



DOSSIER DE PRESSE

EUROCANER 2008

24, 25 et 26 juin 2008

Palais des Congrès, Paris

Contact Presse : Frédérique Impennati – Delphine Geas
Ruder Finn
Tel : 01 56 81 15 00 / 06 81 00 55 86
E-mail : fimpennati@ruderfinn.fr
dgeas@ruderfinn.fr

SOMMAIRE

- **Le cancer aujourd'hui**
Professeur Michel BOIRON
Président Fondateur d'Eurocancer,
Hôpital Saint-Louis, Paris
- **Les petits ARN : fonction et régulation**
Docteur Annick HAREL-BELLAN
Institut André Lwoff, Villejuif
- **Myélome : une révolution thérapeutique**
Professeur Jean-Luc HAROUSSEAU
Hôtel Dieu, CHRU de Nantes
- **Chirurgie oncologique : la perfusion d'organes isolés**
Professeur Serge EVRARD
Institut Bergonié, Bordeaux
- **Cancers basaloïdes du sein : de la dissection moléculaire à la stratégie thérapeutique**
Docteur Marc ESPIÉ
Hôpital Saint-Louis, Paris
- **Cancers du sein : de nouvelles possibilités thérapeutiques après rechute**
Professeur Xavier PIVOT
Hôpital Jean Minjoz, CHU de Besançon
- **Cancers bronchiques : la précision du bilan dicte les traitements !**
Professeur Jean TREDANIEL
Hôpital Saint-Louis, Paris
- **L'individualisation thérapeutique en oncologie**
Professeur Jacques ROBERT
Institut Bergonié, Bordeaux

- **Cancers cutanés, de nouvelles vedettes ?**
 Professeur Philippe SAIAG
 Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
- **Evolution des métiers et leur exercice**
 Professeur Roland BUGAT
 Institut Claudius Regaud, Toulouse
- **Evaluation de la réponse tumorale par imagerie fonctionnelle**
 Professeur Charles-André CUENOD
 Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
 Docteur L. FOURNIER
 Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
- **A propos de la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie**
 Docteur Dominique JAULMES
 Hôpital Saint-Antoine, Paris
 Docteur Christine ESSNER
 Hôpital Pasteur, Colmar
 Docteur Joël CECCALDI
 Centre Hospitalier Robert Boulin, Libourne
- **Transplantation et Cancers**
 Docteur Teresa ANTONINI
 AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépatobiliaire, Villejuif
 Professeur Didier SAMUEL
 Université Paris-Sud, UMR-S 785, Inserm, Unité 785, Villejuif
- **Le principe du dépistage du cancer de la prostate reste un sujet débattu**
 Docteur Jean-Louis DAVIN
 Clinique Rhône-Durance, Avignon
- **Dépistage et diagnostic des cancers de vessie**
 Professeur Christian PFISTER
 Hôpital Charles Nicolle, CHU, Rouen

Le Cancer aujourd'hui

Professeur Michel Boiron

Président Fondateur d'Eurocancer,

Hôpital Saint-Louis, Paris

I – Introduction

- A l'aube du 3^e millénaire, le cancer continue de nous poser un formidable défi :
 - Défi scientifique d'abord. Nous ne savons toujours pas comment une cellule normale devient cancéreuse.
 - Défi médical ensuite, avec en France près de 300 000 nouveaux cas de cancer par an et près de 130 000 décès. Seule consolation, les survies et les guérisons ont dépassé récemment la barre des 50 % pour s'établir au-dessus de 60 % et, en 2007, il y avait dans notre pays 2 millions de patients guéris, ceux que l'on appelle les héros ordinaires.
- Depuis plus de 50 ans, ce double défi a suscité dans la communauté scientifique et médicale, une mobilisation sans précédent, soutenue par des déclarations au ton de guerrier : vaincre le cancer, lutte contre le cancer, ligue contre le cancer. Mais les mots ne suffisent pas et des interrogations se sont fait jour sur les progrès réels de la recherche sur le cancer et sur l'impact de ces progrès sur la prise en charge de la maladie cancéreuse.
- Dans cette optique il n'est pas sans intérêt de rappeler les avancées qui ont pu se faire dans la biologie des cancers au cours des trois dernières décennies, 1970-2000, et les innovations biomédicales issues de ces avancées.

II – Les grandes avancées actuelles de la Recherche

- a) Les microRNAs,
- b) L'angiogénèse tumorale,
- c) Le ciblage des voies métaboliques cellulaires et les mutations activatrices,
- d) La génomique,
- e) L'environnement.

a) Les microRNAs

– La découverte en 2001 des microRNAs, constitue une des plus grandes avancées de la biologie moderne, couronnée par le Prix Nobel de Andrew Fire et Craig Mello.

Des centaines de gènes codent pour ces petites molécules de 21 à 25 nucléotides, double brin, non codantes, qui apparaissent comme les régulateurs négatifs de l'expression des gènes. Les mécanismes par lesquels ils agissent sont similaires chez les plantes et les animaux. Rappelons que leur première identification a été faite dans le règne végétal, ce qui implique qu'ils interviennent dès les processus cellulaires fondamentaux.

Sans entrer dans le détail, je rappelle brièvement que le duplex microRNA est exporté du noyau vers le cytoplasme, où un de ses brins est incorporé dans le complexe RISC apte à cibler un RNA messager codant qu'il inhibe en bloquant sa translation en protéine, mais qu'il peut également détruire par RNA interférence.

– Le cancer étant essentiellement une maladie des gènes, on pouvait s'attendre à ce que les microRNAs jouent un rôle important dans l'oncogenèse, favorisant par exemple la disparition des cellules souches plutôt que leur différenciation, ou au contraire activant la différenciation terminale plutôt que la division.

De fait, les recherches sont actuellement en croissance exponentielle dans trois domaines principaux d'activité.

1. MicroRNAs et cancers

D'une façon générale l'expression des microRNAs apparaît plus basse dans les cancers, pouvant expliquer la déviation du développement normal de la cellule et singulièrement, l'inhibition de l'apoptose. L'identification de microRNAs, régulant l'expression de tel ou tel oncogène, par exemple l'oncogène RAS, ou de tel ou tel antioncogène se poursuit activement.

Tout récemment, Robert Weinberg et son équipe ont identifié MiR-106 en surexpression dans 50 % des cancers mammaires métastatiques, ce qui pourrait constituer une voie extrêmement prometteuse dans le contrôle thérapeutique des métastases.

2. Classification moléculaire des tumeurs

Jusqu'à présent, cette classification reposait sur le profil d'expression des 16 000 RNAs messagers permettant en particulier d'identifier des entités pronostiques dans tel ou tel type de tumeur.

Actuellement, la classification moléculaire des tumeurs et le taux d'expression des microRNAs apparaissent d'ores et déjà bien plus performants que l'expression des RNAs messagers.

3. Thérapeutique

Les voies thérapeutiques ouvertes par les microRNAs sont immenses et débordent d'ailleurs largement le cancer : DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), hypercholestérolémie, Huntington.

Dans le domaine du cancer, citons les anti Fas dans la régulation de l'apoptose, les anti VEGF, les anti RAS et le métabolisme de la p53, les antirécepteurs de tyrosine kinase, notamment dans le glioblastome, etc.

L'insertion de microRNAs dans des nanoparticules lysosomiales introduites par voie intraveineuse pourrait bloquer jusqu'à 80 % des gènes ciblés.

b) Angiogenèse tumorale

- L'histoire de l'angiogenèse tumorale est très instructive :
 - Première observation, qui remonte à des décennies en arrière : une tumeur dont le volume dépasse 1 ou 2 mm³ ne peut continuer à se développer sans oxygène, donc sans vascularisation. Elle se nécrose.
 - Deuxième étape, dominée à partir de 1971 par les recherches et la ténacité incroyable d'un chercheur américain, Judah Folkman, visant à identifier les facteurs responsables de la néovascularisation des tumeurs. Ses travaux sont d'abord controversés, mais introduisent
 - La troisième étape avec la découverte du principal facteur de croissance des néovaissaux, le VEGF, puis le blocage des récepteurs à ce facteur, réalisant une des plus grandes découvertes de l'oncologie thérapeutique actuelle.

- Sans entrer dans le détail, je rappelle que la néoangiogenèse tumorale utilise deux voies principales :
 - Une voie mettant en jeu le facteur de croissance nommé PDGFF et son récepteur. Ce récepteur est exprimé sur les péricytes, des cellules qui forment une sorte d'enveloppe sur les parois vasculaires. L'écartement et le bourgeonnement des péricytes est la toute première étape de la néovascularisation, qui précède la prolifération des cellules endothéliales.

- Celle-ci constitue la deuxième voie, où intervient le VEGF et ses récepteurs 1, 2, 3 à activité tyrosine kinase, aboutissant à la multiplication des cellules endothéliales et à la synthèse de nouveaux vaisseaux au sein de la tumeur.

Le contrôle de la néoangiogénèse tumorale par blocage des récepteurs du VEGF par anticorps monoclonal, bevacizumab (Avastin) est à l'heure actuelle un must de la thérapeutique de nombreux cancers.

Le contrôle à la fois du VEGF et du PDGF par certains anticorps dits multicibles (Sunitinib, Sorafenib) est encore plus efficace et pourrait être utilisé seul sans chimiothérapie associée.

c) Ciblage des voies métaboliques cellulaires et mutations activatrices

- La caractérisation des circuits cellulaires permettant la transduction des signaux extracellulaires vers le noyau, afin de permettre à la cellule de se multiplier et/ou de se différencier est une des grandes conquêtes de la biologie moderne, indiscutablement favorisée par la recherche sur le cancer.

Les trois facteurs principaux de cette transduction sont les facteurs de croissance et de différenciation d'une part, les récepteurs à la surface cellulaire d'autre part, la cascade des kinases intracellulaires (environ 500), souvent des tyrosines kinases qui catalysent la phosphorylation d'autres protéines et fournissent l'énergie nécessaire au processus de transduction.

- Ce qui singularise les cellules cancéreuses, c'est l'existence de mutations dites activatrices. Elles conduisent à la synthèse de protéines modifiées ou surexprimées. Elles répondent à trois mécanismes principaux :

1) Translocation de gènes d'intérêt dans un autre gène pour produire un transit chimère qui code pour une protéine hybride. C'est ce qui se passe par exemple dans la leucémie myéloïde chronique où la translocation 9-22 entraîne la formation d'un nouveau gène né de la fusion du gène Abl avec le gène Bcr donnant une protéine anormale, à forte activité tyrosine kinase que l'on peut bloquer grâce à l'Imatinib, traitement phare actuel de la maladie.

2) Une amplification du gène d'intérêt, par exemple du gène du récepteur à activité tyrosine kinase HER₂, présent dans 25 % environ des cancers du sein. Le trastuzumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur HER₂ est utilisé actuellement pour traiter ces cancers particuliers avec de très bons résultats.

3) Des mutations ponctuelles, soit une mutation proprement dite, soit une modification locale de séquences résultant de l'usage d'un autre cadre de lecture, soit un épissage particulier, soit enfin une délétion dans une zone critique de la protéine d'intérêt.

Des mutations ponctuelles activatrices ont été mises en évidence dans une forme rare de cancer gastrique, les tumeurs gastro-intestinales (Gist) de pronostic très sombre mais transformé par l'Imatinib.

Cette molécule inhibe en effet le site catalytique des deux récepteurs impliqués (c-kit) apparentés sur le plan structural à la kinase Abelson.

Des mutations activatrices ponctuelles au niveau du récepteur FLT3 dans les leucémies aiguës myéloblastiques pourraient également bénéficier d'une thérapeutique.

Par ailleurs, le récepteur FGFR3 est muté dans 75 % des tumeurs superficielles papillaires de la vessie, des mutations sur la sérine-threonine kinase B-raf ont été décrites dans le mélanome.

Enfin des travaux très importants ont été réalisés sur le récepteur du facteur de croissance épithélial EGF. Il est souvent surexprimé dans les tumeurs, notamment digestives et pulmonaires, conduisant à l'utilisation des anticorps monoclonaux antiEGF.

Mais on a découvert également des mutations activatrices dans le domaine cytoplasmique de ce facteur, les patients atteints de cancer du poumon qui présentent quelquefois ces mutations (par exemple femmes non fumeuses, ou certaines populations du Sud-Est asiatique) répondent beaucoup mieux aux Gefitinib ou Erlotinib que les patients qui ne les présentent pas.

Autre domaine, celui de l'angiogénèse où des mutations activatrices ont été décrites dans le cancer du rein et les hépatocarcinomes justifiant ainsi une thérapeutique antiangiogénique.

On le voit, la notion de mutation activatrice a deux conséquences essentielles :

- 1) Elle justifie l'usage d'agents bloquants, dite thérapie ciblée, par blocage des récepteurs extracellulaires (type Herceptine ou Erbitux), soit blocage intracellulaire de la kinase par agents monospécifiques type Gefitinib ou Erlotinib ou agents multicibles type Imatinib, Soranefib, Sunatinib.
- 2) La mutation n'existant que chez certains patients, sa recherche permet de sélectionner les groupes thérapeutiques et d'utiliser à bon escient des agents bloquants extrêmement dispendieux sur le plan financier.

d) Génomique

– Année 2000, la carte du génome humain est faite. Année 2005, Harold Varmus, Prix Nobel, lance le « Human Cancer Genome Project » : 12 milliards de dollars prévus, 3 fois la note du séquençage du génome humain. Le but est d'obtenir une description complète

des altérations génomiques qui expliquent et accompagnent la cancérisation, avec des bénéfices attendus sur le diagnostic moléculaire des cancers et la thérapeutique.

– Dès l'annonce du plan, les critiques pleuvent. La moindre n'est pas que un cancer composé de nombreuses cellules qui ont perdu leur pouvoir oncogène et qui sont détruites par la chimiothérapie et d'un très petit nombre de cellules souches qui sont responsables du pouvoir oncogène et du pouvoir métastatique, celles qu'on appelle les killers cells, et donc l'analyse moléculaire « in globo » des cancers, n'a aucun sens.

Il en fallait plus pour arrêter la science américaine et les premiers résultats du plan viennent de sortir. Bert Vogelstein et son équipe ont séquencé, dans des échantillons de cancer du sein et de cancer du colon, tous les gènes, en codant des protéines dans le génome humain, soit plus de 18 000 gènes. Or l'on sait qu'il faut environ 90 mutations pour passer d'une cellule normale à une cellule cancéreuse et donc, comme on pouvait le prévoir, les résultats sont d'une extrême complexité : il y a les « drivers genes » et les « passengers genes », les gènes fréquemment mutés et ceux qui sont rarement mutés. Fait aggravant, les gènes candidats sont sans chevauchement entre les différents types de cancers et même entre les tumeurs individuelles d'un même type de cancer. Et la conclusion provisoire est que les données du séquençage ne peuvent établir l'implication d'un gène spécifique à l'origine de la cancérogénèse. Fort heureusement, les altérations génomiques semblent se concrétiser dans un nombre beaucoup plus restreint de voies métaboliques et l'on revient donc à la biologie cellulaire et à l'analyse des voies métaboliques.

– En attendant mieux, l'on doit à la génomique les bases de la classification moléculaire actuelle des cancers, avec des données importantes pour le pronostic et le choix des méthodes thérapeutiques.

– Enfin, l'on se penche beaucoup à l'heure actuelle sur les anomalies du méthylome, une approche épigénétique. L'hyperméthylation du DNA est associée à une répression transcriptionnelle, alors que l'hypométhylation entraîne un potentiel accru d'activité génique ou une instabilité chromosomique.

e) L'environnement

– Biologie moléculaire et biologie cellulaire ne sont pas les seuls facteurs de progrès. Les études de l'environnement, au sens large, prennent de plus en plus d'importance.

- a) Elles concernent d'abord les modes de vie. Bien que les faits soient très anciennement connus, notamment à partir des populations migrantes, qui aurait pensé il y a 15 ans que l'on pourrait chiffrer de façon précise le rôle des modalités de vie à partir de grandes études statistiques de population ? Pourtant les faits sont là, en particulier apportés par l'étude européenne EPIC portant sur des centaines de milliers de cas. Ces résultats sont surprenants puisque environ 40 % des cancers

du sein et du colon en particulier pourraient être prévenus, d'une part par une alimentation équilibrée, d'autre part par un exercice physique régulier.

