générale du pancréas

ANATOMOPATHOLOGIE

Macroscopie

Il s'agit macroscopiquement de tumeurs encéphaloïdes, parfois molles friables et grisâtre; des remaniements nécrotiques et hémorragiques plus ou moins importants peuvent être observés.
Il existe des formes kystiques : rares sauf erreur Diagnostic. Des formes squirrheuses plus fréquentes, avec un pancréas mal limité induré blanc jaunâtre et des calcifications.

Microscopie

Il s'agit d'un ADK dans 95% des cas réalisant différents types histologiques:
- Cystadenocarcinome mucineux (meilleur pronostic)
- Carcinome intra ductulaire mucineux.
- ADK acinaire ; papillaire ; tubulaire.
- ADK à cel en bague à chaton.
- Cystadenocarcinome muco-secrétant (bon pronostic).
- Autres : Tumeur neuro-endocrine (TNE), carcinome épidermoide, lymphome, metastases d'un autre cancer (rein, sein, mélanome)

DIAGNOSTIC POSITIF DE L'ADÉNOCARCINOME PANCRÉATIQUE

Clinique

Les symptômes dépendent de la localisation de la tumeur.
Pour les tumeurs de la tête du pancréas, les trois signes les plus fréquents sont
- l'ictère, il s'agit d'un ictère rétentionnel, progressif, habituellement sans rémission, sans fièvre. Un prurit est souvent présent. En cas d'ictère, l'examen clinique peut noter une vésicule tendue et volumineuse, des lésions cutanées de grattage ;
- la douleur, de siège épigastrique dite « solaire », transfixiante, progressive, insomniante, devenant de plus en plus intense et nécessitant rapidement la mise sous morphiniques. Cette douleur est absente au début de l'évolution et traduit, quand elle survient, un envahissement local important ;
- l'altération de l'état général marquée par un amaigrissement massif (parfois plusieurs dizaines de kilos), rapide (2-3 mois).
L'association de ces trois symptômes n'est présente que dans un peu plus d'un tiers des cas au moment du diagnostic.

Parfois, les symptômes sont atypiques : l'ictère peut être associé à une angiocholite (fièvre, frissons, septicémie) ; la douleur peut manquer ou se résumer à une irradiation dorsale suggérant une affection rhumatologique. Dans moins de 10 % des cas, l'adénocarcinome se révèle par une pancréatite aiguë.
Les adénocarcinomes de la partie gauche du pancréas sont plus rares et révélés à un stade plus tardif par un syndrome douloureux traduisant un envahissement de la région coeliaque ou du rétropéritoine.
Des métastases hépatiques peuvent être présentes d'emblée et sont parfois révélatrices. L'apparition ou l'aggravation d'un diabète chez un homme de plus de 40 ans doit toujours faire évoquer un adénocarcinome du pancréas.
L'adénocarcinome du pancréas favorise les phénomènes thrombotiques. Une thrombophlébite spontanée (c'est-à-dire apparaissant en dehors d'un contexte afavorisant) doit faire évoquer un adénocarcinome pancréatique.
Une dépression est souvent associée. Elle précède l'annonce du diagnostic et parfois est même le premier symptôme.

Biologie

Le dosage de la lipasémie n'a aucun intérêt. Le dosage du CA 19.9 a un intérêt d'orientation et de suivi (l'évaluation de la réponse thérapeutique et la détection des récidives), car ce marqueur n'est ni sensible (en particulier dans les petites tumeurs) ni spécifique, car il peut s'élever en cas de cancer d'un autre organe digestif ou ovarien et même dans certaines affections bénignes (élévation induite par toute cholestase, par le diabète). Le bilan biologique doit chercher une cholestase (dosage de la gamma-GT et de la phosphatase alcaline) et un diabète.

Imagerie

Le bilan débute généralement par une échographie dont les performances sont opérateur-dépendantes mais peuvent être proches de celle du scanner. Elle est moins performante en cas de surcharge pondérale ou pour les lésions de la queue du pancréas.
Le scanner avec injection de produit de contraste est l'examen de référence pour le diagnostic positif et le bilan d'extension.
Il cherche : (fig.1.2)
- des signes directs avec une masse hypodense, mal limitée parfois difficile à repérer quand elle mesure moins de 2 cm ;
- des signes indirects avec une dilatation de la voie biliaire ou du canal pancréatique en amont de la tumeur.
Ces signes indirects sont surtout importants lorsque la tumeur est de petite taille ou isodense (10 % des cas).
Le scanner permet également le bilan d'extension et apporte des informations sur la résécabilité de la tumeur en cherchant des signes d'envahissement vasculaire en particulier artériel (tronc coeliaque, artère mésentérique supérieure, hépatique), veineux (veine porte,-mésentérique supérieure), rétropéritonéal ou des métastases hépatiques ou ganglionnaires.



Figure 1: Scanner (temps veineux porte) avec tumeur sténosante à la jonction entre la veine mésentérique supérieure et la veine porte, résécable.



Figure 2: Scanner (temps artériel) avec tumeur du corps du pancréas avec envahissement circonférentiel de l'artère mésentérique supérieure

L'écho-endoscopie est utile en cas de doute du scanner sur une image focale ou de petite tumeur pancréatique < 2 cm. Elle permet d'obtenir un prélèvement histologique en guidant une aiguille à ponction dans la masse tumorale.

Confirmation histologique

La confirmation histologique est indispensable avant tout traitement par radio ou chimiothérapie, c'est-à-dire dans tous les cas de tumeur non résécable (plus de 80 % des cas) ou en cas de traitement néo-adjuvant (avant un éventuel geste chirurgical).
Elle peut être obtenue avec un risque faible (< 2 %) sous contrôle échographique, scanographique ou écho-endoscopique en biopsiant le site primitif ou les métastases hépatiques éventuelles. L'écho-endoscopie doit être préférée en l'absence de métastase hépatique. La sensibilité est bonne, proche de 80 % mais la valeur prédictive négative est assez faible ce qui conduit à répéter le prélèvement en cas de négativité initiale.

BILAN D'EXTENSION

Le bilan d'extension évalue d'une part l'opérabilité du malade, d'autre part la résécabilité de la tumeur.
Si l'âge physiologique ou la présence de tares viscérales importantes interdisent tout geste chirurgical, le bilan d'extension doit être réduit au minimum (scanner pour évaluer la taille de la tumeur primitive et la présence de métastases hépatiques).
Lors du diagnostic de cancer du pancréas, 40 % des tumeurs sont localement avancées (c'est-à-dire que l'envahissement local interdit une résection chirurgicale) et 30 % sont d'emblée métastatiques. Finalement, moins de 20 % des tumeurs sont résécables en raison soit de l'extension tumorale, soit de la non-opérabilité du patient (âge, comorbidité).
Le bilan d'extension repose sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste qui est l'examen le plus performant pour l'extension locale, en particulier vasculaire, et à distance métastatique. L'écho-endoscopie n'est indiquée dans ce cadre qu'en cas de doute sur une extension vasculaire et surtout ganglionnaire.
Cependant, 10 % des tumeurs considérées comme résécables sont associées à une carcinose péritonéale indétectable en pré-opératoire et qui ne sera visualisée qu'au moment de l'intervention.
L'IRM abdominale est réalisée en cas de doute sur la présence de métastases hépatiques. Le TEP scan en cas de doute sur une lésion métastatique à la TDM. Les autres examens seront demandés en fonction des signes d'appel.

LA CLASSIFICATION TNM : Classification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) de 2009

Tumeur (T) :
Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
Tis : carcinome in situ
T1 : tumeur limitée au pancréas inférieure ou égale à 2 cm dans son plus grand diamètre
T2 : tumeur limitée au pancréas supérieure à 2 cm dans son plus grand diamètre
T3 : tumeur s'étendant au-delà du pancréas mais sans envahir le tronc coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure.
T4 : tumeur étendue au tronc coeliaque ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable).
Adénopathies (N) : L'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable.
Nx : renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale
N1 : envahissement des ganglions lymphatiques régionaux
Métastases viscérales (M) :
M0 : pas de métastase,
M1 : présence de métastase(s) à distance
Synthèse : les stades
Stade 0 : Tis N0 M0
Stade IA : T1, N0, M0
Stade IB : T2, N0, M0
Stade IIA : T3, N0, M0
Stade IIB : T1-3, N1, M0
Stade III : T4, tout N, M0
Stade IV : M1 quel que soit T et N.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Bilan prethérapeutique

Avant tout traitement il faut d'abord procéder à:
- L'evaluation de l'état général (classification OMS)
- Demander un bilan nutritionnel : Albuminémie , protidemie
- Un examen cardiaque et respiratoire
- Un bilan sanguin standard et bilan d'hémostase
- Pour les patients ictériques : Vit K

Mettre en route un anticoagulant (HBPM) à dose préventive vue le risque de maladie thrombo-embolique élevé associé au cancer du pancreas

But du traitement

Vue la gravité du pronostic le but est de:
- Obtenir la rémission la plus longue possible;
- Réduire le risque de complications et de séquelles thérapeutiques;
- Prévenir les complications liées à l'évolution de la maladie;
- Améliorer la qualité de vie du malade

Strategie thérapeutique

Même si la résection chirurgicale ne permet pas de bons taux de survie à 5 ans, elle demeure la seule chance de survie prolongée.

Traitement à visée curative

Une duodénopancréatectomie céphalique est réalisée en cas de tumeur de la tête du pancréas et une spléno-pancréatectomie gauche en cas de tumeur du pancréas gauche.
Il est désormais admis qu'une chimiothérapie adjuvante améliore l'espérance de vie des patients opérés. De nombreux essais thérapeutiques portent sur la radio-chimiothérapie néo-adjuvante afin d'améliorer d'une part le taux de résection et surtout la survie.

Il n'y a pas d'attitude consensuelle admise dans ce cadre.

Traitements palliatifs

La grande majorité des patients ne sont pas opérés (80 %). Si leur état clinique le permet, ils doivent avoir une chimiothérapie à laquelle 30 à 40 % des tumeurs répondent. La survie médiane en cas de réponse tumorale est proche de 18 mois.

En cas d'obstacle biliaire, un traitement endoscopique par prothèse biliaire doit être effectué avec une efficacité de plus de 90 % des cas.

En cas de sténose duodénale, une prothèse métallique expansive peut être mise en place par voie endoscopique avec une réalimentation des patients dans 80 % des cas.

Les indications des traitements chirurgicaux palliatifs (dérivation bilio-digestive pour une sténose biliaire ou gastroentérostomie pour une sténose duodénale) doivent être limitées au maximum au profit de l'endoscopie.

La douleur doit être traitée par des antalgiques dont le niveau, de 1 à 3, doit être adapté à la sédation de la douleur. La pharmacopée actuelle permet une sédation satisfaisante dans la majorité des cas. Le bon contrôle de la douleur améliore le pronostic.

La prise en charge psychologique du malade et de sa famille est aussi essentielle.

Moyens thérapeutiques

Chirurgie

Seul traitement curatif, envisagée après évaluation de la résécabilité tumorale et comorbidité du patient, le geste est fonction du siège de la tumeur.

- Duodénopancréatectomie céphalique : Tumeur de la tête.
- Splénopancréatectomie caudale : Tumeur du corps et queue.
- Pancréatectomie totale pour les formes multifocales (n'améliore pas la survie, complication nutritionnelle et métabolique difficile à équilibrer).

Radiothérapie (RTE)

- RTE (45à 50 gry) associée à la chimiothérapie en néo-adjuvant semble améliorer la survie au prix d'une toxicité importante, la chirurgie sera réalisée 4 à 6 semaines après ;
- La RTE en situation adjuvante n'a pas de place.
- La RTE exclusive peut être proposée en cas de contre indication à la chirurgie ou à la chiomiothérapie pour les formes localement avancées non métastatiques

Chimiothérapie

Parmi tous les agents anti mitotiques testés seul ou en association, aucun n'a amélioré la survie, néanmoins des résultats encourageants ont été récemment démontrés avec certains protocoles :

La *Gemcitabine*, le 5 *Fluro-uracil*, l'*Oxaliplatine*, le *Cisplatine*, la *Capécitabine*, le *Nab-paclitaxel*, utilisés en *monothérapie* ou dans des protocoles de bithérapie voir des associations de plusieurs.

Thérapie ciblée

Erlotinib: inhibiteur de la thyrosine Kinase du récepteur EGFR en association avec la chimiothérapie (gemcitabine).

Traitement symptomatique ou traitement de support

Un volet très important dans la prise en charge de ce cancer qui a pour but d'assurer le maximum de confort pour les patients par :

- Traitement de la douleur: selon les 3 paliers de l'OMS
- RTE antalgique.
- Neurolyse du plexus coeliaque par infiltration transcutanée ou per-opératoire (alcool, phénol ou corticoïde)
- Drainage biliaire par endoprothèse, par dérivation chirurgicale ou percutané (trans-hépatique).
- Rétablissement de l'état nutritionnel.

Indications thérapeutiques

Tumeur résécable non métastatique (stade I , II) : 15 %

Chirurgie radicale suivie de 4 à 6 semaines après la chimiothérapie complémentaire adjuvante type Gemcitabine ou 5 Fluro-uracil (pendant 6 mois).

Tumeur non résécable non métastatique (stade III) : 25 %

- Faire TRT palliatif de l'ictère (drainage chirurgical, endoscopique ou percutané).
- Bon état général : TRT néoadjuvant (en vue d'une chirurgie par la suite): Radio-chimiothérapie concomitante ou chimiothérapie puis réévaluation de la possibilité chirurgicale et l'état général pour faire résection si non continuer.
- Etat général altéré : TRT symptomatique plus ou moins chimiothérapie en monothérapie.

Formes métastatiques (stade IV): 60% (survie 3 à 6 mois)

- Traitement de support notamment de l'ictère.
- Discuter la chimiothérapie selon l'état général.
- Le standard reste la gemcitabine en monothérapie (RO 15% , survie médiane 6 mois , améliore qualité de vie).

Pronostic

Il reste très mauvais avec moins de 5 % de survie globale à 5 ans. En cas de résection dite R0, c'est-à-dire sans reliquat tumoral microscopique, la survie à 5 ans atteint 20 à 30%. En l'absence de résection chirurgicale, la survie médiane est proche de 12 mois.

Ce taux assez faible est cependant en constante amélioration en raison des progrès de la chimiothérapie.

CONCLUSION

Le cancer du pancréas est de pronostic très sombre du fait du diagnostic très tardif, la chirurgie constitue le traitement de référence. Une prise en charge multidisciplinaire, associant les progrès de chaque spécialité impliquée, est nécessaire pour espérer améliorer le pronostic encore limité du cancer du pancréas.

Les traitements oncologiques ont évolué au cours des dernières années, passant de l'absence de traitement adjuvant au développement de chimiothérapies plus puissantes qui sont utilisées de manière néoadjuvante dans une approche prometteuse. Aussi les essais thérapeutiques en cours redonnent espoir. ■

REFERENCES

1. Registre des tumeurs d'Alger. INSP 2012

2. Parkin et al. Globocan 2012.

3. Hidalgo M. Pancreatic cancer. N Engl J Med 2010;362:1605-17.

4. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Sta- tistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29.

5. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vec- chia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. Ann Oncol 2014;25:1650-6.

6. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosen- zweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res 2014;74:2913-21.

7. Maire F, Cibot JO, Hammel P, Hentic O, Ponsot P, Sauvanet A, et al. Épidémiolo- gie du cancer du pancréas en France : pre- mière étude observationnelle à partir des données du PMSI. JFHOD 2014;A133.

8. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pan- creatic adenocarcinoma. N Engl J Med 2014;371:1039-49.

9. Neoptolemos JP et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA. 2010 Sep 8;304(10):1073-81.

10. Neuhaus P et al. CONKO-001. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). J Clin Oncol 26:15s, 2008 (suppl; abstr 4504)

11. Burris HA et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-13.

12. Louvet C et al. GemOx (Gemcitabine + Oxaliplatin)versus Gem (Gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma : final results of the GERCOR /GISCAD Intergroup Phase III. J Clin Oncol 2005 20;23:3509-16.

13. Conroy T et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4010).

Le cancer du rein métastatique

R. Youcef Khodja (dr.rym.yk@gmail.com), **Amokrane, K. Bouzid**
Service d'oncologie médicale – EHS Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

INTRODUCTION

Le cancer du rein représente 2 à 3 % de l'ensemble des cancers avec une augmentation régulière dans le monde ces deux dernières décennies.le diagnostic est souvent fortuit ce qui explique la fréquence des formes localement avancées et métastatiques. La forme histologique la plus fréquente est le carcinome à cellules claires développé à partir des cellules du parenchyme rénal. La chirurgie représente l'essentiel du traitement cependant l'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie a modifié de manière dramatique le pronostic des formes métastatiques.

EPIDEMIOLOGIE

Le cancer du rein représente le 3eme cancer urologique après le cancer de la prostate et de lavessie, il est plus fréquent en Europe occidentale et en Amérique du nord. En Algérie, selon le registre de l INSP de 2012 l'incidence du cancer du rein est de 2.1/100 000 hbt, le pic d'incidence se situe entre 65et70 ans avec une prédominance masculine. Selon le registre régional de la wilaya de Sétif, en 2010 l'incidence du cancer du rein est de 0.9/100 000 hbt chez les hommes et 1/100 000 hbt chez les femmes. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés notamment l'obésité, l'hypertension artérielle et le tabagisme. Certaines maladies génétiques représentent un facteur de risque tel que la maladie de Van Hippel-Lindau ou la sclérose tubéreuse de Bourneville. Les patients dialysés ainsi que les transplantés rénaux sont également plus exposés, quant aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique leur risque de développer un cancer du rein augmente jusqu'à 10 fois par rapport à la population générale avec des atteintes souvent bilatérales et/ou multifocales.

DIAGNOSTIC ET EVALUATION DU CANCER DU REIN

Circonstances de découverte : plus de 50% des cancers du rein sont asymptomatiques découverts de façon fortuite généralement lors d'une échographie abdominale, la triade classique associant douleurs lombaires, hématurie terminale et contact lombaire à l'examen clinique est rare, elle n'est retrouvée que dans 6 à 10% des cas et la maladie est déjà au stade avancé. Dans 30% des cas, la maladie est révélée par un syndrome paranéoplasique tel qu'une fièvre au long cours, une polyglobulie, une thrombocytose ou une HTA. Dans certains cas déjà très avancés, ce sont les symptômes liés aux métastases qui révèlent la maladie tel que des douleurs osseuses ou une toux persistante.

Examen clinique : souvent pauvre, cependant nous devons rechercher un contact lombaire, une varicocèlegauche, ainsi que des signes d'extension métastatique tel qu'une adénopathie périphérique palpable ou une hépatomégalie.

Examens para cliniques : La plupart des tumeurs rénales sont diagnostiquées par imagerie, souvent dans le cadre d'exploration d'une symptomatologie non spécifique à type de douleurs abdominales ou lombaires, généralement par échographie abdomino pelvienne ou par tomographie.

Echographie abdominale: tout kyste qui ne présente pas les critères de bénignité doit conduire à des explorations plus poussées. Elle mesure la taille tumorale et étudie les veines rénales et la veine cave inférieure à la recherche d'un envahissement.L'utilisation du doppler couleur peut aider à la distinction entre kyste remanié et tumeur solide en détectantdes vaisseaux intra lésionnels.

Scanner abdomino pelvien: examen de référence en dehors de contre-indications. Le scanner est réalisé avant et après injection d'iode a la phase corticale, tubulaire et portale et enfin une phase tardive excrétoire optionnelle en fonction des résultats des premièresséquences. le rehaussement après injection de produit de contraste étant déterminante pour définir la nature de la masse rénale. Le scanner permet un examen précis des deux reins, de la loge rénale et des surrénales, il permet également d'étudier les aires ganglionnaires, la veine rénale et la veine cave, et rechercheaussi des localisations secondaires hépatiques. Les lésions kystiques sont analysées selon la classification de Bosniak.

Imagerie par résonnancemagnétique (IRM): réalisée de principe chez des patients insuffisants rénaux et lorsqu' il existe une contre-indication au scanner tel qu' une allergie au produit de contraste ou une grossesse évolutive, elle permet également de différencier une lésion bénigne hémorragique trompeuse d'une tumeur maligne.

Anatomie pathologique: le cancer du rein comprend un large spectre de soustypes histologiques décrits par la classification de la « World health association » WHO en 2004 modifiée par la classification de Vancouver de « l'international society of urological pathology » **ISUP** en 2012.Les trois principaux types histologiques sont : le carcinome à cellule claire, le carcinome papillaire type I et II et le carcinome chromophobe. En plus du type histologique, la classification anatomopathologique comprend un grade histo pronostique allant de I à IV : le grade de Fuhrman, celui-ci est basé sur la taille et la forme du noyau des cellules, ainsi que l'aspect du nucléole. Lors de la dernière conférence de l'ISUP en 2012 qui a été publiée début 2016, les changements suivants ont été apportés : Le grade nucléaire de Fuhrman a été modifié au profit du grade nucléolaire.

TYPE	SIGNES TDM	DIAGNOSTICS
1	Densité hydrique (> -2 • > ,10 UH) Homogène Limites régulières sans paroi visible Absence de rehaussement (variation < 10 UH)	Kyste simple
2	Fines cloisons (< 2 cloisons) sans paroi visible Fine calcification pariétale ou d'une cloison Absence de rehaussement (variation < 10 UH) ou rehaussement modéré d'une cloison fine	Kyste remanié
3	Fine cloison (> 3 cloisons) Fine (< 1 mm) paroi (limite de visibilité) Epaisse calcification Lésion hyperdense *sauf taille (> 4 cm) ou siégé intraparenchymateux Absence de rehaussement (variation < 10 UH) ou rehaussement modéré (cloison, fine paroi	Kyste remanié Kyste multiloculaire Tumeur kystique (cancer kystique néphrome kystique)
4	Cloisons nombreuses et/ou épaisses Paroi épaisse uniforme Discrètes irrégularités pariétales Calcification épaisse et/ou irrégulière Rehaussement de la paroi ou des cloisons	Kyste remanié Kyste multiloculaire Tumeur kystique (cancer kystique néphrome kystique)
5	Paroi épaisse et très irrégulière Végétations ou nodules muraux Rehaussement de la composante solide	Carcinome kystique Carcinome nécrose

Tableau 1 classification radiologique de Bosniak

Groupes pronostiques de Motzer	
1	Indice de Karnofsky de 60 ou 70
2	Taux sérique élevé de lactate deshydrogénase (>1,5 fois la limite supérieure de la normale)
3	faible taux d'hémoglobine (<limite inférieure de la normale)
4	Taux sérique élevé de calcium (>10mg/dl)
5	Délai entre le diagnostic initial et le traitement (randomisation) <1 an
6	Nombre de sites métastatiques > ou = 2

Bon pronostic = patient présentant 0 facteur de risque.

Pronostic intermédiaire = patient présentant 1 à 2 facteurs de risque.

Mauvais pronostic = patient présentant 3 à 6 facteurs de risque.

Tableau 2 classification pronostique de Motzer 2002

CLASSIFICATION TNM (2009) (Tableau 3)

T-TUMEUR primitive

- TX la tumeur primitive ne peut être évaluée
- T0 Aucune preuve de tumeur primitive
- T1 Tumeur limitée au rein < 7 cm de grand axe
  - T1a Tumeur limitée au rein < 4 cm
  - T1b Tumeur limitée au rein > 4cm mais < 7 cm de grand axe
- T2 Tumeur limitée au rein > 7 cm de grand axe
  - T2a Tumeur limitée au rein > 7 cm mais < 10 cm de grand axe
  - T2b Tumeur limitée au rein > 10 cm
- T3 Tumeur intéressant les veines principales ou envahissante la graisse périrénale ou du sinus rénal mais sans atteindre le fascia de Gerota
  - T3a Tumeur envahissante la veine rénale ou ses branches de division segmentaire, la graisse du sinus rénal ou péri-rénale mais n'atteignant pas la surrénale et ne dépassant pas le fascia de Gerota.
  - T3b Tumeur envahissant la veine cave sous forme d'un thrombus sous diaphragmatique.
  - T3c Tumeur envahissant la paroi de la veine cave inférieur ou thrombus s'étendant au-dessus du diaphragme
- T4 Tumeur s'étendant au-delà du fascia de Gerota, incluant l'envahissement de contiguïté de la surrénale homolatérale.

N-Envahissement des ganglions régionaux

- NX les adénomégalies ne peuvent être évaluées
- N0 Pas de métastase ganglionnaire
- N1 Métastase ganglionnaire unique
- N2 Plus de 1 métastase ganglionnaire

M- Métastase à distance

- MX Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées
- M0 Pas de métastase a distance
- M1 Métastase à distance

Regroupement des stades TNM

- Stade 1 : T1 N0 M
- Stade 2 : T2 N0 M0
- Stade 3 : T3 N0 M0 et T1, T2, T3 N1 M0
- Stade 4 : T4 No, N1, M0, tous les TN2 M0 et tous les T N M1

• Le carcinome rénal à cellules claires se caractérise par des anomalies somatiques du gène VHL dans plus de 80 % des cas et peut être d'une aide au diagnostic en cas de tumeur difficile à typer.
• Les carcinomes papillaires doivent être classés en sous types 1 ou 2, Une translocation TFE3 doit être systématiquement recherchée par immunohistochimie et technique FISH pour tout carcinome rénal survenant avant 40 ans.
• Le carcinome des tubes collecteurs de Bellini ainsi que le carcinome médullaire sont des tumeurs hautement agressives
• Certaines entités nouvelles de la classification OMS 2016 sont en règle générale d'évolution indolente (carcinome papillaire à cellules claires, carcinome associé à la maladie kystique acquise, carcinome tubulokystique, tumeur hybride, tumeur mixte épithéliale et stromale).Tableau 1

FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DU REIN: tableau 3

Cliniques: comprends le performance status PS, les signes cliniques et le bilan biologiques
Anatomiques: representés par la taille tumorale, l effraction de la capsule rénale, l invasion veineux et la presence d'adenopathies, ces critéres sont regroupés dans la classification TNM.
Histologiques: éssentiellement representés par le grade de Fhurman
Moléculaires: plusieurs bio marqueurs ont été téstés tel que la P53; le Ki67, PTEN, cependant aucun marqueur n a pour l'instant été validé comme facteur pronostique.
Nomogrammes et systèmes pronostiques: plusieurssystèmes combinant divers paramètres post opératoires ont été publiés afin d'évaluer la survie des patients, le système pronostique le plus utilisés est celui du Mémorial Sloan-Kettering Cancer Center MSKCC publié par Motzeret le model de Heng pour établir le pronostic des patients ayant un cancer du rein métastatique et définir la décisionthérapeutiqueadaptée.

TRAITEMENT

Nous ne parlerons que du traitement du cancer du rein métastatique Le bilan biologique d'une tumeur rénale doit comprendre : le bilan renal et la formule de numération sanguine. En cas de cancer métastatique, il faut y ajouter le bilan hépatique ; les phosphatases alcalines, la LDH, la calcémie corrigéect le bilan de coagulation.
L'objectif de ce bilan est d'évaluer la fonction rénale et de déterminer les facteurs pronostiques utiles pour la décisionthérapeutique.

Chirurgie:

Néphrectomie totale: les principes de la néphrectomietotale ou élargie déjà décrits par Robson en 1969, consiste a la ligature première des vaisseaux, ablation du rein et de la graisse péri rénale, un curage ganglionnaire dans le cas de ganglions palpables ou identifies a l'imagerie. La néphrectomie totale chez les patients métastatiques n est curative que si elle est associée à une ou deux métastases complètement résécables. Pour la plupart des patients métastatiques, une néphrectomie cyto-reductrice dans le but d'un traitement systémiqueet est recommandée de façon sélective chez les patients atteints de cancer du rein métastatique ; uniquement pour ceux ayant un bon PS, et un faible volume métastatique.
Chirurgie des métastases: lapossibilité d'une metastaséctomie doit être évoquée tout au long du suivi surtout s'il s'agit d'unemétastase unique, si l'intervalle libre est supérieur à 12 mois entre la néphrectomie et l'évolution des métastases et si une résection complète est possible. Huit études ont été réalisées concernant le traitement local des métastases chez les patients atteints de cancer du rein métastatiques, ces études incluent divers sites métastatiques: os, cerveau, foie, poumon et pancréas. Toutes ces études sont rétrospectives non randomisées ce qui peut créer divers biais. Le résultat est qu'à l'exception des métastases osseuses et cérébrales, la métastaséctomie demeure le meilleur traitement local. On note également une amélioration de la symptomatologie sur les métastases osseuses et cérébrales traitées par radiothérapie. Des études rétrospectives comparatives démontrent qu'il existe un bénéfice en terme de survie globale pour les patients ayant subi une métastaséctomie totale.

Immunothérapie : Le cancer du rein est l'un des rares cancers ou des cas de guérison spontanées ont été observées, de même, dans de rares cas la disparition de métastases après ablation de la tumeur primitive. Ceci suggère le rôle important du système immunitaire dans la croissance du cancer du rein.
L'interféron alpha: molécule sécrétée naturellement par le système immunitaire lorsque celui-ci est stimulé. Son rôle est d'augmenter la capacité de destruction par les macrophages, de stimuler l'activité anti tumorale des lymphocytes et de rendre le système immunitaire plus sensible et réactif. Une méta analyse a confirme que l'interféron alpha associé au Bevacizumb est plus efficace en terme d'efficacité et de survie sans récidive : PFS en première ligne métastatique comparativement à l'interféron alpha seul. Toutes les études comparant l'utilisation de l'interféron alpha en monothérapie en première ligne métastatique à l'utilisation d'une thérapie ciblée anti VEGF ou inhibiteur des m TOR montrent la nette supériorité des thérapies ciblées.
L'interleukine 2: molécule naturellement secrétée par les lymphocytes T CD4 + , elle augmente la production et la maturation des GB et rend le système immunitaire plus sensible et réactif.
L'interleukine 2 est utilisée à haute dose depuis 1985 dans le traitement du cancer du rein métastatique, des réponses complètes ont été observées chez un nombre limité de patients,au prix d'une toxicité élevée, cependant aucun critère clinique ou biologique n'existe pour prédire la réponse des patients au traitement ou pour définir le groupe de patients répondeurs.
Vaccin: un vaccin à base d'antigène tumoral 5TA a été testé comparativement a un placebo en association a un traitement standard de première ligne métastatique, celui-ci n'amontré aucun bénéfice sur la survie globale. Plusieurs vaccins sont actuellement à l'étude, notamment des vaccins utilisant des antigènesmonoclonaux type PD-1 ou son ligand PDL-1 actuellement en étude phase III.
Blocage immunitaire: le blocage immunitaire par anticorps monoclonal ciblant le PD-1 ou l'antigène cytotoxique associé aux lymphocytes T CTLA-4 ont été utilisés. Le Pembrolizumab et le Nivolumab ciblent le récepteur PD-1 , l Atezolizumab et le Duvalumab ciblent son ligand le PD-L1 L'ipililumab cible le CTLA-4. Une étude phase III comparant le Nivolumab versus l Everolimus après plusieurs lignes d'anti VEGF montre un allongement de la survie globale, une meilleure qualité de vie et moins de toxicité grade 3ou4 avec le Nivolumab. Des études phase III sont en cours comparant le Nivolumab et l Ipililumab versus Sunitinib en première ligne métastatique.

Les thérapies ciblées

cette thérapie a bouleversé nos conduites pratiques depuis 2005 jusqu'en 2015. Huit molécules ont vu le jour avec un gain en survie sans progression et ou en survie globale, quatre inhibiteurs

de tyrosine kinase (Sunitinib, sorafenib, Axitinib, Pazopanib et le Cabozantinib), un inhibiteur du VEGR (Bevacizumb) associe à l'interféron et deux inhibiteurs de la voie mTOR (Temserolimus et Everolimus) principalement évalue dans le cancer du rein à cellules claires.

Inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK):

Ce sont des protéines de faible poids moléculaire capables d'inhiber une ou plusieurs enzymes membranaires ou cytoplasmiques, intervenant au niveau de ces voies de signalisation.

- **Sunitinib:** Le Sunitinib inhibe les tyrosines kinases des récepteurs VEGF-R1 et 2 impliqués dans l'angiogenèse.

La posologie recommandée est de 50mg /jour 4 semaines ON/ 2 semaines OFF en raison d un léger allongement de la survie sans récidive comparativement à une posologie de 37.5mg en continue. Des études démontrent une augmentation de la survie sans récidive du Sunitinib en première ligne métastatique comparativement à l'interféron alpha.

- **Sorafenib:** Lesorafenib est un inhibiteur multi kinase ayant à la fois une activité anti proliférative et anti antiangiogénique.la posologie est de 400mg deux fois /j.une étude comparant le Sorafenib à l'Interféron alpha en première ligne métastatique ne montre aucune supériorité du Sorafenib ni en terme de survie globale ni en terme de survie sans progression. Le Sorafenibest utilisé en deuxième ligne chez des patients déjà traités par des cytokines ou une thérapie ciblée.

- **Pazopanib:** le Pazopanib est un inhibiteur de tyrosine kinase à activité anti antiangiogénique, la posologie est de 800mg/jour. Une étude comparant le Pazopanib versus Sunitinib en première ligne métastatique montre qu' il n y a pas de différences en terme de survie sans progression ni de survie globale entre les deux . Cette étude montre la non infériorité du Pazopanib comparativement au Sunitinib en première ligne métastatique

- **Axitinib:** l'Axitinibest un inhibiteur de tyrosines kinase anti VEGF,PDGF et C KIT.la posologie est de 5mg deux fois par jour.L'Axitinib a prouvé son efficacité et sa supériorité en termes de survie sans récidive en comparaison au Sorafenib en deuxième ligne après progression sous cytokines ou après anti antigénique.

- **Cabozantinib:** le Cabozantinib est un inhibiteur de tyrosines kinases incluant VEGF, MET et AXL.

Une étude démontre que le Cabozantinib est supérieur à l'Everolimus en terme de survie sans progression chez des patients ayant reçu au moins une ligne de traitement antantigéniques

Inhibiteurs des m-TOR:

la présence de la protéine m- TOR est importante dans les cellules tumorales qui ont un haut pouvoir de prolifération et d'invasion. Les inhibiteurs des m- TOR kinase sont des dérivésd'un antibiotique : la rapamycine

- **Everolimus:** l'étude RECORD 1 comparant l Everolimus au placebo a montré une augmentation significative de la survie sans progression chez des patients ayant déjà reçu un traitement à base de VEGF ou de TKI et ceux quel que soit leur niveau de risque MSKCC. L'étude RECORD 2 comparant l'association Everolimus+Bevacizumab versus Interféron alpha+ Bevacizumb. Celle-ci démontre l'absence de bénéfice de l'association sur la survie globale ou la survie sans progression. L'étude RECORD3 qui compare l'Everolimus au Sunitinib en première ligne métastatique conclu que la séquence Sunitinib en première ligne suivie d'Everolimus en deuxième ligne augmente la survie globale.

- **Temserolimus:** les différentes études menées concluent qu'il n y a pas d'indication au Temserolimus chez les patients ayant progressés après VEGF ou TKI.

- **anti- VEGF:**

Bevacizumb: l'étude AVOREN qui compare l'association Bevacizumb+ interféron alpha versus Interféron alpha seul en première ligne métastatique conclutqu' il existe une augmentation de la survie globale et de la survie sans récidive pour l'associationBevacizumb+ interféron chez les patients de pronostic bon et intermédiaire uniquement.

INDICATIONS DES THERAPIES CIBLEES

Carcinome à cellules claires

- **En première ligne métastatique:**

Chez les patientsde bon pronostic et intermédiaire,Le Sunitinib, le Pazopanibet le Bevacizumb+ interféron alpha sont indiqués en première ligne métastatique

Chez les patients de mauvais pronostic, le Temserolimusest recommandé, un ITK est une option

- **En deuxième ligne:**

En 2015, le Nivolumab est recommandé en deuxième ligne chez les patients ayant progresséaprès une ou deux lignes d'anti VEGF, et ceux en raison de l'augmentation de la survie globale comparé à l'Everolimus. Cette recommandation est approuvée aux USA depuis 2015 par la Food and Drug administration (FDA) et un avis favorable est émis par l'agence européenne du médicament depuis Avril 2016.

En parallèle, Le Cabozantinib estégalement indiqué en deuxième ligne métastatique après progression en raison de l'allongement de la survie sans progression et survie globale comparé à l'Everolimus. L'Axitinib, lePazopanib, le sorafenib sont indiquésaprès progression sous cytokines et l'Everolimus , l'Axitinib et le sorafenib sont indiqués en option en deuxième ligne après progression sous anti VEGF si l'immunothérapie n'est pas possible.

- **En troisième ligne:**

Après progression sous anti VEGF : le Nivolumab ou le Cabozantinib sont indiqués s'ils n'ont pas été utilisés en deuxième ligne. Si Nivolumab utilise en deuxième ligne, le Cabozantinib est utilisé en troisième ligne si non disponible Axitinib ou Everolimus sont utilisés. Après progression sous inhibiteur des m-TOR : le Sorafenib est indiqué.

Le carcinome non à cellule claire

Les anti-VEGF sont le standard dans ce type de situation, les inhibiteurs de mTORpeuvent être utilises. Les patients sont a discuter en RCPet l'inclusion dans des essais cliniques est l'indication de choix a chaque fois que ceci est possible.

CONCLUSION

le cancer du rein est en augmentation régulière ces dernières années, la forme histologiques la plus fréquente est le carcinome à cellules claires, le diagnostic est le plus souvent fortuit par imagerie, le traitement des formes métastatiques a été bouleversé par l'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie qui a modifié notre conduite à tenir et le pronostic des patients métastatiques. ■

Le cancer du col

E.Kerboua, (Email :esmakerboua@yahoo.fr)
W.Boulfoul, K.Bouzid
Service d'oncologie médicale, Centre Pierre & Marie Curie, Alger

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est le plus fréquent cancer chez les femmes dans le monde après le cancer du sein. Il est directement en rapport avec l'activité sexuelle. Bien que son incidence soit en diminution dans les pays occidentaux, Il reste un problème majeur de santé publique dans les pays en voie de développement. Le cancer du col de l'utérus représente 12,5% de tous les cancers féminins en Algérie selon l'INSP 2010.Le dépistage des lésions précancéreuses est possible grâce à la pratique du frottis cervico-vaginal. La découverte des lésions précancéreuses et notamment des dysplasies sévères ou carcinome in situ permet un traitement assurant une guérison de la patiente avec un très faible taux de récidive. Son traitement est essentiellement radio-chirurgical .La chimiothérapie occupe une place limitée dans la stratégie thérapeutique et garde sa place dans les formes avancées et en concomitance avec la radiothérapie.

ÉPIDEMIOLOGIE

Le cancer du col est la 1re cause de mortalité par cancer chez la femme dans de nombreux pays du tiers monde et représente 20 à 30 % des cancers de la femme dans ces pays contre 4 à 6 % des cancers féminins en Amérique du Nord et Europe. Grâce à une amélioration des traitements anticancéreux, la mortalité associée tend à diminuer, notamment dans les pays riches, mais reste la seconde cause des cancers féminins dans le monde avec près de 400 000 nouveaux cas annuels et son incidence est en faible augmentation(1).Il est responsable de près de 200 000 décès annuels(2) ,dont plus des trois quarts dans les pays du tiers monde.

Il a la particularité de toucher la femme relativement jeune, ce qui en fait le cancer responsable de la perte de plus d'années de vie dans pays pauvres. (3)

En France, l'incidence standardisée du cancer du col est de 9,5/100 000 en 1990 avec une mortalité de 3,5/100 000 et en 2011, le nombre de nouveaux cas estimés est de 2 810. (4)

Le dépistage de masse par frottis cervico-vaginaux (FCV) permet le diagnostic, et le traitement des lésions tumorales peu avancées. Il contribue à une diminution de la mortalité de l'ordre de 50 %. Le dépistage basé sur la recherche du papillomavirus humain pourrait donner des résultats meilleurs que ceux du frottis pour le dépistage des cancers invasifs

Epidémiologie en Algérie : Le cancer du col utérin est le deuxième cancer gynécologique en Algérie, avec une incidence de 8,7 pour 100 000 femmes. Il représente 12,5% de tous les cancers féminins. (registre des tumeurs d'Alger 2010) .En 2012 l'incidence était de 8.2 par 100 000 femmes (registre des tumeurs d'Alger 2012) (5)

CAUSES OU FACTEURS DE RISQUE

Plusieurs facteurs de risques sont identifiés :

- Les papillomavirus humains (notamment HPV16 et HPV18) jouent un rôle épidémiologique (6)(7)majeur (et peut-être croissant) dans la maladie : ils sont présents dans 80 % des cancers du col de l'utérus et des lésions in situ de haut grade. En novembre 2010, la revue Lancet Oncology a publié les résultats d'une étude montrant que huit types de papillomavirus sont responsables de 90 % des cas de cancer du col de l'utérus (8).
- La pilule contraceptive induit une majoration modérée du risque de développer un cancer du col utérin (9)(augmentation du risque inférieure à 1 %).
- Le VIH/SIDA : le cancer du col chez une patiente séropositive pour le VIH pourrait être plus agressif et moins sensible au traitement.
- Le tabagisme : plusieurs études ont montré que fumer augmente très significativement le risque de plusieurs cancers (10), dont certains types de cancers du col (11) (12); 18% des adenocarcinomes du col et 43% des carcinomes squameux se déclarent chez des fumeuses (pour 22% des cas-contrôles étant fumeurs). Mais fumer n'a pas le même effet selon le type de cancer considéré : le tabac augmente le risque de carcinome squameux tout en diminuant légèrement celui de développer un adénocarcinome du col (de même si l'on se limite aux cancers associés au HPV), ce qui confirme que les co-facteurs étiologiques varient selon le type de cancer (13)(14) ; les composés toxiques libérés par le tabac pourraient diminuer l'immunité des parois utérines et favoriser l'infection par les papillomavirus humains puis la néoplasie.
- À l'inverse, l'utilisation d'un dispositif intra-utérin (DIU) durant la vie diminuerait de moitié le risque de développer un cancer du col de l'utérus. En revanche, le risque de cancer ne semble pas lié à la durée d'utilisation du DIU. De plus, son port ne modifie pas la prévalence de l'infection par le HPV. Plusieurs hypothèses explicatives, non exclusives, ont été avancées. Notamment, des lésions induites par la mise en place, le port et/ou le retrait d'un DIU pourraient induire une réaction inflammatoire à bas bruit et/ou une réaction immunitaire cellulaire qui enrayerait le processus de cancérisation (15) .

