

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HÉMATOLOGIE CANCÉROLOGIE

Adénopathies superficielles

III-291

Dr Nicolas BOISSEL
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Adénopathies superficielles

Objectifs :

- **Devant une adénopathie superficielle, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents**

- Les ganglions sont des organes lymphoïdes qui sont le siège du développement de la réponse immunitaire.
- Une adénopathie est un ganglion palpable cliniquement. Elle peut témoigner :
 - D'un processus infectieux, inflammatoire ou tumoral développé dans le territoire dont elle assure le drainage (adénopathie localisée).
 - D'un processus inflammatoire ou tumoral plus généralisé (polyadénopathie des infections virales, des leucémies).

ETIOLOGIES

1. Adénopathies infectieuses

a) Adénopathies bactériennes (ou à micro-organismes apparentés)

- Satellites d'une porte d'entrée cutanée ou muqueuse, présentes dans le territoire ganglionnaire de drainage.
- Adénopathie suppurée à germes banaux : le plus souvent staphylocoque ou streptocoque, mais tous les pyogènes peuvent être en cause.
- Adénopathies satellites des maladies sexuellement transmissibles (généralement inguinales) :
 - * Syphilis primaire (*Treponema pallidum*) :
 - Ganglion inguinal (" préfet de l'aisne ") unique satellite du chancre d'inoculation.
 - * Chancre mou (*Haemophilus Ducreyi*).
 - * Maladie de Nicolas-Favre (*Chlamydia trachomatis*).
- Adénopathies (épitrochléenne, axillaire) satellites d'une pathologie d'inoculation :
 - * Pasteurellose (*Pasteurella multocida* ou *septica*) :
 - Transmission par griffure ou morsure animale, piqûre végétale.
 - Incubation de quelques heures.
 - Signe locaux ++ (lymphangite, arthrite, phlegmon des gaines).
 - * Tularémie (*Pasteurella tularensis*) :
 - Transmission par manipulation d'un rongeur (lièvre ++).
 - Incubation de 4 jours en moyenne.
 - Ulcération cutanée et adénopathie satellite.
 - * Maladie des griffes du chat (*Bartonella henselae*, *Afipia felis*) :

- Transmission par griffure ou piqûre végétale.
- Incubation de 7 à 60 jours.
- Adénopathie unique ou multiple du territoire de drainage (volumineuse, parfois douloureuse).

b) Autres adénopathies bactériennes

- Mycobactéries : tuberculose ganglionnaire, lèpre lépromateuse.
- Brucellose.
- Syphilis secondaire (adénopathies cervicales, occipitales)

c) Adénopathies virales

- Adénopathies généralement bilatérales et symétriques (+++).
- Etiologies fréquentes et banales : adénovirus, mononucléose infectieuse, rubéole, rougeole.
- Une étiologie à toujours rechercher : infection à VIH (+++) :
 - * Adénopathies cervicales et axillaires infra-centimétriques.
 - * Splénomégalie fréquemment associée.
- Plus rarement : cytomégalovirus, zona ou herpès (adénopathie satellite), hépatites virales.

d) Adénopathies parasitaires

- Toxoplasmose (adénopathies cervicales postérieures).
- Leishmaniose viscérale.
- Parasitose extra-européennes : filariose lymphatique (primo-infestation), trypanosomiasis (phase d'invasion), histoplasmosis.

e) Adénite post-vaccinale

2. Adénopathies des maladies systémiques

- Il s'agit le plus souvent d'adénopathies généralisées :
 - Sarcoïdose (ganglion cervical, épitrochléen).
 - Connectivite : lupus érythémateux disséminé (LED), polyarthrite rhumatoïde (PR), maladie de Still.
 - Etiologies plus rares : syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie de Kawasaki, histiocytose X, maladie de Whipple.

3. Métastases ganglionnaires des cancers solides

- Elles sont généralement localisées dans le territoire de drainage lymphatique :
 - Adénopathies cervicales : cancer de la thyroïde ou cancer de la sphère ORL (cavité buccale, amygdales, pharynx, cavum, larynx).
 - Adénopathies sus-claviculaires : cancer broncho-pulmonaire, cancers digestifs (ganglion de Troisier sus-claviculaire gauche), cancer testiculaire.
 - Adénopathies axillaires : cancer du sein.
 - Adénopathie inguinale : cancer de la région périnéale, de l'anus.
- Dans tous les cas, un examen du territoire cutané drainé doit rechercher un cancer cutané (mélanome, carcinome spinocellulaire).

4. Adénopathies des hémopathies malignes

- Il peut s'agir d'adénopathies diffuses bilatérales et symétriques dans les hémopathies à dissémination hématogène :
 - Leucémie lymphoïde (LLC).
 - Macroglobulinémie de Waldenström.
 - Leucémie aiguë : lymphoblastique plus fréquemment que myéloblastique.
- Les adénopathies sont volontiers localisées ou asymétriques dans les hémopathies à dissémination lymphatique :
 - Lymphomes malins non hodgkiniens (LNH), principalement de haut grade.

- Maladie de Hodgkin.
- Il n'y a pas (sauf exception) d'adénopathie dans les syndromes myéloprolifératifs, ni dans les syndromes myélodysplasiques, ni dans le myélome.

Etiologie	Adénopathie unique ou localisées	Polyadénopathie
Infection	<ul style="list-style-type: none"> ● Adénite suppurée ● Syphilis primaire (inguinal > cervical) ● Maladie des griffes du chat ● Tuberculose 	<ul style="list-style-type: none"> ● Syndromes mononucléotiques (EBV, VIH, CMV, toxoplasmose) ● Syphilis secondaire
Hémopathies	<ul style="list-style-type: none"> ● Maladie de Hodgkin ● Lymphome non Hodgkinien 	<ul style="list-style-type: none"> ● LLC ● Maladie de Waldenström ● LAL
Maladies systémiques	-	<ul style="list-style-type: none"> ● Lupus érythémateux disséminé ● Maladie de Still
Métastase	+++	+/-

5. Autres étiologies

- Au cours des dermatoses prurigineuses étendues (psoriasis, eczéma), il est fréquent d'observer des adénopathies axillaires et inguinales.
- Réactions d'hypersensibilité médicamenteuses : hypersensibilité aux hydantoïnes (Dihydan®), maladie sérique.

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

1. Les adénopathies non pathologiques

- Toute adénopathie palpable n'est pas forcément pathologique. On peut palper des adénopathies, en l'absence de toute pathologie évolutive :
 - Adénopathies inguinales.
 - Adénopathies axillaires chez les travailleurs manuels.
 - Sujets maigres.
- Chez l'adulte, toute adénopathie sus-claviculaire doit être considérée comme pathologique.
- Le diagnostic d'adénopathie non pathologique ne doit être retenu qu'avec prudence :
 - Les adénopathies doivent être de petite taille (diamètre inférieur à 1 cm), de consistance souple ou ferme (mais jamais dure), mobiles et indolores, sans signes inflammatoires.
 - Le bilan clinique et biologique (NFS, VS) doit être normal.
 - Le volume de l'adénopathie ne doit pas augmenter (surveillance +++).

2. Eliminer une tuméfaction non ganglionnaire

- Le problème ne se pose que devant une tuméfaction unique située dans une aire ganglionnaire :
 - Quelle que soit l'aire ganglionnaire il peut s'agir d'un lipome (cas le plus fréquent), d'un kyste sébacé, d'un neurinome, d'un fibrome.
 - Une *tuméfaction inguinale* peut être en rapport avec une hernie inguinale ou crurale, un abcès froid, un anévrysme artériel ou une ectasie veineuse.
 - Une *tuméfaction cervicale* peut être d'origine glandulaire (thyroïde, parotide, glande sous-maxillaire). Il peut s'agir d'un kyste branchial, d'une tumeur du glomus carotidien, d'un anévrysme artériel.
 - Dans la *région axillaire* le principal diagnostic différentiel est l'hydrosadénite (infection des glandes sébacées).

BILAN ETIOLOGIQUE

1. Interrogatoire

- L'interrogatoire est un temps fondamental (+++).
- Date de début, circonstances d'apparition et évolution des adénopathies. On peut différencier les adénopathies aiguës, subaiguës et chroniques.
- Signes de maladie vénérienne récente, contagé vénérien ou tuberculeux, piqûre ou blessure, morsure ou griffure par un animal (maladie des griffes du chat, pasteurellose, tularémie, mais également germes banaux), piqûre par une épine végétale.
- Age :
 - Les adénopathies de l'enfant et de l'adolescent sont souvent infectieuses ou banales.
 - Une adénopathie chez un sujet d'âge mûr ou un sujet âgé doit toujours faire rechercher une pathologie maligne (+++).
- Profession et loisirs :
 - Les travaux manuels peuvent orienter vers une adénopathie satellite d'une blessure.
 - Les contacts avec les animaux peuvent orienter vers la tularémie, la brucellose.
- Facteurs de risque de VIH.
- Origine ethnique et séjours en pays d'endémie parasitaire.
- Existence de signes généraux (+++) :
 - Fièvre, frissons, sueurs nocturnes, prurit diffus.
 - Asthénie, anorexie, amaigrissement.

2. Examen clinique

a) Examen ganglionnaire

- Il faut préciser le nombre exact, le siège et la taille (schéma daté) du ou des ganglions. Toutes les aires ganglionnaires doivent être palpées : cervicales (occipitale, spinale, mastoïdienne, sous-angulo-maxillaire, sous-maxillaire, sous-mentale, jugulo-carotidienne haute, moyenne et basse), sus-claviculaires, axillaires, épitrochléennes, inguinales, rétro-crurales.
- On différenciera :
 - * Des adénopathies dans plusieurs territoires ganglionnaires. Quand elles sont multiples, on parle de polyadénopathie.
 - * Les adénopathies localisées à un seul territoire ganglionnaire (un ou plusieurs ganglions).
- On apprécie les caractères du ganglion, en différenciant :
 - * Les adénopathies cliniquement inflammatoires : douleurs, rougeur, chaleur. L'adénopathie peut être mobile ou fixée par une périadénite. On s'oriente vers une étiologie infectieuse bactérienne.

- * Les adénopathies évoquant une étiologie maligne (métastases, lymphomes) : consistance dure, adhérence à la peau et/ou aux tissus sous-jacents, absence de signes inflammatoires. Il faut noter que les adénopathies malignes sont habituellement indolores.
- * Les adénopathies sans signes inflammatoires ni signes tumoraux.
- Parfois, on se trouve devant une tuméfaction ganglionnaire non inflammatoire avec fistulisation, apparaissant lors de l'évolution d'une maladie non traitée : tuberculose, maladie de Nicolas-Favre, maladie des griffes du chat, tularémie, chancre mou.

b) Examen loco-régional

- Quand il existe une ou plusieurs adénopathies dans le même territoire ganglionnaire, l'examen du territoire de drainage est fondamental (+++).
- On recherche une porte d'entrée infectieuse (effraction cutanée même minime, blessure, morsure, piqûre, ulcération muqueuse, dermatose surinfectée), une lymphangite, un syndrome tumoral.
 - * *Adénopathies inguinales* :
 - Périnée (organes génitaux externes, examen au speculum chez la femme, anus).
 - Membre inférieur (sans oublier les pieds).
 - * *Adénopathies épitrochléennes et axillaires* :
 - Membre supérieur (notamment la main).
 - Palpation du sein chez la femme en cas d'adénopathies axillaires.
 - * *Adénopathies cervicales* :
 - Revêtement cutané de la tête et du cou.
 - Muqueuses oro-pharyngées, amygdales.
 - Palpation de la loge thyroïdienne.
 - Rhinopharynx et larynx (examen ORL spécialisé).
 - Dents et gencives (examen stomatologique).
 - * *Adénopathies sus-claviculaires gauches drainent des territoires profonds* :
 - Thorax.
 - Abdomen.
 - Testicule.

c) Examen général

- Poids, température.
- On recherche :
 - * Une splénomégalie, une hépatomégalie, un syndrome tumoral abdominal.
 - * Une pharyngite, une angine.
 - * Le retentissement d'adénopathies profondes : syndromes compressifs (syndrome cave supérieur, ictère, colique néphrétique...).
- Examen cutané.

3. Examen complémentaire de première intention

a) Dans tous les cas une NFS peut montrer :

- Un syndrome mononucléosique.
- Une lymphocytose atypique.

b) Quand les adénopathies sont présentes dans plusieurs territoires ganglionnaires, ou quand elles sont présentes dans un seul territoire ganglionnaire, mais sans cause loco-régionale évidente :

- Electrophorèse des protéides sériques, CRP , VS.
- Radiographie du thorax.
- Sérologies : MNI-test, HIV, toxoplasmose, CMV.
- LDH (hémapathie lymphoïde).
- bilan hépatique.

- IDR.

c) Une ponction ganglionnaire à l'aiguille fine (cytoponction) permet de réaliser un adénogramme :

- Ponction à l'aiguille sous-cutanée ou intra-musculaire du ganglion fixé entre deux doigts.
- Le suc ganglionnaire est chassé par une seringue sur une lame et étalé comme pour un frotis sanguin.

d) En fonction de la clinique, les examens suivants doivent également être demandés :

- Prélèvement à visée bactériologique, coloration de Gram.
- Prélèvement pour recherche de mycobactéries, coloration de Ziehl.
- Recherche de Bartonelle par PCR (maladie des griffes du chat).

e) L'adénogramme apprécie la composition cellulaire de l'adénopathie mais pas son architecture (+++). Il peut montrer (figure ..) :

- Des cellules extra-hématopoïétiques plus ou moins en amas (métastase).
- Des cellules lymphomateuses (LNH).
- Des cellules de Sternberg (Hodgkin).
- Des cellules épithélioïdes et giganto-cellulaires. Il peut s'agir d'une tuberculose, mais également d'une sarcoïdose, d'une syphilis.
- Mais la ponction peut être un échec ou montrer des signes non spécifiques (adénopathie réactionnelle).
- **L'adénogramme suspecte un diagnostic qui doit être confirmé par l'examen histologique +++.**
- Certains diagnostics cytologiques permettent de surseoir à la biopsie :
 - * Adénite suppurée.
 - * Métastase (recherche de primitif).
 - * L'aspect " réactionnel " d'une adénopathie inférieure à 1 cm non suspecte cliniquement peut conduire à une surveillance rapprochée.

f) La biopsie ganglionnaire s'impose en cas d'anomalie de la ponction ganglionnaire, en cas d'adénopathie chez l'adulte, en cas d'adénopathie persistante chez l'enfant.

- La biopsie ganglionnaire doit être organisée en collaboration avec le chirurgien ou le radiologue interventionniste et l'anatomopathologiste. Ce doit être la biopsie exérèse d'un ganglion entier et du ganglion le plus volumineux dans une polyadénopathie. La biopsie partielle est à proscrire et il faut éviter de biopsier les polyadénopathies inguinales en raison du risque de lymphorrhée et de l'aspect souvent peu significatif des ganglions inguinaux. Le ganglion doit être adressé au laboratoire d'anatomopathologie, sitôt prélevé dans une compresse imbibée de sérum physiologique.
- L'anatomopathologiste doit effectuer :
 - * Un examen microscopique, une coupe du ganglion selon son grand axe.
 - * Des appositions sur lames pour une étude cytologique.
 - * Une cryopréservation immédiate pour des études immunohistochimiques sur coupes à congélation et/ou pour des techniques de biologie moléculaire ultérieures.
 - * Une fixation des tranches de sections dans les fixateurs nécessaires (liquide de bouin, formol...) à la bonne conservation de la morphologie tissulaire.
 - * Eventuellement, une étude cytogénétique (envoi d'un fragment au laboratoire de cytogénétique).
- En fonction des données cliniques, les prélèvements pourront être adressés aux laboratoires de bactériologie, mycobactériologie, virologie et parasitologie.

POINTS FORTS

- **Diagnostics différentiels**
 - Adénopathies non pathologiques (notamment inguinales +)
 - Autres tuméfactions
- **Examen clinique :**
 - Interrogatoire ++
 - Aspect du ganglion, examen de toutes les aires ganglionnaires
 - Examen loco-régional, du territoire de drainage ++
- **Cytoponction ganglionnaire (cytoponction):**
 - Examen facile, rapide, peu honéreux mais dépendant du cytologiste
 - Autres examens dans le même temps (culture, coloration de Ziehl, PCR Bartonelle) +++
 - Orientation diagnostique (+++) à confirmer par l'histologie
- **Histologie ganglionnaire (biopsie) :**
 - Diagnostic de certitude (lymphome, hyperplasie réactionnelle) +++

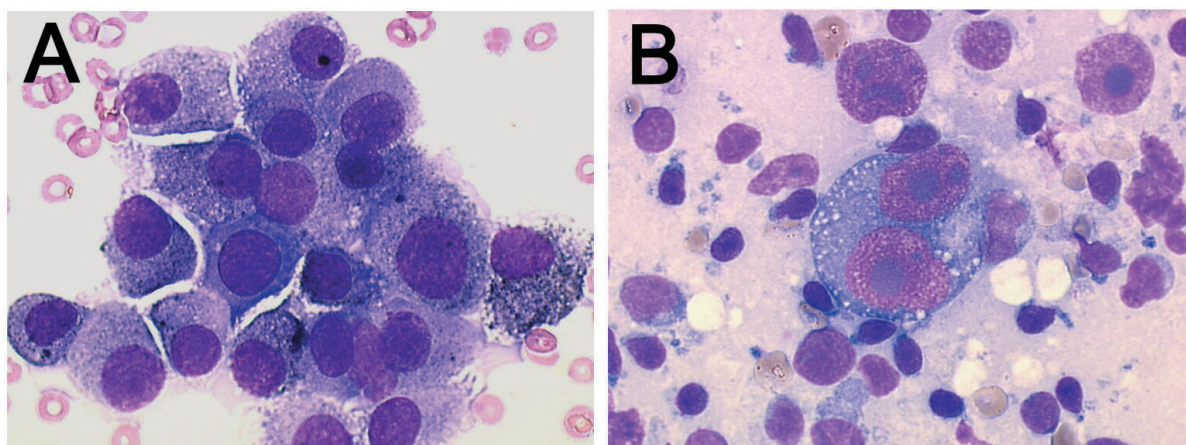


Figure. Adénogrammes.

(A) Métastase de mélanome : cellules extra-hématopoïétiques en amas contenant des grains de mélanine. (B) Cellule de Reed-Sternberg fortement évocatrice de maladie de Hodgkin. Dans ce cas, une biopsie pour examen histologique doit confirmer le diagnostic (Dr. M.-T. Daniel, Hôp. Saint-Louis, Paris).

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CANCÉROLOGIE

Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification

I-10-138

Dr Jérôme ALEXANDRE
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification

Objectifs :

- Décrire l'épidémiologie des 5 cancers les plus fréquents au plan national chez l'homme et la femme (incidence, prévalence, mortalité) ; expliquer leurs principaux facteurs de cancérogenèse et les conséquences sur la prévention.
- Décrire l'histoire naturelle du cancer.
- Expliquer les bases des classifications qui ont une incidence pronostique.

A - EPIDEMIOLOGIE DES 5 PRINCIPAUX CANCERS

- En 1999, les cancers étaient la deuxième cause de décès en France après les maladies cardiovasculaires. Durant cette année-là, 148 584 décès dus à un cancer ont été enregistrés par les statistiques nationales de l'INSERM établies à partir des certificats de décès (28 % de la totalité des décès). Le cancer était la première cause de décès chez l'homme (32 %) et la deuxième chez la femme (23 %).
- L'incidence se définit par le nombre de nouveaux cas annuels. Le taux d'incidence correspond au nombre de nouveaux cas, rapporté au nombre de personnes exposées pendant la même période. L'incidence nationale est estimée à partir de registres régionaux qui ne couvrent qu'une petite partie de la population française.
- En 2000, le nombre estimé de nouveaux cas de cancer était de 278 000 (160 000 chez l'homme, 118 000 chez la femme).
- Entre 1980 et 2000, le nombre de nouveaux cas de cancer a augmenté d'environ 60 %. La première cause en est le vieillissement de la population : 2/3 des décès par cancer chez l'homme et chez la femme surviennent après 65 ans.
- Les 5 localisations tumorales les plus fréquentes étaient en 2000, par ordre décroissant : le sein, la prostate, le colon-rectum, les poumons et les voies aéro-digestives supérieures (incluant lèvre, cavité buccale, pharynx, larynx et œsophage).

	Nombre de nouveaux cas en 2000			Nombre de décès en 2000		
	Total	Homme	Femme	Total	Homme	Femme
Sein	42 300	300	42 000	11 700	100	11 600
Prostate	40 000	40 000	0	10 000	10 000	0
Côlon-rectum	35 800	19 000	16 800	16 000	9 000	7 000
Poumon	27 600	23 000	4 600	27 100	22 600	4 500
VADS	24 500	20 800	3 700	11 600	10 000	1 600

1. Le cancer du sein

a) *Epidémiologie descriptive*

C'est à la fois le cancer le plus fréquent et la première cause de décès par cancer chez la femme en France. Au cours de sa vie, une femme sur 11 présentera un cancer du sein.

Son incidence a augmenté de près de 50 % en 20 ans. Parallèlement, la mortalité ne s'est accrue que de 8 % du fait des progrès des traitements et surtout du dépistage, permettant un diagnostic à un stade plus précoce.

Le cancer du sein est rare avant 40 ans. Son incidence augmente ensuite pour atteindre un maximum vers 55 ans. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans.

Rarement, il peut survenir chez l'homme : il y est 100 fois moins fréquent que chez la femme.

b) *Principaux facteurs de carcinogénèse*

– Prédilection familiale :

* Environ 5 % des cancers du sein seraient attribuables à la transmission d'un gène de susceptibilité. Cette susceptibilité au cancer se transmet selon le mode autosomique dominant. Les gènes les plus fréquemment en cause sont BRCA1, et dans une moindre mesure BRCA2. Ces deux gènes sont impliqués dans la détection des lésions survenant sur l'ADN et le déclenchement de la réparation. Leur inactivation conduit à une accumulation des lésions non réparées au sein de la cellule. Elle est alors susceptible d'acquies progressivement un phénotype cancéreux du fait de l'activation successive de plusieurs oncogènes.

* 90 % des femmes environ porteuses d'un allèle muté pour un de ces deux gènes présenteront un cancer du sein. Une mutation du gène BRCA1 est également associée à un risque accru de cancer de l'ovaire. Les cancers survenant dans le cadre d'une prédisposition familiale surviennent volontiers à un âge jeune (avant 40 ans) et sont plus souvent d'emblée bilatéraux.

– Mastopathies bénignes.

* Carcinome lobulaire in situ.

* Hyperplasie atypique.

● Elles témoignent d'un risque accru de cancer du sein homo- et controlatéral.

– Facteurs nutritionnels :

* L'obésité, une alimentation riche en graisse et pauvre en fruits et légumes augmentent le risque de cancer du sein. Ces facteurs nutritionnels expliqueraient que le cancer du sein est beaucoup plus fréquent dans les pays industrialisés (Amérique du nord, Europe) que dans ceux en voie de développement.

– Facteurs hormonaux : l'exposition prolongée aux oestrogènes favorise le développement d'un cancer du sein.

* Oestrogènes endogènes :

- Vie génitale longue : âge jeune à la puberté et âge tardif à la ménopause.
- Nulliparité, première grossesse menée à terme après l'âge de 30 ans.
- L'allaitement prolongé a au contraire un effet protecteur.

- * Oestrogènes exogènes : traitement substitutif de la ménopause, surtout lorsqu'il est prolongé plus de 10 ans.
- Exposition aux radiations ionisantes.

2. Le cancer de prostate

- Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme. Il survient avant tout chez les sujets âgés : 75 % des patients ont plus de 70 ans au moment du diagnostic. Après 80 ans, un homme sur 2 serait porteur d'un cancer de prostate, le plus souvent asymptomatique. Cette particularité épidémiologique, alliée à une évolution souvent indolente, font que seulement un quart des hommes atteints décéderont de leur cancer.
- L'incidence a doublé en 20 ans. La principale cause en sont le vieillissement de la population et l'amélioration des techniques de dépistage (dosage du PSA permettant la découverte de tumeurs asymptomatiques). Durant la même période, le nombre de décès attribuables au cancer de la prostate est resté stable.
- Il n'y a pas de facteur de risque clairement identifié en dehors des antécédents familiaux.

3. Les cancers du côlon et du rectum

a) *Epidémiologie descriptive*

- Ce sont les cancers digestifs les plus fréquents et la deuxième cause de décès par cancer. Les cancers du rectum représentent 40 % des nouveaux cas.
- Le CCR est rare avant 50 ans. L'incidence double à chaque décennie entre 40 et 80 ans. L'âge moyen au diagnostic est d'environ 70 ans et 75 % des cas sont diagnostiqués après 65 ans.
- Il existe une légère prédominance masculine.
- 70 % des cancers environ se développent à partir d'un adénome. Le risque de cancérisation est fonction de la taille > 1 cm, du degré de dysplasie et de l'importance du contingent villosités.

b) *Principaux facteurs de carcinogénèse*

- La prédisposition familiale :
 - 2 à 5 % des cancers colo-rectaux sont liés à la transmission d'une susceptibilité génétique selon un mode autosomique dominant à forte pénétrance. Deux tableaux cliniques peuvent être distingués :
 - * La polypose rectocolique familiale se caractérise par l'apparition dès la puberté de centaines d'adénomes. La transformation maligne est inéluctable, le plus souvent avant 50 ans. Le gène en cause est le gène APC qui participe à la régulation de la mobilité et de la division des cellules épithéliales coliques.
 - * Les cancers héréditaires sans polypose (syndrome de Lynch) : les sujets porteurs de l'anomalie génétique présentent un risque majeur de cancer du côlon, le plus souvent droit, généralement avant 50 ans. Il existe également un risque accru de cancer de l'ovaire et de l'endomètre. Plusieurs gènes ont été identifiés, tous impliqués dans la réparation des mésappariements qui peuvent survenir lors de la réplication de l'ADN.
- Les antécédents de colite inflammatoire :
 - Rectocolite hémorragique surtout, et dans une moindre mesure maladie de Crohn.
- Les facteurs alimentaires :
 - Le risque de CCR est augmenté par une alimentation riche en acides gras saturés d'origine animale et pauvre en fibres, fruits et légumes.

4. Les cancers du poumon

- C'est de loin la première cause de décès par cancer (27 000 durant l'année 2000, soit trois fois plus que les accidents de la voie publique).
- Il existe une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 5. Chez l'homme, le taux d'incidence a été multiplié par 7 en 50 ans mais s'est stabilisée depuis 10 ans. Chez la femme, l'incidence augmente rapidement depuis 20 ans. L'explication tient au principal facteur de risque connu : le tabagisme qui ne s'est développé 20 ans plus tard chez la femme que chez l'homme.

- L'âge médian au diagnostic est de 65 ans.
- Environ 85 % des cancers du poumon sont attribuables au tabagisme (voir chapitre facteurs de risque). 15 % des fumeurs présenteront un cancer du poumon.
- 5 % des cancers bronchiques seraient en rapport avec une exposition professionnelle à un carcinogène.

Expositions professionnelles cancérigènes

Amiante
 Arsenic
 Beryllium
 Bis-(chlorométhyl)-éther
 Cadmium
 Chrome hexavalent
 Nickel
 Fer (sidérose)
 Brais, goudrons de houille, huiles minérales, suies
 Rayonnement ionisant (inhalation de particules radio-actives)

5. Les cancers des VADS

- Ils représentent le 3ème cancer par ordre de fréquence chez l'homme alors qu'il reste rare chez la femme. Ce déséquilibre du sexe-ratio s'explique principalement par le rôle prépondérant de l'intoxication alcoolo-tabagique dans la survenue de ces cancers.
- Les cancers des VADS sont plus fréquents dans les régions où la consommation d'alcool est plus importante : Bretagne, Normandie, Nord, Alsace, région parisienne.
- Leur incidence diminue légèrement du fait d'une décroissance de l'alcoolisme.
- Deux localisations tumorales ne sont pas dues à l'intoxication alcoolo-tabagique :
 - L'adénocarcinome du sinus éthmoïdal : il se rencontre essentiellement chez les personnes exposées aux poussières de bois (menuisier, maladie professionnelle indemnisable).
 - Le carcinome indifférencié du naso-pharynx : il est rare en Europe mais très fréquent en Chine et dans une moindre mesure en Afrique du Nord et en Italie du Sud. Il touche surtout l'homme jeune. Ce cancer est lié au virus d'Epstein Barr dont le génome est retrouvé de façon constante dans les cellules tumorales.

B - HISTOIRE NATURELLE

1. Anomalies moléculaires à l'origine du cancer

- Des altérations multiples du génome (mutations, délétions, translocations, amplifications...) sont mises en évidence de façon constante dans les cellules cancéreuses. Ces altérations procurent un avantage sélectif aux cellules tumorales vis à vis des autres cellules de l'organisme :
 - Capacités à proliférer et à survivre en l'absence de facteurs de croissance et des situations d'hypoxie, d'insuffisance de nutriments.
 - Immortalité : les cellules tumorales ont la capacité de proliférer indéfiniment.
 - Capacités d'invasion des tissus sains avoisinants du fait de propriétés de mobilité et de destruction de la matrice extra-cellulaire.
 - Capacités à provoquer la formation de nouveaux vaisseaux, indispensables à la croissance tumorale au-delà de quelques millimètres : c'est l'angiogénèse.
 - Capacités à former des métastases à distance : invasion des vaisseaux et de lymphatiques, migration, invasion du tissu " hôte ", survie et prolifération.
- Toutes ces propriétés sont acquises de façon progressive par les cellules tumorales : on parle de processus multi-étape. Chaque étape est marquée par un événement génétique (mutation, translocation, amplification...) qui conduit progressivement à la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse. On estime que 4 à 8 événements génétiques indépendants doivent se produire successivement dans une même cellule pour entraîner la formation d'un cancer.
- La probabilité de survenue de ces événements est augmentée par l'existence d'une instabilité géno-

mique. Normalement, la survenue d'une lésion sur l'ADN entraîne l'arrêt du cycle cellulaire, la mise en jeu d'un processus de réparation, et le cas échéant le " suicide " de la cellule par apoptose. Système de contrôle est sous le contrôle de nombreux gènes, dont p53. L'inactivation d'un de ces gènes conduit à l'accumulation dans la cellule de lésions non réparées : c'est l'instabilité génomique.

- On distingue classiquement deux types de gènes impliqués dans la cancérogénèse :
 - Les oncogènes : leur expression dérégulée et excessive procure un avantage sélectif à la cellule tumorale. Un gain de fonction de la protéine codée l'oncogène (oncoprotéine) est oncogénique. Ce sont en particulier des gènes qui régulent positivement la prolifération et/ou la survie cellulaire. Le gain de fonction est dit dominant car la modification d'un seul allèle du gène suffit à conférer un effet oncogénique. L'activité dérégulée de l'oncoprotéine peut avoir plusieurs origines.
 - * Surexpression du gène (par exemple par amplification) aboutissant à la présence excessive d'une protéine non modifiée.
 - * Modification de la partie codante du gène, par mutation ponctuelle, délétion ou translocation aboutissant à la synthèse d'une protéine modifiée dont l'activité est excessive et/ou dérégulée :
 - Les anti-oncogènes (ou gènes suppresseurs de tumeurs) : c'est la perte de fonction de la protéine qui procure un avantage sélectif à la cellule. Il s'agit généralement de gènes qui régulent négativement le cycle cellulaire ou contrôlent les processus de différenciation ou mort cellulaire. La perte de fonction est dite récessive car les deux allèles du gène doivent avoir été inactivés (par délétion ou mutation ponctuelle). Le fait de réintroduire un exemplaire du gène normal dans la cellule restaure le phénotype cellulaire normal.

2. Principaux facteurs de cancérogénèse

a) Les agents mutagènes

- Ils sont responsables de modifications de l'ADN génomique (mutations ponctuelles, cassures, délétion, translocations...) qui peuvent être responsables de l'activation d'oncogènes ou de l'inactivation d'oncogènes.
- Ces agents mutagènes peuvent être de nature chimiques (tabac, agents alkylants...) ou physiques (radiations ionisantes, rayons ultra-violet).
- Des virus peuvent exercer un effet cancérogène par mutagénèse insertionnelle (l'insertion du génome viral à proximité d'un oncogène dérégule son expression) ou transactivation. Dans ce dernier cas, le virus produit des protéines qui ont un effet oncogénique. C'est le cas en particulier du virus HPV, facteur étiologique majeur du cancer du col de l'utérus.

b) Facteurs à l'origine d'une prolifération continue

- On peut citer l'exposition aux oestrogènes qui entraîne une prolifération accrue des cellules épithéliales mammaires, les agressions chroniques du foie (alcool, hépatite virale chronique...) qui entraînent une régénération hépatocytaire.
- La prolifération continue est indirectement responsable d'une instabilité génomique : survenue plus fréquentes de mutations à l'occasion de la réplication de l'ADN qui sont moins bien réparées.

c) Facteurs génétiques

- Mutation hétérozygote sur un anti-oncogène, responsable d'une susceptibilité génétique selon un mode autosomique dominant à forte pénétrance (modèle de Knudson). L'inactivation fortuite du deuxième allèle est le premier événement du processus de cancérogénèse. Les plus connus sont la polyposse rectocolique familiale (gène APC), cancers du sein et de l'ovaire familiaux (gène BRCA1), syndrome de Li-Fraumeni (gène p53), rétinoblastome familial (gène Rb)...
- Mutation homozygote ou hétérozygote sur un gène impliqué dans la réparation de l'ADN, responsable d'une plus grande sensibilité à des agents carcinogènes. Le xeroderma pigmentosum se caractérise par la survenue précoce de cancers cutanés épithéliaux en zone photo-exposée.

- Polymorphisme génétique responsable de variations dans le catabolisme de certains carcinogènes. Il peut en particulier expliquer que certaines familles sont plus sensibles que d'autres à l'effet carcinogène du tabac.

d) L'âge

- La probabilité de développer un cancer augmente avec l'âge, en particulier parce que le processus biologique de carcinogénèse est long et nécessite la survenue de plusieurs événements indépendants.

3. Lésions précancéreuses

- Biologiquement, elles sont liées à la survenue d'un nombre réduit d'événements génétiques qui ne confèrent pas encore le phénotype tumoral complet. On en distingue plusieurs stades successifs. Le passage de l'un à l'autre étant lié à la survenue d'un événement génétique procurant un nouvel avantage sélectif : hyperplasie simple, hyperplasie atypique ou dysplasie légère à sévère, carcinome in situ.
- Par définition, ces lésions pré-cancéreuses ne possèdent pas de capacité d'invasion de la membrane basale. Elles ne peuvent donc atteindre les vaisseaux pour former des métastases à distance. Leur excision complète apporte la guérison.