- b) Le rôle des cancérigènes externes de l'environnement suscitent également beaucoup d'intérêt. Sans revenir sur les notions classiques concernant le tabac, l'amiante, la dioxine, les radiations, on se centre actuellement sur les toxiques environnementaux et notamment les pesticides. Une grande étude menée récemment par Martial Goldberg en Aquitaine montre que les pesticides sont indiscutablement responsables de tumeurs, en particulier de tumeurs cérébrales chez les agriculteurs et les vigneron qui manipulent ces substances de façon régulière. Ce qui pose problème, c'est l'extrapolation de ces données à la population générale et sur le pourcentage de cancers qui pourraient être réellement dus aux toxiques de l'environnement et qui ne semblent pas dépasser 1 % de la totalité des cancers, bien que des études très sérieuses aient conclu que la pollution par particules hydrocarbonées émises par les véhicules automobiles et les usines pourraient être responsables de 5 à 8 % des cancers du poumon.
- c) Rappelons enfin que les hormones si longtemps utilisées pour le traitement de la ménopause ne semblent pas, loin s'en faut, dénuées de risques, que les hépatomes dus au virus de l'hépatite B prévenue par la vaccination antihépatite, avec cette réserve importante que cette vaccination n'est pas dénuée de toxicité, notamment sur le système nerveux. Par contre, la vaccination antipapilloma virus, notamment contre les virus 16 et 18 responsables du cancer du col utérin pourrait aboutir à la quasi disparition de ces types de cancer, au moins dans les pays développés, à condition qu'elle soit pratiquée précocement, à partir de la puberté.

Pour conclure ces études de l'environnement il faut souligner que ce qui apparaît très important, c'est qu'elles visent avant tout à la prévention. Et mieux vaut prévenir le cancer que de tenter de le guérir.

III – Les retombées médicales de la recherche

L'année dernière, nous fêtons les 20 ans d'Eurocancer et ceci nous a amené à jeter un regard sur les progrès médicaux des vingt dernières années. Ces progrès sont patents, en 20 ans, plus d'avancées dans le contrôle médical des cancers que dans toutes les décennies précédentes.

Je prendrais seulement 4 exemples :

- a) **Le cancer du sein**, avec 40 000 nouveaux cas par an, qui constitue le défi majeur de la cancérologie actuelle.

Il y a 20 ans, 20 % seulement de petites tumeurs avant traitement, 40 % de guérison.

Actuellement 70 % de petites tumeurs dépistées par la mammographie-échographie systémiques,
90 % de guérison des petites tumeurs.

b) Le cancer du col utérin

Il y a 20 ans, un cancer difficile à traiter. Plus de 50 % de mortalité.
Actuellement, comme nous l'avons dit, la vaccination antipapilloma virus permettra à l'avenir de contrôler totalement la survenue de ce cancer.

c) La leucémie myéloïde chronique

Il y a 20 ans, 4 ans de survie moyenne.
Actuellement, une pilule de Glivec per os chaque jour, 90 % de survie à 5 ans.
A tel point que la maladie semble avoir disparu, ce qui n'est évidemment pas le cas, mais qui témoigne d'un contrôle extraordinairement précis de cette thérapeutique ciblée. Les quelques cas de résistance à l'Imanitib Glivec semblent pouvoir être traités par des analogues.

d) Le cancer du rein métastatique

Il y a seulement 5 ans, mortalité de 100 % dans les 18 mois.
Actuellement avec les thérapeutiques ciblées, survie prolongée dans plus de 40 % des cas.

Paris, le 12 juin 2008

Les petits ARN : fonction et régulation

Professeur Annick Harel-Bellan

Laboratoire Epigénétique et Cancer, FRE 2944 CNRS - Paris Sud, Institut André Lwoff, Villejuif

Pendant longtemps les ARN ont été essentiellement considérés comme des molécules transférant l'information génétique portée par l'ADN du noyau dans le cytoplasme : ARN non codants correspondant aux ARN ribosomiques, ARN de transfert œuvrant au déchiffrement et à la traduction de ARNm en protéine.

Tout un monde d'ARN non codants a été découvert à la fin des années 1990 ; il comprend deux nouvelles classes de petits ARN : les micro ARN et les ARN interférents qui remplissent de nombreuses fonctions en particulier celles du contrôle des grands ARN et de l'inhibition transcriptionnelle des gènes.

Les micros ARN s'associent à un complexe protéique en formant un nouveau complexe appelé RISC (RNA Induced Silencing Complexe).

C'est dans cette forme qu'il se porte sur sa cible : l'ARN messenger dont il va reconnaître la séquence et auquel il s'apparie.

En cas d'appariement parfait, le petit ARN va induire un clivage de l'ARN messenger, lorsque l'homologie de séquence est moins forte, il va inhiber la traduction de l'ARN messenger ;

Ces micros ARN constituent le système naturel sur lequel est basé l'ARN interférence artificielle, mécanisme qui permet, chez l'animal, d'inhiber sélectivement un gène.

- Plusieurs de ces micros ARN jouent un rôle essentiel dans le contrôle naturel de la prolifération et de la différenciation cellulaire ce qui ouvre de nouvelles perspectives dans le cancer qui est en premier lieu un dérèglement de ces systèmes de contrôle. On connaît déjà des petits ARN non codants qui sont déréglés dans le cancer.
- L'introduction artificielle d'un petit ARN dans la cellule (ARN interférence) permet d'inhiber sélectivement un gène.

Ces nouvelles données ont des applications en cancérologie avec la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques (inhibition des gènes impliqués dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire) et des applications thérapeutiques potentielles : inhibition des gènes oncogéniques (ciblage spécifique de la forme oncogénique du gène).

L'utilisation de ces petits ARN comme outils thérapeutiques soulève des grands espoirs mais de nombreux obstacles restent encore à surmonter : leur faire gagner les cellules cibles et leur faire franchir les membranes cellulaires, vérifier leur absence de toxicité, s'assurer de leur spécificité, estimer leur stabilité et les doses à administrer.

De nombreux travaux expérimentaux ont été réalisés chez l'animal. Chez l'homme, aucune approche thérapeutique n'a été tentée en cancérologie, en revanche trois essais cliniques ont été menés pour tester l'utilisation locale de petits ARN : deux essais dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (injection dans le corps vitré) et un essai dans les infections pulmonaires (administration par voie nasale).

Paris, le 12 juin 2008

Myélome : une révolution thérapeutique

Pr Jean-Luc Harousseau

Service d'Hématologie Clinique, C.H.R.U. - HOTEL-DIEU, Nantes

Alors que les traitements du myélome multiple n'avaient pas connu d'améliorations majeures pendant plusieurs décennies, l'introduction successive de trois nouvelles molécules –le thalidomide, le bortézomib et le lenalidomide- a transformé le pronostic et la prise en charge du myélome.

Introduite en 1960, l'association melphalan-prednisone administrée par voie orale est restée pendant près de 30 ans le traitement de première ligne de référence. Prescrit par cures toutes les 4 à 6 semaines sur une durée de 12 à 18 mois, ce traitement permettrait d'obtenir 40 à 50 % de rémissions partielles mais la durée de la rémission était relativement courte, la maladie rechutait inéluctablement et l'espérance de vie n'excédait pas trois ans.

Le premier progrès thérapeutique a été obtenu dans les années 1980 en utilisant par voie veineuse de très fortes doses de melphalan suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues.

L'étude publiée en 1996 par l'Intergroupe Francophone du Myélome a été la première à démontrer que l'intensification thérapeutique (melphalan à hautes doses et greffe de moelle) était supérieure à la chimiothérapie standard en termes de taux de réponse complète, de survie sans progression et de survie globale.

Chez les patients de moins de 65 ans, ce traitement est devenu le traitement standard permettant d'obtenir 20 % de rémissions complètes, un allongement de la durée moyenne des rémissions jusqu'à 30 mois et de la survie à 5 ans. Cependant la grande majorité des patients rechutaient en moyenne dans les trois ans.

La révolution thérapeutique tient à l'introduction successive de trois molécules : la thalidomide, le bortézomib (Velcade®) et le lenalidomide (Revlimid®).

La thalidomide, abandonnée depuis longtemps en raison de ses propriétés tératogènes, a retrouvé une indication dans le traitement du myélome. Ses mécanismes d'action sont multiples, ils combinent des effets immunomodulateurs, anti-angiogéniques et de modulation de nombreuses cytokines. L'efficacité de la thalidomide (à des posologies variant de 200 à 800 mg/j) chez les patients en rechute après traitements multiples a été démontrée par Barlogie et son groupe à Little Rock (Etats-Unis) dans une étude publiée en 1999. Cette efficacité a été confirmée par d'autres équipes, le taux de réponse global était de l'ordre de 30 %.

La thalidomide est utilisé aujourd'hui en association à la dexaméthasone ou à la chimiothérapie à la posologie de 100 à 200 mg, ce qui réduit les effets secondaires directement liés à la dose (constipation, fatigue, somnolence, neuropathies périphériques).

Toutefois, ces associations induisent un risque de thrombose veineuse profonde qui peut nécessiter un traitement préventif en début de traitement.

Chez les sujets âgés plusieurs études randomisées ont montré que l'association Melphalan-prednisone et thalidomide est supérieure au traitement de première ligne standard Melphalan-prednisone unique. De plus, les résultats sont comparables à ceux obtenus chez les sujets jeunes qui ont bénéficié d'un traitement intensif avec autogreffe de moelle. La thalidomide permet aussi d'allonger la durée de rémission après autogreffe. Le bortézomib (Velcade®), premier inhibiteur sélectif du protéasome est indiqué dans le traitement des myélomes en rechute chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont fait l'objet d'une greffe de cellules souches ou chez lesquels cette greffe ne peut être envisagée.

Cette indication repose notamment sur les résultats de l'étude APEX, étude de phase III, multicentrique, randomisée menée chez 669 patients atteints de myélome multiple qui avaient reçu de un à trois traitements antérieurs.

Les résultats, publiés en juin 2005 dans le New England Journal of Medicine, montrent que Velcade® est supérieur au plan de la survie, du délai de progression de la maladie et des taux de réponse, à un traitement standard par hautes doses de dexaméthasone.

Le Bortezomib est souvent associé à la Dexaméthasone pour une meilleure efficacité. Une grande étude randomisée a montré la supériorité de l'association bortezomib-adriamycine sur le bortezomib seul en terme de durée de survie sans progression sans majoration de la toxicité du bortezomib (toxicité digestive, la fatigue, thrombopénie, neuropathie périphérique). Bortezomib est actuellement évalué en première ligne soit chez le sujet jeune dans le contexte de l'autogreffe soit chez le sujet âgé en association à Melphalan-Prednisone.

Le Lénalidomide (Revlimid®) est une molécule dont la structure est proche de celle de la thalidomide. Il a été étudié, en association avec la dexaméthasone, chez les patients lourdement prétraités ayant un myélome réfractaire ou ayant rechuté.

Deux essais l'un nord américain, l'autre européen ont confirmé la supériorité de l'association sur la dexaméthasone seule, en terme de taux de réponse et de temps moyen jusqu'à la progression.

Revlimid® est indiqué, en association avec la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. Sa toxicité hématologique (neutropénie et thrombopénie) est peu sévère, elle impose néanmoins une surveillance de la NFS tous les 15 jours. Il n'y a pas de risque de neuropathie périphérique avec le Revlimid. L'association Lenalidomide/Dexaméthasone est actuellement testée en première ligne.

L'introduction de ces trois molécules a déjà amélioré le pronostic global du myélome en donnant de nouvelles possibilités thérapeutiques en cas de rechute. Elles sont actuellement en cours d'évaluation en première ligne. De nouvelles études devraient permettre de définir la meilleure séquence de combinaisons susceptible d'améliorer encore le taux de réponse complète et l'espérance de vie des patients.

Paris, le 12 juin 2008

Chirurgie oncologique : la perfusion d'organes isolés

Professeur Serge Evrard

Institut Bergonié, Groupe des Tumeurs Digestives

Bordeaux

Les perfusions d'organes isolés ont été développées par Creech dans les années 1960. Ces techniques sont issues des progrès technologiques qui venaient d'être accomplis à l'époque en chirurgie cardiaque.

L'isolation d'un segment anatomique (membre ou viscère) par une circulation extracorporelle, suivie d'un « lavage » avant le rétablissement du circuit vasculaire normal, permet de réaliser des chimiothérapies à des doses très supérieures à ce qui est possible en systémique, voire d'injecter une molécule comme le TNF alpha (Tumor Necrosis Factor) qui est létal par voie systémique.

Cette procédure se distingue de la chimiothérapie intra-artérielle « classique » qui permet un effet de concentration, mais n'autorise pas l'utilisation de doses supérieures à la dose maximale tolérable.

En effet, malgré un effet de premier passage, la majorité de la chimiothérapie repasse dans la circulation générale, exposant aux toxicités systémiques.

Les techniques de perfusions isolées se sont énormément perfectionnées, avec notamment la simplification des circuits, l'hyperthermie et le contrôle isotopique des fuites de médicaments du segment perfusé vers la circulation générale.

Ces améliorations techniques ont permis d'utiliser dans des conditions strictes de sécurité le TNF alpha ce qui a amélioré les résultats déjà obtenus notamment dans les sarcomes localement isolés et elles vont permettre la vectorisation de nouvelles molécules au niveau d'organes isolés (foie, rein, poumons, pelvis).

Traitement des sarcomes

Les sarcomes des membres localement évolués ou en situation de récurrence peuvent encore justifier l'amputation ou la chirurgie fonctionnellement mutilante. Jusqu'en 1990 différents antimitotiques ont été évalués par isolation/perfusion afin d'éviter ces mutilations, puis stoppés en raison de taux de réponses objectives inférieures à 10 %.

C'est l'avènement du TNF alpha qui a réactualisé la technique d'organe perfusé dans les sarcomes des membres. Cette technique permet d'administrer un traitement néoadjuvant destiné à permettre ou faciliter une chirurgie secondaire conservatrice.

Le membre est isolé par une circulation extra corporelle. Un garrot gonflé à 40 mmHg est placé à la racine du membre avant que la circulation extra-corporelle ne soit mise en route. Le garrot permet de séparer la circulation du membre et la circulation générale. Le

membre est alors perfusé avec le TNF alpha en vérifiant en temps réel qu'il n'y a pas de fuites du membre perfusé vers la circulation générale.

A la fin du traitement, le membre est lavé et le garrot dégonflé.

Cette technique qui, aujourd'hui, se pratique dans quelques centres en France et en Europe, permet grâce à la réduction tumorale obtenue, d'éviter une amputation.

Les mélanomes non résecables ou les métastases en transit multiples sont de bonnes indications de la perfusion de membre isolé. Le meilleur agent thérapeutique utilisé en monothérapie est le melphalan, dont les taux de réponse objective sont de l'ordre de 80 % avec de 45 à 65 % de réponse complète.

La perfusion d'organe isolé s'applique à d'autres organes et notamment au foie. Les chirurgiens transplantateurs connaissent bien les techniques d'exclusion du foie par des shunts veino-veineux. Le melphalan a été utilisé à hautes doses pour traiter des métastases hépatiques non résecables chirurgicalement, aujourd'hui cette technique est 'revisitée' avec l'arrivée de nouvelles molécules anticancéreuses.

Les techniques d'exclusion ont évolué notamment pour l'administration de molécules non létales par voie systémique. La technique du Stop-flow est une technique radiologique moins agressive, son principe est de positionner par voie fémorale un cathéter à double ballonnet dans la veine cave, les ballonnets sont gonflés en amont et en aval du foie créant ainsi une exclusion vasculaire endoluminale. La chimiothérapie est injectée dans le foie via un cathéter mis en place de façon percutanée. Cette technique permet d'obtenir des concentrations très supérieures à celles des concentrations systémiques mais occasionne des fuites à prendre en compte.

Les perfusions isolées permettent d'obtenir 50 % de réponses complètes dans les métastases en transit des mélanomes. Avec le TNF alpha, elles permettent d'éviter dans près de 80 % des cas des amputations dans les sarcomes des membres. Elles font partie de l'arsenal thérapeutique dans ces indications et peuvent s'appliquer aux métastases hépatiques non résecables et aux tumeurs du pelvis.