PREVENTION

La prévention du cancer invasif repose sur le dépistage des lésions précancéreuses par la pratique régulière de frottis cervico-vaginaux (FCV). Le rythme de ces derniers dépend des recommandations de chaque pays. Aux États-Unis, il est conseillé de faire un frottis tous les deux ans à partir de l'âge de 21 ans, l'intervalle étant allongé à

trois ans en cas de trois tests successifs négatifs (16). Le vaccin contre les papillomavirus permet une diminution des cancers intra épithéliaux du col de l'utérus (17). La commercialisation du premier vaccin anti HPV en 2006 est une étape importante dans la lutte contre le carcinome épidermoïde du col de l'utérus. Une étude de l'Institut national du cancer de janvier 2015 a démontré que 90% des cancers du col de l'utérus sont susceptibles d'être évités grâce à un frottis effectué tous les trois ans (18).

CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic de cancer du col utérin peut être porté à un stade précoce en dehors de tout symptôme, dans le cadre d'un dépistage par examen gynécologique et réalisation d'un FCV. Il est également évoqué devant les principaux symptômes non spécifiques suivants :
métrorragies provoquées (après les rapports sexuels), métrorragies spontanées ,dyspareunies ,leucorrhées , douleurs pelviennes, dysurie ou ténesmes (en cas d'extension pelvienne) , douleurs lombaires (par compression urétérale).
Les métastases à distance sont rares au moment du diagnostic

INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE

L'interrogatoire permet de préciser notamment les antécédents, le suivi gynécologique, la date et les résultats des derniers FCV, les facteurs de risque. Il recherche les symptômes cliniques évocateurs de cancer du col utérin. L'examen clinique comprend un examen gynécologique (examen au spéculum, touchers vaginal et rectal), abdominal et des aires ganglionnaires.
Les lésions évocatrices au niveau du col utérin peuvent être :
-une large ulcération à bords irréguliers, saignant au contact
-une forme végétante, exubérante
-une forme infiltrante avec une induration déformant le col
Le col peut cependant garder un aspect normal à l'examen clinique notamment quand la tumeur se développe aux dépens de l'endocol.

CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'un cancer du col utérin repose sur l'examen histopathologique :
- de biopsies cervicales centrées sur les zones lésionnelles et effectuées si besoin sous guidage colposcopique (notamment en cas de lésions douteuses ou de petite taille ou de FCV anormal) ;
- ou d'une pièce de conisation, notamment lorsque la biopsie sous colposcopie n'est pas réalisable. Devant un col macroscopiquement anormal, un résultat de FCV normal ne suffit pas à exclure le diagnostic de cancer du col utérin. L'examen anatomopathologique précise le type histologique de la tumeur selon la classification OMS

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne pré thérapeutique (débutant aux pédicules rénaux et allant jusqu'à la symphyse pubienne) est l'examen de référence.
- La tomographie par émission de positons au 18 fluoro-deoxy-glucose (TEP-TDM au 18F-FDG) peut être proposée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour le bilan d'extension à distance, notamment pour les tumeurs de plus de 4 cm (à partir du stade IB2). En cas de doute à l'IRM, une cystoscopie et/ou une rectoscopie peuvent être réalisées.

CLASSIFICATION DE LA LESION

La classification la plus largement utilisée est la classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) qui est basée sur l'examen clinique. Cette classification ne prend pas en compte les résultats du bilan radiologique complémentaire. Ces derniers sont utilisés pour guider le traitement. Le stade de la tumeur et la présence de métastases ganglionnaires sont des facteurs importants de pronostic et pour le choix du traitement.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en RCP et adressé à son médecin traitant. Les indications sont établies en fonction notamment de l'histologie, du stade de la maladie, de l'état général de la patiente et des comorbidités éventuelles

Recommendations internationales :

Trois types de traitements sont utilisés pour traiter les cancers invasifs du col de l'utérus : la chirurgie, la radiothérapie (radiothérapie externe et curiethérapie) et la chimiothérapie.
Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. Ils ont pour objectif, selon les cas, de supprimer la tumeur et/ou les métastases ; de réduire le risque de récidive ; de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases ; de traiter les symptômes engendrés par la maladie.
Les indications sont établies en fonction notamment de l'histologie, du stade de la maladie, de l'état général de la patiente et des comorbidités éventuelles.

Les indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques selon les stades sont les suivantes:
Stade IA1
Le diagnostic a été fait sur une pièce de conisation. L'attitude thérapeutique peut être : une surveillance simple si les marges de la conisation sont in sano et en l'absence d'embols lymphatiques et si la patiente préfère un traitement conservateur de l'utérus ; Une hystérectomie totale simple si la conisation est non in sano et/ou si la patiente ne souhaite pas un traitement conservateur de l'utérus ; si des embols lymphatiques sont présents sur la pièce de conisation, le traitement est identique à celui d'un cancer de stade IA2 avec présence d'embols.
Stade IA2
Le diagnostic a été fait sur une pièce de conisation. L'attitude thérapeutique peut être :
Une surveillance simple si les marges de la conisation sont in sano et en l'absence d'embols lymphatiques et si la patiente préfère un traitement conservateur de l'utérus ;
Une trachélectomie(amputation du col utérin) afin de préserver la fertilité ou une hystérectomie simple pour les autres patientes si la conisation est non in sano ;
en présence d'embols lymphatiques sur la pièce de conisation, la résection du paramètre peut être indiquée dans certaines situations particulières. Elle se fait par trachélectomie élargie (colpo-cervicectomie élargie) ou par hystérectomie élargie.
Une lymphadénectomie pelvienne complémentaire, réalisée habituellement par cœlioscopie, est indiquée dans tous les stades IA2. Si la patiente présente un envahissement ganglionnaire, une chimioradiothérapie concomitante complémentaire est administrée.
Stade IB1
Il n'y a pas de traitement standard. Les différentes options thérapeutiques sont :
un traitement chirurgical : le geste chirurgical de référence associe une colpohystérectomie élargie8 (intervention de Wertheim), une ovariectomie bilatérale (optionnelle uniquement en cas de carcinome épidermoïde chez une femme de moins de 40 ans et dans des indications définies en RCP) et une lymphadénectomie pelvienne,

l'autre possibilité est une chirurgie conservatrice (trachélectomie élargie) en vue de préserver la fertilité ultérieure, dans des indications définies en RCP, et une lymphadénectomie pelvienne ;
une association radiochirurgicale : en général, une curiethérapie préopératoire est réalisée, suivie d'une colpohystérectomie élargie 6 à 8 semaines plus tard ;
plus rarement, une radiothérapie externe associée à une curiethérapie peut être proposée quand la chirurgie est contreindiquée.
Chez les patientes traitées par chirurgie, précédée éventuellement d'une curiethérapie, et présentant un envahissement ganglionnaire ou des marges positives, une radiochimiothérapie concomitante complémentaire est administrée. Son déroulement est détaillé pour les stades IB2 à IVA où elle est le traitement de référence. La technique du ganglion sentinelle est en cours d'évaluation.

Stades IB2- IVA

Le traitement de référence est la radiochimiothérapie concomitante. L'irradiation est pelvienne +/- lombo-aortique et s'étale sur 5 semaines. Les volumes d'irradiation sont basés sur les examens d'imagerie (IRM, TEP-TDM au 18F-FDG) et/ou sur les résultats d'une lymphadénectomie lombo-aortique laparoscopique première. La curiethérapie utérovaginale est réalisée 8 à 10 jours après la fin de la radiothérapie externe. Ce délai doit être respecté car tout retard a un impact sur le contrôle local.
La chimiothérapie la plus souvent employée est à base de sels de platine (5-FU Platine), administrés de manière hebdomadaire pendant la radiothérapie, soit 5 à 6 cures. Si l'état général empêche un traitement par radiochimiothérapie, la patiente peut être traitée par une radiothérapie seule.
Les indications et modalités de la chirurgie de complément (hystérectomie jusqu'à l'exentération pelvienne9) sont à discuter en RCP, en fonction d'une nouvelle évaluation clinique et des résultats de l'IRM en fin de traitement.

Stade IVB (métastases à distance)

Ces situations sont rares et discutées au cas par cas en fonction de l'extension de la maladie et de l'état général de la patiente. La thérapeutique repose sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Le recours à la chirurgie est exceptionnel chez ces patientes.

EN ALGERIE ?

Dans le cadre du plan cancer un guide de prise en charge du cancer du col a été établie en Février 2016 par un groupe de travail pluridisciplinaire , dans un souci d'homogénéiser et d'améliorer la prise en charge des patientes (téléchargeable sur le site du ministère de la santé)
Actuellement une étude de phase III multicentrique, controlée randomisée en double aveugle, est en cours en Algérie .Elle évalue l'association du Nimotuzumab et du Cisplatine/ Vinorelbine en première ligne dans les cancers du col en récidive.
Les patientes incluses seront réparties en deux groupes de traitement. Le premier groupe recevra une dose de 200 mg d'anticorps monoclonaux hR3 (hebdomadaires pendant 18 semaines), et une chimiothérapie (6 cycles, tous les 21 jours : Cisplatine (CDDP) 70 mg/m2 le jour 1, la Vinorelbine 60 mg/m2 (Per Os) le jour 1 et le jour 8 et puis 80mg/m2. Le deuxième groupe recevra un placebo en plus de la chimiothérapie dans un schéma similaire au premier. Une fois la chimiothérapie terminée, une dose d'entretien sera administrée avec 200mg dose d'anticorps monoclonaux hR3 tous les 14 jours jusqu'à évolution. Une seconde chimiothérapie en deuxième intention est proposée, celle-ci est basée sur l'association de Carboplatine (AUC 6) et le Paclitaxel 175 mg/m2 en perfusion de 3 heures, toutes les 3 semaines, concomitante avec l'administration du hR3, tous les 14 jours, jusqu'à ce toxicité et /ou Progression .

Les objectifs de l'étude sont :

Objectif principal

- Evaluer la survie globale.

Objectifs secondaires

- Déterminer la survie sans progression.
- Déterminer la réponse anti-tumorale.
- Déterminer le temps de progression
- Evaluer la qualité de vie des deux groupes en utilisant des questionnaires QLQ C-30 et CX 24 QLQ.
- Evaluer la toxicité.
- Déterminer l'expression des gènes p53, Bcl-2, E-GFR, Ki 67
- Déterminer la présence et le type de papillomavirus humains.

CONCLUSION

Le cancer du col de l'utérus est un cancer viro induit grave mais peut être évité par la vaccination anti –HPV et secondairement par le dépistage (FCV) sans oublier l'information des femmes sur les facteurs de risque. ■

REFERENCES

1. Kjaer SK, Brinton LA (1993) Adenocarcinomas of the uterine cervix: the epidemiology of an increasing problem. Epidemiol Rev 15: 486-498
2. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis [archive], Lancet, 2011
3. Agosti JM, Goldie SJ, Introducing HPV vaccine in developing countries — Key challenges and issues [archive], New Eng J Med, 2007; 356: 1908-1910
4. Communiqué de presse InVS [archive] (7 février 2013)
5. Registre des tumeurs d'Alger 2010,2012
6. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 189: 12-19
7. Rohan T, Mann V, McLaughlin J, et al. (1991) PCR-detected genital papillomavirus infection: prevalence and association with risk factors for cervical cancer. Int J Cancer 49: 856-860.
8. de Sanjose S. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide studyLancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1048-56. Epub 2010 Oct 15
9. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16573 women with cervical cancer and 35509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies, Lancet, 2007;370:1609-1621
10. Baron JA, Rohan TE (1996) Tobacco. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. Cancer Epidemiology and Prevention. New York: Oxford University Press, pp. 269-289.
11. Winkelstein W Jr (1990) Smoking and cervical cancer-current status: a review. Am J Epidemiol 131: 945-957.
12. Ho GYF, Kadish AS, Burk RD, et al. (1998) HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. Int J Cancer 78
13. James V. Lacey, Morten Frisch, Louise A. Brinton, Fouad M. Abbas, Rodrigue Mortel, Peter E. Schwartz, Richard J. Zaino & Allan Hildesheim (2011) Associations between smoking and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix (United States), Cancer Causes & Control (2001) in Cancer Causes & Control (2001) (résumé/extrait [archive])
14. Barton SE, Maddox PH, Jenkins D, et al. (1988) Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? Lancet 2: 652-654.
15. Castellsagué X. et al. (2011) Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies [archive]. Lancet Oncol. doi:10.1016/S1470-2045(11)70223-6
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 109, December 2009: « cervical cytology screening » [archive] Obstet Gynecol. 2009;114:1409-20.
17. The FUTURE II Study Group, « Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions » [archive] New Eng J Med. 2007;356:1915-27.
18. « Cancer : les quatre dépistages essentiels » [archive] (consulté le 24 septembre 2015)

Les mélanomes
l'ère de l'immunothérapie

S. Belhadef (sbelhadef@yahoo.fr), **N. Bacha, M. Bechou, M. Beninal, H. Mahfouf**
Service d'oncologie médicale universitaire, Rouiba

RESUME

Les mélanomes malins sont considérés comme des tumeurs à haut potentiel métastatique, nous assistons actuellement à une révolution thérapeutique en matière de prise en charge, après le succès des thérapies ciblées au début des années 2000 , l'immunothérapie actuellement renforce sa position de traitement de choix dans l'organigramme thérapeutique grâce aux résultats spectaculaires retrouvés dans plusieurs essais , néanmoins l'utilisation de cette nouvelle arme nécessite un recul et un monitoring suffisant.
Mots clés : mélanome ; métastases ; immunothérapie ; BRAF ; NRAS.

INTRODUCTION

Le mélanome est une néoplasie de la peau ou des muqueuses développé au dépend des mélanocytes. Avec une répartition géographique hétérogène, son incidence augmente de plus de 2% par an, surtout dans les La zones à forte incidence (Australie) ; bien qu'il représente 4% des cancers de la peau, il est responsable de la majorité (80%) des décès liés à un cancer de la peau. En Algérie, selon les données de l'institut national de santé publique (INSP Alger), l'incidence des cancers cutanés en 2011 est d'environ 9,5 cas pour 100000 H chez les hommes et 4.5 pour 100000 H chez les femmes. L'âge moyen au diagnostic est de 55 ans, le sex-ratio est 1.2H/1F (dans le monde). C'est une maladie essentiellement des personnes avec un phénotype clair .Le diagnostic positif est basé sur l'excision de la lésion suivi d'une étude histologique et moléculaire. Le traitement standard est l'exérèse chirurgicale carcinologique; Peu de ressources thérapeutiques dans les mélanomes avancés mais une nouvelle ère et un grand espoir avec l'avènement de la thérapie ciblée et plus récemment l'immunothérapie. L'indice de Breslow (profondeur de l'invasion) est le facteur pronostique majeur des mélanomes.

Le traitement du mélanome malin est basé sur une chirurgie carcinologique, qui doit être la règle en cas de tumeurs localisées ou en présence de récidive métastatique résécable. En effet le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale. En situation localement avancée et /ou métastatique, le traitement médicamenteux reste la seule alternative ; il était basé sur la chimiothérapie qui a démontré au fil des années sa limite en terme d'efficacité. Actuellement l'amélioration des connaissances sur la biologie moléculaire et la carcinogénèse tumorale, a permis de développer de nouvelles classes thérapeutiques avec un mécanisme d'action différent grâce à l'identification de facteurs prédictifs, l'exemple type c'est l'utilisation de thérapies ciblées au début des années 2000 (vemurafenib dans les mélanome métastatiques BRAF V 600 muté).une autre révolution, l'immunothérapie testée dans plusieurs essais est entrain de s'imposer comme traitement de choix dans les mélanomes et à tous les stades de la maladie.

LA CHIMIOTHERAPIE

La chimiothérapie utilisée en monothérapie dans les stades avancés a démontré sa non infériorité par rapport aux poly chimiothérapies, en revanche la toxicité était majorée en cas d'association de plusieurs drogues, (exemple du protocole DARMOUTH : Dacarbazine , Cisplatine , Carmustine , Tamoxifene).

Les drogues les plus utilisées ont permis d'obtenir des réponses allant de 7 à 20 % avec une durée médiane de 5 à 6 mois ; les meilleures réponses ont été observées surtout dans les localisations cutanées et sous cutanées.

Le Temozolomide, métabolite actif de la Dacarbazine (200 mg/m2 de j 1 à j 5, cycle de 28 jours) est actuellement fréquemment utilisé grâce à sa facilité (prise orale), sa tolérance mais aussi son pouvoir de traverser la barrière hémato encéphalique. (1)

La Dacarbazine (700 à 1000 mg / m2 j 1 à j 5, cycle de 28 jours), avait démontrée son efficacité équivalente au Temozolomide, mais avec une toxicité majorée en terme de vomissement.

LES THERAPIES CIBLEES

Une meilleure connaissance des voies de transduction, responsable de la prolifération et la progression tumorale a permis de retrouver plusieurs mutations et amplifications dans le mélanome, par exemple : amplification de C-Kit, EGFR et PGFR, la mutation de BRAF.

Le développement de nouvelles thérapeutiques avec des cibles moléculaires précises a amélioré le pronostic du mélanome métastatique, la survie globale est passée de 25 % à 1 ans en 1990 à 70 % en 2013.

Inhibiteurs de BRAF

La mutation de BRAF est présente dans environ 60 % des mélanomes, cette voie était la cible privilégié des anti BRAF, la première molécule testé le SORAFENIB, un agent anti angiogénique à activité tyrosine kinase et anti VEGFR, malgré une bonne tolérance n'a pas démontré son efficacité en monothérapie et en association avec la chimiothérapie. (2)

Dans plus de 80 % des cas il s'agit de la mutation V 600 E, il s'agit d'une sérine-thréonine kinase située en aval de RAS et en amont de MEK sur la voie des MAP kinases.

Vemurafénib

Active sur la fonction enzymatique de la tyrosine kinase, avec une efficacité en cas de mutation BRAF V 600 E. Cette molécule a une action précoce sur la réduction tumorale chez plus de 50 % des

patients, avec une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale chez les patients atteints de mélanome métastatique. Les effets secondaires sévères sont gérables. (3)
Deux évènements moléculaires peuvent résulter d'un traitement par les anti BRAF, premièrement l'activation de la voie MAP kinases dans les cellules non mutées BRAF, (4) responsable d'éventuels carcinomes épidermoïdes secondaires et secondairement l'apparition de résistances secondaires grâce à la réactivation de la voie MAP kinases par mutation de NRAS.

Dabrafenib

Cette molécule à été testée dans une étude de phase III, chez des patients naïfs de traitements pour un mélanome non resecable ou métastatique, BRAF muté V600 E, (5)
250 patients randomisés pour recevoir soit Dabrafenib (150 mg deux prises per os par jour) ou Dacarbazine (1000 mg/ m2 en iv chaque 3 semaines). La survie sans progression était de 5.1 mois pour le Dabrafenib vs 2.7 mois pour la Dacarbazine (HR= 0.30, 95% CI : 0.18-0.51, P< 0.0001).la survie globale après actualisation des résultats avoisinait les 18 mois pour le Dabrafenib vs 15 mois pour la Dacarbazine. (6)
La toxicité de grade 2 ou plus était fréquente (53%) dans le bras Dabrafenib, à type de : toxicité cutanée, fièvre, fatigue, arthralgie et céphalée.
Au total, Vemurafenib et Dabrafenib étaient équivalents en terme de réponse objective et survie sans progression, en terme de toxicité, une photosensibilité élevée avec le Vemurafenib et une incidence plus élevée de fièvre avec le Dabrefenib.

Les Anti MEK

Le principe c'est le blocage de la voie des MAPK, ils inhibent la prolifération cellulaire et la croissance tumorale dans le mélanome avec mutation de BRAF, ils possèdent par ailleurs une activité dans les mélanomes métastatiques NRAS muté (7,8)

Tramitinib

Approuvé par la FDA en 2013, sur les résultats d'une étude de phase 3 chez des patients atteints d'un mélanome métastatique BRAF V600 muté. (9)
Le bras contrôle était une chimiothérapie (dacarbazine ou paclitaxel), les résultats étaient en faveur du Tramitinib (2 mg /j per os) en terme de survie sans progression 4,8 mois vs 1,5 mois (HR=0.45 , CI : 0.33-0.63 , P < 0.001) ; à 6 mois la survie globale était de 81% vs 67% dans le bras chimiothérapie. La toxicité était majorée dans le bras Tramitinib mais gérable après réduction de doses ou interruption, elle sont de type : rush cutané, diarrhée, oedème périphérique.
A cause de cette toxicité majorée et de l'efficacité modérée du tramitinib, les inhibiteurs de BRAF sont utilisés en premier avant les anti MEK chez les patients avec mélanome métastatique BRAF muté.

Binimetinib

Le Binimetinib est actuellement testé dans une étude de phase 3 (NEMO), randomisée, ouverte et multicentrique. Les patients atteints d'un mélanome avancé ou métastatique, non résécable **NRAS muté**, naïf de traitement ou ayant bénéficié d'une immunothérapie sont randomisés pour recevoir binimetinib 45 mg par voie orale deux fois par jour ou dacarbazine 1000 mg / m2 par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. La randomisation a été stratifiée par stade tumoral, état de performance et immunothérapie antérieure. L'objectif principal est la survie sans progression s dans la population étudiée en intention de traiter. (9*)
La survie sans progression médiane était de 2 à 8 mois (95% IC 2 8-3 6) dans le groupe binimetinib et de 1,5 mois dans le groupe dacarbazine (HR : 0,62 [95% CI 0.47-0.80, p <0, 001). Les effets indésirables de grade 3 à 4 observés chez au moins 5% des patient : augmentation de la créatine phosphokinase 19% des patients dans le groupe binimetinib vs aucun dans le groupe dacarbazine), l'hypertension 7% vs 2%), anémie (2% vs 5%]) et neutropénie (1% vs 9%).

Inhibiteurs de C-KIT

L'expression de C-Kit, gène qui code pour un récepteur à activité tyrosine kinase est hétérogène et rare (3%) dans le mélanome.
L'expression du CD 117 en immunohistochimie n'est pas suffisante pour sélectionner les patients pouvant bénéficier d'un inhibiteurs de tyrosine kinase.la recherche de l'altération du Kit devra être réalisée par séquençage de l'ADN.
L'imatinib mésilate a été utilisé dans le mélanome, avec des résultats modestes en survie, les mêmes résultats décevants ont été obtenus avec le Dasatinib et le sunitinib (10,11)

IMMUNOTHERAPIES

La compréhension des voies de signalisations ainsi que les nouveaux anticorps ciblant des molécules inhibitrices de l'activation lymphocytaire (check point immunitaire) telles que PD-1, PD-L1 et CTLA4 ont permis le développement de nouvelles thérapeutiques très prometteuses.
Les résultats les plus remarquables ont été obtenus dans le mélanome (jusqu'à 50% de survie à 2 ans dans les mélanomes métastatiques traités par anti PD-1) et le cancer bronchique non à petites cellules.

Anti CTLA-4

La deuxième voie thérapeutique est une immunothérapie. Elle repose sur l'activation non spécifique du système immunitaire par un anticorps monoclonal.
L'ipilimumab, Un anticorps monoclonal (mAb) entièrement humain qui cible les lymphocytes T cytotoxiques Associés à l'Antigène 4 (CTLA4). La présence du CTLA4 sur les cellules T agit comme un interrupteur désactivant le système immunitaire. En neutralisant le CTLA4, ipilimumab active ou stimule le système immunitaire pour neutraliser les cellules cancéreuses.
Le premier essai avait évalué, chez des patients atteints de mélanomes métastatiques prétraités par une ligne de chimiothérapie, l'ipilimumab (3mg/kg) associé ou non à une vaccination peptidique, versus la vaccination seule. Les résultats ont montré un bénéfice en termes de survie pour l'ipilimumab (12)
Un autre essai de phase III avec une dose différente d'ipilimumab (10mg/kg) a démontré que l'ipilimumab associé à la dacarbazine prolongeait aussi la survie des patients par rapport à la chimiothérapie seule Les types de réponses sont particuliers et se manifestent sous la forme de réponses tardives et prolongées, mais chez un faible pourcentage de patients (15 à 20%) avec un écart stable de 10% environ de patients survivant à un, deux et trois ans par rapport aux traitements contrôle. (13)
La toxicité était surtout d'ordre immunologique, liée au mécanisme d'action du médicament, elle nécessite un algorithme de prise en charge.

Inhibiteurs de check point immunitaire

Nivolumab

La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2,qui sont exprimés sur les cellules présentatrices de l'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines.
L'anti-PD1 potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses anti tumorales, par un blocage de la liaison de PD-1aux ligands PD-L1 et PD-L2. **(FIGURE A** page 49)
La CheckMate 067 est une étude de phase III, multicentrique , menée chez 945 patients atteints de mélanome III-IV (naifs de traitement), randomisés entre l'ipilimumab, un inhibiteur de CTLA-4, le nivolumab, un inhibiteur de PD-1, ou l'association des deux anticorps.
Après une durée de suivi de 9 mois au minimum, la médiane de survie sans progression était de 2,9 mois chez les patients traités par

ipilimumab seul, 6,9 mois dans le groupe traité par nivolumab, et 11,5 mois avec la bithérapie.
Par rapport à l'ipilimumab seul, le risque relatif de progression sous nivolumab seul est de 0,57 ([0,43-0,76]), et de 0,42 sous combinaison thérapeutique (IC 95% [0,31-0,57]).
On note que la combinaison thérapeutique pourrait permettre une meilleure survie sans progression que le nivolumab seul (RR=0,74; [0,60-0,92]).
La toxicité était majorée dans le groupe association, puisque des évènements indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 55% des patients traités par les deux anticorps, contre 16,3% des patients traités par nivolumab, et 27,3% des patients traités par ipilimumab.
On compte par ailleurs 36% d'interruptions de traitement lié à ces effets dans le groupe bithérapie, mais aucun décès lié à la toxicité du traitement.
Parmi les effets secondaires les plus fréquemment observés avec la bithérapie, on note près de 10% de diarrhées sévères, et 7,7% de colites sévères. (14)
Dans cette étude, une faible expression de PD-L1 était prédictif de réponse a la combinaison (11,2 mois) versus nivolumab seul (5,3 mois) et l'ipilimumab seul (2,8 mois).

Pembrolizumab

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque l'interaction entre le PD-1 et ses ligands, PD-L1 et PD-L2. En se liant au récepteur de PD-1 et en bloquant l'interaction avec les ligands du récepteur, le pembrolizumab lève l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par la voie du PD-1, et notamment la réponse immunitaire antitumorale.
Le pembrolizumab est approuvé dans le traitement du mélanome avancé à une dose de 2 mg / kg toute les 3 Semaines. Il a démontré sa supérieuriorité en survie sans progression par rapport à la chimiothérapie dans le mélanome réfractaire à l'ipilimumab.(KEYNOTE-002) et une survie globale et survie sans progression supérieure à l'ipilimumab dans le mélanome avancé dans l'étude KEYNOTE-006. (15)
Dans l'étude phase I b (keynote 001), le Pembrolizumab avait démontré un bénéfice en survie globale chez les patients avec un mélanome avancé ou métastatique, avec 40% de survie à 3 ans. Ces données confirment la place du pembrolizumab dans l'arsenal thérapeutique des patients atteints de mélanome avancé ou métastatique, quel que soit le traitement antérieur reçu. (16)

ACTUALITE DE L'ASCO 2016

L'immunothérapie était le principal thème des communications durant le congres annuel de la société américaine d'oncologie médicale (ASCO 2016), avec 300 présentations sur l'immunothérapie et plus de 195 présentations sur le mélanome.

En situation adjuvante

La mise a jour d'une étude de phase III randomisée en double aveugle a été présentait en session orale, l'ipilimumab a été comparé avec un placebo en situation adjuvante dans les mélanomes de stade III, après résection complète, des résultats prometteurs ont été observés en terme de survie avec un suivi de 5 ans, une réduction de 28 % du risque de décès, statistiquement et cliniquement significative et un gain de survie globale de 11 % à 5 ans. **(Figure.B** page 49)
En effet l'ipilimumab a été approuvé dans les mélanomes de stades III aux USA depuis 2015, sur la base des résultats sur la survie sans rechutes (hazard ratio [HR] 0.75; P=0.0013).
Les toxicités de grade 3 et 4, était surtout dermatologique, gastro intestinale (16%), hépatique (11%) et endocrine (8%).avec une résolution en 4 à 8 semaines grâce à un algorithme de prise en charge, elles nécessitent parfois une substitution hormonale (toxicité endocrinienne durable). (17)

En situation néo-adjuvante

Une étude phase I randomisée (OpACIN) avait testé la faisabilité d'une association thérapeutique combinant deux immunothérapies (ipilimumab plus nivolumab),l'objectif principal de l'étude était la faisabilité et la tolérance au traitement en situation néo adjuvante dans les mélanomes avancés de stade III résecable.20 patients étaient randomisées en deux bras, le premier groupe recevait deux cures d'ipilimumab plus nivolumab en néo adjuvant puis chirurgie et traitement adjuvant par le même schéma; dans le deuxième groupe, les patients étaient opérés d'emblée suivi d'un traitement adjuvant associant ipilimumab plus nivolumab. Les résultats ont montré 03 réponses histologiques complètes, avec majoration des toxicités de grade 3 et 4, les résultats en survie sans rechutes sont immatures et nécessite un échantillon plus important. La principale limite de cette étude était d'ordre méthodologique. (18)

En situation métastatique

Une mise a jour des résultats d'une étude de phase 3 randomisé (COMBI v), évaluant la survie globale à 3 ans des patients atteints d'un mélanome cutané non résecable ou métastatique,A été présenté par 1645 patients randomisés étaient au stade III ou IV avec un BRAF V600 muté, le schéma (COMBI v) associait le DABRAFENIB (D) et le TRAMETINIB (T), le bras contrôle était le VEMURAFENIB.
Les résultats ont confirmé la supériorité du bras Dabrafenib plus Trametinib versus Vemurafenib, la survie globale à 3 ans était de 45% versus 31 %, et la survie sans progression était de 24 % pour le bras testé versus 10%, le bénéfice était durable et plus important dans le sous groupe LDH normal, la toxicité était commune avec les autres protocoles. (19)
Cette étude confirme l'intérêt de l'utilisation en première ligne de l'association D+T pour les patients atteints d'un mélanome métastatique BRAF V600 muté, ce schéma a été comparé et a prouver sa supériorité en survie globale par rapport à d'autres schéma (Nivolumab dans l'essai checkmate 003 et l'ipilimumab).(**Figure C** page 49)
Une autre étude de phase III randomisée, avait testé la survie globale et la tolérance chez des patients métastatiques en utilisant deux dosages d'ipilimumab (3 mg et 10 mg/ kg chaque 3 semaines, 4 cycles puis 24 semaines après réponses 4 cycles supplémentaires). (20)
Les résultats étaient significatifs en survie globale avec la dose de 10 mg/ kg vs 3mg/kg chez les patients naïfs d'inhibiteurs de check point et BRAF, il n'y avais pas de différence statistiquement significative en survie sans progression (SSP) et en réponse objective (RO),la toxicité de grade III et IV était majorée dans le bras avec ipilimumab 10mg/ kg versus 3 mg/kg (diarrhée ,rush cutané ,prurit ,fatigue , colite).le bénéfice clinique de l'ipilimumab en première ligne métastatique semble établi, néanmoins une évaluation au long cours reste nécessaire, afin de définir le schéma optimal. (**Figure D** page 49)
Le Pembrolizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti PD 1, a été évalué dans un essai clinique (Keynote 002), et les résultats finaux de la survie globale après 36 mois de suivi, chez des patients atteints de mélanome métastatique réfractaire à l'ipilimumab, étaient supérieures dans le bras expérimentale, avec un cross over dans 55 %. (21)
Le bénéfice en survie sans progression était statistiquement significatif en faveur du pembrolizumab, avec des réponses durables et un profil de toxicité acceptable, cette étude confirme la place du pembrolizumab dans l'arsenal thérapeutique du mélanome métastatique. (**Figure E** pagge 49)

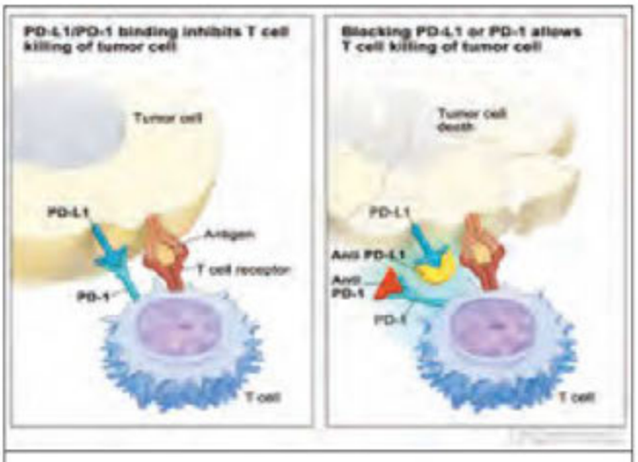


figure A : mécanisme d'action des inhibiteurs de Check point immunitaire

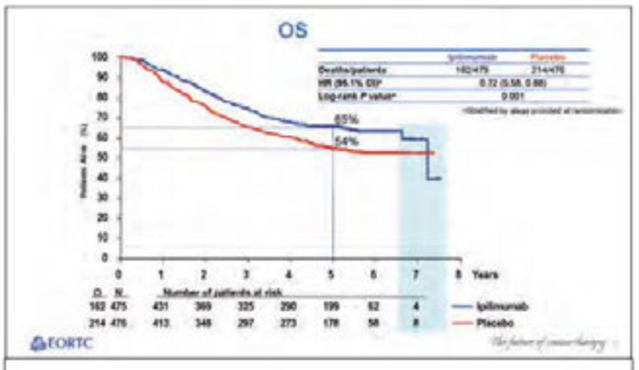


Figure B : survie globale dans le mélanome après traitement par anti CTLA 4

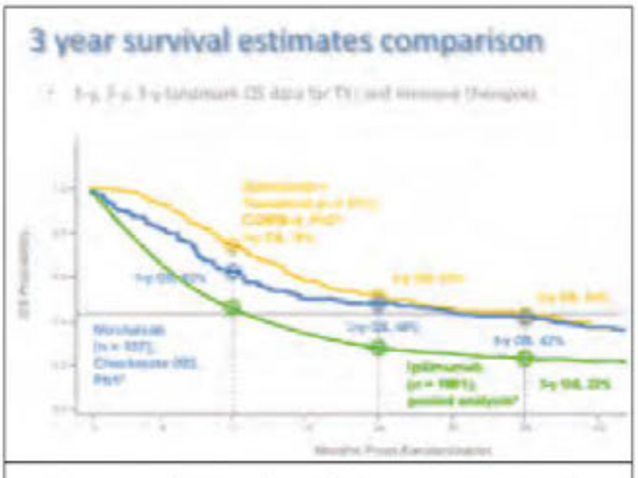


Figure c : survie à 3 ans des combinaisons versus monothérapie

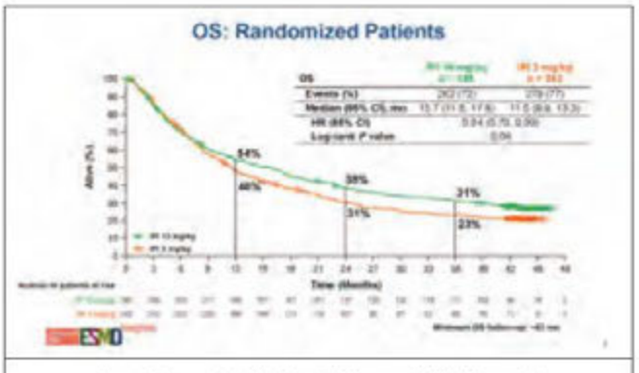


figure D : survie globale et tolérance de l'ipilimumab en fonction de la dose

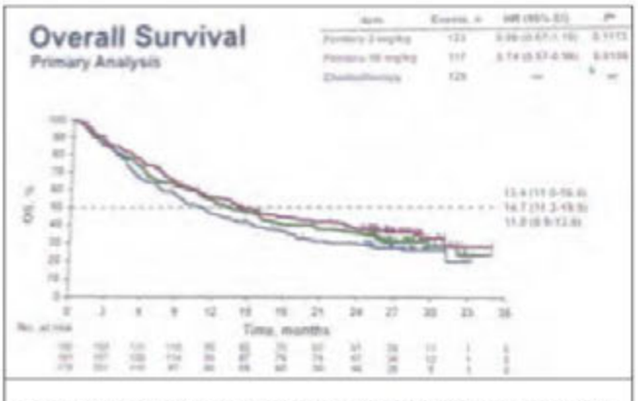


figure E : survie globale des mélanomes métastatiques sous anti PD-L1

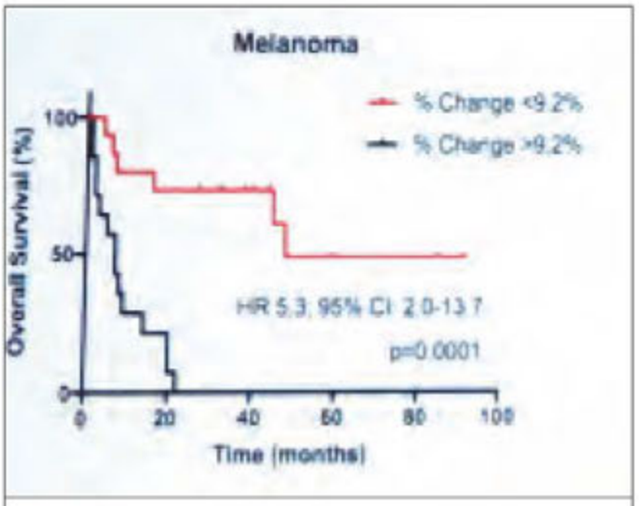


Figure F : II.8.facteur prédictif de réponse aux anti PD1

FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE A L'IMMUNOTHERAPIE

L'identification de facteurs prédictifs de réponse aux immunothérapies a fait l'objet d'une étude clinique (22), le changement précoce du taux plasmatique d' IL 8 était prédictif de réponse aux anti PD1 dans le mélanome métastatique, par ailleurs le taux élevé d'IL 8 était considéré comme un bon indicateur de la charge tumorale et de l'extension de la maladie. (23)
En effet, le Taux d'IL8 était corrélé avec la survie globale des patients traités par anti PD1. **(Figure F** page 49)

CONCLUSION

Nous assistons actuellement à une évolution spectaculaire et rapide de l'immunothérapie dans le mélanome .Les différentes études cliniques ont permis une meilleure compréhension de cette option thérapeutique (efficacité et toxicité), néanmoins l'application de cette thérapie innovante nécessite un monitoring stricte et a long terme, l'identification d'éventuels marqueurs biologiques prédictifs de réponse ,pourrait améliorer la sélection des patients afin de proposer une stratégie thérapeutique efficace et personnalisé. ■

BIBLIOGRAPHIE

1- Middelton MR,Grob JJ, Aaronson N et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma, J Clin Oncol 18 : 158-66.(2000)

2- Flaherty KT, Lee S, Schuchter LM et al. (2010) Final results of E2603 : a double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin/ paclitaxelwith or without sorafenib in metastatic melanoma. J Clin Oncol 28.

3- chapman PB, Hauschild.A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med, 2011; 364: 2507-2516.

4- Robert C,Arnault JP,Mateus C. RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma.
Curr Opin Onco, 2011; 23: 177-182.

5- Hauschild A, Grobb JJ, Demidov LV and all.dabrafenib in BRAF mutated metastatic melanoma.lancet 2012,380

6- Hauschild A, Grobb JJ, Demidov LV and all.an update on BREAK-3 , a phase III, randomized trial : dabrafenib vs dacarbazine in patients with BRAF V 600 mutation metastatic melanoma. JCO 2013,31 :abstract 9013

7- Solit DB, Garraway LA,Pratilas CA and all. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. Nature 2006,439 : 358-362.

8- Von Euw E,Atefi M,Attar N, et all. Antitumor effects of the investigational selective MEK inhibitor TAK733 against cutaneous and uveal melanoma cell lines. Mol Cancer 2012.

9- Flahety KT, Robert C, Hersey P , and all. Improved survival with MEK inhibition in BRAF mutated melanoma, N Engl J Med 2012,367

9- Reinhard Dummer, MD , Dirk Schadendorf, MD, Paolo A Ascierto, MD,and all. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.The Lancet Oncology.mars 2017

10- Koh HK, Miller DR,Geller AC , and all. Who discovers melanoma ?, J Am Acad Dermatol 1992, 26

11- Katalinic A,Waldmann a,Weinstock MA, and all.does skin cancer screening save lives ? an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with or without screening. Cancer 2012,118

12- Hodi F, Oble DA,Drapattz J et all.CTLA-4 blockade with ipilimumab induces significant clinical benefit in a female with melanoma metastases to the CNS. Nat Clin Pract Oncol,2008

13- Robert C, Thomas LB,Bodarenko L et all. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma.
N Engl J Med, 2011; 364: 2517-2526.

14- olchok JD. Efficacy and safety results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI alone in treatment-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). Congrès de l'American Society of Clinical Oncology 2015. Présenté en session plénière le 31 mai 2015.

15- Caroline Robert, Antoni Ribas, Omid Hamid, Adil Daud and all Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001.J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9503)

16- Caroline Robert, Antoni Ribas, Omid Hamid, Adil Daud and all Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001.J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9503)

17- A.M.M. Eggermont V. Chiarion-Sileni, J. Grob, R. DummerJ, D. Wolchok, H. Schmidt . Ipilimumab (IPI) vs placebo (PBO) after complete resection of stage III melanoma: final overall survival results from the EORTC 18071 randomized, double-blind, phase 3 trial .Lancet Oncol 2015.

18- James Larkin, M.D., Ph.D., Vanna Chiarion-Sileni, M.D. and all, Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated
Melanoma.N Engl J Med 2015; 373:23-34

19- C. Robert, B. Karaszewska, and all, Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line Dabrafenib (D) + Trametinib (T) in patients with unresectable or metastatic BRAF V 600 Mutant cutaneous Melanoma.ASCO 2016.

20- Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Overall survival (OS) and safety results from a phase 3 trial of ipilimumab (IPI) at 3 mg/kg vs 10 mg/kg in patients with metastatic melanoma. Paper presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 Congress; October 7-11, 2016; Copenhagen, Denmark

21- O.Hamid, I. Puzanov ,and all. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma. Ann Oncol (2016) 27 (suppl_6): 1107O.