4. Clonalité et plasticité tumorale

A phase initiale du cancer (infraclinique), toutes les cellules tumorales sont issues du même clone et possèdent le même patrimoine génétique : la tumeur est monoclonale. Puis, au fur et à mesure des divisions, de nouveaux événements génétiques se produisent du fait de l'instabilité génétique, provoquant l'émergence de clones tumoraux possédant un avantage sur les autres sous-populations : la prolifération est devenue polyclonale. Cette caractéristique explique que la tumeur se modifie souvent au cours du temps : sa prolifération s'accélère, elle est de moins en moins différenciée, ses capacités à former des métastases augmentent. Certains clones peuvent acquérir une résistance au traitement, en particulier à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie.

5. Formation des métastases

a) Voie lymphatique

- Le premier relais ganglionnaire envahi est généralement celui qui recueille la lymphe de l'organe où se développe la tumeur : c'est le ganglion sentinelle. Les relais ganglionnaires successifs sont ensuite atteints de proche en proche via le courant lymphatique. Parfois, certains relais ganglionnaires peuvent être sautés : on parle de skip-métastase. Les cellules tumorales peuvent rejoindre finalement la circulation veineuse cave supérieure via le canal thoracique qui se jettent dans la veine sous-clavière gauche.
- La présence de cellules malignes est le témoin de la capacité de la tumeur à former des métastases. C'est un facteur pronostique majeur du risque de rechute métastatique ganglionnaire ou viscérale.

b) Voie hématogène

- Voie cave : les tumeurs du sein, du pelvis, du canal anal, des organes génitaux externes, des voies aéro-digestives supérieures se drainent par le système cave. Le poumon est le premier organe atteint.
- Voie porte : les cancers digestifs : côlon-rectum, pancréas se drainent par le système porte. Le premier organe atteint est le foie.
- Voie artérielle : les cellules tumorales pulmonaires, primitives ou secondaires rejoignent les veines pulmonaires puis le cœur gauche et la circulation artérielle, assurant une dissémination à l'os, au cerveau, aux surrénales...

c) Voie péritonéale

- Les cancers digestifs et surtout ovariens peuvent desquamers dans la cavité péritonéale après avoir atteint la séreuse. Ces cellules se concentrent dans les régions déclives : cul de sac de Douglas, coupes diaphragmatiques, gouttières pariéto-coliques, ainsi que sur le grand épiploon. Elles sont à l'origine d'une carcinose péritonéale.

d) Notion de micro-métastases

- Une fois l'organe cible atteint, les cellules métastatiques peuvent rester à un état quiescent et ne pas former de tumeur cliniquement perceptible : on parle de micro-métastase. Plusieurs mois ou années après l'exérèse de la tumeur primitive, ces cellules " dormantes " vont acquérir la capacité de former une tumeur symptomatique : c'est la rechute.
- Cette notion explique que des rechutes peuvent survenir très longtemps après l'exérèse complète de la tumeur primitive. Elle justifie également la réalisation d'un traitement systémique adjuvant.

e) Notion d'intervalle libre

- Il s'agit de l'intervalle qui sépare le traitement de la tumeur primitive de la rechute métastatique. Il est dépendant des caractéristiques biologiques de la tumeur : index de prolifération, sensibilité des micrométastases au traitement adjuvant. C'est un facteur pronostique important pour prévoir la rapidité d'évolution du cancer et sa sensibilité au traitement après la rechute.

C - PRINCIPALES CLASSIFICATIONS AYANT UNE INCIDENCE PRONOSTIQUE

1. Evaluation de l'état général

- Une altération de l'état général est toujours un facteur pronostic péjoratif quelque soit le primitif. Elle est évaluée selon un indice de performance dont le plus utilisé est celui de l'OMS :

0	Aucune réduction de l'activité habituelle
1	Activité réduite mais patient totalement ambulatoire et capable de fournir un travail léger
2	Incapacité de fournir un travail et nécessité de s'aliter dans la journée mais pour une durée < 50 % du temps de veille
3	Alitement > 50 % du temps de veille
4	Etat grabataire

2. Extension du cancer

- Elle est généralement évaluée selon le système TNM. Il permet de décrire l'extension du cancer à partir de 3 éléments :
 - T : la tumeur primitive : T0 à T4 en fonction de la taille et de l'extension aux organes de voisinage.
 - N : l'absence ou la présence et l'importance des métastases ganglionnaires régionales (N0 à N3).
 - M : l'absence ou la présence de métastases à distance : M0 ou M1.
- Pour chaque tumeur primitive, une classification a été établie, d'usage international.
- Lorsque la lettre " p " est placée devant T ou N, cela signifie que le stade a été confirmé par l'examen anatomo-pathologique.

3. Grades histo-pronostiques

- Ils utilisent des critères morphologiques de la tumeur pour évaluer son potentiel évolutif. Ils se basent sur le degré de différenciation, l'importance des anomalies cyto-nucléaires, l'index mitotique. Les plus utilisés sont celui de Scarff-Bloom et Richardson pour le cancer du sein, et de Gleason pour le cancer de prostate.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CANCÉROLOGIE PÉDIATRIE

Particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des principaux cancers de l'enfant

I-10-144

Dr Jean-Hugues DALLE
Ancien Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des principaux cancers de l'enfant

Objectifs :

- Expliquer les particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des principaux cancers de l'enfant.

- De croissance généralement rapide, les tumeurs abdominales sont souvent découvertes par les parents devant une impression de ballonnement ou la perception d'une masse plus ou moins dure lors de la toilette, par exemple. Ailleurs, c'est lors d'une consultation pour une autre cause (consultation systématique, vaccination) que l'examen médical découvre la masse abdominale. Parfois, enfin, ce sont des signes abdominaux peu spécifiques (douleurs, troubles digestifs, dysurie) qui conduisent à réaliser un bilan.
- L'examen clinique s'attache à préciser la localisation de la masse, sa consistance, sa mobilité et recherchera l'association avec des signes locaux (ascite, adénopathies) ou généraux (fièvre, amaigrissement, douleurs osseuses).
- La découverte d'une masse abdominale suppose la réalisation urgente d'un cliché d'ASP et d'une échographie. Le bilan ultérieur sera fonction des résultats de ces premiers examens.
- Il peut s'agir :
 - d'une tumeur du rein ;
 - d'une tumeur sympathique ;
 - d'un lymphome malin non hodgkinien (LMNH) ;
 - d'une tumeur mésoenchymateuse maligne (rhabdomyosarcome essentiellement) ;
 - d'une tumeur germinale maligne ;
 - d'une tumeur du foie.

A/ Tumeurs du rein

Dans 90 %, il s'agit d'un néphroblastome, ou tumeur de Wilms.

1. Épidémiologie

- C'est la tumeur abdominale la plus fréquente chez l'enfant et la troisième néoplasie pédiatrique après les hémopathies et les tumeurs cérébrales.
- La tumeur de Wilms représente 90 % des tumeurs rénales de l'enfant.
- Rare avant 1 an, sa fréquence est maximale entre 1 et 5 ans, le sex-ratio est de 1.

- Le plus souvent unilatérale, elle peut être bilatérale (5 % des cas) dès le diagnostic ou de façon asynchrone.
- La tumeur de Wilms peut survenir dans le cadre d'un syndrome polymalformatif : syndrome de WAGR (Wilms, Aniridie, malformation génito-urinaire, retard mental), syndrome de Wiedemann-Beckwith (viscéromégalie, gigantisme) ou hémihypertrophie corporelle, néphroblastomatose.

2. Génétique

- Pas d'anomalie systématique sur le caryotype tumoral.
- Fréquente mutation du gène WT1 situé en 11q13/11q15, à rechercher en biologie moléculaire.
- Pas d'intérêt en routine.

3. Anatomopathologie

a) Macroscopie

- Volumineuse tumeur déformant le rein, volontiers développée à l'un de ses pôles, étirant et refoulant le parenchyme sain en périphérie (image d'encorbellement).
- La pièce sera orientée par le chirurgien qui précisera si la capsule tumorale a été rompue durant l'intervention.

b) Microscopie

- C'est une tumeur embryonnaire polymorphe contenant en proportions variables 2 ou 3 des composants suivants : tissu blastématique indifférencié et monomorphe ; tissu à différenciation épithéliale, avec parfois des ébauches glomérulaires et tubulaires ; tissu à différenciation mésenchymateuse (muscle strié, cartilage).
- L'existence d'une composante anaplasique (> 5 %) est de pronostic défavorable.
- À part les tumeurs rhabdoïdes et les sarcomes à cellules claires qui ne sont pas des tumeurs de Wilms.
- L'examen anatomopathologique permet de définir s'il existe ou non un envahissement, voire un franchissement de la graisse périrénale ; une rupture capsulaire ; un envahissement ganglionnaire, vasculaire ou des voies excrétrices (uretère).

4. Circonstances de découverte

- Volumineuse masse abdominale généralement indolore, de croissance rapide, à développement antérieur lisse ou bosselé, ferme.
- Peuvent y être associées :
 - une hématurie macroscopique signant une effraction par la tumeur des cavités excrétrices ;
 - une anémie aiguë par hémorragie intratumorale ;
 - des douleurs abdominales ;
 - une hypertension artérielle.
- parfois, c'est sur la découverte des métastases pulmonaires visibles sur le cliché de thorax que sera mise en évidence la tumeur rénale (les autres métastases : hépatiques, osseuses, cérébrales sont beaucoup plus rares).

5. Bilan

a) Examen clinique complet et détaillé

b) Imagerie

- Échographie abdominale.
- TDM abdominale avec injection de produit de contraste avec cliché d'UIV en fin d'examen. Cette imagerie permet :
 - de visualiser le refoulement des cavité pyélocalicielles et d'évaluer l'excrétion rénale ;
 - d'explorer le rein controlatéral ;
 - de rechercher des adénopathies locorégionales.

- Radiographie de thorax face et profil, et en cas d'anomalie, TDM thoracique.
- Radiographies standards de squelette, voire scintigraphie osseuse en cas de signes fonctionnels osseux.

c) Biologique

- NFS + plaquettes ; ionogramme ; urée ; créatinémie.
- Catécholamines urinaires sur les urines de 24 heures afin d'éliminer un neuroblastome.

6. Classification

Elle n'est définitive qu'en postopératoire :

- stade I : tumeur strictement intrarénale, encapsulée, d'exérèse complète ;
- stade II : tumeur dépassant la capsule rénale, d'exérèse complète ;
- stade III : exérèse incomplète ou rupture tumorale pré ou postopératoire ;
- stade IV : métastases à distance ;
- stade V : formes bilatérales.

Pour les stades IV et V, il faut considérer le stade local pour le traitement locorégional.

7. Traitement

a) Moyens thérapeutiques

- Chimiothérapie à base d'alcaloïdes de la pervenche (vincristine), d'intercalants (actinomycine D) et d'anthracyclines (épiadryamycine).
- Chirurgie : en règle générale, néphrectomie totale élargie emportant le hile rénal, la graisse périrénale et les ganglions qu'elle contient et le plus long segment urétéral possible. Dans les rares cas bilatéraux synchrones, tumorectomie carcinologique avec conservation néphrologique maximale, intervention en deux temps.
- Radiothérapie éventuelle.

b) Modalités

Le consensus actuel défini par la Société internationale d'oncologie pédiatrique comprend la séquence suivante :

- une chimiothérapie préopératoire de quelques semaines (sauf chez les nourrissons de moins de 6 mois qui sont opérés d'emblée) par association actinomycine D, vincristine \pm épiadryamycine (si N+ et/ou M+ lors du bilan initial) ;
- chirurgie ;
- chimiothérapie postopératoire pour tous les stades et toutes les histologies (mêmes drogues, épiadryamycine si stade II N+ et au-delà ; VP16 et sels de platine si histologie défavorable) ;
- radiothérapie de la loge rénale si stades II N+ ou III local ;
- métastasectomie pulmonaire si persistance de nodules après la chimiothérapie postopératoire, et si chirurgie non réalisable : radiothérapie.

À noter que le protocole de l'intergroupe américain ne prévoit pas de chimiothérapie néoadjuvante.

8. Pronostic

- Globalement bon dans les formes localisées. La survie globale est de 85 % (stade I : 90 % ; stades II et III : 80 % ; stade IV : 50 % ; stade V : 70 %).
- Le facteur pronostique essentiel est le stade d'extension et l'histologie (composante anaplasique défavorable).
- Les séquelles sont peu importantes si le nombre de néphrons conservés est supérieur aux deux tiers d'un rein normal. La radiothérapie aux doses préconisées (15 grays) est généralement bien tolérée.

B/ Les tumeurs sympathiques

Elles dérivent du système nerveux sympathique. S'il peut rarement s'agir d'un ganglioneurome mature et bénin, il s'agira le plus souvent d'un neuroblastome ou d'un ganglio-neuroblastome, deux tumeurs malignes redoutables, surtout lorsqu'elles sont métastatiques.

1. Épidémiologie

- Tumeur solide la plus fréquente chez le nourrisson de moins de 1 an, pouvant même exister en anténatal, le neuroblastome représente environ 10 % des tumeurs malignes de l'enfant.
- 50 % des cas surviennent avant l'âge de 2 ans et 90 % avant 6 ans. Toutefois, des cas ont été décrits chez des adolescents et des adultes jeunes.
- Le sex-ratio est de 1.
- 60 % des tumeurs sympathiques sont métastatiques (os, moelle osseuse, poumons, foie) dès le diagnostic.

2. Génétique

- Les tumeurs hyperploïdes (> 46 chromosomes) sont de meilleur pronostic.
- Une délétion du bras court du chromosome 1 (del1p) doit systématiquement être recherchée sur tumeur fraîche non fixée : elle est péjorative.

3. Anatomopathologie

a) Macroscopie

- La tumeur est généralement moins volumineuse qu'un néphroblastome.
- Elle se développe à partir d'une médullosurrénale dans 60 % des cas – et siège alors dans l'abdomen – ou à partir d'un ganglion sympathique paravertébral voire, sur le trajet de migration embryonnaire des cellules de la crête neurale donnant naissance au tronc sympathique. Dans 30 % des cas, la tumeur se développe dans le médiastin postérieur ; plus rarement, elle peut être cervicale. Dans tous les cas, un prolongement tumoral intrarachidien doit être recherché.

b) Microscopie

- On distingue :
 - le neuroblastome fait de petites cellules rondes indifférenciées, basophiles, parfois organisées en rosettes autour d'une substance neurofibrillaire. Il peut exister des zones de nécrose et des zones de calcification ;
 - le ganglioneurome fait de cellules matures bénignes reprenant l'architecture d'un ganglion sympathique ;
 - le ganglio-neuroblastome, qui associe des contingents de cellules indifférenciées et de cellules différenciées mais dont le pronostic est lié à la présence de neuroblastes indifférenciés.
- La chimiothérapie est susceptible de faire maturer une tumeur indifférenciée.
- En immuno-histochimie, ces cellules fixent la NSE (*neuro-specific-enolase*).

4. Circonstances de découverte

Masse abdominale découverte par la maman ou par le médecin parfois mais, le plus souvent, la tumeur étant de petite taille, ce sont les signes généraux qui alertent :

- altération de l'état général parfois très importante ; fièvre ;
- douleurs osseuses ;
- troubles digestifs : douleurs abdominales, diarrhée par sécrétion de VIP (inconstante), constipation mécanique...
- troubles neurologiques : syndrome opso-myoclonique (considéré comme un syndrome paranéoplasique), signes compressifs lorsque la tumeur présente un prolongement intrarachidien (tumeur en sablier) ;
- HTA ;
- nodules sous-cutanés métastatiques ;

- tuméfaction osseuse, en particulier sur le crâne ;
- hématome périorbitaire bilatéral définissant le syndrome de Hutchinson pathognomonique du neuroblastome métastatique en dehors d'un contexte traumatique, parfois associé à une exophtalmie ;
- cytopénie portant sur une ou plusieurs lignées sanguines reflétant l'envahissement médullaire.

5. Bilan

a) Examen clinique

b) Biologie

- Intérêt diagnostique majeur du dosage des catécholamines urinaires (dopamine, HVA, VMA, noradrénaline et adrénaline, rapportées à la créatinine des 24 heures) : 90 % des neuroblastomes sécrètent des catécholamines. Leur élévation signe le diagnostic. Le dosage doit être réalisé sur les urines recueillies durant trois jours consécutifs dans des flacons contenant de l'acide chlorhydrique.

NSE et ferritine sanguines sont des éléments d'orientation non spécifiques.

c) Bilan médullaire

Deux à quatre myélogrammes et deux biopsies ostéo-médullaires, à la recherche d'un envahissement métastatique.

d) Imagerie

- Échographie abdominale.
- Tomodensitométrie et IRM abdominale ou thoracique qui – outre les mensurations de la tumeur – préciseront ses rapports avec les gros vaisseaux, la présence d'un envahissement intrarachidien, l'existence d'adénopathies loco-régionales, le franchissement de la ligne médiane et le caractère opérable d'emblée ou non (pour les tumeurs localisées uniquement).
- Radiographie de thorax face et profil, à la recherche de métastases.
- Scintigraphie à la MIBG (méta-iodo-benzyl-guanidine marquée à l'iode radioactif) qui mettra en évidence la tumeur primitive et surtout les éventuelles métastases, en particulier osseuses. Moins de 10 % de neuroblastomes ne fixent pas la MIBG.

e) Marqueurs moléculaires

Recherche d'une amplification de l'oncogène N-myc sur du tissu tumoral frais, facteur de mauvais pronostic.

Ploïdie et recherche de la del1p.

6. Pronostic

Il est fonction :

a) De l'extension

- Stade I : tumeur limitée à un organe, ne dépassant pas la ligne médiane.
- Stade II : extension au-delà de l'organe d'origine, ne dépassant pas la ligne médiane ; les ganglions locorégionaux homolatéraux peuvent être envahis.
- Stade III : extension au-delà de la ligne médiane ; les ganglions locorégionaux peuvent être envahis de part et d'autre de la ligne médiane.
- Stade IV : métastases à distance.
- Stade IVs : chez les moins de 1 an, présence de métastases autres qu'osseuses (le syndrome de Pepper est défini par l'existence d'une tumeur surrenalienne souvent petite – stade I ou II – associée à de nombreux et multiples nodules hépatiques métastatiques ± des localisations cutanées ou dans la moelle osseuse).

b) De la localisation

Abdomen << thorax.

c) De l'âge

- Le pronostic des neuroblastomes est radicalement différent avant et après 1 an.
- Chez le nourrisson, le neuroblastome métastatique – dès lors qu'il ne touche pas les os – reste de bon pronostic et peut même régresser spontanément.
- Au-delà de 1 an, le neuroblastome métastatique est de pronostic très sombre (environ 25 % de survie à 5 ans, sans plateau).

d) De la biologie

L'hyperploïdie est de pronostic plus favorable, alors que l'amplification de l'oncogène N-myc est très péjorative dans les stades III dont le pronostic rejoint alors celui des stades IV.

7. Traitement

a) Moyens thérapeutiques

- Chimiothérapie conventionnelle associant un alkylant (cyclophosphamide), un alcaloïde de la pervenche (vincristine), une anthracycline (adriamycine), une épipodophylotoxine (VP16 qui est un inhibiteur des topo-isomérase de type 2) et un sel de platine (cisplatine ou carboplatine).
- Chirurgie d'exérèse tumorale, toujours difficile car la tumeur engaine souvent les gros vaisseaux qui doivent être soigneusement disséqués. (Problème de l'éventuel prolongement intrarachidien.)
- Radiothérapie sur la tumeur primitive lorsqu'elle est inopérable ou sur d'éventuels résidus macroscopiques postopératoires.
- Chimiothérapie hautes doses à base d'alkylants (busulfan, melphalan) avec support hématopoïétique (auto-, voire allogreffe de moelle osseuse ; greffe de cellules souches sanguines périphériques recueillies par cytophérèse), éventuellement suivie d'un traitement d'entretien par acide rétinoïque.

b) Modalités

Elles sont fonction de l'âge et de l'extension, schématiquement :

- dans les formes localisées n'amplifiant pas l'oncogène N-myc : chirurgie d'emblée lorsqu'elle est possible, sinon précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante de réduction tumorale ; radiothérapie postopératoire si résidu macroscopique.
- dans les formes métastatiques d'emblée et les formes localisées amplifiant l'oncogène N-myc, chez l'enfant de plus de 1 an : chimiothérapie néoadjuvante ; chirurgie de la tumeur primitive si rémission au niveau des métastases ± radiothérapie locale si résidu macroscopique ; chimiothérapie hautes doses suivie d'une autogreffe.
- dans les formes métastatiques de l'enfant de moins de 1 an sans atteinte osseuse (IVs) : surveillance et, si régression spontanée, abstention thérapeutique ; si gêne respiratoire due à l'hépatomégalie métastatique, radiothérapie à faibles doses (5 grays) ; si progression : chimiothérapie.

8. Pronostic

Globalement, 50 % de survivants à 5 ans, mais très variable en fonction

- de l'âge :
< 1 an : 75 % ; > 1 an : 30 % ;
- du stade :
I & II : 95 % ; III : 70 % ; IV : 20 % ; IVs : 75 %.

C/ Lymphomes malins non hodgkiniens

1. Épidémiologie

- Les LMNH sont parmi les néoplasies les plus fréquentes de l'enfant.
- 40 % de ces lymphomes sont de localisation abdominale, développés aux dépens des plaques de Peyer situées dans la paroi digestive ou à partir des ganglions mésentériques, le plus souvent au niveau iléo-cæcal.
- Dans cette localisation, il s'agit toujours de lymphomes de type B, généralement des lymphomes de Burkitt.
- S'il existe un lien net entre ces lymphomes B et le virus d'Epstein-Barr en Afrique noire, ce lien est rarement retrouvé dans les pays occidentaux.
- Rares avant l'âge de 2 ans, l'âge médian de survenue est de 7 ans.
- Le sex-ratio est de trois garçons atteints pour une fille.

2. Génétique

Les cellules tumorales du Burkitt présentent une translocation typique t (8 ; 14) et deux variantes t (8 ; 22) et t (2 ; 8) qui mettent au contact l'oncogène C-myc avec le gène de chaînes lourdes ou légères d'immunoglobulines.

3. Anatomopathologie

a) Macroscopie

Il peut exister une ou plusieurs masses tumorales parfois très volumineuses.

b) Microscopie

- Il s'agit d'une prolifération tumorale d'architecture diffuse ; les cellules sont non cohésives, de taille moyenne, à cytoplasme peu abondant très basophile. Il existe souvent de nombreux macrophages au sein de cette prolifération lui conférant un aspect en « ciel étoilé ».
- Sur le plan immunohistochimique, ces cellules présentent une immunoglobuline de surface. Il existe une variante au lymphome de Burkitt typique appelée lymphome diffus à grandes cellules B dont les cellules sont, comme le nom l'indique, plus grandes que celles du Burkitt. La prise en charge est identique.

4. Circonstances de découverte

Le développement d'un lymphome est extrêmement rapide avec fréquemment la constitution d'une ascite. La croissance de la taille de l'abdomen est associée à une asthénie et à des douleurs abdominales. Plus rarement, la tumeur se révèle par une invagination intestinale (sub)-aiguë, par des troubles du transit ou par des troubles urinaires (envahissement des reins, compression vésicale...).

5. Bilan

a) Examen clinique

- Palpation de toutes les aires ganglionnaires.
- Palpation abdominale : masse tumorale, hépatosplénomégalie, contact lombaire.
- Palpation testiculaire.
- Auscultation pulmonaire (asymétrie en liaison avec un épanchement pleural).
- Examen neurologique soigneux à la recherche d'un déficit sensitivo-moteur ou d'une anomalie des paires crâniennes. Le signe de la houppes du menton est particulièrement évocateur d'un lymphome avec envahissement neuroméningé.

b) Biologie

NFS + plaquettes ; ionogramme sanguin ; créatininémie ; urée sanguine ; uricémie ; LDH.

c) Cytologie

- Ponction transcutanée de la masse abdominale ou ponction d'ascite ou encore d'épanchement pleural ; ponction ganglionnaire, voire adénectomie diagnostique.

- Myélogramme dans au moins deux secteurs différents car, à la différence des leucoses, l'envahissement médullaire dans les lymphomes est volontiers hétérogène.
- Ponction lombaire à la recherche d'un envahissement neuro-méningé.

d) *Imagerie*

- Radiographie de thorax : élargissement du médiastin, épanchement pleural.
- Radiographie de cavum de profil : hypertrophie des végétations adénoïdes.
- Échographie abdominale et tomodensitométrie, avec mensurations de la ou des masses tumorales.
- Scintigraphie osseuse si point d'appel clinique.
- Tomodensitométrie ORL, thoracique, abdominale et pelvienne.

6. Classification

La plus utilisée est la classification de Murphy :

- stade I : une seule localisation ganglionnaire ou extraganglionnaire, en dehors de l'abdomen ou du médiastin ;
- stade II : deux localisations ganglionnaires ou extraganglionnaires d'un même côté du diaphragme ou localisation primitive digestive avec ou sans atteinte du premier relais ganglionnaire ;
- stade III : deux localisations ganglionnaires ou extraganglionnaires, ou plus, de part et d'autre du diaphragme ou localisation primitive abdominale étendue ou localisation primitive thoracique ou encore tumeur paraspinale ou épидurale ;
- stade IV : atteinte médullaire ou du système nerveux central.

7. Traitement

a) *Moyens thérapeutiques*

Les lymphomes sont des tumeurs chimiosensibles et chimiocurables dans le traitement desquels la chirurgie n'a plus sa place en dehors de la biopsie-exérèse de petites tumeurs localisées, d'une invagination intestinale aiguë et du contrôle histologique d'une masse résiduelle post-chimiothérapie.

b) *Modalités*

- Polychimiothérapie durant 3 à 6 mois selon le stade associant un alcaloïde de la pervenche, une anthracycline, un alkylant, un antimétabolite (méthotrexate utilisé à hautes doses), un intercalant (aracytine), un inhibiteur de topoisomérase (VP16) et des corticoïdes.
- Attention à la prévention et à la surveillance étroite du syndrome de lyse tumorale en tout début de traitement (prévention par hyperhydratation alcaline et uricolytique).

8. Pronostic

- De l'ordre de 20 % de survie dans les années soixante, le pronostic des LMNH a radicalement changé avec l'avènement des polychimiothérapies intensives.
- La survie sans événement de ces lymphomes de Burkitt est de l'ordre de 90 % tous stades confondus, avec un plateau à un an (stades I & II : 94 % ; stade III : 91 % ; stade IV snc- : 89 % ; stade IV snc+ : 80 %), permettant de parler de guérison dès le 12e mois suivant le diagnostic. La survie sans événement des lymphomes diffus à grandes cellules B est légèrement inférieure, et le plateau n'est obtenu qu'après 18 à 24 mois.

D/ Tumeurs plus rares

1. Tumeurs hépatiques

- Essentiellement les hépatoblastomes, surtout avant l'âge de 3 ans, et beaucoup plus rarement un hépatocarcinome, généralement après l'âge de 10 ans.

- Le diagnostic est évoqué devant la palpation d'une volumineuse hépatomégalie parfois latéralisée sur le foie droit ou gauche, parfois diffuse, volontiers associée à une altération de l'état général.
- La tomodensitométrie confirme l'origine hépatique de la masse et l'élévation de l'alpha-fœto-protéine signe le diagnostic d'hépatoblastome.
- Le bilan d'extension recherche des métastases pulmonaires (radiographie standard de face et de profil ; tomodensitométrie), un envahissement des vaisseaux sus-hépatiques qui peut atteindre les cavités cardiaques (échographie-doppler) ; des métastases osseuses (radiographies de squelette et scintigraphie au Tc99m, uniquement si symptomatologie évocatrice).
- Le traitement repose sur la chimiothérapie à base de sels de platine et d'anthracyclines, et sur la chirurgie d'exérèse.
- La survie est de l'ordre de 60 % à 5 ans.

2. Tumeurs germinales malignes

- À évoquer devant une tumeur d'origine ovarienne surtout, mais toute autre localisation est possible.
- Il faut absolument penser à réaliser un dosage d'alpha-fœto-protéine et de bêta-HCG avant tout geste chirurgical. Leur élévation signe le caractère malin de la tumeur (leur normalité n'est toutefois pas suffisante pour affirmer la bénignité).
- À l'imagerie, il s'agit souvent de tumeurs au contenu hétérogène (plages plus ou moins denses, calcifications, kystes liquidiens...).
- Leur prise en charge est assurée par une association chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie +/- chimiothérapie postopératoire et radiothérapie locale.
- La survie est de l'ordre de 80 % à 5 ans.

3. Rhabdomyosarcomes

- Essentiellement vésico-prostatiques, révélés par des troubles urinaires ou des douleurs pelviennes ou osseuses. La localisation, précisée par l'échographie et la tomodensitométrie, est très évocatrice du diagnostic qui est affirmé par la biopsie.
- Le traitement est mécochirurgical associant une chimiothérapie néoadjuvante de réduction tumorale puis une chirurgie éventuellement complétée par une radiothérapie externe locale. ■

POINTS FORTS

Le néphroblastome et le neuroblastome sont les tumeurs abdominales les plus fréquentes chez l'enfant.

Le néphroblastome :

- est la tumeur abdominale la plus fréquente chez l'enfant
- s'accompagne parfois d'une hématurie ou d'une HTA qui sont assez évocatrices
- entraîne surtout des métastases pulmonaires
- a un pronostic globalement bon.

Le neuroblastome :

- est la tumeur solide la plus fréquente chez le nourrisson de moins de 1 an
- s'accompagne parfois d'une importante altération de l'état général
- entraîne surtout des métastases osseuses
- son diagnostic repose sur l'élévation des catécholamines urinaires
- a un pronostic globalement bon, notamment lorsqu'il s'agit d'un syndrome de Pepper (neuroblastome surrénalien avec métastases hépatiques) qui peut régresser spontanément.

Le diagnostic des hépatoblastomes repose sur l'élévation de l'alpha-fœto-protéine.

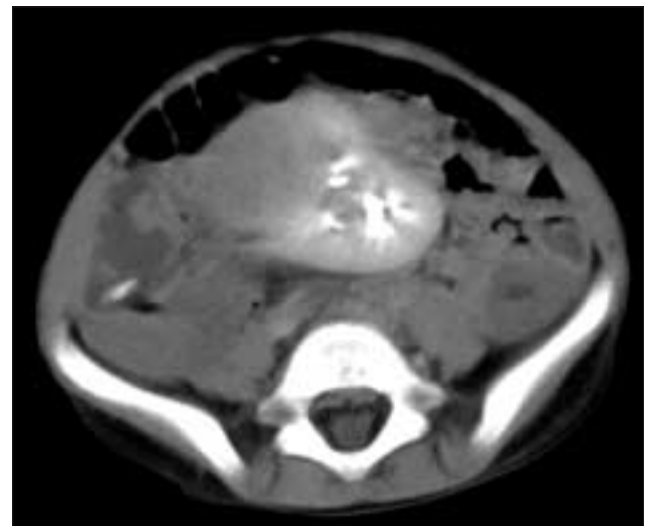
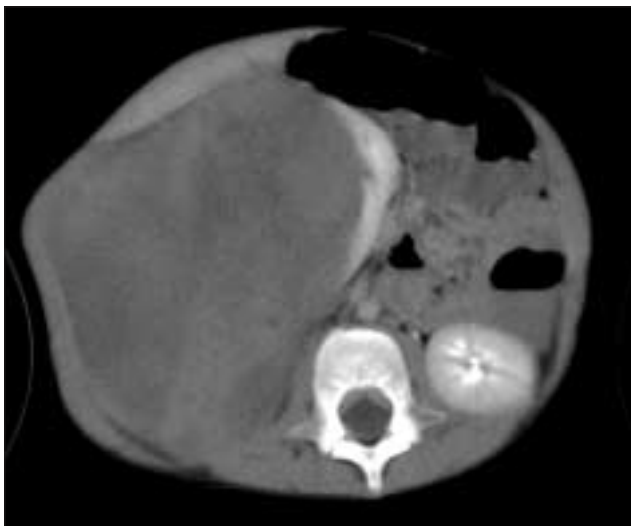


Coupe frontale

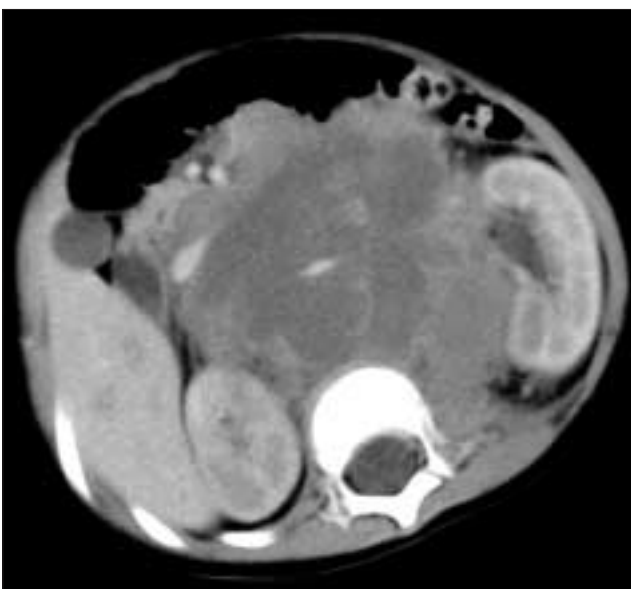


Coupe sagittale

Néphroblastome :
- masses rénales multiples
tissulaires.



Néphroblastome en scanner : - masse rétropéritonéale rénale droite.



Neuroblastome surrénalien : - masse rétropéritonéale englobant et refoulant les gros vaisseaux, extrarénale (refoulant le rein gauche, probablement surrénalienne gauche).



Neuroblastome surrénalien : - masse tissulaire hypodense, calcifiée, rétropéritonéale (refoulant les vaisseaux vers l'avant), extra-rénale (refoulant le rein gauche).

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CANCÉROLOGIE

Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques : stadification ; pronostic

I-10-140

Dr Jérôme ALEXANDRE
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques : stadification ; pronostic

Objectifs :

- Décrire les principes du raisonnement diagnostique en cancérologie.

Le diagnostic des cancers recouvre plusieurs aspects :

- Le diagnostic positif de tumeur maligne : il nécessite presque toujours une preuve anatomo-pathologique.
- L'identification de la tumeur primitive : le problème se pose devant des métastases révélatrices sans tumeur primitive cliniquement décelable.
- Le bilan d'extension de la tumeur primitive : extension loco-régionale et à distance.