Paris, le 12 juin 2008

Cancers basaloïdes du sein : de la dissection moléculaire à la stratégie thérapeutique

Docteur Marc Espié

*Directeur du Centre des Maladies du Sein, Polyclinique Onco-Hématologique,
Hôpital Saint-Louis, Paris*

Les cancers basaloïdes sont des cancers peu différenciés qui se recoupent avec les cancers triples négatifs ; un sous-groupe de cancers qui par définition n'expriment ni les récepteurs des estrogènes et de la progestérone ni les récepteurs de ERBB2.

Ces cancers qui représentent environ 15 % de tous les types de cancers du sein sont plus volontiers de mauvais pronostic : ils surviennent le plus souvent chez des femmes jeunes et se caractérisent par des taux plus importants de rechute locale et de métastases ; essentiellement des métastases viscérales, en particulier cérébrales, mais moins de métastases osseuses.

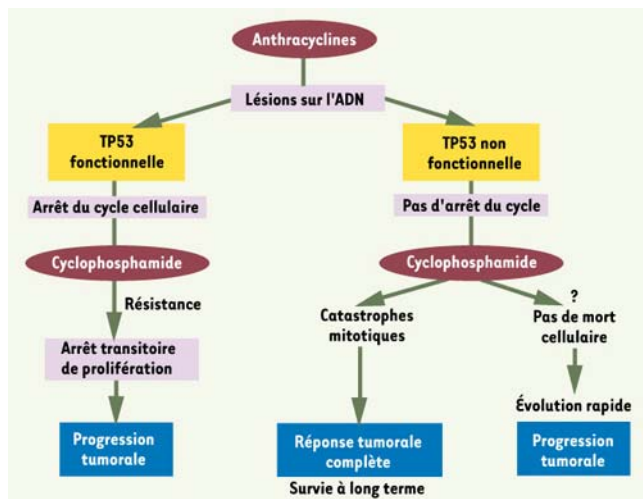
Ces cancers sont dits basaloïdes car ils sont censés provenir des cellules de la partie profonde du canal galactophore sur la partie externe de la membrane basale (cellules myoépithéliales). Ces cancers sont positifs en immunohistochimie pour des cytokératines (cytokératines 5/6 et 17) marqueurs du caractère basal (myoépithélial) de ces tumeurs. Ce sont des cellules qui prolifèrent rapidement et qui s'accompagnent de nécrose.

Les recherches moléculaires montrent que ces cancers forment un groupe (assez) homogène avec la même expression de gènes.

- Ils sont pratiquement similaires aux cancers observés en cas de mutation BRCA1, ce qui permet d'évoquer une dysfonction de BRCA1 associée à ces cancers triple négatifs.
- Ils sont souvent associés à une forte expression de la protéine P53 en liaison avec une mutation de P53.

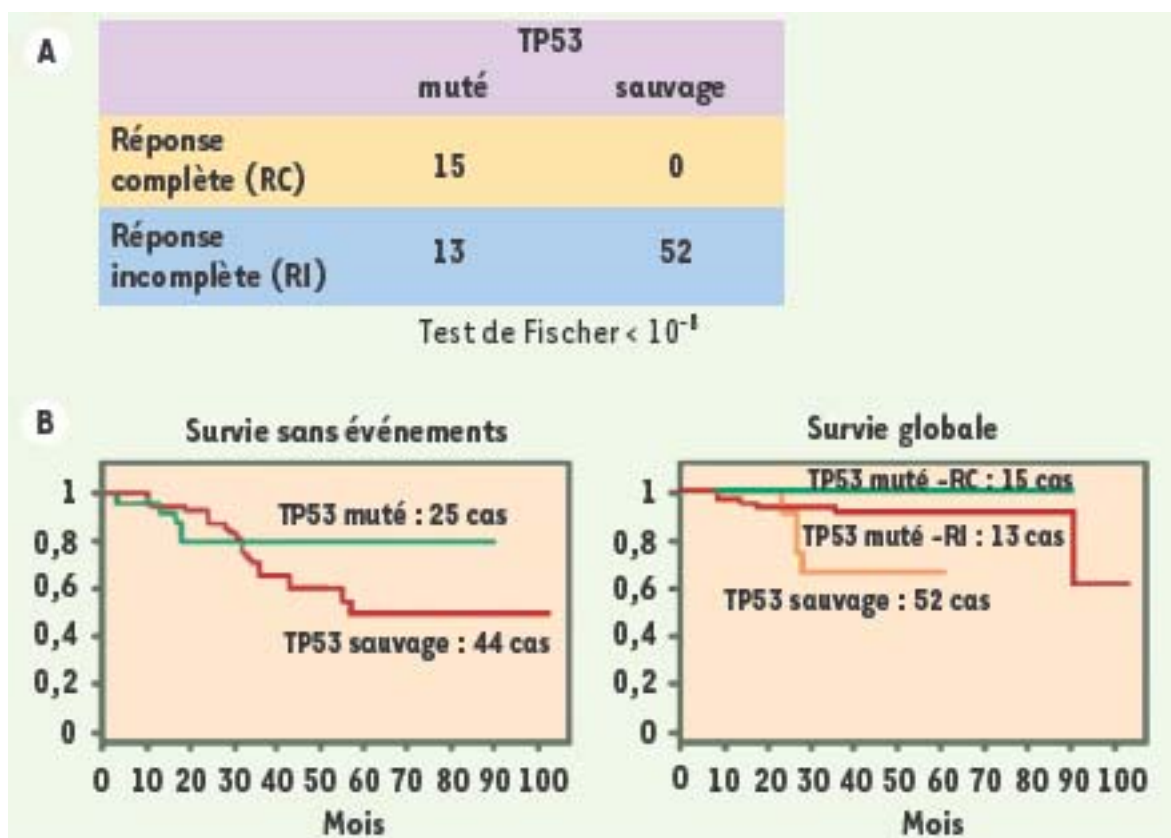
BRCA1 et P53 sont des gènes associés à la réparation de l'ADN et à l'apoptose. En cas de mutation, ces phénomènes de réparation ne peuvent plus s'exprimer, ce qui corrobore le très fort taux d'aberrations génétiques observé dans les cancers basaloïdes.

Les cancers basaloïdes ne peuvent donc être traités ni par l'hormonothérapie, ni par le trastuzumab (Herceptin®) ; ils relèvent de la chimiothérapie. « Bientôt, affirme Marc Espié, nous utiliserons de nouvelles thérapeutiques ciblant les voies de la prolifération ».



Les études en cours à l'hôpital Saint Louis (Paris), sur des modèles de traitements néoadjuvants (par chimiothérapie première), ont permis de mettre en évidence qu'en cas de mutation du gène P53 il était possible d'obtenir des réponses histologiques complètes en utilisant une chimiothérapie « dose-densifié » associant une anthracycline et un alkylant alors que les tumeurs non mutées répondaient moins bien à ce traitement. (voir tableaux).

« C'est donc par l'étude de ces facteurs génétiques tumoraux que nous pourrions adapter nos traitements au profil évolutif de chaque tumeur » conclut Marc Espié.



Paris, le 12 juin 2008

Cancer du sein : de nouvelles possibilités thérapeutiques après rechute

Professeur Xavier Pivot

Service d'oncologie médicale du C.H.U. Jean Minjoz, Besançon

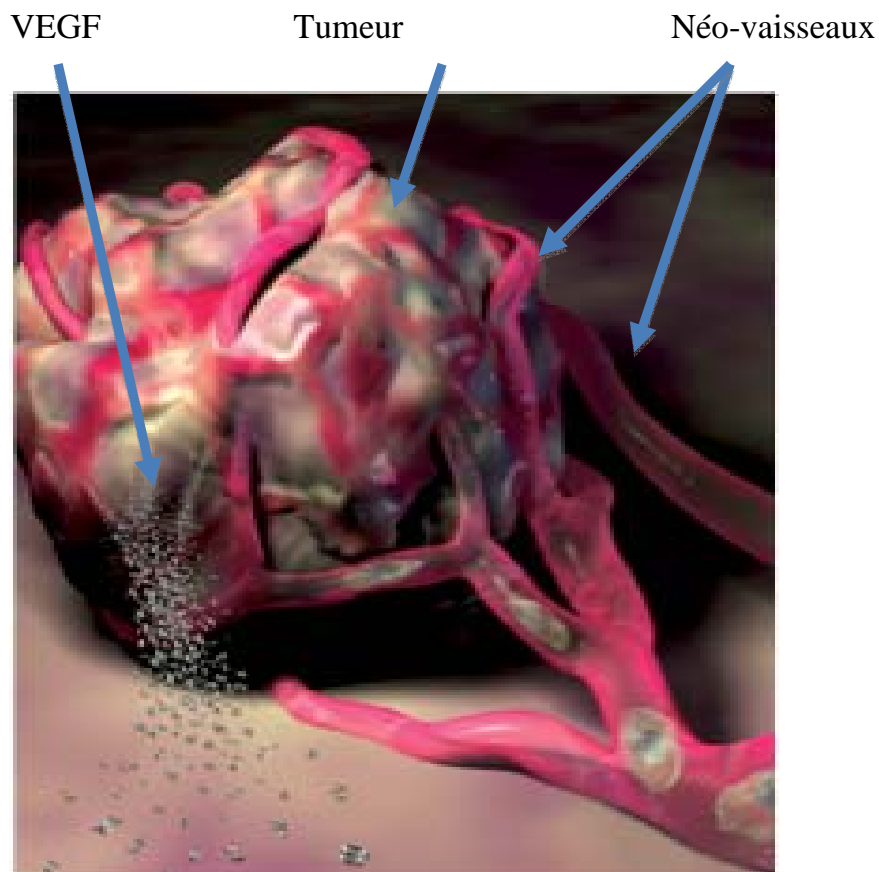
Le cancer du sein métastatique est reconnu comme étant une maladie incurable dont la prise en charge est palliative. Le but des traitements administrés est alors de contrôler la croissance tumorale pour réduire les symptômes en induisant le moins de toxicité possible, c'est-à-dire augmenter la survie en préservant une bonne qualité de vie. Le praticien doit choisir le traitement qui permettra d'obtenir le meilleur équilibre entre ces différents objectifs. Toutefois, cette notion est à nuancer en fonction de la patiente, de sa maladie et de la ligne de traitement concernée. Si avec la succession des lignes, la préservation de la qualité de vie devient essentielle, l'efficacité du traitement doit être un objectif prioritaire en première ligne. En effet, Greenberg a montré dans les années 1990 que parmi les patientes en réponse complète après la première ligne, 11 % sont vivantes plus de 10 ans après le diagnostic de métastases. Un deuxième groupe de patientes, dont le site métastatique unique est accessible à une exérèse chirurgicale après un traitement systémique, pourrait également représenter une proportion non négligeable de survivantes à long terme. En 2002, Hortobagyi s'interrogeait : « Can we cure limited metastatic breast cancer? ». Aujourd'hui avec les nombreux progrès thérapeutiques la maladie métastatique devient une pathologie chronique et une proportion importante de patientes ne décèdera plus de cette pathologie classée encore récemment comme incurable.

Ces dernières années, la compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans le développement des tumeurs ont permis le développement de nouvelles thérapeutiques associées à des bénéfices en terme d'efficacité majeure. Ces nouvelles cibles ont concerné principalement la transduction des signaux cellulaires et l'angiogénèse. Certaines de ces molécules agissant sur des nouvelles cibles thérapeutiques sont déjà utilisées en clinique, d'autres sont en évaluation.

Les anti-angiogéniques

De nombreux travaux confirment le rôle primordial de l'angiogénèse dans le développement des cancers. Ainsi il est clair que la densité des micro-vaisseaux est plus élevée dans les carcinomes agressifs et elle est associée à une augmentation de l'expression du VEGF. Ce VEGF apparaît être le messager entre les cellules tumorales et les cellules vasculaires. Son expression et sa sécrétion débute le développement de la néo-angiogénèse dans les cancers du sein. Ces observations suggèrent que l'inhibition du VEGF pourrait être un rationnel pour l'approche thérapeutique du cancer du sein.

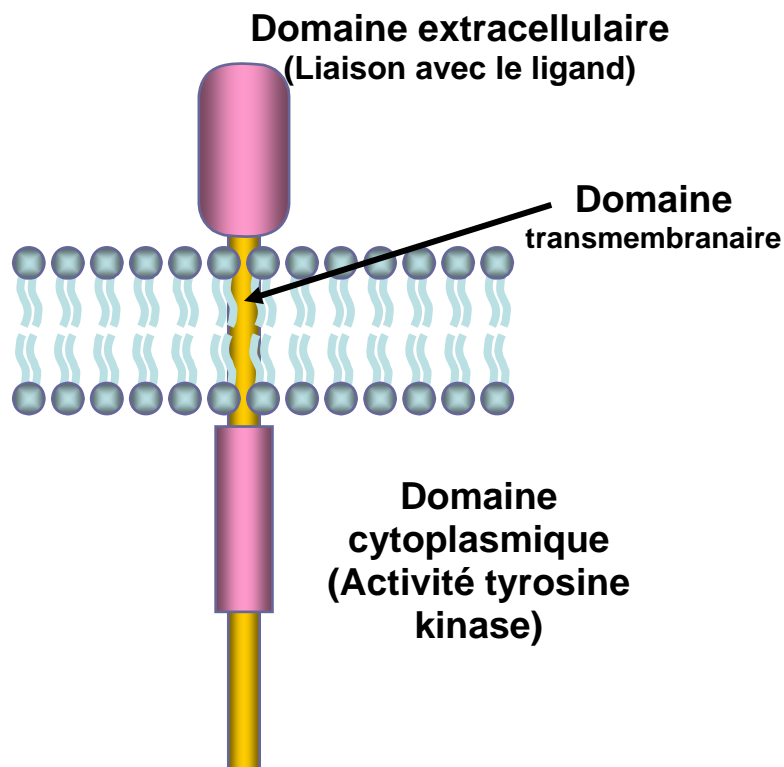
Il existe trois stratégies qui peuvent être potentiellement utilisées pour bloquer la signalisation. Bloquer l'activité au niveau des récepteurs VEGFR sur les cellules vasculaires, bloquer la sécrétion tumorale de VEGF ou bloquer le VEGF directement. Dans le cancer du sein, l'utilisation de petites molécules se liant au domaine kinase du VEGFR pouvant inhiber l'activation de la voie de signalisation en amont. La deuxième stratégie disponible vise à cibler le VEGF directement avec un anticorps ou une molécule pièges (VEGF-trap). Aujourd'hui c'est l'anticorps anti VEGF bevacizumab (Avastin), qui a donné les premiers résultats prouvant le bénéfice de ces thérapeutiques. Le bevacizumab a montré un bénéfice significatif en association avec le paclitaxel (taxol) en première ligne de traitement de la phase métastatique qui a motivé son enregistrement en Europe. Récemment début juin, l'association avec le docetaxel (taxotere) a également montré un bénéfice significatif qui justifie son utilisation en routine.



Inhibitions des signaux cellulaires

Il existe de nombreux récepteurs à la surface des cellules tumorales qui permettent à la cellule de recevoir des stimuli qui guident cette dernière dans son développement. Les récepteurs ont un rôle important au niveau de la croissance normale et le développement. Ils sont associés à des processus divers comme la division cellulaire, la survie, l'angiogénèse, la motilité et l'adhésion. Une altération du signal au niveau de ces récepteurs peut ainsi déstabiliser ces processus et contribuer au contrôle de la maladie.

Chaque récepteur comporte : Un domaine extracellulaire, site de fixation du ligand, Un domaine intracellulaire, site d'ancrage dans la membrane cytoplasmique, Un domaine intracellulaire riche en résidu tyrosine, possédant une activité tyrosine kinase. Des molécules ciblant les 3 domaines existent. La plus célèbre est certainement le trastuzumab (herceptine) qui est un anticorps qui vient se fixer sur un récepteur HER2 sans l'activer obtenant ainsi une inhibition de cette cible. Les résultats à la phase métastatique sont spectaculaires et ce traitement est la pierre angulaire du traitement des tumeurs qui expriment ce récepteur.



Le lapatinib est une petite molécule inhibant de façon réversible l'activité tyrosine kinase à la fois des récepteurs HER1 et 2. Il agit à l'intérieur de la cellule et peut donc agir sur la signalisation à partir des récepteurs ayant perdu ou muté leur domaine extracellulaire. De plus, en agissant sur 2 récepteurs, ce multiple-kinase inhibiteur serait potentiellement

plus efficace qu'une molécule agissant au niveau d'un seul récepteur. Récemment, une étude de phase III a évalué l'administration de capecitabine avec ou sans lapatinib dans le traitement de patientes avec un cancer du sein localement avancé et sur exprimant HER-2 et après échec au trastuzumab. Le bénéfice démontré a justifié cette année un enregistrement en Europe de cette molécule.