22- M.F. Sanmamed, J.L. Perez-Gracia,and all, Changes in serum IL8 levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small cell lung cancer patients. Abstract 10550 ASCO 2016

23- M.F. Sanmamed, J.L. Perez-Gracia,and all Annals of Oncology (2016) 27 (6): 359-378. 10.1093/annonc/mdw378.

Le cancer de l'ovaire

Expérience du service d'oncologie médicale du centre anti cancéreux pierre marie curie d'Alger

F. Hadjarab (fhadjarab@yahoo.fr), **K. BOUZID**,
Service d'oncologie médicale, Unité d'oncologie gynécologique
centre pierre marie curie d'Alger (CPMC)

RESUME

Le cancer épithélial de l'ovaire est l'un des plus graves des cancers gynécologiques car fréquemment diagnostiqué à un stade avancé et responsable d'un taux de mortalité élevée , pour lequel on connait deux thérapeutiques majeures la chirurgie carcinologique et la chimiothérapie ,c'est un cancer chimio sensible. Le taux de sensibilité à la suite d'une chimiothérapie de première ligne avoisinant les 80% ,mais les taux de rechutes sont fréquents dans les deux premières années à la suite de la fin du traitement initial , nécessitant ainsi un forcing de traitement laissant espérer de maintenir la plus longue rémission possible avant l'arrivée d'une rechute qui est souvent constatée chez ces patientes malgré la réponse complète initiale . Nous rapportons dans cet article notre expérience concernant la prise en charge du cancer de l'ovaire au service du centre anti cancéreux pierre marie curie d'Alger (CPMC) durant la période allant du (01/ 2010 –O6/ 2015) et en particulier l'utilisation de thérapies ciblées (Bevacizumab) dans les stades avancés du cancer de l'ovaire.

Mots-clés : cancer épithéliale de l'ovaire, gravité, stades avancés, incidence, chirurgie, chimiothérapie, thérapies ciblées (Bevacizumab).

INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire est un cancer de l'appareil génital féminin, situé en profondeur dans la cavité abdominale, ce qui constitue un lieu favorisant pour le développement tumoral.

Une femme sur soixante dix le développe au cours de sa vie. Il est réputé de mauvais pronostic car souvent diagnostiqué tardivement, deux cancers sur trois sont diagnostiqués à un stade localement évolué ave envahissement péritonéal ou métastatique à distance (stade III-IV de la FIGO : 70% des cas), du fait de la banalité de ses signes révélateurs. La symptomatologie est non spécifique, simulant souvent les pathologies digestives et urinaires bénignes, dit « SILENT KILLER : tueur silencieux » car l'évolution est insidieuse à bas bruit. C'est une maladie qui peut rester longtemps asymptomatique, ou plutôt présenter des symptômes souvent trompeurs banalisés par beaucoup de nos cliniciens tel qu'ils nous ont été rapportés lors de l'interrogatoire par nos patients étaient souvent rassurées aux mois précédant pour leurs symptômes par leurs médecins traitants, ce qui explique en partie ce retard ,rendant ainsi le diagnostic précoce très difficile et rare. Il est associé à un pronostic très sombre, et un taux de mortalité élevée.

Le dépistage ne concerne que la population à risque avec notion de cancer du sein, de l'ovaire, du colon dans la famille (cancer sein –ovaire, et syndrome de lynch héréditaire), ces derniers imposent la recherche des mutations pour le cancer sein ovaire type BRCA1 et BRCA2.

Il faut savoir que plus de 90 % des cancers de l'ovaire chez l'adulte sont des cancers épithéliaux (adénocarcinomes). L'amélioration de la prise en charge de cette maladie constitue donc un « challenge » pour les gynécologues, les chirurgiens et les cancérologues. Le pronostic reste grave (50% de survie à 5 ans) et ce, malgré les progrès thérapeutiques récents. Un grand espoir est attendu de la recherche clinique dans le domaine thérapeutique, en particulier celui de la biologie moléculaire et de l'immunothérapie.

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

L'hétérogénéité de la distribution du cancer de l'ovaire dans le monde, est un témoignage du caractère pluriel de son étiologie.

- L'incidence du cancer de l'ovaire en Algérie à Alger : est présentée dans le Tableau N°1

A Alger selon les registres des tumeurs d'Alger de l'année 1996 à 2006 [1], L'incidence Standard a Alger a présenté une variation vers la hausse, puis une chute et suivie d'une Stabilité ces 4 dernières années. Dans notre structure, au service d'oncologie médicale Centre pierre marie curie d'Alger(CPMC) nous avons noté 100 à 120 nouveaux cas /an et L'incidence à connu une tendance vers la hausse depuis1991 jusqu'à 2007 (15cas-->148cas), puis une tendance vers la chute 80 à 100/an suivie d'une stabilité du nombre des cas jusqu'à 2014 ceci est expliqué par la création d'autres centres anti cancéreux aussi bien les environs d'Alger que dans d'autres wilayas , ce qui a diminué la forte charge qui existait au CPMC.

-L'âge médian lors du diagnostic est de 60 ans. Mais en Algérie selon nos résultats nous avons remarqué que presque la moitié de nos patientes étaient jeunes

QUEL DIAGNOSTIC ?

Moyens diagnostic

C'est l'imagerie à visé diagnostic, souvent une échographie pelvienne et endovaginale qui est souvent faite en première intention suivie, d'une IRM pelvienne, ou une TDM pelvienne (Photo N°1, Photo N°5)

Examen clinique

-Les symptômes les plus fréquemment rapportes par nos malades sont : les douleurs abdomino-pelviennes, la constatation de l'augmentation du volume de l'abdomen (ascite péritonéale), présence d'une masse pelvienne ave troubles du transit type constipation dans 75% des cas

L'examen clinique retrouvé souvent une ascite avec une masse pelvienne visible et perçu au palper (Photo N°3)

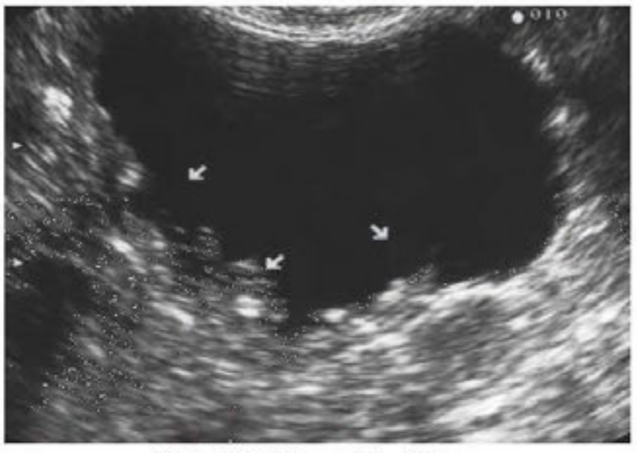


Photo N°1: Echographie pelvienne
Aspect multiloculaire avec végétations

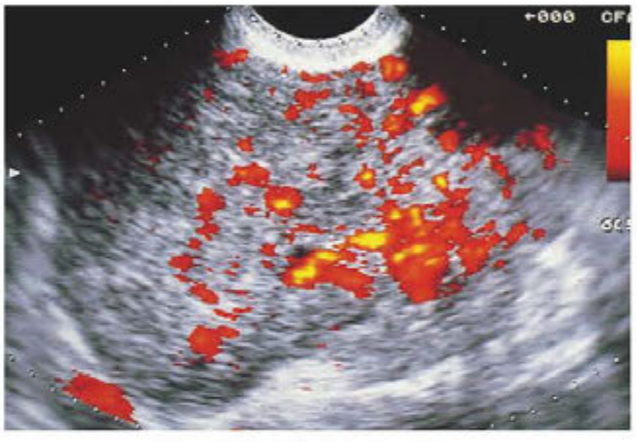


Photo N°2 : Echo doppler veineux
zone tumorale centrale hyper vascularisé



Photo N°3: Ascite avec énorme masse pelvienne

QUELLE THERAPEUTIQUE ?

La prise en charge est multidisciplinaire dans un comité de concertation multidisciplinaire dite (RCP), les dossiers des patientes doivent être discutée dans ce comité pour prendre l'avis des spécialistes traitant ce genre de pathologie (chirurgiens oncologues, oncologues médicaux, anatomopathologistes, imageurs, radiothérapeutes, il siège une /semaine au CPMC

Le traitement du cancer de l'ovaire comprend deux thérapeutique majeures : la chirurgie carcinologique et la chimiothérapie, c'est un cancer chimio sensible, les thérapies ciblées dont les anti angiogéniques (bevacizumab avastin®) ont été introduite depuis fin décembre 2011 en Europe (AMM) dans l'arsenal thérapeutique de ce cancer en première ligne puis en (2012 et 2014) dans les cas en rechutes.

Le bilan pré thérapeutique comporte une estimation médico-chirurgicale de l'opérabilité (état général, état nutritionnel, bilan sanguin, état cardiovasculaire et respiratoire) , un dosage de marqueurs tumoraux et un bilan d'extension par :

Imagerie thoracique et abdomino - pelvienne. Une IRM pelvienne, une TDM TAP, marqueurs tumoraux (CA125, CA199).

Ainsi la thérapeutique va dépendre du bilan d'extension, de l'âge de la patiente, de la notion de maladie Familiale, et du désir de grossesse, des données de l'examen clinique, et de l'imagerie.

La prise en charge des patientes est discutée dans un comité multidisciplinaire : c'est le RCP de gynécologie

EXPERIENCE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CPMC

Nous rapportons dans ce travail une étude rétrospective réalisée au service d'oncologie du CPMC et qui avait concerné deux groupes de malades

- Le premier groupe a concerné les patientes prise en charge durant la période allant de janvier 2010 à décembre 2014, N= 532 cas patientes traitées pour cancer de l'ovaire (tumeurs épithéliales malignes ovariennes), qui représentent (85%), de toutes les tumeurs malignes de l'ovaire traitées la même période dont le traitement médical complémentaire à la chirurgie a été une chimiothérapie(CT) sans thérapies ciblées
- Le deuxième groupe a concerné les patientes prise en charge durant la période allant de 01/2012 à 06/2015) par chimiothérapie (CT) avec Bevacizumab (BEV) en 1ère ligne et en cas de rechute introduit devant l'obtention de l'AMM Européenne ce dernier produit avec deux études en premières lignes (ICON7 ,ET GOG228) montrant le gain constaté en matière de réponse et de survie (19 décembre 2011) et en cas de rechute platino-sensible : étude OCEAN (24 OCTOBRE 2012),et en cas de rechute non platino-sensible : étude AURELLIA (31 JUILLET 2014)

1er groupe période (janvier 2010 à décembre 2014)

Le Tableau N°2 : montre le nombre de cas de patientes traitées au service, durant cette période, les nouveaux cas/an, et les rechutes /an,

Nombre de cas = N= 532 cas

Age moyen 53 ans (23 –76 ans), Délai moyen diagnostic =4 mois (1mois-12)

Stades : (I+II)=133(25%), (III+IV=399(75%), dominé par les stades avancés

Chirurgie initiale 1ère de tous les stades

Toutes nos patientes ont bénéficié d'une chirurgie première qui reste la pierre angulaire du traitement carcinologique à viser diagnostic et thérapeutique, et qui doit être pratiquée par des chirurgiens du pelvis, car c'est une chirurgie difficile et elle doit être pratiqué correctement car elle conditionne le pronostic de la maladie, la plupart de nos patientes ont été opérées par des chirurgiens gynécologues, le grand lot au CPMC, la photo N°4 : montre le geste chirurgical initiale réalisé chez ces patientes ,nous déplorerons une chirurgie non carcinologique soit une simple biopsie ou réduction tumorale dans 41% des cas qui explique la fréquence des stades avancées et le retard au diagnostic.

La Chirurgie des stades avancées (III/IV) à concerné 75% des patientes , nous déplorons une chirurgie optimale avec un résidu R<1 cm dans 45% des cas ,une cytoréduction tumorale avec simple biopsie dans 55% des cas, ce explique que dans ce groupe de patientes , la prise en charge initiale est non spécialisée ,souvent ces patientes sont repris en cas de réponse chirurgicalement dans un centre spécialisé traitant le cancer gynécologique.

Sous types histologiques : la photo N°5 , les sous types histologiques de ces tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire sont dominées par le type séreux papillaire

S=séreux papillaire ,M= mucineux ,E=endométrioïde, CCL =à cellules claires ,B=Brenner ,ADK =adénocarcinome peu différencié

Evaluation des patientes aux stades avancés (IIIA&IV), traitées par CT seule (Tableau N°3)

Protocole utilisé en 1ère ligne a concerné 293 patientes

Paclitaxel (Taxol®) : 175 mg/m² +Carboplatine AUC 6 / 3 semaines, en moyenne 6 cures et l'évaluation première de la réponse thérapeutique est faite après 3 cures de CT, elle est :

- Clinique (Mensuration des lésions)
- Radiologique : Echographie AP ; TDM pelvienne ; IRM pelvienne (Critères de Recist)
- Pet Scan à sa place en cas de récidive isolée biologique avec l'accord du RCP
- Biologique dosages des marqueurs tumoraux (CA125, CA19-9) et l'utilisation du Grading d'évaluation de la réponse qui est celui de l'OMS

Le tableau 10 : détail des stades avancés traités par CT seule après chirurgie initiale

Le tableau 11 : Les réponses thérapeutiques à la CT1ère sans BEV des stades avancées (IIIàIV)

Signification du Grading d'évaluation de la réponse thérapeutique

RC : rémission complète au minimum pendant 4 semaines (clinique, biologique ,imagerie)

RP : rémission partielle au moins de 50% des lésions

RO :réponse objective =RO+RP(%)

MS : maladie stable, ET : échec thérapeutique, PE: progression tumorale

VR : vivante en rémission complète, VMACT : vivante malade sous CT, DCD : décédé

Résultats des patientes traitées par Protocole de Chimiothérapie CT 1 ère Ligne seule sans BEV après chirurgie initiale

Nous avons constaté à travers cette étude , que malgré qu'il s'agit des stades évolués des résultats satisfaisants sont obtenues après cette 1ère chimiothérapie associant (taxanes +sels de platines)

avec 51% de réponse complète , 80% de réponse objective et seulement 13% d'échec d'emblée, et 7% de stabilité, 51% des patientes étaient vivantes à 5ans et en rémission complète ,vivantes mais toujours sous traitement à cause de la maladie 34% ,avec 15% de décès ,ce qui prouve la chimio sensibilité de ce cancer ,mais son vrai problème les rechutes surtout les deux premières années après la fin du traitement initial .

Toxicité du protocole : PACLITAXEL / CARBOPLATINE la toxicité Grade 3 ,4 est dominé par l'anémie et la neutropénie

Les patientes ayant répondu à la chimiothérapie initiale et dont le geste initiale était incomplet (une biopsie ou chirurgie de réduction) doivent impérativement si réponse thérapeutique constatée subir une chirurgie seconde dite complémentaire.

Le second look est une chirurgie de vérification avec des biopsies



Tableau N° 1: variations de l'incidence du cancer de L'ovaire et autres cancers de la femme à Alger selon INSP d'Alger

III&IV=293	CT 1ère ligne seule sans BEV
STADES	N
IIIA	180
IIIB	17
IIIC	37
IV	59

Tableau N°3 : détail des stades avancés traités par CT seule ,

Années	Nombre de nouveaux cas	Rechute durant l'année	Total des cas
2010	95	23	118
2011	80	18	98
2012	104	17	121
2013	84	12	96
2014	89	10	99
Total	452	80	532

Tableau N°2 : montre le nombre de cas traités Au service

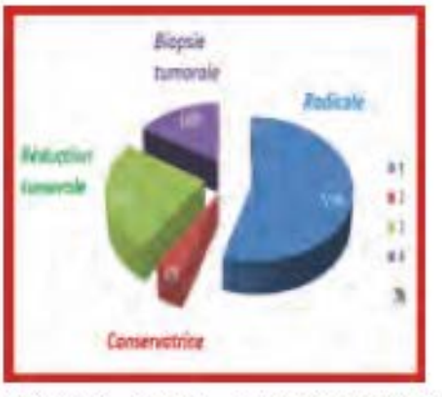
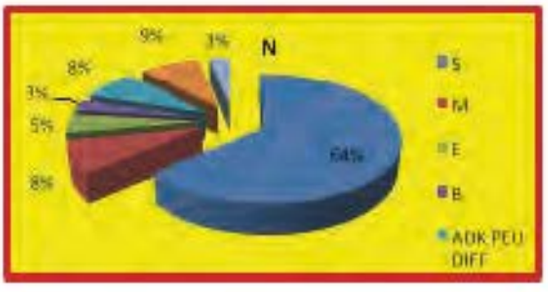


Photo N°4: la geste chirurgical initiale des patientes



N	S	M	E	B	ADK PEU+	MIXTE	CCL
532	340	43	26	16	43	48	16
	64%	8%	5%	3%	8%	9%	3%

Photo N°5 : nous types histologiques de cas tumeurs épithéliales de l'ovaire

réalisé pour confirmation de la réponse histologique, et qui n'est pas obligatoire, car elle ne modifie pas le pronostic, et puis la chirurgie initiale était complète.
(30%) des patientes avaient une réponse complète histologique =RCH à la suite de cette chirurgie complémentaire, un résidu de moins de 1cm dans 31% des cas , un résidu supérieur à 1cm dans 39% des cas.
Les Rechutes : concernent les patientes qui étaient en rémission complète et dont le délai de rechute doit être précisé pour une décision concernant la chimiothérapie à préconiser
Rechutes : CT seule, N= 28/149= (19%), a concerné les stades suivants IIIC =22, IV=6, délai de rechute=Délai moyen 11 mois (6 – 58 mois)= (Tableau N°3), la plus part des rechutes sont survenues les 2 premières années après la fin du traitement initial
Siège des rechutes : Siège des récidives, sont dominés par la carcinose péritonéale dans 54% des cas
Le tableau N°4 : résumant le traitement réalisé aux patientes après leurs rechutes et les réponses à la chimiothérapie : ainsi ,75% traitées par chimiothérapie seule(CT) ,25%)par CT+Chirurgie (XIE) ,nos déplorons 67% de réponse objective

Le deuxième groupe

Le deuxième groupe a concerné les patientes prise en charge durant la période allant de 01/2012 à 06/2015) et traitées après la chirurgie initiale par chimiothérapie(CT) plus thérapie ciblée type anti angiogénique le Bevacizumab (BEV) = (CT+BEV)
Le tableau N°4 : montre en couleur jaune les patientes aux stades (III&IV) traitées par (CT+BEV), soit 26 en 1ère ligne, et 52 en rechute
Les patientes au total ayant reçu (CT+BEV)=78
- En 1ère ligne CT+BEV =26 patientes
- En cas de rechute CT+BEV =52 patientes, avec deux groupes :
B1 -les platino sensibles (PS) = 29
B2 -Non platino sensibles (NPS)=23
En 1ère ligne (CT+BEV) =26 patientes
Le tableau N°5 : répartition des patientes traitées par CT+BEV en 1ère ligne selon le stade
Le tableau N°6 : Réponse de patientes à la CT+BEV selon le Grading de l'OMS
Protocole utilisé en 1ère ligne : Paclitaxel =175mg/m², Carboplatine AUC6 + BEV =15mg/Kg/ 3 semaines =6 cycles, plus maintenance par BEV seule, soit au total 22 cycles , soit 15 mois de traitement
Concernant les réponses et Devenir des patientes traitées en 1ère ligne par (CT+BEV à (Tableau 6): nous avons obtenu dans ce groupe de 26 patientes les réponses jugées satisfaisantes aves 69% de réponses complètes, et 96% de réponse objective ,4% d'échec d'emblée
En cas de rechute (CT+BEV) =52 patientes
- Dans le groupe de rechutes après le traitement initial =52 patientes on distingue deux sous groupes, selon la sensibilité ou non aux sels de platines
Evaluation des patientes en rechute platino-sensible= 29/52
-Protocoles utilisés dans les platino-sensibles(PS) (Tableau 6) : rechute plus de 6 mois après utilisation des sels de platines ,les protocoles utilisés
- Paclitaxel + carboplatine +BEV
- Gemcitabine + carboplatine +BEV
- Doxorubicine liposomale pigylée (Caelyx®)+caboplatine +BEV
-Topotecan + carboplatine +BEV
Le Tableau N°7 : montre les réponses obtenus et le devenir des patientes platino-sensibles(PS) à la suite du traitement par (CT+BEV)
Nous avons obtenu là aussi des réponses jugée satisfaisante, avec 45% de RC, et 69% de RO, ave échec =4%, MS=10%, et 31% des patientes vivantes en rémission complète avec 55% sous traitement, avec 4 patientes en échec décédées
Le tableau N°8 : montre les réponses en fonction du type du protocole utilisé
- Evaluation des patientes en rechute Non platino-sensible(NPS) =2 3/52
= rechute moins de 6 mois après utilisation des sels de platines ,les protocoles utilisés
Protocoles utilisés dans les Non platino-sensibles (NPS) : dans ce groupe ça sera une chimiothérapie sans sels de platine tel que (paclitaxel ,gemcitabine ,taxotère ,topotécan ,endoxan,….) associé au Bevacizumab
Le Tableau N°9 : montre les réponses obtenus et le devenir des patientes non platino-sensibles(NPS) à la suite du traitement par (CT sans sels de platines +BEV)
Nous avons obtenu là aussi des réponses mais jugée mois satisfaisante par rapport au groupe précédent car non platino sensible , comme le montre le tableau N°21, avec 4% de RC, et 26% de RO, avec comme échec =44% ,MS=30% , nous déplorons 9 décès donc la réponse est lointaine en la comparant par apport au groupe PS
Le tableau N°9 : montre les réponses en fonction du type du protocole utilisé
Toxicité de l'association (CT+BEV)
Toxicité : hématologique :
- leuco neutropénie grade 2,3 = 23/78 =30%, thrombopénie grade2 =16/78 = 20%
- anémie grade 1,2 = 8/78= 10%, grade3= 10/78=13%
Toxicité : Digestive :
- Vomissements grade 1,2 = 10/78 = 13 % ,- Diarrhée 7/78 (grade 2)= 9%
Autres Toxicité : péritonite aigue : 4/78 =5% , - Hypertension artérielle :4/78=5% ,
- Épistaxis +hémorragie génitale faible abondance:2/78 = 3%, neurotoxicité :2/78 (3%)
- Toxicité rénale fonctionnelle = 4 (créatinémie>14mg/l) , (protéinurie >2g)=2
Situation des rechutes par rapport au traitement initial
des patientes mises sous (CT+BEV) : S'agit il des rechutes (1ère ou la 2ème et plus) ?
(Tableau 10)
Le Tableau N°10 : montre que l'utilisation de la (CT+BEV) a été réalisé chez des patientes ayant rechuté la 1ère fois dans 70% (69% PS +70% NPS), et la 2ème et plus chez (31% PS +30% NPS),
Le Tableau N°11 : résumant les caractéristiques des deux rechutes (stades, siège des rechutes)
Le Tableau N°12 : réponses des rechutes=69% de réponse objective (RO) pour les PS, et 26% pour les NPS
Le Tableau N°13 : montre la survie(PFS) des patientes traitées en 1ère ligne avec (CT+BEV) : 90% des patientes étaient vivantes à 24 mois
Le Tableau N°14 : montre la survie(PFS) des patientes traitées en en rechutes platino sensibles (PS) avec (CT+BEV) :la médiane de la PFS =24 mois
Le Tableau N°15 : montre la survie(PFS) des patientes traitées en en rechutes Non platino sensibles (NPS) avec (CT+BEV) : la médiane de la PFS =16 mois
Le Tableau N°16 : montre les rechutes après traitement de 1èr ligne par (CT+BEV) :10 patientes ont rechuté sur 26 (39%) ,délai 15mois (12-24mois),siège de rechute (foie ,péritonéale ,ganglionnaire et biologique),
Tableau 17 : Réponses des rechutes après traitement 1ère ligne : 3RC ,6RP, 9 (90%) RO de réponse objective, 1échec, pour dire que les patientes peuvent encore répondre à la suite d'une rechute, surtout les platino sensibles

III&IV	1ère ligne CT SEULE	1ère ligne CT+BEV	Rechutes -80 CT SEULE	Rechutes CT+BEV	
399	293	26	28	52	
STADES				PS NPS 29 23	
IIIA	180				
IIIB	17	3	-	6	4
IIIC	37	18	22	19	13
IV	59	5	6	4	6

Tableau n°4 : stades (III&IV) avancés dans les 2 groupes, en jaune (CT+BEV)

CT+BEV
1ère ligne
N=26
(III&IV)

III&IV	CT+BEV	
N	26	%
IIIB	3	12%
IIIC	18	69%
IV	5	19%
	-Foie =4 -Adp sus claviculaire=1 gauche M+	

Tableau5: répartition /stades

CT+BEV
1ère ligne N=26
(III&IV)

stades	N	RC	RP	RO	ET	VR	VM /CT	DCD
IIIB	3	1	2	3	-	1	2	-
IIIC	18	12	5	17	1	11	6	1
IV	5	5	-	5	-	3	2	-
N	26	18	7	25	1	15	10	1
%	%	69%	27%	96%	4%	58%	38%	4%

Tableau6 : Réponse et devenir des patientes

stades	N	RC	RP	RO	MS	ET	VR	VM /CT	DCD
IIIB	6	6	-	6	-	-	2	4	-
IIIC	19	7	4	11	3	5	7	8	4
IV	4	-	3	3	-	1	-	4	-
N	29	13	7	20	3	6	9	16	4
%	%	45%	24%	69%	10%	4%	31%	55%	14%

Tableau7 : Réponse et devenir des patientes en rechute (PS)

PROTOCOLES UTILISES DANS LES RECHUTES
PLATINO SENSIBLES 29/52 = (56%)

PXL CARBO BEV	GMZ CARBO BEV	CAELYS CARBO BEV
22	6	1
7 RC 10 RP 3 ET	3RC 1 RP 2 ET	1MS
76%	21%	3%

Tableau 8:Protocoles utilisés dans les PS

stades	N	RC	RP	RO	MS	ET	VR	VM /CT	DCD
IIIB	4	1	1	2	1	1	1	2	1
IIIC	13	-	3	3	5	5	-	8	5
IV	6	-	1	1	1	4	-	3	3
N	23	1	5	6	7	10	1	13	9
%	%	4%	22%	26%	30%	44%	4%	57%	39%

Tableau9: Réponse et devenir des patientes en rechute (PFS)

Rechute?	1ère ou 2ème et +	
Rechute	1ère	2ème et +
PS	20/29=69%	9/29=31%
NON PS	16/23=70%	7/23=30%

Rechute	PS N=29	NPS N=23
IIIB	6	4
IIIC	17	13
IV	6	6
biologique	1	-
foie	3	3
poumon	-	3
plèvre	2	-
os	1	-
Carcinose péritonéale, ascite	15	15
pelvienne	3	-
Ganglionnaire	4	2

Tableau11 : résument les caractéristiques des deux types Rechutes

Rechute	PS N=29	NPS N=23
Réponse		
RC	7	1
RP	13	5
MS	3	7
ET	6	10
RO	69%	26%
Devenir		
VR	9	1
VM/CT	16	13
DCD	4	9

Tableau 12 : Rechute réponse



Tableau 13 : PFS 1ère ligne (CT+BEV)

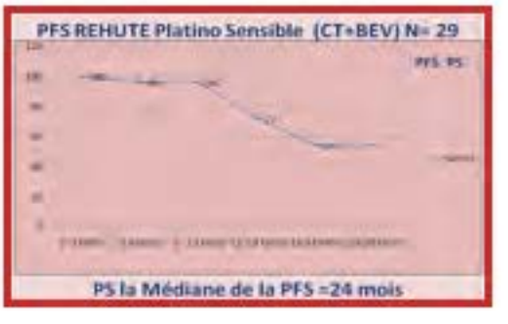


Tableau 14 : PFS en rechute PS (CT+BEV)



Tableau 15 :PFS en rechute NPS (CT+BEV)

Rechute après traitement CT+BEV 1ère ligne n= 10/26=(39%) délai moyen de rechute = 15 mois (12 - 24mois)				
	Rechute	siège		
N=26	10/26 (39%)	foie	Péritonéale +GG	Biologique isolée
STADES		3	6	1
IIIC	3/10 =30%			
IV	7/10 =70%			

Tableau I6 : Rechutes après traitement 1ère ligne (CT+BEV)

REPONSE/ DES Rechute 1ère ligne n= 10/26							
Rechute	RC	RP	RO	ET	VR	VM/ CT	DCD
10/26	3	6	9	1	3	6	1
39%	30%	60%	90%	10%	30%	60%	20%

Tableau I7 : Réponse des rechutes après traitement 1ère ligne (CT+BEV)

DISCUSSION

Nos résultats restent mitoyens, mais encourageant, vu le taux de réponses objectives obtenu en 1ère ligne et en cas de rechute surtout les platino sensibles, malgré le nombre de nos patientes est faible

Ainsi plusieurs explications peuvent être retenues, d'une part la faible taux de recrutement de nos patientes' (26 en 1ère ligne et 32 en rechute)

Le problème de disponibilité du produit durant la période (année 2013 ,2014) de façon continu, ce qui a diminué le taux de recrutement des patientes à mettre sous bevacizumab

Concernant le traitement des rechutes : il y a des patientes qui ont déjà reçu plus de deux lignes de CT, pour leurs rechute, l'idéal serait de l'utiliser dès la 1ère rechute, d'autant que l'AMM est retenue aussi bien en 1ère ligne et en cas de rechutes PS et NPS

Nous suggérons pour une bonne évaluation un bon recrutement donc la hausse du chiffre, avec une période plus longue tout en assurant la disponibilité d'une façon continu le produit Bevacizumab.

CONCLUSION

L'incidence relativement stable à Alger, 75 % de diagnostics à un stade avancé.

La chirurgie est indispensable, la chimiothérapie incontournable, la thérapie ciblée est un gain confirmé en taux de réponse et en survie (PFS et SURVIE GLOBALE), l'intérêt d'une concertation multidisciplinaire (oncologues, gynécologues, chirurgiens urologues et anatomo pathologistes, imagerie) s'impose pour discuter une meilleure prise en charge des patientes pour ce cancer réputé redoutable.

Les difficultés du dépistage de ce type de cancer rend nécessaire la recherche de drogues plus efficaces, et tout l'intérêt porter aux développement de la biologie moléculaire, l'immunothérapie et le traitement ciblée à la carte afin d'améliorer le pronostic. ■

REFERENCE

[1] Registre des tumeurs d'Alger INSP (2000-2012) : Incidence du cancer de l'ovaire à Alger

[2] Parvin JC, Li AJ , Karlan BY. Hereditary ovarian cancer-screening risk and prevention strategies. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007; 34:651-65

[3] Salehi F, Dunfield L, Phillips KP ,Krewski D,Vanderlaan BC.Risk factors for ovarian cancer : an overview with emphasis on hormonal factors .J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2008; 11:301-31

[4] Satagopan JM,Offit K,Foulkes W,Robson ME , Wacholder S,Eng CM, et al.The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations .Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001 ; 10 :467-73

[5] Finkel TM, Domchek SM , Nathanson SL,Wagner T,Evans DG, Isaacs C, et al .Bilateral prophylactic oophorectomy and bilateral prophylactic mastectomy in a prospective cohort of unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers .Clin Breast Cancer 2007;7:875-81.

[6] Vasen HF,Haites NE , Baeza DG,Steel CM,Moller P,Hodgson S, et al. Current policies for surveillance and management in women at risk of breast and ovarian cancer in surveys among 16 European family cancer clinics. European Familial Breast Cancer Collaborative Group.Eur J Cancer 1998; 34 :1992-6.

[7]Lansac J ,Bonnamy L.Prévention Clinique des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire .Encycl Méd Chir , Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS ,Paris , Gynécologie ,630-D-10,2000,4p.

[8] Querleu D,Leblanc E .Cancer épithélial de l'ovaire :bilan et chirurgie . Encycl Méd Chir , Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS ,Paris , Gynécologie ,630-I -10,2000,8 p.

16 [9]Duffy MJ,Bonfrer JM, Kulpa J,Rustin GJ,Soletormos G,Torre GC,et al .CA125 in ovarian cancer :European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use .Int J Gynecol Cancer 2005 ;15:679-91.

[10]Timmerman D,Testa AC,Bourne T,Ferrazzi E,Ameye L,Konstantinovic ML ,et al .International Ovarian Tumor Analysis Group . Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery : a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group.J Clin Oncol 2005 ;23:8794-801.

[11] Forstner R.Radiological staging of ovarian cancer :imaging findings and contribution of CTand MRI.Eur Radiol 2007 ;17:3223-35.

[12] Schmitt SA ,Rumack RH . MR imaging in ovarian cancer 2007 ;1:pco No A:8 119-29

[13] Chabok D, Rannoger E,Ilum S,Tolfort J-M.Apport actuel de la tomographie par émission de positons en fluorodésoxyglucose (18F) dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer gynécologique en ressource.EMC ;Elsevier SAS ,Paris ,Gynécologie ,589-A-35 ,2006

[14] Mise à jour SOR 2007.Tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire «Traitement chimiothérapie-octobre 2007 : Document intégrale GYNECCC 2007

[15] RPC-SOR 2006 pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire «Traitement médical de première

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة العمل و التشغيل و الضمان الإجتماعي
MINISTÈRE DU TRAVAIL DE L'EMPLOI ET DE LA SÉCURITÉ SOCIALE

INPRP

المعهد الوطني للوقاية من الأخطار المهنية
Institut National de la Prévention des Risques Professionnels
Crée par décret exécutif N° 2000-253 du 23 Août 2000

SES MISSIONS

Crée par le décret exécutif n°2000 – 253 du 23 Août 2000, l'Institut National de la Prévention des Risques Professionnels, (INPRP) a pour objet d'entreprendre toutes activités concernant la promotion et l'amélioration des conditions d'hygiène et de sécurité en milieu de travail et de mettre en œuvre des programmes de recherches de développement et de formation dans le domaine de la prévention des risques professionnels.
Organisme d'utilité publique à caractère industriel et commercial doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière.
L'INPRP est chargé de mener, à la demande des pouvoirs publics ou à la demande de tout établissement et organisme public ou privé, toute étude spécialisée d'utilité publique ou d'intérêt général.
Les opérations sont rémunérées selon des tarifs réglés par voie contractuelle.
L'Institut est placé sous la tutelle du Ministre chargé du Travail de l'Emploi et de la Sécurité Sociale.

L'INPRP a pour missions générales de mettre en œuvre :

- **des programmes de recherches, de développement et de formation dans le domaine de la prévention des risques professionnels.**
- **Des études techniques et scientifiques ;**
- **Des conseils pratiques et suggestions ;**
- **L'homologation et la normalisation ;**
- **L'assistance technique.**

Dans ce cadre, il est notamment chargé :

DE PROMOUVOIR : l'amélioration des conditions d'hygiène et de sécurité au travail.

D'ASSISTER : par le développement d'esprit de sécurité professionnel toutes les entreprises publiques et privées sur le territoire national.

D'ETUDIER : les conditions concrètes d'hygiène et de sécurité sur les lieux de travail.

DE RECOMMANDER : les solutions visant l'amélioration des conditions de travail.

D'ENQUETER : par le dépistage sur les lieux de travail, les dangers et les lacunes dans le dispositif de prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles.

DE RASSEMBLER : et diffuser toutes informations et documentation concernant l'hygiène et sécurité en milieu de travail.

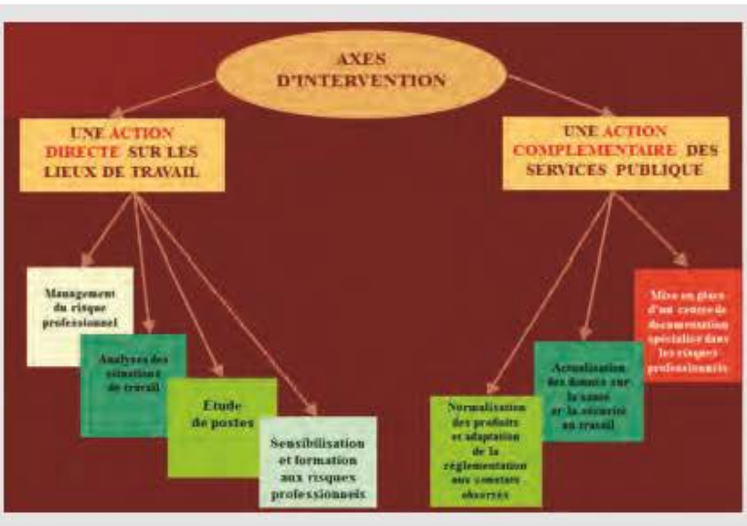
D'ASSURER LA FORMATION : par le recyclage et le perfectionnement des personnels, dans le cadre de la législation, et de la réglementation en vigueur.

D'INFORMER ET DE SENSIBILISER : par le développement d'esprit de sécurité professionnel en milieu de travail.

DE CONTRIBUER A LA RECHERCHE :
- par toute étude spécialisée d'utilité publique ou d'intérêt général. Les études sont menées à la demande des pouvoirs publics ou à la commande de tout établissement et organisme public ou privé.
-contribuer par des travaux de **normalisation** et des **recommandations en matière d'homologation** de machines et /ou d'utilisation de substances dangereuses.

L'intérêt pour la maîtrise des risques s'accroît de plus en plus au niveau de toutes les sphères d'influence, L'Institut National de la Prévention des Risques Professionnels, sous tutelle du ministère du travail de l'Emploi et de la Sécurité Sociale, crée en 2000 par décret exécutif 2000-253 du 23 Août 2000, constitue un pilier essentiel dans la prévention des risques professionnels en Algérie.

INPRP s'efforce chaque année d'adapter son offre de formation aux attentes de ses publics, aux préoccupations d'actualité, aux besoins de compétences nouvelles et aux risques émergent et à amplifier la diffusion d'une culture de prévention des risques professionnels auprès des employeurs et des salariés, les convaincre que la prévention doit être une partie intégrante du système de production, privilégier une approche globale des risques d'accidents du travail et des maladies professionnelles.



Les cancers professionnels
leur prévention et leur réparation

A. Semid, (a.semid@yahoo.fr)
H. Benmessaoud, (benhay@yahoo.fr)
Service de médecine du travail, CHU Bab El Oued.

RESUME

Les cancers professionnels posent des problèmes d'identification et de mesure de leur ampleur réelle parmi les cancers ; mais leur part estimée parmi les cancers pulmonaires, les cancers du larynx et du rhino-pharynx, les cancers cutanés, les cancers de la vessie et les hémopathies malignes justifie la prise de mesures en vue de mieux les repérer et surtout de les prévenir car un grand nombre d'entre eux son évitables et leur prévention est la stratégie à long terme la plus rentable.

Les deux principales classifications des agents cancérogènes sont celles du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC / IARC) et de l'Union européenne. Actuellement les agents chimiques cancérogènes figurent parmi les cancérogènes professionnels les plus importants : le nombre de substances industrielles qui se sont révélées cancérogènes pour au moins une espèce animale est de plus de 2000 substances. Il est difficile pour ces cancérogènes d'établir des valeurs seuils, ou des niveaux d'exposition en dessous desquels le risque de survenue de cancer est nul.

Quelle que soit l'activité professionnelle, une exposition potentielle à un agent cancérogène, qu'il soit chimique, physique (rayonnements ionisants, champs électromagnétiques, rayonnements ultraviolets…) ou biologique, doit être recherchée et évaluée.

La prévention des cancers professionnels repose sur l'évaluation des risques et des expositions, des mesures de prévention technique surtout collective et une surveillance médicale spéciale des travailleurs exposés aux cancérogènes professionnels.

Elle devrait être encadrée par des dispositions réglementaires rigoureuses à la charge des organismes employeurs et des directives techniques précises pour les médecins du travail et les autres préventeurs. Leur réparation par la sécurité sociale devrait aussi être améliorée en actualisant les tableaux des maladies professionnelles indemnisables et en y intégrant certains cancers professionnels non encore pris en charge.

INTRODUCTION

Un cancer est dit « professionnel » s'il est la conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique, biologique ou bien résulte des conditions dans lesquelles il exerce son activité.

Le diagnostic des cancers professionnels est difficile le plus souvent, car :

- ils n'ont pas de spécificité anatomo-clinique en général.
- la latence d'apparition après la période d'exposition peut être très longue et peut aller de 10 à 50 ans.
- les cancers sont des pathologies plurifactorielles et d'autres facteurs de risque non professionnels peuvent influer sur leur apparition : facteurs génétiques, facteurs environnementaux, rôle du tabac, de l'alcool, de l'alimentation.
- la multiplicité des expositions est souvent présente et le cancer peut résulter de l'interaction entre plusieurs agents cancérogènes.

Leur part réelle dans les cancers est assez mal appréciée mais compte-tenu de leur impact sur le plan médical, social et économique et de l'augmentation prévue de leur fréquence dans les prochaines années , leur prévention prend une importance capitale.

EPIDEMIOLOGIE

Plus de 40 agents, mélanges et expositions présents dans l'environnement professionnel sont cancérogènes pour l'homme et classés comme cancérogènes professionnels. Une relation de cause à effet est bien établie entre ces cancérogènes et les cancers du poumon, de la vessie, du larynx , de la peau , du rhino-pharynx ainsi que la leucémie. Les cancers professionnels concernent des groupes professionnels spécifiques qui ont un risque de présenter une forme particulière de cancer bien plus élevé que celui de la population générale. Environ 20 à 30 % des hommes et 5 à 20 % des femmes en âge de travailler peuvent avoir été exposé au cours de leur vie professionnelle à un ou plusieurs cancérogènes pulmonaires.

Ainsi 10 à 15 % des cancers pulmonaires seraient d'origine professionnelle. Cinq à 10 % pour cent des leucémies sont également d'origine professionnelle. Cinq à 25 % des cancers de la vessie sont d'origine professionnelle selon les différents auteurs.