A - CIRCONSTANCES REVELATRICES

1. Symptômes en rapport direct avec l'extension tumorale

- Ils sont très variables en fonction de la localisation de la tumeur primitive et/ou des métastases. On ne citera ici que les plus fréquents, ainsi que les caractéristiques communes :
 - Caractéristiques générales : le caractère récent (< 6 mois), l'aggravation progressive, l'échec des traitements symptomatiques usuels sont des caractéristiques en faveur de l'origine tumorale de symptômes non spécifiques, telles qu'une toux, une constipation... L'association de symptômes entre eux est également évocatrice (asthénie + toux par exemple). Aucun symptôme n'est absolument constant : le diagnostic ne pourra donc jamais être éliminé sur l'absence d'un symptôme donné.
 - Les 7 signes d'alarme du cancer :
 - * Saignement extériorisé (hémoptysie, rectorragie/melenae, hématurie, métrorragie) ou sécrétion inhabituelle : tout saignement extériorisé doit être considéré comme d'origine tumorale jusqu'à preuve du contraire et faire réaliser des examens endoscopiques et/ou radiologiques.
 - * Plaie qui ne guérit pas.
 - * Modifications du transit ou de la miction.
 - * Grosseur ou tuméfaction du sein ou dans une autre localisation.
 - * Difficultés à avaler.

- * Modifications évidentes d'un naevus ou d'une verrue.
- * Toux ou modifications de la voix persistantes.
- Douleurs : Sont souvent tardives dans le développement d'un cancer. Elles n'ont pas de caractère spécifique, on peut cependant noter fréquemment :
 - * Un horaire inflammatoire (majoration nocturne, absence de position antalgique, caractère pulsatile).
 - * Un mécanisme mixte : à la fois neurogène et par excès de nociception.

2. Asthénie, anorexie et amaigrissement

- Ces symptômes traduisent le plus souvent (mais pas toujours) la présence d'une dissémination métastatique.
 - L'amaigrissement peut être la conséquence directe de l'extension tumorale : tumeur de l'œsophage entraînant une dysphagie, tumeur du pancréas responsable d'une insuffisance pancréatique exocrine.
 - Le syndrome cachectique se caractérise par un état d'hypercatabolisme responsable d'une perte proportionnelle de tissu adipeux et de masse musculaire. L'anorexie est habituelle mais n'explique pas à elle seule l'amaigrissement souvent massif. L'asthénie est constante. Ce syndrome est en rapport avec la production de cytokines par la tumeur. Il est particulièrement fréquent au cours des cancers du pancréas, de l'estomac, du poumon, du rein.

3. Fièvre au long cours

- Le cancer est une cause fréquente de fièvre au long cours (> 3 semaines). Elle peut avoir plusieurs origines :
 - Infection traînante favorisée par la tumeur : abcès pulmonaire sur une tumeur bronchique excavée ou sur un trouble de ventilation, endocardite à entérocoque dont la porte d'entrée est une tumeur colique.
 - Volumineuse tumeur nécrotique.
 - Production par la tumeur de substances pro-inflammatoires et pyrogènes : lymphome malin, cancer du rein ou des bronches, métastases hépatiques ou ostéo-médullaires.
- Un syndrome inflammatoire biologique peut être révélateur d'un cancer dans les mêmes situations que la fièvre.

4. Pathologie thrombo-embolique

- Presque tous les cancers sont associés à un risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire. Le risque est maximum dans les cancers du pelvis (utérus, prostate), du pancréas, de l'estomac et du poumon.
- Le syndrome de Trousseau consiste en la répétition de thromboses veineuses superficielles et profondes de sièges volontiers atypiques (membres supérieurs), compliquant un cancer de l'estomac ou du pancréas.

5. Manifestations hématologiques

- Anémie : ces causes peuvent être multiples, souvent imbriquées :
 - Carence martiale consécutive à un saignement chronique.
 - Hémolyse.
 - * Auto-immune au cours d'un syndrome lymphoprolifératif.
 - * Par micro-angiopathie thrombotique au cours d'un cancer digestif métastatique : on retrouve des schizocytes. Une thrombopénie et une insuffisance rénale peuvent être associées.
 - Inflammatoire.
 - Par envahissement médullaire : une érythroblastémie peut être présente.
- Hyperleucytose à polynucléaires neutrophiles : fréquente dans les cancers métastatiques pulmonaires ou digestifs, les lymphomes agressifs, elle peut aussi révéler un syndrome myéloprolifératif (leucémie myéloïde chronique).
- Une myélémie est habituelle au cours de la leucémie myéloïde chronique mais peut aussi s'observer en cas d'envahissement médullaire par un carcinome.

- Hyperéosinophilie : maladie de Hodgkin.
- Blastose sanguine : parfois majeure, révélant une leucémie aiguë.
- Thrombopénie :
 - Micro-angiopathie thrombotique.
 - Coagulation intra-vasculaire : souvent révélatrice dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3).
 - Envahissement médullaire.
- Thrombocytémie
 - D'origine inflammatoire.
 - Secondaire à une carence martiale.
 - Syndrome myéloprolifératif.

6. Syndromes paranéoplasiques

- On réunit sous ce terme l'ensemble des manifestations qui ne sont pas la conséquence directe de l'extension tumorale et se produisent à distance de la tumeur. Elles sont très souvent révélatrices du cancer. Classiquement, les symptômes régressent lorsque la tumeur est traitée efficacement et réapparaissent en cas de rechute.
 - Syndromes paranéoplasiques endocriniens : ils sont dus à la production d'hormones par la tumeur. On distingue :
 - * Les sécrétions hormonales ectopiques : le tissu dont est issu la tumeur ne produit normalement pas cette hormone. Il s'agit le plus souvent d'un cancer bronchique ou du rein.
 - Syndrome de Cushing par sécrétion d'ACTH.
 - Syndrome de Schwartz-Bartter : hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.
 - Hyperparathyroïdie ; sécrétion de parathormone responsable d'une hypercalcémie en l'absence de métastase osseuse.
 - * Les tumeurs endocrines, issues d'un organe qui produit normalement cette hormone :
 - Tumeurs endocrines pancréatiques : ulcères gastro-duodénaux par sécrétion de gastrine (syndrome de Zollinger-Ellison), hypoglycémie par sécrétion d'insuline, hyperglycémie par sécrétion de glucagon, diarrhée par sécrétion de VIP.
 - Tumeur carcinoïde sécrétant de la sérotonine : flush, diarrhée.
 - Phéochromocytome sécrétant des catécholamines : hypertension artérielle.
 - Syndromes paranéoplasiques neurologiques : Ils peuvent précéder de plusieurs mois les manifestations directes de la tumeur qui est le plus souvent un cancer bronchique à petites cellules.
 - Ils sont le plus souvent dus à la présence d'auto-anticorps dirigés contre un antigène présent à la fois sur les cellules tumorales et le tissu nerveux. Les lésions cérébrales engendrées sont généralement irréversibles. Classiquement, les tumeurs associées à un syndrome paranéoplasique neurologique sont de meilleur pronostic.
 - * Atrophie cérébelleuse responsable d'un syndrome cérébelleux subaigu. Elle s'observe au cours du cancer du poumon, de l'ovaire, et du sein.
 - * Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.
 - * Polynévrite sensitive de Denny-Brown.
 - * Encéphalite.
 - Autres syndromes paranéoplasiques : leur mécanisme n'est pas toujours connu.
 - * Polyglobulie consécutive à la production d'érythropoéitine par un cancer du rein.
 - * Cholestase en l'absence de métastase hépatique au cours d'un cancer du rein.
 - * Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique compliquant un carcinome bronchique non à petites cellules, elle associe :
 - Hippocratisme digital :
 - Douleurs des articulations (poignets, genoux, chevilles).
 - Radiographie des articulations : épaississement des corticales.
 - * Manifestations cutanées : en particulier l'acanthosis nigricans en rapport avec un adénocarcinome digestif.

7. Les urgences

- Le diagnostic de cancer peut être évoqué devant un tableau clinique aigu nécessitant une prise en charge médicale et/ou chirurgicale urgente. En faveur du diagnostic, on s'attachera à retrouver la notion de symptômes apparus quelques semaines auparavant.
 - Occlusion ou perforation digestives révélant un cancer colorectal.
 - Compression médullaire, le plus souvent dorsale par épидурite néoplasique et/ou ostéolyse vertébrale avec recul du mur postérieur. L'IRM réalisée en urgence est fondamentale pour le bilan lésionnel et préciser le niveau exact de la compression.
 - Tamponnade péricardique révélant des métastases péricardiques le plus souvent d'un cancer bronchique.
 - Hypertension intra-cranienne en rapport avec une tumeur cérébrale primitive ou métastatique : l'IRM est primordiale pour poser l'indication neuro-chirurgicale.
 - Insuffisance rénale aiguë obstructive due à un cancer de prostate, du col utérin ou de la vessie.
 - Syndrome cave supérieur (œdème du visage et du cou en pélerine, cyanose du visage, dyspnée, céphalées) due à la compression de la veine cave supérieure par une tumeur médiastinale : le plus souvent cancer bronchique à petites cellules ou lymphome malin de haut grade.
 - Hypercalcémie (confusion, vomissements, troubles du rythme cardiaque) due à des métastases osseuses ou une sécrétion ectopique de PTH.
 - Insuffisance médullaire due à une leucémie aiguë.

8. Les pièges

- Certains modes de révélation atypiques peuvent conduire à retarder le diagnostic et doivent être connus :
 - Infection traînante ou récidivante : une pneumopathie récidivante dans le même territoire peut être le seul signe d'un cancer bronchique invisible sur la radiographie.
 - Le pseudo-abcès : une masse rouge, chaude, et douloureuse du sein, apparue en quelques jours peut être un cancer dans une forme inflammatoire.
 - La pseudo-dépression : une asthénie profonde, une anorexie peuvent faire évoquer un état dépressif alors qu'il s'agit d'un cancer du pancréas.
 - Episode unique de saignement extériorisé : une hémoptysie ou une hématurie même survenues une seule fois, même à l'occasion d'un surdosage en anti-coagulant doivent faire réaliser des explorations complémentaires.
 - Amélioration transitoire par un traitement symptomatique : l'efficacité d'un traitement antalgique ou anti-tussif ne doit pas rassurer sur l'origine des symptômes.

B - LA NOTION DE TERRAIN

- L'interrogatoire va s'attacher à rechercher dans l'histoire du patient des facteurs de risque pour la survenue d'un cancer.

1. Antécédents familiaux de cancer

- Ils peuvent faire suspecter une prédisposition familiale au cancer surtout si les cas familiaux ont les caractéristiques suivantes :
 - Survenus chez des sujets jeunes (< 40 ans).
 - Concernent des ascendants ou des descendants au premier degré : parents, frères et sœurs, enfants.
 - Présence de plusieurs cas familiaux (> 2).
 - Présence dans la famille de sujets ayant présenté plusieurs cancers.

2. Antécédents médico-chirurgicaux personnels

- Cancer : risque accru de développer un deuxième cancer.
- Malformation congénitale associée à un risque accru de cancer : cryptorchidie (cancer du testicule).
- Infection virale chronique : hépatite B ou C ++ (carcinome hépato-cellulaire), VIH (risque

accru de lymphome non hodgkinien), bilharziose (tumeurs de vessie).

- Pathologie chronique associée à un risque accru de cancer : maladie auto-immune, rectocolite hémorragique (cancer du côlon), maladie cœliaque, cirrhose (carcinome hépatocellulaire).
- Traitement potentiellement carcinogène : radiations ionisantes (tumeur solide dans le territoire irradié), chimiothérapie cytotoxique (leucémie aiguë), tamoxifène (cancer de l'endomètre), traitement hormonal substitutif (cancers du sein et de l'endomètre), immunosuppresseur.
- Antécédents chirurgicaux : exérèse plusieurs années auparavant d'un " grain de beauté " qui était en fait un mélanome : le diagnostic de malignité peut ne pas avoir été annoncé au patient !!

3. Expositions à des carcinogènes

- Le tabac ++ : tout signe fonctionnel respiratoire inhabituel chez un fumeur doit faire rechercher activement un cancer du poumon.
- L'alcool.
- Les carcinogènes professionnels.

C - L'EXAMEN CLINIQUE

- L'examen doit être complet, incluant l'inspection de tous les téguments, la palpation des seins et les touchers pelviens.
 - Il peut s'agir d'une tumeur cutanée : voir chapitre correspondant.
 - La tumeur peut être palpable sous la peau, en particulier au niveau des seins, de la thyroïde, des testicules, du péritoine. Typiquement, la tumeur présente un aspect dur, indolore, peu mobile.
 - La recherche de ganglions satellites est fondamentale. Elle renseigne sur le siège de la tumeur primitive et permet un premier bilan d'extension.

Siège de l'adénopathie	Siège de la tumeur primitive le plus souvent en cause
Cervicale	<ul style="list-style-type: none"> ● Cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx, cavum ● Thyroïde
Sus-claviculaire	<ul style="list-style-type: none"> ● Poumon ● Abdomen-pelvis ● Sein
Axillaire	<ul style="list-style-type: none"> ● Sein ● Mélanome du membre supérieur ou du tronc ● (poumon)
Inguinale	<ul style="list-style-type: none"> ● Canal anal ● Vulve, vagin, col de l'utérus (si extension au vagin) ● Verge, testicule (si extension scrotale) ● Mélanome du périnée, de l'abdomen ou du membre inférieur

- Dans les lymphomes de haut grade, les adénopathies tumorales peuvent siéger dans n'importe quel territoire. Dans la maladie de Hodgkin, le siège est le plus souvent cervical. Dans les lymphomes de bas grade (dont la leucémie lymphoïde chronique), les adénopathies sont souvent disséminées, bilatérales, de consistance souple et mobile.
 - Un examen clinique réalisé par un spécialiste est utile dans certaines situations, permettant la réalisation d'une biopsie dans le même temps : tumeurs ORL, du col utérin, du canal anal.

D - LES EXAMENS BIOLOGIQUES

1. Examens utiles pour le diagnostic positif

- Ils sont peu nombreux :

- La recherche d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang est fondamentale pour le diagnostic de myélome (IgG le plus souvent, associée à une baisse des autres immunoglobulines et à la présence de chaînes légères dans les urines), de maladie de Waldenström (IgM).
- Marqueurs tumoraux : il s'agit de substances produites par la tumeur et pas (ou peu) par les tissus sains. Cependant, très peu sont suffisamment spécifiques et sensibles pour être réellement utiles au diagnostic positif :
 - * L'alpha-fœto-protéine est élevée :
 - Dans les carcinomes hépato-cellulaires : un taux très élevé associé à une tumeur d'aspect compatible en TDM suffit au diagnostic. Cependant un taux normal n'élimine pas le diagnostic. Un taux faiblement élevé peut être en rapport avec une hépatite chronique.
 - Dans les tumeurs germinales de type tumeur du sac vitellin.
 - * La sous-unité b de l'hormone chorionique gonadotrophique (b-HCG) est élevée dans les tumeurs germinales comprenant un contingent syncytio-trophoblastique, dans le le choriocarcinome et la grossesse molaire.
 - * La calcitonine est le marqueur du carcinome médullaire de la thyroïde.
 - * La thyroglobuline : après thyroïdectomie un taux très élevé est en faveur d'un carcinome différencié de la thyroïde métastatique.
 - * L'antigène prostatique spécifique (PSA) : en dehors du contexte de prostatite, un taux élevé est très évocateur d'un cancer de prostate. Mais un taux normal n'élimine pas le diagnostic.
- Aucun autre marqueur n'a d'intérêt reconnu pour le diagnostic de cancer et pour préciser le siège de la tumeur primitive.

2. Examens utiles pour le bilan d'extension

- Bilan phosphocalcique : calcémie, phosphatases alcalines peuvent s'élever en cas de métastase osseuse.
- Bilan hépatique : transaminases et bilirubine totale sont des marqueurs peu sensibles et non spécifiques de la présence de métastases hépatiques.
- Signes d'envahissement médullaire : pancytopenie, myélémie, érythroblastémie.
- Lactico-DesHydrogénase (LDH) : un taux élevé est très souvent le signe d'une maladie métastatique et agressive. C'est un facteur de mauvais pronostic reconnu en particulier dans les lymphomes non hodgkinien, les tumeurs germinales, les cancers bronchiques à petites cellules.
- Les marqueurs tumoraux : leur taux peut être corrélé à l'importance de la masse tumorale :
 - AFP, b-HCG et tumeurs germinales.
 - AFP et carcinome hépatocellulaire.
 - PSA et cancer de la prostate.
 - Thyroglobuline et carcinome différencié de la thyroïde.

E - LES EXAMENS D'IMAGERIE

1. Radiographies standards

- Elles ont été supplantées par des examens radiologiques plus sensibles dans la plupart des situations. Elles restent cependant l'examen de première intention dans les cas suivants :
 - Pour la recherche d'un cancer du sein : la mammographie bilatérale, trois incidences reste l'examen de référence. Sa sensibilité est cependant faible chez la femme non ménopausée.
 - Pour la recherche d'un cancer bronchique : la radiographie de thorax (face et profil) est utile en première intention mais sa normalité n'élimine pas le diagnostic.
 - Pour la recherche de tumeur osseuse primitive ou secondaire.

2. Echographie

- C'est un examen de première intention très utile pour :
 - L'exploration des organes pleins intra-abdominaux : foie, rate, reins, pancréas. Sa sensibilité est cependant inférieure au scanner.
 - L'exploration des organes pelviens : vessie, ovaires, utérus, prostate. L'utilisation d'une

sonde endo-vaginale (ovaires, utérus) ou endo-rectale (prostate) augmente la sensibilité et permet un bilan d'extension plus précis.

- L'exploration des voies biliaires et urinaires : l'échographie est très sensible pour détecter une dilatation canalaire en rapport avec un obstacle tumoral.
- L'exploration des seins, en complément de la mammographie.

3. Tomodensitométrie (TDM)

- Elle doit être réalisée en mode hélicoïdal sans puis avec injection de produit de contraste iodé. C'est un examen extrêmement sensible pour la détection de tumeurs pulmonaires et médiastinales, hépatiques, rénales, osseuses. Sa sensibilité est moins bonne pour l'exploration du système nerveux central, du pancréas, du péritoine et des organes pelviens.

4. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

- Sa sensibilité est supérieure à la TDM pour l'exploration de l'encéphale, du rachis, du pelvis, des parties molles des membres. Elle peut également être utile pour la caractérisation d'une très petite tumeur du sein.

5. Scintigraphie osseuse au technétium 99m

- C'est l'hyperactivité ostéoblastique, habituelle autour d'une tumeur osseuse primitive ou secondaire que cet examen va détecter. Il s'agit d'un examen sensible mais très peu spécifique. Il existe en effet de nombreux faux positifs (séquelles de fracture, arthrose...) qui doivent faire interpréter cet examen avec prudence.
- Des faux négatifs sont également possibles en cas de métastase purement ostéolytique sans réaction ostéoblastique.

6. Tomographie par émission de positons (TEP) au 18-fluorodeoxyglucose (18-FDG)

- Cet examen permet de détecter des tumeurs qui présentent une activité métabolique supérieure aux tissus sains environnants. Elle permet de détecter la plupart des tumeurs malignes dont la taille est supérieure à 1 cm. Ses limites sont représentées par des faux négatifs : tumeur à faible activité métabolique, tumeur de moins de 1 cm, tumeur intra-cérébrale, et plus rarement des faux positifs : foyer inflammatoire ou infectieux.
- La principale indication actuellement reconnue est le bilan d'extension du cancer bronchique non à petites cellules.
- Il ne peut actuellement être proposé comme moyen de diagnostic positif de cancer.

F - L'ENDOSCOPIE

- C'est l'examen de référence pour le diagnostic des tumeurs des voies aéro-digestives supérieures, gastriques, colo-rectales, vésicales et bronchiques. Dans ce dernier cas, cependant, l'endoscopie bronchique ne peut détecter des tumeurs périphériques (situées au delà des bronches sous-segmentaires).
- Ses intérêts sont multiples :
 - Diagnostic positif d'un cancer endo-cavitaire par la réalisation de biopsies.
 - Localisation anatomique précise de la tumeur, information indispensable avant d'envisager un traitement chirurgical.
 - Taille de la tumeur et atteinte éventuelle de certains repères anatomiques qui conditionnent l'indication thérapeutique (par exemple atteinte des éperons et de la carène par un cancer bronchique).
 - Diagnostic de certaines complications : hémorragie tumorale, sténose serrée.
 - Peut permettre un geste thérapeutique palliatif : endoprothèse au niveau de l'œsophage, de la voie biliaire principale ou d'une bronche, pose d'une sonde en double JJ urétérale, hémostase.
- L'échographie endoscopique : une sonde d'échographie est positionnée sur l'endoscope. Elle

permet de préciser l'importance de l'extension pariétale, l'atteinte des organes adjacents, la présence de ganglions satellites. Elle est utilisée pour le bilan d'extension des cancers de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas, des voies biliaires, du rectum et de la prostate. Elle permet également la réalisation de biopsies trans-pariétales d'adénopathies suspectes ou d'une tumeur du pancréas.

G - L'ANALYSE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1. Moyens d'obtenir des échantillons tissulaires

- Biopsies non chirurgicales : réalisées généralement sous anesthésie locale. Elles ont l'inconvénient d'être souvent de petite taille et donc de ne pas toujours permettre une étude anatomo-pathologique approfondie. Une biopsie négative n'élimine pas formellement le diagnostic de cancer car elle peut avoir été réalisée dans une zone non tumorale.
 - Par voie endoscopique.
 - Par voie percutanée :
 - * Sous le contrôle de la vue : tumeur cutanée, du sein, ganglion superficiel, biopsie ostéo-médullaire.
 - * Sous contrôle radiologique : micro-biopsie mammaire.
 - * Sous contrôle échographique : nodule hépatique.
 - * Sous contrôle tomodensitométrique : nodule pulmonaire périphérique, nodule hépatique, adénopathie profonde, tumeur osseuse.
- Biopsies chirurgicales : bien que nécessitant une ouverture cutanée et bien souvent une anesthésie générale, elles peuvent être nécessaires dans les cas suivants :
 - Du fait les conditions anatomiques : tumeur cérébrale, tumeur profonde située au contact de gros vaisseaux.
 - Echecs successifs de plusieurs biopsies non chirurgicales.
 - Si la biopsie à l'aiguille fait courir un risque de dissémination tumorale : cancers de l'ovaire, du rein.
 - Afin de réaliser simultanément une exérèse de la tumeur (" biopsie-exérèse ") lorsque le diagnostic apparaît déjà très probable sur les données cliniques et radiologiques et que la tumeur paraît extirpable dans sa totalité : cancers du sein, du rein, de l'ovaire, du testicule, de la thyroïde.

Un examen histologique extemporané réalisé en cours d'intervention peut permettre de confirmer le diagnostic afin d'effectuer une chirurgie carcinologique.

- Si un large prélèvement tissulaire est nécessaire pour porter un diagnostic, en particulier dans les cas où une étude de biologie moléculaire est utile : lymphomes malins, sarcomes.

2. Place de l'examen cytologique

- L'examen cytologique consiste à étudier la morphologie de cellules étalées sur une lame. Elles peuvent être obtenues soit par cytoponction à l'aiguille fine de la tumeur, par frottis (col de l'utérus) ou à partir d'un liquide biologique. L'examen cytologique peut permettre d'affirmer la malignité mais ne peut remplacer totalement l'examen anatomopathologique qui apporte d'autres informations. Surtout, sa négativité ne permet pas d'exclure le diagnostic de cancer.

3. Techniques utilisées pour l'analyse des prélèvements tissulaires

- Examen des coupes tissulaires après colorations standards.
- Examen immuno-histo-chimique : des anticorps sont utilisés pour détecter la présence d'antigènes spécifiques à la surface des cellules tumorales. Cette technique peut permettre de préciser le type histologique de la tumeur dans le cas de tumeur peu différencié ou d'orienter vers une tumeur primitive.
- Biologie moléculaire : la recherche d'anomalies génétiques spécifiques, telle qu'une translocation chromosomique peut être utile au diagnostic des hémopathies et de certains sarcomes. Cette translocation peut être recherchée par l'établissement du caryotype tumoral ou par l'identification du transcrit de fusion par RT-PCR.

Antigène	Type histologique/primitif
<ul style="list-style-type: none"> ● EMA (epithelial membrane antigen) <ul style="list-style-type: none"> - PSA - Récepteurs aux oestrogènes ou à la progestérone - TTF1 - Thyroglobuline 	<ul style="list-style-type: none"> ● Carcinome <ul style="list-style-type: none"> - Prostate - Sein - Poumon ou thyroïde - Thyroïde
<ul style="list-style-type: none"> ● Antigène leucocytaire commun <ul style="list-style-type: none"> - CD20 - CD3 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lymphome <ul style="list-style-type: none"> - Lymphome B - Lymphome T
<ul style="list-style-type: none"> ● Protéine S100 	<ul style="list-style-type: none"> ● Mélanome
<ul style="list-style-type: none"> ● Vimentine, actine, desmine 	<ul style="list-style-type: none"> ● Sarcome
<ul style="list-style-type: none"> ● Neuro-specific enolase, synaptophysine, chromogranine A 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tumeur neuro-endocrine
<ul style="list-style-type: none"> ● Alfa-foeto-protéine, b-HCG 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tumeur germinale non séminomateuse

4. Rôles de l'examen anatomopathologique

- Affirmer le diagnostic de malignité.
- Préciser le type histologique de la tumeur : l'étude immunohistochimique est souvent utile en complément de l'analyse standard.
- Préciser le siège de la tumeur primitive à partir du prélèvement d'une métastase, lorsque celui-ci n'est pas évident cliniquement. L'immunohistochimie est parfois utile.
- Identifier des facteurs de mauvais pronostic, associés à un risque accru de rechute locale ou à distance :
 - Grade histo-pronostic : les critères utilisés sont variables d'une tumeur à l'autre (grade de Scarff – Bloom et Richardson dans le cancer du sein, grade de Gleason dans le cancer de prostate...).
 - * Le degré de dé-différenciation : perte de ressemblance avec le tissu normal correspondant. Les tumeurs très peu différenciées sont de plus mauvais pronostic
 - * L'importance des anomalies cyto-nucléaires : irrégularité des bords des noyaux, noyaux multiples ou polylobés...
 - * L'index mitotique : proportion de cellules en mitose : élément important pour évaluer le potentiel évolutif de la tumeur.
 - Taille de la tumeur et importance de l'extension aux tissus adjacents, permettant d'établir le stade TNM post-opératoire.
 - Présence d'embolies tumorales vasculaires ou lymphatiques.
 - Présence de cellules métastatiques dans les ganglions lymphatiques satellites de la tumeur : c'est un paramètre majeur associé au risque de métastase à distance.
- Evaluer la qualité de l'exérèse chirurgicale : toutes les limites d'exérèse sont-elles saines ?
- Guider la thérapeutique : la présence de récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone sur les cellules d'un cancer du sein indique l'efficacité potentielle de l'hormonothérapie.

H - RECHERCHE DE LA TUMEUR PRIMITIVE DEVANT UN CANCER METASTATIQUE

- Les métastases peuvent être révélatrices d'un cancer, et la localisation de la tumeur primitive peut ne pas être évidente lors des premières explorations. Il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome, plus rarement d'un carcinome indifférencié ou d'un carcinome épidermoïde.

- Le choix des examens complémentaires utiles à la recherche de la tumeur primitive est fonction du tableau clinique. On recherchera surtout les tumeurs primitives pour lesquelles il existe un traitement efficace en phase métastatique.
- L'analyse anatomopathologique peut être très utile, en particulier grâce à l'analyse immunohistochimique, pour la reconnaissance d'un primitif mammaire (recherche de récepteurs hormonaux sur la tumeur), prostatique (recherche du PSA), pulmonaire ou thyroïdien (recherche du TTF1).
- Devant une tumeur indifférenciée chez un homme jeune, évoluant rapidement, on évoquera de principe une tumeur germinale dont le primitif testiculaire peut être inapparent. Le dosage de l'alfa-foeto-protéine et des b-HCG permettra le diagnostic.
- Chez une femme jeune, c'est le dosage des b-HCG qui permettra d'éliminer un choriocarcinome placentaire.

Tableau clinique	Primitif à évoquer en priorité	Explorations utiles
● Métastases cervicales d'un carcinome épidermoïde	ORL	● Panendoscopie
● Métastase axillaire d'un adénocarcinome	Sein	● Mammographie, IRM
● Métastases osseuses d'un adénocarcinome	Sein Prostate Thyroïde Rein Poumon	● Mammographie ● Dosage du PSA ● Scintigraphie thyroïdienne ● TDM thoracique et abdominal
● Epanchement pleural isolé d'un adénocarcinome	Sein Ovaire Poumon	● Mammographie ● TDM thoracique et abdominal
● Ascite d'un adénocarcinome	Ovaire Côlon Estomac Pancréas	● TDM thoracique et abdominal ● Endoscopies digestives hautes et basses
● Métastases hépatiques d'un adénocarcinome	Côlon Estomac Pancréas	● Endoscopies digestives hautes et basses ● TDM thoracique et abdominal
● Métastases cérébrales d'un adénocarcinome	Poumon Rein Mélanome	● TDM thoracique et abdomino-pelvien

I - BILAN D'EXTENSION

- La connaissance de l'extension loco-régionale et métastatique d'un cancer permet de choisir l'option thérapeutique la plus adaptée.
- L'évaluation de l'extension loco-régionale est dépendante du siège du primitif et ne sera pas décrite ici.

1. L'évaluation de l'extension à distance.

- Elle est fonction du risque de métastase, lui-même fonction du siège de la tumeur primitive et des facteurs pronostiques. Le bilan d'extension comprend le plus souvent :
 - Biologies hépatique et phospho-calcique : systématiquement faites mais peu sensibles et peu spécifiques.
 - Marqueurs tumoraux lorsque leur taux est corrélé à l'extension : cf. supra.
 - Radiographie de thorax, ou mieux TDM thoracique.
 - Echographie ou TDM abdominal.
 - Scintigraphie osseuse si cancer " ostéophile " : sein, prostate, rein, poumon.
- Les autres examens sont demandés uniquement sur signes d'appel.
 - Dans les cancers du poumon, on réalise systématiquement une TDM cérébrale, une TDM des surrénales, et dans le cancer bronchique à petites cellules une biopsie ostéo-médullaire.
 - Carcinome différencié de la thyroïde : scintigraphie toto-corporelle à l'iode 131 après thyroïdectomie.
- Lorsque des métastases ont déjà été identifiées, le recherche d'autres sites métastatiques n'est pas toujours utile car le plus souvent ne modifie pas l'attitude thérapeutique.
- Le bilan d'extension n'est pas utile dans des tumeurs dont le risque métastatique est nul ou très faible : carcinome in situ (par définition non infiltrant et donc sans risque de métastase), tumeur cérébrale de l'adulte, carcinome spinocellulaire cutané...

2. Recherche d'une deuxième localisation

- Recherche d'un deuxième cancer dans le même organe : mammographie controlatérale au cancer du sein diagnostiqué, coloscopie totale en cas de cancer du rectum (ou lavement baryté si tumeur infranchissable)...
- Recherche d'un deuxième cancer épidémiologiquement lié : cas des cancers provoqués par une intoxication alcoolo-tabagique : fibroscopie bronchique et oesophagienne, examen ORL.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CANCÉROLOGIE

Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers

I-10-139

Dr Jérôme ALEXANDRE
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferecehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers

Objectifs :

- Expliquer et hiérarchiser les facteurs de risque des cancers les plus fréquents chez l'homme et la femme.
- Expliquer les principes de prévention primaire et secondaire.
- Argumenter les principes du dépistage du cancer.

- Il existe trois niveaux de lutte contre le cancer :
 - Les soins qui visent à traiter un cancer déjà déclaré. Ils consomment la grande majorité des fonds consacrés à la lutte contre le cancer.
 - La prévention primaire vise à empêcher la survenue des cancers en réduisant l'exposition aux facteurs carcinogènes extérieurs, au premier rang desquels le tabac. La prévention primaire repose essentiellement sur des actions d'éducation auprès du public.
 - La prévention secondaire vise à diagnostiquer les cancers au stade le plus précoce possible (idéalement au stade de lésion pré-cancéreuse) afin d'en améliorer le pronostic : c'est le dépistage.

A - LES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS ET LES CONSÉQUENCES SUR LA PRÉVENTION PRIMAIRE

- Ce tableau rapporte une estimation de la proportion des décès par cancers attribuables aux principaux facteurs de risque.

Facteur	Estimation de la proportion des décès par cancer
Alimentation	35 %
Tabac	30 %
Alcool	10 %
Infections (HBV, HCV, HTLV, papillomavirus, bihlarzioze...)	10 %
Caractéristiques de la vie sexuelle et reproductive	5 %
Expositions professionnelles	4 %
Facteurs géophysiques (UV)	3 %
Pollution	2 %
Actes médicaux, médicaments	1 %
Produits industriels	< 1 %

1. Le tabac

- C'est la première cause de cancer et la première cause de mortalité évitable. Il serait la cause de 4 millions de morts par an dans le monde (cancers, maladies cardio-vasculaires, bronchite chronique), dont 1,1 million par cancer bronchique.
- Le tabac augmente le risque de cancer bronchique (risque relatif de 10), de cancer des voies aéro-digestives supérieures, de tumeur urothéliale, et dans une moindre mesure de cancer du pancréas, du rein, et du col de l'utérus. Au total un quart des décès par cancer (soit 30 000 environ) seraient attribuables au tabac par an en France. Le principal cancer lié au tabac est celui du poumon : il est responsable de 27 000 décès par an, 85 % des cas sont liés au tabac, 15 % des fumeurs développeront un cancer du poumon.
- Le tabac contient de nombreux agents mutagènes dont le benzopyrène, les nitrosamines. L'inflammation chronique qu'il provoque au niveau de la muqueuse bronchique favorise également la survenue d'un cancer.
- Certaines caractéristiques du tabagisme influencent le risque de cancer bronchique :
 - La cigarette comporte le risque maximum, supérieur au tabac à rouler, au cigare et à la pipe.
 - Type de cigarette : le risque de cancer bronchique est d'autant plus important que la teneur en goudron des cigarettes est élevée, qu'elles sont dépourvues de filtre, et qu'il s'agit de tabac brun. Cependant, l'usage de cigarettes "light" conduit à augmenter la consommation quotidienne et à réaliser des inhalations plus profondes.
 - Le fait d'inhaler la fumée augmente le risque.
 - La dose quotidienne et la durée du tabagisme sont corrélés au risque de cancer. La durée du tabagisme est le facteur de risque le plus important (doubler la dose quotidienne double l'excès de risque, mais doubler la durée multiplie l'excès de risque par 20).
- Après l'arrêt du tabac, l'excès de risque reste stable pendant plusieurs années puis diminue : à 15 ans l'excès de risque est divisé par 5.
- Rôle du tabagisme passif : il existe un excès de risque, faible mais significatif de cancer bronchique chez les personnes exposées de façon chronique à la fumée de tabac (100 à 150 cas par an seraient attribuables au tabagisme passif en France).
- Mesures de prévention primaire :
 - Respect de l'interdiction de fumer dans les lieux publics (loi "Evin" de 1991).
 - Interdiction de la publicité pour le tabac (Loi "Veil" de 1976).
 - Prix élevé du tabac (taxes spécifiques), mesure surtout efficace auprès des jeunes.
 - Campagnes d'information "grand public" ou ciblées (adolescents).
 - Avertissement sur les conséquences du tabagisme sur chaque paquet de cigarettes.
 - Aide au sevrage.