Une troisième série de molécules cible les deuxième, troisième et au delà... messenger après l'activation du récepteur transmembranaire avec pour objectif de contrôler la cellule et ainsi de bloquer l'évolution du cancer. Ces molécules comme les inhibiteurs de mTOR, de farnesyl transférase ... sont en cours de développement.

Développement dans des populations définies

La connaissance biologique des tumeurs nous offre des nouvelles thérapeutiques pour nos patients et contribue directement à l'identification de sous groupes de tumeurs qui bénéficieront de traitements spécifiques. Jusqu'à récemment la plupart des essais qui démontraient l'efficacité d'un traitement étaient conduits dans des populations vastes qui incluaient sans distinction tous les patients présentant un cancer du même type avec un stade d'évolution similaire. Cette époque est probablement définitivement révolue. Le développement des thérapeutiques ciblées nous a obligé à segmenter en sous-groupes les populations présentant un même cancer à un stade identique. Ces groupes sont identifiés en fonction de paramètres biologiques qui prédisent l'activité de ces nouvelles thérapeutiques : expression d'HER2 pour le trastuzumab ou le lapatinib, mutation de Kras pour le pamtumumab, mutation de c-kit pour l'imatinib... Les résultats de ces thérapeutiques sont aujourd'hui parfaitement établis et le raisonnement thérapeutique est basé sur ces facteurs prédictifs. Néanmoins, la réalisation d'essais thérapeutiques dans des populations enrichies identifiées par rapport à des facteurs biologiques est un mouvement qui a été l'objet de nombreux freins et de réticences. Parfois induit par la difficulté d'identifier la cible qui expliquerait l'activité d'une molécule. Mais lié à la réticence de voir une réduction en général importante des patients ciblés par ces thérapeutiques, avec de ce fait une limitation du marché où pourrait se développer l'administration de la molécule. Souvent le développement des molécules est étendu à la population cible la plus importante possible avec l'espoir d'observer un bénéfice dans le groupe de patients le plus vaste possible. Cette stratégie a également pour effet de limiter le risque d'une mauvaise identification de la cible prédictive qui entrainerait une mauvaise évaluation du bénéfice réel de la molécule en développement. Ainsi le lapatinib a-t-il été développé chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique indépendamment du status HER2 avec comme idée que son activité inhibitrice de la tyrosine kinase HER1 pourrait permettre une efficacité dans un groupe très vaste. Au total, le futur développement des thérapeutiques ciblées nous imposera de segmenter différemment les pathologies en fonction des facteurs cibles prédictifs de l'activité de ces molécules. Mais ces stratégies réclament d'accepter de réduire un marché potentiel pour le développeur et d'acquiescer une parfaite identification de la population cible.

Paris, le 12 juin 2008

Cancers bronchiques : la précision du bilan dicte les traitements !

Professeur Jean Trédaniel
Hôpital Saint-Louis, Paris

Le cancer bronchique reste le cancer le plus souvent diagnostiqué à la surface du globe et c'est surtout la localisation tumorale responsable de la mortalité la plus élevée, y compris en France où, pour la première année le rapport de l'INVS fait état d'une incidence qui continue à augmenter, supérieure à 30 000 cas en 2005 alors que la mortalité reste globalement stable autour de 26 000 décès annuels. C'est donc bien qu'après une phase prolongée de nihilisme thérapeutique, nous assistons à une amélioration du pronostic des malades. Ceci est très certainement secondaire, au moins en partie, à une meilleure définition des indications thérapeutiques. Or, les indications sont fonction du stade de la maladie et donc de son bilan d'extension. Ainsi, dans le cas du cancer non à petites cellules (qui représente 85 % des cancers bronchiques), 3 situations doivent être individualisées : dans le premier cas, les patients sont anatomiquement et fonctionnellement opérables ; ils bénéficient, dans la plupart des cas, avant ou après l'intervention d'une chimiothérapie péri opératoire. Dans le second cas, la tumeur est localisée au thorax mais le malade est considéré comme inopérable soit du fait de l'extension anatomique, soit du fait d'une fonction respiratoire déjà trop dégradée ; le traitement repose alors sur une association de radiothérapie et chimiothérapie. Enfin, lorsque le malade présente une tumeur d'emblée métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie seule. Dans le cas, plus rare, des cancers à petites cellules, la stratégie thérapeutique est également fonction du bilan d'extension : lorsque le cancer est apparemment localisé au thorax, c'est vers une association radio chimiothérapie que l'on se tourne ; lorsque la maladie est disséminée, c'est à une chimiothérapie seule que l'on fait appel. On voit par là que, dans tous les cas, le choix du traitement est fonction de l'extension de la maladie et le bilan initial prend donc une importance capitale. Il repose systématiquement sur la réalisation d'un bilan exhaustif qui est au mieux effectué par un TEP scanner et une IRM cérébrale dès lors que la maladie semble localisée au thorax et peut faire l'objet d'un traitement centré sur la lésion, qu'il s'agisse de la radiothérapie ou de la chirurgie, même si dans la plupart des cas, une chimiothérapie sera adjointe à ces traitements. Lorsque la maladie est d'emblée disséminée, l'importance d'un bilan exhaustif, quoique moins indispensable que dans le cas précédent en raison du traitement qui reposera essentiellement sur la chimiothérapie, permet néanmoins de dresser un bilan exhaustif initial qui servira grandement à conduire le traitement.

Paris, le 12 juin 2008

L'individualisation thérapeutique en oncologie

Professeur Jacques Robert

Institut Bergonié, Bordeaux

L'individualisation des prescriptions est au cœur de la recherche d'une progression constante des pratiques médicales. Au cours de la décennie, l'établissement de référentiels et de standards a permis de grands progrès dans l'homogénéisation et l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de cancer. Le terme de « traitement standard » se réfère à la prise en compte de l'état actuel des connaissances admises et respectées, mais témoigne aussi d'une certaine « anonymisation » du patient, qui ne comprend pas toujours que son cas particulier puisse s'accommoder d'un traitement « standard »... Pendant très longtemps, la seule référence au patient précis que l'on traite a été la prise en compte de son poids et de sa taille, pour en tirer la surface corporelle à laquelle on rapporte la dose de médicament. Quelques notions de physiopathologie des fonctions excrétrices se sont ajoutées : les paramètres de l'épuration urinaire et biliaire des médicaments sont effectivement des facteurs cruciaux à prendre en compte.

L'ancienne et souvent inutile référence qu'est la surface corporelle pour adapter individuellement les doses doit faire place à un ensemble d'approches beaucoup plus rationnelles : connaître et interpréter la physiologie et la physiopathologie individuelles pour tenir compte des capacités d'excrétion et de métabolisation ; suivre le devenir du médicament chez chaque patient pour choisir la dose appropriée à partir de la connaissance de la pharmacocinétique du produit dans une population définie ; identifier les déterminants génétiques qui président à l'absorption, à l'excrétion, au métabolisme des médicaments chez chaque individu ; connaître enfin les caractéristiques de chaque tumeur, la présence et l'activation de cibles, les mécanismes qui président à son engagement vers le processus de mort cellulaire ou vers la résistance au traitement : voilà des approches innovantes qui, si elles étaient mises en œuvre de façon systématique, permettraient certainement de limiter de façon appréciable les toxicités et d'économiser des semaines d'hospitalisation, tout en optimisant les chances de réponse et en économisant des prescriptions inutiles.

Ces approches innovantes s'inscrivent dans le développement des nouvelles thérapeutiques du cancer, qui ciblent les mécanismes même de l'oncogénèse. Il n'est plus temps de raisonner en oncologie comme on raisonnait il y a seulement 20 ans ; il n'est plus seulement question d'éradiquer la tumeur ; il est question de s'opposer aux mécanismes selon lesquels elle est devenue maligne. Nous savons, grâce à la génomique, que chaque tumeur a une histoire naturelle unique, comme chaque patient a un

patrimoine génétique unique. Dès lors, on ne peut plus envisager de traiter tous les cancers de la même façon, on ne peut plus continuer à prescrire à chaque patient les mêmes doses des mêmes médicaments. Il est nécessaire d'instaurer des stratégies nouvelles de développement qui permettront, d'une part d'évaluer rapidement le potentiel thérapeutique de nouvelles molécules avant la mise en place des essais cliniques, et d'autre part d'intégrer de façon efficace la notion d'individualisation thérapeutique. Les grands essais cliniques, incluant des milliers de patients, ont une place fondamentale pour justifier de la mise sur le marché de molécules efficaces dans une optique de traitement « standard » ; il faut inventer de nouvelles approches adaptées à l'adaptation individuelle des prescriptions.

La première étape consiste à définir des marqueurs prédictifs de la réponse aux agents thérapeutiques, en suivant la logique que nous apporte l'étude des voies de la signalisation oncogénique. Deux exemples de stratégies réussies viennent illustrer cette recherche :

- On ne peut espérer atteindre et détruire une cible que si elle est précisément utilisée par les cellules tumorales pour assurer leur prolifération et leur dissémination. Ce principe simple est mis à profit pour la prescription de l'anticorps anti-HER2, le trastuzumab, qui n'a de chances d'être efficace que dans les cancers du sein qui surexpriment le récepteur HER2 et/ou amplifient son gène ;
- On ne peut, non plus, espérer obtenir un résultat si l'on cible un élément situé en amont de l'altération oncogénique décisive pour le développement de la tumeur. Ce principe a permis récemment la découverte que les mutations de la protéine RAS, située en aval du récepteur de l'EGF dans la voie de signalisation induite par ce facteur de croissance, entraînaient une inactivité totale des anticorps dirigés contre le récepteur de l'EGF.

La deuxième étape consiste à intégrer l'usage de ces marqueurs dans la pratique médicale. Cette validation est absolument nécessaire et doit se faire avec la même rigueur que la validation de la mise sur le marché d'un nouveau médicament. Nous devons obtenir, avant d'ajuster nos prescriptions en fonction de ces marqueurs, un niveau de preuve suffisant, afin de s'assurer que ce marqueur apporte une information décisive, qui évite à la fois de soumettre des patients à un traitement inutile et coûteux, et de priver des répondeurs potentiels du bénéfice de ce traitement. Comparaison et standardisation des techniques, faisabilité au quotidien, évaluation de la sensibilité et de la spécificité du marqueur, sont des passages obligés avant l'intégration de cette démarche dans la pratique médicale de l'oncologie. Une mention particulière doit être faite sur le rôle fondamental de l'imagerie, sans doute pas au niveau de la prédiction de la réponse tumorale avant traitement, mais plutôt pour l'évaluation très précoce de la réponse au traitement, afin de décider de sa poursuite ou de son interruption. Une imagerie fonctionnelle est née, utilisant les outils de la radiologie (TDM, IRM, échographie) et ceux de la médecine nucléaire (TEP), une imagerie qui permet de ne pas se contenter de regarder la tumeur, mais de voir son évolution à court terme sous traitement.

Enfin, la troisième étape est celle des essais thérapeutiques des nouveaux médicaments. Le nombre de molécules ciblées qui peuvent être proposées par l'industrie pharmaceutique comme par la recherche académique est important ; le schéma classique des phases I, II et III n'est pas adapté à l'identification rapide des pistes qu'il convient de poursuivre et de celles qu'il faut rapidement abandonner. Le concept d'essai de phase 0 a été élaboré pour répondre à ce besoin. Ces essais visent à établir, en administrant des doses faibles du produit, des relations entre pharmacocinétique et pharmacodynamie dans une optique de preuve du concept, sans viser un objectif thérapeutique. Ils ne permettent pas, ensuite, de faire l'économie de la progression classique, de la phase I à la phase III, mais offrent la possibilité d'une sélection rapide des molécules ayant le plus de chances de succès. Pour pouvoir être mis en place, ces essais de phase 0 doivent s'appuyer sur des marqueurs d'activité que l'on doit pouvoir identifier dans des biopsies tumorales ou des milieux biologiques, et qui servent de témoins prédictifs de l'activité potentielle de la molécule testée (surrogate markers). À l'autre extrémité de la chaîne du développement thérapeutique, les essais de phase III doivent, eux aussi, intégrer l'utilisation des marqueurs de réponse, dès lors que l'on sait que le médicament n'aura d'efficacité que dans une sous-population précise, mais pas forcément connue à l'avance, des patients atteints d'un type de cancer donné.

L'individualisation thérapeutique en oncologie n'est pas encore une pratique de routine : bien du chemin reste à faire pour identifier de façon fiable des marqueurs prédictifs d'activité (ou des marqueurs précoces de réponse) qui puissent orienter de façon précise la prescription des médicaments anticancéreux. Les outils, provenant de la biologie moléculaire ou de l'imagerie fonctionnelle, sont en train de se mettre en place ; leur validation est une étape exigeante mais nécessaire ; leur utilisation dans les essais thérapeutiques de molécules nouvelles est conceptuellement au point. L'oncologie médicale intègre progressivement ces nouvelles possibilités d'individualisation thérapeutique qui visent à optimiser l'arsenal pharmacologique disponible.

Paris, le 12 juin 2008

Cancers cutanés, de nouvelles vedettes

Professeur Philippe Saiag

*Service de Dermatologie Générale et Oncologique,
Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt ;
Faculté de Médecine, Paris-Ile de France Ouest*

Les cancers cutanés rares constituent un groupe hétérogène d'entités présentant des tableaux cliniques, histologiques, immuno-histologiques et évolutifs très variés, nécessitant une expertise multidisciplinaire.

Un réseau national et une RCP nationale de recours pour la prise en charge des cancers rares vont être prochainement mis en place. La tumeur neuroendocrine de Merkel et le dermato fibrosarcome font partie des cancers cutanés rares ciblés par ce projet.

Le carcinome à cellules cutanées de Merkel est une tumeur rare de la peau mais son incidence augmente régulièrement. Comme le sarcome de Kaposi lié à l'herpès virus 8 (HHV8), la tumeur de Merkel est d'origine infectieuse liée à un polyomavirus et survient plus fréquemment chez les immunodéprimés (transplantés, malades atteints de SIDA, ...). La tumeur de Merkel est le plus souvent diagnostiquée chez le sujet âgé immunodéprimé, sans prédominance de sexe. Elle se présente sous forme de papules dures, brillantes et indolores de couleur rouge, rose ou violacée et de taille variable qui apparaissent de préférence sur les zones exposées au soleil (tête, cou et membres supérieurs).

Elle se caractérise par une croissance rapide et par un fort potentiel de dissémination ganglionnaire et de dissémination viscérale à distance.

Le traitement est adapté en fonction du stade au moment du diagnostic, de la taille de la tumeur, de sa localisation. Il comprend exérèse chirurgicale, curage ganglionnaire radiothérapie et chimiothérapie en présence de métastases.

La tumeur de Merkel est un des cancers de la peau les plus graves : le taux de récurrence varie de 55 à 79 % survenant pour la plupart 6 à 12 mois après l'exérèse initiale, la mortalité globale est de 40 à 60 % à 5 ans. Souvent découvert tardivement, son pronostic à l'état métastatique est très sombre : près de 50 % des patients ne survivent pas plus de quelques mois.

En revanche, lorsque le diagnostic est précoce, avant la dissémination ganglionnaire et métastatique le taux de survie à 5 ans est de 80 %.

Le dermato fibrosarcome Protuberans (Darrier et Ferand)

Le dermato fibrosarcome est une tumeur cutanée de bas grade de malignité caractérisée par une évolution lente et par un risque majeur de récurrence en cas d'exérèse chirurgicale insuffisante.

Peu fréquente (0,1 % de l'ensemble des tumeurs), cette tumeur touche les deux sexes, et survient à tout âge le plus souvent entre 20 et 50 ans. Elle se présente sous forme d'un

nodule dermique ferme, indolore, de coloration identique à la peau normale ou plus rosé qui peut se développer sur n'importe quelle partie du corps, visage et mains compris mais prédomine dans la moitié des cas sur le tronc et les racines des membres.

Certaines topographies sont particulièrement gênantes en raison de la rançon cicatricielle : tête et cou, zones péri-articulaires.