La part des cancers naso-sinusiens attribuable à des facteurs professionnels a été estimée à 25 % aux Etats-Unis. Le mésothéliome est pour une large part causé par une exposition professionnelle à l'amiante. Les cancers professionnels représentent 5 % de l'ensemble des cancers en France et causent 4 % de la mortalité par cancer en Angleterre. En Algérie, il n'existe pas de système de signalisation et d'enregistrement permettant d'avoir une estimation de l'ampleur du problème causé par les cancers professionnels et les statistiques des maladies professionnelles indemnisables disponibles au niveau de la CNAS ne comportent que les cas déclarés . Or la surveillance médicale des travailleurs exposés au cancérogènes est encore très insuffisante, d'où une sous-identification et une sous-déclaration des cancers professionnels. Moins de 80 cancers ont été déclarés à la sécurité sociale comme maladies professionnelles sur les 10 dernières années, dont près de la moitié sont dus à l'amiante, ce qui est loin de refléter l'importance réelle de la prévalence des cancers professionnels mais met en évidence la réalité et l'importance du risque cancérogène lié à l'amiante. En Tunisie 28 cancers ont été indemnisés comme maladies professionnelles sur une décennie mais une sous déclaration est signalée. En réalité il est très difficile d'apprécier la part réelle des cancers

professionnels dans l'ensemble des cancers, s'agissant d'affections plurifactorielles, et ce même dans les pays qui ont un dispositif statistique assez performant et les données avancées font polémique. Mais on s'accorde à retenir que 4 à 8,5 % des cancers sont d'origine professionnelle, que jusqu'à 15 % des cancers pulmonaires pourraient être des cancers professionnels, que 80 à 90 % des mésothéliomes sont causés par l'amiante et que 3 à 8 % des décès par cancer sont dus à des cancers professionnels dans les pays industrialisés.

MECANISMES DE CANCEROGENESE

L'apparition d'un cancer est liée à un processus de cancérogénèse complexe et progressif qui aboutit au changement d'une cellule " saine" en une cellule "cancéreuse" par l'acquisition de certaines propriétés : Indépendance vis-à-vis des signaux de croissance, perte de sensibilité aux signaux antiprolifératifs, résistance à l'apoptose, prolifération illimitée, angiogenèse, invasion tissulaire et diffusion métastatique.

Ces propriétés sont acquises par l'action de plusieurs agents initiateurs (agents génotoxiques, capables d'induire une lésion définitive de l'ADN à type de cassure ou de mutation par exemple) ou promoteurs (agents qui favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur), et ce durant une longue période de latence (de nombreuses années, voire des décennies). Le processus de cancérogénèse passe essentiellement par trois phases :

- La première phase "l'initiation" : cette phase correspond à l'acquisition par une cellule normale d'une anomalie génétique suite à une altération irréversible de l'ADN par un agent génotoxique dit initiateur (radiations ionisantes et UV, virus, carcinogènes chimiques).
- La deuxième phase "la promotion" : processus épigénétique potentiellement réversible qui ne résulte pas de la modification de l'ADN (processus non génotoxique). Cette phase est induite par des agents promoteurs administrés de façon répétée pendant une longue durée , qui entraînent soit une stimulation directe des cellules initiées (promoteurs mitogènes : exemple des oestrogènes dans le cancer du sein) soit une destruction des cellules normales et une stimulation de la croissance des cellules initiées (promoteurs cytotoxiques : exemple du tétrachlorure de carbone dans le cancer du foie).
- La troisième phase "la progression" : développement d'un cancer cliniquement détectable (cancers invasifs ; survenue de métastases).

CLASSIFICATION DES AGENTS CANCEROGENES

Centre international de recherche sur le cancer Agent, mélanges, groupes professionnels, procédé de fabrication	Union Européenne (valeur réglementaire en Europe) Substances chimiques
Groupe 1- Cancérogènes certains pour l'homme (107 agents) **Exemples :** Benzène, amiante, poussières de Bois, Formaldéhyde, oxyde d'éthylène, Rayonnements ionisants, Infections chroniques VHB, VHC, Virus d'Epstein Barr	**Catégorie1 : substances que l'on sait être cancérogène** **Exemples :** Benzène, Amiante Arsenic, Nickel
Groupe 2 • **Groupe 2 A : Agents probablement cancérogènes** (58 agents) **Exemples :** Benzo (a) pyrène, trichloréthylène, Rayons UVA, UVB • **Groupe 2 B : Agents possiblement cancérogènes** (249 agents) **Exemple :** Cobalt, plomb	**Catégorie 2 :** **substances devant être assimilées à des « Cancérogènes pour l'homme** **Exemple :** Benzopyrène, trichloréthylène oxyde d'éthylène, Cadmium
Groupe 3 : Agents non classés (512 agents) **Exemple :** Laines minérales	**Catégorie 3 : Substances préoccupantes pour l'homme (effet cancérogène possible)** Exemple : Laines minérales
Groupe 4 : Agents probablement non cancérogènes (01 agent) Caprolactame	-

Tableau 1: *Classifications des agents cancérogènes selon le C I R C et l'Union Européenne*

Diverses classifications des agents cancérogènes existent. Elle permettent de connaître le « degré » de cancérogénicité d'un agent répertorié, et elles servent essentiellement à l'évaluation des risques et à la détermination des mesures de prévention à mettre en place. L'absence de classement d'un agent ne doit pas être interprétée systématiquement comme une absence de danger.

Les deux principales classifications des agents cancérigènes sont celles du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC / IARC) et de l'Union européenne (tableau 1).

AGENTS CARCINOGENES ET EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

Agents chimiques cancérogènes

Le nombre de substances industrielles qui se sont révélées cancérogènes pour au moins une espèce animale est de plus de 2000 substances. Sans exhaustivité ni hiérarchisation, voilà quelques exemples parmi les cancérigènes professionnels les plus importants:

- Métaux lourds et métalloïdes : Cadmium (cancérogène pour le poumon), chrome VI (cancérogène pour le poumon, larynx et les fosses nasales) nickel (cancérogène pour le poumon, les fosses nasales et éventuellement le larynx), arsenic et composés (cancérogène pour la peau et le poumon) …
- Benzène (cancérogène pour le système hématopoïétique) ; Amiante (cancer du poumon, mésothéliome pleural et péritonéal); Amines aromatiques (cancérogène pour la vessie) ; Chlorure de vinyle (Angiosarcome du foie) ; Hydrocarbures polycycliques aromatiques "HPA" (cancérogène pour la peau, le poumon, la vessie…) ; Nitrosamines (cancérogène pour le foie et le rein…) ; Poussières de bois (cancérogènes pour les voies nasales)…

Il est difficile pour ces substances d'établir des valeurs seuils, ou des niveaux d'exposition en dessous desquels le risque de survenue de cancer est nul.

Dans tous les secteurs d'activité, il y a un risque d'exposition potentielle à des substances chimiques, parmi ces secteurs, il ya :

- le secteur du bâtiment et des travaux publics (BTP), la construction ferroviaire et navale,
- la métallurgie, l'industrie du verre et des métaux,
- l'industrie chimique ou pharmaceutique,
- l'industrie du cuir et du caoutchouc,
- l'industrie pétrolière,
- l'industrie du bois,
- l'agriculture,
- le secteur médical (médicaments anti –cancéreux…)
- les laboratoires de recherche…

Agents cancérigènes physiques

Rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants sont classés cancérogènes avérés pour l'homme (groupe 1 du CIRC).

Les cancers et les anomalies génétiques (mutations) peuvent survenir de façon aléatoire dans une population exposée, et ce même à de faibles doses (effet sans seuil défini). Toute dose d'exposition aux rayonnements ionisants, aussi faible soit elle, peut entraîner un risque accru de cancer.

Les diverses études épidémiologiques n'ont pas pu mettre en évidence de façon formelle une augmentation significative des cancers en-dessous d'une exposition de 100 milli Sieverts (mSv), mais ont confirmé le risque cancérogène à partir d'une exposition de 200 mSv.

Les cancers provoqués par une exposition professionnelle aux rayonnements ionisants sont : les leucémies, les cancers broncho-pulmonaires, les sarcomes osseux…

Les secteurs d'activité utilisant des sources radioactives ou des appareils émetteurs, en dehors de l'industrie nucléaire (inexistante

en Algérie) sont :
- le secteur médical : radiothérapie, radiodiagnostic, médecine nucléaire, radiologie interventionnelle…,
- les secteurs divers, par le biais de techniques ou d'applications industrielles variées : radiographie, analyse et contrôle, jauges et traceurs, désinfection ou stérilisation par irradiation, conservation des aliments, détection de masses métalliques dans les aéroports...

Champs électromagnétiques

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé les champs électromagnétiques à basses fréquences comme possiblement cancérogènes pour l'homme (catégorie 2B) : Evidence très limitée de cancérogénicité chez l'Homme et moins que suffisante chez l'animal. Les cancers ou les leucémies qui pourraient être liés à des expositions aux champs électromagnétiques y compris professionnelles, suscitent toujours beaucoup d'interrogations, mais les résultats des études épidémiologiques sur les champs à basses fréquences sont insuffisants pour établir le caractère cancérogène ou non de ces champs électromagnétiques.
Les secteurs utilisant ou susceptibles d'être exposés à des champs électromagnétiques sont notamment :
- les télécommunications,
- la production d'énergie électrique et sa distribution,
- l'industrie sidérurgique et du travail des métaux,
- l'industrie électronique,
- les secteurs scientifique et médical,
- les secteurs utilisant des installations électriques (transformateurs, presses électriques, soudeuses…).

Rayonnements optiques

Les rayonnements ultraviolets "UV" de 100 à 400 nm ont été classés au groupe 1 (cancérogène pour l'homme) par le CIRC. Ils présentent à long terme des effets cancérogènes sur la peau. Ils sont associés à l'augmentation de l'incidence du mélanome).

Les principales professions exposées aux rayonnements UV :
- Travail en plein air (agriculteurs, jardiniers, éleveurs, travailleurs forestiers, travailleurs du bâtiment et des travaux publics, personnels de stations balnéaires…) ;
- Exposition à des sources artificielles d'ultraviolets (soudeurs à l'arc électrique, chaudronniers, imprimeurs …).

Agents cancérigènes biologiques

Le CIRC a classé comme :

« cancérogène pour l'homme » (groupe 1):
- des agents biologiques comme le virus d'Epstein-Barr, certains types de papillomavirus humains,
- les effets de certains agents biologiques comme les infections chroniques par les virus des hépatites B et C,
- les mélanges naturels d'aflatoxines, mycotoxines secrétés par certains champignons microscopiques (moisissures).

« probablement cancérogène » ou « cancérogène possible » pour l'homme (respectivement groupes 2A et 2B) : certains types de papillomavirus, l'aflatoxine M1 ou certaines autres mycotoxines (ochratoxine A, fumonisines B1 et B2...).

L'exposition au risque cancérogène relatif aux virus des hépatites B et C, se rencontre principalement dans le secteur de la santé, mais aussi dans toute activité où il y a risque d'accident exposant au sang par objets piquants ou tranchants contaminés, notamment dans le secteur des déchets (collecte, tri…).

Pour les mycotoxines (aflatoxines…), le classement comme « cancérogène » ou « cancérogène possible » a été fait sur des bases d'expositions par voie alimentaire. En milieu de travail, l'exposition se fait essentiellement par voie respiratoire, on parle alors de « danger cancérogène » et non de "risque cancérogène " la réalité du risque restant encore à démontrer.

Les principaux secteurs concernés sont :
- l'agriculture (aflatoxines et autres mycotoxines générées par des moisissures et présentes dans les foins, la paille et les céréales…),
- l'agroalimentaire (céréales, graines, amandes et autres matières premières contaminées par des mycotoxines…),
- les interventions sur des bâtiments endommagés par l'eau…

Horaires de travail atypiques

Le travail de nuit a été classé dans le groupe des cancérogènes probables pour l'homme par le CIRC en 2007. En effet de nombreuses études ont montré que le travail posté ou de nuit peut augmenter le risque de cancers du sein chez la femme. Les effets du travail en horaires atypiques sur d'autres cancers n'ont pas été pour l'instant démontrés.

PREVENTION DES CANCERS PROFESSIONNELS

L'O.M.S estime qu'un tiers au moins des cancers est évitable et que la prévention constitue la stratégie à long terme la plus rentable pour lutter contre le cancer.

La prévention des cancers professionnels est une préoccupation importante en Médecine du Travail et trouve naturellement sa place dans le cadre du Plan National Cancer dont l'axe stratégique numéro 1 concerne la prévention. Elle fait l'objet actuellement des travaux d'un Groupe de travail chargé d'élaborer un Plan d'action pour la prévention des cancers professionnels dont le but est de diminuer la prévalence des cancers professionnels. Elle nécessite des dispositions réglementaires strictes imposant des obligations de prévention aux organismes employeurs et repose avant tout sur l'identification des cancérogènes en milieu de travail et l'évaluation des risques ainsi que la prévention technique de ces risques, sans négliger la surveillance médicale des travailleurs exposés.

EVALUATION DES RISQUES

L'évaluation des risques doit permettre d'identifier les agents cancérogènes et mutagènes et préciser la nature de l'exposition, son niveau et sa durée pour mettre en place les mesures de prévention et les procédures de travail appropriées.

La prévention technique

La prévention technique collective est essentielle, à privilégier et doit prendre le pas sur la prévention technique individuelle.

Prévention technique collective

La prévention technique collective doit être adaptée aux risques particuliers mais elle repose sur les principes généraux suivants :
- Suppression du risque soit par l'Interdiction d'emploi de substances très dangereuse comme cela a été fait pour l'amiante ou bien emploi dans des systèmes confinés (en vase clos)
- Remplacement de la substance dangereuse lorsqu'une substitution est techniquement possible comme dans l'industrie du caoutchouc et des matières colorantes où on peut éliminer ou réduire les amines aromatiques.
- Captage des polluants à la source lorsque la substitution et le système en vase clos ne sont pas possibles.
- Automatisation des postes dangereux
- Transport des produits dangereux par canalisation
- Limitation du nombre de travailleurs pouvant être exposés
- Réduction de l'empoussiérage dans les mines et usines par une ventilation efficace.
- Abattage automatisé et utilisation de marteaux- piqueurs à distance dans les mines
- Pour la prévention contre les rayonnements Ionisants : écrans de protection, justification, optimisation et limitation des doses en particulier pour les femmes enceintes ou allaitantes , délimitation et signalisation des zones contrôlées es des zones surveillées ,

désignation d'une personne compétente en radioprotection , contrôles d'ambiances et contrôles techniques , contrôles des sources et des appareils émetteurs de rayonnement et des dispositifs de protection ,de mesure et d'alarme sans oublier la surveillance dosimétrique .
- Etiquetage des substances dangereuses avec mention des risques et des précautions d'emploi.
- Limitation des quantités utilisées.
- Délimitation et signalisation des zones à risque et interdiction d'accès.
- Stockage et évacuation conforme des déchets.
- Hygiène des locaux rigoureuse et interdiction de fumer, boire et manger sur les lieux de travail
- Réduction du temps d'exposition des travailleurs.
- Information sur les risques et formation à la sécurité renouvelée périodiquement
- Information sur le risque aggravé lié au tabac et à l'alcool.

Prévention technique individuelle

Le respect des règles de sécurité est impératif avec le port de badges, de dosimètres et des Equipements de Protection Individuelle (EPI) correctement entretenus et rangés hors de la zone polluée après utilisation (vêtements spéciaux, masques, chaussures, gants).

Prévention médicale

La surveillance médicale des travailleurs exposés aux agents cancérogènes professionnels dans le cadre de la médecine du travail revêt une importance particulière, de même que la surveillance post-exposition et la surveillance post-professionnelle. La surveillance médicale spéciale , mise en place en Algérie par l'Arrêté interministériel du 9 Juin 1997 fixant la liste des travaux où les travailleurs sont fortement exposés aux risques professionnels et imposant une visite médicale tous les 6 mois au moins complétée par les examens para-cliniques appropriés , devrait concerner tous les agents cancérogènes mais ils ne sont pas tous mentionnés par l'Arrêté .

La surveillance post- professionnelle des travailleurs ayant été exposés à l'amiante dans les anciennes usines d'amiante-ciment a fait l'objet d'une Instruction du Ministère de la santé du 14 Septembre 2008 aux Directions de la santé et de la population. Elle devrait également concerner les travailleurs exposés à d'autres cancérogènes avérés compte-tenu de la latence d'apparition des cancers professionnels souvent très longue.

Certains pays expérimentent des programmes de dépistage des cancers broncho-pulmonaires chez les travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pulmonaires par scanner thoracique basse dose

La durée de conservation du dossier médical en médecine du travail est fixée par la réglementation en vigueur à dix ans après la date de mise à la retraite. Dans le cas où le travailleur risque une maladie professionnelle dont le délai de prise en charge est supérieur à dix ans, il y a lieu de s'y conformer.

Pour les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants de la catégorie A, les résultats des mesures d'exposition et de contamination ainsi que les résultats des examens médicaux doivent être conservés pendant la durée de vie de l'intéressé et, en tous cas, pendant au moins trente (30) ans après la fin de la période de leur exposition.

Réglementation spécifique

Des textes réglementaires concernent certains agents cancérogènes professionnels :
- Décret 87-182 du 18 Août 1987 relatif aux huiles à base de PCB, aux équipements électriques qui en contiennent et aux matériaux contaminés
- Décret exécutif n° 99-95 du 19 Avril 1999 relatif à la prévention des risques liés à l'amiante
- Décret présidentiel n° 05-117 du 11avril 2005 relatif aux mesures de protection contre les rayonnements ionisants
- Arrêté interministériel du 1er Octobre 2003 relatif à la protection des travailleurs contre les risques liés à l'inhalation de poussières d'amiante
- Décret n° 09- 321 du 8 Octobre 2009, modifiant le décret du 19 Avril 1999, interdisant la fabrication, l'importation et la commercialisation de l'amiante.
-Instruction du 14 Septembre 2008 du M.S.P.R.H relative à la surveillance médicale post- exposition à l'amiante.
-Arrêté interministériel du 15 Safar 1432 correspondant au 20 janvier 2011 fixant les conditions d'utilisation des dosimètres individuels.
-Arrêté interministériel du 15 Safar 1432 correspondant au 20 janvier 2011 fixant la signalisation particulière des zones réglementées contenant des sources de rayonnements ionisants.
-Arrêté du 28 Moharram 1437 correspondant au 10 novembre 2015 fixant les règles d'optimisation et les niveaux indicatifs pour les expositions médicales à l'intention des professionnels de la santé
-Arrêté n°50 du 02juillet2016 relatif à la désignation et aux missions de la personne compétente en radioprotection dans les établissements publics et privés
-Arrêté du 27 Moharram 1437 correspondant au 10 novembre 2015 relatif à la surveillance médicale des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants.

REPARATION DES CANCERS COMME MALADIES PROFESSIONNELLES

En Algérie, 13 Substances ou Groupes de substances sont inscrites aux tableaux de réparation des maladies professionnelles indemnisables par la sécurité sociale (tableau 2).

Il faut cependant noter que plusieurs cancers professionnels dont l'origine professionnelle est bien démontrée ne sont pas encore réparés par les tableaux des maladies professionnelles algériens qui n'ont pas été mis à jour depuis 15 ans !

Il en est ainsi du carcinome du naso-pharynx du formaldéhyde, du cancer broncho-pulmonaire dû au cadmium, celui dû au cobalt associé au carbure de tungstène avant frittage, celui associé à la silicose etc....

CONCLUSION

Les cancers professionnels sont souvent méconnus et leur ampleur réelle est sous-estimée à travers le monde. Ils posent des problèmes d'identification des cancérogènes présents sur les lieux de travail et des travailleurs exposés , d'évaluation des risques et des moyens de prévention , de mise en place d'une protection technique adaptée et d'une surveillance médicale pertinente et efficace .

Le dispositif réglementaire devant imposer ces mesures reste insuffisant en Algérie alors que la lutte contre le cancer dans le long terme passe avant tout par la prévention et que beaucoup de cancers professionnels sont évitables.

La réparation médico-légale des cancers professionnels comme maladies professionnelles indemnisables par la sécurité sociale doit également évoluer sur le plan réglementaire et surtout bénéficier d'un meilleur repérage, signalement et déclaration de tout cancer qui aurait une origine professionnelle. ■



Rouleaux de tissu amiante



Rénovation d'un mur amianté



Découpage de briquesréfractaires

***Tableau 2** : cancers reconnus au titre des maladies professionnelles indemnisables en Algérie*

Agents	Affections réparées	N° Tableau MP	DPEC
Benzène, Toluène, Xylène	Leucémies	4	15 ans
Rayonnements ionisants	Leucémies, Cancer Broncho-Pulmonaire, Sarcome osseux	6	50/30 ans
Acide chromique	Cancer Broncho –Pulmonaire.	10 ter	30 ans
Amines aromatiques	Tumeurs malignes vessie	15	30 ans
Sous Produit de distillation Houille, pétrole	Epithélioma de la peau, cancer des Voies Respiratoires.	16	30 ans
Nitrosoguanidine, Nitrosurée	Glioblastome	17	30 ans
Arsenic et cp. Minéraux	Maladie de Bowen, Epithélioma Cutané, Angiosarcome du foie, Cancer bronchique	20	40 ans
Amiante	Mésothéliome, Tumeurs pleurales, Cancer Broncho-Pulmonaire	30	30 ans
Nickel	Cancer bronchique, cancer de l'ethmoïde et sinus de la face	37	40 ans
Oxyde de fer	Cancer Broncho- Pulmonaire	44	30 ans
Bois	Cancer de l'ethmoïde et sinus	47	30 ans
	Angiosarcome	51	30 ans
Bis – chlorométhyl éther	Cancer Bronchique	81	40 ans

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1: Arrêté interministériel du 5 Mai 1996 fixant la liste des maladies présumées d'origine professionnelle. JORADP n° 16 ,1997.

2: Arrêté interministériel du 9 Juin 1997 fixant la liste des travaux où les travailleurs sont fortement exposés au risque professionnels. JORADP n° 75 du 12 Novembre 1997.

3: Bejaoui et al. Cancers professionnels : nouveaux enjeux pour la prévention. Références en santé au travail, numéro142, Juin 2015.

4: Charbotel B, Normand J.C, Bergeret A. Cancers professionnels. Généralités. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Toxicologie - Pathologie professionnelle,16-532-A-05,2007.

5: Direction Générale du travail / Institut National du cancer et Haute Autorité de santé .Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes professionnels. Références en santé au travail Numéro 145, Mars 2016.

6: Goldberg M, Imbernon E. Quels dispositifs épidémiologiques d'observation de la santé en relation avec le travail ? Le rôle de l'Institut de veille sanitaire. Revue française des affaires sociales, 2008 / n° 2-3

7: Goldberg M, Imbernon E .Cancers professionnels, l'estimation de leur nombre reste à faire. Le Concours Médical. - 2008. - Tome 130. - N° 2. - Pages 50-52. –

8: Imbernon E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Institut de veille sanitaire, 2003

9: Institut National de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). Cancers professionnels (Dossier). WWW. inrs.fr

10: Institut National du cancer .Cancers liés au travail .WWW . e-cancer.fr

11: Lauwerys R. et coll. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Cancers d'origine professionnelle; Masson, 5ème ed.

12: OMS. Prévention du cancer. www.who.int.

13: Pathologie professionnelle et de l'environnement, Elsevier Masson, Paris 2011.

14: Sancho. Garnier H, Benhamou S. -cancers d'origine professionnelle. –Editions techniques – Encycl. Med.Chir. (Paris-France), intoxications, pathologie du travail, 16532 A10, 960990,5p.

15: Zitouni M. et al. Plan National Cancer 2015-2019. Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade.

La tomothérapie

une révolution dans le traitement des cancers par radiothérapie

M. Yaker (cima.m.yaker@gmail.com)
Centre de Sidi Abdellah

Une rupture technologique

La Radiothérapie par accélérateurs de particules est utilisée pour le traitement de nombreux cancers depuis 1952. mais, ces trente dernières années, favorisées par l'utilisation de nouveaux matériaux, une meilleure compréhension des effets biologiques des radiations et les évolutions de l'informatique, la qualité et la fiabilité des appareils utilisés ont pu être particulièrement améliorées,

Durant cette même période, l'efficacité des appareils de Radiothérapie a été accrue par l'ajout d'un système d'imagerie externe embarqué, lui aussi, de plus en plus performant au fil des années ; il permet d'obtenir une image radiologique de la zone d'irradiation alors que le patient est positionné pour recevoir son traitement. En parallèle, les Médecins-Radiothérapeutes ont rapidement adapté le scanner à Rayons X à leur activité,. Ce scanner, réalisé avant le traitement, offre une image de référence de la région anatomique à irradier et facilite le calcul des doses à délivrer, maximales sur les zones à traiter et minimales sur les tissus à protéger ; il est appelé scanner de simulation (le traitement est simulé informatiquement) ou de dosimétrie.

Les images obtenues par ces deux appareils sont comparées, lors des séances de radiothérapie, afin de s'assurer du bon positionnement du patient, de corriger d'éventuels décalages et d'éviter, par là-même, des irradiations indésirables.

Tous ces progrès ont permis une sophistication croissante des protocoles de traitement, gage d'une plus grande efficacité de l'irradiation et d'une réduction tout aussi significative des effets secondaires indésirables.

Cependant, en raison en particulier des limites de la physique, les possibilités d'amélioration des équipements de radiothérapie, s'amenuisent, en dépit des efforts des constructeurs traditionnels, tandis que des effets secondaires indésirables et des complications émaillent toujours le cours du traitement et/ou la période post-traitement.

Continuer à améliorer la qualité et la sécurité des traitements imposait d'envisager de nouvelles approches, technologiques et thérapeutiques.

Ce fut le cas, dès 2001, lorsque des chercheurs et des médecins de l'Université du Wisconsin réalisèrent le premier prototype, commercialisé dès 2003, d'un appareil de radiothérapie révolutionnaire, associant dans le même équipement un accélérateur de particules émettant des faisceaux de radiations et un scanner fournissant une imagerie 3D. Ils l'appelèrent Tomotherapy, c'est-à-dire traitement par coupes (du grec ancien tomos : coupe et therapeia: traitement). Dès lors, obtenir une image scanner 3D de la zone à traiter et délivrer un traitement par radiations au cours de la même séance de radiothérapie devenait possible avec toutes les perspectives qu'une telle synergie pouvait offrir !

La Tomothérapie reprend en effet les principes du scanner à rayons X : découpage d'une zone anatomique en coupes jointives, déplacement horizontal du plateau sur lequel est couché le patient à travers un anneau supportant le système d'émission des radiations.

Chacune de ces caractéristiques est utilisée : l'image scanner, obtenue au début de chaque séance de traitement permet de vérifier, avec une grande exactitude que le positionnement du patient le jour de la séance est bien conforme à celui adopté lors du scanner de dosimétrie ; les deux images étant de même nature, la comparaison et donc le repositionnement s'en trouvent grandement facilités.

La réalisation de coupes successives et jointives (dont l'épaisseur peut être programmée) permet de concentrer l'irradiation sur une portion étroite de la tumeur et donc d'obtenir une plus grande efficacité et ce, pendant le déplacement progressif du plateau supportant le patient.

Pendant ce déplacement, le système d'émission de ces faisceaux tourne en continu sur 360° et peut produire, au cours d'une seule rotation, selon un mode spiralé, jusqu'à 51 mini-faisceaux simultanément, sous différents angles; la précision et l'efficacité de l'irradiation sont ainsi considérablement améliorés d'autant que le nombre et l'intensité de chaque faisceau peut être programmé par le physicien médical.

Afin d'améliorer, encore plus, l'efficacité du traitement, la largeur du faisceau de radiations est réduite, dés sa sortie, par un système de micro-lames en tungstène très absorbantes, adjacentes les unes aux autres, dont le déplacement horizontal peut être programmé séparément pour chacune d'entre elles. Ce déplacement des micro-lames permet de délimiter, de façon dynamique, un espace dans lequel les faisceaux de rayonnement émergents se superposent, à chaque rotation du système d'émission, avec une grande précision aux contours de la tumeur à traiter. Ce plan de traitement définira aussi précisément les angles sous lesquels les radiations auront une efficacité maximum sur la tumeur tout en étant les moins nocifs pour les organes et tissus sains adjacents.

La Tomothérapie est aussi équipée d'un système informatique très performant qui permet l'application en routine des méthodes de traitements les plus récentes comme la **Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) , la Radiothérapie Guidée par l'Image (RTGI)** et la **Radiothérapie Adaptative.**

La **RCMI** permet de réaliser une délimitation très précise de la zone à irradier et un ajustement de l'intensité de chaque faisceau de rayons pour une efficacité optimale sur la tumeur et une réduction maximum des risques pour les structures saines.

La Radiothérapie Guidée par l'Image (RTGI) qui est en rapport avec la capacité de l'appareil à fournir une image quotidienne en temps réel de la zone à traiter en identifiant les variations anatomiques (modification du volume de la tumeur et/ou de la position des organes adjacents ainsi que les changements de morphologie du patient (amaigrissement en particulier)

La Radiothérapie adaptative qui correspond à la possibilité de recalculer très rapidement et quotidiennement les doses de rayons à délivrer en cas de survenue des modifications sus-décrites.

En quoi la Tomothérapie est-elle révolutionnaire ?

La Tomothérapie limite significativement les effets secondaires indésirables habituels de la radiothérapie sur les tissus et organes sains ; ainsi le traitement des cancers de la prostate épargne systématiquement la vessie et le rectum tout comme le sont les anses grêles au cours du traitement des cancers du rectum, le cœur et les poumons pendant le traitement des cancers du sein. La peau aussi est beaucoup moins affectée.

La protection des organes sains est aussi améliorée grâce au scanner quotidien réalisé avant le début du traitement ; il identifie les modifications du volume de la tumeur et de position des organes adjacents et permet d'adapter les faisceaux de radiations à ces nouvelles situations.

Le traitement des tumeurs à forme complexe , habituellement difficile à appliquer est une particularité de la Tomothérapie : comme vu plus haut, elle permet d'adapter la forme des faisceaux d'irradiation aux contours exacts d'une tumeur et épargne complètement les organes à son contact ; ainsi la protection des glandes salivaires (évitant la disparition de la sécrétion de salive) ou des oreilles interne et moyenne lors du traitement des tumeurs ORL sont de bons exemples.

Par ailleurs, grace à un champ d'irradiation pouvant atteindre 135cm de longueur, la Tomothérapie prend en charge le traitement des tumeurs étendues en longueur comme le médulloblastome, le traitement de tumeurs multiples ou étagées, comme les métastases, et ce, en un seul temps et sans changement de position offrant, en cela, un confort considérable aux les patients.

Que ce soit sur un champ d'irradiation étroit ou étendu en longueur, l'utilisation du mode spiralé est un autre des avantages importants de la Tomothérapie; il supprime la possible superposition des faisceaux de radiations et évite que les doses de radiations puissent être excessives (surdosages) avec des risques d'effets délétères, ou insuffisantes (sous-dosages) rendant le traitement insuffisant par rapport au plan de traitement initialement défini.

De plus, la Tomothérapie est dotée d'un système de calculs précis des doses délivrées et de la possibilité de correction en temps réel de ces doses ouvrant la voie àla radiothérapie dite adaptative. Cette caractéristique offre un avantage considérable dans la réalisation et le respect des protocoles appliqués.

Les spécificités de la Tomothérapie permettent aussi la réalisation de traitements en hypo-fractionnement ; c'est-à-dire la délivrance de doses quotidiennes beaucoup plus importantes que celles habituellement administrées mais aussi une durée de traitement beaucoup plus courte que celle habituellement adoptée (par exemple, 15 séances au lieu de 25 séances pour un cancer du sein).

Lors de la réalisation de séances en hypo-fractionnement , la capacité de la Tomothérapie à réduire les effets secondaires de l'irradiation, malgré une augmentation importante des doses, lui confère une efficacité encore plus importante.

Chez l'enfant, le traitement des pathologies solides est un domaine dans lequel les avantages cités tout au long de cet article trouvent un champ d'application optimal : tumeurs de forme complexe, étendues et étagées mais nécessité de préserver les organes nobles, comme la moelle épinière, les yeux ou le cerveau.

Dans certains cas, grâce à ses caractéristiques, la Tomothérapie offre aussi une solution thérapeutique en cas de récidive d'une tumeur déjà traitée par radiothérapie. Habituellement contre-indiquée, la possibilité de réaliser des réirradiations constitue un avantage important pour des patients dont le seul traitement se trouve être la radiothérapie et qui ne pouvait plus en bénéficier.

Par ailleurs, la sécurité des patients, après de graves problèmes de surirradiation comme à Épinal en France par exemple, est aujourd'hui un thème central en radiothérapie ; là encore le système Tomothérapie dispose de procédures automatisées et simplifiées de contrôle qualité permettant grâce à une série de tests réalisés quotidiennement de vérifier que l'appareil délivre la dose juste et que le patient reçoit la dose telle que calculée par les plans de traitement.

vantage sélectif à chaque étape, suivi de périodes d'expansion clonale, aboutissant à la formation d'une tumeur maligne (10)

L'accumulation de ces altérations génétiques et épigénétiques, d'origine environnementale, héritées ou liées au vieillissement, est favorisée par l'instabilité génomique de la cellule.

Enfin, la conception du système Tomothérapie simplifie significativement, après une formation médicale et technique spécifiques, les procédures de travail des différents intervenants : médecin-radiothérapeute, physicien médical et manipulateur libérant ainsi un temps précieux à accorder aux patients.

Elle permet, dans l'état actuel de la technologie, la réalisation d'une séance de radiothérapie d'une durée totale moyenne n'excédant pas 15mn avec un temps d'irradiation de 5mn.

Il faut enfin souligner que cette technique de traitement, relativement récente, dispose d'une marge d'évolution technique très importante s'appuyant sur les recherches en cours et sur les retours d'expérience du nombre croissant de ses utilisateurs dans le monde.

Le caractère révolutionnaire de la Tomothérapie réside dans sa capacité à offrir à chaque patient, un protocole de traitement personnalisé, évolutif, particulièrement adapté à son cas, dans des conditions d'efficacité optimale avec une réduction impressionnante des effets secondaires indésirables.■

RÉFÉRENCES

ADAPTIVE

1. Capelle L, Mackenzie M, Field C, et al. Adaptive radiotherapy using helical tomotherapy for head and neck cancer in definitive and postoperative settings: initial results. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012;24:208-215. (PubMed)
2. Duma MN, Kampfer S, Schuster T, et al. Adaptive radiotherapy for soft tissue changes during helical tomotherapy for head and neck cancer. Strahlentherapie und Onkologie 2012;188:243-247. (PubMed)
3. Fung WW, Wu VW, Teo PM. Developing an adaptive radiation therapy strategy for nasopharyngeal carcinoma. J Radiat Res 2014;55:293-304. (PubMed) (FREE PAPER)
4. Loo H, Fairfoul J, Chakrabarti A, et al. Tumour shrinkage and contour change during radiotherapy increase the dose to organs at risk but not the target volumes for head and neck cancer patients treated on the TomoTherapy HiArt system. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2011;23:40-47. (PubMed)

BREAST

1. Borca VC, Franco P, Catuzzo P, et al. Does TomoDirect 3DCRT represent a suitable option for post-operative whole breast irradiation? A hypothesis-generating pilot study. Radiation Oncol 2012;7:211. (PubMed) (FREE PAPER)
2. Caudrelier JM, Meng J, Esche B, et al. IMRT sparing of normal tissues in locoregional treatment of breast cancer. Radiat Oncol 2014;9:161. (PubMed) (FREE PAPER)
3. Franco P, Zeverino M, Migliaccio F, et al. Intensity-modulated and hypofractionated simultaneous integrated boost adjuvant breast radiation employing statics ports of tomotherapy (TomoDirect): a prospective phase II trial. J Cancer Res Clin Oncol 2014;140:167-177. (PubMed)
4. Langen KM, Buchholz DJ, Burch DR, et al. Investigation of accelerated partial breast patient alignment and treatment with helical tomotherapy unit. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:1272-1280. (PubMed)
5. Michalski A, Atyeo J, Cox J, et al. A dosimetric comparison of 3D-CRT, IMRT, and static tomotherapy with an SIB for large and small breast volumes. Med Dosim 2014;39:163-168. (PubMed)
6. O'Donnell H, Cooke K, Walsh N, et al. Early experience of tomotherapy-based intensity-modulated radiotherapy for breast cancer treatment. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2009;21:294-301. (PubMed)

7. Van Parijs H, Miedema G, Vinh-Hung V, et al. Short course radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage I-II breast cancer, early toxicities of a randomized clinical trial. Radiat Oncol 2012;7:80. (PubMed) (FREE PAPER)

CRANIOSPINAL

1. Sugie C, Shibamoto Y, Ayakawa S, et al. Craniospinal irradiation using helical tomotherapy: evaluation of acute toxicity and dose distribution. Technol Cancer Res Treat 2011;10:187-195. (PubMed) (FREE PAPER)
2. Lopez Guerra JL, Marrone I, Jaen J, et al. Outcome and toxicity using helical tomotherapy for craniospinal irradiation in pediatric medulloblastoma. Clin Transl Oncol 2014;16:96-101. (PubMed)
3. Qu B, Du L, Huang Y, et al. Clinical analysis of intracranial germinoma's craniospinal irradiation using helical tomotherapy. Chin J Cancer Res 2014;26:247-254. (PubMed) (FREE PAPER)

GYNECOLOGY (new folder)

1. Gielda BT, Shah AP, Marsh JC, et al. Helical tomotherapy delivery of an IMRT boost in lieu of interstitial brachytherapy in the setting of gynecologic malignancy: feasibility and dosimetric comparison. Med Dosim 2011;36:206-212. (PubMed)
2. Marnitz S, Kohler C, Burova E, et al. Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost after laparoscopic staging in patients with cervical cancer: analysis of feasibility and early toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:e137-143. (PubMed)
3. Stromberger C, Gruen A, Wlodarczyk W, et al. Optimizing image guidance frequency and implications on margins for gynecologic malignancies. Radiation oncology 2013;8:110. (PubMed) (FREE PAPER)

HEAD & NECK

1. Chen AM, Yang CC, Marsano J, et al. Intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: improvement of the therapeutic ratio with helical tomotherapy vs segmental multileaf collimator-based techniques. The British journal of radiology 2012;85:e537-543. (PubMed) (FREE PAPER)
2. Leung SW, Lee TF. Treatment of nasopharyngeal carcinoma by tomotherapy: five-year experience. Radiation oncology 2013;8:107. (PubMed) (FREE PAPER)
3. Van Gestel D, van Vliet-Vroegindeweij C, Van den Heuvel F, et al. RapidArc, SmartArc and TomoHD compared with classical step and shoot and sliding window intensity modulated radiotherapy in an oropharyngeal cancer treatment plan comparison. Radiation oncology 2013;8:37. (PubMed) (FREE PAPER)
4. Van Gestel D, Verellen D, Van De Voorde L, et al. The potential of helical tomotherapy in the treatment of head and neck cancer. The oncologist 2013;18:697-706. (PubMed) (FREE PAPER)
5. Chen AM, Daly ME, Cui J, et al. Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost dose painting for the treatment of synchronous primary cancers involving the head and neck. Br J Radiol 2014;87:20130697. (PubMed)
6. Yu Y, Michaud AL, Sreeraman R, et al. Comparison of daily versus nondaily image-guided radiotherapy protocols for patients treated with intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. Head Neck 2014;36:992-997. (PubMed)

INTRACRANIAL

1. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:1244-1252. (PubMed) (FREE PAPER)
2. Baisden JM, Sheehan J, Reish AG, et al. Helical tomotherapy simultaneous integrated boost provides a dosimetric advantage in the treatment of primary intracranial tumors. Neurol Res 2011;33:820-824. (PubMed) (FREE PAPER)
3. Rodrigues G, Yartsev S, Yaremko B, et al. Phase I trial of simultaneous in-field boost with helical tomotherapy for patients with one to three brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:1128-1133. (PubMed)
4. Schiappacasse L, Cendales R, Sallabanda K, et al. Preliminary results of helical tomotherapy in patients with complex-shaped meningiomas close to the optic pathway. Med Dosim 2011;36:416-422. (PubMed)
5. Levegrun S, Pottgen C, Wittig A, et al. Helical tomotherapy for whole-brain irradiation with integrated boost to multiple brain metastases: evaluation of dose distribution characteristics and comparison with alternative techniques. Int J Rad Onc Biol Phys 2013;86:734-742. (PubMed)
6. Barra S, Agostinelli S, Vagge S, et al. Radiosurgery with Helical Tomotherapy: Outcomes for Patients with One or Multifocal Brain Metastasis. Technol Cancer Res Treat 2014. (PubMed) (FREE PAPER)
7. Boychak A, Bauman G, Fisher B, et al. A Phase I Study of Tomotherapy in Patients With Primary Benign and Low-grade Brain Tumors: Late Toxicity and Quality of Life. Am J Clin Oncol 2014. (PubMed)

LUNG

1. Chi A, Ma P, Fu G, et al. Critical structure sparing in stereotactic ablative radiotherapy for central lung lesions: helical tomotherapy vs. volumetric modulated arc therapy. PloS one 2013;8:e59729. (PubMed) (FREE PAPER)
2. Dunlap NE, Larner JM, Read PW, et al. Size matters: a comparison of T1 and T2 peripheral non-small-cell lung cancers treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT). J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140:583-589. (PubMed) (FREE PAPER)
3. Minatel E, Trovo M, Polesel J, et al. Radical pleurectomy/decortication followed by high dose of radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Final results with long-term follow-up. Lung Cancer 2014;83:78-82. (PubMed) (FREE PAPER)
4. Rosen LR, Fischer-Valuck BW, Katz SR, et al. Helical image-guided stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of early-stage lung cancer: a single-institution experience at the Willis-Knighton Cancer Center. Tumori 2014;100:42-48. (PubMed)
5. Sole CV, Lopez Guerra JL, Matute R, et al. Stereotactic ablative radiotherapy delivered by image-guided helical tomotherapy for extracranial oligometastases. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico 2013;15:484-491. (PubMed)

PROSTATE

1. Kupelian PA, Lee C, Langen KM, et al. Evaluation of image-guidance strategies in the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:1151-1157. (PubMed)
2. Macias VA, Blanco ML, Perez-Romasanta LA. Initial experience with stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer using helical tomotherapy. Clin Transl Oncol 2014;16:380-385. (PubMed)
3. Murthy V, Krishnatry R, Mallik S, et al. Helical tomotherapy-based hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: a report on the procedure, dosimetry and preliminary clinical outcome. Journal of cancer research and therapeutics 2013;9:253-260. (PubMed) (FREE PAPER)
4. Pervez N, Boychak A, Drodge CS, et al. Late Toxicity and Outcomes in High-risk Prostate Cancer Patients Treated With Hypofractionated IMRT and Long-term Androgen Suppression Treatment. Am J Clin Oncol 2014. (PubMed)
5. Pervez N, Krauze AV, Yee D, et al. Quality-of-life outcomes in high-risk prostate cancer patients treated with helical tomotherapy in a hypofractionated radiation schedule with long-term androgen suppression. Curr Oncol 2012;19:e201-210. (PubMed) (FREE PAPER)