2. L'alcool

- Elle est impliquée dans les cancers des VADS et le carcinome hépato-cellulaire. L'alcool et le tabac exercent un effet synergique sur le risque de tumeur des VADS. Par an, 16 000 décès par cancer seraient attribuables à l'alcool. Il existe une relation entre la dose d'alcool ingérée par jour et le risque carcinogène. Cependant, l'effet carcinogène directe de l'alcool n'a pas été démontré.

3. L'alimentation

- L'alimentation contribuerait à la survenue d'un cancer sur 3. Une alimentation riche en acides gras saturés et pauvre en fruits et légumes est associée à un risque accru de cancer du sein, prostate, côlon-rectum et ovaire. L'obésité et une faible activité physique majorent également le risque de cancer, en particulier de l'endomètre et du sein.
- Le respect de règles hygiéno-diététiques aurait une action préventive :
 - Consommation d'au moins 400 g de fruits et légume par jour.
 - Apport en graisse ne dépassant pas 35 % de l'apport énergétique total.
 - Au moins 30 minutes d'activité physique par jour (marche rapide).
 - Indice de masse corporelle maintenu entre 18,5 et 25 kg/m².

4. L'exposition aux rayons ultra-violet

- Les rayons UV majorent le risque de cancer de la peau : carcinomes spino- et baso-cellulaire et mélanome. Cet effet carcinogène est lié à la fois aux UV-A et aux UV-B. Le risque de cancer est majoré par la précocité de l'exposition, avant 15 ans, et un phénotype clair.

5. Expositions professionnelles

- En France, 4 % des cancers présenteraient une origine professionnelle, soit près de 10 000 nouveaux cas par an. Tous les types de cancers peuvent être concernés, les cancers des voies respiratoires (poumon, mésothéliome, sinus de la face et ethmoïde) sont les plus fréquents, suivis par les leucémies, les tumeurs de vessie et du foie. Ainsi, 90 % des mésothéliomes chez l'homme seraient d'origine professionnelle. Certains de ces cancers peuvent être reconnus comme maladie professionnelle indemnisable :

Type de cancer	Exposition professionnelle
Poumon	Amiante Arsenic Chrome Goudron de houille, huiles minérales, suies Bischlorométhyléther Nickel Oxydes de fer Poussières et gaz radioactifs Silice Vapeurs d'acide sulfurique
Mésothéliome	Amiante
Sinus de la face	Poussières de bois (adénocarcinome de l'éthmoïde) Nickel
Leucémies	Benzène Radiations ionisantes Arsenic Oxyde d'éthylène
Vessie	Amines aromatiques Goudrons de houille, suies
Foie	Arsenic (angiosarcome) Hépatite C ou B Chlorure de vinyl (angiosarcome)
Ostéosarcome	Radiations ionisantes
Peau	Goudrons de houille, suies Arsenic Huiles minérales dérivées du pétrole Radiations ionisantes
Larynx	Amiante Vapeurs d'acide sulfurique

B - DEPISTAGE DES CANCERS

- Le dépistage consiste à diagnostiquer un cancer au stade infra-clinique afin d'en améliorer le pronostic vital, et fonctionnel (traitement moins mutilant). Histologiquement, il peut s'agir d'une lésion précancéreuse (dysplasie), d'un cancer non infiltrant (in situ) ou d'un véritable cancer infiltrant de petite taille.
- Par définition, le dépistage s'adresse donc à des personnes bien portantes, ne présentant aucun symptôme.
- Un dépistage efficace suppose de disposer d'un moyen diagnostic simple, fiable, sans danger et peu coûteux. La " fiabilité " d'un moyen diagnostic s'évalue par la mesure de la valeur prédictive positive (proportion de patients effectivement atteints après réalisation d'un examen de confirmation, parmi les patients pour qui l'examen de dépistage est positif) et surtout la valeur prédictive négative (proportion de patients effectivement indemnes, parmi les patients pour qui l'examen de dépistage est négatif). Un test diagnostic utilisable pour le dépistage doit avoir avant tout une VPN très élevée (proche de 100 %) afin de détecter le plus possible de cancers infra-cliniques. A l'inverse le test de confirmation doit avoir une VVP proche de 100 % pour ne pas porter de diagnostic par excès.
- L'intérêt du dépistage repose sur plusieurs critères :
 - Cancer fréquent et grave.
 - Lésions pré-cancéreuses connues.
 - Présence d'un traitement efficace au stade de cancer infra-clinique.
 - Disposition d'un test de dépistage fiable, d'un coût modéré, et acceptable pour la population.
 - Bénéfice en terme de santé public : diminution de la mortalité spécifique et/ou des coûts spécifiques.
- Actuellement, l'intérêt du dépistage pour diminuer la mortalité spécifique n'est démontré que pour trois localisations : col de l'utérus, sein, et côlon-rectum.

1. Cancer du col de l'utérus

- Le principe repose sur la détection de lésions précancéreuses (dysplasies) au niveau de la jonction endocol-exocol. Les lésions précancéreuses peuvent être traitées de façon efficace et peu mutilante (conisation du col). Le moyen de dépistage est le frottis cervico-utérin réalisé selon la technique de Papanicolaou (étalement sur lame par l'opérateur, lecture après coloration par le cytologiste). Les recommandations officielles (ANAES 1998) sont de réaliser chez toutes les femmes un frottis tous les 3 ans, après deux examens successifs normaux espacés de un an, de 20 à 60 ans. Un résultat " positif " (présence de cellules atypiques) nécessite la réalisation d'une colposcopie avec biopsies du col. Ce dépistage des lésions précancéreuses a permis d'obtenir une diminution de l'incidence des cancers (tumeurs infiltrantes) et de la mortalité.

2. Cancer du sein

- Le principe repose sur la détection de cancers infracliniques de très petites tailles ou de lésions précancéreuses (carcinome in situ, dysplasie sévère) dont le traitement pourra généralement être conservateur (tumorectomie plutôt que mastectomie) avec un pronostic bien meilleur que pour des lésions cliniques de plus grandes tailles.
- Le moyen de dépistage est la mammographie bilatérale. Les recommandations officielles (ANAES 1999) sont de réaliser chez toutes les femmes sans facteur de risque particulier, une mammographie bilatérale deux incidences, tous les 2 ans, de 50 à 69 ans. Une prolongation jusqu'à 74 ans est recommandée pour les femmes ayant déjà réalisées des mammographies de dépistage. L'intérêt d'un dépistage plus précoce (avant 50 ans) n'est pas démontré. La mammographie est moins fiable chez la femme non ménopausée du fait de la densité accrue des seins.
- La lecture des clichés doit être réalisée par deux radiologues (double lecture). En cas d'image suspecte, une micro-biopsie sous contrôle radiologique en condition stéréotaxique est réalisée.

- L'utilisation large de la mammographie de dépistage explique en partie l'augmentation de l'incidence observée depuis 20 ans, alors que la mortalité reste stable.

3. Cancers du côlon et du rectum

- Le principe repose sur la détection de sang dans les selles, présent en quantité minime et invisible à l'œil nu. Ce sang peut être produit par une lésion précancéreuse (polype adénomateux) ou un cancer. La détection du sang se fait au moyen d'un test colorimétrique, l'Hémocult. Un test positif doit conduire à réaliser une coloscopie totale. Il a été démontré que l'utilisation de l'Hémocult diminue la mortalité par cancer. Les recommandations officielles (ANAES) sont de réaliser chez toutes les personnes sans facteur de risque particulier, un test Hémocult tous les 2 ans, de 50 à 74 ans. Il est nécessaire que l'Hémocult soit lu de façon centralisée par des centres spécialisés.

4. Cancer de la prostate

- Le diagnostic du cancer infra-clinique par le dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA), total et libre n'a pas d'intérêt démontré sur la mortalité spécifique. Il n'est donc pas officiellement recommandé, bien que fréquemment réalisé en pratique.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HÉMATOLOGIE

Lymphomes malins

I-10-164

Dr Nicolas BOISSEL
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Lymphomes malins

Objectifs :

- Diagnostiquer un lymphome malin

LYMPHOMES NON HODGKINIEN

- Les lymphomes non hodgkinien sont des proliférations clonales tumorales se développant à partir de cellules lymphocytaires B ou T et plus rarement NK (natural killer).
- Ils font partie de l'entité plus large des hémopathies lymphoïdes ou des syndromes lymphoprolifératifs, dont une nouvelle classification a récemment été proposée.
- Les lymphomes diffèrent par leur présentation clinique, histologique, immunologique et cytogénétique.
- La connaissance de ces différents facteurs permet de définir au mieux la prise en charge des patients et d'évaluer leur pronostic.
- La maladie de Hodgkin, bien que récemment rattachée aux hémopathies de la lignée B, est traitée dans un chapitre indépendant (N°164-B), du fait des particularités de l'évaluation clinique, pronostique et de sa thérapeutique.

EPIDEMIOLOGIE

1. Epidémiologie

- L'incidence des lymphomes est en perpétuelle augmentation (+75% en 20 ans).
- Le nombre de cas diagnostiqués chaque année en Europe est d'environ 15 cas/100.000 hab/an.
- Les raisons de cette augmentation ne sont pas claires et probablement multiples :
 - La survenue de l'épidémie de VIH.
 - Le vieillissement de la population, l'incidence augmentant progressivement avec l'âge.
 - L'exposition à des toxiques, pesticides.
- C'est le 7ème cancer par ordre de fréquence en France.

2. Facteurs de risque

- Les facteurs de risques restent dans la plupart des cas inconnus.
- Certaines infections, notamment virales jouent un rôle important dans la survenue des lymphomes :
 - Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est le virus le plus impliqué (certaines maladie de Hodgkin, lymphome de Burkitt endémique, lymphomes liés au VIH, lymphoprolifération du transplanté ...)
 - Le virus HTLV-I a été retrouvé dans les leucémies/lymphomes T de l'adulte que l'on observe principalement en zone endémique (Caraïbes, Japon, Afrique de l'ouest).
 - Le virus herpétique HHV-8, responsable de la maladie de Kaposi, est associé à des formes rares de lymphomes des séreuses de l'immunodéprimé.
 - Le virus VIH n'est pas directement responsable de la transformation maligne mais favorise la

- survenue de lymphomes par l'immunodépression induite.
- Le virus de l'hépatite C est impliqué dans la physiopathologie de certaines hémopathies chroniques mais, là encore, probablement de façon indirecte (stimulation antigénique).
 - L'infection à *Helicobacter pylori* est associée au développement de lymphomes intestinaux, probablement également par le biais d'une stimulation antigénique prolongée.
 - Certains terrains dysimmunitaires autres que l'infection VIH prédisposent à la survenue de lymphomes :
 - Les déficits immunitaires congénitaux : ataxie télangiectasie, syndrome de Wiskott-Aldrich, déficit immunitaire combiné sévère (SCID)...
 - Les transplantations de moelle ou d'organe.
 - Certaines pathologies auto-immunes : syndrome de Goujerot-Sjögren, thyroïdite de Hashimoto, maladie cœliaque.
 - L'exposition à des toxiques, des pesticides a également été incriminée.

BASES DE LA CLASSIFICATION

1. Principes

- Les hémopathies lymphoïdes regroupent deux types de pathologies dont les appellations sont " historiques " :
 - Les leucémies désignent des hémopathies lymphoïdes dont la présentation clinico-biologique est celle d'un excès de leucocytes dans le sang (leuco : blanc, hème : le sang). C'est le cas :
 - * De la leucémie aiguë lymphoblastique = LAL (prolifération lymphoïde immature).
 - * De la leucémie lymphoïde chronique = LLC, des leucémies polylimphocytaires, de la leucémie à tricholeucocytes (proliférations lymphoïdes matures)...
 - Les lymphomes désignent historiquement des pathologies à présentation tumorale avec envahissement des organes lymphoïdes (ganglions, rate, parfois moelle osseuse...).
- La frontière entre ces deux entités est mince :
 - Les leucémies peuvent avoir une présentation tumorales (LAL, LLC).
 - Les lymphomes, notamment de bas grade, peuvent se présenter sous forme leucémique (hyperlymphocytose atypique) : lymphome folliculaire, du manteau ou de la zone marginale en phase leucémique.
 - Certaines appellations correspondent aux présentations leucémiques ou lymphomateuses d'une même maladie :
 - * LLC et lymphome lymphocytique.
 - * LAL et lymphome lymphoblastique.
 - * LAL de Burkitt et lymphome de Burkitt.
- La classification des lymphomes s'est progressivement étoffée au fur et à mesure des nouvelles classifications.
- La récente classification de l'OMS (tableau 1) des hémopathies lymphoïdes prend en compte des données cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et parfois cytogénétiques. Elle distingue :
 - Les hémopathies B des hémopathies T/NK.
 - Les proliférations immatures des proliférations matures.
- Les proliférations lymphoïdes immatures sont les leucémies aiguës lymphoblastiques (N°162) et les lymphomes lymphoblastiques.
- Les proliférations matures peuvent se répartir en deux groupes selon l'évolutivité de la maladie :
 - Les hémopathies indolentes, autrefois appelées de " bas grade de malignité", sont caractérisées par une faible agressivité clinique, une évolution lente, mais également une sensibilité moindre à la chimiothérapie.
 - Les hémopathies agressives, autrefois appelées de " haut grade de malignité", ont une évolution plus rapide, s'accompagnent volontiers de signes généraux et sont plus sensibles à la chimiothérapie.

- La frontière entre ces deux groupes est parfois floue. Pour cette raison, ces groupes ne sont pas identifiés au sein de la classification OMS.
- Cette classification tend à rapprocher chaque hémopathie de sa contrepartie physiologique et donc du stade de différenciation B, T et NK auquel elle correspond.

2. Rappels sur la différenciation lymphocytaire.

a) Différenciation lymphocytaire B (cf. Figure 1)

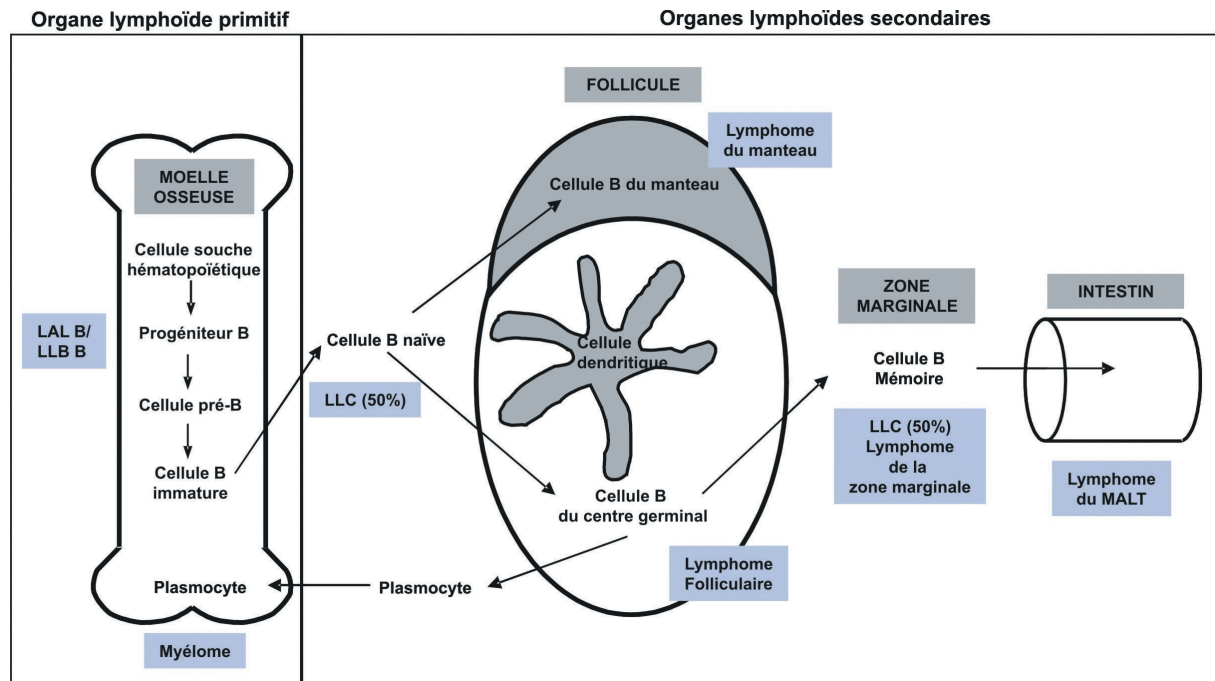
- Le lymphocyte B se développe à partir d'une cellule souche hématopoïétique située dans la moelle osseuse.
- La cellule pro-B exprime des marqueurs B et débute le réarrangement du locus codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH), dont l'expression est intra-cytoplasmique au stade pré-B.
- Le réarrangement du locus codant pour les chaînes légères conduit à l'expression membranaire d'une IgM complète et donc au stade de lymphocyte B mature. L'expression membranaire d'IgD est également possible par épissage alternatif. Le lymphocyte exprime alors les marqueurs B CD19 et CD20.
- Le lymphocyte B naïf qui n'a pas rencontré l'antigène se retrouve dans le sang puis dans les organes lymphoïdes secondaires, au niveau des follicules primaires, au contact des cellules dendritiques folliculaires. Une sous-population de ces lymphocytes exprime le CD5 (retrouvé dans la LLC).
- En cas de rencontre avec l'antigène, le lymphocyte B prolifère et se différencie au sein d'une structure qui s'appelle le centre germinatif. A la périphérie de ce centre germinatif se constitue la zone du manteau où sont exclus les lymphocytes B n'ayant pas de spécificité pour l'antigène. Le follicule secondaire est formé du centre germinatif et du manteau.
- La maturation de ce lymphocyte B au contact de l'antigène s'accompagne :
 - * De mutations somatiques des gènes codant pour la chaîne lourde et la chaîne légère de l'Ig aboutissant à une augmentation d'affinité de cette Ig pour l'antigène.
 - * De la production de cellules B mémoires et de plasmocytes dédiés à la sécrétion d'anticorps.
 - * D'un switch isotypique survenant essentiellement dans les cellules plasmocytaires filles de l'IgM vers l'IgG, l'IgA ou plus rarement l'IgE.
- Les lymphocytes mémoires résident principalement dans la zone marginale (ganglionnaire périphérique ou mésentérique, splénique) et expriment fortement les IgG à leur surface.
- Les plasmocytes retournent vers la moelle osseuse principalement et les muqueuses pour y sécréter leurs immunoglobulines (IgG, IgA, IgE).

b) Différenciation lymphocytaire T

- Le lymphocyte T se différencie également à partir de la cellule souche hématopoïétique.
- Les précurseurs T migrent de la moelle ou du foie foetal vers le thymus (thymocytes) où ils réarrangent d'abord les locus codant pour les chaînes γ et δ du récepteur T (TCR).
- En cas d'échec de ces réarrangements, le thymocyte réarrange les locus α et β du TCR.
- Les thymocytes subissent ensuite :
 - * Une sélection positive, qui aboutit à l'expression de CD4 (T auxiliaire) ou de CD8 (T cytotoxique).
 - * Une sélection négative qui élimine les lymphocytes auto-réactifs.
- Les lymphocytes T qui quittent le thymus ont majoritairement un TCR β , une minorité exprime un TCR δ . Ils expriment majoritairement les antigènes CD2, CD5 et CD7 et sont soit CD4+, soit CD8+, rarement CD4-CD8-.

c) Différenciation lymphocytaire natural-killer (NK)

- Les cellules NK ont une différenciation proche des cellules T mais n'expriment pas de TCR.
- Leur fonction est proche de celle des lymphocytes T cytotoxiques. A ce titre, ils peuvent exprimer des marqueurs T comme le CD2, CD5, CD7 ou CD8 ainsi que le CD3 intra-cytoplasmique.
- Ils expriment d'autres marqueurs plus spécifiques comme le CD16, le CD56 et le CD57.



Hémopathies Lymphoïdes B	
Cellules B immatures	
•	LAL B/lymphome lymphoblastique B
Cellules B matures	
•	LLC B / Lymphome lymphocytaire 7%
•	Leucémie prolymphocytaire B
•	Lymphome lymphoplasmocytaire
•	Lymphome à cellules du manteau 6%
•	Lymphome de la zone marginale
–	– Lymphomes ganglionnaire des zones marginales
–	– Lymphome de la zone marginale splénique
–	– Lymphome du MALT 8%
•	Leucémie à tricholeucocytes
•	Lymphome folliculaire 22%
•	Lymphome diffus à grandes cellules B 30%
•	Lymphome de Burkitt
•	Pathologies plasmocytaires :
–	– Plasmocytome solitaire ou extra-osseux
–	– Myélome
–	– Amylose AL
–	– Maladie des chaînes lourdes

Hémopathies Lymphoïdes T	
Cellules T immatures	
• LAL T/lymphome lymphoblastique T	
Cellules T matures	
• Formes leucémiques	
– Leucémie pro-lymphocytaire T	
– Leucémie à cellules NK	
– Leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL)	
– (Leucémie/Lymphome T de l'adulte HTLV1+)	
• Lymphomes T à prédominance ganglionnaire 7%	
– Lymphome T périphérique non spécifié	
– Lymphome T angioimmunoblastique (LAI)	
– Lymphome anaplasique à grandes cellules	
• Lymphomes T extraganglionnaires	
– Lymphomes cutanés	
* Mycosis fongoïde / Syndrome de Sézary	
* Lymphomes cutanés primitifs à grandes cellules anaplasiques	
* Lymphome T sous-cutané de type panniculite	
– Lymphome T/NK extraganglionnaire, type nasal	
– Lymphome T intestinal type entéropathique	
– Lymphome T gamma/delta hépatosplénique	

LYMPHOMES B

- Ils représentent la majorité des lymphomes non hodgkiniens (85%).

1. Lymphomes " indolents "

a) *Lymphome lymphocytaire (type leucémie lymphoïde chronique)*

- Il s'agit du variant lymphomateux de la leucémie lymphoïde chronique, bien plus fréquente.
- La présentation clinique est donc tumorale (adénopathies, hépato-splénomégalie).
- L'envahissement médullaire est fréquent. Il n'y a pas ou peu de cellules lymphoïdes circulantes (sinon, il s'agit d'une LLC).
- Phénotype : CD5+, CD23+, FMC7- (N°163).

b) *Lymphome folliculaire*

- Le lymphome folliculaire est le plus fréquent des lymphomes indolents (20-25% des lymphomes).
- La présentation clinique est rarement tumorale focale, plus fréquemment diffuse (adénopathies superficielles et profondes, splénomégalie). L'atteinte médullaire est fréquente. Une hyperlymphocytose atypique peut être observée (forme leucémique, cf. Figure Question LLC n°163).
- Histologie : prolifération de cellules lymphoïdes du follicule (centrocytes, centroblastes) à prédominance folliculaire.

- Phénotype : CD5-, CD23-, CD10+
- Cytogénétique : translocation t(14;18) dans 80% des cas. Réarrangement du gène bcl-2 (chr. 18) conduisant à une surexpression de ce gène par rapprochement du locus des chaînes lourdes des immunoglobulines (chr. 14).
- L'évolution se fait vers une transformation en lymphome de haut-grade dans 75% des cas.

c) *Lymphome à cellules du manteau*

- Il représente 5 à 8% des lymphomes non hodgkiniens et survient plus volontiers après 50 ans.
- Le syndrome tumoral souvent diffus : adénopathies superficielles et profondes, splénomégalie, envahissement médullaire et sanguin (cf. Figure Question LLC n°163). Les localisations extra-ganglionnaires et notamment digestives sont fréquentes (polypose lymphomatoïde).
- Histologie : prolifération diffuse ou nodulaire (rarement localisée au manteau du follicule) de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne et aux noyaux irréguliers.
- Phénotype : CD5+, CD10-, CD23-.
- Cytogénétique : translocation t(11;14) dans 70% des cas aboutissant à une surexpression de la cycline D1 (chr. 11).
- L'évolution souvent initialement indolente peut être rapidement ou d'emblée agressive.

d) *Lymphomes de la zone marginale*

- Les lymphomes de la zone marginale regroupent trois entités distinctes que sont :
 - * Les lymphomes de la zone marginale ganglionnaire.
 - * Les lymphomes de la zone marginale splénique.
 - * Les lymphomes extra-nodaux du MALT (mucosa-associated lymphoid tissue).
- Les lymphomes du MALT sont les plus fréquents. Les localisations les plus fréquentes sont : le tube digestif (principalement l'estomac), la peau, les glandes salivaires, les annexes oculaires, la thyroïde, le poumon. Ils surviennent dans un contexte de maladie auto-immune (thyroïdite, Goujerot-Sjögren) ou de portage d'*Helicobacter pylori* (localisation digestive).
- Phénotype : CD5-, CD10-, CD23-, IgM+
- Cytogénétique : t(11;18), t(1;14) avec surexpression de bcl-10, trisomie 3.
- L'éradication de l'*Helicobacter pylori* par traitement antibiotique et anti-sécrétoire peut permettre la guérison de certaines formes de lymphomes du MALT.

e) *Lymphome lymphoplasmocytaire*

- Le lymphome lymphoplasmocytaire est caractérisé par une prolifération lymphoïde (proche de la LLC) présentant des éléments de différenciation plasmocytaire.
- La présence d'une fraction monoclonale de type IgM est fréquente et réalise un tableau de macroglobulinémie de Waldenström pouvant être au premier plan de la symptomatologie clinique (hyperviscosité, auto-immunité).

2. Lymphomes agressifs

a) *Lymphomes diffus à grandes cellules B*

- Ils représentent 40% des lymphomes non hodgkiniens. Ils sont soit primitifs, soit secondaires à des hémopathies lymphoïdes de bas grade (LLC, lymphome folliculaire...)
- Cliniquement, il existe un syndrome tumoral ganglionnaire ou extra-ganglionnaire augmentant rapidement de taille. Dans 1/3 des cas, la présentation est focale. Les localisations intra-abdominales ou médiastinales sont de découverte plus tardive, très tumorales et parfois compressives.
- Histologie : de nombreux sous-types sont décrits. La prolifération est essentiellement faite de grandes cellules lymphoïdes atypiques.
- Phénotype : marqueurs B, IgM+, CD45+

b) Lymphome de Burkitt

- Le lymphome de Burkitt est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte.
- Il existe trois formes de lymphome de Burkitt :
 - * Une forme endémique en Afrique équatoriale et liée au virus de l'EBV. Le syndrome tumoral est volontiers de localisation faciale.
 - * Une forme sporadique moins associée à l'EBV. Le syndrome tumoral est plutôt abdominal.
 - * Une forme survenant dans un contexte d'infection au VIH et où le rôle de l'EBV est prépondérant.
- Un envahissement méningé est fréquent avec, a minima, un signe de la houppe du menton.
- Histologie : cellules lymphoïdes de taille moyenne, au cytoplasme basophile, vacuolé ; nombreuses mitoses.
- Phénotype : marqueurs B, IgM+, CD5-, CD10+
- Cytogénétique : translocation t(8;14) fréquente avec réarrangement de l'oncogène c-myc (chr. 8).
- Le pronostic des lymphomes de Burkitt a été nettement amélioré par des schémas de chimiothérapie très intensifs. Son identification précoce est donc très importante.

c) Lymphome lymphoblastique B

- C'est un lymphome qui se développe à partir de précurseurs lymphoïdes B. Il ne représente qu'une minorité des lymphomes lymphoblastiques (10%) qui sont principalement de phénotype T.
- Il survient principalement chez l'enfant et l'adulte jeune.
- Sa prise en charge se rapproche de celle de son " pendant leucémique ", la LAL B, définie par une infiltration de la moelle par plus de 20% de blastes.

LYMPHOMES T ET NK

- Moins fréquents que les lymphomes B, les lymphomes des lignées T et NK sont généralement plus agressifs.
- Le phénotype permet d'identifier l'appartenance à la lignée T.

1. Lymphome lymphoblastique T

- Il s'agit d'une prolifération de précurseurs lymphoïdes T, généralement observée chez l'enfant ou l'adulte jeune.
- Cliniquement, il se présente sous la forme d'une masse médiastinale (thymique) souvent compressive associée à des adénopathies supradiaphragmatiques. Le syndrome tumoral augmente rapidement de volume.
- La morphologie ne permet pas de distinguer ces cellules des blastes de LAL T.
- Leur prise en charge est, là encore, proche de celle des LAL T.

2. Lymphome T périphérique

- C'est le plus fréquent des lymphomes T mais il regroupe plusieurs sous-types de lymphomes mal définis dont l'origine des cellules T est post-thymique.
- La présentation clinique associe fréquemment des adénopathies diffuses et des signes généraux.
- Le phénotype de ces lymphomes est T, plus fréquemment C4 que CD8, et TCRab que TCRgd.

3. Lymphome T angioimmunoblastique

- Il s'agit d'un lymphome relativement agressif dont la présentation clinico-biologique associe :

- Des adénopathies généralisées, une splénomégalie.
- Une altération de l'état général avec des signes généraux d'évolutivité clinique (signes b).
- Un rash cutané.
- Une plasmocytose sanguine polymorphe (réactionnelle).
- Une hypergammaglobulinémie polyclonale.
- Des signes d'autoimmunité.
- Une implication du virus EBV est discutée.

4. Lymphome anaplasique

- Lymphome de l'enfant et de l'adulte jeune qui associe des adénopathies et des localisations extraganglionnaires fréquentes, notamment cutanées.
- Le diagnostic histologique et phénotypique est parfois difficile et certains diagnostics différentiels sont parfois discutés : maladie de Hodgkin, lymphome à grande cellules B, carcinome.
- Cytogénétique : une translocation t(2;5) est retrouvée dans 2/3 des cas et peut aider au diagnostic positif. Elle induit une surexpression d'ALK (anaplastic lymphoma kinase).

5. Lymphome/(leucémie) T de l'adulte

- Le lymphome T de l'adulte est dû au rétrovirus HTLV-I. Il survient donc essentiellement chez des patients d'origine japonaise ou caribéenne.
- Il existe quatre entités : aiguë, chronique, lymphomateuse et indolente.
- La présentation la plus fréquente est aiguë et associe :
 - Un syndrome tumoral : adénopathies, hépato-splénomégalie.
 - Des lésions cutanées, une atteinte osseuse lytique.
 - Une hyperleucocytose faite de cellules lymphoïdes à noyaux irréguliers (en " trèfle ", en " fleur", cf. Figure Question LLC n°163).
 - Une hypercalcémie.
 - Des LDH élevées.
- L'évolution des formes agressives (aiguës et lymphomateuse) est rapidement défavorable (survie médiane inférieure à un an).

6. Lymphomes T épidermotropes : Mycosis fongoïde et Syndrome de Sezary

- Ces lymphomes représentent 70% des lymphomes cutanés.
- Le syndrome de Sezary correspond à la forme leucémique de la maladie, localisée à la peau dans le Mycosis fongoïde.
- Cliniquement, il existe un érythème plus ou moins étendu, pouvant évoluer jusqu'à un tableau d'érythrodermie, et des adénopathies.
- Dans le syndrome de Sezary, il existe des lymphocytes atypiques circulants avec des noyaux contournés dits " cérébriformes ".
- Phénotype : prolifération T β habituellement CD4+.
- Les traitements des lymphomes épidermotropes dépendent de l'extension de la maladie :
 - Chimiothérapies topiques (caryolysine, carmustine).
 - PUVA-thérapie, photochimiothérapie extra-corporelle.
 - Mono ou poly-chimiothérapie systémique dans les stades avancés.
 - Autres traitements associés : IFN α , rétinoïdes, IL-2...

DIAGNOSTIC

1. Présentation clinique

- La diversité des présentations cliniques des lymphomes est en rapport avec la complexité de la classification...

a) Syndrome tumoral

- C'est le mode de découverte le plus fréquent.
- Il peut s'agir :
 - * D'adénopathies superficielles augmentant plus ou moins rapidement de volume.
 - * D'adénopathies profondes révélées par un syndrome compressif.
 - * De localisation extraganglionnaires :
 - Hépatomégalie, splénomégalie.
 - Localisation cutanée.
 - Autre localisation : ORL, digestive, orbitaire...
- Parfois, une hyperleucocytose à cellules lymphoïdes atypiques est révélatrice des formes leucémiques.

b) Signes généraux

- Altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement.
- Signes généraux : prurit, fièvre prolongée, sueurs nocturnes.
- Ils sont parfois isolés et font rechercher une maladie profonde (adénopathies, localisation médullaire, splénique)

2. Diagnostic positif = examen histologique + + +**a) Cytoponction ganglionnaire (ou autre masse tumorale)**

- Évoque le diagnostic de lymphome et, éventuellement, son type :
 - * Lymphome à petites, moyennes ou grandes cellules.
 - * Lymphome de bas grade ou de haut grade (cellules basophiles, présence de mitoses).
- Permet parfois d'évaluer, avec la clinique, l'urgence diagnostique (cellules de Burkitt, lymphoblastes...).
- L'obtention d'une suspension de cellules peut permettre la réalisation :
 - * D'un immunophénotypage.
 - * D'un caryotype.
- Ne permet pas de confirmer le diagnostic (+ + +).

b) Biopsie ganglionnaire (ou autre masse tumorale)

- Indispensable au diagnostic (+ + +).
- Biopsie ganglionnaire ou d'un site extraganglionnaire tumoral.
- Cette biopsie doit comprendre :
 - * Une pièce fixée pour examen histologique et immunohistologique standard.
 - * Au minimum seront réalisés les marquages pan-B (CD20), pan-T (CD3) et anti-CD45 (pour affirmer l'origine hématopoïétique en cas de prolifération indifférenciée).
 - * Une pièce non fixée, qui sera congelée pour :
 - Examens immunohistologiques complémentaires.
 - Examens en biologie moléculaires :
 - ▲ Recherche d'anomalies cytogénétiques (Bcl2, c-myc).
 - ▲ Recherche de réarrangement clonal d'immunoglobuline ou de récepteur T.
- L'obtention d'une suspension de cellules par dissociation peut permettre la réalisation d'un caryotype.