Le traitement préférentiel est chirurgical avec des marges d'exérèse de 3 à 5 cm des bords de la tumeur pour réduire le risque de récurrence locale.

Les techniques de chirurgie Micrographique de type MOHS permettent de réduire la marge d'exérèse, de préserver les tissus sains et d'éviter les mutilations graves.

Une anomalie génétique a été découverte en 1990 avec la mise en évidence de chromosomes surnuméraires composés de séquences issues des chromosomes 17 et 22 ou de translocations entre les chromosomes 17 et 22. Ces remaniements chromosomiques aboutissent à la fusion de deux gènes dont celui du facteur de croissance PDGF (Platelet-Derived-Growth Facteur B-chain B) qui est alors surexprimé entraînant une activation continue de la protéine Tyrosine-Kinase du récepteur bêta du gène, ce qui favorise la croissance tumorale.

L'imitimib mesylate (Glivec®), inhibiteur spécifique des récepteurs à activité tyrosine kinase, a été récemment utilisé dans les essais cliniques et son efficacité démontrée dans certains cas, ce qui fait de ce traitement pharmacologique une alternative thérapeutique lorsque le traitement chirurgical radical n'est pas envisageable.

Prise en charge des cancers cutanés rares

En réponse aux appels d'offre lancés par l'Institut National du Cancer pour la mise en place d'un réseau de concertation multidisciplinaire pour les cancers rares, le groupe cancérologie cutanée, groupe thématique officiel de la Société Française de Dermatologie, a proposé un projet de structuration d'un réseau national pour la prise en charge des tumeurs cutanées rares (Kaposi, Merkel), dermato fibrosarcome et autres sarcomes superficiels, carcinomes annexiels.

Ce réseau, composé de 20 centres répartis sur tout le territoire, dont le coordonnateur est le Pr P. Saiag (Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt) sera mis en place prochainement. Les objectifs sont d'enregistrer tous les cas (il y a actuellement 600 nouveaux cas par an en France), créer une tumorotheque, rédiger des « guidelines » et mettre en place des protocoles de recherche clinique pour ces cancers, faire une structure de concertation pour les cas difficiles (par vidéoconférence), mettre en place une personne ressource pour chaque type de cancer. Il est également prévu un site internet pour les malades.

La finalité est une amélioration des pratiques au niveau national pour les patients atteints permettant un accès territorial aux meilleurs traitements maillé autour des centres régionaux en règle implantés dans les CHU et certains CRLCC.

Paris, le 12 juin 2008

Évolution des métiers et leur exercice

Professeur Roland Bugat

Vice-Président d'Eurocancer, Institut Claudius Regaud, Toulouse

La mise en place du Plan cancer a introduit des transformations qui ont déjà un impact sur l'activité en cancérologie et, par voie de conséquence, sur les ressources médicales et soignantes qui l'assurent. A titre d'exemple, le dispositif d'annonce, les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) et prochainement les critères d'agrément des établissements de santé qui visent à accroître la sécurité et la qualité des soins vont sensiblement modifier l'organisation des pratiques professionnelles.

Cette évolution globale du système de soins aura des répercussions variables selon les ressources et les organisations locales des soins. Un travail d'analyse spécifique au niveau régional devra permettre d'en prendre la mesure. Un tel examen est d'ailleurs déjà engagé dans certaines régions. Ainsi, dans le Nord-Pas-de-Calais, une étude¹ a été réalisée pour accompagner la mise en œuvre du volet cancérologique du SROS (Schéma Régional de l'Organisation des Soins) à travers une analyse systématique des équipes intervenant dans l'offre de soins. En Champagne-Ardenne, des discussions entre établissements publics de santé ont été entreprises pour recomposer ensemble l'offre de soins en cancérologie².

En terme d'évolution des effectifs, une diminution globale du nombre des médecins est attendue dans les années à venir, en dépit de la récente augmentation du *numerus clausus*. En outre, la distribution hétérogène des effectifs sur le territoire conduit à l'identification de « maillons faibles » susceptibles d'avoir un impact sur la prise en charge des patients. Cette disparité doit conduire à une réflexion approfondie pour la mise en œuvre de mesures incitatives destinées à accroître l'attractivité au niveau régional. Au-delà de l'attractivité régionale se pose également la question de l'attractivité du métier. Depuis quelques années, certaines professions médicales et paramédicales mettent en place des mesures susceptibles de remédier à ce problème.

Le Plan cancer est un des rares plans de santé publique qui ait indiqué des besoins chiffrés d'effectifs en complément à l'exposé de ses objectifs.

L'Institut National du Cancer (INCa) et l'Observatoire National de la Démographie des Professions de Santé (ONDPS) viennent de produire une analyse consacrée à l'examen de la situation des effectifs des professions de santé médicales et paramédicales engagées dans la prise en charge des malades atteints de cancers. Le champ d'observation retenu est celui des professions de santé réglementées.

Parmi les métiers étudiés, deux grandes catégories ont été distinguées. La première regroupe les métiers médicaux qui sont au cœur de la prise en charge des malades :

l'oncologie médicale, l'oncologie radiothérapie, l'oncologie-hématologie, le radio-diagnostic, la médecine nucléaire et l'anatomopathologie. Les métiers rassemblés dans la seconde catégorie ont comme caractéristique de contribuer à cette prise en charge, sans que celle-ci, toutefois, constitue la totalité de l'activité de ceux qui l'exercent (médecins spécialistes et chirurgiens). Cette démarche, à partir de données de l'Assurance maladie, a également été adoptée pour les médecins généralistes. L'état des lieux national et régional des métiers de la cancérologie effectué s'appuie d'abord sur les données des effectifs en activité et en formation et aussi sur les densités de professionnels par région. Alors que les effectifs sont jugés insuffisants, le nombre de professionnels a légèrement progressé ces dernières années. Toutefois, les évolutions annoncées en termes d'effectifs médicaux laissent entrevoir dès à présent une amorce de diminution du nombre des médecins en activité.

Par ailleurs, les inégalités de répartition des professionnels sur le territoire méritent la plus grande attention. Ainsi, le nombre de radiothérapeutes varie dans un rapport de 1 à 2,5 entre le Nord-Pas-de-Calais, le Centre et la Corse qui sont les moins bien dotés, et la région Ile-de-France. Au regard des critères retenus : effectifs de radiothérapeutes par appareil et nombre de séances annuelles par radiothérapeute, six régions sont identifiées comme fragilisées, soit en raison du taux d'encadrement médical soit en raison de la charge de travail. L'impact de ce constat sur les critères de sécurité reste, le cas échéant, à analyser plus finement.

Enfin, cette activité, qui va connaître des évolutions importantes, a fait l'objet très récemment d'un examen attentif de la part des responsables et des pouvoirs publics. La série d'accidents de radiothérapie a entraîné la mise en œuvre d'un certain nombre d'actions destinées à améliorer la sécurité des actes de radiothérapie et la qualité des pratiques ainsi que le suivi des évolutions de la discipline.

Pour l'ensemble des métiers de la cancérologie, le contexte se caractérise sous un double aspect :

- celui de l'organisation des soins et des transformations attendues. Des changements rapides vont intervenir, liés à l'augmentation de la charge de travail, aux sauts technologiques et aux contraintes réglementaires. Ces changements auront des retentissements en termes de compétences nécessaires, d'organisation des services et des besoins en personnels,
- celui des particularités propres des principaux métiers concernés.

Pour faire face à ces évolutions, les instances nationales envisagent de réhabiliter les commissions de qualification pour octroyer des « compétences » aux spécialistes d'organes qui n'auraient pas le DESC de cancérologie. Cette perspective, qui répond aux attentes des professionnels, permettrait de renforcer le dispositif de l'offre de soins sur l'ensemble du territoire.

Par ailleurs, les évolutions du système de soins impliquent un effort accru de coopération interdisciplinaire et pluriprofessionnelle. En effet, les professionnels concernés interviennent majoritairement dans les établissements de soins avec un suivi des malades assuré la plupart du temps en ambulatoire (hôpital de jour). Par ailleurs, l'évolution vers l'hospitalisation à domicile s'avère encore une pratique insuffisamment confortée. Pour

assurer le suivi du malade dans des conditions optimales, la coopération entre les professionnels hospitaliers et la médecine de ville est donc déterminante. Le développement de réseaux ville-hôpital, qui s'impose, doit être renforcé au sein des pratiques courantes.

De plus, la redéfinition des frontières dans la répartition des activités entre les différents professionnels (médicaux-paramédicaux et paramédicaux entre eux) et l'émergence de nouveaux métiers semblent permettre des évolutions d'intervention et de qualification attendues par les professionnels. Les transferts d'activité et le renforcement des compétences conduisent à une valorisation des métiers soignants.

Enfin, l'évolution vers des techniques de plus en plus performantes et sophistiquées, la nécessaire coopération entre professionnels, le maintien et l'acquisition de nouvelles compétences ne peuvent être envisagés que dans le cadre de formations tout au long de la vie professionnelle.

Paris, le 12 juin 2008

Evaluation de la réponse tumorale par imagerie fonctionnelle

Professeur Charles-André Cuenod - Laboratoire de Recherche en Imagerie /Paris V,
Hôpital Européen Georges Pompidou (H.E.G.P.), Paris

Docteur L. Fournier - Hôpital Européen Georges Pompidou (H.E.G.P.), Paris

Résumé : L'évaluation de réponse tumorale était fondée sur les modifications du nombre et de la taille de « cibles » mesurables. Les règles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui définissaient les méthodes de mesure et les critères de réponse ne sont plus adaptées à l'évolution technique de l'imagerie. Les nouveaux critères édités par le Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Group restent fondés sur la mesure de la taille des cibles.

Ce seul critère de taille doit être discuté à la lumière des nouvelles possibilités de l'imagerie dite fonctionnelle (échographie-Doppler avec produit de contraste, scanner ou IRM dynamiques, imagerie de diffusion, spectroscopie par résonance magnétique, imagerie ciblée, TEP scanner) susceptible de fournir des informations sur la vascularisation, le métabolisme ou la viabilité des tumeurs, paramètres dont les modifications traduisent la réponse au traitement avant la diminution de volume.

Introduction

Depuis la notion de temps de doublement introduite par Collins et al en 1956 [7] mesurant des métastases pulmonaires sur des radiographies standards, les moyens d'investigation ont considérablement évolué et les critères morphologiques ne sont plus les seuls à considérer pour évaluer le potentiel évolutif des tumeurs et l'efficacité des traitements en particulier dans le cadre d'essais testant de nouvelles thérapeutiques. Si la diminution de volume est généralement reconnue comme l'indicateur essentiel de la réponse tumorale, la taille n'est qu'un des paramètres de cette réponse. Une masse résiduelle de petite taille peut rester viable alors que certaines masses persistantes plus volumineuses, calcifiées ou kystiques, peuvent être stabilisées ou totalement nécrotiques. Les progrès dans la compréhension de certains des mécanismes de la prolifération ou de la mort cellulaire ont fait évoluer les traitements en les dirigeant vers des cibles biologiques comme les facteurs activateurs de l'angiogénèse. Beaucoup des agents anti-angiogéniques ne sont pas cytotoxiques, ils entraînent une stabilisation de la maladie et les méthodes classiques d'évaluation morphologique, basées sur la mesure du « volume tumoral », s'avèrent mal adaptées pour évaluer leur efficacité. Il importe de trouver de nouvelles méthodes d'évaluation, de nouveaux biomarqueurs reflétant plus ou moins directement les effets des nouvelles thérapeutiques. Sans négliger l'importance d'une imagerie anatomique de plus en plus performante, les efforts ont porté sur le développement simultané d'une imagerie fonctionnelle liée à la physiologie, la physiopathologie voire à la biologie des tissus sains et des tumeurs.

L'échographie-Doppler avec injection de produit de contraste, la tomographie par émission de positons (TEP) donnent accès à des paramètres quantifiant la densité vasculaire, le volume sanguin, le flux, le temps de transit moyen, le métabolisme glucidique, le degré d'hypoxie, les mouvements Brownien des molécules d'eau ou visualisant la répartition intra tumorale de métabolites comme la choline et la créatine. L'intérêt majeur de l'évaluation et de la mesure des modifications de ces paramètres sous traitement est de déterminer rapidement l'efficacité ou l'échec d'un traitement afin d'éviter, en particulier, de poursuivre un traitement très coûteux mais inefficace. Il a, de plus, été montré qu'une réponse précoce était corrélée à un meilleur pronostic [4]. Ainsi la détermination, le plus tôt possible, des bonnes et mauvaises réponses conduit à poursuivre ou à modifier le plan thérapeutique, à adapter les doses ou à changer de traitement. C'est dire l'importance de la fiabilité des méthodes d'évaluation précoce de l'efficacité des traitements.

Evaluation de la réponse selon les critères OMS et RECIST

Les règles de l'OMS définissant la méthode de mesure des tumeurs solides et des critères de réponse, encore actuellement utilisées datent de 1979. Le « volume tumoral » est déterminé, pour une lésion donnée, en mesurant, cliniquement ou radiologiquement, les deux plus grands diamètres perpendiculaires et en calculant leur produit. Ces règles sont très imparfaites, elles sont fondées sur des critères essentiellement cliniques ou de radiologie conventionnelle, elles ne tiennent pas compte des progrès de l'imagerie en coupes.

Le groupe RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) a montré que les taux de réponse de 14 essais (analysés de façon rétrospective) étaient très peu différents selon que l'on utilisait les critères classiques de l'OMS ou la mesure unidimensionnelle des cibles. De nombreuses discussions internationales ont eu lieu auxquelles ont participé deux oncologues et un radiologue des centres français [19, 20]. En février 2000 le groupe RECIST [10] puis l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [26] ont publié de nouveaux critères qui restent basés sur la mesure de la taille des cibles tumorales et, comme les critères de l'OMS, présentent d'importantes limitations liées au choix des cibles, aux méthodes de mesures, aux techniques d'acquisition de l'imagerie, aux erreurs d'interprétation en rapport avec des pathologies intercurrentes ou iatrogènes et aux imprécisions inhérentes à toute mesure de longueur. Ils sont, de plus, mal adaptés à l'évaluation de l'effet précoce des nouvelles thérapeutiques ciblées.

Evaluation de la réponse aux traitements par Imagerie fonctionnelle

1- L'échographie-Doppler avec injection de bulles (DCE-US)

L'évolution de la technologie des sondes et des différentes modalités d'étude des flux sanguins doit faire reconsidérer l'intérêt de l'ED pour l'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques anti-tumorales. De nouvelles séquences d'imagerie, spécialement dédiées à la détection des flux sanguins et des tissus vascularisés, se développent. L'injection de

produit de contraste renforce la détectabilité des vaisseaux et la destruction ou la résonance des microbulles, sous l'effet du faisceau d'ultrasons, fournit une « parenchymographie » dans les tissus sains ou dans les tumeurs. Une nouvelle imagerie, tirant partie des propriétés de résonance des microbulles qui se distribuent dans tout l'espace vasculaire, se développe grâce aux différents produits de contraste et aux possibilités de modifier et combiner la fréquence, la puissance acoustique, la phase du faisceau et l'intervalle de répétition des impulsions. Cette nouvelle imagerie ouvre l'éventail des indications de l'ED, en particulier pour l'évaluation précoce des traitements en cancérologie. Parallèlement aux progrès technologiques les logiciels de quantification s'améliorent, traitant les données brutes de l'échographe, avant compression au format Dicom. Le post-traitement des images donne accès à des données quantitatives sur la richesse de la néo-vascularisation, le délai d'apparition du contraste, le maximum de rehaussement, la pente de décroissance, permettant une analyse objective et une meilleure reproductibilité qui étaient les points faibles de la simple appréciation qualitative de l'importance du signal Doppler [17]. La recherche s'oriente sur le développement de nouveaux produits de contraste, potentiellement couplés à des molécules ayant des propriétés thérapeutiques et dirigés spécifiquement sur des cibles comme des récepteurs des cellules endothéliales, donnant accès à une imagerie directe de l'angiogénèse.

La tomодensitométrie fonctionnelle (DCE-CT).