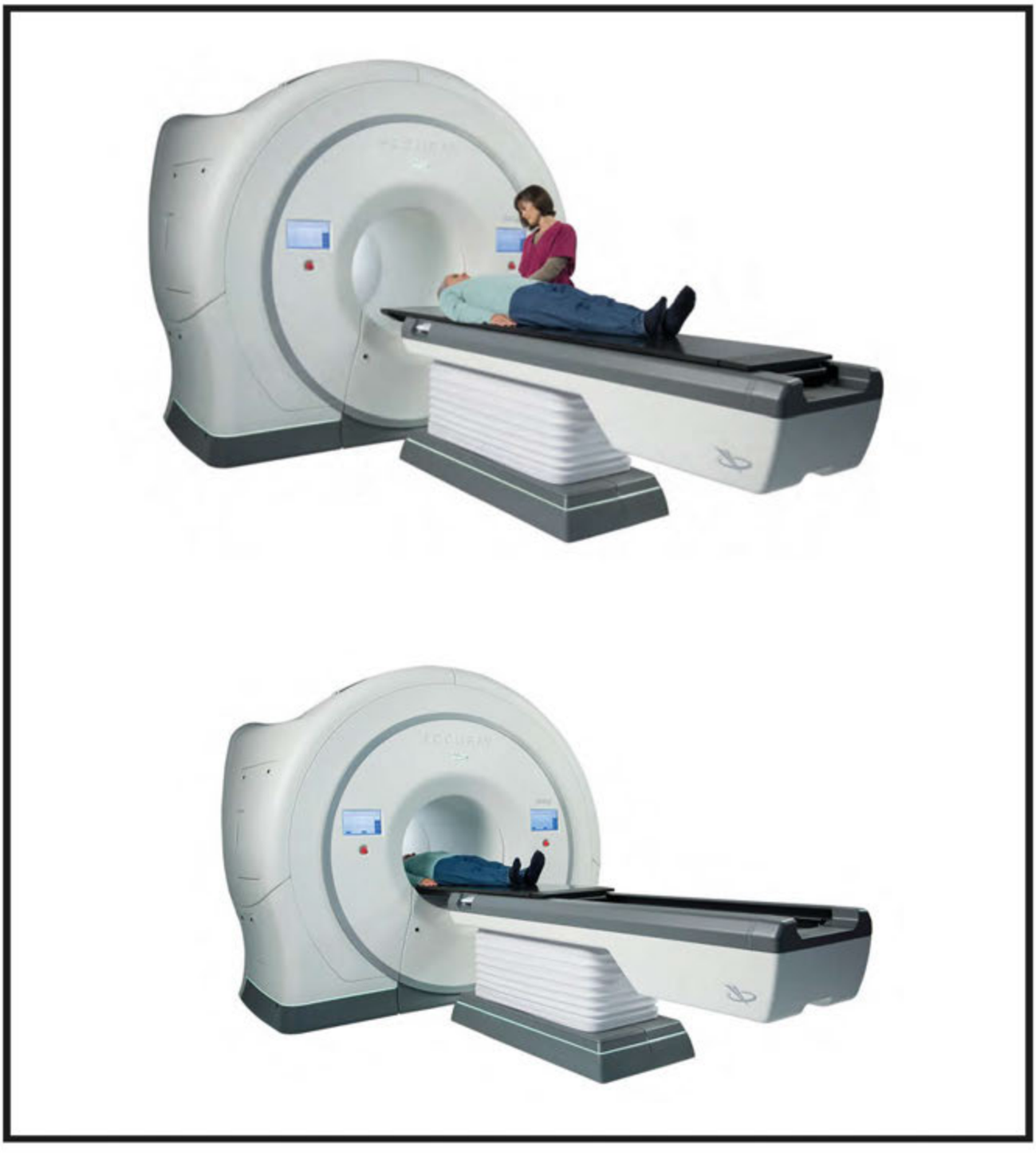
6. Tomita N, Soga N, Ogura Y, et al. Preliminary results of intensity-modulated radiation therapy with helical tomotherapy for prostate cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2012. (PubMed)

SPINE

1. Chung Y, Yoon HI, Kim JH, et al. Is helical tomotherapy accurate and safe enough for spine stereotactic body radiotherapy? J Can Res and Clin Onc 2013;139:243-248. (PubMed)
2. Kim MS, Keum KC, Cha JH, et al. Stereotactic body radiotherapy with helical tomotherapy for pain palliation in spine metastasis. Tech cancer res & treat 2013;12:363-370. (PubMed) (FREE PAPER)

TMI

1. Wong JY, Rosenthal J, Liu A, et al. Image-guided total-marrow irradiation using helical tomotherapy in patients with multiple myeloma and acute leukemia undergoing hematopoietic cell transplantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:273-279. (PubMed)
2. Corvo R, Zeverino M, Vagge S, et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. Radiother Oncol 2011;98:382-386. (PubMed)
3. Kim JH, Stein A, Tsai N, et al. Extramedullary relapse following total marrow and lymphoid irradiation in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89:75-81. (PubMed)
4. Takahashi Y, Hui SK. Fast, simple, and informative patient-specific dose verification method for intensity modulated total marrow irradiation with helical tomotherapy. Radiat Oncol 2014;9:34. (PubMed) (FREE PAPER)



RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT : Ce médicament est soumis à des contrôles supplémentaires. Cela permettra une identification rapide des nouveaux renseignements sur l'innocuité. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable suspecté. Voir la section 4.8 pour la déclaration des effets indésirables. Le vitus, les études précliniques et cliniques ont montré la similitude entre CANMAb et le produit de référence trastuzumab. Par conséquent, les informations accessibles au public concernant le produit de référence trastuzumab sont incluses ici. Dans ce document, lorsque des données sur le produit de référence trastuzumab sont visées, la marque "trastuzumab" est utilisé. Lorsque des informations ou des instructions spécifiques à CANMAb sont présentées, la marque " CANMAb " est utilisé.1. Dénomination du médicament CANMAb 150 mg flacons unité dose contenant la poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse. DCI : trastuzumab pour injection(origine AUN-f) 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVELa solution reconstituée de CANMAb contient approximativement 21 mg/mL de trastuzumab, un anticorps monoclonal IgG1 humanisé produit en suspension de cellules de culture d'ovaires de hamster chinois, et purifié par affinité et chromatographie d'échange ionique incluant des procédures d'inactivation et d'élimination virale.Excipients à effet notoire :Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.3. Forme pharmaceutiquePoudre pour solution à diluer pour perfusion.CANMAb est une poudre lyophilisée blanche à jaune pâle. 4. Données Cliniques 4.1 Indications thérapeutiquesCancer du sein métastatique (CSM) CANMAb est indiqué pour le traitement de patients atteints d'un cancer du sein métastatique ayant des tumeurs de surexpression du récepteur 2- (HER2)- du facteur de croissance épidermique humain.

Cancer du Sein Précoce (CSP)

CANMAb est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein au stade précoce HER2 positif.

CANMAb doit uniquement être utilisés chez les patients CSM ou CSP qui ont des tumeurs avec soit une surexpression de HER2, ou l'amplification du gène HER2.

Cancer Gastrique Métastatique (CGM)

CANMAb en association avec la capécitabine ou 5-fluorouracile et du cisplatine est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome métastatique HER2 positif de l'estomac ou jonction gastro-oesophagienne qui n'ont pas reçu un traitement antérieurement probable pour leur maladie métastatique.

CANMAb devrait être utilisé exclusivement chez les patients CSM dont les tumeurs surexpriment le HER2, telles que définies par : • IHC3+ plus une confirmation d'hybridation in situ agentique (HISI) ou un résultat d'hybridation in situ en fluorescence (FISH), ou

• un résultat IHC 3+. 4.2 Posologie et mode d'administration Posologie Cancer du sein métastatique (CSM) Administration par cycle de 3 semaines :

•Une dose de charge initiale de 8 mg/kg est recommandée ; suivi par des doses d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines. •La dose de charge doit être administrée en perfusion intraveineuse sur environ 90 minutes. Les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes, si la dose de charge initiale a été bien tolérée.

Administration par cycle hebdomadaire : •Une dose de charge initiale de 4 mg/kg est recommandée ; suivi par des doses d'entretien de 2 mg/kg toutes les semaines. •La dose de charge doit être administrée en perfusion intraveineuse sur environ 90 minutes. Les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes, si la dose de charge initiale a été bien tolérée. Trastuzumab est indiqué en monothérapie chez les patients qui ont déjà eu deux ou plusieurs protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. La chimiothérapie antérieure doit avoir été une anthracycline et un taxane (ou les deux), à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les thérapies hormonales doivent également avoir été tentées et n'ont pas réussi, chez les patients avec récepteurs hormonaux positifs (sauf si les patients sont impropres à l'hormonothérapie).

Traitement est indiqué en association avec le paclitaxel chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique et pour lesquels une anthracycline n'est pas adaptée, en association avec le docétaxel chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique, et en association avec un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes ménopausées avec récepteurs hormonaux positifs CSM, qui n'ont pas préalablement été traitées avec le trastuzumab.

Administration en association avec le paclitaxel ou le docétaxel Dans les essais cliniques, le paclitaxel ou le docétaxel a été administré le jour suivant la première administration de trastuzumab. Si la dose a été bien tolérée, le paclitaxel ou le docétaxel a été administré immédiatement après les doses suivantes de trastuzumab.

Administration en association avec un inhibiteur de l'aromatase

Dans un essai clinique, le trastuzumab et l'anastrozole ont été administrés à partir du premier jour ; sans restrictions sur le moment relatif de l'administration du trastuzumab et l'anastrozole.Cancer du Sein Précoce (CSP) Administration par cycle hebdomadaire : Dose de charge initiale de 4 mg/kg, suivie de 2 mg/kg chaque semaine de manière symptomatique avec le paclitaxel après la chimiothérapie avec le doxorubicine et le cyclophosphamide. Administration par cycle de 3 semaines : Une dose de charge initiale de 8 mg/kg est recommandée; suivi par des doses d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines. Trastuzumab est indiqué après la chirurgie, la chimiothérapie adjuvante ou néo adjuvante, et (le cas échéant) la radiothérapie.

Trastuzumab doit être utilisé après une chimiothérapie adjuvante avec le doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel.

Trastuzumab doit être utilisé en combinaison avec une chimiothérapie adjuvante composée de docétaxel et de carboplatine.Trastuzumab doit être utilisé en combinaison avec la chimiothérapie néoadjuvante suivie par une thérapie trastuzumab adjuvante, pour une maladie localement avancée (y compris les maladies inflammatoires) ou de tumeurs de diamètre supérieur à 2 cm. Cancer Gastrique Métastatique (CGM) Administration par cycle de 3 semaines : Une dose de charge initiale de 8 mg/kg est recommandée ; suivi par des doses d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines. Durée du traitement Les patients atteints de cancer métastatique du sein ou de cancer gastrique métastatique devraient être traités avec le trastuzumab jusqu'à progression de la maladie. Les patients atteints de cancer du sein au stade précoce devraient être traités avec le trastuzumab pendant 1 an ou jusqu'à ce que la récurrence de la maladie, selon la première des éventualités; Il n'est pas recommandé d'étendre le traitement dans le cancer du sein au stade précoce au-delà d'un an. Réduction de la dose Durant les périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie, le trastuzumab peut être poursuivi ; mais observer attentivement le patient pour les complications de la neutropénie. Les doses de chimiothérapie devraient être réduites en conséquence selon les instructions pour le régime spécifique. Si la FEVG chute à ≥ 10 de points de fraction d'éjection (FE) par rapport aux valeurs de base et en-dessous de 50%, le traitement doit être arrêté et une autre évaluation FEVG devrait être effectuée dans un délai d'environ 3 semaines. L'arrêt du traitement devrait être fortement considéré si la FEVG ne s'améliore pas, ou chute davantage, ou une insuffisance cardiaque (IC) symptomatique se développe ; mais si les bénéfices l'emportent sur les risques pour le patient individuel. Tous ces patients devraient être référés pour une évaluation et un suivi par un cardiologue. Oubli de dose : Si le patient ne reçoit pas une dose programmée de trastuzumab dans un délai d'une semaine ou moins : administrer la dose d'entretien habituelle de trastuzumab (schéma posologique hebdomadaire : 2 mg/kg; schéma posologique de 3 semaines : 6 mg/kg), dès que possible, sans attendre la prochaine cycle planifié. Les doses de maintenance ultérieures devraient alors être données selon la planning prévu/cycle. Si le patient ne reçoit pas une dose programmée de trastuzumab dans un délai d'une semaine ou moins administrer une dose de recharge de trastuzumab (schéma posologique hebdomadaire : 4 mg/kg; schéma posologique de 3 semaines : 8 mg/kg) pendant environ 90 minutes; les doses d'entretien ultérieures (schéma posologique hebdomadaire : 2 mg/kg; schéma posologique de 3 semaines de 6 mg/kg respectivement) doit alors être donné (schéma posologique hebdomadaire : chaque semaine; schéma posologique de 3 semaines : toutes les 3 semaines) à partir de ce point.Usage chez les populations spéciales À partir des données disponibles, l'administration du trastuzumab n'est pas affecté avec l'âge, l'insuffisance rénale ou les niveaux de créatinine sérique. Les patients âgés dans les essais cliniques rapportés n'ont pas reçu les doses réduites.1-3 Population pédiatrique : L'innocuité et l'efficacité de trastuzumab n'a pas été établie chez les patients pédiatriques (de moins de 18 ans) 1 . CANMAb ne doit pas être utilisé chez ces patients. Mode d'administration Avant de commencer un traitement CANMAb, un test HER2 est obligatoire.

•N'administrer CANMAb en perfusion intraveineuse.•NCANMAb ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux. • Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.•Les patients avec CSM et CSM devraient être traités jusqu'à progression de la maladie.•Seul un médecin expérimenté dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique devrait amorcer le traitement. Seul un professionnel de santé doit administrer CANMAb et il devrait être administré par un professionnel de santé prêt à gérer l'anaphylaxie et une réponse d'urgence devrait être disponible pour gérer les complications éventuelles.•La dose de charge doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la dose de charge initiale est bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Observer les patients pendant au moins six heures après le début de la première perfusion et deux heures après le début des perfusions ultérieures pour des symptômes tels que la fièvre et les frissons et autres symptômes liés à la perfusion (voir rubrique 4.8). Si un patient présente des symptômes liés à la perfusion, la perfusion peut être interrompue pour aider à contrôler les symptômes; et peut être reprise une fois que les symptômes ne sont résolus. 4.3 Contre-indicationsHypersensibilité au trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Dyspnée sévère au repos due aux complications différentes malignes avancées ou Nécessitant une thérapie d'oxygène supplémentaire. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Les données dans cette section sont tirées de données accessibles au public sur le trastuzumab. Général Initier la thérapie CANMAb sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer. Exacerbation de neutropénie induite par la chimiothérapie Les incidences de la neutropénie, y compris la neutropénie fébrile, ont été rapportées dans les études cliniques chez les patients recevant du trastuzumab en combinaison avec une chimiothérapie myélosuppressive comparativement à ceux qui ont reçu une chimiothérapie seule. L'expérience de septicémie mortelle a été signalée chez les patients ayant reçu du trastuzumab et ceux qui ne l'ont pas reçu. Le risque de survenue d'une neutropénie peut être légèrement augmenté lorsque le trastuzumab est administré avec le docétaxel, suivant une thérapie d'anthracyclines.Réactions liées à la perfusion Des graves réactions liées à la perfusion de trastuzumab ont été rapportées; et incluent : dyspnée, hypotension, respiration sifflante, bronchospasme, tachycardie,

saturation en oxygène réduite, hypertension, tachycardie supraventriculaire, anaphylaxie, urticaire, œdème de Quincke et détresse respiratoire. La majorité de ces événements se produisent pendant ou dans les 2,5 heures du début de la première perfusion. Les patients peuvent être exposés à un risque accru de réaction fatale liée à la perfusion s'ils ont une dyspnée au repos, découlant de complications de cancer avancé ou comorbidités.1,2 Si les réactions liées à la perfusion surviennent, interrompre la perfusion du trastuzumab ou ralentir la vitesse de perfusion, et observer le patient jusqu'à disparition des symptômes. Rarement, des réactions de ce genre aboutissent à la mort. La plupart des patients ont présenté une résolution des symptômes et ont reçu davantage de perfusions de trastuzumab. Une thérapie de soutien, comme l'oxygène, l'adrénaline, les antihistaminiques, les bronchodilatateurs, les bêta-agonistes et les corticostéroïdes, a été utilisée avec succès pour traiter les réactions graves (voir rubrique 4.8).1,2 Il y a également eu des rapports d'amélioration initiale suivie par des réactions différées avec détérioration clinique rapide. Dans l'espace de quelques heures et jusqu'à une semaine après la perfusion, des décès ont eu lieu. Très rarement, l'apparition de symptômes de perfusion et des symptômes pulmonaires sont survenus plus de 6 heures après le début de la perfusion. Avertir les patients de la possibilité d'une telle apparition tardive et leur demander de communiquer avec le médecin si ces symptômes surviennent. Avant la reprise de la perfusion du trastuzumab, la majorité des patients qui ont connu une grave réaction liée à la perfusion ont été pré-médicamentés avec des antihistaminiques et/ou corticostéroïdes. Alors que certains patients ont toléré les perfusions de trastuzumab, d'autres ont eu de graves réactions liées à la perfusion récurrentes en dépit des pré-médicaments.1,2

Toxicité pulmonaire

Des événements pulmonaires graves ont été rapportés avec le trastuzumab, ayant parfois entraîné la mort. Des cas de pathologies interstitielles pulmonaires incluant des infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, pneumonite, épanchement pleural, détresse respiratoire, œdème pulmonaire aigu et insuffisance respiratoire ont été signalés; ces événements peuvent se produire dans le cadre d'une réaction liée à la perfusion ou avec un début différé. Les facteurs de risque associés à la maladie pulmonaire interstitielle incluent le traitement avant ou en concomitance à l'aide d'autres thérapies antinéoplasiques tels que les taxanes, gemcitabine, vinorelbine et la radiothérapie. Les patients peuvent être exposés à un risque accru de réactions sévères s'ils ont une maladie pulmonaire intrinsèque symptomatique ; ou une vaste participation de tumeurs des poumons, résultant en une dyspnée au repos. Par conséquent, ces patients ne doivent pas être traités avec le trastuzumab (voir rubrique 4.3). Faire preuve de prudence pour la pneumonite, particulièrement chez les patients traités de façon concomitante avec des taxanes.1,2

Dysfonctionnement cardiaque

Le traitement au trastuzumab augmente le risque d'IC (New York Heart Association [NYHA] Classe II - IV) ou de dysfonctionnement cardiaque asymptomatique. Ces évènements ont été observés chez des patients recevant du trastuzumab seul ou en association avec paclitaxel après une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Ces événements peuvent être modérés à sévères et peuvent être associés à la mort. Des précautions doivent être prises lors du traitement de patients à risque cardiaque accru (p. ex., hypertension, maladie coronarienne documentée, IC, FEVG <55 %, âge avancé).1,2 Comme la demi-vie du trastuzumab est longue, il peut persister dans la circulation jusqu'à 27 semaines après l'arrêt du traitement. Les patients recevant des anthracyclines après l'arrêt du trastuzumab peuvent être sujets à un risque accru de cardiotoxicité. Si possible, le prescripteur doit éviter les traitements contenant une anthracycline pendant les 27 semaines après l'arrêt du traitement, et surveiller la fonction cardiaque avec soin si les anthracyclines sont utilisés. Si la fonction ventriculaire gauche continue de diminuer, mais les patients demeurent asymptomatiques, le médecin doit envisager l'interruption du traitement, si aucun avantage clinique du traitement n'est observé. Trastuzumab et l'anthracycline ne doivent pas être administrés simultanément dans le traitement adjuvant (cancer du sein au stade précoce) ou un cancer du sein métastatique. Chez les patients avec un cancer du sein au stade précoce admissibles à une chimiothérapie adjuvante-néoadjuvante, le trastuzumab devrait seulement être utilisée simultanément avec les anthracyclines chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et seulement avec de faibles doses posologiques d'anthracycline (maximum de doses cumulées de doxorubicine 180 mg/m 2 ou de l'épirubicine 360 mg/m 2). Chez les patients en cours de traitement simultané de faibles doses d'anthracyclines et de trastuzumab en traitement néoadjuvant, une autre chimiothérapie cytotoxique ne doit pas être administrée après la chirurgie.1,2 Les patients qui vont démarrer le trastuzumab, surtout ceux avec une exposition préalable à une anthracycline et cyclophosphamide, devraient faire l'objet d'une évaluation cardiaque initiale, y compris une anamnèse et un examen clinique, un ECG, un échocardiogramme et/ou une ventriculographie isotopique (MUGA). Répéter les évaluations cardiaques tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement jusqu'à 24 mois à compter de la dernière administration de trastuzumab. Si la FEVG chute à ≥ 10 de points FE par rapport aux valeurs de base et en-dessous de 50%, le traitement doit être arrêté et une autre évaluation FEVG devrait être effectuée dans un délai d'environ 3 semaines. Si la FEVG ne s'améliore pas, ou chute davantage, ou une IC symptomatique se développe, l'arrêt du trastuzumab doit être sérieusement envisagé, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques pour le patient individuel. Tous ces patients devraient être référés pour une évaluation et un suivi par un cardiologue.1,2 Aucune étude prospective n'a été faite sur la sécurité de la poursuite ou la reprise du trastuzumab chez les patients qui subissent une cardiotoxicité. Dans les essais pivots, l'état de la plupart des patients ayant développé une insuffisance cardiaque s'améliore avec les traitements standards (y compris les diurétiques, glycosides cardiaques, bêtabloquants et/ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Dans ces essais, la plupart des patients avec des symptômes cardiaques qui montraient également des signes d'amélioration clinique avec la poursuite du traitement trastuzumab ont poursuivi la thérapie avec le trastuzumab sans autres événements cardiaques cliniques.1,2 Dans un essai global du cancer du sein précoce1 avec le trastuzumab, les patients avec les maladies suivantes étaient exclus : • Antécédents d'infarctus du myocard• Angine de poitrine nécessitant un traitement médical•Valvulopathie cardiaque cliniquement significative •Antécédents d'une insuffisance cardiaque existante (NYHA II-IV) •Autres cardiomyopathies, arythmie cardiaque nécessitant un traitement médical •Hypertension artérielle mal contrôlée •FEVG <55 % •Épanchement péricardique hémodynamique efficace Par conséquent, la balance bénéfice-risque pour ces patients est inconnue, et le traitement n'est pas recommandé. Alcool benzylique L'alcool benzylique (1,1 %) est utilisé comme agent de conservation dans de l'eau bactériostatique pour injection du CANMAb 150 mg flacons multi dose. Si un patient est connu pour être hypersensible à l'alcool benzylique, reconstituer CANMAb avec de l'eau pour injection et n'utiliser qu'une seule dose par flacon CANMAb. Jeter toute portion inutilisée.2 4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction)

Les étude formelles d'interaction avec le trastuzumab n'ont pas été réalisées chez l'homme. Dans les essais cliniques du trastuzumab, aucune interaction cliniquement significative avec les traitements concomitants utilisés n'a été observée (voir rubrique 5.2). Les résultats d'une petite sous-étude a suggéré que l'exposition aux métabolites bioactifs (p. ex., 5-FU) de la capécitabine n'a pas été affectée par l'utilisation concomitante de cisplatine ou par l'utilisation concomitante de cisplatine plus trastuzumab. Toutefois, la capécitabine elle-même a montré des concentrations plus élevées et une demi-vie plus longue lorsqu'elle sont combinée avec le trastuzumab. La concentration sérique résiduelle moyenne du trastuzumab était systématiquement plus élevée d'environ 1,5 fois, lorsqu'il était administré en association avec le paclitaxel comparé à une concentration résiduelle du trastuzumab lorsqu'il était administré en combinaison avec une anthracycline et cyclophosphamide. Trastuzumab peut augmenter l'exposition globale du 7-désoxy-13 dihydro-doxorubicinone (D7D), un métabolite de la doxorubicine. La bioactivité du D7D et l'impact clinique de l'augmentation de ce métabolite n'est pas clair.1 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et fertilité

On ne sait pas si le trastuzumab peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Les études de reproduction chez l'animal fait avec le trastuzumab n'ont révélé aucun signe d'altération de la fécondité ou de dommage pour le fœtus1. Éviter l'administration du CANMAb aux femmes enceintes, sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. L'oligohydramnios, et cas d'altération de la croissance et/ou la fonction rénale fœtale en association avec l'oligohydramnios (certains associés à une hypoplasie pulmonaire fatale du fœtus), des anomalies squelettiques et décès néonatal ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant le trastuzumab.1,2 Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement avec CANMAb ; et pour au moins 7 mois par la suite. Les femmes qui tombent enceintes doivent être informées que le danger pour le fœtus est possible. Si une femme enceinte est traitée avec CANMAb, une surveillance étroite par une équipe multidisciplinaire est souhaitable. Surveiller les femmes exposées au trastuzumab durant la grossesse pour l'oligohydramnios.

À des doses allant jusqu'à 25 fois la dose d'entretien humain hebdomadaire de 2 mg/kg, aucun signe d'altération de la fécondité ou de dommage pour le fœtus n'a été observé dans les études de reproduction réalisées chez des singes cynomolgus avec trastuzumab.1 La mort embryonnaire a été observée chez les souris mutantes dépourvues de récepteur HER2. Chez les singes cynomolgus, un transfert placentaire du trastuzumab durant le développement fœtal précoce (20-50 jours de gestation) et tardif (120-150 jours de gestation) a été observé. Allaitement maternelL'allaitement doit être évité pendant la thérapie CANMAb. Les IgG humaines sont sécrétées dans le lait maternel humain; et le risque potentiel pour le nourrisson est inconnu. Il n'existe aucune information sur la question de savoir si le trastuzumab est sécrété dans le lait humain. Les femmes ne devraient pas allaiter durant le traitement avec CANMAbTM et pendant 7 mois après la dernière dose.1Chez les singes cynomolgus, le trastuzumab a été retrouvé sécrété dans le lait maternel à des doses allant jusqu'à 25 fois la dose d'entretien humain hebdomadaire de 2 mg/kg. Cependant, aucun effet indésirable sur leur croissance ou leur développement depuis la naissance jusqu'à 1 mois n'a été associé à la présence de trastuzumab dans le sérum des bébés singes.1 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Trastuzumab a une influence nulle ou négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients devraient être avisés de ne pas conduire ni utiliser des machines s'ils éprouvent des symptômes liés à la perfusion; jusqu'à la disparition des symptômes.2 ?4.8 Effets indésirables Les effets indésirables suivants sont basés sur l'information publiquement accessible, catégorisés sur

la base de la fréquence de survenue des réactions indésirables dans les différents essais cliniques et informations post-commercialisation du trastuzumab. Très fréquent (≥1/10) : Tremblements, diminution de la pression artérielle, augmentation de la pression artérielle, battements cardiaques irréguliers, palpitations, gonflement des lèvres, enflure du visage, raideur musculaire (effets indésirables rapportés en grande partie en association avec des réactions liées à la perfusion); diminution de la fraction d'éjection (observée avec la polythérapie suivant les anthracyclines et combinée avec les taxanes); Respiration sifflante (effets indésirables signalés en association avec une issue fatale et des réactions liées à la perfusion); dyspnée (effets indésirables signalés en association avec une issue fatale); infection, rhinopharyngite, neutropénie fébrile, anémie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, diminution du poids/perte de poids, anorexie, prise de poids, perte d'appétit, insomnie, étourdissements, céphalées, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, conjonctivite, larmoiement augmenté, lymphœdème, bouffées de chaleur, toux, épistaxis, rhinorrhée, douleur oropharyngée, diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, stomatite, érythème, éruption, alopécie, trouble unguéal, syndrome d'erythrodysesthésie palmaires et plantaires, arthralgie, myalgie, asthénie, douleur thoracique, frissons, fatigue, symptômes pseudo-grippaux, réaction liée à la perfusion, douleur, fièvre, inflammation de la muqueuse, œdème périphérique, toxicité unguéale.1,2 Fréquent (≥1/100 à <1/10) : Insuffisance cardiaque (congestive), pneumonie, épanchement pleural (effets indésirables signalés en association avec une issue fatale), tachycardie supraventriculaire; hypotension (effets indésirables signalés en association avec une issue fatale et des réactions liées à la perfusion); septicémie neutropénique, cystite, zona, grippe, sinusite, infection cutanée, rhinite, infection des voies respiratoires supérieures, infection du tractus urinaire, érysipèle, cellulite, pharyngite, hypersensibilité, anxiété, dépression, réflexion anormale, neuropathie périphérique, hypertonie, somnolence, ataxie, sécheresse oculaire, cardiomyopathie, hypertension, vasodilatation, asthme, troubles pulmonaires, pancréatite, hémorroïdes, sécheresse buccale, lésions hépatocellulaires, hépatite, sensibilité du foie, acné, sécheresse de la peau, ecchymoses, hyperhidrose, éruption maculopapuleuse, prurit, dermatite, onychoclasie, arthrite, douleurs dorsales, douleurs osseuses, spasmes musculaires, douleurs à la nuque, douleurs aux extrémités, trouble rénal, inflammation du sein/ mammite, malaise, œdème, contusion.1,2 Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) : Septicémie, surdité, épanchement péricardique, urticaire.1,2

Rare (≥1/10 000 à <1/1 000) : Parésie, pneumonite, jaunisse.1,2

Non connu (ne peut être estimée sur la base des données disponibles): Réaction anaphylactique, choc anaphylactique, fibrose pulmonaire, détresse respiratoire, insuffisance respiratoire, infiltration pulmonaire, œdème pulmonaire aigu, syndrome de détresse respiratoire aiguë, bronchospasme, hypoxie, diminution de la saturation en oxygène (effets indésirables signalés en association avec une issue fatale); progression de tumeurs malignes, progression des néoplasmes, hypoprothrombinémie, hyperkaliémie, œdème cérébral, œdème papillaire, hémorragie rétinienne, choc cardiogénique, péricardite, bradycardie, bruit de galop, œdème laryngé, douleur pharyngolaryngée, hypertension pulmonaire, Herpès simplex, hypokaliémie, dysphagie, blessures accidentelles, thrombose/embolie, mort subite, thyroïdite auto-immune, syndrome grippal, réaction allergique, orthopnée, œdème pulmonaire, maladie pulmonaire interstitielle, insuffisance hépatique, angiœdème, urticaire, dermatite, glomérulonéphrite membraneuse glomérulonéphropathie, insuffisance rénale, oligohydramnios, hypoplasie rénale, hypoplasie pulmonaire.1,2 Les effets indésirables les plus graves et/ou les plus fréquents rapportés avec le trastuzumab sont : dysfonctionnement cardiaque, réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité, toxicité hématologique, infections et toxicité pulmonaire.1,2

Dysfonctionnement cardiaque

Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV) est un effet indésirable fréquent observé avec le trastuzumab et a été associé à une issue fatale. Signes et symptômes de dysfonctionnement cardiaque observés chez les patients traités avec le trastuzumab comprennent : dyspnée, orthopnée, toux accrue, œdème pulmonaire, galop S3 ou fraction d'éjection ventriculaire réduite (voir rubrique 4.4).1,2 Réactions liées à la perfusion (RLPs) et hypersensibilité Les réactions liées à la perfusion suivantes (RLPs) ont été observées dans tous les essais du trastuzumab : frissons et/ou fièvre, dyspnée, hypotension, respiration sifflante, bronchospasme, tachycardie, saturation en oxygène réduite et détresse respiratoire (voir rubrique 4.4). La majorité des RLPs sont d'intensité légère à modérée; se produisent habituellement au cours de la première, deuxième ou troisième perfusion et diminuent en fréquence au cours des perfusions ultérieures. Des réactions anaphylactoïdes ont été observées avec le trastuzumab dans des cas isolés.1,2 Toxicité hématologique

Une neutropénie fébrile est la toxicité hématologique la plus fréquente observée avec le trastuzumab. Les toxicités hématologiques fréquentes sont : anémie, leucopénie, thrombopénie et neutropénie. Lorsque le trastuzumab est administré avec le docétaxel, suivant une thérapie à l'anthracycline, le risque de neutropénie peut être légèrement augmenté.1,2

Infections

Dans le cadre d'un traitement adjuvant, les sites d'infection les plus communs incluent les voies respiratoires supérieures, la peau et les voies urinaires.1,2 Toxicité pulmonaire

Les réactions indésirables pulmonaires suivantes ont été observées avec le trastuzumab : infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, pneumonite, épanchement pleural, détresse respiratoire, œdème pulmonaire aigu et insuffisance respiratoire.1,2 4.9 Surdosage Il n'existe aucune information sur les surdoses à partir des essais cliniques effectués sur des sujets humains. Des doses uniques supérieures à 10 mg/kg de trastuzumab seule n'ont pas été administrées dans les essais cliniques. Des doses allant jusqu'à ce niveau ont été bien tolérées.1,25. Propriétés Pharmacologiques 5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux1 Code ATC: L01XC034 Mécanisme d'action L'anticorps IgG1 monoclonal humanisé trastuzumab est produit par la technologie de recombinaison d'ADN; et contient des régions déterminant la complémentarité : à partir d'un anticorps de souris (anti-P185) spécifique pour le domaine extracellulaire de la protéine du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), avec des séquences de charpente humaine. 2 Le récepteur HER2 devient constitutif au lieu d'inductible dans les cellules tumorales. C'est un résultat de l'expression/surexpression accrue de la surface cellulaire de la protéine HER2 causé par l'amplification du gène HER2. La surexpression est vue dans 25 % à 30 % des cancers primitifs du sein et dans 6,8 % à 42,6 % des cancers gastriques.2 Des études ont montré que l'amplification ou la surexpression du HER2 est en corrélation avec une survie sans maladie plus courte.2 Le trastuzumab se lie au sous-domaine IV, une région transmembranaire du domaine extracellulaire HER2, avec une affinité et une spécificité élevées. Cette liaison inhibe le HER2 indépendant du ligand et empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, un mécanisme d'activation du HER2.1 Dans des essais in vitro et chez l'animal, il a été signalé que le trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines surexprimant le HER2. Le trastuzumab fait également la médiation préférentielle de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) sur les cellules tumorales surexprimant le HER2.1 Efficacité clinique et sécuritéL'efficacité clinique de CANMAb plus docétaxel a été évaluée dans une étude randomisée, en double-aveugle, de phase III comparative chez des patients avec un CSM HER2-positif sans chimiothérapie antérieure. Il n'y avait pas de différences pertinentes entre CANMAb et trastuzumab en ce qui concerne le taux global de réponse, le taux de bénéfice clinique et le taux de survie sans progression (à 24 semaines) dans le CSM. Les données suivantes pour l'efficacité clinique dans diverses populations de patients traités avec le trastuzumab est résumée à partir de l'information publiquement accessible. Cancer du sein métastatique (CSM)

Les schémas suivants ont été évalués dans des études cliniques avec le trastuzumab. • Le trastuzumab en monothérapie (dans chez les patients à CSM atteints de tumeurs surexprimant le HER2 qui n'avaient pas réussi ≥1 des protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique).

• Thérapie de combinaison de première ligne : O Trastuzumab avec paclitaxel (chez des patients à CSM atteints de tumeurs surexprimant le HER2 qui avaient précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines) O Trastuzumab avec une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) plus cyclophosphamide (AC; chez des patients à CSM atteints de tumeurs surexprimant le HER2 qui n'avaient jamais reçu une anthracycline) O Trastuzumab avec le docétaxel (chez des patients à CSM HER2-positif) O Trastuzumab avec l'anastrozole (chez des patients à CSM avec récepteurs hormonaux positifs et des tumeurs surexprimant le HER2).

Les résultats suivants ont été obtenus dans des essais réalisés avec le trastuzumab :• Trastuzumab en monothérapie (deuxième ou troisième ligne) produit un taux de réponse objective de 15 %, et la durée médiane de survie de 13 mois5 ; chez les femmes à CSM surexprimant le HER2.Thérapie de combinaison de première ligne:

• Trastuzumab et paclitaxel chez les femmes avec des tumeurs de CSM surexprimant le HER2 a prolongé le temps médian jusqu'à progression de la maladie de façon significative (par rapport au paclitaxel seul) et a augmenté la réponse tumorale et le taux de survie à un an. Il y a eu une augmentation de 3,9 mois dans le temps médian jusqu'à progression de la maladie par rapport au paclitaxel seul (6,9 mois pour un traitement combiné contre 3,0 mois).6 • Trastuzumab plus anthracycline plus cyclophosphamide a prolongé le temps médian jusqu'à progression de la maladie, comparativement aux patients traités avec seulement une anthracycline et cyclophosphamide (7,8 mois, contre 6,1 mois; p<0,001).6

• Trastuzumab et docétaxel dans chez les patients avec CSM à HER2-positif a augmenté significativement le taux de réponse globale (61 %, contre 34 % pour le docétaxel seul); et a prolongé le temps médian jusqu'à progression de la maladie de 5,6 mois, et la survie globale médiane a augmenté de façon significative (31,2 mois contre 22,7 mois pour le docétaxel seul).7• Trastuzumab et anastrozole chez les patients avec CSM surexprimant le HER2, et récepteur hormonal (c.-à-d- récepteur d'œstrogène et/ou récepteurs de progestérone)-positif. Dans le groupe trastuzumab plus anastrozole, la survie sans progression était double; 4,8 mois contre 2,4 mois dans le groupe anastrozole seul. En outre, la réponse particlle (20,3% contre 6,8%), le taux de bénéfice clinique (42,7% contre 27,9%), le temps jusqu'à progression (4,8 mois contre 2,4 mois) et la survie globale médiane (étendue de 4,6 mois dans le groupe de l'association) ont également été améliorés. Le temps de réponse et la durée de la réponse n'étaient pas différents pour les groupes. Après la progression de la maladie, 70 % des patients dans le groupe anastrozole seul sont passés à un

schéma contenant du trastuzumab. Bien qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative; 52 % des patients sous trastuzumab plus anastrozole ont survécu pour au moins 2 ans; par rapport à 45 % pour les patients à l'anastrozole seul.8 Cancer du Sein Précoce (CSP)Le trastuzumab néoadjuvant et adjuvant ont été évalués chez les patients à HER2-positif localement avancé ou cancer du sein inflammatoire. Au cours de cette phase 3, dans un essai multicentrique, en ouvert, randomisé, les patients ont été répartis au hasard (1:1) pour recevoir le trastuzumab néoadjuvant plus chimiothérapie suivi par du trastuzumab adjuvant pour 1 an ou la même chimiothérapie néoadjuvante seule. 5 ans de survie sans événement ont été atteints par un plus grand nombre de patients dans le groupe sous trastuzumab plus chimiothérapie que le groupe de patients sous chimiothérapie seule (58 % contre 43 %; rapport de risque = 0,64, intervalle de confiance à 95 % [IC] 0,44 à.93; p=0,016).9 Un essai séparé a comparé un traitement de 2 ans au trastuzumab adjuvant avec 1 an de traitement au trastuzumab adjuvant chez des patients avec un cancer du sein précoce à HER2-positif. Dans cette étude multicentrique, randomisée, en ouvert, de phase 3, les patients ont été répartis au hasard (1:1:1) en trois groupes : Trastuzumab 2 ans, trastuzumab 1 an et observation. Les patients ont reçu du trastuzumab à la suite de la chirurgie et de l'adjuvant et/ou la chimiothérapie néoadjuvante, avec ou sans traitement de radiothérapie. Il n'y avait pas de différence significative dans le paramètre principal, la survie sans maladie, entre les groupes trastuzumab 1 an et 2 ans (rapport de risque =0,99, 95 % IC : 0,85-1,14; p = 0,86). En dépit du passage de 52 % des patients depuis le groupe d'observation vers la thérapie trastuzumab, le traitement d'un an au trastuzumab a été plus profitable que le groupe d'observation en ce qui a trait à la survie sans maladie (rapport de risque=0,76, 95 % IC 0,67-0,86, p<0,0001) et la survie globale (rapport de risque=0,76, 95 % IC 0,65-0,88; p=0,0005).10

Les implications à long terme du traitement trastuzumab adjuvant chez les patients avec un cancer du sein invasif à HER2-positive ont été évaluées dans une analyse conjointe des deux essais randomisés, phase 3. Dans les deux essais, les patients ont été aléatoirement assignés à la doxorubicine plus cyclophosphamide suivi de paclitaxel avec ou sans trastuzumab. Après un suivi médian de 3,9 ans, il y avait plus de réduction statistiquement significative du taux d'événements de survie sans maladie dans le groupe du trastuzumab comparativement au groupe de contrôle (p<0,001).11 Une étude randomisée, multicentrique, de phase 3 a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un nouveau schéma thérapeutique non-anthracycline avec le trastuzumab chez des patients avec un cancer du sein précoce à HER2-positif. Les patients ont été randomisés pour recevoir de la doxorubicine et cyclophosphamide suivi de docétaxel toutes les 3 semaines (AC-T), le même schéma posologique plus 52 semaines de trastuzumab (AC-T plus trastuzumab) ou de docétaxel et carboplatine plus 52 semaines de trastuzumab (TCH). Le taux de survie sans maladie estimé à 5 ans était meilleur dans les groupes trastuzumab (84 % dans AC-T associé au trastuzumab, 81% dans TCH) par rapport au groupe AC-T (75 %). Les taux d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de dysfonction cardiaque ont été significativement plus élevées dans le groupe AC-T plus trastuzumab que dans le groupe TCH (ICC, 2,0 % contre 0,4 % pour les deux groupes, respectivement; >10% perte relative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), 18,6 % contre 9,4 %; dans les deux comparaisons, p<0,001).12 Cancer gastrique avancé Une étude randomisée, multicentrique, en ouvert, de phase 3 a évalué l'effet du trastuzumab en première ligne en association avec une chimiothérapie (de fluoropyrimidine et cisplatine) contre une chimiothérapie seule chez des patients ayant un cancer gastrique avancé à HER2-positif ou cancer de jonction gastro-œsophagienne. Les patients ont été répartis au hasard (1:1) pour recevoir le trastuzumab en combinaison avec une chimiothérapie (capécitabine ou 5-fluorouracile [5-FU] plus cisplatine) ou une chimiothérapie seule. La médiane de survie globale, le critère principal, était plus long dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie comparativement au groupe avec chimiothérapie seule (13,8 % [95 % IC : 12-16] contre 11,1 mois [95% IC : 10-13] ; rapport de risque=0,74, 95% IC 0.60-0.91; p=0,0046). Les taux d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (201 [68 %] contre 198 [68 %]) et les événements indésirables cardiaques (17 [6 %] contre 18 [6 %]) n'ont pas différé entre les groupes.13 Immunogénicité Des 903 patients qui ont été évalués, 1 patient a déclaré avoir développé des anticorps anti- trastuzumab détectables ; mais n'avait pas de symptômes allergiques.1 5.2 Propriétés pharmacocinétiques Une étude clinique comparative randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, chez des patients avec un cancer du sein métastatique à HER2- positif a montré que le profil pharmacocinétique de CANMAb était semblable à celui du trastuzumab après des perfusions intraveineuses de doses simples et multiples. Les données suivantes pour la pharmacocinétique dans diverses populations de patients traités avec le trastuzumab est résumée à partir de l'information publiquement accessible. Cancer du sein Une méthode de pharmacocinétique de population a été utilisée pour modéliser l'état d'équilibre pharmacocinétique chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique (administrée à 4 mg/kg de trastuzumab [charge], suivi de 2 mg/kg une fois par semaine [entretien]); au cours de la phase 1, phase 2 et phase 3 des essais cliniques pivots. Le tableau 1 montre les valeurs de l'équilibre dynamique.3

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de l'état d'équilibre du Trastuzumab 3

Paramètre	**Valeur moyenne**
Demi-vie terminale	28.5 jours (95% IC, 25.5 à 32.8 jours)
ASC hebdomadaire	578 mg × jour/L Clairance
	0.225 L/jour Volume de
distribution	2.95 L
Concentration maximale	110 mg/L
Concentration résiduelle	66 mg/L

Les patients avec un cancer du sein au stade précoce ont reçu une dose initiale de 8 mg/kg, suivie d'une dose d'entretien 3 fois par semaine de 6 mg/kg pendant 1 an. La concentration maximale moyenne de l'état d'équilibre (Cmax) était de 225 µg/mL et la concentration minimale moyenne (Cmin) était de 68,9 µg/mL au jour 21 du cycle 18, le dernier cycle de traitement pour 1 an de traitement.1

La pharmacocinétique ne semble pas être affectée par l'administration concomitante d'une chimiothérapie d'anthracycline/cyclophosphamide ou paclitaxel ou la prise concomitante de l'anastrozole.1 Cancer gastrique avancé Un modèle pharmacocinétique à deux compartiments de population non linéaire a été utilisé pour estimer l'état d'équilibre pharmacocinétique chez les patients de cancer gastrique avancé (ayant reçu 8 mg/kg de trastuzumab [charge], suivi de 6 mg/kg 3 fois par semaine [entretien]); dans un essai de phase 3. À de très faibles concentrations sériques (inférieures à 10 µg/mL), la clairance non linéaire est 7 fois plus élevée que la clairance linéaire. À des concentrations sériques élevées, la clairance linéaire domine et la demi-vie est d'environ 26 jours. La moyenne de l'aire de l'état d'équilibre sous la courbe de concentration-temps (ASC) prédite, sur une période de 3 semaines à l'état d'équilibre, est d'environ 1213 mg jour/L, et les moyennes d'état d'équilibre Cmax et Cmin sont approximativement de 132 mg/L et 27,6 mg/L, respectivement.1 Pharmacocinétique dans les populations spéciales La pharmacocinétique du trastuzumab n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, dans les essais effectués avec le trastuzumab, il n'a pas été relevé que la distribution et l'élimination soient affectées par l'âge et l'insuffisance rénale1-3 (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études non cliniques (études de toxicité classique) sur CANMAb n'indiquent aucun risque particulier pour l'homme. Au cours d'études conventionnelles de toxicité à doses simples et répétées de CANMAb chez les souris et les lapins, aucun des événements indésirables cliniquement pertinent n'a été observé aux niveaux de dose les plus forts testés. La tolérance locale a également été évaluée dans ces études de toxicité, et aucun effet cliniquement significatif n'a été observé. 6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients : Canmab 150 mg /flacon à usage multiple :

Trastuzumab (rDNA Origin)		150 mg
L-Histidine		2.16 mg
Chlorhydrate de L-histidine		3.36 mg
Tréhalose Dihydraté		136.2 mg
Polysorbate 20	0.6 mg	
Eau bactériostatique pour injection :		
Chaque ml contient		
Alcool de benzyle	USP	1.1% V/V
L'eau pour injection	USP	q.s.