3. Bilan clinique

- L'interrogatoire précise :
 - Les antécédents familiaux de cancers, de lymphome,
 - Les antécédents personnels liés à la pathologie :
 - * Cancer, lymphome,
 - * Maladie auto-immune,
 - * Déficit immunitaire congénital ou acquis, prise de traitement immunosuppresseur,
 - * Sérologie VIH si connue, facteurs de risques infectieux.

- Les antécédents personnels pouvant interférer avec la tolérance du traitement (cardiaque, rénal, hépatique).
- L'état général du patient :
 - * Evaluation de l'indice d'activité (performans status) selon l'ECOG :
 - * Recherche de signes généraux (perte de poids, sueurs nocturnes, fièvre).

	Indice d'activité (ECOG)
0	● Activité normale
1	● Présence de symptômes mais poursuite d'une activité ambulatoire
2	● Incapacité de travailler. ● Alitement < 50% du temps dans la journée.
3	● Incapacité de travailler. ● Alitement > 50% du temps dans la journée.
4	● Alitement permanent. Nécessité d'une aide permanente

- Un examen clinique complet précise l'extension tumorale :
 - Palpation de toutes les aires ganglionnaires.
 - Recherche d'une hépato-splénomégalie.
 - Bilan ORL (atteinte de l'anneau de Waldeyer).
 - Examen cutané, palpation des testicules.
 - Recherche d'une localisation neuro-méningée (dans les lymphomes agressifs).

4. Bilan paraclinique

a) Bilan d'extension

- Radiographie de thorax (F+P) :
 - * Recherche de masse médiastinale, de signes de compression.
 - * Recherche de localisation parenchymateuse, d'épanchement pleural.
- Scanner thoracique et abdominopelvien avec injection de produit de contraste :
 - * Recherche d'adénopathies profondes sus- et sous-diaphragmatiques, d'une atteinte splénique ou d'organe (pulmonaire, hépatique...).
- Hémogramme :
 - * Parfois, présence de cellules lymphoïdes atypiques :
 - Lymphome folliculaire, du manteau, de la zone marginale leucémique.
 - Lymphome lymphoplasmocytaire.
 - Lymphome T de l'adulte.
 - Syndrome de Sezary.
 - * Cytopénies associées à une insuffisance médullaire.
- Biopsie ostéomédullaire (+++) :
 - * Recherche d'un envahissement médullaire.
 - * Un myélogramme peut être utile pour évaluer rapidement un éventuel envahissement médullaire par un lymphome de Burkitt, un lymphome lymphoblastique. Il peut être couplé à un immunophénotype des cellules lymphomateuses.
- Ponction lombaire (++) :
 - * Recherche un envahissement méningé.
 - * Systématique dans les lymphomes agressifs B et les lymphomes T systémiques.

- Bilan hépatique.
- Syndrome inflammatoire :
 - * VS, CRP, Fibrinogène augmentés.
 - * EPP : hyper α 1- et α 2-globulinémie, hypo-albuminémie, composant monoclonal dans les lymphomes B (++)).
- Bilan phospho-calcique (atteinte osseuse).
- LDH, β 2-microglobuline : facteurs pronostiques (++)).
- Uricémie : retentissement métabolique des lymphomes très tumoraux ou à forte croissance tumorale.
- Autres investigations :
 - * Une endoscopie digestive est réalisée en cas de :
 - Point d'appel clinique (douleurs, hémorragie ...).
 - Diagnostic de lymphome du manteau ou du MALT.
 - * La scintigraphie osseuse peut évaluer une suspicion d'atteinte osseuse.
 - * La PBH recherche une atteinte hépatique en cas de cholestase sans infiltration ni adénopathie compressive au scanner.
 - * L'IRM recherche les localisations du parenchyme cérébral et les épидурites sur point d'appel clinique.
 - * La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique prometteuse en cours d'évaluation dans les bilans d'extension et dans l'évaluation de la réponse au traitement.

b) Bilan préthérapeutique

- Sérologie VIH (+++), VHC, VHB.
- Sérologie HTLV-I, en fonction du contexte clinique.
- Ionogramme sanguin, fonction rénale (créatinine, urée plasmatiques).
- ECG, échographie cardiaque (toxicité des anthracyclines).
- Bilan prétransfusionnel.
- Dosage de β -HCG.
- Cryoconservation du sperme / des ovaires.

5. Classification d'Ann-Arbor

- Le bilan d'extension permet la classification de la maladie en 4 stades selon la classification d'Ann Arbor :

Classification d'Ann-Arbor	
Stade I	● Atteinte d'un seul ganglion ou d'un seul site ganglionnaire (médiastin, anneau de Waldeyer, rate)
Stade II	● Atteinte de plus de 2 sites ganglionnaires d'un même côté du diaphragme
Stade III	● Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragmatique
Stade IV	● Atteinte extra-ganglionnaire non contiguë d'une atteinte ganglionnaire (moelle, hépatique...)

- On ajoute :
 - E : envahissement d'un viscère à partir d'un site ganglionnaire contigu (ex : IE, IIE)
 - S : atteinte splénique (ex : IIS, IIIS)
 - A : absence de signe d'évolutivité clinique
 - B : présence d'un signe d'évolutivité clinique :
 - * Fièvre > 38°C pendant 8 jours consécutifs.
 - * Sueurs nocturnes abondantes.
 - * Perte de poids > 10% en moins de 6 mois.

PRONOSTIC

1. Facteurs pronostiques

- Les facteurs suivants sont de mauvais pronostic :
 - une masse tumorale importante évaluée par :
 - * Le stade Ann Arbor.
 - * Le nombre de localisation extraganglionnaires.
 - * Le diamètre de la plus grosse tumeur.
 - * Le dosage des LDH et de la β 2-microglobulinémie (chaîne légère des molécules de HLA de classe I).
 - Certaines localisations extraganglionnaires:
 - * Localisation médullaire.
 - * Localisation neurologique des lymphomes agressifs.
 - **Une altération de l'état général, des signes d'évolutivité clinique.**
 - **Un syndrome inflammatoire** (hypoalbuminémie).
 - **La mauvaise réponse au traitement.**

2. Index pronostiques spécifiques

- Dans les lymphomes agressifs et les lymphomes indolents de type folliculaire, un index pronostique a été établi.
- Il détermine non seulement le pronostic du patient mais également le schéma thérapeutique.

a) *Index Pronostique International (IPI) des lymphomes agressifs*

- Age > 60 ans.
- Stade disséminé (III-IV).
- Indice d'activité (ECOG) \geq 2.
- Nombre de localisation extraganglionnaires \geq 2.
- LDH \geq normale

b) *Surexpression par le lymphome de l'oncogène Bcl2.*

c) *Facteurs pronostiques des lymphomes folliculaires*

- Signes généraux B.
- PS > 1.
- LDH > N.
- β 2-microglobuline > ou = à 3 mg/l.
- Masse tumorale > 7 cm.
- Epanchement séreux spécifique.
- Syndrome compressif.
- Splénomégalie symptomatique (grand axe > 20 cm).

PRINCIPES DU TRAITEMENT

1. Moyens thérapeutiques

- Monochimiothérapie :
 - Le chlorambucil (Chloraminophène®, agent alkylant), peut être utilisé dans certaines formes de lymphomes indolents.
- Polychimiothérapies :
 - La chimiothérapie de référence depuis 20 ans est le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, Oncovin® (vincristine) et prednisone).
 - L'administration se fait sur 4 jours toutes les 3 à 4 semaines.

- D'autres associations ont régulièrement été évaluées sans bénéfice net.
- Une chimiothérapie intrathécale prophylactique est systématiquement réalisée dans les lymphomes agressifs.
- Radiothérapie :
 - La radiothérapie est principalement utilisée en complément de la chimiothérapie.
 - Elle vise les zones atteintes ("involved field").
 - Une radiothérapie de l'encéphale jusqu'à C2 est réalisée en cas d'envahissement neuroméningé en complément de la chimiothérapie intrathécale.
- Immunothérapie :
 - L'interféron α est utilisé en complément de la polychimiothérapie dans les lymphomes folliculaires.
 - L'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab, Mabthera®) est évalué en complément de la chimiothérapie dans les lymphomes B. Il a montré un intérêt chez les sujets âgés (>60 ans) présentant un lymphome diffus à grandes cellules B.
- Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :
 - Il s'agit d'une chimiothérapie (+/- radiothérapie corporelle totale) intensive avec réinjection de cellules souches pour restaurer l'hématopoïèse.
 - Elle est évaluée en complément de la chimiothérapie principalement au moment de la rechute.
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétique
 - Rares indications chez le sujet jeune en rechute.

2. Indications

a) Lymphomes agressifs

- Le traitement des lymphomes agressifs dépend de l'index pronostique international.
- Il repose sur une chimiothérapie, plus ou moins associée à une radiothérapie dans les formes peu étendues.
- L'administration de rituximab est fréquente dans les lymphomes B
- Les lymphomes de Burkitt et lymphoblastiques (B/T) sont traités selon des protocoles différents.
- Une prophylaxie méningée est systématiquement administrée.

b) Lymphomes indolents

- Les lymphomes folliculaires sont traités par :
 - * Radiothérapie seule dans les formes isolées.
 - * Polychimiothérapie + IFN α dans les formes plus étendues.
- Les lymphomes du manteau, considérés comme à la frontière entre lymphomes indolents et agressifs, sont traités par polychimiothérapie et radiothérapie.
- La place du rituximab est en cours d'évaluation.
- Certaines formes de lymphomes nécessitent une prise en charge particulière :
 - Lymphomes cérébraux, oculaires (nécessité d'utiliser des chimiothérapies passant la barrière hémato-encéphalique : méthotrexate, aracytine...).
 - Lymphomes du sujet VIH+ (tolérance moindre de la chimiothérapie).
 - Lymphomes du MALT (rémission possible après éradication d'*H. pylori*).
 - Lymphomes épidermotropes (place de la chimiothérapie topique, de la PUVAthérapie...).

POINTS FORTS

- Facteurs de risque à rechercher :
 - Infection virale : VIH +++, VHC, HTLV-I
- Diagnostic = Biopsie + Histologie +++
- Classification essentielle pour définir :
 - Le pronostic
 - La thérapeutique
- Bilan d'extension :
 - TDM thoracoabdominopelvien + PCI
 - Biopsie ostéomédullaire +++
 - Ponction lombaire (LNH agressifs) +
- Index Pronostique International (LNH agressifs)

MALADIE DE HODGKIN

- La maladie de Hodgkin (MH) est une hémopathie lymphoïde caractérisée par la prolifération de grandes cellules tumorales bi- ou multi-nucléées (cellules de Reed-Sternberg) entourées d'un infiltrat réactionnel composé de lymphocytes, d'histiocytes, d'éosinophiles et de plasmocytes.
- Le diagnostic de MH repose sur la biopsie d'une adénopathie envahie ou plus rarement d'un site tumoral extra-ganglionnaire.
- Une guérison est obtenue chez globalement 80 % des patients, mais l'évolution diffère grandement en fonction du stade de la maladie au diagnostic.

PHYSIOPATHOLOGIE

- L'origine de la cellule de Reed-Sternberg est longtemps restée inconnue. Il a été récemment montré que cette cellule était dans la majorité des cas d'origine lymphoïde B.
- Les enquêtes épidémiologiques n'ont pas permis de retenir avec certitude de facteurs étiologiques génétique, environnemental ou viral (en particulier rôle du virus EBV). Cependant, dans 50 % des cas, le génome de l'EBV peut être mis en évidence dans les cellules tumorales. Ce virus est retrouvé dans 100% des cas de MH chez les patients porteurs du VIH.
- Une augmentation de l'incidence de MH est observée chez les patients atteints du SIDA.
- L'extension de la maladie se fait selon trois voies :
 - La voie lymphatique (voie principale) : extension ganglionnaire de proche en proche.
 - La voie sanguine ou hématogène : extension à la rate et aux organes (foie, moelle osseuse...).
 - Extension par contiguïté à partir d'adénopathies tumorales (péricarde, paroi thoracique...)

EPIDEMIOLOGIE

- La MH est une maladie peu fréquente avec une incidence de 3 cas/100.000 habitants/an.
- La MH est plus fréquente chez l'homme (sex ratio : 1,4).
- La distribution en fonction de l'âge est bimodale : 1er pic de fréquence " juvénile " entre 20 et 30 ans, 2ème pic tardif après 50 ans.

DIAGNOSTIC

1. Présentations cliniques

a) Adénopathies périphériques

- Mode de découverte le plus fréquent (80 % des cas).
- Site : sus-claviculaire et cervical > axillaire > inguino-crural.
- Adénopathies indolores, mobiles, fermes, non inflammatoires, classiquement douloureuses après l'ingestion d'alcool.

b) Adénopathies profondes

- Rarement compressives.
- Adénopathies médiastinales :
 - * Révélées par une toux, une dyspnée, une dysphonie, un syndrome cave supérieur (Figure 2).
 - * De découverte fortuite sur un cliché thoracique.
- Adénopathies sous-diaphragmatiques rétropéritonéales (iliaques, lombo-aortiques) ou intra-abdominales (hile splénique, hépatique, tumeur abdominale).

c) Signes généraux

- Parfois isolés, révélant une maladie " profonde " (adénopathies, localisations médullaires, spléniques).
- Altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement.
- Fièvre au long cours : ondulante, pseudo-palustre ou pseudo-septicémique.
- Sueurs nocturnes abondantes mouillant le linge.
- Prurit parfois associé à des lésions de grattage.

d) Autres modes de révélation

- Splénomégalie : fréquente mais rarement isolée.
- Localisations extra-ganglionnaires :
 - * Hépatique : hépatomégalie, cholestase.
 - * Pulmonaire : opacités plus ou moins régulières, parfois nodulaires.
 - * Médullaires associées à une ou plusieurs cytopénies.
 - * Osseuses (rares) : douleurs souvent inflammatoires, lésions souvent lytiques, parfois condensantes.
 - * ORL : atteinte de l'anneau de Waldeyer à rechercher systématiquement, notamment en cas d'adénopathie cervicale haute.
 - * Séreuses : pleurésie, péricardite.
- Syndrome inflammatoire biologique, hyperéosinophilie.

2. Diagnostic positif = examen histologique + + +

a) Cytologie ganglionnaire

- Ponction d'une adénopathie périphérique ou empreinte ganglionnaire.
- Evocatrice devant la présence de cellules de Reed-Sternberg (CRS, Figure 1) :
 - De grandes tailles.
 - Noyau bi- parfois multilobé comportant de volumineux nucléoles.
 - Cytoplasme basophile abondant.

b) Biopsie ganglionnaire pour examen histologique

- Indispensable au diagnostic + + +.
- L'acte biopsique est de moins en moins chirurgical mais réalisé par voie percutanée sous contrôle tomodensitométrique ou échographique, même pour les adénopathies profondes (Figure 2)α.

- Un curage ganglionnaire n'a aucun intérêt thérapeutique. Il peut être délabrant et empêcher d'évaluer la réponse au traitement.
- Arguments histologiques :
 - * Destruction de l'architecture ganglionnaire.
 - * Présence de CRS et/ou de formes variantes.
- Arguments immuno-histologiques :
 - * Expression par les CRS de marqueurs d'activations (CD30, CD25, CD71) et du CD15.
 - * Infiltrat réactionnel lymphocytaire T (CD3).
- Classifications :
 - * La classification OMS distingue 2 entités que sont :
 - Le lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire ou Paragranulome de Poppema et Lennert qui est en fait un lymphome B.
 - Le lymphome de Hodgkin classique qui peut être classé en 4 sous-types histologiques.
 - * Ces 4 sous-types de lymphome de Hodgkin classique correspondent aux entités de la classification de Lukes-Rye (tableau).

Classification de Lukes-Rye
<ul style="list-style-type: none"> ● Type I : prédominance lympho-histiocytaire (5 %) : <ul style="list-style-type: none"> - Lymphocytes en nappe, rares cellules de Sternberg, absence de sclérose
<ul style="list-style-type: none"> ● Type II : sclérose nodulaire (70 %) : <ul style="list-style-type: none"> - Nodules cellulaires limités par des travées de collagène, la forme la plus fréquente
<ul style="list-style-type: none"> ● Type III : cellularité mixte avec double contingence (20-25 %) : <ul style="list-style-type: none"> - Cellules tumorales et population lymphocytaire réactionnelle
<ul style="list-style-type: none"> ● Type IV : déplétion lymphocytaire (< 5 %)

- Dans certaines formes sans adénopathie biopsiable, le diagnostic est porté sur une biopsie extra-ganglionnaire (BOM, PBH, biopsie pulmonaire...).

3. Diagnostic différentiel

- Les principaux diagnostics différentiels sont :
 - Infectieux : tuberculose, mononucléose infectieuse.
 - Les lymphomes non hodgkiniens.
 - Les métastases ganglionnaires.
 - La sarcoïdose.
- La cytoponction ganglionnaire permet d'orienter le diagnostic qui est, en règle, affirmé par l'histologie.

BILAN PRETHERAPEUTIQUE

1. Bilan d'extension

a) Examen clinique complet

- Palpation de toutes les aires ganglionnaires.
- Recherche d'une hépato-splénomégalie.
- Bilan ORL (notamment en cas d'adénopathie cervicale haute).

b) Bilan paraclinique

- Radiographie de thorax (F+P)
 - * Évalue notamment la masse tumorale médiastinale par le rapport entre le diamètre de la masse tumorale et le diamètre thoracique (M/T). Ces diamètres sont mesurés au niveau de T5-T6 sur le cliché de face (Figure 3).
- Scanner thoracique et abdominopelvien avec injection de produit de contraste.
 - * Recherche d'adénopathies profondes sus- et sous-diaphragmatiques, d'une atteinte splénique ou d'organe (pulmonaire, hépatique...). (Figure 2,3)
- Biopsie ostéoméduleuse (+++)
 - * Un envahissement est rarement retrouvé dans les stades localisés sans signes généraux.
- Hémogramme
 - * Anémie inflammatoire, thrombocytose
 - * Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, hyperéosinophilie
 - * Lymphopénie
 - * Rarement : cytopénies d'insuffisance médullaire, AHAI, PTI
- Bilan hépatique : cholestase par infiltration hépatique ou compression des voies biliaires
- Syndrome inflammatoire :
 - * VS, CRP, Fibrinogène augmentés.
 - * EPP : hyper α 1- et α 2-globulinémie, hypo-albuminémie.
- Bilan phospho-calcique (atteinte osseuse peu fréquente).
- LDH, uricémie (syndrome tumoral)
- Autres investigations (optionnelles) :
 - * La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique prometteuse en cours d'évaluation.
 - * La lymphographie bipédieuse est progressivement abandonnée.
 - * La scintigraphie osseuse peut évaluer une suspicion d'atteinte osseuse.
 - * La PBH recherche une atteinte hépatique en cas de cholestase sans infiltration ni adénopathie compressive au scanner.

2. Bilan préthérapeutique**a) L'examen clinique recherche**

- Une altération de l'état général par la cotation d'un index d'activité (échelle OMS).
- Des antécédents pouvant interférer avec l'administration du traitement (cardiaque, rénal, hépatique).

b) Bilan paraclinique

- Sérologie VIH (+++)
- Ionogramme sanguin, fonction rénale (créatinine, urée plasmatiques).
- ECG, échographie cardiaque (toxicité des anthracyclines).
- Épreuves fonctionnelles respiratoires (toxicité de la bléomycine, de l'irradiation).
- Bilan prétransfusionnel.
- Dosage des β -HCG.

c) Cryoconservation du sperme / des ovaires.**3. Classification d'Ann-Arbor**

- Le bilan d'extension permet la classification de la maladie en 4 stades selon la classification modifiée d'Ann Arbor dite de Costwolds.

	Classification d'Ann-Arbor
Stade I	<ul style="list-style-type: none"> ● Atteinte d'un seul ganglion ou d'un seul site ganglionnaire (médiastin, anneau de Waldeyer, rate)
Stade II	<ul style="list-style-type: none"> ● Atteinte de plus de 2 sites ganglionnaires d'un même côté du diaphragme (II_n = nombre de sites atteints)
Stade III	<ul style="list-style-type: none"> ● Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragmatique ● III_1 : atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, coeliaques ou du tronc porte. ● III_2 : atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques +/- atteintes de type III_1
Stade IV	<ul style="list-style-type: none"> ● Atteinte extra-ganglionnaire non contiguë d'une atteinte ganglionnaire (moelle, hépatique...)

- On ajoute :
 - E : envahissement d'un viscère à partir d'un site ganglionnaire contigu (ex : IE, IIE)
 - X : masse tumorale volumineuse :
 - * Masse ganglionnaire > 10 cm.
 - * Rapport médiastino-thoracique M/T > 0,35 (Médiastin " bulky ", figure 3).
 - S : atteinte splénique
 - A : absence de signe d'évolutivité clinique
 - B : présence d'un signe d'évolutivité clinique :
 - * Fièvre > 38°C pendant 8 jours consécutifs.
 - * Sueurs nocturnes abondantes.
 - * Perte de poids > 10 % en moins de 6 mois.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

1. Chimiothérapie

- Plusieurs protocoles de chimiothérapies ont vus le jour depuis les années 60.
- Le protocole historique MOPP a laissé la place à de nouvelles associations tels que l'ABVD pour des raisons de plus faible toxicité (risque de leucémie secondaire et de stérilité).
- Des protocoles hybrides (MOPP/ABV) n'ont pas montré leur supériorité en terme d'efficacité et restent également plus toxiques.

a) MOPP

- Methylchlorétamine (Caryolysine®)
- Oncovin® (vincristine)
- Procarbazine (Natulan®)
- Prednisone (Cortancyl®)

b) ABVD

- Adriamycine® (doxorubicine)
- Bléomycine (Bleomycine®)
- Vinblastine (Velbe®)
- Dacarbazine (Deticene®)

2. Radiothérapie

- La maladie de Hodgkin est très radiosensible.

a) L'irradiation étendue comprend :

- Une irradiation en " mantelet " sus-diaphragmatique :
 - * Régions cervico-sus-claviculaires.
 - * Creux axillaires.
 - * Médiastin et hiles pulmonaires.
- Une irradiation sous-diaphragmatique :
 - * De la rate (barre splénique).
 - * De la région lombo-aortique +/- des aires iliaques et inguinales (" Y inversé ").

b) L'irradiation des zones atteintes uniquement (" involved field ")

- Elle a progressivement remplacé cette irradiation étendue considérée comme trop toxique.
- La dose moyenne délivrée est de 36 Gy à raison de 2 Gy par jour, 5 jours/7.

3. Indications

- Elles sont en perpétuelle évolution et évaluation.
- L'indication de la radiothérapie a beaucoup diminuée notamment en utilisation exclusive dans les formes localisée et en association à la chimiothérapie dans les formes étendues.

a) Stades localisés sus-diaphragmatiques favorables

- Chimiothérapie (ABVDx4) + radiothérapie des zones envahies.
- Objectifs : diminution des doses de chimiothérapie et de radiothérapie pour réduire la toxicité..

b) Stades étendus (IIIB,IV)

- Chimiothérapie exclusive (ABVDx6-8)
- Objectif : évaluation de nouvelles associations de chimiothérapie.

c) Les autres stades sont traités par l'association radio-chimiothérapie.

PRONOSTIC ET EVOLUTION

1. Facteurs pronostiques

- Différents paramètres pronostiques ont été définis selon le degré d'extension de la maladie.

a) Facteurs pronostiques des stades localisés sus-diaphragmatiques (I-II)

- L'existence d'un des critères suivants définit un pronostique défavorable :
 - * Age \geq 50 ans.
 - * Aires ganglionnaires envahies $>$ 3.
 - * Signes généraux B et VS $>$ 30 mm (1ère heure) ou absence de signes généraux et VS $>$ 50.
 - Masse tumorale volumineuse.
 - Masse ganglionnaire $>$ 10 cm.
 - * Rapport médiastino-thoracique M/T $>$ 1/3.

b) Facteurs pronostiques des stades III-IV

- Le score pronostique international définit un risque standard (0-2 facteurs) et un haut risque (\geq 3 facteurs) :
 - * Age \geq 45 ans.
 - * Stade IV.
 - * Sexe masculin.

- * Albumine < 40 g/L.
- * Anémie : hémoglobine < 10,5 g/dL.
- * Hyperleucocytose > 15 G/L.
- * Lymphopénie < 0.6 G/L (ou 8 % des leucocytes).

D'autres facteurs pronostiques ont également leur importance

- Le statut VIH.
- La réponse au traitement (++).

2. Evolution

- Un bilan complet en fin de traitement permet d'évaluer la rémission complète (RC).
- En cas de RC, une surveillance permet de juger de l'évolution ultérieure :
 - Une survie à 5 ans sans rechute est associée dans la majorité des cas à une guérison.
 - Une rechute doit être prouvée histologiquement et impose un nouveau bilan d'extension. Une rechute précoce est de mauvais pronostic (< 1 an).
- Les taux approximatifs de guérison selon le stade de la maladie sont les suivants :
 - Stade I/II : 80-90 %
 - Stade IIIA : 75-85 %
 - Stade IIIB-IV : 60 %

3. Complications des traitements

- Les principales complications de la chimiothérapie sont :
 - Toxicité hématologique :
 - * Cytopénies, aplasies.
 - * Risque infectieux, risque transfusionnel.
 - Toxicité digestive (nausées, vomissements).
 - Stérilité (moins fréquente après ABVD).
 - Toxicité cardiaque (anthracyclines).
 - Toxicité pulmonaire (bléomycine).
 - Toxicité neurologique (vinblastine).
 - Leucémies, myélodysplasies et cancers secondaires (moins fréquents après ABVD)
- Les complications de la radiothérapie sont nettement moins fréquentes suite à la diminution des indications (notamment des irradiations étendues) et au perfectionnement des techniques de ciblage.

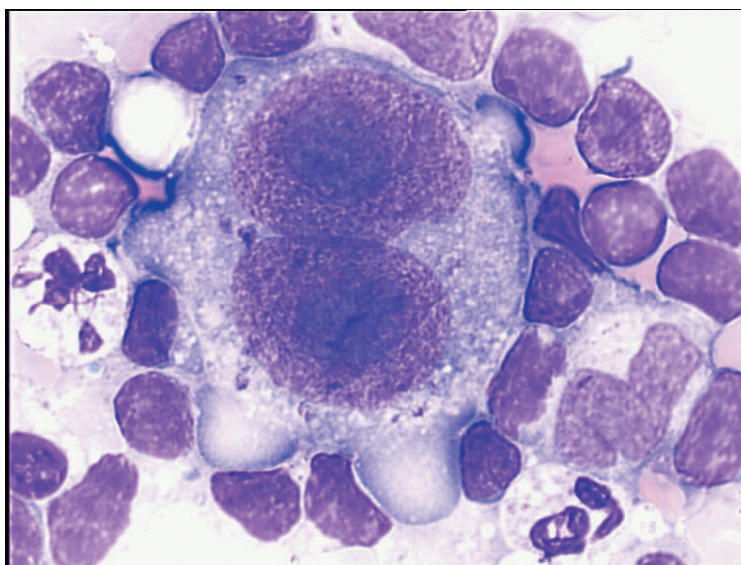


Figure 1. Adénogramme. Cellule de Reed-Sternberg (noyau bilobé, volumineux nucléoles) évoquant le diagnostic de maladie de Hodgkin. La biopsie ganglionnaire doit confirmer le diagnostic (Dr. M.-T. Daniel, Hôp. Saint-Louis, Paris)

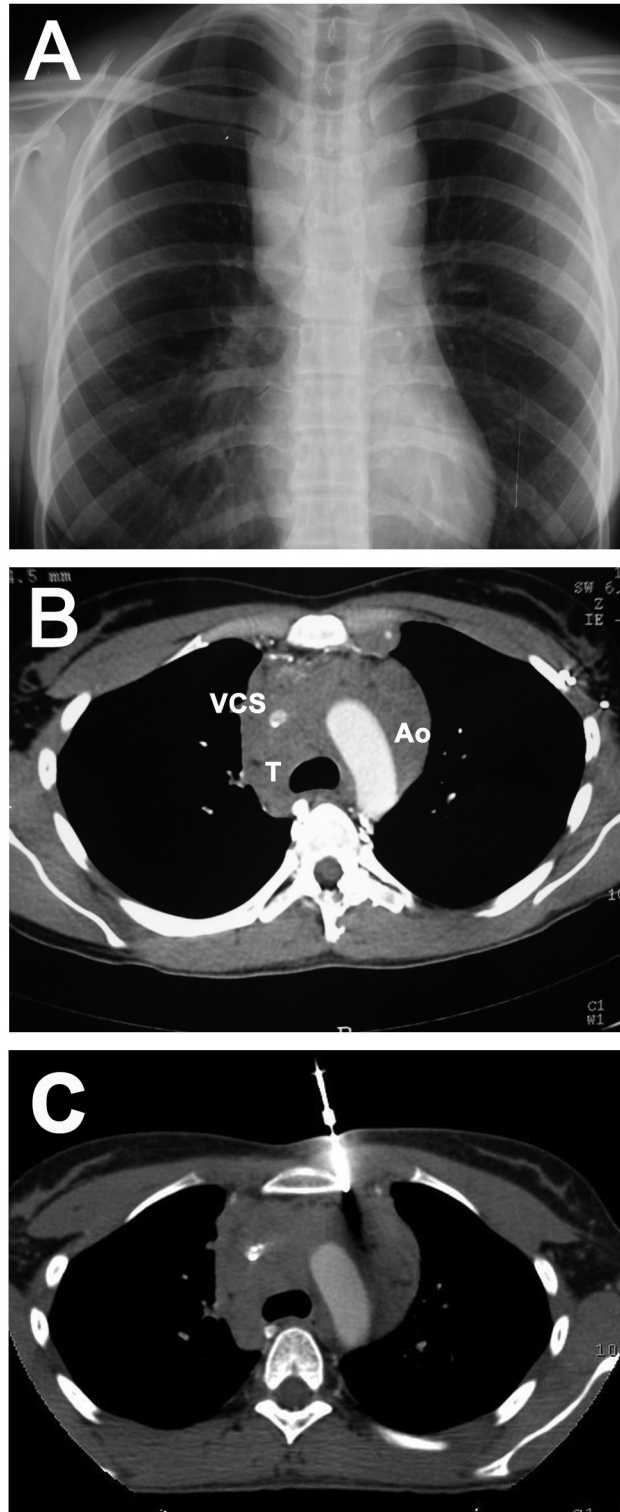


Figure 2. Maladie de Hodgkin révélée par un syndrome cave supérieur. (A) Radiographie de thorax de face : syndrome médiastinal en " cheminée ". (B) Scanner thoracique injecté : masse tumorale médiastinale engainant la crosse de l'aorte (Ao), la trachée (T) et la veine cave supérieure (VCS). (C) Scanner thoracique injecté : biopsie diagnostique par voie latéro-sternale gauche passant entre le sternum et les vaisseaux mammaires internes gauches. (Pr. de Kerviler, Hôp. Saint-Louis, Paris)

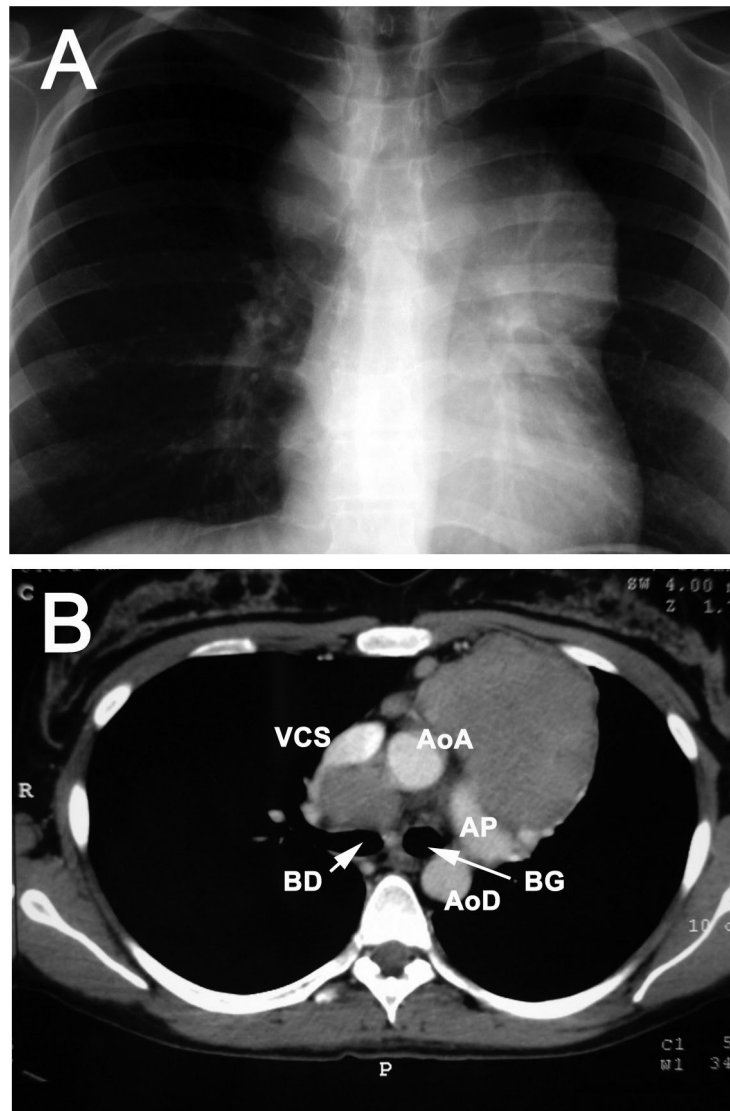


Figure 3. Maladie de Hodgkin. (A) Radiographie de thorax de face : syndrome de masse médiastinal (gauche > droite). Médiastin "bulky" ($M/T > 0,35$) (B) Scanner thoracique injecté : volumineuse masse médiastinale antérieure gauche en avant de l'aorte ascendante (AoA) et de l'artère pulmonaire commune et gauche (AP), adénopathie précarinaire en arrière de la veine cave supérieure (VCS) et de l'aorte ascendante et en avant de la bronche souche droite (BD). AoD, aorte descendante; BG, bronche souche gauche. (Pr. de Kerviler, Hôp. Saint-Louis, Paris)

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

RHUMATOLOGIE HEMATOLOGIE CANCEROLOGIE

Myélome multiple des os

I-10-166

Dr Cyrille CONFAVREUX
Interne des Hôpitaux de Lyon

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Myélome multiple des os

Objectifs :

- Diagnostiquer un myélome multiple des os.

I- DÉFINITION

La maladie de Kahler ou myélome multiple est une prolifération plasmocytaire maligne dans la moelle osseuse, s'accompagnant généralement de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou d'une chaîne légère.

II- ETIOLOGIE/EPIDÉMIOLOGIE

Pas de facteur étiologique connu, mais plus fréquent dans les zones rurales.

Pas de prédisposition familiale.