Le scanner dynamique, donnant des informations anatomiques précises et visualisant et quantifiant l'intensité de la prise de contraste, permet une étude très complète, morphologique et fonctionnelle des tumeurs, en un seul examen. L'acquisition des données avec les scanners actuels à rotation continue est beaucoup plus rapide qu'auparavant, il est ainsi possible de suivre et de quantifier la prise de contraste dans le temps. La pharmacocinétique à deux compartiments (intra vasculaire et interstitiel) des produits de contraste iodés en font des agents adaptés à l'étude de la vascularisation tumorale où les vaisseaux sont non seulement plus nombreux que dans le tissu normal mais aussi anormalement perméables aux molécules circulantes. L'image obtenue en soustrayant, pixel par pixel, l'image avant injection à celle après injection, représente très exactement la concentration en produit de contraste dans une région d'intérêt. La prise de contraste intra-vasculaire précoce reflète la richesse en microvaisseaux et la phase extravasculaire, plus tardive, la perméabilité anormale. Ces paramètres mesurables sont des marqueurs indirects et leur évolution renseigne sur la réponse aux traitements. La richesse et la perméabilité vasculaire intra tumorales peuvent constituer des facteurs pronostiques différents de ceux habituellement utilisés comme le stade et le grade des tumeurs et être utilisés pour optimiser la planification d'un traitement chimiothérapique et pour visualiser les effets de la radiothérapie non seulement sur la tumeur mais aussi sur les tissus sains adjacents [9, 12].

2- L'IRM dynamique avec injection (DCE-MRI)

L'IRM dynamique avec injection de produit de contraste étudie dans le même temps, comme le scanner dynamique, la morphologie des tumeurs et la cinétique de la prise de contraste (wash-in et wash-out), reflétant la densité et la perméabilité vasculaire des tissus normaux, inflammatoires ou tumoraux. Son principe est basé sur l'étude de la

distribution initiale des chélates du gadolinium après injection intraveineuse en bolus. Les résultats qui peuvent être exprimés sous forme de données numériques, de courbes ou d'images paramétriques, renseignent sur la perfusion tissulaire, la perméabilité capillaire et le volume interstitiel. L'examen est généralement réalisé à 1,5 Tesla avec des séquences 3D rapides en écho de gradient. Une séquence de base est effectuée avant injection et cette même séquence est répétée plusieurs fois, de 45 secondes à 10 minutes après le début de l'injection, le temps d'acquisition d'une séquence étant de l'ordre de 45 secondes. Une analyse qualitative des prises de contraste rapide détecte les zones de tumeur viable. Les techniques de soustraction permettent une lecture plus facile. Avec les nouveaux logiciels, il est possible de représenter, en gamme de couleurs, la pente de la prise de contraste dans chaque pixel, et donc le tissu tumoral viable, et de superposer l'information avec l'image anatomique. L'étude dans le temps de la prise de contraste détermine une courbe signal/temps à partir de laquelle différents paramètres peuvent être calculés et visualisés sur des images paramétriques, traduisant l'intensité relative de la prise de contraste précoce, la pente de rehaussement ou la persistance ou non d'un rehaussement tardif (washout) reflétant la viabilité tumorale [29, 11]. Par l'analyse d'images il est possible de déterminer également le volume dans lequel tel ou tel paramètre, caractérisant le tissu tumoral, est observé. L'efficacité de l'IRM dynamique pour prévoir la réponse tumorale a été testée dans de nombreux domaines chez des patients traités par chimiothérapie générale ou locale [23, 28]. Des recommandations pour son utilisation pour l'évaluation des nouveaux traitements anti-angiogéniques et anti-vasculaires ont été publiées [16] mais la sophistication et l'évolution rapide des performances du post-traitement limitent la standardisation et l'utilisation en routine de l'IRM dynamique. Les protocoles restent donc, pour l'instant, basés sur le gold standard de la réponse histologique. Les travaux récents s'attachent surtout à trouver une corrélation directe entre les critères de perfusion tumorale et la survie des patients, pas seulement en préopératoire, mais surtout dès le diagnostic et le début du traitement, pour tenter de sélectionner d'emblée les futurs bons ou mauvais répondeurs. Le recul est encore insuffisant pour juger de la fiabilité de ces nouveaux indices.

Les progrès dans le domaine de l'IRM se font aussi dans la mise au point de nouveaux agents de contraste macromoléculaire ciblant l'hyperperméabilité des vaisseaux tumoraux. Alors que le Gadolinium-DTPA, de bas poids moléculaire, diffuse indistinctement dans l'interstitium des tissus normaux et tumoraux, les macromolécules ne passent pas la paroi des vaisseaux normaux mais franchissent l'endothélium des néo-vaisseaux tumoraux, diffusant ainsi plus sélectivement dans les tumeurs. La rétention des macromolécules dans le tissu tumoral est prolongée, augmentant le temps possible d'acquisition des images. Cet effet de perméabilité-rétention peut être utilisé pour diriger une drogue liée à une macromolécule spécifiquement vers les vaisseaux hyperperméables nés de l'angiogénèse et donc vers le tissu tumoral [2].

3- L'IRM de diffusion :

Cette technique cartographie la mobilité des molécules d'eau dans les tissus qui peut être quantifiée par le calcul du coefficient de diffusion apparent (CDA). Elle renseigne sur la densité et l'intégrité cellulaire et distingue les tissus viables ou nécrotiques. Elle permet, dans le même temps, une étude morphologique et l'accès à une imagerie paramétrique

reflétant la viabilité cellulaire. Elle est utilisée pour l'évaluation précoce des effets thérapeutiques des traitements visant à détruire les vaisseaux tumoraux [27] ou pour évaluer les effets de la chimiothérapie ou de la radiothérapie.

4 - La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) : Couplée à l'imagerie la SRM fournit des images de la biochimie tissulaire. Elle détecte des signaux de métabolites de bas poids moléculaires comme la choline et la créatine qui sont présents en très faible concentration dans les tissus. Les spectres captés peuvent être traduits en images paramétriques représentant la concentration locale des métabolites. La méthode a surtout été utilisée pour les tumeurs cérébrales et prostatiques. Dans le cancer de prostate on observe une réduction du taux de citrate et une augmentation du taux de choline par rapport au tissu normal ce qui peut être visualisé grâce à la SRM couplée à l'imagerie. La méthode est testée pour mesurer l'effet de nouvelles drogues anticancéreuses comme les inhibiteurs de la choline kinase [1].

5 La tomographie par émission de positons (TEP)

La TEP utilise le ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG), traceur du métabolisme glucidique, qui s'accumule plus dans les cellules cancéreuses que dans les cellules saines. L'interprétation du TEP était limitée par le manque de repères anatomiques rendant difficile la localisation précise d'un foyer tumoral. Les machines récentes permettent d'acquérir, sur le même système, une TEP et un scanner associant sur une même image les données métaboliques et anatomiques. Les SOR 2002 de la FNCLCC [3] recommandent comme indication standard, avec un bon niveau de preuve, l'utilisation du TEP pour le diagnostic de la maladie résiduelle après traitement des lymphomes [14, 25] et, en cas de suspicion de maladie résiduelle, après traitement des cancers thyroïdiens différenciés lorsque les données de l'imagerie conventionnelle sont insuffisantes. D'autres indications d'évaluation post-thérapeutique, comme l'évaluation de la réponse aux traitements antinéoplasiques des cancers du poumon, l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique des lymphomes ou de l'efficacité de la chimiothérapie des cancers ORL, doivent être confirmées par des protocoles évalués. De même pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein. Dans ce domaine, la série de Schelling [24], a montré des différences significatives de captation du traceur entre les patientes répondeuses et non répondeuses, dès le premier cycle de chimiothérapie, avant la réponse radiologique. Cette évaluation précoce pourrait conduire à un changement de protocole en cas d'inefficacité.

Plusieurs études ont montré qu'une diminution de 35 % de la captation tumorale du FDG par rapport à l'examen de référence pré-traitement était prédictive de la réponse tumorale dès J14 après le début de la chimiothérapie dans les cancers de l'œsophage [30]. Dans les cancers de l'estomac, la TEP à J14, prévoyait correctement la réponse histologique à 3 mois chez 10/13 des bons répondeurs et 19/22 des mauvais répondeurs [21] et était significativement corrélée à la survie. Cette valeur prédictive précoce, influencera probablement, pour de nombreuses localisations tumorales, la poursuite ou non d'une chimiothérapie et l'adaptation du plan de traitement. Le National Cancer Institute (NCI) a édicté des règles concernant la préparation des patients et l'acquisition des images pour tout essai incluant le TEP-scan [15]. L'espoir est que la technique, parmi d'autres

imageries fonctionnelles émergentes, donnera des informations très précoces sur la réponse tumorale, dès la première cure et permettra de comprendre pourquoi certains patients répondent et d'autres non [8]. Avec le TEP-scan, comme pour l'IRM, s'ouvrent d'autres potentialités, en particulier l'imagerie directe de l'angiogénèse en utilisant des radiotraceurs (technetium-99m, iode-124, samarium-153) liés à des anticorps dirigés contre des facteurs de croissance intervenant dans le processus d'angiogénèse ou leurs récepteurs, comme les thymidine-kinases [22, 6]. L'étape suivante sera le développement de molécules à la fois émettrices et vectrices de la thérapeutique, marquées par exemple au fluor-18 comme le ^{18}F Fluoro-Uracile, permettant de vérifier, par l'image, l'accumulation tumorale du médicament.

Conclusion

L'examen clinique et les techniques conventionnelles d'imagerie conservent une place importante dans l'évaluation morphologique des cancers traités. Cette évaluation est actuellement la seule qui soit reconnue par les critères internationaux. Les nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle se développent et sont activement testées dans tous les domaines de la cancérologie. Les paramètres qu'elles permettent d'étudier sont directement liés à *l'activité* et au *développement* tumoral.

Les enjeux sont importants : évaluation de *l'efficacité des nouvelles thérapeutiques* dirigées contre le métabolisme des tumeurs ; détermination des *patients pouvant potentiellement bénéficier d'un traitement* en fonction du type de tumeur ; *évaluation très précoce des bonnes et des mauvaises réponses* pouvant conduire à un changement rapide de stratégie thérapeutique ; lors du suivi, *repérage précoce des échappements* et des récidives ; enfin *évaluation des masses résiduelles* et de leur nature.

La complexité des techniques ne doit pas faire perdre de vue qu'elles sont développées pour le bénéfice de patients de plus en plus nombreux et que l'objectif des thérapeutiques n'est pas lié uniquement à la fonte ou la nécrose tumorale. Il est, dans certains cas, de limiter la souffrance, d'éviter une amputation, d'allonger la survie sans récidive, d'améliorer la qualité de vie.

Paris, le 12 juin 2008

Bibliographie

1. Al Saffar NM, Troy H, Ramirez DM, et al. (2006) Noninvasive magnetic resonance spectroscopic pharmacodynamic markers of the choline kinase inhibitor MN58b in human carcinoma models. *Cancer Res* 66: 427-434
2. Barrett T, Kobayashi H, Brechbiel M, et al. (2006) Macromolecular MRI contrast agents for imaging tumor angiogenesis. *Eur J Radiol* 60: 353-366
3. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, et al. (2003) Standards, Options et Recommandations 2002 pour l'utilisation de la tomographie par émission de

positions au 18F-FDG [TEP-FDG] en cancérologie (rapport intégral). Bull Cancer 90: S1-S109

4. Carde P, Koscielny S, Franklin J, et al. (2002) Early response to chemotherapy: a surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity? Ann Oncol 13 Suppl 1: 86-91
5. Choi H. (2005) Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumor model. Curr Oncol Rep 7: 307-311
6. Collingridge DR, Carroll VA, Glaser M, et al. (2002) The development of [(124)I] iodinated-VG76e: a novel tracer for imaging vascular endothelial growth factor in vivo using positron emission tomography. Cancer Res 62: 5912-5919
7. Collins VP, Loeffler RK, Tivey H. (1956) Observations on growth rates of human tumors. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 76: 988-1000
8. Curran SD, Muellner AU, Schwartz LH. (2006) Imaging response assessment in oncology. Cancer Imaging 6: S126-S130
9. Dawson P. (2006) Functional imaging in CT. Eur J Radiol 60: 331-340
10. Duffaud F, Therasse P. (2000) [New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors]. Bull Cancer 87: 881-886
11. El Khoury C, Servois V, Thibault F, et al. (2005) MR quantification of the washout changes in breast tumors under preoperative chemotherapy: feasibility and preliminary results. AJR Am J Roentgenol 184: 1499-1504
12. Harvey C, Doohar A, Morgan J, et al. (1999) Imaging of tumour therapy responses by dynamic CT. Eur J Radiol 30: 221-226
13. Hori K, Saito S, Sato Y, et al. (2003) Differential relationship between changes in tumour size and microcirculatory functions induced by therapy with an antivascular drug and with cytotoxic drugs. implications for the evaluation of therapeutic efficacy of AC7700 (AVE8062). Eur J Cancer 39: 1957-1966
14. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, et al. (2002) PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. J Nucl Med 43: 1018-1027
15. Larson SM, Schwartz LH. (2006) 18F-FDG PET as a candidate for "qualified biomarker": functional assessment of treatment response in oncology. J Nucl Med 2006 47: 901-903
16. Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, et al. (2005) The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations. Br J Cancer 92: 1599-1610
17. Magnon C, Galaup A, Rouffiac V, et al. (2007) Dynamic assessment of antiangiogenic therapy by monitoring both tumoral vascularization and tissue degeneration. Gene Ther 14: 190

18. Michaelis LC, Ratain MJ. (2006) Measuring response in a post-RECIST world: from black and white to shades of grey. *Nat Rev Cancer* 6: 409-414
19. Negrier S. (2000) [New guidelines for evaluating the therapeutic response of solid tumors: try them!]. *Bull Cancer* 87: 869-870
20. Ollivier L. (2000) International Criteria for Tumour Assessment. *Cancer Imaging* 1: 32-34
21. Ott K, Fink U, Becker K, et al. (2003) Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 24: 4604-4610
22. Provenzale JM. (2007) Imaging of angiogenesis: clinical techniques and novel imaging methods. *AJR Am J Roentgenol* 188: 11-23
23. Reddick WE, Wang S, Xiong X, et al. (2001) Dynamic magnetic resonance imaging of regional contrast access as an additional prognostic factor in pediatric osteosarcoma. *Cancer* 9: 2230-2237
24. Schelling M, Avril N, Nahrig J, et al. (2000) Positron emission tomography using [18 F] fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 18: 1689-1695
25. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. (2002) Early restaging positron emission tomography with [18]F-fluorodesoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 13: 1356-1363
26. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000 92: 205-216
27. Thoeny HC, De Keyzer F, Vandecaveye V, et al. (2005) Effect of vascular targeting agent in rat tumor model: dynamic contrast-enhanced versus diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 237: 492-499
28. Vanel D, Bonvalot S, Guinebretiere JM, et al. (2004) MR imaging in the evaluation of isolated limb perfusion: a prospective study of 18 cases. *Skeletal Radiol* 33: 150-156
29. Verstraete KL, Van der Woude HJ, Hogendoorn PC, et al. (1996) Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: basic principles and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 6: 311-321
30. Weber WA, Ott K, Becker K, et al. (2001) Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the oesophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 19: 3058-3065

A propos de la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie

Docteur Joël Ceccaldi - Hématologie, Centre Hospitalier Robert Boulin, Libourne
Docteur Dominique Jaulmes - Hématologie Clinique, Hôpital Saint Antoine, Paris
Docteur Christine Essner - Centre de Coordination en Cancérologie, Hôpital Pasteur, Colmar

Diverses lectures peuvent être faites de la loi relative aux droits des malades et à la fin de vie parue au JORF le 22 avril 2005, fruit du travail d'une mission parlementaire conduite pendant 8 mois par le député et cardiologue Jean Léonetti :

- On peut y voir la mise en œuvre d'une éthique inspirée de la bioéthique nord américaine qui cherche à déduire de quelques grands principes les processus décisionnels en matière de santé et de maladie. C'est ainsi que le comité national de suivi du développement des soins palliatifs et de l'accompagnement de la fin de vie présidé par R. Aubry propose de considérer l'interdit de l'acharnement thérapeutique comme une application directe du *principe de non malfaisance*, le respect d'un refus réitéré de traitement ou d'une directive anticipée comme le renforcement du *principe d'autonomie*, et la mise en œuvre d'une délibération collégiale intégrant l'avis de la personne de confiance pour décider la suspension d'un traitement « futile » comme la déclinaison concrète du *principe de bienveillance* chez le patient en fin de vie et devenu incapable d'exprimer sa volonté.