6.2 Incompatibilités

CANMAb ne doit pas être mélangé ou dilué avec d'autres produits à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. Ne pas diluer avec des solutions de glucose, car elles entraînent l'agrégation de la protéine.

6.3 Durée de conservation

Reportez-vous au carton/étiquette. 6.4 Précautions particulières de conservation

Stocker les flacons entre 2 ☒ et 8 ☒ avant reconstitution.

Stocker à l'abri de la lumière.

Les flacons ne doivent pas être utilisés au-delà de la date de péremption imprimée sur le flacon, la solution du médicament reconstitué doit être utilisée comme décrit ci-dessous; et toute portion inutilisée doit être jetée. NE PAS CONGELER LE MEDICAMENT QUI A ETE RECONSTITUE. Durée de conservation de la solution reconstituée

Les solutions reconstituées faites avec de l'eau bactériostatique pour injection, comme fourni, sont stables (physico-chimiquement et microbiologiquement) pendant 28 jours, lorsqu'elles sont conservées au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. La solution reconstituée est adaptée à des utilisations multiples, car elle contient un conservateur. Jeter tout reste de solution reconstituée après 28 jours. Ne pas congeler la solution reconstituée. Durée de vie de la solution pour perfusion contenant le produit reconstitué

La solution pour perfusion (0,9 % de chlorure de sodium) contenant le médicament reconstitué est physiquement et chimiquement stable pendant 48 heures à 2-8°C. Du point de vue de la sécurité microbiologique, la solution pour perfusion CANMAb doit être utilisée immédiatement, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient eu lieu dans des conditions aseptiques. Si la reconstitution et la dilution ont eu lieu dans des conditions aseptiques, la solution pour perfusion peut être conservée jusqu'à un maximum de 48 heures lorsqu'elle est mise au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

6.5 Nature et contenu du récipient

Le produit fini CANMAb 150 mg est conditionné dans un flacon en verre 15 mL USP de type 1 fermé avec un bouchon en caoutchouc halobutyle et scellé avec un opercule amovible bleu 20 mm. Le pack 150 mg est fourni avec un total de 10 mL d'eau bactériostatique pour injection (contenant 1,1 % d'alcool benzylique comme agent de conservation) pour la reconstitution. 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation Une technique d'asepsie appropriée doit être utilisée.L'utilisation d'autres solvants de reconstitution doit être évitée. Les détails de reconstitution sont donnés dans le tableau ci-dessous : Instructions pour la reconstitution - flacon 150 mg (flacon multi-doses)

1. Injectez lentement 7,2 mL d'eau bactériostatique pour injection dans le flacon contenant le lyophilisat CANMAb, à l'aide d'une seringue stérile. Diriger le jet directement sur le lyophilisat. 2. Afin d'aider à la reconstitution, le flacon doit être doucement tourbillonné. NE PAS SECOUER. Une légère mousse du produit peut être vue à la reconstitution; ce n'est pas inhabituel. Le flacon doit être laissé au repos pendant environ 5 minutes. Le CANMAb reconstitué est une solution transparente incolore à jaune pâle. Aucune particule ne doit être visible. 3. Au cours de la reconstitution, manipuler CANMAb soigneusement. La formation excessive de mousse pendant la reconstitution ou le fait de secouer la solution reconstituée peut entraîner des problèmes avec la quantité de CANMAb pouvant être prélevée de la fiole. 4. Ne pas congeler la solution reconstituée. Chaque flacon reconstitué a un rendement de ~21mg/ml de trastuzumab à un pH d'environ 6,0 Instructions pour la dilution :

Déterminer le volume de solution CANMAb requis :

• Sur la base d'une dose de charge de 4 mg/kg de CANMAb, ou d'une dose ultérieure hebdomadaire de 2 mg/kg de CANMAb :

Volume (mL) = Poids corporel (kg) × dose (4 mg/kg pour la charge ou 2 mg/kg pour l'entretien)

21 (mg/mL, concentration de la solution reconstituée)

• Sur la base d'une dose de charge de 8 mg/kg de CANMAb, ou d'une dose ultérieure 3 fois par semaine de 6 mg/kg de CANMAb :

Volume (mL) = Poids corporel (kg) × dose (8 mg/kg pour la charge ou 6 mg/kg pour l'entretien)

21 (mg/mL, concentration de la solution reconstituée)

• Prélevez la quantité appropriée de solution dans le flacon, et l'ajouter à une poche à perfusion contenant 250 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9%.

• Les solutions contenant du glucose/dextrose ne devraient pas être utilisées.

• Mélanger la solution en inversant le sac (doucement pour éviter la formation de mousse).

• Une fois préparée, la perfusion doit être administrée immédiatement.

• Si diluée de façon aseptique, la solution peut être conservée pendant 24 heures (ne pas la conserver au-dessus de 30°C). Inspecter visuellement pour détecter la présence de particules et de décoloration avant l'administration.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre le trastuzumab et le chlorure de polyvinyle, polyéthylène ou polypropylène.

Eliminer le médicament non utilisé conformément à la réglementation locale.

7. DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT :

Nom et adresse : Biocon Limited
20th K.M., Hosur Road
Electronics City
Bangalore- 560 100
INDE.

8. FABRICANT ET CONDITIONNEUR DU PRODUIT FINI :

Nom et adresse : Biocon Limited
Plot n° 2-4 , phase IV,
Bommasandra-Jigani Link Road,
Bommasandra post, BANGALORE 560 099 INDE.

9. NUMERO(S) DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT :

15/05 D 112/494

10. DATE DE PREMIERE DECISION/DE RENOUVELLEMENT DE LA DECISION :

Septembre 2015

11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

Janvier 2016.

Instructions pour la reconstitution - flacon 150 mg (flacon multi-doses)

1. Injectez lentement 7,2 mL d'eau bactériostatique pour injection dans le flacon contenant le lyophilisat CANMAb, à l'aide d'une seringue stérile. Diriger le jet directement sur le lyophilisat.
2. Afin d'aider à la reconstitution, le flacon doit être doucement tourbillonné.

NE PAS SECOUER.

Une légère mousse du produit peut être vue à la reconstitution; ce n'est pas inhabituel. Le flacon doit être laissé au repos pendant environ 5 minutes. Le CANMAb reconstitué est une solution transparente incolore à jaune pâle. Aucune particule ne doit être visible.

3. Au cours de la reconstitution, manipuler CANMAb soigneusement. La formation excessive de mousse pendant la reconstitution ou le fait de secouer la solution reconstituée peut entraîner des problèmes avec la quantité de CANMAb pouvant être prélevée de la fiole.
4. Ne pas congeler la solution reconstituée.

Chaque flacon reconstitué a un rendement de ~21mg/ml de trastuzumab à un pH d'environ 6,0

Instructions pour la dilution :

Déterminer le volume de solution CANMAb requis :

• Sur la base d'une dose de charge de 4 mg/kg de CANMAb, ou d'une dose ultérieure hebdomadaire de 2 mg/kg de CANMAb :

Volume (mL) = Poids corporel (kg) × dose (4 mg/kg pour la charge ou 2 mg/kg pour l'entretien)

21 (mg/mL, concentration de la solution reconstituée)

• Sur la base d'une dose de charge de 8 mg/kg de CANMAb, ou d'une dose ultérieure 3 fois par semaine de 6 mg/kg de CANMAb :
Volume (mL) = Poids corporel (kg) × dose (8 mg/kg pour la charge ou 6 mg/kg pour l'entretien)
21 (mg/mL, concentration de la solution reconstituée)
• Prélevez la quantité appropriée de solution dans le flacon, et l'ajouter à une poche à perfusion contenant 250 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9%.
• Les solutions contenant du glucose/dextrose ne devraient pas être utilisées.
• Mélanger la solution en inversant le sac (doucement pour éviter la formation de mousse).
• Une fois préparée, la perfusion doit être administrée immédiatement.
• Si diluée de façon aseptique, la solution peut être conservée pendant 24 heures (ne pas la conserver au-dessus de 30°C). Inspecter visuellement pour détecter la présence de particules et de décoloration avant l'administration.
Aucune incompatibilité n'a été observée entre le trastuzumab et le chlorure de polyvinyle, polyéthylène ou polypropylène. Eliminer le médicament non utilisé conformément à la réglementation locale. 7. DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT : Nom et adresse : Biocon Limited
20th K.M., Hosur Road
Electronics City
Bangalore- 560 100
INDE.
8. FABRICANT ET CONDITIONNEUR DU PRODUIT FINI :
Nom et adresse :
Biocon Limited
Plot n° 2-4 , phase IV,
Bommasandra-Jigani Link Road,
Bommasandra post, BANGALORE 560 099 INDE.

9. NUMERO(S) DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT : 15/05 D 112/494 10. DATE DE PREMIERE DECISION/DE RENOUVELLEMENT DE LA DECISION : Septembre 2015 11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : Janvier 2016

Références
1. Trastuzumab (Produit de référence) [résumé des caractéristiques du produit]. Disponible sur :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-
_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf. Lien consulté le 17 avril 2015.
2. Trastuzumab (Produit de référence) [feuille de données]. Disponible sur :
http://www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/h/Hercloninf.pdf. Lien consulté le 17 avril 2015.
3. Bruno R, Washington CB, Lu J-F, Lieberman G, Banken L, Klein P. Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients with HER2+ metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol.
2005;56(4):361-369. doi:10.1007/s00280-005-1026-z.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ACT/DDD Index. Disponible auprès de :
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC03. Lien consulté le 23 décembre 2015.
5. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1999;17(9):2639-2648.
6. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001;344(11):783-792. doi:10.1056/NEJM200103153441101.
7. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2- positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005;23(19):4265-4274. doi:10.1200/JCO.2005.04.173.
8. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2- positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009;27(33):5529-5537. doi:10.1200/JCO.2008.20.6847.
9. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Oncol. 2014;15(6):640-647. doi:10.1016/S1470-2045(14)70080-4.
10. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet.
2013;382(9897):1021-1028. doi:10.1016/S0140-6736(13)61094-6.
11. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.
2011;29(25):3366-3373. doi:10.1200/JCO.2011.35.0868.
12. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011;365(14):1273-1283. doi:10.1056/NEJMoa0910383.
13. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742)

L'hémophilie
du diagnostic au traitement

M.Bensadok (bensadok.hemato@yahoo.fr), **S.Nekkal**
Service d'hématologie et banque de sang, CHU Beni Messous, Alger

RESUME

L'hémophilie est une maladie hémorragique qui peut être très sévère si le taux d'activité résiduelle du facteur VIII ou IX est moins de 1%. Les patients avec une forme sévère ont des hémorragies spontanées [fréquentes, observées notamment au niveau des articulations et des muscles] pouvant entrainer des complications musculaires et articulaires graves avec handicap moteur en absence d'une prise en charge précoce et mise en place du traitement prophylactique de substitution. La première étude portant sur l'épidémiologie de l'hémophilie en Algérie a été publiée en 1996, elle recensait 596 hémophiles. En 2014, ils étaient 1943 dont 83% d'hémophiles de type A et 17% de type B. Il y a eu beaucoup de développements très positifs dans la prise en charge de l'hémophilie en Algérie: Conférence de consensus sur les modalités thérapeutiques et l'organisation des soins en 2002, l'approvisionnement et l'importation de facteurs avec introduction du facteur recombinant au cours des dernières années, et la généralisation de la prophylaxie qui ont amélioré la vie des patients.

Mots clefs: hémophilie, hémarthrose, substitution, prophylaxie, épidémiologie

GENERALITES

Historique : La découverte de l'hémophilie, , remonte à l'Antiquité. Le Talmudt relate que les bébés mâles n'avaient pas besoin de subir la circoncision si deux de leurs frères avaient déjà succombé à cette intervention avant eux.

Un médecin arabe du XIIe siècle, Albucasis, a quant à lui décrit une famille dont les sujets mâles étaient décédés des suites d'hémorragies consécutives à des blessures mineures.

On dit souvent de l'hémophilie que c'est la maladie des rois. Cela est dû au fait que la Reine Victoria, qui a régné sur l'Angleterre de 1837 à 1901, était porteuse du gène de la maladie. Son huitième enfant, Léopold, était atteint d'hémophilie. Léopold est décédé d'une hémorragie au cerveau à l'âge de 31 ans. Fait encore plus important sur le plan historique, l'existence de cas d'hémophilie dans la famille royale de Russie. Deux des filles de la reine Victoria, Alice et Béatrice, étaient également porteuses de l'hémophilie. Elles ont transmis la maladie aux familles royales d'Espagne, d'Allemagne et de Russie.

Alexandra, la petite-fille de la Reine Victoria a épousé Nicolas, tsar de Russie, au début du siècle dernier. Or la tsarine Alexandra était porteuse de l'hémophilie et son fils, le tsarévitch Alexei, est né hémophile

Définition : L'hémophilie est un trouble congénital de la coagulation causé par un déficit en facteur de coagulation VIII (FVIII) (dans le cas de l'hémophilie A) ou en facteur IX (FIX) (dans le cas de l'hémophilie B). Le déficit provient des mutations génétiques sur le chromosome X qui porte les gènes des facteurs de coagulation. La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ un cas sur 10 000 naissances. D'après les sondages mondiaux annuels réalisés par la Fédération mondiale de l'hémophilie, on estime que 400 000 personnes dans le monde seraient atteintes d'hémophilie [1] L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B, représentant 80 à 85 % de la population hémophile totale. L'hémophilie congénitale touche généralement les garçons du fait d'une mutation présente chez la mère (femme conductrice).

Intérêt du traitement pour tous : Depuis plus de 50 ans, la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) œuvre à l'échelle mondiale pour combler l'écart thérapeutique et trouver un traitement pour toutes les personnes, hommes et femmes, souffrant d'hémophilie et d'autres troubles de coagulation héréditaires, et ce, quel que soit l'endroit où elles vivent. Avec les traitements dont elles ont besoin, les personnes atteintes d'hémophilie peuvent mener une existence normale et saine. Sans ces traitements, de nombreux hémophiles meurent à un jeune âge. Tragiquement, seulement environ 25 p. 100 des 400 000 personnes que l'on estime atteintes d'hémophilie bénéficient des traitements dont elles ont besoin. La Fédération mondiale de l'hémophilie cherche à améliorer ces statistiques. Grâce aux nouveaux traitements en cours de développement et aux avancées dans les normes thérapeutiques, la vie des personnes atteintes de troubles de coagulation peut nettement être améliorée.

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES EN ALGERIE

En Algérie, le diagnostic de l'hémophilie est fait depuis les années 60 (2-3); de nombreux travaux scientifiques lui ont été consacrés (4-5). Les avancées de la prise en charge vers une meilleure connaissance de l'hémophilie par toutes les parties concernées ont été notables et se sont faites dans le sens des recommandations de l'OMS et de la FMH, Une enquête nationale sous l'égide du MSPRH a abouti à l'organisation d'une conférence de consensus sur les modalités de prise en charge en 2006 (6). Le nombre de patients ne cesse d'augmenter, il est passé de 1128 (en 2006) avec une prévalence de 3,76/100000 hbts à 1435 en 2009 à 1943 (en 2013) avec une prévalence de 17,26/100000 hbts dans la wilaya d'Alger (7) Le ministère de la santé a retenu l'hémophilie comme une maladie orpheline (décret 007/MIN/MSPRH/05) et lui a consacré un budget, relatif à la prise en charge de ces patients La consommation est passée de 0.72 UI/C en 2008 à 2.28 UI/C en 2013. L'accès aux traitements innovants est de plus en plus disponible avec l'introduction du traitement prophylactique. L'importation de Facteurs plasmatiques et recombinants de 2ème et 3ème génération.

DIAGNOSTIC DE L'HEMOPHILIE

Il est essentiel de poser un diagnostic précis de l'hémophilie pour conseiller le bon traitement. L'hémophilie doit être suspectée chez des patients présentant les antécédents suivants : apparition fréquente d'ecchymoses dans la petite enfance ; saignement « spontané » (saignement sans raison apparente/connue), en particulier dans les articulations, les muscles et les tissus mous ; hémorragie après un traumatisme ou une intervention chirurgicale.

Dans environ deux tiers des cas, les patients ont des antécédents familiaux de maladie hémorragique . Le diagnostic définitif repose sur le dépistage des déficits en facteurs FVIII ou FIX. La gravité des hémorragies chez les hémophiles est généralement corrélée au taux des facteurs de coagulation, comme le démontre (tableau 1)

(Tableau 1) : Corrélation entre la gravité du saignement et le taux des facteurs de coagulation [3]

Sévérité	Niveau de facteur coagulant % d'activité	Manifestations hémorragiques (à titre indicatif)
Sévère	Inférieur à 1 %	Hémorragies fréquentes à localisations principalement articulaires et musculaires.
Modérée	1 % - 5 %	Hémorragies occasionnelles. Hémorragies lors de traumatismes ou d'intervention chirurgicale.
Mineure	6 % - 30 %	Hémorragies lors de traumatismes importants ou d'intervention chirurgicale.

Conduite de l'interrogatoire et de l'examen clinique à la recherche d'un trouble hémorragique

L'interrogatoire et L'examen clinique aident à distinguer une pathologie de l'hémostase primaire d'une maladie de la coagulation et orientent vers une étiologie constitutionnelle ou acquise

Interrogatoire

Essentiel, il doit préciser :

Les antécédents hémorragiques personnels :

- Date de début (en postnatal, dans l'enfance à l'âge adulte)
- Type du saignement (cutané, muqueux, viscéral, articulaire)
- Caractère spontané ou provoqué, saignements après des gestes invasifs ou une chirurgie, tel qu'une circoncision nécessitant une reprise ou une transfusion sanguine

Les antécédents hémorragiques familiaux, ou établissant un arbre généalogique si plusieurs sujets sont atteints (Figure 1)

Des traitements médicamenteux récents, tout particulièrement ceux interférant avec l'hémostase (antiplaquettaires, anti thrombotiques)

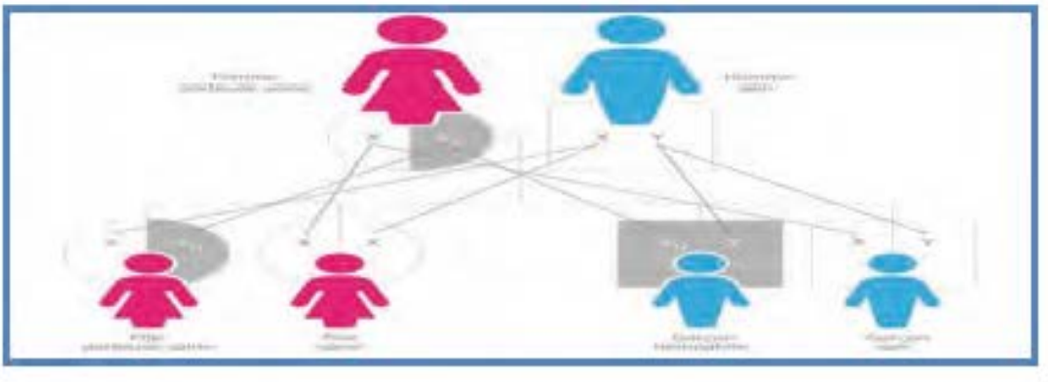


Figure 1 : arbre généalogique

Examen clinique

Il doit rechercher des signes évoquant une maladie hémorragique, un saignement cutané (ecchymose) (photo : 1), muqueux (buccal, pharynx…), profond (hématome musculaire) ou articulaire (hémarthrose)



(Photo : 1) Ecchymose étendue au niveau de la cuisse droite

Diagnostic en laboratoire

Tests de dépistage (Tableau :2)

La numération plaquettaire, le temps de saignement (TS), le temps de prothrombine (TP) et de la détermination du temps de thromboplastine partielle activée (APTT/TCA) peuvent servir à dépister un patient que l'on soupçonne de souffrir d'un trouble de coagulation [4].

Tableau : 2 Interprétation des tests de dépistage

DIAGNOSTIC POSSIBLE	TP	APTT/TCA* TCA	TS	NUMÉRATION PLAQUETTAIRE
État normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hémophilie A ou B**	Normal	Prolongé*	Normal	Normal
Maladie de von Willebrand	Normal	Normal ou prolongé	Normal ou prolongé	Normale ou réduite
Déficit plaquettaire	Normal	Normal	Normal ou prolongé	Normale ou réduite

Le test de correction

Mélange d'un pool de plasma normal et de plasma d'un patient aideront à définir si les temps de coagulation (APTT et TCA) allongés sont dus à un déficit en facteurs ou à des anticoagulants circulants (inhibiteurs).

Dosage de facteurs

- Pour poser un diagnostic, préciser le type et la sévérité de l'hémophilie
- Pour faire le suivi du traitement.

Rechercher la présence d'un inhibiteur

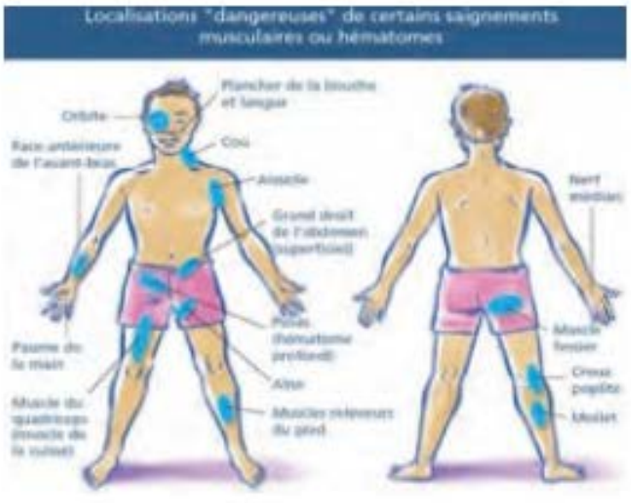
La confirmation et la quantification du titre des inhibiteurs s'effectuent en laboratoire, au moyen de la méthode Bethesda. Un inhibiteur de type faible répondeur se caractérise par un taux d'inhibiteur à < 5 UB/ml, alors qu'un inhibiteur de type fort répondeur se définit par un taux ≥ 5 UB/m

A retenir

Ne pas s'arrêter à un TCK plus ou moins allongé, reprendre l'histoire familiale et surtout doser le FVIII et le FIX

DESCRIPTION CLINIQUE DE L'HEMOPHILIE

Chez une personne atteinte d'hémophilie, un saignement peut se produire n'importe où dans le corps. Les saignements sont parfois visibles et parfois invisibles.



Sites hémorragiques engageant le pronostic fonctionnel ou engageant le pronostic vital

Les manifestations hémorragiques les plus fréquentes en cas d'hémophilie sévère

Hémarthroses

Les saignements intra-articulaires (hémarthroses) (photo : 2) , sont observés dans 80 à 90 % des cas. Elles apparaissent chez l'enfant dès l'âge de l'apprentissage de la marche et se répètent jusque l'âge adulte. Elles touchent de préférence les articulations peu protégées par les masses musculaires (genoux, chevilles, coudes), plus rarement les épaules, poignets, hanches, doigts. L'hémarthrose débute par une sensation de gêne et de limitation modérée de l'amplitude fonctionnelle. En l'absence de traitement le tableau se complète en quelques heures par une douleur vive voire intolérable, un gonflement de l'articulation, une chaleur cutanée et une impotence fonctionnelle plus ou moins totale. À l'examen l'articulation est tuméfiée, liquidienne ; sa mobilisation est réduite avec attitude antalgique en flexum (genou, hanche, coude).



(Photo : 2) Hémarthrose aigue du genou gauche

Hématomes

Les hématomes profonds sont un général musculaires faisant suite ou non à un traumatisme souvent entraînant douleurs et œdème. Les muscles fléchisseurs (quadriceps, psoas…) sont plus souvent concernés que les muscles extenseurs. Très volumineux, ils sont associés à une asthénie signifi, un œdème qui pour certaines localisations des membres peut entraîner des compressions vasculaires ou neurologiques avec douleurs et paresthésies, (Photo : 3) en cas de lésion du plexus brachial (Creux axillaire), du nerf médian ou cubital (loge antérieure de l'avant bras), du nerf sciatique (hématomes de la fesse ou du creux poplité). Certains de ces hématomes peuvent faire suite à des ponctions veineuses ou artérielles inappropriées. L'hématome du psoas est une manifestation classique. Il survient après un traumatisme minime et se traduit par des douleurs abdominales, un flexum de la hanche, des crampes par atteinte du nerf fémoral. Si l'hématome est à droite il peut ainsi simuler une crise appendiculaire.



(Photo : 3) Hématome important de la cuisse gauche

Des traumatismes abdominaux parfois discrets sont susceptibles de créer des atteintes viscérales de la rate, du foie, des reins, du pancréas, de la paroi intestinale ; il peut se constituer une hémorragie sous capsulaire évoluant ensuite vers une hémorragie intra péritonéale plus importante. Le traitement substitutif précoce et intensif permet en général d'éviter la chirurgie. L'existence d'une douleur abdominale chez l'hémophile est toujours suspecte même en l'absence de traumatisme abdominal clairement identifié, l'échographie et le scanner permettent d'établir le diagnostic. On se méfiera aussi des tableaux occlusifs ou sub-occlusifs qui peuvent être le fait d'hématomes intramuraux de la paroi de l'intestin grêle et cèdent uniquement après la mise en place du traitement substitutif. Les hématomes de la bouche, de la langue, du plancher buccal, péri laryngés ou rétro pharyngés peuvent rapidement créer des troubles de la déglutition et une obstruction des voies respiratoires. Très compressifs, ils peuvent nécessiter une cricoïdotomie (type 1 mg/kg/j) en sus du traitement substitutif.

Hémorragies des cavités naturelles

Les hématuries : Sont fréquentes chez l'hémophile, spontanée et récidivante, parfois associée à des coliques néphrétiques par migration d'un caillot dans les voies urinaires ,souvent aucune cause particulière n'est retrouvée et les hématuries disparaissent parfois spontanément en quelques jours.

Les hémorragies buccales : Sont communes chez le jeune enfant et constituent très fréquemment un des premiers motifs de traitement: hémorragies du frein de la langue ou de la lèvre supérieure, plaie de muqueuse, morsure de langue.

Les hémorragies digestives : Hautes responsables d'hématémèse ou de melæna sont de 5 à 10 fois plus fréquents chez les patients hémophiles comparés à une population non hémophile non exposée aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les causes les plus fréquentes d'hémorragies sont les ulcères duodénaux, gastriques, varices œsophagiennes. Un syndrome de Mallory-Weiss est également retrouvé

Il peut aussi exister des hémorragies digestives plus basses entraînant un méléna massif. Très souvent on ne retrouve aucune étiologie.

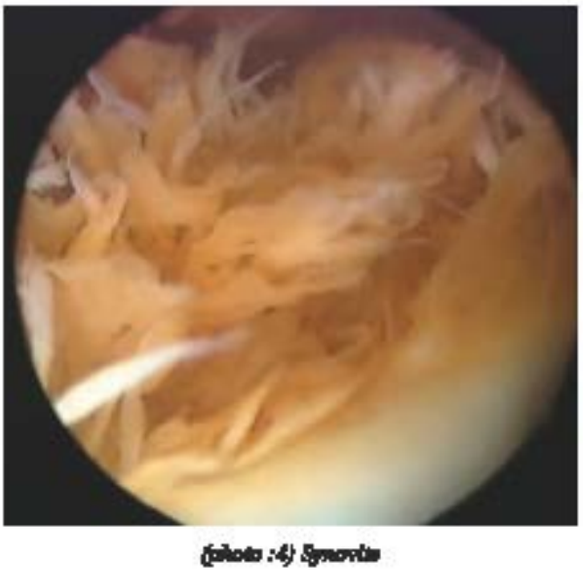
Hémorragies du système nerveux central : Le risque d'hémorragie intracrânienne (HIC) est 20 à 50 fois plus élevé chez le patient hémophile par rapport à la population normale.

Les HIC constituent donc l'accident hémorragique le plus grave de l'hémophilie. La fréquence des HIC néonatales a été longtemps sous-estimée sans doute du fait de la mauvaise prise en compte des nombres de décès et de l'absence de diagnostic d'hémophilie posé dans ces circonstances. Le risque hémorragique (HIC et/ou Céphale hématome) est majoré par les manœuvres instrumentales d'extraction (forceps, ventouse) à éviter chez les femmes dont les antécédents d'hémophilie sont connus. La difficulté est que ces antécédents sont inconnus à la naissance dans près de la moitié des cas soit parce que le nouveau-né est authentiquement le premier hémophile de la famille soit par méconnaissance des antécédents familiaux. En dehors de la période néonatale, les HIC peuvent survenir à tout âge. Près de 70 % des cas d'HIC survenant chez l'adulte de > 50 ans sont spontanés.

COMPLICATIONS DE L'HÉMOPHILIE

Complications de l'appareil

Synovite (photo:4) Après une hémarthrose aiguë, la membrane synoviale commence à s'enflammer, se remplit de sang (hyperhémie) et est extrêmement friable. Une mauvaise prise en charge de la synovite aiguë peut occasionner des hémarthroses à répétition. La synovectomie est à envisager en cas de persistance d'une synovite chronique accompagnée de saignements récurrents qui ne peuvent être maîtrisés par d'autres méthodes thérapeutiques.



(photo :4) Synovite

Arthropathie hémophilique chronique (Photo:5) Le processus est initié par les effets immédiats du sang sur le cartilage articulaire au cours de l'hémarthrose [10, 11] et est renforcé par une synovite chronique persistante et des hémarthroses récurrentes, qui causent des dommages irréversibles. À mesure que le cartilage se détériore, une pathologie arthritique progressive survient rapidement : des contractures musculaires des tissus mous ; une atrophie musculaire ; des déformations angulaires. Les caractéristiques radiographiques de l'arthropathie hémophilique chronique dépendent du stade de la pathologie. Le rétrécissement de l'espace cartilagineux varie d'une perte minime à une perte totale.

Des érosions osseuses et des kystes osseux sous-chondraux se forment, causant des irrégularités de la surface osseuse des articulations qui peuvent provoquer des déformations angulaires. Les options thérapeutiques de l'arthropathie hémophilique chronique dépendront des facteurs suivants : l'avancement de l'état pathologique ; les symptômes du patient ; les conséquences sur le mode de vie; les capacités fonctionnelles du patient et les ressources disponibles.

Pseudotumeurs La pseudotumeur est une affection propre à l'hémophilie susceptible de menacer la vie ou d'occasionner la perte d'un membre. Elle est due à un saignement dans tissus mous qui n'a pas été correctement soigné, généralement dans les muscles adjacents aux os, lesquels peuvent alors être touchés secondairement. Elle survient généralement au niveau des os longs ou du bassin. Si elle n'est pas traitée, la pseudotumeur peut devenir énorme et causer des pressions sur les structures neurovasculaires adjacentes et des fractures pathologiques. Une fistule peut se former à travers la peau sus-jacente. Les résultats de la radiographie mettent en évidence une masse dans les tissus mous, avec une destruction osseuse adjacente. La prise en charge dépend du site, de la taille, et du degré de croissance de la pseudotumeur et de ses effets sur les structures voisines. Les options thérapeutiques comprennent le remplacement du facteur et le suivi, la ponction et l'ablation chirurgicale.

Fractures les patients souffrant d'arthropathie hémophilique présentent des risques de fractures autour des articulations où il y a une perte importante d'amplitude du mouvement et de l'ostéoporose.



(Photo: 5) Arthropathie du genou droit

Inhibiteurs

Dans le cas de l'hémophilie, les « inhibiteurs » désignent les anticorps IgG qui neutralisent les facteurs de coagulation. Les inhibiteurs aux facteurs VIII ou IX sont considérés comme la complication du traitement la plus grave chez les hémophiles. Il faut suspecter la présence d'un inhibiteur chez les patients qui n'arrivent pas à répondre cliniquement aux facteurs de coagulation, notamment s'ils étaient auparavant réceptifs. Dans ce cas, la récupération et la demi-vie du facteur de coagulation injecté prévues diminuent considérablement. L'incidence cumulative (c'est-à-dire le risque à vie) de formation d'un inhibiteur dans le cas de l'hémophilie A sévère est de 20 à 30 % et d'environ 5 à 10 % dans le cas de l'hémophilie modérée ou légère. Chez les enfants, le dépistage des inhibiteurs doit se faire tous les cinq jours d'exposition jusqu'à vingt jours d'exposition, tous les dix jours d'exposition entre 21 et 50 jours d'exposition, et en moins deux fois par an jusqu'à 150 jours d'exposition. Le dépistage des inhibiteurs doit être également effectué chez tous les patients qui ont été traités intensivement pendant plus de cinq jours, et ce, dans les quatre semaines suivant la dernière injection. Le dépistage des inhibiteurs doit également se faire avant une intervention chirurgicale. Un inhibiteur de type faible répondeur se caractérise par un taux d'inhibiteur qui est constamment à < 5 UB/ml, alors qu'un inhibiteur de type fort répondeur se définit par un taux de ≥ 5 UB/ml.

Complications relatives aux infections transmises par transfusion ou autres infections

Selon bon nombre d'études menées dans le monde, le risque de transmission du VIH, du VHB, et du VHC par des concentrés de facteur est presque complètement éliminé. Ceci est le fruit de la mise en place de plusieurs étapes visant à limiter les risques, lesquelles comprennent la sélection attentive des donneurs et le dépistage du plasma, des étapes virucides efficaces dans le processus de fabrication, ainsi que des progrès dans les technologies diagnostiques sensibles pour la détection de plusieurs pathogènes. Les concentrés de facteur recombinant ont été adaptés depuis les deux dernières décennies, dans les pays développés. Les produits recombinants ont grandement contribué à réduire le risque infectieux.

PRINCIPES DES SOINS ET PRISE EN CHARGE GLOBALE(9)

De nos jours, le traitement de l'hémophilie est très efficace.

Les soins visent principalement à prévenir et à soigner l'hémorragie en apportant le facteur de coagulation déficient. L'hémorragie est stoppée une fois qu'une quantité suffisante de facteur de coagulation parvient au site hémorragique.

Depuis une dizaine d'années, la communauté mondiale des troubles de coagulation a assisté aux progrès majeurs qui ont été réalisés dans la recherche de nouveaux traitements et méthodes de soins, en passant par le Plasma frais congelé à la thérapie génique

Traitement des hémorragies particulières : Traitement à la demande

Hémorragies articulaires (hémarthrose)

L'objectif du traitement de l'hémarthrose aiguë vise à arrêter le saignement le plus rapidement possible.

Administrer le concentré de facteurs pour augmenter le taux de facteurs du patient jusqu'à atteindre le taux ciblé. 40 % à 60 % pendant 1 à 2 jours voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate ; même principe en cas d'hématome

Si persistance de la douleur, il est nécessaire de pratiquer une seconde injection

A Retenir

Les hémorragies doivent être soignées le plus rapidement possible, de préférence dans les deux heures. En cas de doute, il faut substituer rapidement.

Hémorragies sévères mettant en jeu le pronostic vital :
Augmenter le taux à 80 à100% la durée est fonction du type et du lieu de saignement

A Retenir

Le taux du facteur de remplacement recommandé et la durée du traitement substitutif sont en fonction du type de l'épisode hémorragique

Traitement de substitution prophylactique (Tableau 3)

La prophylaxie est le traitement par injection intraveineuse de concentré de facteur permettant de prévenir le risque de saignement. La prophylaxie est née de l'observation que les patients atteints d'hémophilie modérée avec un taux de facteur de coagulation >1 IU/dl ne présentaient que rarement des hémorragies et préservaient mieux leur fonction articulaire (11)

La prophylaxie prévient les hémorragies et la destruction articulaire et doit être le but de la thérapie visant à préserver une fonction musculo-squelettique normale.(12)

Administration et posologie

Il existe deux protocoles de prophylaxie fréquemment utilisés
Le protocole Malmö : 25-40 IU/kg par dose admi¬nistrée trois fois par semaine pour les sujets atteints d'hémophilie A, et deux fois par semaine pour ceux atteints d'hémophilie B.
Le protocole Utrecht : 15-30 IU/kg par dose admi¬nistrée trois fois par semaine pour les sujets atteints d'hémophilie A, et deux fois par semaine pour ceux atteints d'hémophilie B.

TABLEAU 3 : Définitions des protocoles des thérapies de remplacement des facteurs

PROTOCOLE	DÉFINITION
Traitement épisodique («à la demande »)	Le traitement est administré au moment du saignement cliniquement manifeste
Prophylaxie continue Prophylaxie primaire	Le traitement continu* régulier est entamé en l'absence de maladie articulaire ostéocartilagineuse reconnue, déterminée par un examen physique ou des techniques d'imagerie, et avant la deuxième manifestation clinique de saignement des grosses articulations et l'âge de trois ans**.
Prophylaxie secondaire	Le traitement continu* régulier est entamé après deux saignements, voire plus, des grosses articulations** et avant l'apparition de la maladie articulaire reconnue par un examen physique et des techniques d'imagerie.
Prophylaxie tertiaire	Le traitement continu* régulier est entamé après l'apparition de la maladie articulaire reconnue par un examen physique et des radiographies rectilignes des articulations concernées.
Prophylaxie intermittente (« périodique »)	Le traitement est administré pour prévenir le saignement durant une période de 45 semaines, au maximum, par an.