Touche les sujets déjà âgés : âge moyen au diagnostic 68 ans. Exceptionnel avant 40 ans.

Légère prépondérance masculine (sex ratio = 1,6).

Incidence moyenne de 4 pour 100 000 habitants. Cette incidence augmente avec l'âge.

III- PHYSIOPATHOLOGIE

A/ Prolifération plasmocytaire

Les lymphocytes B matures naïfs expriment comme récepteur à leur surface une molécule d'anticorps membranaire. La liaison pour la première fois avec son antigène provoque la division rapide de la cellule puis différenciation en cellules B mémoires et en cellules B effectrices : les plasmocytes. Les plasmocytes n'expriment plus l'anticorps membranaire mais le sécrètent en immense quantité pendant quelques jours.

Pour comprendre la physiopathologie, il est fondamental de considérer les plasmocytes malins en interaction permanente avec le micro-environnement osseux. Bien comprendre cette physiopathologie, c'est comprendre la clinique et le développement de nouveaux traitements ciblés (ex Ac anti-IL6, anti-estrogènes...)

Dans le myélome, la cinétique de croissance est plutôt lente mais les plasmocytes malins ne meurent (apoptose) pas ce qui augmente la masse tumorale (faible pourcentage de cellules en phase S/ temps de doublement long). Pour cette survie, les plasmocytes dépendent de cytokines et facteurs de croissance qu'ils trouvent dans le micro-environnement osseux soit issus des cellules, soit relar-

gués de la matrice osseuse où ils étaient piégés lors de la résorption (ex : IGF1). **L'IL 6** est un facteur de croissance clef des cellules myélomateuses d'action paracrine. Elle est produite par les cellules stromales et les ostéoblastes du micro-environnement osseux en réponse à l'**IL1 β** , le **TNF α** et le **TGF β** produits par les plasmocytes malins. **L'IFN α** est anti-apoptotique, le **TNF α** stimule la prolifération et l'adhésion. Ces exemples ne sont pas exhaustifs.

Selon la nature de l'immunoglobuline sécrétée, on distingue les myélomes à :

- IgG (50 % des cas), à IgA (25 %),
- à chaînes légères (20 à 25 %),
- IgD (2 %) et les autres raretés (double Ig monoclonales ; IgE).

Parfois, le plasmocyte sécrète l'immunoglobuline complète et un excès de la chaîne légère. Les myélomes non sécrétants (Ig non synthétisée) et non excréant (Ig bloquée dans le cytoplasme) sont très rares.

B/ Conséquences de la prolifération plasmocytaire

1) Synthèse d'une immunoglobuline monoclonale complète ou d'une chaîne légère monoclonale.

L'Ig peut avoir ses propres conséquences :

- augmentation de la viscosité plasmatique quand elle est en grande quantité.
- tableau de cryoglobulinémie type I si elle précipite à froid.
- amylose AL (atteinte rénale, cardiaque, digestive...) par dépôts tissulaires de chaînes légères
- précipitation des chaînes légères polymérisées dans les tubules rénaux sous forme de cylindres et responsable d'une tubulopathie évoluant en insuffisance rénale. La précipitation est favorisée par l'iode (+++ : hyperhydrater en cas d'examen avec contraste iodé), les AINS, la déshydratation et l'acidité. Les chaînes légères, physiologiquement filtrées par le glomérule et réabsorbées par les cellules tubulaires, sont également néphrotoxiques par leur accumulation en intracytoplasmique des cellules tubulaires.
- action d'auto-anticorps dont l'exemple le plus connu (très rare) est l'action anti-myéline responsable d'une neuropathie sensitive dans le syndrome POEMS.

2) Prolifération plasmocytaire maligne siégeant dans la moelle osseuse dont les conséquences sur le microenvironnement osseux sont doubles :

a) Etouffement progressif de l'hématopoïèse:

- l'inhibition de la lymphopoïèse B explique la diminution des immunoglobulines physiologiques source d'un déficit de l'immunité humorale favorisant les infections.
- cytopénie(s) : anémie, thrombo/neutropénie.

b) Augmentation de la résorption osseuse :

Activation des ostéoclastes sous l'effet de l'IL6, IL-1 β , TNF...(facteurs solubles anciennement regroupés sous le nom d'OAF (Ostéoclast Activating Factor) à l'origine de l'hypercalcémie et des autres manifestations osseuses.

Les ostéoblastes sont freinés expliquant l'absence d'élévation des phosphatases alcalines, l'hyperfixation scintigraphique inconstante et la faible reminéralisation des lésions après réponse favorable au traitement.

C / Oncogenèse :

Peu à peu, la compréhension des étapes d'oncogenèse du myélome offre la possibilité d'établir un diagnostic moléculaire du myélome et ainsi de définir des groupes homogènes de patients pour le pronostic ou la sensibilité à telle ou telle drogue. Ce qui était du domaine de la recherche pure arrive désormais en clinique.

L'histoire naturelle du myélome est celle d'une filiation du stade de gammopathie monoclonale bénigne (MGUS) au stade de myélome osseux puis de myélome à localisation extramédullaire. Au fur et à mesure la dépendance au stroma médullaire et aux cytokines (IL6) diminue, tandis que l'instabilité chromosomique et les mutations s'accumulent rendant le myélome plus prolifératif, angiogénique et ostéolytique.

Les anomalies chromosomiques ont d'abord été mises en évidence en cytogénétique classique puis en FISH. Par exemple, hyperdiploïdie, trisomie 3,5. La monosomie 13 par perte d'un chromosome serait un évènement précoce définissant un sous-groupe de MGUS de mauvais pronostic qui évoluent en myélome.

Les translocations chromosomiques :

En FISH, il a pu être détecté chez 75% des patients une translocation de la région 14q32 (région de la recombinaison VDJ des lymphocytes B) avec un gène partenaire impliqué dans la prolifération cellulaire. Par exemple t(11,14) induit l'hyperexpression de la cycline D1, t(4,14) induit l'activation constitutive du récepteur 3 au facteur de croissance FGF. Cette t(4,14) est exceptionnelle dans les MGUS et définit des MM de mauvais pronostic. Il existe également des réarrangements comme la t(8,22) impliquant l'oncogène c-myc survenant secondairement qui sont associés à une hausse de $\beta 2m$ et à un mauvais pronostic.

IV- CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES

L'entrée dans la maladie peut se faire dans les circonstances suivantes:

- 1) Des manifestations osseuses.
- 2) Découverte fortuite lors d'un bilan systématique.
- 3) Des complications.
- 4) Une altération d'état général.
- 5) Lors du bilan d'une VS élevée.

V- DIAGNOSTIC

A/ Signes osseux

- **Douleurs osseuses** : sont quasi-constantes (90%) et très souvent inaugurales. Ce sont des douleurs profondes permanentes, à recrudescence nocturne, non soulagées par le repos qui siègent préférentiellement au niveau du rachis, du bassin et du thorax, voire diffuses. Elles apparaissent et s'aggravent progressivement devenant résistantes aux antalgiques simples et entraînant une impotence fonctionnelle douloureuse. Il peut se greffer parfois une note mécanique.
- **Des radiculalgies variées** : sciatiques, cruralgies, douleurs en hémi-ceinture.

- Des **fractures pathologiques** (spontanées/ traumatisme minime) sous forme de :
 - tassements vertébraux (lombaire, dorsal ou cervical) avec risque de compressions médullaires par recul du mur postérieur dans le canal rachidien,
 - de fractures de côtes, du sternum,
 - de diaphyses d'os longs (fémur, humérus).
- **Tumeurs osseuses** palpables des os plats (crâne, sternum) rares et tardives dans lesquelles les plasmocytes tumoraux rompent la corticale et envahissent les parties molles.
- Forme pseudo-ostéoporotique : déminéralisation diffuse avec ou sans fracture

B/ Signes généraux

L'altération de l'état général est fréquente (asthénie, anorexie, amaigrissement) mais la fièvre " spécifique " est exceptionnelle et doit faire rechercher une origine infectieuse. Il n'existe pas habituellement d'organomégalie.

C/ Signes radiologiques :

1) Sur des radiographies simples :

- Classiquement crâne F+P, bassin F, rachis dorso-lombaire F+P, grill costal et os longs F+P, en dehors des fractures, on recherche des atteintes ostéolytiques dont la lésion élémentaire caractéristique est la **géode**: lacune à l'emporte-pièce, arrondie/ovale, à limite nette, sans condensation périphérique, avec un contenu clair et homogène. Unique ou multiples.
- Différents aspects s'observent :
 - Parfois des micro-géodes en grand nombre constituent un aspect mité ou **moucheté** de l'os.
 - Ostéolyse de tout un **segment osseux** (branche ischiopubienne, pédicule vertébral (vertèbre borgne) ou d'une apophyse transverse).
 - Soufflure ou **érosion de la corticale** d'un os long (fémur, humérus) et risque majeur de fracture pathologique.
 - Aspect **polykystique** (cloison de refend de l'os iliaque).
 - **Hypertransparence** osseuse diffuse pseudo-ostéoporotique par ostéolyse diffuse. Se voit surtout au rachis avec un risque de tassement compressif.

Aucun de ces aspects radiographiques n'est spécifique d'une atteinte myélomateuse.

2) Autres techniques :

- La scintigraphie au Technétium n'a aucun intérêt dans le myélome au diagnostic car la fixation est inconstante mais peut avoir sa place dans une aggravation des douleurs brutales pour diagnostiquer une fracture pathologique.
- **L'IRM** (imagerie par résonance magnétique nucléaire) est utilisée pour l'étude du rachis dorso-lombaire en montrant des lésions osseuses infraradiologiques (hyposignal en T1, hypersignal en T2). De plus, elle permet de détecter des compressions médullaires par coulée tumorale épидurale.

D/ Signes biologiques :

- 1) **La vitesse de sédimentation (VS)** ici conséquence directe du pic sérique monoclonal est souvent très augmentée, supérieure à 100 mm à la première heure.
Les myélomes à VS normale sont ceux :

- à chaînes légères,
- avec cryoglobulinémie,
- les non excrétants et les non sécrétants.

2) L'immunoglobuline monoclonale :

a) Les analyses sanguines :

- Elle est responsable d'une **hyperprotidémie** importante (souvent >100g/l).
- Elle se traduit sur l'électrophorèse des protéines plasmatiques par un " pic monoclonal des gammaglobulines " (bande étroite homogène et dense) surajouté aux immunoglobulines physiologiques (= aspect pic sur la colline) ou dans les formes plus avancées avec étouffement de la lymphopoïèse par un aspect de pic dans la vallée. Rarement en cas d'IgA, le pic est en β globulines. Ce pic est dosé et est corrélé à la masse tumorale.
- **L'immunofixation** des protéines sanguines permet la caractérisation de l'immunoglobuline (type de chaîne lourde et de chaîne légère).
Dans les myélomes à chaînes légères, on observe typiquement l'absence de pic mais une hypogammaglobulinémie et des chaînes légères circulantes.

b) L'analyse des urines est systématique et comprend :

- une **protéinurie** des 24 heures,
 - une **électrophorèse** des urines concentrées,
 - une **immuno-électrophorèse** des protides urinaires.
- L'immunoélectrophorèse des urines confirme les myélomes à chaînes légères (kappa/lambda). Parfois, la protéinurie est non sélective, avec présence d'albumine (atteinte glomérulaire comme dans l'amylose).
La recherche d'une protéinurie thermosoluble de Bences Jones était classique mais n'est plus effectuée.

3) Dosage pondéral des immunoglobulines par la méthode d'immunodiffusion radiale de Mancini permet de doser les IgG, les IgA et les IgM et montre fréquemment une diminution, voire un effondrement des autres classes d'immuno-globulines.

4) Modification de la NFP :

Elle traduit une protéine monoclonale à fort taux par la présence fréquente d'hématies en rouleaux sur le frottis sanguin.

Une anémie normocytaire, normochrome arégénérative est très fréquente (environ 60 % des cas). Elle est d'origine multifactorielle : infiltration médullaire, hémodilution secondaire à l'hypervolémie plasmatique (présence d'une immuno-globuline monoclonale à taux élevé), insuffisance rénale.

Une leuconéutropénie et/ou une thrombopénie sont rares en début d'évolution. Elles témoignent d'une infiltration médullaire importante.

5) Le myélogramme par ponction sternale ou iliaque fait le diagnostic. Il recherche une plasmocytose médullaire >10% et le caractère dystrophique des plasmocytes. Si le diagnostic est fortement suspecté et que le myélogramme est d'aspect normal, il est souhaitable de refaire l'examen dans un site différent (infiltration inhomogène) ou surtout de réaliser une biopsie ostéo-médullaire (crête iliaque postérieure) car les plasmocytes, en nodules, peuvent échapper au myélogramme.

Il existe des états inflammatoires rares avec plus de 10 % de plasmocytes mais d'aspect normal pour lesquels le diagnostic de myélome n'est pas retenu. Contrôle à distance.

6) Le reste du bilan biologique évalue :

- une éventuelle **complication** : calcémie et fonction rénale : ionogramme sanguin avec urée et créatinémie
- le **pronostic** : β_2m et CRP.

VI- COMPLICATIONS

A/ Les fractures pathologiques

Sont hyperalgiques et peuvent aboutir à l'alitement prolongé et ses complications propres.

B/ Complications neurologiques

- **Compression médullaire** ou radiculaire/queue de cheval :
 - soit par recul du mur postérieur lors d'un tassement pathologique.
 - soit par épидурite tumorale (prolifération plasmocytaire dans l'espace épидурal).
- **Sd confusionnel** (hypercalcémie, hyperviscosité).
L'IRM en urgence est l'examen clef du diagnostic.

C/ L'hypercalcémie

Souvent importante et symptomatique expose à l'insuffisance rénale aiguë et met en jeu le pronostic vital. (cf question 319).

D/ Les complications rénales

- Insuffisance rénale **chronique**, de constitution progressive à diurèse conservée par **tubulopathie**.
- Insuffisance rénale **aiguë**, oligo-anurique, précipitée par :
 - une déshydratation,
 - l'injection de produit de contraste iodé,
 - une hypercalcémie,
 - une hyper-uricémie,
 - une infection,
 - la prise d'un AINS,
 - ou la constitution d'une amylose (protéinurie non sélective dont plus de 50% d'albumine).
 Il peut se discuter le recours à l'épuration extrarénale en urgence suivant le contexte.

E/ Syndrome d'hyperviscosité

Plus rare que dans le Waldenström. Il traduit le retentissement rhéologique du fort taux d'Ig sur la circulation capillaire:

- **neuro-psychique** (asthénie, céphalées, vertiges, acroparésie, confusion voire coma).
- **visuel** : baisse d'acuité visuelle avec fond d'œil évocateur : des veines dilatées, aspect courant granuleux, hémorragies rétinienne. Traitement d'urgence par plasmaphérèse en attendant l'efficacité de la chimiothérapie.

F/ Les infections

Toute fièvre doit faire rechercher une infection.

Multi-risque : effondrement des Ig, fractures de côtes, neutropénie post-chimiothérapie.

Pronostic vital en jeu.

Susceptibilité particulière pour les infections bronchopulmonaires à cocci + (pneumocoque++), les infections urinaires et les infections virales type zona.

G/ Amylose AL

Dépôts de fragments de chaînes légères, elle complique 5 % des myélomes (chaîne légère lambda le plus souvent).

Principales localisations:

- le rein : protéinurie, sd néphrotique, insuffisance rénale.
- le cœur : insuffisance cardiaque restrictive à rechercher avant toute chimiothérapie par anthracyclines par une écho-cœur (paroi épaissies et hyperéchogène).
- autres : peau (purpura vasculaire), synoviale (arthropathie, canal carpien), tube digestif (macroglossie), nerfs périphériques.

Le diagnostic repose sur la **biopsie** (soit rectale, soit gingivale, soit sous-cutanée abdominale, soit rénale) avec coloration spécifique (**rouge Congo**, thioflavine T).

La chimiothérapie peut, dans le cadre du myélome, stabiliser l'amylose mais généralement sans la faire régresser.

H/ Troubles de l'hémostase

Sont les conséquences de l'Ig sur les plaquettes et les facteurs de coagulation (baisse fibrinogenèse).

VII- FORMES CLINIQUES

A/ Myélome à chaînes légères

La vitesse de sédimentation est peu augmentée ou normale, l'électrophorèse des protides sanguins ne retrouve qu'une hypogammaglobulinémie confirmée par le dosage pondéral des immuno-globulines.

L'immunoélectrophorèse des protides sériques peut montrer la chaîne légère, mais ceci est inconstant. La chaîne légère est découverte dans les urines.

L'atteinte rénale est particulièrement fréquente. Le diagnostic repose sur le myélogramme. Son pronostic global est plus mauvais que celui des myélomes à immunoglobuline complète.

B/ Myélome à IGD

Il est rare et particulièrement grave (insuffisance rénale et amylose dans 50% des cas). La chaîne légère est lambda ++.

C/ Plasmocytome solitaire

La prolifération localisée à un site soit à l'os (plasmocytome solitaire osseux) soit dans les parties molles (plasmocytome extra-osseux).

Diagnostic par biopsie de l'atteinte.

Le bilan doit **éliminer un véritable myélome**. Il sera par définition négatif hormis la présence possible d'un petit pic monoclonal.

Traitement local chirurgical \pm radiothérapie.

La médiane de survie est de 8 à 10 ans et l'évolution vers un myélome multiple est fréquente (surveillance après le traitement).

D/ Leucémie à plasmocytes

Tableau de leucémie aiguë avec : insuffisance médullaire majeure, hépatosplénomégalie, signes généraux dont de la fièvre, plasmocytose circulante $\geq 20\%$ (plasmoblastes).

A ne pas confondre avec les stades très avancés dans lesquels il peut y avoir des plasmocytes circulants.

Le pronostic **redoutable** (médiane de survie de 1 an).

E/ Myélome indolent (smoldering myéloma)

Progression très lente, sans douleur ni complication osseuse (2 % des cas).

La médiane de survie est de 7 ans et il existe des survies de plus de dix ans.

F/ Myélome non excréteur /secréteur

Exceptionnel.

G/ Poems syndrom (rare)

Polyneuropathy périphérique sensitivomotrice

Organomegaly

Endocrinopathy

Monoclonal component (plasmocytome ou myélome dont la chaîne légère est lambda et l'atteinte osseuse plutôt condensante)

Skin lesions.

VIII- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1) D'une gammopathie monoclonale

(cf question 126)

2) Des lésions ostéolytiques

- de type géode :

- métastases osseuses

- tumeur osseuse primitive bénigne

- synovite villonodulaire

On peut être amené à biopsier directement la lésion osseuse pour faire le diagnostic.

- déminéralisation diffuse

- ostéoporose

IX- PRONOSTIC

Globalement le myélome reste une maladie incurable malgré l'amélioration thérapeutique. La médiane de survie est de 24-48 mois. Il existe cependant tous les intermédiaires entre le myélome indolent et la leucémie à plasmocytes, c'est l'intérêt d'évaluer les marqueurs pronostiques.

1) La **masse tumorale** :

Classification de Salmon et Durie (Tableau).

2) L'**âge** :

Souvent plus sévère chez les sujets âgés.

3) Taux de **β 2microglobuline** sérique au diagnostic > 3 mg/l.

4) **CRP** élevée directement corrélée au taux d'IL6 (donc de la prolifération).

5) Recherche de translocation chromosomique est réalisée de plus en plus fréquemment.

6) Le **type d'Ig** : IgA, D et chaînes légères sont de mauvais pronostic.

7) La **fonction rénale**.

8) Les marqueurs de **résorption** osseuse.

X- PRINCIPES DU TRAITEMENT

Le traitement multidisciplinaire qui doit prendre en compte le patient dans son ensemble : âge, souhait, type de myélome, facteurs pronostiques, comorbidités.

Il comporte très schématiquement les 4 volets suivants :

A/ Traitement anti-tumoral :

On ne traite que les stades II/III pour l'instant.

Le traitement initial est stoppé après l'obtention d'un plateau (stabilité du pic monoclonal).

Pas d'efficacité démontrée à poursuivre ensuite mais de la toxicité. La rechute est inéluctable à plus ou moins long terme.

Classiquement :

- Chimiothérapie séquentielle orale type Melphalan-Prednisone (protocole Alexanian I) pour les sujets âgés, ou de type VMCP (Alexanian II), avec laquelle le plateau est obtenu plus vite.
- Chez les patients jeunes (<65-70 ans), dans la mesure du possible, on commencera par une polychimiothérapie intra-veineuse (3 cures de VAD) suivie d'une intensification thérapeutique avec autogreffe de moelle osseuse permettant une rémission en plateau plus longue.

Egalement :

La thalidomide est fréquemment utilisée dans les myélomes réfractaires aux chimiothérapies (30% de répondeurs ; 50% si association à la dexaméthasone).

Nouvelles thérapeutiques ciblées en cours de développement (ex : inhibiteur du protéasome : Velcade, Ac anti-IL6...)

B/ Inhibition de l'ostéolyse

L'utilisation des bisphosphonates (Arédia 90 mg/mois, Zométa 4 mg/mois) est systématique afin de réduire le risque d'hypercalcémie et de complications osseuses (fractures, recours à la radiothérapie).

C/ Traitement symptomatique

La **douleur** : antalgiques, radiothérapie antalgique ciblée, bisphosphonates, immobilisation par corset/attelle.

L'**accompagnement psychologique** du patient et de sa famille.

Prévention des évènements osseux (bisphosphonates, enclouage centromédullaire d'un os porteur avec lyse corticale avancée, corset semi-rigide).

Prévention des complications : prévention de l'insuffisance rénale par une bonne hydratation et éviter les néphrotoxiques.

D/ Prise en charge des complications

Par exemple le traitement d'une compression médullaire peut imposer une décompression chirurgicale ou une radiothérapie ciblée.

Transfusions itératives palliatives en cas d'insuffisance médullaire. Erythropoïétine afin de réduire les besoins transfusionnels.

E/ Surveillance

Clinique :

signes fonctionnels (douleurs),

signes généraux (poids, fièvre, asthénie)

Biologique :

Taux du pic monoclonal, protéinurie, dosage des Ig.

VS, NFP, calcémie, fonction rénale.

Marqueurs de résorption osseuse

CRP, β 2m ne sont pas systématiques.

Classification de Salmon et Durie (reflet de la masse tumorale)

Stade	Critères	Masse tumorale
I	Tous les critères sont présents : -Hb >10 g/dl -Ca ²⁺ < 3 mmol/l -Absence de lésions osseuses -Taux Ig monoclonale faible : IgG < 50 g/l ou IgA < 30 g/l ou chaînes légères urinaires < 4g/j	faible < 0,6. 10 ¹² cellules / m ²
II	Myélome ni stade I ni stade III	intermédiaire
III	Au moins un critère parmi : -Hb < 8,5g/dl -Ca ²⁺ > 3 mmol/l - 3 lésions osseuses ou plus -Taux Ig monoclonale élevé : IgG > 70 g/l ou IgA > 50 g/l ou chaînes légères urinaires > 12 g/j	forte > 1,2. 10 ¹² cellules / m ²
Sous classification	A : fonction rénale normale	B : insuffisance rénale créatininémie > 180 μ mol/l

POINTS FORTS ...

- Prolifération plasmocytaire maligne de la moelle osseuse s'accompagnant de la sécrétion d'une Ig complète ou d'une chaîne légère.
- À partir de l'adulte mûr.
- Tableau :
 - Douleurs osseuses.
 - Altération d'état général.
 - Ostéolyse radiologique.
 - VS augmentée.
 - Pic monoclonal à l'électrophorèse.
- Myélogramme= diagnostic de certitude (\pm BOM).
- Complications :
 - Fractures pathologiques.
 - Compressions médullaires -radiculaires.
 - Hypercalcémie.
 - Étouffement médullaire et donc anémie, infection, saignement.
 - Insuffisance rénale.
 - Amylose AL.
 - Hyperviscosité.
- Pronostic :
 - β 2m et CRP
 - Age.
 - Classification de Salmon et Durie.
 - Fonction rénale, taux d'IG.
 - Marqueurs de résorption.

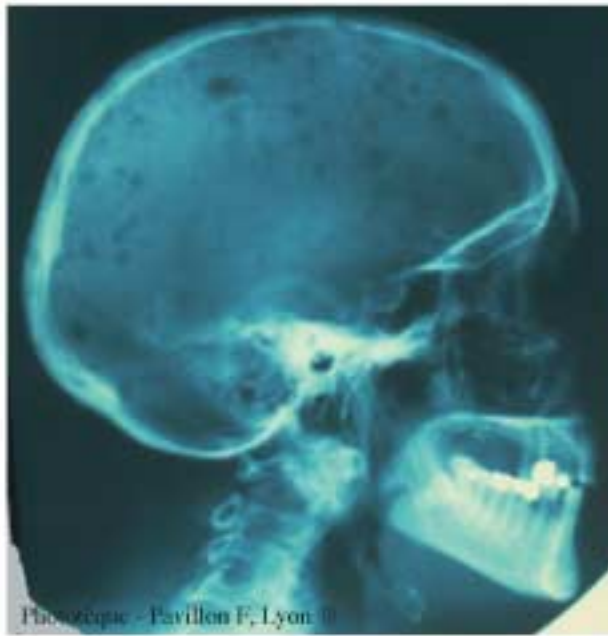


Figure 36 : Myélome

Multiple prend ici tout son sens, les géodes à l'emporte pièce touchent les os longs, le crane, le grill costal et le bassin.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CANCÉROLOGIE

**Prise en charge et accompagnement
d'un malade cancéreux
à tous les stades de la maladie.
Traitements symptomatiques.
Modalités de surveillance.
Problèmes psychologiques, éthiques et sociaux**

I-10-142

Dr Jérôme ALEXANDRE
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie. Traitements symptomatiques. Modalités de surveillance. Problèmes psychologiques, éthiques et sociaux

Objectifs :

- Expliquer les principes de la prise en charge globale du malade à tous les stades de la maladie en tenant compte des problèmes psychologiques, éthiques et sociaux.

A - EVALUATION GLOBALE DU PATIENT CANCEREUX

- C'est le premier temps de la prise en charge. Elle est indispensable à l'établissement d'un projet thérapeutique adapté au patient. Cette évaluation devra parfois être répétée en cours d'évolution afin de reconsidérer les objectifs thérapeutiques.

1. Paramètres liés au cancer

- Existence de symptômes en identifiant ceux perçus comme les plus gênants pour le patient. Le retentissement fonctionnel doit être évalué : qualité du sommeil, capacités à s'alimenter, conséquences sur l'activité sociale, professionnelle et familiale.
- Retentissement général : amaigrissement récent (exprimé en pourcentage du poids de forme), état général évalué selon l'indice de performance de l'OMS.
- Retentissement sur les grandes fonctions : fonction rénale, hépatique, respiratoire.
- Identification des facteurs pronostiques :
 - Liés à un risque élevé de rechute ou d'évolution rapide.
 - * Siège du primitif.
 - * Stade d'extension TNM, nombre de sites métastatiques.
 - * Grade histo-pronostic.
 - * Taux élevé de LDH.
 - * Intervalle libre court entre le diagnostic initial et la rechute.
 - * Etat général (indice OMS).
 - Liés à une probabilité faible d'efficacité des traitements systémiques et de la radiothérapie et/ou à une probabilité importante de toxicité.
 - * Siège du primitif et type histologique : degré de sensibilité habituelle au traitement.
 - * Etat général (indice OMS).
 - * Amaigrissement, dénutrition (hypo-albuminémie).
 - * Grand syndrome inflammatoire.
 - * Echec des traitements antérieurs.

2. Etat de santé antérieur au diagnostic de cancer

- Co-morbidités :
 - Susceptibles d'augmenter la toxicité du traitement : insuffisance rénale chronique, immunosuppression...
 - Susceptibles de se décompenser à l'occasion des traitements : diabète, insuffisance cardiaque.
 - Pronostic péjoratif d'une autre pathologie que le cancer pouvant faire renoncer à une thérapie anti-cancéreuse agressive qui n'apporterait un bénéfice qu'à long terme.
 - Pathologie psychiatrique sévère pouvant limiter la compliance au traitement.
 - Autonomie : pour les activités de base (alimentation, toilette, fonctions sphinctériennes, mobilisation) et les activités instrumentales (utilisation des transports, du téléphone...).
 - Capacités de compréhension : langage écrit et oral, niveau d'éducation.

3. Contexte psychosocial

- Présence d'un entourage capable d'assurer une aide matérielle, ou à défaut présence d'un lien affectif.
- Conditions de logement :
 - Etage, ascenseurs.
 - Distance habitation-lieu habituel du traitement.
- Difficultés financières éventuelles, conséquences pécuniaires de la maladie.

4. Etat psychique et souhaits du patient

- Vécu : antécédent personnel ou familial de maladie grave.
- Réaction psychique à l'annonce du diagnostic.
 - Abattu, dépressif.
 - Résigné, fataliste.
 - Combatif.
- Valeurs prioritaires pour le patient à conserver à tout prix : activité sociale (éviter l'alopécie), musique (éviter la neuropathie)...

B - ETABLISSEMENT D'UN PROJET DE SOINS GLOBAL

1. Notion de prise en charge globale

- La prise en charge globale consiste à associer au traitement spécifique du cancer, une prise en charge des symptômes physiques, en particulier la douleur, et de la souffrance psychologique, sociale et spirituelle.
- Cette prise en charge est donc nécessairement multidisciplinaire.

2. Objectifs des soins

- Ils sont définis au vu du pronostic du cancer, de l'effet attendu des traitements, des co-morbidités, et des souhaits du patient :
 - Objectif curatif ou tout au moins de rémission prolongée : le confort du patient est également un objectif mais la priorité est donnée à l'efficacité optimale du traitement spécifique. Une certaine toxicité des traitements est donc acceptable.
 - Objectif " palliatif " : une amélioration symptomatique est espérée mais le gain en survie attendue est faible ou nul. Le confort est une priorité. Les traitements doivent être peu toxiques, ce d'autant plus que le gain attendu est faible.
- Ces objectifs doivent être réévalués régulièrement en fonction de l'évolution du cancer.

3. Soins spécifiques et symptomatiques

- Les soins spécifiques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie...) ont pour but d'agir sur la tumeur pour stopper ou freiner son évolution. Ils peuvent cependant améliorer certains symptômes même sans agir véritablement sur l'évolution du cancer :

radiothérapie sur une métastase osseuse douloureuse...

- Les traitements symptomatiques visent à diminuer les symptômes ou à les rendre plus supportables sans agir sur l'évolution du cancer. Cependant, la correction d'une anémie ou le bon contrôle de la douleur peuvent améliorer le pronostic. Les biphosphonates ralentissent l'évolution des métastases osseuses.
- Ces deux types de traitements ne doivent donc pas être opposés mais associés ; c'est le concept de soins continus : tout au long de l'évolution du cancer, tous les soins qui concourent à l'amélioration de la qualité de vie et du pronostic du patient doivent être associés.
- Dans certaines situations (en particulier en cas de rechute), aucun traitement spécifique n'est susceptible de procurer des avantages supérieurs aux inconvénients (effets secondaires, contraintes matérielles). Un traitement purement symptomatique est alors réalisé. Le plus souvent, l'espérance de vie du patient est alors très limitée. Les soins vont se concentrer sur le confort immédiat. Les traitements ne participant pas à cet objectif seront évités. Le recours aux examens complémentaires sera limité à ceux susceptibles de modifier la thérapeutique.

4. Prise en charge de la souffrance psychologique

- A côté des symptômes physiques, il existe fréquemment une souffrance psychologique liée aux bouleversements qu'entraîne le cancer dans la vie d'un sujet : pronostic vital en jeu, nécessité de renoncer à un certain nombre de projets, difficultés matérielles, perturbation de l'image corporelle...
- Si les véritables pathologies psychiatriques sont rares, des troubles psychologiques réactionnels sont fréquents. Le fait d'être atteint d'une maladie grave, potentiellement mortelle, entraîne des mécanismes psychologiques de défense. Ils permettent au patient de faire son deuil de sa vie antérieure. On distingue plusieurs étapes successives :
 - Le déni : le patient refuse de reconnaître la gravité de sa situation.
 - La révolte : agressivité à l'égard des soignants et de l'entourage.
 - Le marchandage : "promettez-moi que je vais guérir si je fais la chimiothérapie".
 - La dépression : le malade se replie sur lui-même, se désintéresse de son entourage et se désinvestit du traitement de la maladie.
 - L'acceptation.
- Il est nécessaire d'assurer un soutien psychologique personnalisé tout en respectant ces mécanismes de défense : pas d'acharnement face au déni de la maladie par exemple.
- Un traitement psychotrope peut être nécessaire en cas d'anxiété majeure ou de dépression.

5. Les acteurs de la prise en charge globale du patient cancéreux

- Ils ne se limitent pas en corps médical.
 - Equipes médicales :
 - * Cancérologue, radiothérapeute, chirurgien.
 - * Médecin spécialiste des soins palliatifs, présent en particulier au sein d'équipes mobiles de soins palliatifs.
 - * Médecin généraliste.
 - Equipes para-médicales.
 - * Infirmières, aide-soignantes.
 - * Kinésithérapeute.
 - Psychologue.
 - Diététicienne.
 - Assistante sociale.
 - Ministres du culte.

C - SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT D'UN CANCER

1. Objectifs

- Détecter les récurrences avant qu'elles ne deviennent symptomatiques :
 - Récurrences locales : les plus importantes à diagnostiquer précocement car elles peuvent être

accessibles à un traitement "curatif", exemple : récurrence locale d'un cancer du sein après tumorectomie qui pourra être traitée par mastectomie.

- Récurrences métastatiques : elles font toute la gravité du cancer. Pour la plupart des tumeurs solides de l'adulte, l'objectif du traitement sera palliatif. Le bénéfice pour le patient d'un diagnostic précoce des métastases est controversé et n'existe probablement que lorsque une rémission prolongée peut être espérée (cancer du sein, de l'ovaire, du côlon...). Les tumeurs germinales sont un cas à part puisqu'une rechute, même métastatique ne fait pas renoncer à un objectif curatif. Dans ce cas une surveillance étroite est impérative.
- Détecter les complications retardées du traitement.
- Détecter un deuxième cancer qui peut être épidémiologiquement lié : cancers liés au tabac et à l'alcool par exemple.
- Favoriser la réadaptation du patient.

2. Moyens

- Examen clinique : il est toujours nécessaire.
- Examens radiologiques : ils sont fonctions du siège de la tumeur primitive.
 - La mammographie bilatérale annuelle est indispensable après cancer du sein.
 - Les examens à la recherche d'une dissémination métastatique sont le plus souvent réalisés uniquement sur signes d'appel : TDM thoracique, abdominal, cérébral, scintigraphie osseuse.
- Marqueurs tumoraux : ils ne sont utiles à la surveillance que s'ils étaient élevés lors du diagnostic initial et sur leur élévation est suffisamment sensible et spécifique de la rechute.
 - * b-HCG et AFP dans les tumeurs germinales.
 - * ACE dans le cancer du côlon.
 - * PSA dans le cancer de la prostate.
 - * Thyroglobuline dans le cancer de la thyroïde différencié.
 - * ACE et calcitonine dans le cancer médullaire de la thyroïde.