- Dans une perspective historique, on peut en faire le dernier avatar de l'évolution du « biopouvoir » décrit par M. Foucault... A présent qu'est abolie la peine de mort, acceptée l'IVG au nom du droit de la femme sur son propre corps, et admis le suicide comme ultime liberté, c'est désormais l'individu qui s'autodétermine et revendique toujours plus de maîtrise sur son corps, sa vie et sa mort. Cette loi récente entend permettre à celui qui n'est plus en état de consentir ou à cet autre qui confirme son refus d'être traité davantage, une fin adoucie par une démarche palliative et un accompagnement plus dignes de leur dignité.

- Dans un contexte polémique et passionnel régulièrement réactivé par des « affaires » dont l'exploitation médiatique et l'instrumentalisation associative cherchent à manipuler à des fins partisans l'intense émotion populaire qu'elles génèrent à juste titre, on peut voir ce texte comme l'habile expression d'une voie alterne ouverte entre le statu quo ante promu par des conservateurs opposés à toute légalisation et des libéraux partisans d'une loi permissive à l'égard de l'homicide bienveillant. Le fait que la loi Léonetti n'évoque jamais l'euthanasie dans son libellé ni ne modifie en quoi que ce soit le Code Pénal, s'en tenant à un simple toilettage du Code de la Santé Publique, ne doit probablement rien au hasard !

- On peut encore lire ce document comme une étape sur le chemin qui mène du respect inconditionnel de la vie au respect non moins inconditionnel de la personne, de sa dignité, de la souveraineté absolue qu'elle entend désormais pouvoir exercer sur son corps et plus largement sur elle-même. Dernière avancée aux confins du champ de la médecine, pour ceux qui persistent à voir dans la mort un événement qui se produit — non qui est produit —, et dans le meurtre compassionnel un geste étranger à la mission du soignant.

- Si l'on appelle « euthanasie passive » le fait de précipiter la mort en arrêtant tout traitement, et « euthanasie indirecte » l'effet secondaire léthal constaté/assumé d'un antalgique ou d'un sédatif administré à une personne souffrant le martyr, alors on peut considérer que la loi Léonetti « a implicitement légalisé l'euthanasie », ainsi que l'affirme entre autres le sénateur François Autain dans la séance du 8 avril 2008, dénonçant dans la foulée l'hypocrisie d'un texte « qui rend licites certaines pratiques euthanasiques tout en prohibant l'euthanasie ». A quoi l'on peut répondre que seul l'arrêt d'un traitement efficace et proportionné à sa fin peut justifier l'appellation d' « euthanasie passive », avec la condition supplémentaire d'une intention d'abrégier la vie par ce geste, alors que le législateur ne vise ici que les traitements « futiles » prescrits dans le cadre désormais proscrit d'une obstination déraisonnable. Quant à l'effet secondaire mortel d'un antalgique, il est envisagé exclusivement dans le contexte de la règle du double effet, qui exclut là aussi formellement toute intention de tuer de la part du prescripteur.

- Qualifiée de troisième voie à la française, eu égard au contexte de nos voisins européens, cette loi ne modifie aucun article du code pénal et s'inscrit dans un double refus : celui de l'obstination déraisonnable et celui de l'euthanasie, tout en validant un ancrage des soins palliatifs dans la politique de santé publique.

Cette loi est un engagement sociétal : comment souhaitons nous prendre en charge et accompagner les personnes vulnérables ? Avec quels moyens et avec quelle pérennité ? Il s'agit d'une réflexion collective engageante, impliquante, dérangeante sans doute pour la collectivité et pour chacun.

Elle nous concerne tous en tant qu'individu, mais aussi en tant qu'acteur de santé, quelle que soit la maladie traitée, et quel que soit son stade : elle « accomplit » la loi du 4 mars 2002, mettant le patient au centre du dispositif, renforçant ainsi la notion de limite du pouvoir du soignant : c'est la volonté du soigné.

Elle convoque notre capacité **collégiale** de professionnels de la santé à nous interroger dans le champ de l'éthique.

Mais que vaut une loi si les citoyens ne se l'approprient pas ?

Mais que vaut cette loi sans mobilisation des professionnels de santé ?

A chacun d'entre nous de la faire connaître autour de nous, en prenant le temps et la peine de ne pas tomber dans le spectre de la confusion de mots car c'est l'usage que nous lui réserverons qui en déterminera le sens.

Paris, le 12 juin 2008

Transplantation et Cancers

Docteur Teresa Antonini - AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépato-Biliaire, Villejuif

Professeur Didier Samuel - Université Paris-Sud, UMR-S 785 - Inserm, Unité 785, Villejuif

Résumé :

L'incidence des cancers chez les patients transplantés est en train d'augmenter et le traitement immunosuppresseur, qui doit être maintenu afin d'éviter le rejet, en est une des principales causes. Les cancers de la peau, du sang et du système gastro-intestinal sont les plus fréquents. L'évolution de ces cancers est souvent plus agressive que dans la population générale et donc le dépistage et la prise en charge (avec la diminution des traitements immunosuppresseurs) de ces patients doit être la plus rapide possible.

1) Introduction

L'instauration d'un traitement immunosuppresseur est inévitable après la greffe d'organe afin de réduire la survenue du rejet aigu ou chronique et préserver la fonctionnalité des greffons. À distance de la greffe, ces traitements sont très souvent accompagnés par des complications métaboliques (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie), infectieuses et rénales (insuffisance rénale terminale).

Cependant il est estimé que les cancers de novo seront la première cause de décès chez les patients transplantés dans les vingt prochaines années. (1)

Après dix ans de traitement immunosuppresseur, l'incidence de cancer est estimée à 20% et le risque relatif est 100 fois plus élevé que dans la population générale. (2)

Cela est dû d'une part à l'augmentation de l'attente de vie post greffe (et donc à une survie plus longue sous immunosuppresseurs) et de l'autre au vieillissement de cette population.

2) Physiopathogénèse

Le développement du cancer post- greffe est le résultat d'interactions complexes entre des facteurs immunologiques et non immunologiques. À ce jour le lien entre le développement d'un cancer et l'immunosuppression est loin d'être complètement connu et il est probablement multi causal. Le risque de l'oncogénèse est corrélé à la dose cumulative de médicaments qui détermine une diminution de la surveillance immunitaire anti-tumorale. En effet, ces médicaments déterminent une dépression de l'activité de cellules natural killer qui sont impliquées dans la surveillance et la destruction précoce des cellules néoplasiques. Il existe aussi une forte association entre certaines infections virales et les cancers de novo, par exemple l'EBV (Epstein Barr virus) et les PTLN (post-

transplant lympho-proliferative disorders) (3), l'hépatite B ou C et le carcinome hépatocellulaire, le virus Herpes 8 et le sarcome de Kaposi (4) et des papillomavirus et carcinomes à cellules squameuses (5).

De plus, les médicaments immunosuppresseurs peuvent potentialiser les effets carcinogénétiques d'autres agents comme, par exemple, la lumière solaire. Enfin, certains types de médicaments comme l'azathioprine ou la ciclosporine peuvent stimuler la carcinogénèse à travers des mécanismes indépendants de leur effet immunosuppresseur (6).

3) Traitements immunosuppresseurs

Inhibiteurs de la calcineurine :

Les inhibiteurs de la calcineurine sont depuis longtemps considérés comme responsables du développement des cancers (solides et hématologiques) après la greffe. Certains auteurs considèrent le tacrolimus moins cancérigène que la ciclosporine (7) mais cela n'est pas confirmé (8).

Azathioprine :

Ce médicament est, aussi, considéré comme cancérigène et des données récentes montrent que cette molécule est liée à la survenue d'une instabilité des microsatellites d'ADN et au développement de syndromes myélodysplasiques (9).

Mycophenolate Mofetil :

Différentes études ont montré une capacité antiproliférative de cette molécule dans les lymphomes, les leucémies et un effet anti-tumoral contre des cellules de cancers coliques ou prostatiques. Dans des études sur des greffés rénaux, cette molécule semble avoir des effets protecteurs, être à la base d'une diminution du risque cumulatif de développement de PTLD et d'une diminution du risque de perte du greffon et de mortalité si comparée à l'azathioprine (10).

Sirolimus :

Cette molécule a été initialement testée pour ses capacités anti-néoplasiques mais du fait des résultats a été abandonnée et elle est actuellement utilisée en greffe pour son pouvoir immunosuppresseur et pour l'absence de toxicité rénale directe.

Différentes études montrent que les patients sous sirolimus ont une incidence inférieure de cancers que les patients traités par immunosuppresseurs standard (11,12).

Cette molécule a été utilisée, avec succès, dans le traitement des sarcomes de Kaposi induits par l'HHV8 et les inhibiteurs de la calcineurine (13). Sa capacité antiproliférative et antitumorale est en cours d'évaluation

Anticorps monoclonaux :

Les anticorps anti-CD3 sont plus souvent associés aux PTLD qu'aux cancers solides, par contre les anticorps anti-CD52 ne semblent pas être associés aux cancers de novo.

4) Cancers

PTLD

Le terme « PTLT » (maladie lympho-proliférative post- greffe), indique une entité pathologique qui peut aller de la simple prolifération ganglionnaire EBV induite au lymphome.

Il existe une stricte corrélation entre l'EBV et ce type de maladie (plus fréquente en greffe pédiatrique) elle est liée à la primo infection EBV et se développe dans la première année post- greffe (14-15).

La présentation des PTLT peut varier et être principalement à cellules T, à cellules B ou mixte. Il peut s'agir de formes bénignes (mononucléose) ou agressives (lymphome EBV-induit). Il peut se développer sous forme ganglionnaire ou avec une invasion d'organes solides.

La mortalité varie entre 30 et 60 %, et elle est corrélée à l'âge du patient, à la forme de présentation, à la possibilité d'un traitement chirurgical, à la réponse après diminution du traitement immunosuppresseur et à la présence d'un envahissement du système nerveux central (16,17).

Plusieurs études ont démontré que la réduction du traitement immunosuppresseur améliore la survie des patients avec PTLT.

Un traitement par CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) est souvent utilisé malgré les nombreux effets secondaires. Plusieurs études ont montré que le rituximab (un anticorps-anti-CD20) est efficace dans le traitement de ces néoplasies, même si le nombre de cures et l'association avec une chimiothérapie standard ne sont pas encore codifiés (18,19).

Cancers de la peau :

Les cancers de la peau sont très fréquents chez les patients transplantés, ils intéressent plus de 50 % de tous les transplantés de race caucasienne (20). Parmi ces cancers, le carcinome squamo-cellulaire est le plus fréquent : le risque de développer un carcinome baso-cellulaire est de 10 fois supérieur par rapport à la population générale alors que pour le carcinome squamo-cellulaire il est de 65 à 250 fois supérieur. Les patients ont souvent des récurrences à plusieurs reprises, il peut y avoir aussi, une association parmi les différents types de cancers et des lésions pré-cancéreuses. Le carcinome à cellules squameuses semble être plus agressif que chez la population normale, avec une croissance plus rapide. Un pronostic défavorable est souvent lié à la présence de multiples lésions, à la localisation céphalique, à l'âge et à l'exposition au soleil. Le traitement de ces cancers dépend du type et de l'extension : des cancers superficiels peuvent être traités par cryothérapie ou électrocoagulation et curetage. Pour les lésions plus profondes, une intervention chirurgicale avec étude histologique est recommandée. En cas de métastases unilymphonodaires, et en absence d'invasion extra capsulaire une lymphoadenectomie suffit, alors qu'un traitement par radiothérapie est conseillé s'il existe une invasion extra capsulaire. En cas de formes agressives, une chimiothérapie doit être envisagée malgré des résultats très décevants. Bien sûr une diminution du traitement immunosuppresseur doit être envisagée dès que possible (21).

L'incidence du mélanome est moindre en rapport aux carcinomes à cellules squameuses,

mais reste plus fréquente que dans la population générale. Le pronostic dépend de l'épaisseur de la lésion, même si chez les transplantés l'évolution est souvent plus grave. Le cancer à cellules de Merkel est une tumeur rare (500 cas décrits dans le monde dont 90 chez des patients transplantés), la mortalité à 5 ans du diagnostic est élevée (46 %) (22).

Autres cancers :

Le développement des cancers solides est souvent lié au type de greffe réalisé, par exemple les greffés rénaux ont un risque de développer un carcinome rénal de novo qui est sept fois supérieur par rapport à la population générale ainsi que les greffés hépatiques et le risque de développer un cancer hépatocellulaire.

L'incidence du cancer gastrique, en rapport à la population générale, ne semble pas être augmentée, tandis que le cancer rectal semble être moins fréquent. Les hommes sont plus atteints que les femmes et les greffés cardiaques plus que les greffés rénaux (23).

L'incidence du cancer du colon est augmentée chez tous les types de greffes (hépatiques, rénales, cardiaques). Parmi les transplantés hépatiques, les patients avec cholangite sclérosante primitive sont plus à risque que tous les autres receveurs. L'évolution de ces types de cancers chez les transplantés est plus rapide que dans la population générale (24).

Le MALT lymphome est un cancer avec une évolution très lente et la dissémination tumorale semble être tardive. Chez tous les transplantés son incidence a été rapportée à 0,2 %, ce chiffre est de 10 à 100 fois supérieur à l'incidence dans la population générale.

Conclusion :

Les cancers sont devenus une des premières causes de décès parmi les sujets transplantés, leur développement est plus rapide que chez les sujets non immunodéprimés et souvent leur évolution est plus grave. Il faut essayer d'une part de diminuer l'incidence de ces tumeurs grâce à des nouveaux immunosuppresseurs et de l'autre de rendre leur dépistage plus rigoureux. Une fois que ces cancers sont apparus, l'identification, le bilan d'extension et la prise en charge devraient être réalisés le plus rapidement possible.

Paris, le 12 juin 2008

Bibliographie

- 1) J Buell, T Gross, E Woodle. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;80:S254-S264.
- 2) Penn I. Post-transplant malignancy : the role of immunosuppression. *Drug Saf* 2000;23 :101.
- 3) Engels EA, Goedert JJ. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and cancer: past, present, and future. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Mar 16;97(6):407-9.
- 4) Penn I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation.* 1997 Sep15;64(5):669-73.
- 5) Meyer T, Arndt R, Nindl I et al. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transpl Int.* 2003 Mar;16(3):146-53.

- 6) Hojo M, Morimoto T et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*. 1999 Feb 11;397(6719):530-4.
- 7) Reichenspurner H. Overview of tacrolimus-based immunosuppression after heart or lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Feb;24(2):119-30.
- 8) Guba M, Graeb C et al. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation*. 2004 Jun 27;77(12):1777-82).
- 9) Offman J, Opelz G. Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome after organ transplantation. *Blood*. 2004 Aug 1;104(3):822-8.
- 10) Cheriikh WS, Kauffman HM et al. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation*. 2003 Nov 15;76(9):1289-93.
- 11) Kahan B, Knight R et al. Ten years of sirolimus therapy for human renal transplantation: the University of Texas at Houston experience. *Transplant Proc*. 2003 May;35(3 Suppl):25S-34S.
- 12) Kreis H, Oberbauer R et al. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Mar;15(3):809-17.
- 13) Stallone G, Schena A et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31;352(13):1317-23.
- 14) Cao S, Cox K et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders and gastrointestinal manifestations of Epstein-Barr virus infection in children following liver transplantation. *Transplantation*. 1998 Oct 15;66(7):851-6.
- 15) Shroff R et Rees L. The post-transplant lymphoproliferative disorder-a literature review. *Pediatr Nephrol*. 2004 Apr;19(4):369-77.
- 16) Trofe J, Buell JF et al. Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience *Am J Transplant*. 2005 Apr;5(4 Pt 1):775-80.
- 17) Aull MJ, Buell JF et al. Experience with 274 cardiac transplant recipients with posttransplant lymphoproliferative disorder: a report from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry. *Transplantation*. 2004 Dec 15;78(11):1676-82)
- 18) Niitsu N, Hayama M et al. Phase I study of Rituximab-CHOP regimen in combination with granulocyte colony-stimulating factor in patients with follicular lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Jun 15;10(12 Pt 1):4077-82
- 19) Ganne V, Siddiqi N et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Transplant*. 2003 Oct;17(5):417-22.
- 20) Webb MC, Compton F et al. Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc*. 1997 Feb-Mar;29(1-2):828-30.)
- 21) Euvrard S, Kanitakis J et al. Skin cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003 ;348 :1681.
- 22) Buell JF, Trofe J et al. Immunosuppression and Merkel cell cancer. *Transplant Proc*. 2002 Aug;34(5):1780-1
- 23) Stewart T, Henderson R et al. Reduced incidence of rectal cancer, compared to gastric and colonic cancer, in a population of 73,076 men and women chronically immunosuppressed. *Clin Cancer Res*. 1997 Jan;3(1):51-5.
- 24) Papaconstantinou H, Sklow B et al. Characteristics and survival patterns of solid organ transplant patients developing de novo colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004 Nov;47(11):1898-903.