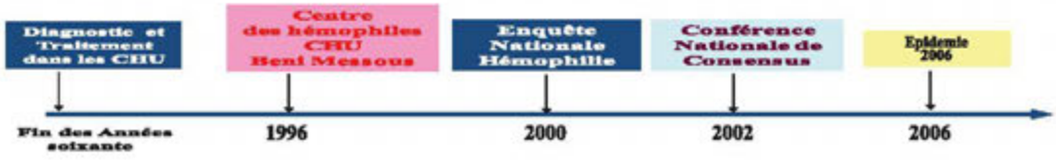
Pour améliorer la santé et la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie, il convient notamment de travailler en équipe pluridisciplinaire,d'accorder la priorité à :

la prévention des hémorragies et des lésions articulaires par un protocole de prophylaxie la prise en charge rapide des hémorragies la prise en charge des complications, dont : les lésions articulaires et musculaires le développement de l'inhibteur la (ou les) infection(s) virale(s) transmise(s) par des produits sanguins

Situation en Algérie:

En Algérie ,le diagnostic de l'hémophilie est fait depuis les années 60 , de nombreux travaux scientifiques lui ont été consacrés en 1996 ouverture du 1er centre de prise en charge de l'hémophilie à Bouzareah et 1 er recenssement.
En 2002 Conférence de consensus sur les modalités thérapeutiques et l'organisation des soins.
En 2008 Démarrage de l'éducation sanitaire des malades et de leurs parents.
En 2009 Généralisation de l'éducation à tous les centres , le traitement prophylactique a débuté dans 7 structures.
2014 dernier recensement : 1943 hémophiles pour 4 Millions d'habitants .Amélioration de l'approvisionnement et de l'importation de facteurs: 2.26 Unité Internationnale /Capita en 2016 et Prise en charge de l'hémophilie par une équipe pluridisciplinaire à travers le territoire national (Tableau 4)

Evolution de l'hémophilie en Algérie:



Ouverture du centre de prise en charge de l'hémophilie en 2016 à Beni Messous :

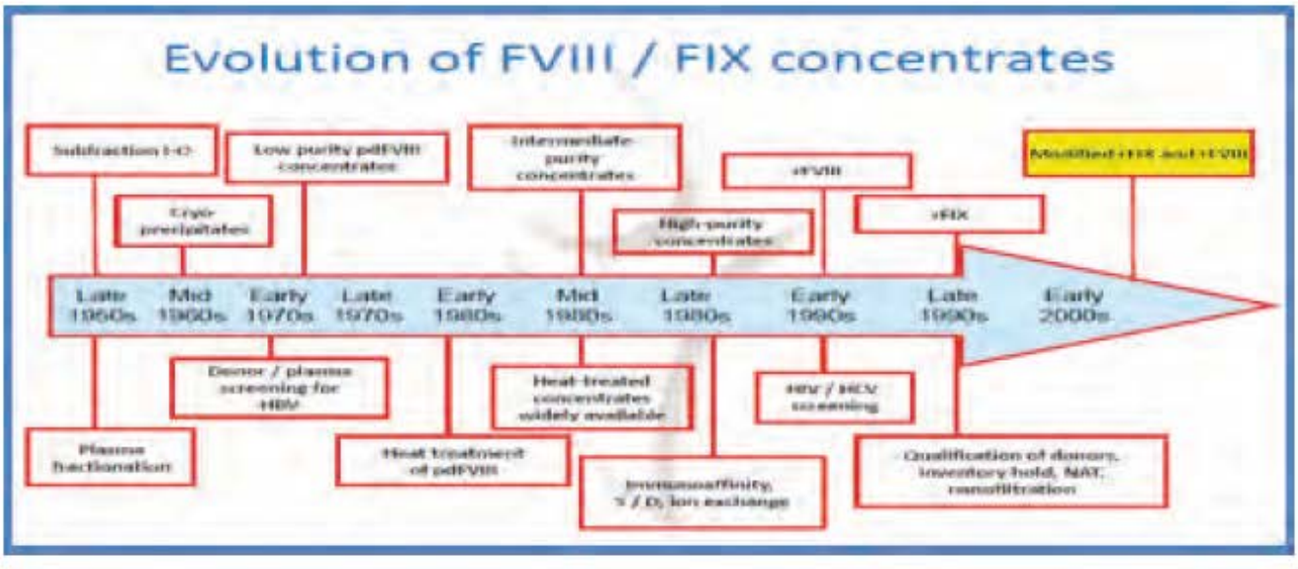


Nous prenons en charge environ 340 patients hémophiles sur le modèle de la fédération mondiale de l'hémophilie en réseau multidisciplinaire en collaboration avec tous les services de l'hopital de Beni Messous. (pédiatrie, stomatologie, radiologie, chirurgie, gynécologie) et d'autres structures :orthopédie de Benaknoun ,des cures chirurgicales sont discutées et préparées ; ainsi qu'une collaboration étroite avec la pharmacie

Le diagnostic est fait d'une façon rapide et précis avec un suivi régulier une prise en charge thérapeutique, Substitution à la demande dans le cadre de l'urgence ou selon un protocole de prophylaxie avec suivi clinique, radiologique , biologique et recherche des inhibiteurs d'une façon régulière,

Un programme d'éducation sanitaire est établit en collaboration avec le mouvement associatif

Nous essayons d'assurer une vie proche de la normale et des soins près du lieu de résidence du patient.■



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(1) Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. Haemophilia

(2) Meriane.F le complexe Macro Moleculaire Facteur VIII Humain ;Relation –Structure-Fonction

(3) Pr Belhani M évolution des modalités de prise en charge de l'hémophilie en Algérie

Revue algérienne d'hématologie n 2 mars 2010.

(4) Sidi Mansour.N Hémophilie aspect cliniques et thérapeutiques Thèse DESM Constantine 1995

(5) Belhani ,M Travail cooperatif-hémophilie en Algerie journée Nationale d'hématologie-Alger6Novembre 1996

(6) Benchekih El Feggoun.S le point sur l'hémophilie en Algérie en l'an 2000.Thèse de DESM.Alger 2006

(7) Belhani.M :Hémophilie etat des lieux en Algérie ,Forum de Discussion autour de l'hémophilie célébration de la journée Mondiale de l'hémophilie 17 Avril 2013 Alger

(8) White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 2001;85(3):560.

(9) Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophile préparées par le groupe de travail sur les directives thérapeutiques, au nom de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH)

(10) Llinás A. Haemophilic arthropathy. Haemophilia 2010 Jul;16(-Suppl 5):121.

(11) Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. HSSJ 2010 Feb; 6(1): 37-42.

(11) Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. Haemophilia 2001; 7: 446-52.

(12) Arcnstam A, Arhlaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. Br J Haematol 1976;33(1):81-90.

L'hémophilie acquise

Ne passez pas à coté !



des patients développent une **hémorragie grave** mettant en jeu le **pronostic vital** [1]



Le taux de **mortalité** est de **9,7 - 33%** [2,3]

Le **diagnostic précoce** peut sauver des vies






Face à ce type d'**hématomes** assoiés à un **TCA allongé isolé,** pensez à :

Consulter
l'avis du confrère **hématologue**

Confirmer
par l'exploration **biologique**

Côntroler
le saignement avec **NovoSeven®**

Vos contacts **NovoSeven®**

Est	Centre	Ouest
+213 770 11 01 69	+213 770 92 36 62 +213 770 32 38 71	+213 770 14 11 39

1.Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981; 45:200-3. 2. Shetty S et al., Autoimmunity Reviews 2011; 10 : 311-316 3. Borg JY et al., Haemophilia 2010; 16, 564-570

novo nordisk®

NovoSeven®
Recombinant Factor VIIa

Résumé des Caractéristiques du Produit NovoSeven® Poudre et solvant (en flacon) pour solution injectable 1, 2, et 5 mg **1- Dénomination du produit** NovoSeven® 1 mg (50 KUI) Poudre et solvant pour solution injectable NovoSeven® 2 mg (100 KUI) Poudre et solvant pour solution injectable NovoSeven® 5 mg (250 KUI) Poudre et solvant pour solution injectable **2- Composition qualitative et quantitative** facteur VIIa (activé) 1 mg/flacon (correspondant à 50 KUI/flacon) ; 1 mg/ml après reconstitution facteur VIIa (activé) 2 mg/flacon (correspondant à 100 KUI/flacon) ; 2 mg/ml après reconstitution facteur VIIa (activé) 5 mg/flacon (correspondant à 250 KUI/flacon). 1 mg/ml après reconstitution 1 KUI est égale à 1 000 UI (Unités internationales) (facteur VIIa (activé) est un facteur de coagulation Vita recombinant (rFVIIa), ayant une masse moléculaire d'environ 50 000 Daltons, produit dans des cellules rénales de hamsters nouveaunés (cellules BHK) par la technique d'ADN recombinant. Excipients Après reconstitution, 1 ml de solution contient 10 mg de saccharose. **Liste des excipients** Poudre Chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, glycylglycine, polysorbate 80, mannitol, saccharose, méthionine, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH). Solvant Histidine, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables. **3- Forme pharmaceutique** Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre blanche lyophilisée. Solvant : solution limpide et incolore. La solution reconstituée a un pH approximatif de 6,0. **4- Données cliniques 4.1 - Indications thérapeutiques** NovoSeven® est indiqué dans le traitement des épisodes hémorragiques et dans la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes de patients suivants : - Chez les patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 5 unités Bethesda (UB) - Chez les patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnestique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible - Chez les patients ayant une hémophilie acquise - Chez les patients ayant un déficit congénitalen FVII - Chez les patients ayant une thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps anti-GP IIb-IIIa et/ou anti-HLA et présentant une absence de réponse (passée ou présente) aux transfusions plaquettaires. **4.2 – Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase. **Posologie** *Hémophilie A ou B avec inhibiteurs ou autre déficit de présenter une forte réponse anamnestique* Dose NovoSeven® doit être administrée dès que possible après le début de l'épisode hémorragique. La dose initiale recommandée, administrée en bolus intraveineux, est de 90 µg par kg de poids corporel. Après la dose initiale de NovoSeven®, d'autres injections peuvent être nécessaires. La durée du traitement et l'intervalle entre les injections varieront en fonction de la sévérité de l'hémorragie, des procédures invasives ou de l'intervention chirurgicale pratiquée. Dosage chez les enfants L'expérience clinique actuelle ne permet pas d'établir de différence générale entre le dosage chez les enfants et les adultes, bien que les enfants aient une clairance plus rapide que les adultes. Par conséquent, des doses plus importantes de rFVIIa peuvent être nécessaires chez les enfants pour atteindre des concentrations plasmatiques similaires à celles des patients adultes (voir section *5.2*). Intervalle entre les doses L'intervalle entre les doses sera initialement de 2 à 3 heures pour obtenir l'hémostase. Si la poursuite du traitement est nécessaire, l'intervalle entre les doses peut être progressivement augmenté, lorsqu'une hémostase efficace est atteinte, à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire. Épisodes hémorragiques mineurs à modérés (y compris traitement à domicile) Un traitement précoce a démontré son efficacité dans le traitement des saignements articulaires, musculaires et cutanéomuqueux mineurs à modérés. Deux schémas posologiques peuvent être recommandés : 1) Deux à trois injections de 90 µg par kg de poids corporel administrées à trois heures d'intervalle. Si un traitement supplémentaire est nécessaire, une dose additionnelle de 90 µg par kg de poids corporel peut être administrée. 2) Une injection unique de 270 µg par kg de poids corporel. La durée du traitement à domicile ne doit pas dépasser 24 heures. Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'administration d'une dose unique de 270 µg par kg de poids corporel chez les patients âgés. Épisodes hémorragiques graves Une dose initiale de 90 µg par kg de poids corporel est recommandée et peut être administrée au cours du trajet vers l'hôpital où le patient est traité habituellement. La dose suivante varie en fonction du type et de la sévérité de l'hémorragie. La fréquence des doses initiales sera de toutes les deux heures jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique. Si la poursuite du traitement est indiquée, l'intervalle entre les doses peut être augmenté à 3 heures pendant 1 ou 2 jours. Ensuite, l'intervalle entre les doses peut être augmenté successivement à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire. Un épisode hémorragique majeur peut être traité durant 2 à 3 semaines, mais le traitement peut être poursuivi au-delà si l'état clinique le nécessite. Intervention chirurgicale/procédure invasive Une dose initiale de 90 µg par kg de poids corporel sera administrée immédiatement avant l'intervention. La dose doit être répétée 2 heures plus tard puis à des intervalles de 2 à 3 heures durant les premières 24-48 heures en fonction du type d'intervention et de l'état clinique du patient. En cas d'intervention majeure, le traitement devra être poursuivi à des intervalles de 2 à 4 heures durant 6 à 7 jours. L'intervalle entre les doses pourra ensuite être augmenté à 6 ou 8 heures pendant encore 2 semaines. En cas d'intervention majeure, les patients peuvent être traités pendant 2 à 3 semaines jusqu'à cicatrisation. *Hémophilie acquise* Dose et intervalle entre les doses (y compris traitement à domicile) NovoSeven® doit être administrée dès que possible après le début de l'épisode hémorragique. La dose initiale recommandée, administrée en bolus intraveineux, est de 90 µg par kg de poids corporel. Après la dose initiale de NovoSeven®, d'autres injections peuvent être réalisées si nécessaire. La durée du traitement et l'intervalle entre les injections varieront en fonction de la sévérité de l'hémorragie, des procédures invasives ou de l'intervention chirurgicale pratiquée. L'intervalle entre les doses sera initialement de 2 à 3 heures. Lorsque l'hémostase est atteinte, l'intervalle entre les doses peut être augmenté progressivement à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire. *Déficit en facteur VII* Dose, fourchette de doses et intervalle entre les doses La fourchette de doses recommandée pour le traitement des épisodes hémorragiques et pour la prévention des hémorragies chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou des procédures invasives est de 15 à 30 µg par kg de poids corporel toutes les 4 à 6 heures jusqu'à l'obtention de l'hémostase. La dose et la fréquence des injections doivent être adaptées à chaque individu. *Thrombasthénie de Glanzmann* Dose, fourchette de doses et intervalle entre les doses La dose recommandée pour le traitement des épisodes hémorragiques et pour la prévention des hémorragies chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou des procédures invasives est de 90 µg (entre 80 et 120 µg) par kg de poids corporel toutes les 2 heures (1,5-2,5 heures). Un minimum de trois doses doit être administré pour garantir une hémostase efficace. L'administration en bolus est recommandée car un manque d'efficacité peut apparaître avec la perfusion continue. Chez les patients répondeurs, les piqûres constituent le traitement de première intention de la thrombasthénie de Glanzmann. **Mode Administration** Reconstituer la solution comme indiqué dans les *instructions pour l'utilisation de NovoSeven®* et administrer en bolus intraveineux de 2 à 5 minutes. NovoSeven® ne doit pas être mélangé à des solutions de perfusion ou administré en goutte à- goutte. *Surveillance du traitement – Analyses biologiques* Le traitement par NovoSeven® ne nécessite pas de surveillance particulière. La sévérité de l'hémorragie et la réponse clinique à l'administration de NovoSeven® doivent guider l'adaptation posologique. Après l'administration de rFVIIa, le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA) diminuent mais aucune corrélation n'a été démontrée entre le TP et le TCA et l'efficacité clinique de rFVIIa. **4.3- Contre-indications** Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients ou aux protéines de souris, de hamster ou protéines bovines. **4.4- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Dans les conditions pathologiques où le facteur tissulaire peut être libéré de façon plus importante que la normale, il peut y avoir un risque potentiel de développement d'un événement thrombotique ou d'induction de Coagulation IntraVasculaire Disséminée (CIVD) associé au traitement par NovoSeven®. Ces situations peuvent se voir chez des patients présentant des signes d'athérosclérose sévère, un syndrome d'écrasement, une septicémie ou une CIVD. En raison du risque de complications thrombo-emboliques, il faudra être prudent lors de l'administration de NovoSeven® chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire, chez les patients atteints d'une maladie hépatique, chez les patients en situation post-opératoire, chez les nouveaunés, ou chez les patients ayant un risque thrombo-embolique ou de coagulation intravasculaire disséminée. Dans chacune de ces situations, le bénéfice potentiel du traitement avec NovoSeven® devra être mesuré en fonction du risque de survenue de ces complications. Etant donné que le facteur de coagulation VIIa recombinant peut contenir des quantités infimes d'IgG de souris, d'IgG bovines et d'autres protéines résiduelles de la culture (protéines de hamster et de sérum bovin), les patients traités par le produit peuvent développer, avec une faible probabilité une hypersensibilité à ces protéines. Dans de tel cas, un traitement antihistaminique par voie intraveineuse peut être considéré. Si des réactions allergiques ou de type anaphylactique surviennent, l'administration devra être arrêtée immédiatement. En cas de choc, un traitement médical standard devra être instauré. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité. Si de tels symptômes surviennent, le patient devra être informé de la nécessité d'arrêter immédiatement l'utilisation du produit et de contacter son médecin. En cas d'hémorragies majeures le produit doit être administré à l'hôpital, de préférence dans un centre spécialisé dans le traitement des hémophiles avec inhibiteur des facteurs de coagulation VIII ou IX, ou en cas d'impossibilité, en étroite collaboration avec un médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie. Si l'hémorragie n'est pas contrôlée, une hospitalisation est indispensable. Les patients/personnes soignantes doivent rapporter dès que possible toutes les utilisations de NovoSeven® au médecin ou à l'hôpital assurant le suivi. Il est nécessaire de contrôler le temps de prothrombine et l'activité coagulante du facteur VII chez les patients ayant un déficit congénitalen facteur VII avant et après l'administration de NovoSeven®. Si l'activité du facteur VIIa n'atteint pas le taux attendu ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée après traitement aux doses recommandées, une formation d'anticorps peut être suspectée et la recherche d'anticorps doit être entreprise. Le risque de thrombose chez les patients ayant un déficit congénitalen facteur VII et traités par NovoSeven® n'est pas connu. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament. **4.5- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Le risque d'une interaction potentielle entre NovoSeven® et des concentrés de facteurs de coagulation n'est pas connu. L'utilisation simultanée des concentrés de complexes prothrombiques, activés ou non, doit être évitée. Il a été rapporté que les antifibrinolytiques diminuent les pertes sanguines liées à une intervention chirurgicale chez les hémophiles, surtout dans les interventions orthopédiques et dans les zones où l'activité fibrinolytique est importante, comme la cavité buccale. L'expérience dont on dispose concernant l'utilisation concomitante d'un traitement antifibrinolytique et de rFVIIa est toutefois limitée. Sur la base d'une étude non clinique (voir rubrique *5.3*), il n'est pas recommandé d'associer le rFVIIa au rFXIII. Il n'existe aucune donnée clinique sur l'interaction entre le rFVIIa et le FXIII. **4.6- Grossesse et allaitement** *Grossesse* Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de NovoSeven® durant la grossesse. L'utilisation du rFVIIa au cours d'un nombre limité de grossesses dans les indications approuvées n'a apparemment révélé aucun effet délétère du rFVIIa sur la grossesse ou pour le foetus/nouveaunés. A ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, l'accouchement et le développement post-natal (voir rubrique *5.3*). *Allaitement* L'éventualité du passage du rFVIIa dans le lait maternel n'est pas connue. Le passage du rFVIIa dans le lait maternel n'a pas été étudié chez les animaux. La décision de poursuivre/arrêter l'allaitement ou de poursuivre/arrêter le traitement avec NovoSeven® doit être prise en tenant compte le bénéfice de l'allaitement chez l'enfant et le bénéfice du traitement chez la femme par NovoSeven®. **4.7- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. **4.8- Effets indésirables** Les fréquences des effets indésirables graves et non graves, sont classées par Systèmes organiques dans le tableau ci-dessous :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rares (≥1/10 000, <1/1 000)	- Coagulation Intravasculaire disséminée y compris résultats d'analyses biologiques incluant des taux élevés de D-dimères et d'AT-III, voir section 4.4 Coagulopathie
Affections du système immunitaire	
Rare (≥1/10 000, <1/1 000) Pas connu	- Hypersensibilité (voir sections 4.3 et 4.4) Réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	
Rare (≥1/10 000, <1/1 000)	- Maux de tête
Affections vasculaires	
Rare (≥1/10 000, <1/1 000) Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) Pas connu	- Evènements thrombo-emboliques artériels : (infarctus du myocarde, infarctus cérébral, une ischémie cérébrale, occlusion artérielle cérébrale, accident vasculaire cérébral, thrombose artérielle rénale, ischémie périphérique, thrombose artérielle périphérique et une ischémie intestinale). - Angine de poitrine - Episodes thrombotiques veineux : (thrombose veineuse profonde, thrombose au site I.V, embolie pulmonaire, évènements thrombo-emboliques hépatiques y compris une thrombose de la veine porte, thrombose veineuse rénale, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle et ischémie intestinale). - Thrombus intracardiaque
Affections gastro-intestinales	
Rare (≥1/10 000, <1/1 000)	- Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents (≥1/1000, <1/100) Pas connu	- Rash (y compris dermatite allergique et rash érythémateux) - Prurit et urticaire - Rougeur - Angio-oedème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) Rare (≥1/10 000, <1/1 000)	- Réponse thérapeutique diminuée* Pyrexie - Réaction au site d'injection dont douleur au site d'injection
Investigations	
Rare (≥1/10 000, <1/1 000)	- Augmentation des produits de dégradation de la fibrine Augmentation des concentrations d'alanine amino-transférase, de phosphatases alcalines, de lactate-déshydrogénase et des taux de prothrombine

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les réactions indésirables rapportées post-commercialisation uniquement (c'est-à-dire non répertoriées dans les essais cliniques) sont présentées avec une fréquence « Pas connu ».

* Un manque d'efficacité (diminution de la réponse thérapeutique) a été rapporté. Il est essentiel que le schéma posologique de NovoSeven® soit conforme à la posologie recommandée dans la section 4.2. Les événements thrombo-emboliques peuvent conduire à un arrêt cardiaque. *Patients présentant une Hémophilie* Dans les études cliniques réalisées chez 61 patients ayant une hémophilie acquise, comprenant 1 100 épisodes de traitement, on montre que certaines réactions indésirables ont été rapportées plus fréquemment (1 % sur la base des épisodes de traitement) : événements thrombo-emboliques artériels (occlusion artérielle cérébrale, accident vasculaire cérébral), événements thrombo-emboliques veineux (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde), angine de poitrine, nausées, pyrexie, rash érythémateux et augmentation des taux des produits de dégradation de la fibrine. *Formation d'anticorps inhibiteurs* En post-commercialisation, aucun cas d'apparition d'anticorps inhibiteurs dirigés contre NovoSeven® ou le facteur VIII n'a été rapporté chez les patients ayant une hémophilie A ou B. Le développement d'anticorps inhibiteurs de NovoSeven®, a été rapporté dans un registre observationnel post-commercialisation de patients ayant un déficit congénitalen FVII. Dans les études cliniques réalisées chez les patients ayant un déficit en facteur VII, la formation d'anticorps dirigés contre NovoSeven® et le facteur VII est la seule réaction indésirable la plus rapportée (fréquence : fréquent (≥ 1/1 000 ; <1/100). Dans certains cas, les anticorps ont présenté un effet inhibiteur *in vitro*. Les facteurs de risque présents qui auraient pu contribuer à la formation d'anticorps incluaient : traitement antérieur par plasma humain et/ou par concentré de facteur VIIp lasmatique, mutation sévère du gène du facteur VII et surdosage de NovoSeven®. Une recherche d'anticorps anti-facteur VII devra être réalisée chez les patients ayant un déficit en facteur VII traités par NovoSeven® (voir rubrique *4.4*). *Evènements thromboemboliques* Les épisodes thromboemboliques artériels chez les patients présentant une Hémophilie acquise sont fréquents (≥1/100 to <1/10) lorsque NovoSeven® est administré hors des indications approuvées. Une augmentation du risque d'évènements thrombo-emboliques artériels (15,3% des patients traités avec NovoSeven® contre 2,5% des patients traités avec un placebo) a été mise en évidence dans une méta-analyse de données poolées issues d'études contrôlées versus placebo réalisées en dehors des indications actuellement approuvées dans différentes situations cliniques. Dans chacune de ces études les caractéristiques des patients étaient différentes, donc les profils de risques sous-jacents étaient différents. La sécurité et l'efficacité de NovoSeven® n'ont pas été établies en dehors des indications approuvées, en conséquence NovoSeven® ne devra pas être utilisé. **4.9- Surdosage** Les doses limites de toxicité de NovoSeven® n'ont pas été étudiées lors des essais cliniques. Quelques cas de surdosage ont été rapportés chez des patients hémophiles. La seule complication rapportée due à un surdosage fut une légère augmentation transitoire de la tension artérielle chez un patient âgé de 16 ans ayant reçu 24 mg de rFVIIa au lieu de 5,5 mg. Aucun cas de surdosage n'a été rapporté chez les patients atteints d'une hémophilie acquise ou une thrombasthénie de Glanzmann. Chez les patients présentant un déficit en facteur VII chez lesquels la dose recommandée est de 15-30 µg/kg de rFVIIa, un épisode de surdosage a été associé à un événement thrombotique (accident vasculaire cérébral occipital) chez un homme âgé (> 80 ans) traité avec 10-20 fois la dose recommandée. En outre, l'apparition des anticorps dirigés contre NovoSeven® et FVII a été associée au surdosage chez un patient atteint d'un déficit en facteur VII. La posologie ne devrait pas être intentionnellement augmentée au-delà des doses recommandées du fait de l'absence d'information sur le risque supplémentaire que cela pourrait entraîner. **5- Propriétés pharmacologiques 5.1- Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : facteurs de coagulation sang.une code ATC : B02BD08. NovoSeven® contient du facteur de coagulation VIIactivé recombinant. Le mécanisme d'action comprend la liaison du facteur VIIa au facteur tissulaire exposé. Ce complexe va directement activer le facteur IX en facteur IXa et le facteur X en facteur Xa, qui permet la conversion initiale de faibles quantités de prothrombine en thrombine. La thrombine provoque l'activation des plaquettes et des facteurs V et VIII au niveau du site de la lésion, et conduit à la formation du caillot hémostatique en transformant le fibrinogène en fibrine. Les doses pharmacologiques de NovoSeven® activent le facteur X directement à la surface des plaquettes activées situées sur le site de la lésion, indépendamment du facteur tissulaire. Il en résulte une transformation de la prothrombine en quantités importantes de thrombine indépendamment du facteur tissulaire. En conséquence, l'activité pharmacodynamique du facteur VIIa est à l'origine d'une formation locale accrue de facteur Xa, thrombine et de fibrine. Un risque théorique de développement d'une activation systémique du système de coagulation ne peut pas être totalement exclu chez les patients souffrant d'affections sous-jacentes les prédisposant à une CIVD. Dans un registre observationnel (FINAIM-3570) incluant des patients présentant un déficit congénitalen FVII, 3 patients sur les 91 ayant subi une intervention chirurgicale ont présenté des événements thromboemboliques. **5.2- Propriétés pharmacocinétiques** *Sujets sains* Les propriétés pharmacocinétiques de NovoSeven® ont été étudiées en utilisant un test de coagulation impliquant le facteur VII chez 35 sujets sains caucasiens et japonais dans une étude d'escalade de dose. Les sujets ont été stratifiés en fonction du sexe et du groupe ethnique et ont reçu des doses de NovoSeven® de 40, 80 et 160 µg par kg de poids corporel et/ou placebo (3 doses chacun). Le profil pharmacocinétique était dose-dépendant. Les propriétés pharmacocinétiques étaient similaires quels que soient le sexe et le groupe ethnique. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre allait de 130 à 165 ml/kg, les valeurs moyennes de la clairance allaient de 33,3 à 37,2 ml/kg/min et la demi-vie moyenne terminale de 3,9 à 6,0 heures. *Hémophilie A et B avec inhibiteurs* Les propriétés pharmacocinétiques de NovoSeven® ont été étudiées en utilisant un test de coagulation impliquant le facteur VIIa, chez 12 enfants (2 à 12 ans) et 5 patients adultes au stade non-hémorragique. Le profil dose-dépendant a été démontré chez l'enfant pour les doses de 90 et 160 µg par kg de poids corporel, en accord avec les résultats antérieurs obtenus pour de plus faibles doses (17,5-70 µg/kg rFVIIa). La clairance moyenne était approximativement 50% supérieure chez les enfants par rapport à la clairance chez l'adulte (38 contre 15 ml/min/kg), alors que la demi-vie terminale moyenne a été évaluée à 2,3 heures dans les deux groupes. Le volume apparent moyen de distribution à l'état d'équilibre était de 196 ml/kg chez les enfants versus 159 ml/kg chez les adultes. La clairance semble liée à l'âge, en conséquence la clairance chez les jeunes patients peut être augmentée de plus de 50%. *Déficit en facteur VII* Aucune différence significative entre les doses uniques de 15 et 30 µg par kg de poids corporel de NovoSeven® n'a été retrouvée concernant les paramètres indépendants de la dose : clairance corporelle totale (70,8-79,1 ml/h x kg), volume de distribution à l'état d'équilibre (280-290 ml/kg), temps de résidence moyen (3,75-3,80 h) et demi-vie (2,82-3,11 h). La récupération plasmatique moyenne *in vivo* a été approximativement de 20 %. *Thrombasthénie de Glanzmann* La pharmacinétique de NovoSeven® chez les patients ayant une thrombasthénie de Glanzmann n'a pas été étudiée mais devrait être comparable à la pharmacocinétique observée chez les patients ayant une Hémophilie A ou B. **5.3- Données de sécurité précliniques** Tous les résultats des essais de sécurité précliniques étaient liés à l'effet pharmacologique de rFVIIa. Dans un modèle cardiovasculaire avancé chez le singe cynomolgus, un effet synergique potentiel d'un traitement associant le rFXIII au rFVIIa a entraîné une amplification des propriétés pharmacologiques (thrombose et décès), en dépit d'une dose moins élevée que celle utilisée lorsque chacun des deux médicaments est administré séparément. **6- Données pharmaceutiques 6.1 - Incompatibilités** NovoSeven® ne doit pas être mélangé à des solutions de perfusion ou administré en goutte à- goutte. **6.2 - Durée de conservation** Après reconstitution, la stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 6 heures à 25°C et pendant 24 heures à 5°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant son utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures entre +2°C et +8°C, à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. **6.3 - Précautions particulières de conservation** - Conserver la poudre et le solvant à une température ne dépassant pas 25°C - Conserver la poudre et le solvant à l'abri de la lumière - Ne pas congeler afin de ne pas endommager le flacon de solvant - Pour les conditions de conservation du produit reconstitué, voir la section 6.2. **6.4 - Nature et contenu de l'emballage extérieur** Chaque emballage de NovoSeven® contient : - 1 flacon de poudre blanche pour solution injectable - 1 flacon de solvant pour la reconstitution Flacons de poudre : L'emballage de NovoSeven® contient des flacons en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle recouvert d'une capsule d'aluminium. Les flacons fermés sont munis d'une capsule protectrice inviolable en polypropylène. Flacons de solvant : flacons en verre de type I munis d'un disque en caoutchouc bromobutyle avec Teflon, recouvert d'une capsule en aluminium. Les flacons fermés sont munis d'une capsule protectrice inviolable en polypropylène. Toutes les présentations ne peuvent être disponibles sur le marché. **6.5 Précautions particulières d'élimination et manipulation Flacon de poudre et flacon de solvant** Toujours utiliser une technique aseptique • Les flacons de poudre de NovoSeven® et de solvant doivent être à température ambiante au moment de la reconstitution. Retirez les capsules en plastique des deux flacons. Si les capsules sont défaites ou manquantes, n'utilisez pas les flacons. Nettoyez les bouchons en caoutchouc avec des tampons imbibés d'alcool et laissez sécher avant l'utilisation. Utilisez une seringue jetable de taille appropriée et un adaptateur pour flacon, une aiguille de transfert (20 - 26G) ou tout autre dispositif adapté. • Attachez l'adaptateur pour flacon au flacon du solvant. Si vous utilisez une aiguille de transfert, vissez l'aiguille de transfert solidement sur la seringue. • Tirez le piston afin d'introduire un volume d'air dans la seringue égal à la quantité de solvant présente dans le flacon de solvant (les ml équivalent aux cc indiqués sur la seringue). • Vissez la seringue solidement avec l'adaptateur pour flacon sur le flacon de solvant. Si vous utilisez une aiguille de transfert, retirez le cap uchon de protection et insérez l'aiguille de transfert dans le bouchon en caoutchouc du flacon du solvant. Faites attention de ne pas toucher l'extrémité de l'aiguille de transfert. Injectez l'air dans le flacon en appuyant le piston jusqu'à ce que vous sentiez une résistance nette. • Retournez la seringue avec le flacon de solvant. Si vous utilisez une aiguille de transfert, assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille de transfert est dans le solvant. Tirez sur le piston afin d'aspirer le solvant dans la seringue. • Retirez le flacon de solvant vide. Si vous utilisez un adaptateur pour flacon, inclinez la seringue pour l'enlever du flacon. • Attachez la seringue avec l'adaptateur pour flacon ou l'aiguille de transfert au flacon de poudre. Si vous utilisez une aiguille de transfert, assurez-vous de perforer le centre du bouchon en caoutchouc. Tenez la seringue légèrement inclinée avec le flacon vers le bas. Appuyez doucement sur le piston pour injecter le solvant dans le flacon de poudre. Assurez-vous de ne pas diriger le jet de solvant directement sur la poudre de NovoSeven® afin d'éviter la formation de mousse. • Agitez doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne secouez pas le flacon, car cela entraînerait la formation de mousse. La solution reconstituée de NovoSeven® est incolore et doit être inspectée visuellement afin de s'assurer qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle est limpide avant d'être injectée. **Ne pas** conserver NovoSeven® reconstitué dans les seringues en plastique. Il est recommandé d'utiliser NovoSeven® immédiatement après reconstitution. **Injection** • Assurez-vous que le piston soit poussé au maximum avant de retourner la seringue (il aura alors été repoussé par la pression dans la seringue). Si vous utilisez une aiguille de transfert, assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille de transfert est dans la solution. Retournez la seringue avec le flacon et tirez le piston pour transférer toute la solution dans la seringue. • Si vous utilisez un adaptateur pour flacon, dévissez avec le flacon vide. Si vous utilisez une aiguille de transfert, retirez l'aiguille de transfert du flacon, replacez le cap uchon de l'aiguille de transfert, et dévissez l'aiguille de transfert de la seringue. • NovoSeven® est maintenant prêt pour l'injection. Localiser un site d'injection approprié et injecter lentement NovoSeven® dans une veine sur une période de 2 à 5 minutes sans retirer l'aiguille du site d'injection. Jetez la seringue, les flacons, tout autre produit non utilisé et tout autre déchet en respectant les règles de sécurité. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7- Conditions de délivrance :** Sur prescription médicale. Liste I. **8- Présentation :** Poudre et solvant pour solution injectable. **9- Numéro d'identification administrative :** 13/12J 160/069, 13/12J 161/069 et 13/12J 162/069 respectivement **10- Détenteur de la Décision d'enregistrement** Novo Nordisk A/S Novo Alle, DK-2 880 Bagsvaerd Danemark

Novo Nordisk AVS
Micro zone d'activites, Lot N° 32 Hydra, Alger.
Tel. : +213 (0) 23 53 15 31 Fax : +213 (0) 23 53 14 30
Fax pharmacovigilance : +213 (0) 23 55 14 55
Mail pharmacovigilance : IO-BAAGALGSAFETY@novonordisk.com
www.novonordisk.com

L'anémie
généralités, mécanismes et étiologies

M.Belhani, (mbelhani@yahoo.fr)
Service d'hématologie et banque de sang, CHU Beni Messous, Alger

RESUME

L'anémie est définie par 3 paramètres : le taux d'hémoglobine (Hb) exprimé en gr/dl ; le nombre de globules rouges (GR) exprimé en millions /mm3 et l'hématocrite qui est le rapport volume occupé par les globules rouges sur volume de sang total exprimé en %. En pratique courante pour définir une anémie on utilisera le taux d'Hb.
L'anémie est la diminution du taux d'Hb au-dessous des valeurs minimales normales variables suivant l'âge et le sexe :

<à 13 gr/dl chez l'homme ; <à12gr/dl chez la femme.
Les signes fonctionnels : fatigue, tolérance moindre aux efforts, palpitations, essoufflement sont le résultat d'une mauvaise oxygénation. Ils dépendent de la profondeur de l'anémie, de la faculté d'adaptation ou de compensation du système cardiovasculaire et pulmonaire et des signes de la pathologie sous-jacente.

L'interrogatoire et l'examen clinique sont parmi les éléments les plus importants pour renseigner sur le mécanisme, guider la demande d'examens à la recherche d'une étiologie.
Le bilan de départ est la numération de la formule sanguine, l'examen du frottis sanguin et le nombre de réticulocytes.
Suivant le volume globulaire moyen et le nombre de réticulocytes les anémies sont classées en 3 groupes : macrocytaires normocytaires et microcytaires avec ou sans hyperreticulocytose.
La démarche diagnostique est différente selon que l'anémie est isolée ou associée à une thrombopénie et ou à une leucopenie. Une anémie seule isolée traduit un trouble de la lignée érythrocytaire par déficit en nutriments, par destruction des GR ou par hémorragie. Une anémie associée à d'autres déficits en cellules évoque un trouble au niveau de la moelle osseuse : infiltration bénigne ou maligne
L'anémie est le plus souvent acquise et la carence en fer est la plus fréquente dans le monde
Elle peut être d'origine génétique. Dans un certain nombre de pays dont l'Algérie elle peut être un problème de sante publique : c'est le cas de la betathalassemie et la drépanocytose
L'anémie n'est pas une maladie en soi. Le mécanisme et l'étiologie doivent être précisés avant tout traitement. Le risque d'une remontée du taux d'Hb seule peut aggraver l'étiologie en retardant sa découverte

Mots clés: anémie, classification, diagnostic.

INTRODUCTION

L'anémie est un symptôme, ce n'est pas une maladie en soi.
Il faut comprendre son mécanisme pour rechercher une étiologie. C'est une erreur médicale de se précipiter sur un traitement sans connaitre ce qui est à l'origine de cette anémie.
En attendant de trouver la cause et sauf urgence vitale absolue, toute anémie n'est pas synonyme de transfusion et l'indication d'une transfusion, si indication il y a, n'est pas liée a priori à un taux d'hémoglobine mais aux signes d'intolérance.
Le 1er examen biologique demandé dans le monde est la numération de la formule sanguine (NFS): il est évident que l'anémie est multidisciplinaire, qu'elle relève de l'hématologie, des autres spécialités ou de la médecine généraliste.
Dans cet article seront exposés outre quelques notions brèves de physiologie et physiopathologie les éléments qui mènent à la reconnaissance du mécanisme et des principales étiologies. Les détails sur la clinique et le traitement de chaque pathologie dépassent le cadre de cet article.

RAPPEL SUR LA PRODUCTION DES CELLULES SANGUINES

Les globules rouges (GR) sont produits dans la moelle osseuse(-MO), Ils dérivent d'une cellule souche qui donne aussi naissance aux autres cellules du sang : les globules blancs (GB) et les plaquettes .Il y a donc plusieurs lignées : la lignée érythroblastique, la lignée granuleuse et la lignée mégacaryocytaire ou plaquettaire.
Ces cellules ont besoin dans la MO d'un environnement qui leur assure tous les éléments pour leur division et leur maturation : ce sont les facteurs de croissance.
Pour la lignée érythroblastique dont les étapes successives conduisent au GR, le facteur de croissance est l'érythropoïétine, secrétée principalement par le rein. Les autres éléments indispensables à **l'érythropoïèse** sont la vitamine B12 et la vitamine B9 ou acide folique pour la duplication de l'ADN et la division cellulaire; la Vitamine B6 et le fer pour la synthèse de l'hémoglobine (Hb) . Tout déficit d'un de ces éléments entraine un défaut de production.

La lignée érythroblastique

Plusieurs types de cellules de la lignée érythroblastique se succèdent de l'érythroblaste au réticulocyte puis au GR. Les érythroblastes ont une membrane, un noyau, un cytoplasme; leur taille importante au stade précoce diminue au fur et à mesure qu'ils se divisent et maturent et la coloration du cytoplasme passe de basophile a acidophile .Le passage dans le sang de cellules pas tout à fait mures, basophiles donne au frottis sanguin une coloration particulière la polychromatophylie, témoin d'une régénération.

Au terme de la maturation, le noyau est expulsé. Il reste néanmoins dans le cytoplasme quelques filaments chromosomiques: cette cellule est le réticulocyte (figure1) qui séjourne dans la MO 24 heures puis passe dans le sang. La durée de vie du réticulocyte (rétic) dans le sang est aussi de 24 heures. Il se transforme ensuite en GR. Ces rétic sont comptés sur un frottis après coloration spéciale

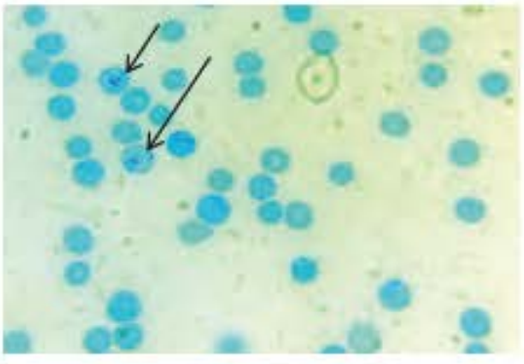


Figure 1 : réticulocytes

Le réticulocyte est le témoin de l'activité de la MO : la MO normale est capable de multiplier son activité par 8 comme le montre une sortie importante des rétic pour compenser une perte de GR. Quand le manque de GR est trop important cette capacité est dépassée et l'anémie apparait. A l'inverse, l'absence d'augmentation des rétic donc pas de régénération traduit un défaut de production par la moelle, les raisons sont soit la réduction des précurseurs normaux dus à un envahissement de la MO par des cellules malignes ou la rareté ou l' absence de précurseurs c'est le cas des aplasies de la MO, soit une mauvaise qualité des cellules dans une MO pourtant hyperactive donc riche, qui n'atteignent pas la circulation on parle d' avortement intramédullaire.

La constitution du GR

Le GR est formé d'une membrane qui porte les antigènes des groupes sanguins, l'élasticité de la membrane permet au GR de résister aux forces de cisaillement. Il est dépourvu de noyau. On trouve dans le cytoplasme l'hémoglobine (Hb), constituant principal et les enzymes dont la glucose- 6- phosphate déshydrogénase (G6PD) qui permet au GR de lutter contre les phénomènes d'oxydation. L'anémie hémolytique par déficit en G6PD est l'enzymopathie la plus répandue dans le monde.

La constitution de l'hémoglobine

L'Hb A ou Hb adulte est acquise dès l'âge de 6 mois, elle est faite de 2 chaines alpha, 2 chaines beta et de 4 molécules d'hème qui est un noyau tétra pyrrolique avec en son centre une molécule de fer. Le globule rouge fixe l'oxygène grâce au fer contenu dans l'hémoglobine. Pour fixer l'oxygène le fer doit être réduit (Fe ++), tout phénomène d'oxydation (Fe +++) d'origine toxique ou autre empêche la fixation du fer.