3. Fréquence et durée

- Le risque de rechute est généralement maximum dans les cinq premières années. Durant cette période, la surveillance sera plus rapprochée. Des rechutes peuvent survenir très tardivement, en particulier dans le cancer du sein, le mélanome. Classiquement, la surveillance doit toujours être poursuivie à vie du fait du risque de rechute tardive, de 2ème cancer.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CANCÉROLOGIE

**Traitement des cancers : chirurgie,
radiothérapie, chimiothérapie,
hormonothérapie.
La décision thérapeutique
multidisciplinaire et l'information
du malade**

I-10-141

Dr Jérôme ALEXANDRE
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade

Objectifs :

- Décrire les grands principes des traitements en cancérologie et expliquer la nécessité d'une décision multidisciplinaire en tenant compte de l'avis du patient.
- Expliquer les effets secondaires les plus fréquents et les plus graves des traitements, leurs signes d'appel et leur prévention.

● Ils peuvent être séparés en deux grands types :

- **Les traitements locaux** : ils visent à assurer la destruction des cellules malignes au siège de la tumeur primitive (ou éventuellement d'une métastase). L'éradication de la tumeur primitive est toujours une étape indispensable à la guérison d'un cancer.
 - * Objectifs carcinologiques : détruire non seulement la tumeur macroscopiquement visible mais également ses prolongements microscopiques dans les tissus sains environnants et les métastases fréquemment présentes dans les ganglions satellites.
 - * Limites : nécessité de préserver le pronostic fonctionnel et/ou esthétique de l'organe atteint.
 - * Moyens :
 - La chirurgie.
 - La radiothérapie externe et la curiethérapie de contact (endocavitaire ou interstitielle).
- **Les traitements systémiques** : ils visent à détruire les cellules malignes où qu'elles se trouvent : au siège de la tumeur primitive, mais aussi et surtout dans des sites métastatiques à distance. Leur importance tient au fait que dans une large proportion de cancer il existe déjà au moment du diagnostic des métastases infra-cliniques (micro-métastases). Le traitement local utilisé seul est donc très souvent insuffisant.
 - * Objectifs : principalement de détruire les métastases qu'elles soient cliniquement perceptibles ou non, dans un objectif curatif (destruction complète) ou symptomatique (destruction partielle).

- * Limites : nécessité de préserver les tissus sains. Actuellement, aucun traitement systémique n'est totalement spécifique du tissu tumoral.
- * Moyens :
 - Curiothérapie métabolique.
 - Chimiothérapie cytotoxique.
 - Hormonothérapie.
 - Immunothérapie.
 - Thérapeutiques " ciblées ".
- **Stratégies multidisciplinaires** : en dehors de petits cancers localisés curables par la chirurgie seule, la plupart des cancers de l'adulte nécessitent l'association d'un ou plusieurs traitements locaux et d'un ou plusieurs traitements systémiques. Il doit donc exister une concertation des différents spécialistes concernés dès la démarche diagnostic et avant toute décision thérapeutique. Cette concertation a été rendue obligatoire par le législateur dans le cadre d'unités de concertation pluridisciplinaires en oncologie (UCPO).

A - LA CHIRURGIE

- Elle reste une étape incontournable du traitement curatif de la majorité des cancers.

1. Importance de l'exérèse

- Le plus souvent la chirurgie carcinologique n'a d'utilité que si elle assure une exérèse macroscopiquement totale de la tumeur. Compte tenu de la présence habituelle de prolongements tumoraux microscopiques en périphérie de la tumeur et des difficultés pour le chirurgien de préciser les limites exactes de la tumeur, l'exérèse doit toujours emporter du tissu sain entourant la tumeur. On parle d'exérèse élargie. La marge de tissu sain nécessaire est fonction du site tumoral, de la taille de la tumeur et de son agressivité : elle est le plus souvent de 1 à 2 cm.
- Souvent des considérations anatomiques et/ou carcinologiques rendent nécessaire l'ablation de l'organe où se situe la tumeur dans sa totalité. Il s'agit d'une exérèse radicale.
- Une exérèse dans le même temps des ganglions satellites à la tumeur (lymphadénectomie) est généralement nécessaire. Elle est fonction du siège de la tumeur. Son objectif est double : thérapeutique et surtout pronostique. L'existence d'une atteinte ganglionnaire est toujours un facteur de mauvais pronostic qui indique généralement un traitement systémique et/ou local complémentaire.

2. Bilan pré-opératoire

- Bilan d'extension loco-régionale : il doit permettre d'évaluer si la tumeur est résécable dans sa totalité et de préciser en fonction de l'extension quel type de chirurgie sera nécessaire.
- Bilan d'extension à distance : le plus souvent, la présence de métastases à distance constitue une contre-indication au moins temporaire à l'exérèse de la tumeur primitive. Il existe cependant des exceptions : cancer du testicule, du rein, de l'ovaire (si carcinose péritonéale isolée), du côlon (si métastase hépatique unique extirpable).
- Bilan d'opérabilité : il doit permettre de vérifier que le patient peut supporter l'exérèse d'une partie d'un organe vital :
 - Avant chirurgie pulmonaire : EFR, scintigraphie pulmonaire de perfusion quantitative, gaz du sang.
 - Avant hépatectomie : bilan d'hémostase, albuminémie, bilirubinémie.
 - Avant néphrectomie : clairance mesurée de la créatinine, éventuellement scintigraphie rénale quantitative.

3. Information au patient

- Il doit toujours être prévenu du fait que l'extension tumorale peut s'avérer en peropératoire plus importante que prévue. Il existe donc toujours un risque que la chirurgie soit plus mutilante que celle initialement programmée.

4. Principes de la chirurgie carcinologique

- Voie d'abord large déterminée au préalable.
- Exploration soigneuse pour les tumeurs de la cavité abdominale ou thoracique, associée à des prélèvements de toute lésion ou liquide suspect.
- Examen anatomopathologique extemporané : il permet de confirmer le diagnostic de malignité en peropératoire avant de réaliser une exérèse optimale. La réalisation de coupes en congélation d'un fragment tumoral permet d'obtenir un résultat en quelques minutes.
- Exérèse en mono-bloc de la tumeur : celle-ci ne doit pas être fragmentée avant d'être extraite totalement, au risque de favoriser la dissémination des cellules tumorales dans le lit opératoire.
- Réparation/remplacement de l'organe envahi.

5. Contrôle qualité

- C'est le rôle de l'examen anatomopathologique :
 - Qualité de l'exérèse : toutes les marges sont évaluées pour préciser la distance entre la tumeur et la limite d'exérèse. On différencie trois types d'exérèse :
 - * R0 : exérèse microscopiquement complète.
 - * R1 : exérèse macroscopiquement complète mais microscopiquement incomplète (absence de marge de sécurité entre la tumeur et la limite d'exérèse).
 - * R2 : exérèse macroscopiquement incomplète.
 - Qualité de la lymphadénectomie : le nombre de ganglions prélevés est un renseignement très important pour s'assurer que le résultat du curage est significatif.

6. Indications de la chirurgie en cancérologie

- Exérèse complète de la tumeur primitive dans un objectif curatif : implique le plus souvent l'absence de métastase à distance (exception faite du cancer du testicule où la présence de métastase ne contre-indique pas l'orchidectomie et ne fait pas renoncer à un objectif curatif).
- Exérèse de la tumeur primitive à visée de cyto-réduction : des cellules cancéreuses sont laissées en place mais la chirurgie facilite l'action d'un traitement systémique ultérieur et améliore le pronostic :
 - Cancer de l'ovaire avec carcinose péritonéale.
 - Cancer du rein avec métastases pulmonaires ou osseuses.
- Chirurgie palliative : elle vise essentiellement à palier au dysfonctionnement d'un organe envahi : anastomose gastro-jéjunale dans un cancer de l'antré, jéjunostomie dans un cancer de l'estomac ou de l'œsophage, colostomie dans un cancer du côlon gauche, laminectomie en cas de compression médullaire par épидурite...
- Chirurgie des métastases : elle est indiquée dans des situations bien précises :
 - Métastases extirpables dans leur totalité (pulmonaires, hépatiques ou cérébrales).
 - Absence d'autre site métastatique et de tumeur primitive en place.
 - Cancer lentement évolutif : idéalement intervalle de plus d'un an depuis la dernière évolution tumorale perceptible.

B - TRAITEMENTS UTILISANT LES RADIATIONS IONISANTES

- L'utilisation thérapeutique des rayonnements ionisants (photons X ou gamma, électrons de haute énergie, neutrons rapides, protons, particules lourdes...) regroupe :
 - La radiothérapie externe (téléradiothérapie, RTE) où la source radiogène est à distance du patient.
 - La curiethérapie (brachythérapie) où la source de rayonnement est mise au contact (curiethérapie endocavitaire) ou à l'intérieur du volume à irradier (curiethérapie interstitielle).
 - La curiethérapie métabolique où la source de rayonnement administrée par voie générale va se concentrer dans les tissus cibles. Elle peut être considérée comme un traitement systémique et sera traitée à part.

1. Moyens de production du rayonnement ionisant en radiothérapie externe

- Les rayonnements photoniques (électromagnétiques) sont les plus utilisés. Il existe principalement deux moyens de production :
 - Utilisation d'une source radio-active externe placée dans un container métallique étanche dont le rayonnement est dirigé vers le volume à irradier. Les appareils de télécobalt développés dans les années 50 produisent des rayons γ d'une énergie de 1,3 MeV grâce à une source de Cobalt 60 (^{60}Co).
 - Les accélérateurs linéaires qui produisent des faisceaux d'électrons et de rayons X de haute énergie (4 à 32 MeV) et qui remplacent maintenant progressivement les appareils au cobalt.

2. Moyens de production du rayonnement ionisant en curiethérapie de contact

- La source radioactive est placée au contact direct de la zone à traiter. On utilise donc des sources radio-actives émettant un rayonnement d'énergie plus faible que pour une irradiation externe, de type b ou a qui ne pénètre les tissus que sur quelques centimètres. Les éléments les plus utilisés sont le césium 137 (^{137}Cs) et l'iridium 192 (^{192}Ir).
 - La curiethérapie endocavitaire : la source radio-active est placée dans une cavité naturelle au contact de la zone à traiter. Elle est utilisée en particulier pour le traitement des cancers du col ou du corps de l'utérus.
 - La curiethérapie interstitielle : la source radioactive est placée au sein de la zone à traiter à l'aide de guides. Ce type de traitement est utilisé en particulier pour les cancers de prostate et de la sphère ORL.

3. Mécanismes d'action des rayonnements ionisants

- Effets primaires (physico-chimiques) des radiations ionisantes dans la matière vivante :
 - L'unité physique de dose d'énergie absorbée par la matière irradiée est le gray (Gy). Un gray vaut un joule d'énergie radiative absorbée par une masse de un kilogramme ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J.kg}^{-1}$). Il a remplacé dans le S.I. le rad ($1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$).
 - Les radiations ionisantes agissent soit par action directe sur les macromolécules biologiques, soit essentiellement par l'action indirecte de radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau intracellulaire. Ces radicaux libres puissamment oxydants tel que OH vont réagir avec les macromolécules biologiques.
 - Dans les deux cas se produisent des transferts d'énergie intra et intermoléculaires de sorte que des liaisons chimiques covalentes peuvent être rompues ou créées et modifier des macromolécules. Toutes ces modifications représentent des radiolésions.
 - La cible biologique principale est l'ADN cellulaire, ses modifications aboutissent à des ruptures simple- et double-brin, des lésions des bases puriques et pyrimidiques et des adduits ADN-protéine.
- Effets cellulaires des radiations ionisantes :
 - Les radiolésions sont plus ou moins réversibles chimiquement et réparables biologiquement selon les conditions physiques de l'irradiation et la situation biologique de la cellule pendant et après l'irradiation. Ainsi, une même dose physique d'irradiation (nombre de gray) peut avoir des conséquences biologiques très différentes.
 - Les coupures double brin (CDB) sont les radiolésions les plus graves. Elles échappent fréquemment aux mécanismes de réparation de l'ADN et déclenchent un processus biologique complexe, pouvant aboutir après plusieurs heures soit à leur réparation par des mécanismes de recombinaison, soit le plus souvent à la mort cellulaire. Une dizaine de CDB peut suffire à tuer une cellule.
- Les trois paramètres les plus importants de la radiosensibilité cellulaire sont :
 - L'oxygénation cellulaire : en hypoxie, le rendement radiolytique de l'eau baisse et l'irradiation est moins efficace. L'hypoxie est un facteur important de radiorésistance tumorale.
 - La position des cellules dans le cycle cellulaire : la phase G2-M est la plus radiosensible et le milieu de la phase S la période la plus radiorésistante du cycle cellulaire, G1 et G0 sont

de sensibilité intermédiaire.

- La radiosensibilité intrinsèque des cellules : chaque type cellulaire, normal ou pathologique acquière, du fait de sa différenciation, des caractéristiques radiobiologiques particulières qui se traduisent globalement par un certain niveau de radiosensibilité. On appelle ceci la radiosensibilité intrinsèque de cette lignée cellulaire. Ses paramètres ne sont pas tous connus, mais les capacités de réparation des radiolésions, et les mécanismes de contrôle de l'intégrité du génome et de la mort cellulaire programmée (apoptose) ont certainement un rôle.
- La conséquence ultime de l'irradiation cellulaire peut être de trois ordres :
 - La réparation ad integrum et la poursuite normale de la vie cellulaire (différenciation, mitoses...), c'est la situation la plus probable pour les faibles doses, inférieures à 1 gray.
 - La survie avec l'acquisition de mutations non létales susceptibles d'aboutir à la transformation néoplasique de la cellule. Les radiations ionisantes étant beaucoup plus cytotoxiques que mutagènes, cette situation a une faible probabilité, essentiellement mesurable entre 0 et 4 gray. Au-delà, la cytotoxicité est telle que le risque de survie avec transformation diminue puis devient négligeable.
 - La mort cellulaire : une cellule est considérée comme " morte " en termes radiobiologiques si elle n'est plus capable d'avoir une descendance sur plusieurs générations cellulaires, c'est la perte du caractère clonogène. Aussi, le terme de mort cellulaire recouvre-t-il plusieurs situations :
 - * La nécrose cellulaire qui est rare.
 - * L'arrêt définitif en G1 du cycle cellulaire avec poursuite des fonctions métaboliques, ce qui est le cas le plus fréquent pour les tissus sains non prolifératifs.
 - * La poursuite normale ou ralentie du cycle cellulaire sur une ou plusieurs générations cellulaires, et finalement la mort de toutes les cellules filles en interphase ou au décours d'une mitose : c'est la mort reproductive. C'est ce dernier cas qui prédomine dans les tumeurs irradiées et le phénomène est d'autant plus rapide que la tumeur est plus proliférante.
- Cependant, la précocité (avant la première mitose) et le mécanisme ultime de la mort cellulaire (déclenchement d'une apoptose ou bien nécrose) dépendent du type cellulaire et sont très variables. Ainsi, une tumeur à croissance plus rapide aura aussi une régression plus rapide sous radiothérapie, sans que cela ne préjuge forcément de sa radiocurabilité.

4. Effets des radiations ionisantes sur les cellules saines et tumorales

- L'effet différentiel entre cellules saines et tumorales :

Les tissus sains environnant une tumeur et la tumeur elle-même sont presque également sensibles aux radiations ionisantes. La radiothérapie repose donc sur un compromis entre la nécessité de délivrer à la tumeur la dose la plus élevée possible pour une probabilité de guérison maximale, tout en épargnant le plus possible les tissus sains avoisinants.

Toutes les conditions d'indication d'une radiothérapie et tous ses paramètres techniques vont avoir pour but d'augmenter l'effet différentiel entre la tumeur à détruire et les tissus sains à respecter.

La vraie limite de la radiothérapie est la sensibilité retardée des tissus sains d'importance vitale. On appelle " organe critique " un organe situé dans le volume à irradier ou dans son voisinage immédiat et dont la radiosensibilité limite de manière absolue la dose de radiothérapie dans ce volume ce qui peut en réduire, voire en annuler, les capacités curatrices.

Les quatre principaux paramètres de l'effet différentiel sont :

- Le volume anatomique irradié qui doit être à la fois le plus complet (comprendre tout le volume tumoral) et le plus restreint possible (exclure le plus possible de tissus sains de la région recevant la pleine dose) ce qui nécessite d'utiliser à chaque séance plusieurs faisceaux centrés sur la cible et modifiés au besoin par des caches particuliers.
- La dose totale délivrée qui doit respecter la tolérance des organes critiques concernés.
- Le fractionnement de cette dose totale ou le débit de dose pour la curiethérapie.
- La sensibilité relative entre la tumeur et les organes critiques concernés par le traitement.

On connaît pour chaque organe critique un ou plusieurs seuils de dose à ne pas dépasser, selon le risque que l'on juge acceptable. Ces seuils de doses sont nommés doses de tolérance (TD) et se réfèrent à un fractionnement " classique " de 2 Gy par séance quotidienne cinq jours par semaine, pour une probabilité de complication de 5 % à 5 ans lorsque l'irradiation intéresse la totalité de l'organe (ex. : 45 Gy pour la moelle épinière, 17.5 Gy pour les poumons adultes, 10 Gy pour le cristallin, 23 Gy pour un rein...).

● Effets des radiations ionisantes sur les tissus sains :

La nature composite d'un tissu, sain ou tumoral, et les mécanismes d'homéostasie tissulaire font que la réponse d'un tissu à l'irradiation n'est pas le simple cumul des réponses cellulaires.

La déplétion cellulaire est le phénomène primaire dont l'ampleur va varier en fonction :

- De la différenciation : plus une cellule est différenciée et moins elle est radiosensible, ainsi les cellules souches d'un tissu sont les plus radiosensibles et les cellules différenciées fonctionnelles sont presque insensibles à la radiothérapie.
- De la capacité de réparation lente des radiolésions entre deux fractions d'irradiation (réparation des lésions potentiellement létales) qui est d'autant plus faible que les cellules sont plus proliférantes.

La repopulation à partir des cellules souches survivantes va répondre à la déplétion cellulaire pour rétablir la structure normale du tissu.

Il existe deux grands modèles de tissus sains du point de vue de leur réponse à l'irradiation :

- Les tissus compartimentaux à renouvellement rapide (peau, phanères, muqueuses, moelle hématopoïétique). Ils sont schématiquement composés de trois compartiments :
 - * Le compartiment des cellules souches dont la fraction proliférante est extrêmement radiosensible. La majorité de ces cellules sont quiescentes et relativement radiorésistantes.
 - * Le compartiment d'amplification et de différenciation où les cellules sont progressivement radiorésistantes.
 - * Le compartiment différencié presque insensible à l'irradiation (à l'exception remarquable des lymphocytes).
 - * Le temps de transit à travers ces compartiments est propre à chaque tissu et n'est pas modifié par l'irradiation.

La réponse de ce tissu au cours d'une irradiation fractionnée est une déplétion précoce plus ou moins importante des deux premiers compartiments suivie rapidement d'une activation de la prolifération du compartiment des cellules souches.

L'efficacité de ce phénomène à compenser la poursuite de la déplétion cellulaire dépendra de l'intensité de l'irradiation par rapport aux capacités de réparation et de prolifération de ce tissu. Ainsi, un tel tissu va atteindre durant l'irradiation fractionnée un nouvel équilibre avec des capacités fonctionnelles réduites et un aspect histologique hypotrophique. Dès la fin de l'irradiation la structure normale se rétablit sans séquelles grâce aux cellules souches survivantes.

- Les tissus non compartimentaux à renouvellement lent (parenchymes : foie, rein, poumon, système nerveux central...; tissu conjonctif) :
 - * Ils n'ont que des cellules différenciées non proliférantes mais chacune capable d'entrer en mitose pour compenser les pertes cellulaires lentes physiologiques.
 - * Ils ne présentent donc pas de déplétion cellulaire significative durant l'irradiation mais les cellules vont accumuler des radiolésions en fonction de l'intensité de l'irradiation effectuée.
 - * Si une certaine dose est atteinte telle que le taux de radiolésions ainsi accumulées provoque la mort reproductive à chaque mitose de remplacement cellulaire, la déplétion cellulaire va alors apparaître lentement, de manière très retardée et sans traduction symptomatique. Au-delà d'un certain seuil de déplétion, une stimulation mitotique globale du parenchyme peut se produire et précipiter encore la déplétion cellulaire avec pour conséquence une faillite globale et irréversible de l'organe. La dose seuil au-delà de laquelle ce risque est à considérer n'est autre que la dose de tolérance de l'organe.

- Sauf exception, une radiothérapie est fractionnée : On appelle " fractionnement " la valeur de la dose par fraction (habituellement 1.8 à 2.5 gray) et " étalement " la durée en jours de la totalité du traitement (une séance par jour 5 à 4 fois par semaine, soit environ 9 à 10 gray par semaine de traitement). Le rôle du fractionnement et de l'étalement sont fondamentaux dans la tolérance des tissus sains à une radiothérapie.

En faisant varier l'intervalle entre deux fractions on peut aisément dissocier ces deux paramètres et montrer que :

- * L'étalement en permettant une repopulation plus ou moins efficace des tissus compartimentaux à renouvellement rapide est le paramètre majeur de la tolérance de ce type de tissus.
- * Le fractionnement en saturant plus ou moins, à chaque fraction, les capacités de réparation lente des radiolésions des tissus non compartimentaux à renouvellement lent est le paramètre majeur de la tolérance de ce type de tissus.

N.B. : Ainsi, pour une même dose totale, les effets cliniques à court et à long terme d'une irradiation sont très différents selon le rythme d'administration de cette dose. Donner la dose totale d'une radiothérapie sans en préciser le rythme s'il est différent du rythme " classique " est donc peu informatif.

● Effets des radiations ionisantes sur les tumeurs :

Si la tumeur était un tissu clonogène homogène, on pourrait calculer le nombre de fractions à lui délivrer, et partant la dose totale à administrer, en connaissant son volume (nombre de cellules clonogènes) et sa radiosensibilité (survie pour la dose d'une fraction). Le résultat ne correspond pas à la réalité clinique car d'autres paramètres interviennent et la tumeur se modifie au cours de la radiothérapie.

- Quatre paramètres (les quatre " R ") modulent la réponse tumorale. Certains ne sont pas propres à la tumeur d'autres le sont :
 - * La réoxygénation d'une tumeur hypoxique intervient au fur et à mesure de sa régression volumique et de sa pression interne. Sa radiosensibilité s'en trouve augmentée. Un étalement minimum est nécessaire à ce phénomène.
 - * La repopulation débute ou s'accélère après quelques jours de traitement, augmente la radiorésistance de la tumeur par l'accroissement de la fraction proliférante, et réduit sa radiocurabilité par l'augmentation du nombre de cellules clonogènes à détruire. Un trop grand étalement aggrave ce phénomène et est une cause d'échec de la radiothérapie.
 - * La réparation partielle des radiolésions intervient après chaque fraction avec une efficacité plus ou moins grande selon l'équipement enzymatique et génétique de la tumeur. Des fractions trop faibles favorisent ce phénomène de radiorésistance.
 - * La redistribution de la population cellulaire dans les différentes phases du cycle cellulaire dépend de la persistance des mécanismes de régulation du cycle cellulaire souvent déficients dans les tumeurs (mutation de p. 53) et peut modifier la radiosensibilité.

Il existe donc globalement une opposition entre les caractéristiques optimales du fractionnement et de l'étalement favorables à la bonne tolérance d'une radiothérapie et celles de son efficacité anti-tumorale.

● Interactions entre les radiations et les médicaments anti-cancéreux :

On utilise de plus en plus fréquemment l'association concomitante d'une chimiothérapie au cours d'une radiothérapie. La majorité de ces traitements ne recourent qu'à 2 ou 3 médicaments parmi un groupe très restreint (sels de platine, 5-Fluoro-Uracile, étoposide, hydroxyurée).

Ce ne sont pas des radiosensibilisateurs car ils ont besoin d'avoir un effet propre pour être contributifs à l'effet global du traitement. Ils agissent en synergie avec l'irradiation.

Leur utilisation généralement accentue les effets secondaires précoces mais pas les effets tardifs.

5. Indications de la radiothérapie

● Radiothérapie exclusive à visée curative :

- Tumeurs accessibles à la curiethérapie et à la radiothérapie externe, donc traitables de manière très localisée à des doses élevées (de l'ordre de 70 Gy pour la tumeur primitive et 45 Gy dans les aires lymphatiques de drainage) : tumeurs petites ou moyennes, cutanées ou proches des orifices naturels (cavité buccale, lèvre, paupières, vagin, col utérin, canal anal, prostate, petites tumeurs du sein...). Elle permet d'éviter une chirurgie mutilante en particulier pour une tumeur localisée de la corde vocale, cancer cutané du visage...
- Certaines tumeurs très radiosensibles malgré une grande extension et une situation profonde (25 à 40 Gy) : métastases ganglionnaires de séminome testiculaire, maladie de Hodgkin y compris stade III sans critère de gravité.

● Radiothérapie adjuvante :

Elle vise à réduire le risque de rechute locale, régional ou ganglionnaire après qu'une rémission complète ait été obtenue par d'autres moyens thérapeutiques.

- La radiothérapie post-opératoire peut permettre de réaliser une chirurgie moins mutilante. L'exemple type est le cancer du sein localisé traité par tumorectomie suivi d'une radiothérapie sur le sein (45 à 50 Gy) + complément localisé à la zone d'exérèse.
- La radiothérapie post-chimiothérapie de la maladie de Hodgkin après mise en rémission complète ou partielle par chimiothérapie : 25 à 40 Gy selon les volumes et l'âge du patient.

● Radiothérapie pré-opératoire :

Elle est réalisée avant l'acte opératoire pour le faciliter et limiter les risques de rechutes loco-régionales dans les mêmes conditions que la radiothérapie adjuvante. Ses avantages sur la stratégie adjuvante est de pouvoir apprécier la radiosensibilité de la tumeur, et surtout d'éviter les risques de complications tardives favorisées par la séquence chirurgie-radiothérapie. La radiothérapie de 30 à 45 Gy préopératoire des cancers du rectum localement évolués en est l'exemple type.

● Radiothérapie prophylactique :

Les indications prophylactiques visent à traiter une dissémination microscopique dans une région limitée de l'organisme alors que la lésion principale est considérée en rémission durable. Il s'agit en général de prévenir une rechute dans un " sanctuaire " protégé de la chimiothérapie. Les exemples types en sont l'irradiation encéphalique dans les leucémies aiguës lymphoïdes de l'enfant et les cancers bronchiques à petites cellules.

● Radiothérapie palliative :

Elle est réalisée sur la tumeur primitive ou une métastase dans le but d'apporter une amélioration symptomatique mais sans espoir de rémission à long terme.

Les indications palliatives sont très nombreuses étant donnée la bonne tolérance immédiate du traitement et la possibilité de l'appliquer à des patients en très mauvais état général. On recourt presque constamment à des radiothérapies hypofractionnées (30 Gy en 10 fractions ou une ou deux séries de 20 Gy en 5 fractions).

Traitements antalgiques des métastases osseuses lytiques ou non, des cancers du pancréas, etc. Décompression des radiculalgies néoplasiques, traitement d'urgence des compressions médullaires par épидурite ou médiastinales avec syndrome cave supérieur.

Traitement symptomatique de tumeurs dépassées de l'œsophage, des bronches, métastases cérébrales, etc.

● Associations radio-chimiothérapie concomitantes :

Ce type de traitement est en plein essor. Sa supériorité par rapport à une radiothérapie seule a été démontrée dans de nombreuses tumeurs localement avancées inopérables : œsophage, canal anal, rectum, poumon, col de l'utérus. Leur toxicité hématologique et locale précoce nécessite une surveillance intensive.

● Irradiations corporelles totales :

Elles font partie du " conditionnement " pré-allogreffe dans le traitement des hémopathies. Le rôle de l'ICT est de participer à l'immunosuppression pour éviter le rejet de la greffe, d'assurer la destruction de la moelle du receveur pour permettre à la greffe d'occuper sa place, et probablement aussi d'avoir un effet anti-leucémique sur la maladie résiduelle.

6. Principaux effets secondaires

- Deux types d'effets secondaires s'observent :
 - Des effets précoces qui sont constants et apparaissent pendant la radiothérapie ou les semaines et mois qui suivent.
 - Des effets tardifs, aléatoires et rares, survenant plusieurs mois ou des années après l'irradiation.

Quels qu'ils soient, ces effets secondaires ne se produisent que dans les volumes irradiés.

- Les effets secondaires précoces :
 - Ils sont dus à l'inefficacité transitoire du renouvellement d'un tissu à renouvellement rapide (peau, phanères, muqueuses, moelle hématopoïétique) et disparaissent complètement avec la repopulation des compartiments tissulaires après la fin de la radiothérapie.
 - Ils se traduisent par des épidermites sèches ou suintantes, des mucites bucco-pharyngées et digestives (odynophagie, dysphagie), des diarrhées, des leucopénies et thrombopénies plus que des anémies. Globalement, il s'agit de l'atteinte des barrières naturelles de l'organisme et leur prise en charge générale à pour but de prévenir les surinfections et la dénutrition. En dehors des pancytopénies sanguines profondes, ces manifestations ne nécessitent que rarement l'arrêt de la radiothérapie mais peuvent être facteurs de mortalité toxique notamment dans les associations radio-chimiothérapie concomitantes.
- Les effets secondaires tardifs :
 - Les mécanismes sont complexes et associent quatre composantes : une déplétion en cellules fonctionnelles par mort reproductive tardive, des modifications du tissu conjonctif de soutien avec une fibrose active, une ischémie par appauvrissement micro vasculaire, et enfin une accumulation de lésions génétiques qui peuvent, rarement, conduire à une cancérisation.
 - Evolution : comme l'apparition symptomatique d'un effet tardif est le plus souvent l'aboutissement d'un long processus ayant dépassé les capacités de compensation du tissu atteint, la tendance spontanée est souvent, mais pas toujours, à l'aggravation inexorable.
 - Prévention : actuellement, les conditions d'apparition des effets tardifs sont bien connues et leur prévention est très efficace. D'une manière générale, ils sont liés à une ou plusieurs des conditions suivantes : dose totale trop élevée, fractionnement trop grand, volume traité trop grand, traitement chirurgical associé trop extensif, pathologie antérieure ou ultérieure surajoutée du même organe.

Les standards thérapeutiques actuels utilisant des photons de haute énergie administrés selon plusieurs faisceaux ont réduit les risques. L'élément qui reste le plus critique est le volume traité. En effet, les réserves physiologiques permettent d'amputer une partie d'un parenchyme quelconque par une dose d'irradiation très supérieure à la dose de tolérance à condition de faire très attention à la quantité de volume épargné et à ses réelles capacités fonctionnelles. Ainsi, on ne pourra pas irradier autant de foie sain que de foie cirrhotique, de même dans le cas des poumons atteints de BPCO.

Le cas du système nerveux central et de la moelle épinière est totalement à part. Il s'agit d'organisations fonctionnant en série. La destruction d'une partie aussi petite soit-elle, abolit une fonction entière. Aussi, dans le cas de ces organes, on reste toujours, quel que soit le volume traité, en deçà de la dose de tolérance : à savoir 55 à 60 Gy pour un petit volume d'encéphale, et 35 à 45 Gy pour respectivement l'ensemble ou un section courte de la moelle épinière.

- Principales complications tardives par leur fréquence ou leur gravité :
 - * La xérostomie : c'est plus une séquelle qu'une complication car elle est quasi constante en cas d'irradiation ORL du fait de la sensibilité des glandes salivaires. Elle gêne l'élocution et l'alimentation, et nécessite une hygiène buccale stricte et une fluoration dentaire à vie.
 - * L'ostéoradionécrose mandibulaire : c'est une ostéite septique liée au développement d'une infection focale dentaire dans un os irradié. Elle évolue vers la fracture spontanée mais peut guérir au bout de plusieurs mois ou années. Sa prévention repose sur l'avulsion de toutes les dents infectées avant toute radiothérapie ORL.

- * La myélite radique spinale : selon son niveau et sa gravité, elle peut se traduire par un signe de Lhermitte, un syndrome de Brown-Séquard, une tétraplégie ou une paraplégie. Elle ne doit pas se produire et résulte généralement d'une faute technique qui a entraîné un surdosage au-delà de 45 Gy.
 - * La fibrose pulmonaire radique : elle se développe au-delà de 20 Gy, et reste fréquemment asymptomatique si elle est limitée.
 - * La péricardite radique : il s'agit d'une péricardite constrictive chronique.
 - * Le grêle radique : c'est une complication redoutable des irradiations abdominales ou pelviennes. Il se manifeste par des douleurs, des sub-occlusions, des fistules et des sténoses, une malabsorption. Il est favorisé par un antécédent de chirurgie intrapéritonéale.
 - * La cystite radique et la rectite radique : elles sont des complications de la radiothérapie pelvienne et/ou de la curiethérapie utéro-vaginale. Elles se manifestent respectivement par une petite vessie peu COMPLIANTE, ou une cystite hémorragique, et par un syndrome rectal avec ou sans rectorragies avec un risque de fistule recto-vaginal.
 - * La fibrose sous-cutanée radique : elle n'a de conséquences graves qu'au niveau d'un pli ou si elle est circonférentielle.
 - * Les lymphœdèmes des membres : ils sont favorisés par une chirurgie de l'aire ganglionnaire, associée à une radiothérapie. Ils sont particulièrement fréquents au niveau du membre supérieur après curage axillaire et radiothérapie pour le traitement du cancer du sein. Le traitement de la stase lymphatique repose sur l'utilisation de contentions, le drainage lymphatique, la prévention des infections locales.
 - * Les fractures pathologiques radiques consolident peu ou pas.
 - Particularités des effets de la radiothérapie chez l'enfant :
 - Plus grande radiosensibilité des tissus de l'enfant, sauf pour le foie et les poumons.
 - Arrêt ou la diminution du développement des tissus irradiés, qui est responsable de troubles de la croissance squelettique et musculaire, de retards neuropsychologiques et de déficits endocriniens.
 - Longue espérance de vie des enfants guéris qui permet l'expression de séquelles très tardives.
- La RTE doit être évitée si possible chez le très petit enfant. La dose de 20 Gy en fractionnement habituel est une limite importante. Elle ne doit pas être atteinte dans les poumons avant 2 ans, et les cartilages de conjugaison avant 6 ans.
- Cancers secondaires et risques génétiques après radiothérapie :
 - Risque leucémogène de l'association MOPP-radiothérapie dans la maladie de Hodgkin. Ni la RTE, ni la chimiothérapie ne sont en eux-mêmes très leucémogènes alors que la combinaison RTE + 6 MOPP peut entraîner jusqu'à 10 % de leucémies dans les dix ans.
 - Risque de tumeur solide dans le territoire irradié : en particulier, augmentation du risque de cancer du sein en cas d'irradiation du bourgeon mammaire avant l'âge de 15 ans (radiothérapie sus-diaphragmatique de la maladie de Hodgkin chez la jeune fille) et extrême sensibilité de la thyroïde.
 - Des sarcomes peuvent apparaître, rarement, en bordure de volumes irradiés, là où la dose est suffisamment faible pour permettre la survie des cellules mutées.
 - Conséquences pour la descendance en cas d'irradiation des gonades : elles se limitent essentiellement à une réduction importante de la fertilité. En cas de fertilité, la descendance n'a pas de pathologie particulière.