Le principe du dépistage du cancer de la prostate reste un sujet débattu

Docteur Jean-Louis Davin

Clinique Rhône-Durance, Avignon

- Les cancers de la prostate représentent un problème important de santé publique puisqu'ils sont devenus les cancers les plus fréquents chez les hommes ; l'incidence, actuellement estimée à plus de 40 000 nouveaux cas par an en France, est en constante augmentation. Le risque de développer un cancer de la prostate est de 1 homme pour 8. Les cancers de la prostate sont responsables de plus de 9 000 décès par an en France ; c'est la deuxième cause de mortalité par cancer.

- La question d'un dépistage de masse du cancer de la prostate n'est donc pas encore réglée ; les résultats de deux études prospectives randomisées, l'une européenne (ERSSPC), et l'autre américaine (PLCO) prévus entre 2009 et 2010 sont très attendus ; « *les résultats préliminaires sont encourageants* » souligne J.-L. Davin. D'ores et déjà des études non randomisées et/ou rétrospectives concluent à un bénéfice en terme de mortalité induit par les mesures de dépistage. Depuis 2002, l'Association française d'urologie (AFU) s'appuie sur ces données pour recommander un dépistage individuel du cancer de la prostate entre 50 et 75 ans, si l'espérance de vie est estimée supérieure à 10 ans.

« La logique et le bon sens voudraient que si une tumeur découverte à un stade localisé est éradiquée, le risque de décès du patient du fait de l'évolution de cette tumeur disparaisse. En ce qui concerne le cancer de la prostate le problème n'est pas si simple » estime J.-L. Davin.

Pour plusieurs raisons :

- Le diagnostic de cancer de la prostate n'est pas toujours facile ; malgré l'apport du PSA (Prostate Specific Antigen), des techniques modernes de prélèvements biopsiques et bientôt peut-être d'imagerie.
- Le cancer de la prostate est, dans la plupart des cas, une tumeur d'évolution lente ; survenant chez des patients âgés, le risque de décès par d'autres causes est donc à prendre en compte.
- Les effets secondaires délétères induits par les traitements du cancer de la prostate peuvent être responsables d'une altération de la qualité de vie.

Le dosage du PSA est disponible depuis une vingtaine d'années ; et depuis cette même période le dépistage de masse du cancer de la prostate fait l'objet de débats, souvent passionnés.

Des arguments « contre » le dépistage.

Le principal argument contre le dépistage est l'absence de résultats d'études randomisées - études de cohortes de suivi longitudinal, comparées à des groupes témoins - qui permettrait d'établir un lien de causalité entre une manœuvre de dépistage de masse et la baisse de la mortalité globale et spécifique dans la population. Deux études sont aujourd'hui en cours, elles devraient en principe répondre à cette question.

Pour justifier la nécessité du dépistage, il est souvent avancé que le cancer de la prostate est la deuxième cause de la mortalité par cancer chez l'homme. Mais en prenant en compte le nombre d'années de vies perdues avant 65 ans en raison d'un cancer, on constate que le cancer de la prostate ne se situe qu'au sixième rang après les cancers du poumon et du sein, le cancer colorectal, les cancers de l'estomac, et du pancréas. Le cancer de la prostate survient tard dans la vie. L'âge médian de mort par cancer de la prostate est de 79 ans ; un quart des décès par cancer de la prostate survient après 85 ans. Le nombre d'années de vies perdues à cause d'un cancer est l'indice qui reflète le mieux l'impact social de la maladie ; or « l'impact social ne semble donc pas majeur à l'analyse de cet indicateur » car le retentissement social du cancer de la prostate est moindre que ne le laisse penser sa grande fréquence.

Le PSA n'est pas un outil de dépistage spécifique des cancers de la prostate agressifs, menaçant l'espérance de vie des patients qui en sont porteurs ; sa sensibilité est estimée à 72 %, sa spécificité à 93 %, et sa valeur prédictive positive à 25 %.

Les études comparant les patients traités aux patients surveillés pour un cancer de la prostate localisé montrent une diminution du risque de décès par cancer ; mais la différence de survie globale n'est pas statistiquement significative. Il n'y a pas de critère parfaitement fiable d'évolutivité du cancer ; les facteurs pronostiques restent imparfaits. Il n'y a pas non plus de preuve formelle du risque de diminution de la mortalité par le dépistage

Des arguments « en faveur » du dépistage.

L'augmentation régulière de l'espérance de vie des hommes justifie de diagnostiquer la tumeur à un stade de début avant les symptômes.

Une étude randomisée suédoise parue en 2005 dans le *New England Journal of Medicine* montre, avec un recul de 8 ans, une augmentation de la survie globale et spécifique liée au cancer, une diminution du risque de métastases à distance ou de progression de la tumeur après prostatectomie totale par rapport à une abstention-surveillance et traitement différé en cas de progression.

Les résultats préliminaires des études de dépistage (cancers diagnostiqués à un stade localisé dans 70 % des cas dans un des groupes de l'ERSPC –Rotterdam–) montrent que lors du 3^{ème} tour de dosage du PSA il reste moins de 0,6 % de cancers de la prostate révélés à un stade métastatique.

Le dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA est réalisé de façon pratiquement systématique aux États-Unis et c'est dans ce pays que la mortalité par cancer de la prostate a diminué dans les plus grandes proportions ; on enregistre depuis 1993 une baisse de la mortalité spécifique du cancer de la prostate de 17,6 %. Avec l'accroissement de l'usage du PSA en France on retrouve moins de 8 % de cancers métastatiques au diagnostic.

Cependant, l'analyse des différents paramètres, qui doivent être optimisés pour permettre un dépistage de masse, montre que la probabilité de réduire le risque de mortalité par un dépistage reste très faible. Dans ces conditions et comme le recommande les pouvoirs publics, le dépistage de masse n'est pas mis en pratique pour l'instant.

Selon l'ANAES*

- A ce jour, les bénéfices attendus de la démarche de dépistage individuel ne sont pas clairement démontrés et le manque de données dans la littérature ne permet pas de conclure à une recommandation de ce type sur l'opportunité de la démarche.
- Toutefois, en vue de favoriser un diagnostic à un stade précoce, une démarche de dépistage individuel, non systématisée, par le biais du test de dosage de PSA, de préférence associé à un toucher rectal, peut être envisagée. Elle peut être proposée au cas par cas, en se fondant sur des facteurs de risque statistiquement et cliniquement significatifs, ou réalisée à la demande du patient.
- Lorsque la démarche est envisagée, la décision doit être partagée avec le patient et doit être prise en tenant compte de ses préférences, de son anxiété et de son aversion pour le risque. La qualité et les modalités d'information du patient sont primordiales.

* Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate (septembre 2004). Disponible sur www.has-sante.fr.

En attendant les résultats des études randomisées, l'attitude préconisée par l'Association française d'urologie (AFU) est de promouvoir un dépistage individuel du cancer de la prostate après information du patient sur les avantages, les inconvénients et les incertitudes de ce dépistage.

Les propositions de l'Association Française d'Urologie (2003)

Une information claire et loyale de la population sur l'intérêt du dépistage du cancer de la prostate et de ses traitements, ainsi que sur les risques et incertitudes qu'ils génèrent.

Limiter l'inégalité entre ceux qui ont accès à l'information sur le dépistage et ceux qui ne l'ont pas ; un diagnostic tardif représente pour certains une véritable perte de chance de guérison.

La recherche du cancer de la prostate dans les populations suivantes :

- les hommes âgés de 50 à 75 ans (avec une espérance de vie de plus de 10 ans), en déconseillant le dépistage chez les patients plus âgés.

- dès l'âge de 45 ans dans les populations à risque (antécédents familiaux ou origine afro-antillaise).

Le dépistage individuel du cancer de la prostate s'effectue par la réalisation annuelle d'un dosage du PSA total et d'un toucher rectal. La pratique d'une échographie endorectale de la prostate et le dosage du PSA libre sont inutiles en première intention.

Cette attitude doit progressivement être affinée. L'accent est mis sur l'utilité de l'examen clinique par le toucher rectal et sur la surveillance de la cinétique du PSA.

La poursuite de la participation française à l'étude randomisée européenne de dépistage ERSPC dans le Tarn et l'Hérault qui devrait permettre de préciser la cible des patients à dépister, les outils de dépistage les mieux adaptés et définir quelle population pourrait bénéficier d'une option de surveillance avec traitement différé.

La diffusion aux acteurs de soins des règles de bonne pratique clinique (diagnostic, traitement, suivi) et l'évaluation continue de ces pratiques. L'évaluation des procédures de surveillance active et des nouvelles thérapeutiques par l'ensemble des acteurs.

Paris, le 12 juin 2008

Dépistage et diagnostic des cancers de la vessie

Professeur Christian Pfister

Hôpital Charles Nicolle, CHU, Rouen

Le diagnostic du cancer de la vessie peut être évoqué sur l'identification de cellules cancéreuses par cytologie urinaire, avec ou sans tests complémentaires. Sa confirmation est faite par la visualisation de la tumeur par examen cystoscopique et la biopsie tissulaire.

Les cancers de la vessie représentent 3 à 4 % des nouveaux cancers dans le monde. Ils occupent la 5ème place en France avec près de 12 000 nouveaux cas par an ; responsables de 3 % des décès par cancer essentiellement des hommes dont (sex-ratio 3 à 5). L'âge de découverte est supérieur à 50 ans dans 80 % des cas entre 50 et 80 ans (âge moyen 70 ans).

Les cancers de la vessie sont symptomatiques chez la plupart des patients mais peuvent être suspectés par la découverte d'une hématurie microscopique lors d'un examen cytochimique des urines chez certains patients asymptomatiques.

Il n'existe pas de justification pour un dépistage de masse, mais il faut insister sur les mesures de dépistage ciblé, surtout s'il existe des facteurs de risque.

La fumée de cigarette et les carcinogènes industriels sont les 2 principaux facteurs de risque. Le tabac est le principal facteur de risque reconnu, il existe une relation dose-réponse avec le nombre de cigarettes fumées, et il est impliqué dans plus de 50 % des cas. Les carcinogènes industriels, essentiellement les amines aromatiques et les hydrocarbures aromatiques polycycliques, seraient en cause jusqu'à plus de 20 % des cas. Ils interviennent par absorption transdermique et respiratoire ; parmi les situations professionnelles à risque : industries de productions de colorants, du cuir et du caoutchouc ; fonderies et cokeries ; production d'aluminium, asphaltage, ramonages et entretien des chaudières ; les industries chimiques et pharmaceutiques.

Par contre, en raison en particulier de leur temps de latence d'apparition par rapport à l'exposition les cancers de vessie d'origine professionnelle seraient certainement sous-estimés ; hypothèse confortée par la récente enquête de l'URCAM et la CRAM de haute Normandie.

Les examens de cytologie urinaire sur 3 jours et la cystoscopie sont les examens de référence

La cytologie urinaire.

Du fait de sa simplicité et de son faible coût, la cytologie urinaire reste la référence des examens biologiques utilisés en pratique courante. Elle demeure le test non invasif le plus couramment utilisé grâce à son excellente spécificité et malgré son faible degré de

sensibilité (35 % à 40 %) ; en effet la qualité de ses résultats est examinatoire dépendante et la sensibilité d'une cytologie négative est insuffisante, surtout chez des patients à risque. La cytologie urinaire est souvent prise en défaut surtout sur les tumeurs de bas grade et non infiltrantes.

La cystoscopie.

C'est l'examen de référence qui a pour objectif de repérer la ou les tumeurs et de pratiquer des biopsies. Mais, malgré le développement des fibroscopes souples, elle n'est pas sans inconvénients car elle doit être réalisée en milieu spécialisé et elle peut être cause de morbidité indésirable. Enfin elle peut être négative dans de très rares cas.

Il existe en 2008 des outils complémentaires comme les marqueurs urinaires et aussi la fluorescence vésicale.

Marqueurs urinaires.

Aucun des marqueurs tumoraux actuellement commercialisés ne constitue le test urinaire idéal et ne peut prétendre remplacer la cystoscopie. Toutefois, l'utilisation combinée de la cytologie et du test uCyt+ (Immunocyt) représente un progrès significatif avec amélioration de la sensibilité globale (75 à 90 %) et une valeur prédictive négative de l'ordre de 95 %.

La technique uCyt+ d'immuno-cyto-fluorescence des cellules urothéliales tumorales vésicales utilise 3 anticorps spécifiques et se réalise sur un échantillon de 30 ml d'urines mictionnelles stabilisées immédiatement avec un même volume d'éthanol à 50 %.

Pour les tumeurs de grade peu élevé, le degré de sensibilité de ImmunoCyt^{MC}/uCyt+^{MC} est jusqu'à quatre fois plus élevé que la cytologie urinaire conventionnelle. Pour ce qui est de la détection globale du cancer de la vessie, ImmunoCyt^{MC}/uCyt+^{MC} combiné à la cytologie urinaire démontre une plus grande sensibilité de l'ordre de 85 % à 95 %.

Tableau

Tumeur de vessie : marqueurs urinaires				
		Cytologie	uCyt+TM	uCyt+TM et cytologie
Stade tumoral				
Ta	n = 75	39.1	69.6	75.0
T1	n = 28	59.3	66.7	77.8
T2	n = 28	90.9	72.7	90.9
CIS	n = 8	33.3	100	100
Grade cellulaire				
1	n = 31	25.0	60.7	66.7
2	n = 40	46.3	75.6	78.0
3	n = 68	63.8	76.8	87.0

Fluorescence vésicale (cystoscopie en fluorescence).

La cystoscopie diagnostique, aujourd'hui dominée par l'utilisation du fibroscope souple, reste le "gold-standard" dans la détection d'une tumeur de la vessie.

Cependant sa faible rentabilité (86 % de cystoscopies normales) en raison de l'existence de lésions de dysplasie non optiquement visibles a conduit à proposer l'utilisation de techniques de fluorescence afin de favoriser le diagnostic des carcinomes in situ.

La technique des cystoscopies en lumière bleue vient renforcer la puissance diagnostique des cystoscopies standard en lumière blanche en améliorant l'inspection de la paroi vésicale grâce à la fluorescence de tumeurs (*Van der Meijden et al. Eur. Urol. 2005*). Cette technique permet donc la détection des tumeurs résiduelles non identifiées en lumière blanche et elle autorise des biopsies ciblées pour le carcinome in situ vésical.

L'utilisation de la cystoscopie en lumière bleue reste en évaluation dans l'indication de diagnostic primaire des cancers de la vessie. Selon le consensus de l'AFU ses indications recommandées sont les suivantes : lésions multifocales, diamètre > 3 cm, récurrence tumorale précoce, haut grade cellulaire G3 et lésions à haut risque T1G3 et CIS. (*CCAFU, Prog. Urol. 2007*).

Conclusion.

A ce jour, on peut considérer qu'il n'existe pas de méthode validée de dépistage des tumeurs de la vessie dans la population générale.

Dans ce contexte, il faut, une fois encore, souligner l'importance de pouvoir détecter très tôt le cancer de la vessie en se basant sur le repérage et l'examen des sujets ayant des facteurs de risque.

Aux moyens traditionnels déjà très efficaces, cytologie des urines et cystoscopie, viennent s'adjoindre des outils complémentaires qui permettent d'améliorer les performances diagnostiques. Il s'agit de marqueurs urinaires permettant d'affiner par technique immunologique les résultats de la cytologie ou encore de technique de cystoscopie de fluorescence qui avec un taux de détection de plus de 90 % pour le carcinome in situ (Cis) et un réel potentiel pour déceler de petites tumeurs manquées par la cystoscopie standard, est de plus en plus utilisée.

Paris, le 12 juin 2008