La thalassémie est la diminution de production d'une des chaines de globine : beta thalassémie ou alpha thalassémie suivant la chaine en cause. Les chaines de globine sont une suite d'acides aminés dans un ordre précis : la substitution d'un seul acide aminé par un autre peut avoir des conséquences très graves: c'est le cas de la drépanocytose.

Le taux d'Hb A chez un sujet normal est en moyenne de 97%

Il existe un constituant mineur l'Hb A2 alpha 2 delta 2, c'est l'augmentation du taux de A2 au-delà de 3.3% qui définit la bêtathalassémie hétérozygote.

Le rôle du GR

Le GR transporte le dioxygène (O2) des poumons à toutes les cellules de l'organisme et une partie du dioxyde de carbone (CO2) des cellules aux poumons. Le glucose est la seule source d'énergie des érythrocytes.

Les globules rouges sont responsables des groupes sanguins (système ABO et Rhésus) car ils en portent les antigènes en surface des cellules.

En dehors de son rôle dans la transfusion, le GR peut dans certaines situations servir de système d'histocompatibilité : c'est le cas de la transplantation rénale.

Vie et mort du GR

Le GR vit en moyenne 120 jours. Chaque jour environ 1% des GR sont éliminés et remplacés de telle sorte que la masse globulaire reste constante.

Le GR en terme de sa vie est phagocyté par les macrophages de la MO. Le GR s'ouvre, l'hémoglobine est libérée, le fer est récupéré pour une nouvelle synthèse de l'Hb et ce qui reste de l'hème est catabolisé en bilirubine: c'est l'hémolyse normale.

Dans certaines situations pathologiques la durée de vie du GR est raccourcie. C'est l'hémolyse pathologique ou hyperhémolyse.

-Un GR malformé de la thalassémie ou de la drépanocytose est phagocyté plus facilement par la rate : c'est une hyperhémolyse extravasculaire avec augmentation de la bilirubine (BRB) libre et fer en excès sans possibilité d'excrétion.

-Un GR agressé directement dans le torrent circulatoire ou l'hémolyse intravasculaire : cas par exemple du conflit antigène-anticorps au cours d'une transfusion incompatible. L'hémoglobine est libérée dans le vaisseau parfois en grande quantité, la capacité de transport de cette Hb par une protéine appelée haptoglobine est dépassée et l'Hb en excès va forcer le rein : il en résulte une insuffisance rénale. Les causes des transfusions incompatibles sont d'origine humaine, elles entrainent le décès du malade et des poursuites judiciaires contre le prescripteur.

L'ANEMIE

Définition de l'anémie

L'anémie est définie par 3 paramètres : le taux d'Hb exprimé en g/dl; le nombre de GR exprimé en millions /mm3 et l'hématocrite (Ht) qui est le rapport volume occupé par les GR sur volume de sang total exprimé en %. En pratique courante pour définir une anémie on utilisera le taux d'Hb.

L'anémie est la diminution du taux d'Hb au-dessous des valeurs minimales normales variables suivant l'âge et le sexe :

< à 13 g/dl chez l'homme ; < à 12g/dl chez la femme
< à 14 g/dl à la naissance; < 12 g/dl à 1 mois,
< 10.5 g/dl de 2 à 6 mois, < 11g/dl de 6 mois à 4 ans
et < 11.5g/dl de 4ans à la puberté.

Chez le sujet âgé : classiquement on admet que le vieillissement engendre une baisse de la production de la MO mais il y a un risque de méconnaitre une anémie vraie. Aussi est- il conseillé actuellement d'appliquer la même définition de l'anémie chez les sujets âgés.

Mais à cause des variations en fonction de situations particulières du volume sanguin total et/ou du volume plasmatique, les données sur le nombre de GR et l'Ht et l'Hb peuvent être faussées :

-expansion du volume plasmatique au cours d'une grossesse ou des syndromes œdémateux ou une splénomégalie importante donnent une Hb abaissée par hémodilution

-réduction du volume plasmatique par déshydratation ou pertes liquidiennes lors de brulures étendues et une anémie sera masquée.

-pertes équivalentes plasma et GR dans les hémorragies aigues : l'anémie n'apparait pas immédiatement après le saignement. On a remarqué qu'une hémorragie aigue de plus de 1litre de sang n'entrainait dans l'immédiat aucune modification de l'Hb ou de l'Ht. La chute de l'Hb commence à la 6ème heure jusqu'à 48 et 72h, temps du passage des liquides extravasculaires vers les vaisseaux.

- autres : il existe certains variants et anomalies congénitales de l'hémoglobine qui interfèrent avec la capacité à lier et relâcher l'oxygène aux tissus, d'où une modification dans le taux d'Hb: les sujets qui habitent en altitude milieu pauvre en oxygène sont en

général polyglobuliques puisque l'hypoxie stimule l'érythropoïèse et l'Hb est très élevée; ainsi pour eux un taux d'Hb à 13gr/dl normal chez un sujet qui habite au niveau de la mer doit être considéré comme une anémie.
Les sujets porteurs d'un shunt droit gauche ont un taux d'Hb élevé pour lutter contre l'hypoxie: une Hb à 13gr/dl est pour ces patients une anémie.
Un déficit de synthèse d'une des chaines de l'Hb exemple de la thalassémie hétérozygote peut se traduire par un taux d'Hb abaissé et un taux de GR élevé : cette discordance plaide contre l'utilisation du taux de GR comme indicateur d'une anémie.

Les retombées cliniques de l'anémie

Les signes fonctionnels sont le résultat d'une mauvaise oxygénation : la fatigue, la tolérance moindre aux efforts, les palpitations, l'essoufflement. Ils dépendent de la profondeur de l'anémie de la faculté d'adaptation ou de compensation du système cardiovasculaire et pulmonaire des signes de la pathologie sous-jacente.
Cependant le taux d'Hb n'est pas le seul facteur à prendre en compte dans l'appréciation des symptômes. Des pathologies pulmonaires ou cardiovasculaires en particulier chez le sujet âgé peuvent exagérer les signes qui chez un sujet autre seraient à taux égal d'Hb beaucoup mieux tolérés.
Si le début de l'anémie est insidieux et en l'absence de pathologie cardiovasculaire ou pulmonaire, l'adaptation du malade est telle que le taux d'Hb peut chuter jusqu'à 8gr ou même plus sans que le malade montre des symptômes. C'est le cas des anémies par carences en fer ou en facteurs antipernicieux ou des anémies qui se développent à bas bruit: le taux d'hémoglobine peut atteindre 6gr/dl avant qu'on y prête attention. La pâleur avec anémie est ainsi notée par l'entourage avant d'être remarquée par le patient lui-même. Ceci est vrai quand il s'agit d'un enfant chez qui une limitation des activités n'est pas apparente en dépit d'un taux d'Hb très bas.
Chez beaucoup de malades les symptomes respiratoires et circulatoires sont perceptibles uniquement après effort.

La démarche diagnostique

L'anamnèse

C'est l'élément le plus important car il peut renseigner sur le mécanisme, guider la demande d'examens à la recherche d'une étiologie.
Il doit préciser le début brutal ou progressif et la durée d'évolution, le patient peut avoir en sa possession un bilan antérieur lequel s'avérera important s'il est normal.
Il permet d'apprécier la sévérité: essoufflement, palpitations, périmètre de marche rétréci, de rechercher un syndrome hémorragique et plusieurs sources de saignement témoignant d'un trouble de l'hémostase ou une seule source de saignement traduisant une cause locale de préciser les ou la source (s) de saignement quand l'hémorragie est extériorisée : peau, sang dans les selles : selles rouges ou selles noirâtres ,sang dans les urines, épistaxis, gingivorragies, menstrues abondantes souvent méconnues ou banalisées par la patiente
L'existence de cas similaires dans la famille oriente vers une pathologie héréditaire : ictère lithiase vésiculaire notion de splénectomie évoquant une anémie hémolytique et syndrome hémorragique ayant entrainé une anémie évoquant un trouble de l'hémostase.
La manipulation de produits chimiques drogues solvants conduisent à une anémie hémolytique ou à l'atteinte d'autres cellules sanguines.
Les habitudes sociales, prise d'alcool, voyage dans zones impaludées, la consommation de médicaments, le régime alimentaire surtout chez le nourrisson et l'enfant font partie de l'interrogatoire.
Un amaigrissement, une fièvre peuvent être les témoins d'une infection, d'un lymphome, d'une autre néoplasie ou de maladies auto-immunes ; les paresthésies, les difficultés à la marche évoquent un déficit en facteurs antipernicieux(FAP). La chute de cheveux, les ongles cassant plats, les brulures de la langue sont vus dans certains déficits en nutriments.
Les modifications de la peau taches dites « café au lait », ecchymoses et pétéchies sont importantes pour le mécanisme d'atteinte centrale.

L'examen clinique

Tout aussi important que l'anamnèse est l'examen clinique.
Appréciation de la pâleur par l'examen des conjonctives ou muqueuses plus que par l'examen de la peau.
Examen de la langue : langue lisse, macroglossie.
Examen de la peau, des ongles.
Recherche d'un ictère ; examen des aires ganglionnaires ; palpation du foie et de la rate, troubles moteurs, malformations osseuses.
Examen des urines, coloration foncée ou rouge.
A ce stade des données de l'interrogatoire et de l'examen physique, il y a une ébauche de la reconnaissance du mécanisme et de l'étiologie que va confirmer la biologie.

Les examens biologiques d'orientation

Les données hématologiques de base sont la NFS, le nombre de réticulocytes l'examen du frottis de sang (FS): toutes les structures hospitalières possèdent un automate pour le comptage des éléments cellulaires.

La lecture de la NFS

Il faut retenir les indices érythrocytaires les plus utiles : Hb, Ht, nombre de GR, répartition des formes ou RDW ou Red Distribution Widh (indice de distribution érythrocytaire terminologie française), plus il y a de formes anormales ou de formes de tailles différentes plus le RDW est élevé, il est de 14% à l'état normal; MCV: mean corpusculaire volume en femtolitre (fl) ou volume globulaire moyen (VGM) et de moindre intérêt la concentration corpusculaire moyenne en Hb (CCMHb).
L'anémie est microcytaire quand le VGM est < à 80 fl ; macrocytaire quand le VGM est > à 100 fl; normocytaire quand le VGM est compris entre 80 et 100 fl.
Le médecin doit lire attentivement les données concernant les plaquettes, les GB taux et composants éosinophiles basophiles lymphocytes et monocytes: ce sont les chiffres absolus et non les taux qui doivent servir pour la discussion.

Les réticulocytes

Ils sont donnés en taux; il faut convertir ce taux en valeur absolue en le rapportant au nombre de GR.
Le nombre de rétic normal est de 120.000/mm3. Quand dans une anémie le nombre de rétic est inférieur à 120.000/mm3 c'est une anémie arégénérative. Au-dessus de 120.000/mm3 l'anémie est régénérative.

L'examen du frottis de sang

L'examen du frottis de sang effectué après étalement sur une lame de verre d'une goutte de sang prélevé au doigt ou à partir d'un prélèvement à la veine et surtout avant toute transfusion, coloré manuellement ou par automate est indissociable de la NFS et du nombre de rétic. A l'examen au microscope optique on apprécie la forme, la couleur, la taille des GR ; on note des formes anormales, des celles jeunes ou érythroblastes, on recherche les signes de régénération ou polychromatophilie on examine les GB à la recherche de cellules malignes et les plaquettes isolées ou en amas.
Les automates sont d'un apport certain pour caractériser une anémie. Mais la cytologie est irremplaçable pour les hématologistes en Algérie.

Les autres examens

Ils seront demandés au fur et à mesure que le mécanisme est précisé.

Interprétation du bilan d'orientation : les questions (tableau 1)

L'anémie est isolée : les taux de plaquettes, de GB sont normaux et l'équilibre des globules blancs est respecté: apparemment seule la lignée érythrocytaire est perturbée.
*** L'anémie + thrombopénie et/ ou anomalie** des globules blancs essentiellement neutropénie.
Anémie, thrombopénie et leucopénie dites pancytopénie: rechercher la présence de cellules anormales sur le FS.
Une pancytopénie en dehors d'un hypersplénisme où elle est modérée est un défaut de production et impose l'examen de la MO par ponction et éventuellement par biopsie; on recherche un envahissement

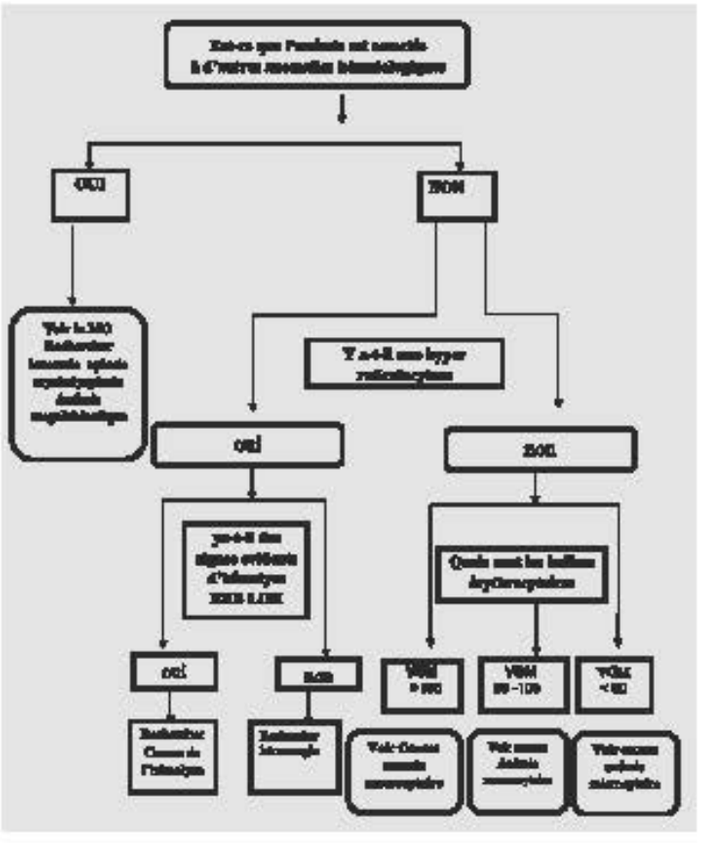


Tableau I : Premières questions sur le bilan entrait du Wintrobe

par des cellules malignes, leucémie ou métastase d'un néo; on apprécie la richesse cellulaire: une MO pauvre signe l'aplasie ;on recherche des parasites ou des cellules de surcharges, des érythroblastes de grande taille ou mégaloblastes caractéristiques des carences en facteurs antipernicieux (FAP) Vit B12 ou folates (tableau1).

Anémie + hyper-réticulocytose : voir si il y a des signes évoquant une hémolyse, augmentation du taux de BRB indirecte de la LDH et chute de l' haptoglobine.

Anémie + anomalies de forme des GR : certaines anomalies de coloration ou de forme du GR sont caractéristiques d'une pathologie donnée : les sphérocytes (figure2) pour l'anémie autoimmune ou la sphérocytose héréditaire ; présence de GR en faux pour la drépanocytose (figure3), hypochromie (figure4), cellules cibles (figure 5), en larmes pour la bétathalassaemie (figure6).

La présence de GR très hypochromes ou annulocytes est typique de la carence en fer.

Après les examens d'orientation le médecin va décider de la nécessité ou non de confier le malade à un hématologiste pour un examen de la MO.

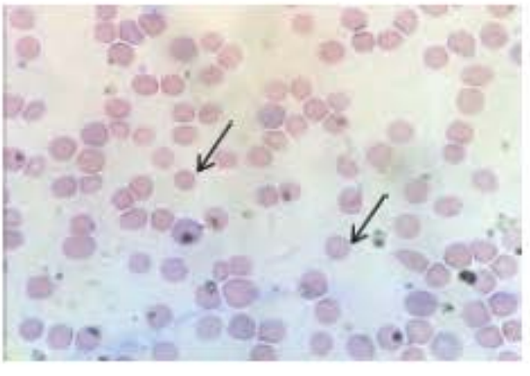


Figure 2 : sphérocytes

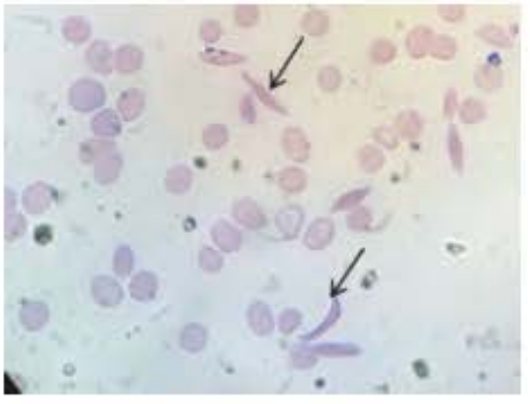


Figure 3 : GR en faux

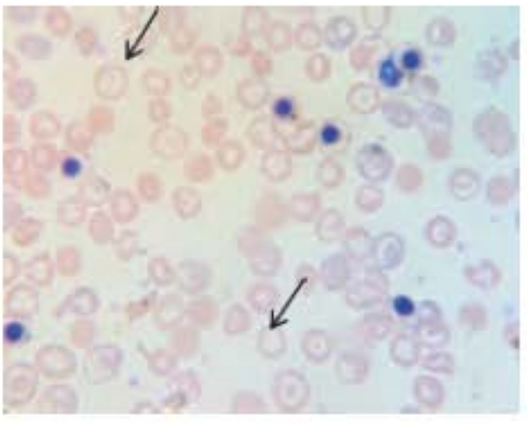


Figure 4 : hypochromie

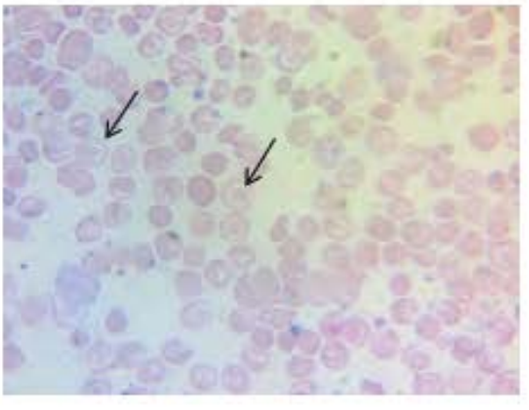


Figure 5 : cellules cibles

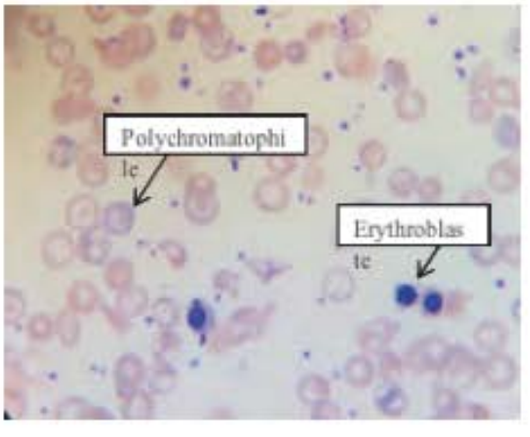


Figure 6 : bethathalassémie

La démarche diagnostique après le bilan d'orientation

VGM et nombre de réticulocytes sont les éléments indispensables pour typer une anémie :

En fonction du VGM les anémies sont séparées en 3groupes : microcytaires normocytaires et macrocytaires avec et sans hyper réticulocytose.

L'APPROCHE DES ANEMIES MICROCYTAIRES

La plupart des anémies microcytaires sont dues à une anomalie de la synthèse de l'Hb, elles résultent soit d'un déficit en fer soit d'une mauvaise utilisation

Les examens à demander sont le taux de fer sérique, la TIBC et la ferritinémie.

Le fer est apporté par l'alimentation et son métabolisme se fait en vase clos. La principale source de fer pour la production d'Hb est celle transportée par la transferrine normalement saturée à 30%. Le taux normal de fer sérique est de 70 à 200 mg/dl et la TIBC de 250 à 435mg/dl, la ferritine qui est la protéine de stockage du fer est en moyenne de 90 à 95 ng/dl (20 à 500) chez l'homme et 35 ng/dl (10 à 200) chez la femme. Un taux de 20 ng/dl constitue un seuil utile pour la détection d'une déplétion en fer.

Quand il y a déficit, le stock de fer dans les macrophages est diminué, le coefficient de saturation (CS) ou TIBC (Trans Iron Binding Capacity) peut chuter jusqu' à 16% ceci retentit sur l'érythropoïèse qui fournit des GR hypochromes.

Quand l'anémie relève de maladies chroniques, le stock dans les macrophages est normal ou élevé mais le flux vers la MO est bloqué et le fer s'accumule dans le macrophage, le taux de fer plasmatique diminue, il n'y a aucune possibilité physiologique d'éliminer le fer en excès qui est toxique pour tous les organes.

La carence martiale/ l'anémie inflammatoire

Devant une anémie microcytaire on pense d'abord à la carence martiale : c'est l'anémie la plus fréquente dans le monde.

On évoque ensuite un état inflammatoire. Ensemble, l'anémie par déficit en fer et l'anémie des affections chroniques ou anémies inflammatoires sont les causes les plus fréquentes des anémies microcytaires. Viennent ensuite les hémoglobinopathies et enfin les anémies sidéroblastiques.

L'anémie par carence en fer touche surtout l'enfant et la femme jeune à cause des menstrues, des grossesses, de l'allaitement ; elle touche aussi les sujets plus âgés et peut révéler un saignement occulte.

Le taux de fer sérique est bas alors que la TIBC est élevée et le coefficient de saturation peut chuter au-dessous de 16%. La ferritinémie est basse.

La distinction entre anémie ferriprive / anémie inflammatoire peut être difficile mais l'anémie inflammatoire a plus tendance à être normocytaire ; le fer sérique est certes bas mais la TIBC est normale et le CS ne tombe pas au-dessous de 16% et la ferritinémie est soit normale soit augmentée.

Le degré d'anémie est plus marqué dans la carence en fer (l'Hb peut descendre jusqu'à 6 gr/dl) que dans l'anémie inflammatoire où l'Hb est rarement au-dessous de 8gr/dl.

Les anomalies de l'hémoglobine

Autres étiologies des anémies microcytaires, les thalassémies : alpha rares en Algérie mais surtout Beta thalassémie, hétérozygote, homozygote ou associée à la drépanocytose ou à l'hémoglobinose C qui constituent un problème de santé publique en Algérie.

La beta thalassémie hétérozygote n'a aucune traduction clinique, c'est juste une polyglobulie microcytaire; le diagnostic est confirmé par l'électrophorèse de l'Hb et le dosage de l'Hb A2 supérieur à 3.3% le reste est l'Hb A, on peut aussi trouver une Hb F (de 1 à 2%).

La beta thalassémie homozygote, la drépanocytose homozygote ou double hétérozygotie associée à la betathal ou à l'hémoglobinose C sont des anémies hémolytiques sévères. Les signes biologiques, outre l'anémie régénérative, sont les stigmates de l'hémolyse: bilirubine indirecte élevée, haptoglobine basse LDH, fer sérique et ferritinémie élevée et l'électrophorèse de l'hémoglobine qui révèle le composant F ou le composant S ou C seuls ou avec très peu d'Hb A.

Les anémies sidéroblastique

C'est un trouble de la synthèse de l'hème : héréditaires: carence en thiamine(B1) ou acquises : le déficit en vitamine B6, intoxications au plomb (quoique en général normocytaire).

Pour les anémies sidéroblastiques la ponction de MO est indispensable et une coloration spéciale ou coloration de Perls met en évidence les grains de fer. Leur disposition autour du noyau en couronne caractérise l'anémie réfractaire avec ring sidéroblastes.

La complication majeure des anémies sideroblastiques est la surcharge en fer.

LES ANEMIES MACROCYTAIRES

On distingue 2 groupes: mégaloblastiques et non mégaloblastiques

Les anémies mégaloblastiques

Le diagnostic d'anémie mégaloblastique repose sur la présence de mégaloblastes au niveau de la MO

Les mégaloblastes sont des cellules précurseurs défectueuses des érythrocytes retrouvées au niveau de la MO (figure7 caractérisées par leur grande taille (on parle souvent de gigantisme cellulaire) et les anomalies de leur chromatine nucléaire. Ces anomalies sont la traduction du retard ou absence de synthèse de l'ADN donc de la division de la cellule par manque de vitamine B12 et/ ou d'acide folique nécessaires à la duplication de cet ADN. Le déficit de synthèse de l'ADN peut être héréditaire ou secondaire à des drogues médicamenteuses ou autres.

Ces cellules mégaloblastiques sont de mauvaise qualité et avortent dans la MO: on retrouve alors un ictère à BRB libre.

Les vitamines B12 et B9 interviennent aussi dans la multiplication de cellules à renouvellement rapide: les autres cellules du sang et les cellules digestives dont l'atteinte est à l'origine d'abrasion des muqueuses et de troubles digestifs, de glossite; il s y associe des phénomènes d'auto-immunité à l'origine d'une atrophie gastrique.

Le frottis de sang montre des GR de grande taille ou macrocytes de forme ovale et des PN dont le noyau contient plusieurs lobes jusqu' à 6 : il est hyper segmenté : l'hypersegmentation des PN est un élément du diagnostic. Par ailleurs l'équilibre des GB est conservé et la synthèse de l'hémoglobine n'est pas modifiée.

La lignée plaquettaire est beaucoup moins touchée et si il y a thrombopénie, elle est rarement inférieure à 50.000/mm ou à l'origine d'un syndrome hémoragique

La Vit B12 intervient aussi dans la synthèse de la myéline et son déficit conduit à des troubles neurologiques dits syndrome neuro-anémique qui peut aller jusqu'au syndrome de section combinée de la moelle et paraplégie difficilement récupérable si le traitement est tardif.

L'anémie mégaloblastique par déficit en B12 dite pernicieuse se développe très progressivement et il n'est pas rare de la découvrir quand le taux d'Hb est extrêmement bas ; le VGM peut être très élevé et atteindre 130 à 160fl. En pratique dans une consultation d'hématologie et en dépit d'un taux d'Hb qui peut avoisiner 4gr/dl un VGM aussi élevé est rassurant.

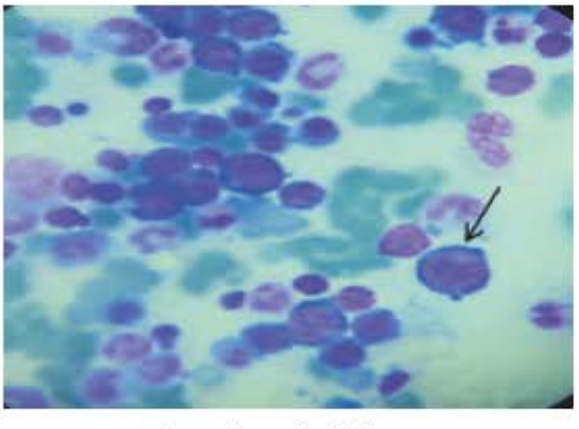


Figure 7 : mégaloblastes

La classification des anémies mégaloblastiques carentielles

La carence en B12 doit être distinguée de la carence en folates.

Le diagnostic de l'une ou l'autre carence est fait par le dosage sanguin. En Algérie en consultation d'hématologie le diagnostic est fait grâce à un test thérapeutique: injection d'une dose physiologique de B12 ou de B9 puis détermination du taux de réticulocytes 5 à 7jrs plus tard: une remontée franche du taux de rétic signe la carence (crise réticulocytaire).

Il est impératif de commencer par la B12 car chez un malade carencé en B12 le test aux folates peut être positif et la carence en B12 est masquée, elle va s'aggraver la paraplégie peut s'installer alors que le taux d'Hb s'est corrigé.

Etiologies de la carence en B12 :

Les stocks de vit B12 sont de 4 ans. La Vit B12 est couplée au facteur intrinsèque dans l'estomac pour être absorbée au niveau de l'iléon terminal.

-Les carences d'apport sont exceptionnelles sauf chez les végétariens stricts.

-La carence en facteur intrinsèque : maladie de Biermer.

-La malabsorption due aux médicaments.

-Pullulation bactérienne

-Pancréatite

-Résection iléale

-Malabsorption héréditaire : syndrome d'Imerslund décelable chez l'enfant.

Etiologie de la carence en folates :

Les stocks de folates sont de 4 mois

- Les déficits d'apport sont fréquents.
- Déséquilibre apport/besoin : femme enceinte, enfant en pleine croissance.
- Utilisation excessive : les anémies hémolytiques acquises ou congénitales.
- Résection intestinale.
- Déficit congénital de la malabsorption : maladie coeliaque.
- Les antagonistes des folates : le méthotrexate.
- Les antagonistes des purines : lepurinethol et des pyrimydines : la cytosine arabinoside

Ce sont des traitements anticancereux

Déficit combiné FAP et fer :

Fréquent dans les déficits d'apport ou dans la malabsorption

Le VGM peut être faussement normal ou à peine légèrement augmenter à cause de la microcytose de la carence en fer. Les hématologistes parlent de carence mixte.

Le traitement fait d'abord appel au FAP pendant une dizaine de jours puis on ajoute le fer.

Les anémies macrocytaires non mégaloblastiques

Il n'y a pas de mégaloblastes dans la MO : Il n'y a pas de déficit de Vit B12 ou de folates. Le VGM dans ces anémies n'est pas aussi élevé que dans les anémies mégaloblastiques: entre 100 et 110fl.Ce type d'anémie s'explique par une érythropoïèse accélérée : hémolyse ou après une hémorragie: dans ces 2 cas il y a une hyper-réticulocytose, le VGM est élevé car les rétic ont un volume plus important que le GR.

On la retrouve: dans l'alcoolisme, les maladies du foie et les dysthyroidies.

Dans les états pré-leucémiques ; les myélodysplasies.

Dans les aplasies médullaires, congénitales (anémie de Fanconi) ou acquises.

Dans les anémies congénitales : exemple de l'anémie de Blakfan Diamond qui se manifeste chez le nourrisson dès l'âge de 3 mois, elle n'atteint que la lignée érythroblastique.

Dans ces dernières étiologies le diagnostic est fait par la MO.

LES ANEMIES NORMOCYTAIRES

Contrairement aux autres anémies, les anémies normocytaires ne sont pas réunies par un mécanisme pathogénique commun.

C'est la pathologie responsable qui est au 1er plan, l'anémie n'est qu'une simple manifestation. Il est vrai que parfois c'est l'anémie qui conduit au diagnostic de la pathologie.

Si les rétic ne sont pas élevés, c'est une atteinte de la MO directement ou indirectement : hémopathies malignes ou insuffisance rénale, hépatique, endocrinienne.

Si les rétic sont élevés, voir si elle est secondaire à une hémorragie ou à une hémolyse.

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES

Le VGM est variable.

Les principales étiologies sont :

-L'anémie hémolytique auto immune idiopathique ou accompagnant une néoplasie hématologique ou autre, la maladie hémolytique du nouveau : dans ces 2 cas le test de coombs direct est positif.

-La transfusion de sang incompatible.

-Le syndrome hémolytique et urémique, le paludisme, les syndromes de consommation

-Les morsures de serpent, les prothèses cardiaques.

Une anémie hémolytique particulière à la fois acquise et congénitale est l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), affection grave compliquée d'aplasie médullaire et de thromboses.

CONCLUSION

L'anémie est un symptôme qui englobe toutes les spécialités. Quelle que soit la pathologie en cause tous les médecins spécialistes ou généralistes doivent prendre en charge le patient et quand le mécanisme est défini ils peuvent confier le patient au service spécialisé.■

REFERENCES

-Robert T. Means, Jr., Bertil Glader

-Anemia: General Considerations in Wintrobe's clinical hematology 13th edition 2014

L'AMPHI, LE LABO ET LA VIE, *de Ouassini Benali - Baitichi*



Cet ouvrage, fruit d'un travail de mémoire, relate le parcours d'un enseignant chercheur de la faculté des sciences à l'USTHB de Bab Ezzouar.

Le récit structuré de manière chronologique selon les périodes marquantes de l'histoire du pays et plus particulièrement de l'Université, est entrecoupé par des réflexions sur l'enseignement supérieur et la recherche scientifique, sur le métier d'enseignant chercheur avec ses joies et ses servitudes.

Le professeur Ouassini Benali – Baitichi fait partie du corps des premiers enseignants-chercheurs Algériens en chimie. Il est l'auteur de plus d'une cinquantaine de publications scientifiques et d'un ouvrage pédagogique.

Cet ouvrage est publié par Casbah-Editions (2014)

MES SOUVENIRS AU PASSE COMPOSE, SIDI AICH (1954-1962) *de Kamel Benyaa*



Dans cet ouvrage au titre significatif, l'auteur fait remonter des pans entiers de sa vie d'enfant de son village natal, Sid Aich (Wilaya de Bejaia) durant la guerre de libération nationale.

Des dizaines d'années plu tard, l'auteur fait un pèlerinage dans son village natal. Il ne reconnaît plus la cité. Il nous entraine avec lui dans un monde révolu. La visite du village est douloureuse.

Kamel Benyaa est médecin allergologue, installé à titre libéral à Alger

L'ouvrage est publié par Lazbari Labter Editions et Edition Piral Communication (2015)

L'ASSASSINAT D'UN PRESIDENT *de Farid Kacha*



Pourquoi un jeune sous-officier d'un corps prestigieux, assassine de sang froid, le président de son pays, alors qu'il n'a jamais eu de rapport direct ou indirect avec lui ?

C'est la réponse à cette question, que le professeur Farid Kacha nous propose dans cet ouvrage pédagogique.

Il nous accompagne pas à pas, vers l'intimité psychologique de l'assassin, la ou se situe la source du drame.

Ce glissement de l'intérêt politique, vers la psychopathologie du passage à l'acte, permet l'indispensable éclairage sur les raisons qui ont conduit le régicide à tenter de bouleverser l'équilibre politique du pays.

Dr F.Kacha est professeur de psychiatrie à la faculté de médecine d'Alger, expert près les tribunaux, ancien chef de service de l'EHS de psychiatrie de Chéraga.

Il est l'auteur de nombreuses communications scientifiques nationales, internationales et d'ouvrages pédagogiques.

L'ouvrage est édité par Thala Edition (2016)

Pierre CHAULET (1930-2012)

Pierre Chaulet est né le 27 Mars 1930 à Alger, l'année du centenaire de la colonisation.
D'une famille modeste, baignant dans un christianisme social progressiste, ses parents sont tous deux nés en Algérie issus de migrants venus de France entre 1880-1890.

- Il fait toutes ses études primaires, secondaires à Alger et obtient son baccalauréat en 1947.

- Il s'inscrit en PCB (Physique Chimie Biologie) à l'Université d'Alger (seule faculté d'Afrique du Nord à l'époque) en Octobre 1947. En octobre 1948, il entreprend des études de médecine avec comme compagnons d'étude : Roche, Ait Khaled, Ait Ouyahia, Belaid Abdesslem, Lamine Khène... et a pour professeurs : Ribet, Grangaud (père de JP Grangaud)...
- De Décembre 1951 à Décembre 1954, il est externe des hôpitaux d'Alger et a pour maîtres : Pr Constantini (chirurgie thoracique), Pr Lombard (chirurgie infantile), Pr Sarrouy (clinique médicale infantile, Doyen de la faculté).
- Le 9 Novembre 1954, il réussit son concours d'internat et est nommé interne en médecine et chirurgie des hôpitaux d'Alger.

Son premier poste d'interne, il l'exerce à la clinique de la tuberculose, pavillon Laennec, à l'hôpital Mustapha, dirigé par le Pr Levi-Valensi qui inaugure pour la première fois le traitement médical de la tuberculose (découverte de l'activité de l'isionazide contre le bacille de Koch).

- Fin Décembre 1954- Janvier 1955 : C'est dans le domicile du couple Mandouze à Hydra que Pierre Chaulet fait connaissance avec Claudine, sa future épouse. Leur destin se lie, ils font le choix de l'Algérie et s'engagent dans la lutte pour l'indépendance. Ils se marient le 12 Septembre 1955 à l'église d'Hussein Dey.



Mars 1957. au numéro 99, photographie d'identité judiciaire de Pierre, à son entrée à la prison de Barberousse (Serkadji).

- Mai 1955 : Il rencontre Frantz Fanon pour la première fois.

- 21 Septembre 1955 : Il rencontre pour la première fois Abane Ramdane qui lui demande un rapport sur la santé et de prendre contact avec le cardinal Duval.
- Le 2 Septembre 1956, Pierre Chaulet exerce dans le service de médecine interne dirigé par le professeur Lebon.
- Le 27 Janvier 1957, Pierre Chaulet est arrêté et incarcéré à la prison Barberousse (actuellement Serkadji). Jugé, il est expulsé le 7 mai 1957 vers la France. Il rejoint la Tunisie le 20 Décembre 1957 où il y restera jusqu'à l'indépendance.


1961. Hammam Lif, Tunisie. Pierre et l'équipe des infirmiers du Centre Benzerdjeb, centre de traitement des malades tuberculeux de l'ALN.

En Tunisie, il est affecté par le ministre tunisien de l'époque Bensalah à l'hôpital de la Rabta où il s'occupe d'un service réservé aux tuberculeux.
Il est nommé en 1959 médecin de santé publique assurant le poste d'intérêt de chef de service.
Il est nommé médecin spécialiste en pneumo phtisiologie par l'ordre des médecins de Tunisie, médecin phtisiologues de santé publique à temps plein par le ministère tunisien de la santé.
Il participe au service de santé de l'ALN-FLN en Tunisie en compagnie d'autres collègues et compagnons : Frantz Fanon, Tedjini Haddam, Hacene, Abdelouahab, Hassane Oucharef, Michel Martini)
Durant ses études de médecine et durant toute la guerre d'Algérie, Pierre Chaulet a rencontré, connu, la majorité de l'élite scientifique, culturelle et politique algérienne.

Avant son arrestation, il participe à lutte libération en commençant par des activités de soin, en transportant dans sa « 2 chevaux », devenue célèbre des militants et des responsables (Abane, commandant Azzedine, Nafissa Hamoud…)
En Tunisie parallèlement à ses fonctions de médecin à l'hôpital, il participe au service de santé de l'ALN-FLN
Il rencontre plusieurs fois Abane avant son départ pour le Maroc. Il est affecté par Abane à la rédaction d'El Moudjahid sous la responsabilité d'Ahmed Boumendjel (frère du chahid Ali Boumendjel) puis sous la direction de Redha Malek. A ce titre, c'est lui qui écrira dans El Moudjahid, l'oraison funèbre de Frantz Fanon le 21 Décembre 1961

- Juillet 1962, Pierre Chaulet se présente à l'hôpital Mustapha où il est recruté comme médecin spécialiste à temps plein, au pavillon Laennec, où il retrouve le Pr Valensi.
Avec Djillali Larbaoui, il relance la société Algérienne de pneumo-phtisiologie le 19 Décembre 1964.
- Le 21 Mai 1965, Pierre Chaulet contribue à créer le comité algérien de lutte contre la tuberculose.
- En Novembre 1967 Pierre Chaulet passe le concours d'agrégation et assure la direction du pavillon Laennec avec Larbaoui jusqu'à la fin de l'été 1971.Il rejoint l'hôpital de Beni Messous où 2 services de pneumophtisiologie sont crées auxquels sont rattachés les dispensaires anti tuberculeux.
Le professeur Chaulet dirigera la clinique de pneumo phtisiologie A (qui deviendra la clinique Matiben) jusqu'à sa retraite. Sur le plan de la tuberculose, il s'avère être un organisateur efficace et devient un expert international de la lutte contre la tuberculose.
- En 1972, sous l'impulsion du Ministre de l'enseignement Benyahia, Pierre Chaulet participe à l'élaboration de la réforme des études médicales.
- De 1992 – 1994 : Pierre Chaulet est chargé de mission pour la santé au près du chef du gouvernement
De 1992 - 1996 : Il est vice-président de l'observatoire national des droits de l'homme
De 1994 – 1998 : nouvel exil du couple Chaulet, menacé physiquement (decennie noire), d'abord six mois à Paris et quatre ans à Genéve en tant qu'expert OMS de la lutte antituberculeuse
1999 : Le couple Chaulet revient vivre à Alger. Reçu avec respect au service dirigé par un de ses assistants, le Pr.Zidounis. Pierre Chaulet continue à s'impliquer dans la lutte contre la tuberculose et œuvre au sein du conseil national économique et social.
Pierre Chaulet décède le 5 Octobre 2012 (son épouse décède le 29 Ocotbre 2015).



1960. Tunis, El Moudjahid. De gauche à droite: Pierre, M'hamed Yazid et Redha Malek



1961. Tunis. Interview du Président du GPRA, Ferhat Abbas, par Pierre, pour El Moudjahid



La vie du couple Chaulet se confond avec l'histoire de l'Algérie de la seconde moitié du siècle dernier à nos jours.
Leur rêve de voir l'Algérie libre, ouverte, est certes inachevé mais leur rêve existe toujours.■

Dr. B. Merad-Boudia
Source : Claudine et Pierre Chaulet, Le choix de l'Algérie (édition barzakh)

HEMATOLOGIE

- Journée Post-ASH 2017
Hôtel Mercure, Alger
10-11 Février 2017

- Congrès Maghrébin
Marrakech 11 – 13 Mai 2017

- 9eme Journée d'hémato de l'HCA
ENSO, Alger 13 Avril 2017

- Congrès National Hématologie 2017
Hôtel Mariot, Constantine
26-28 Oct 2017

ONCOLOGIE

- 7 eme Congrès de la SAOM
El Oued : 11-12 Avril 2017

- Panarab Cancer
Hôtel Sheraton, Alger : 20-21-22 Avril 2017

- Cours Intensifs de Cancérologie (CIC): Cancers de la vésicule et des voies biliaires : Hôtel Sofitel (Alger) 11 Mars 2017

- Congrès National d'Oncologie Médicale (CNOM): Dépistage et Prévention des Cancers : Hôtel Les Gazelles d'Or : El Oued
12 Avril 2017.

- Post - Chicago:
Alger: Hotel Mercure15 Juin 2017

- Cancers du sein RH+ : Hotel Four Points By Sheraton: Oran 04 Septembre 2017

- Université d'été: Tunis
28-30 Septembre 2017

- XIII JICC: Innovations thérapeutiques en cancérologie : Hôtel Marriott, Constantine
5-6-7 Octobre 2017

- Post-ESMO: Constantine 7 Octobre 2017

- Post SABCS: Hôtel Mercure Alger
16 Décembre 2017

SAOM : Société Algérienne
d'Oncologie Médicale
Siégé : CPMC Alger
Email : oncologie_dicc_dz@yahoo.fr
Web : www.saomdz.org