C - LA CURIETHERAPIE METABOLIQUE

1. Choix du radio-élément

- Il doit répondre à un certain nombre de caractéristiques :
 - Type de rayonnement produit : il doit être principalement de type b de faible pénétration tissulaire afin d'épargner les tissus sains. Le fait qu'il émette également un rayonnement g permet la réalisation d'une imagerie de répartition du traceur mais implique un isolement du patient en chambre plombée, c'est le cas en particulier de l'iode 131.

- Il doit être capable de se concentrer dans l'organe cible :
 - * Du fait de ses caractéristiques propres : iode 131 dans la thyroïde, phosphore 32 dans les cellules hématopoïétiques, samarium 153 ou strontium 89 dans l'os.
 - * Grâce à la conjugaison du radio-élément avec un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène spécifiquement tumoral. Cette modalité reste encore du domaine de la recherche.
- Il doit être rapidement éliminé de l'organisme pour ne pas entraîner d'irradiation prolongée du patient et ne pas contaminer l'environnement.

2. Mesures de radioprotection

- Elles sont fonctions du radio-élément utilisé :
 - Isolement en chambre plombée si émission d'un rayonnement gamma (iode 131, Samarium 153).
 - Recueil des urines et élimination selon une filière sécurisée en fonction de l'isotope utilisé.

3. Principales indications

- A visée curative dans le carcinome différencié de la thyroïde : après thyroïdectomie et arrêt de l'opothérapie substitutive, l'iode 131 se fixe dans les cellules métastatiques.
- A visée de rémission prolongée dans la polyglobulie essentielle : le phosphore 32 s'incorpore dans les cellules hématopoïétiques et induit une dépression prolongée de l'activité médullaire après une seule administration. Le principal risque à long terme concerne l'apparition d'une leucémie aiguë secondaire.
- Traitement symptomatique des métastases osseuses douloureuses :
 - * Le strontium 89 se fixe sur les métastases ostéo-condensantes, en particulier du cancer de la prostate.
 - * Le samarium 153 peut se fixer sur les métastases ostéolytiques.
- Le principal effet secondaire de ces deux traitements est la dépression médullaire, généralement modérée.

D - LA CHIMIOThERAPIE CYTOTOXIQUE

1. Mécanismes d'action généraux

- Les cytotoxiques anticancéreux sont sélectionnés pour leur capacité in vitro à inhiber la croissance de lignées cellulaires tumorales :
 - Cet effet anti-tumoral est la résultante d'un arrêt du cycle cellulaire (effet cytostatique) et d'une mort cellulaire (effet cytotoxique). Celle-ci se fait principalement par un processus d'apoptose (mort cellulaire programmée).
- La plupart des cytotoxiques entraînent directement ou indirectement des lésions sur l'ADN : coupures, mutations, arrêt de la synthèse... Ces lésions ont comme principale conséquence d'entraîner des perturbations dans le déroulement du cycle cellulaire.
 - Les objectifs du cycle cellulaire sont d'assurer que :
 - * L'ADN est répliqué totalement et une seule fois.
 - * Des copies identiques de chaque chromosome sont distribuées à chacune des deux cellules filles.
 - Le cycle cellulaire normal est hautement régulé (figure 1). Il peut être interrompu si :
 - * La balance facteurs de croissance/inhibiteurs est déséquilibrée.
 - * Ses objectifs cités plus hauts ne peuvent être remplis.
 - L'interruption du cycle se fait au niveau de " points de restriction " situés à la transition entre les phases G1 et S d'une part, et G2 et M d'autre part. Ils ne peuvent être passés qu'après vérification de l'intégrité du génome et du bon déroulement du cycle.

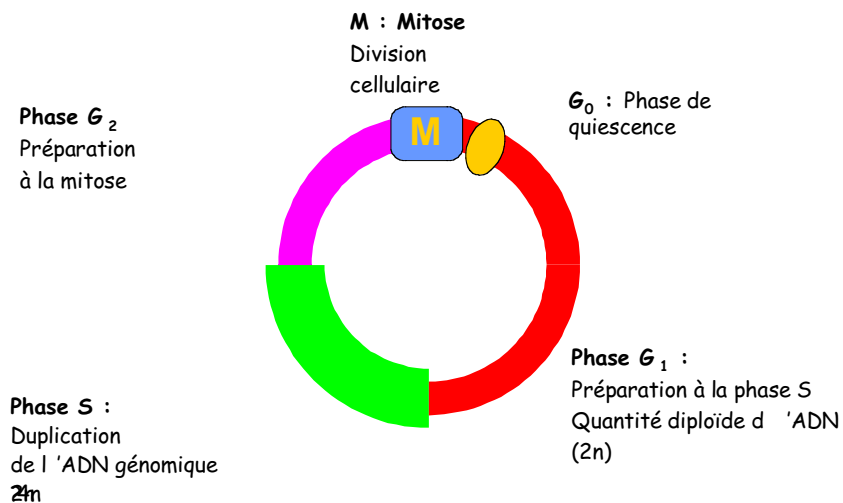


Figure 1 : Le cycle cellulaire

– Les mécanismes moléculaires qui concourent à la mort cellulaire ou à l'arrêt du cycle après la survenue de lésions sur l'ADN induites par un cytotoxique, restent mal connus. La machinerie cellulaire est capable de détecter des lésions sur l'ADN susceptibles de mettre en péril l'intégrité du génome. Il s'ensuit alors un arrêt du cycle cellulaire permettant une réparation des lésions de l'ADN. Dans certains cas, en particulier, si les lésions sont trop importantes pour être réparées se produit une apoptose.

La voie de la protéine p53 a été la plus étudiée. La survenue de lésions sur l'ADN provoque, directement ou indirectement une accumulation intra-cellulaire de p53 qui va être capable d'induire l'expression de protéines impliquées dans l'arrêt du cycle cellulaire et/ou l'apoptose (figure 2).

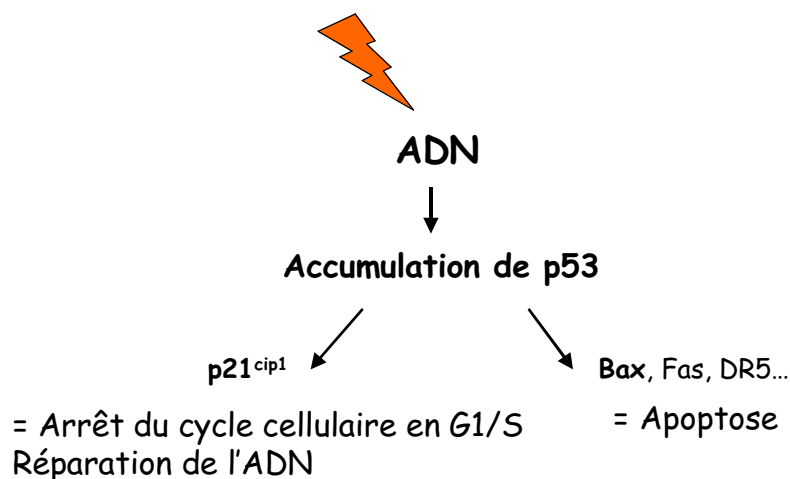


Figure 2 : Lésions de l'ADN et p53

- La protéine p53 semble jouer un rôle important dans la sensibilité à certains cytotoxiques : dans ce cas, les cellules tumorales déficientes pour p53 sont chimiorésistantes. Cependant, ce rôle n'a été retrouvé que dans certains types tumoraux, en particulier les hémopathies. Il existe probablement beaucoup d'autres protéines impliquées dans la réponse cellulaire à la chimiothérapie.

- Comment s'exerce la spécificité antitumorale (AT) des agents cytotoxiques ? In vitro et in vivo, les cytotoxiques ont une toxicité préférentielle pour les cellules tumorales par rapport aux cellules saines. Les mécanismes en cause ne sont pas tous parfaitement élucidés.
 - * La plupart des agents AT ont une toxicité élective pour les cellules en cycle, ils sont dits " cycle-dépendant ".
 - Dans une tumeur la proportion de cellules en cycle est généralement supérieure à celle observée dans les tissu sain (mais toujours très inférieure à 100 %). En clinique, une croissance tumorale rapide est souvent corrélée à une plus grande chimiosensibilité initiale (lymphome, cancer du sein, cancer bronchique à petites cellules).
 - * Apoptose préférentielle des cellules tumorales :
 - P53 peut conduire à l'apoptose ou à l'arrêt du cycle en fonction du contexte génétique.
 - Dans les cellules cancéreuses, des mutations sur certains oncogènes ou anti-oncogènes peuvent favoriser l'apoptose induite par p53, plutôt que l'arrêt du cycle cellulaire qui permettrait la réparation des lésions.
 - * Sur-expression de la cible moléculaire du cytotoxique (topo-isomérase) dans les cellules tumorales par rapport aux cellules saines.
 - * Inactivation des mécanismes de réparation des dommages à l'ADN dans les cellules tumorales.
 - * Mais aucun cytotoxique n'est parfaitement spécifique des cellules tumorales :
 - Effet toujours significatif sur les cellules saines.
 - Un risque toxique important et un index thérapeutique étroit sont des caractéristiques de tout cytotoxique.

2. Classification des cytotoxiques en fonction de leur mécanisme d'action

- Les cytotoxiques couramment utilisés en clinique ont principalement deux types de cibles (figure 3) :
 - L'ADN pour la majorité d'entre eux.
 - Le fuseau mitotique.
- Certains agents agissent principalement sur les cellules dans une phase déterminée du cycle cellulaire. Ils sont dits " phase-dépendants " :
 - Les anti-métabolites et les anti-topo-isomérase 1 agissent principalement pendant la phase de synthèse de l'ADN (S).
 - Les poisons du fuseau agissent durant la mitose.

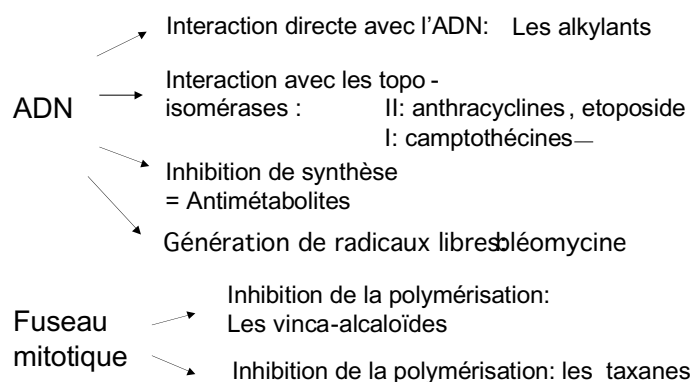


Figure 3 : Principaux cytotoxiques en fonction de leur mécanisme d'action

- Les alkylants :
 - * Ce sont des molécules très réactives, électrophiles, c'est à dire riches en charges positives et formant des liaisons covalentes avec des molécules nucléophiles (chargées " - "). Leur principal cible est l'ADN.
 - * La plupart ont 2 sites alkylants par molécule : ils sont dits " bi-fonctionnels ". Ils forment des ponts intra-brins ou inter-brins rendant la réplication impossible ou erronée (mutations).

* Les alkylants ont en commun d'être hématotoxiques et de pouvoir provoquer des mutations non létales dans les cellules saines, d'où un effet leucémogène. On en distingue plusieurs familles :

- Les moutardes à l'azote :
 - La Caryolysine (Chlorméthine) : utilisée exclusivement dans le traitement des maladies de Hodgkin.
 - L'Alkéran (Melphalan). Il est utilisé en particulier dans les myélomes.
 - Le Chloraminophène (Chlorambucil). Il est indiqué dans les leucémies lymphoïdes chroniques et certains lymphomes non hodgkiniens.
 - Les Oxazophorines : l'Endoxan (Cyclophosphamide) et l'Holoxan (Ifosfamide). L'élimination urinaire d'un métabolite toxique, l'acroléine, est responsable de cystites hémorragiques.
 - Les sels de Platine :
 - Le Cisplatine : c'est un médicament majeur de la cancérologie, en particulier pour le traitement des cancers de l'ovaire, du testicule, les cancers épidermoïdes...
Très peu hématotoxique, peu alopeciant, ses principales toxicités sont rénales et neurologiques.
 - Le Paraplatine (Carboplatine) a une efficacité voisine ou inférieure au cisplatine en fonction des indications, mais un profil de toxicité très différent : non néphrotoxique et non neurotoxique, il est par contre hématotoxique.
 - L'Eloxatine (oxaliplatine) a un spectre d'activité différent des autres platines. Il est en particulier actif dans les cancers du côlon. Sa toxicité est essentiellement neurologique périphérique.
 - Les nitroso-urées :
 - Ces produits, du fait de leur grande liposolubilité, passent facilement la barrière hémato-encéphalique, et sont donc utilisés dans les tumeurs cérébrales.
 - Leur toxicité porte principalement sur les plaquettes, avec des thrombopénies retardées (6 à 8 semaines) et cumulatives.
 - Il s'agit du CCNU (Lomustine), du BCNU (Carmustine) et du Muphoran (Fotémustine)
 - Autres alkylants :
 - Le Deticène (Dacarbazine).
 - L'Hexastat (Hexaméthylmélatine).
 - Le Thiotépa.
 - L'Amétycine (Mitomycine C) : Elle a une toxicité hématologique retardée, et peut provoquer des microangiopathies thrombotiques.

– Les inhibiteurs de topo-isomérase :

Les topo-isomérases sont des enzymes présentes dans le noyau de toutes les cellules. Elles régulent la conformation (structure 3D) de l'ADN durant la réplication et la transcription. Elles agissent au niveau des zones de torsion excessive de l'hélice en provoquant des coupures réversibles sur l'ADN. La topo-isomérase I provoque des coupures simple brin, la topo-isomérase II des coupures double brins.

* Les inhibiteurs de topo-isomérase I stabilisent le complexe topo I – ADN. Il s'ensuit une coupure non réparée de l'ADN et un arrêt de la réplication. Les anti-topo I actuellement disponibles appartiennent à la famille des camptothécines :

- Le Campto (Irinotécan) est indiqué dans les cancers colo-rectaux. Il a une toxicité très particulière : syndrome cholinergique lors de la perfusion, et surtout diarrhée retardée, après le 5ème jour, nécessitant un traitement immédiat par Lopéramide à hautes doses.
 - L'Hycantin (Topotecan) est principalement utilisé dans le cancer de l'ovaire.
- * Les inhibiteurs de topo-isomérase II stabilisent le complexe topo II – ADN. Ils provoquent la formation de coupures double brin non réparés. On distingue :
- Les intercalants qui se placent entre les deux brins d'ADN. Ce sont essentiellement les anthracyclines dont l'Adriablastine (Adriamycine, Doxorubicine) est le chef de file (daunorubicine, Farmorubicine-Epirubicine, Pirarubicine-Theprubicine sont des analogues).

- Ses indications sont nombreuses, aussi bien en hématologie (lymphomes) qu'en cancérologie (cancers du sein, sarcomes, cancer de l'estomac).
- Les autres intercalants sont la mitoxantrone, l'actinomycine D.
- Les anti-topo II directs qui forment une liaison covalente avec la topo II. Il s'agit des épipodophylotoxines dont le chef de file est l'etoposide (vepeside).

– Les antimétabolites :

Ce sont des analogues des acides nucléiques composant l'ADN: Ils bloquent leur synthèse et s'intègrent à leur place dans l'ADN. La conséquence en est un blocage de la réplication.

Ils agissent principalement pendant la phase S. Leur activité cytotoxique est donc dépendante de la proportion de cellules tumorales en phase S au moment de l'administration. L'effet anti-tumoral peut donc être augmenté avec la durée d'exposition.

On distingue :

* Les analogues des bases pyrimidiques :

- De l'uracile : 5 fluoro-uracile. Il inhibe la thymidilate synthétase. Cette inhibition est d'autant plus forte que la quantité de folates réduits est importante dans la cellule, ce qui explique la potentialisation du 5FU par l'acide folinique.

Il est très largement employé en cancérologie : tumeurs digestives et en particulier du côlon, cancers du sein, carcinomes épidermoïdes en association avec le Cisplatine.

● De la cytidine : cytosine-arabinoside (ara-c), gemcitabine

* Les analogues des bases puriques :

- De la guanine : 6-mercaptopurine.
- De l'adénine : fludarabine.

* Analogue de l'acide folique, Co-enzyme indispensable à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques : il s'agit principalement du methotrexate. Sa toxicité, essentiellement hématologique et muqueuse peut être très majorée par une insuffisance rénale ou la prescription concomitante d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens responsables d'une défixation protéique. Son antidote est le folinate de calcium.

– Les poisons du fuseau :

Ils agissent au niveau du fuseau mitotique, en inhibant la polymérisation (vinca-alcaloïdes) ou la dépolymérisation (taxoïdes) de la tubuline. Ils bloquent la cellule en mitose et provoquent la mort cellulaire.

* Les vinca-alcaloïdes (alcaloïdes de la Pervenche de Madagascar) :

- L'Oncovin (Vincristine) : surtout utilisé en hématologie.
- Le Velbé (Vinblastine).
- La Navelbine (Vinorelbine) : active dans les cancers du sein et dans les cancers bronchiques.

* Les Taxoïdes : médicaments majeurs, ils sont actifs dans les cancers de l'ovaire, du sein, du poumon à non-petites cellules, de la prostate.

- Le Taxol (Paclitaxel)
- Le Taxotère (Docétaxel) : ces toxicités spécifiques sont : des altérations unguéales (coloration, fragilisation), un syndrome de fuite capillaire avec oedèmes et prise de poids.

– Autres agents :

* La Bléomycine : génère des radicaux libres qui vont entraîner des lésions de l'ADN.

* La Kidrolase (Asparaginase) est un inhibiteur de la synthèse protéique, en particulier hépatique, justifiant la surveillance des facteurs de la coagulation (fibrinogène). Elle n'est employée qu'en hématologie, dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques.

3. Principales toxicités des anticancéreux

- On distingue les toxicités aiguës qui surviennent quelques minutes à quelques jours après l'administration et les toxicités retardées ou cumulatives qui surviennent généralement après plusieurs administrations et parfois plusieurs mois après, l'arrêt du traitement.
- Les toxicités aiguës concernent avant tout les tissus à renouvellement rapide : moelle osseuse, muqueuses.

– Toxicité hématologique :

Il s'agit de la complication aiguë la plus fréquente. Elle est maximum entre le 8ème et le 15ème jour et est généralement réversible. Il s'agit surtout d'une neutropénie et plus rarement d'une thrombopénie (mais certains produits tels que les nitrosurés sont surtout thrombopéniants). Du fait de la longue durée de vie des globules rouges, l'anémie apparaît généralement de façon retardée. La plupart des cytotoxiques sont hématotoxiques, mais à des degrés variables. Les plus hématotoxiques sont les alkylants (sauf le cisplatine), les inhibiteurs de topo-isomérases, les taxanes. Trois cytotoxiques sont classiquement dépourvus d'hématotoxicité : la vincristine, la bléomycine et la L-asparaginase.

* Conséquences de la neutropénie : il existe un risque accru d'infection bactérienne et fongique lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 0,5 G/l. Le risque augmente avec la profondeur de la neutropénie (< 0.1 G/l) et sa durée (> 7 jours).

- En cas de neutropénie asymptomatique après une chimiothérapie pour tumeur solide : la durée prévisible de neutropénie est courte (< 7 jours). Le risque infectieux est faible et concerne surtout des bactériémies à cocci gram + commensaux de la peau. Il n'y a aucune précaution particulière à prendre sauf la surveillance de la température. Pas de mesure d'isolement et surtout pas d'hospitalisation systématique (risque d'infection nosocomiale).
- En cas de neutropénie après chimiothérapie intensive pour une hémopathie. La neutropénie est souvent prolongée et profonde. Il existe un risque majeur d'infection bactérienne et fongique (candidose, aspergillose). Une hospitalisation de principe en chambre à flux laminaire peut être nécessaire.
- En cas de fièvre durant une période de neutropénie (neutropénie fébrile) : il peut s'agir d'une bactériémie (de point de départ cutané ou digestif le plus souvent) qui peut s'aggraver très rapidement et aboutir en quelques heures au choc septique et au décès. Il s'agit donc d'une urgence thérapeutique nécessitant une hospitalisation. Du fait de la neutropénie, il n'existe généralement pas de foyer infectieux clinique. Une pneumopathie pourra se signaler uniquement par une dyspnée et une hypoxémie sans signe clinique ni radiologique " en foyer ". Après deux séries d'hémocultures sur la voie veineuse centrale et sur une veine périphérique, une antibiothérapie intra-veineuse probabiliste à large spectre doit être immédiatement débutée. Cette antibiothérapie est généralement double et comprend une b-lactamine (par exemple ceftriaxone et netromycine). Elle est adaptée secondairement si un germe est isolé (il l'est rarement). Un glycopeptide n'est prescrit d'emblée qu'en cas de choc septique ou suspicion clinique d'infection staphylococcique, sinon en cas d'aggravation clinique secondaire malgré les antibiotiques ou si la fièvre persiste à 72 heures. L'amphotéricine B est introduite si la fièvre persiste à une semaine. L'antibiothérapie doit être prolongée au moins 48 h après apyrexie et jusqu'à ce que les PNN soient supérieurs à 0,5 G/l.
- Place des facteurs de croissance (G-CSF : Neupogen, Granocyte) : ils sont indiqués principalement en prévention secondaire, pour éviter la récurrence d'une neutropénie fébrile. Ils n'ont pas d'intérêt en curatif (lorsque la neutropénie est installée) sauf en cas d'infection grave.

* Conséquences de la thrombopénie : le risque hémorragique existe surtout en cas de thrombopénie < à 20 G/l. Une transfusion est alors nécessaire.

* Conséquences de l'anémie. Elle peut être responsable d'une asthénie et d'une altération de la qualité de vie dès qu'elle est inférieure à 10 g/dl. De l'érythropoïétine recombinante peut alors être prescrite, mais son efficacité est inconstante.

– Toxicité muqueuse et cutanée :

* Mucite oro-pharyngée (stomatite) : elle évolue généralement parallèlement à la neutropénie (les médicaments très hématotoxiques sont généralement également pourvoyeurs de mucite). Son traitement est symptomatique et repose sur les bains de bouche antiseptiques, les antifongiques systémiques et les antiviraux en cas de mucite sévère pour traiter les surinfections fréquentes.

- * Syndrome main-pied : érythème et douleurs des paumes et des plantes provoquées surtout par le 5FU.
- * Diarrhée : elle concerne surtout le 5 Fluoro-uracile et l'irinotecan. Elle apparaît de façon retardée, 5 jours environ après l'administration.

– Nausées – vomissements :

Ils sont fréquents et mal ressentis. Le mécanisme est central, il est secondaire à la stimulation des centres de vomissements à partir d'une zone chimiosensible située dans le plancher du 4ème ventricule. Il a pour médiateur principal la dopamine. Les agents anti-cancéreux les plus émétisants sont le cisplatine, les anthracyclines, le cyclophosphamide.

On distingue :

- * Les vomissements immédiats : les plus fréquents, survenant dans les 24 heures suivant l'injection. Ils sont généralement bien contrôlés par les anti-émétiques.
- * Les vomissements retardés (> 24 h, jusqu'à plus d'une semaine) : sont plus rares et surviennent surtout avec le cisplatine. Les anti-émétiques sont généralement moins efficaces.
- * Les vomissements anticipés : surviennent avant l'injection lorsque les précédentes ont été mal tolérées. Ils nécessitent la prescription de benzodiazépine.

Pour les chimiothérapies les plus émétisantes, la prescription préventive d'agoniste des récepteurs 5HT3 (Zophren, Kytril, Navoban) associé aux corticoïdes constitue le traitement de référence.

– Réactions d'hypersensibilité :

- * Les réactions anaphylactiques peuvent s'observer avec tout cytotoxique. Elles sont particulièrement fréquentes avec les taxanes, l'étoposide, les platines.
- * Syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, myalgies) survenant quelques minutes après l'administration : habituel avec la bléomycine. Il peut également s'observer avec la gemcitabine, l'oxaliplatine.

– Alopecie :

Elle est très fréquente et toujours réversible. Elle survient généralement progressivement après quelques semaines de traitement. Les principaux agents alopeciant sont les anthracyclines, le cyclophosphamide, l'irinotecan et les taxanes. Elle peut dans certains cas être prévenue par le port d'un casque de glace pour réfrigérer le cuir chevelu.

– Nécrose cutanée en cas d'extravasation :

Il s'agit d'un risque majeur, les lésions engendrées pouvant être extrêmement délabrantes. Il concerne les anthracyclines, les poisons du fuseau et l'étoposide. Ce risque impose le recours à la voie veineuse centrale.

– Toxicité cardiaque :

Elle peut-être aiguë ou chronique.

* Aiguë :

- Ischémie myocardique (angor de repos, voir infarctus du myocarde) avec le 5-FU de mécanisme mal connu (il ne s'agit pas d'un spasme). Elle survient en cours de perfusion.
- Arythmie et/ou troubles de la conduction avec les anthracyclines, les taxanes.

* Chronique :

Les anthracyclines peuvent induire une cardiomyopathie dilatée irréversible. Elle survient de façon retardée (jusqu'à plusieurs années) et le risque augmente avec la dose cumulée reçue. Elle est plus fréquente et survient pour des doses cumulées plus faibles chez l'enfant et le sujet âgé, s'il existe des antécédents de radiothérapie médiastinale ou du sein gauche, et des antécédents cardiovasculaires (HTA, coronaropathie, ...). La prévention repose sur :

- Evaluer la fonction cardiaque avant traitement, puis régulièrement en cours de traitement : fraction d'éjection ventriculaire gauche mesurée par échographie ou méthode isotopique (l'ECG est de peu d'intérêt).
- Respect de la dose cumulée maximum au-delà de laquelle le risque devient inacceptable :

- Doxorubicine : 550 mg/m²
- Daunorubicine : 600 mg/m².
- Epirubicine : 900 mg/m².
- Piparubicine : 1400 mg/m².
- Mitoxantrone : 200 mg/m².
- Toxicité neurologique :
 - * La neurotoxicité périphérique : elle est observée avec les poisons du fuseau et les sels de platine (excepté le carboplatine). Il s'agit d'une polynévrite à prédominance sensitive. Sur le plan clinique, la symptomatologie s'exprime par des paresthésies, des troubles de la sensibilité profonde et superficielle, une hyporéflexie ostéotendineuse, rarement un déficit moteur. Il s'agit d'une toxicité retardée et cumulative, peu régressive et qui peut être responsable d'un handicap fonctionnel important.
 - L'oxaliplatine peut être responsable de paresthésies aiguës (quelques heures à quelques jours après l'administration) majorées par le froid.
 - Le cisplatine peut être responsable d'une surdité de perception bilatérale par atteinte cochléaire.
 - La constipation par atteinte neurologique végétative est fréquente avec les alcaloïdes de la Pervenche, en particulier la vincristine.
 - * La neurotoxicité centrale : elle concerne les agents anti-cancéreux qui passe la barrière hémato-encéphalique comme la vincristine (convulsions), la procarbazine, l'aracytine (syndrome cérébelleux), le méthotrexate à fortes doses et l'ifosfamide.
- Toxicité pulmonaire :

Il s'agit surtout de la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine. Il s'agit d'une toxicité retardée et cumulative imposant de ne pas dépasser une dose de bléomycine de 300 mg. Les facteurs favorisants ce type de complication sont la radiothérapie médiastinale et l'oxygénothérapie à forte dose (anesthésie générale, plongée sous-marine). Cette toxicité peut être détectée lorsque survient une baisse de la DLCO (taux de transport de l'oxyde de carbone) aux épreuves fonctionnelles respiratoires.
- Toxicité rénale :
 - * Insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire :
 - Le cisplatine : toxicité constante si des précautions ne sont pas prises : hyperhydratation encadrant la perfusion de cisplatine avec apport de sodium et magnésium.
 - Le méthotrexate lorsqu'il est utilisé à forte dose : la précipitation du méthotrexate dans les tubules rénaux peut être prévenue par l'alcalinisation des urines.
 - * Insuffisance rénale chronique irréversible :
 - Le cisplatine peut être responsable d'une toxicité tubulaire cumulative et irréversible.
 - L'ifosfamide peut être responsable d'une tubulopathie avec fuite potassique et phosphocalcique.
- Risque de leucémie aiguë secondaire :
 - * Les alkylants peuvent être responsables de myélodysplasie et de leucémie aiguë secondaire de mauvais pronostic, survenant généralement plus de 5 ans après la fin du traitement.
 - * Les inhibiteurs de la topo-isomérase Ils sont responsables de leucémie aiguë plus précoces, 2 ans après en moyenne.
- Risque de stérilité :

Ce risque est fonction d'un certain nombre de paramètres : plus fréquent chez l'homme que chez la femme, utilisation d'alkylant, âge élevé.

4. Modalités d'administration de la chimiothérapie

- Mono-versus polychimiothérapie :
 - Il n'y a aucun exemple de tumeur de l'adulte curable par une monochimiothérapie.
 - * Des mutations aléatoires surviennent dans les cellules tumorales et sont responsables de l'émergence de clones chimiorésistants.

- * Une tumeur de 1 cm (10⁹ c.) posséderait statistiquement au moins un clone chimiorésistant à chaque cytotoxique.
- La polychimiothérapie peut prévenir l'émergence de clones chimiorésistants.
 - * Sauf s'il existe des résistances croisées, ce qui est souvent le cas en pratique.
 - * Elle est limitée par l'addition des toxicités de chacun des anticancéreux utilisés.
 - * Les associations doivent concerner des cytotoxiques de mécanisme d'action et de toxicités différents.
- Voie d'administration :
La plupart des cytotoxiques sont disponibles uniquement par voie intra-veineuse. Ils s'administrent de façon discontinue, c'est à dire à raison d'une injection toutes les 2 à 3 semaines, une injection correspondant à un cycle.
- Doses : elles sont généralement exprimées en milligramme par m₂ de surface corporelle, calculée à partir du poids et de la taille.

5. Mécanismes de résistances à la chimiothérapie

- Le cytotoxique ne peut atteindre sa cible moléculaire :
 - La résistance cinétique : la plupart des agents anti-cancéreux ne peuvent agir que sur les cellules en cycle. Ils sont donc inefficaces sur les cellules tumorales qui ne se divisent pas. La proportion de ces cellules est variable, elle est plus importante dans les tumeurs très volumineuses.
 - La résistance vasculaire : le cytotoxique ne peut diffuser jusqu'aux cellules tumorales.
 - * Dose administrée insuffisante ou catabolisme excessif (médicament inducteur enzymatique).
 - * Tumeur très volumineuse mal vascularisée.
 - * Tumeurs cérébrales et testiculaires : le cerveau et les testicules sont des organes sanctuaires où la chimiothérapie ne diffuse pas. Ceci explique la fréquence des rechutes cérébro-méningées lors des traitements des leucémies aiguës, lymphomes de haut grade et des cancers du poumon ou du sein.
 - Détoxification intracellulaire du cytotoxique : la cellule tumorale est capable d'éliminer le cytotoxique avant qu'il ne puisse agir sur sa cible :
 - * Molécules d'efflux transmembranaire qui rejettent le cytotoxique à l'extérieur de la cellule.
 - * Catabolisme intra-cellulaire.
- Le cytotoxique atteint sa cible mais la cellule cancéreuse survie.
 - Le cytotoxique ne peut agir sur sa cible du fait d'une modification de celle-ci, par exemple mutation de la tubuline empêchant l'action des taxanes.
 - Les lésions sur l'ADN sont rapidement réparées.
 - Les lésions sur l'ADN ne provoquent pas d'arrêt du cycle cellulaire ni d'apoptose, par exemple du fait d'une inactivation du gène p53.

6. Principales indications de la chimiothérapie cytotoxiques

- Les tumeurs peuvent être classées en fonction de leur sensibilité aux cytotoxiques actuellement disponibles :
 - Tumeurs chimio-curables : curables par la chimiothérapie seule même en phase métastatique. Il s'agit en général de tumeurs à temps de doublement court, où la fraction de cellules engagées dans le cycle cellulaire est élevée.
 - * Tumeurs germinales, choriocarcinome.
 - * Leucémie aiguë, lymphomes malins de haut grade et maladie de Hodgkin.
 - * Tumeurs embryonnaires de l'enfant : néphroblastome, neuroblastome...
 - Tumeurs très chimio-sensibles mais non chimio-curables : une rémission peut être obtenue dans la majorité des cas et le pronostic peut être grandement amélioré en phase métastatique mais la guérison est rarement possible du fait de la fréquence des rechutes chimio-résistantes :

- * Adénocarcinome du sein, de l'ovaire.
- * Cancer bronchique à petites cellules.
- * Adénocarcinome colorectal.
- Tumeurs modérément chimiosensibles : les rémissions sont inconstantes et la guérison n'est pas possible en phase métastatique, mais la chimiothérapie améliore la durée et la qualité de vie :
 - * Adénocarcinome de l'estomac.
 - * Cancer bronchique à non-petites cellules.
 - * Carcinome épidermoïde ORL.
 - * Cancer de vessie.
- Tumeurs peu chimiosensibles ou chimiorésistantes : la chimiothérapie n'améliore pas ou peu le pronostic en phase métastatique. Les rémissions sont rares :
 - * Adénocarcinome du pancréas.
 - * Adénocarcinome du rein.
 - * Mélanome.

● Cancer métastatique :

C'est la principale indication de la chimiothérapie. Son efficacité est variable suivant le siège de la tumeur primitive (cf. supra) mais aussi en fonction de facteurs pronostics tels que l'état général, le nombre de sites métastatiques, le taux de LDH.

Cependant, dans la grande majorité des tumeurs solides de l'adulte, la chimiothérapie n'est pas curative. Ceci est dû au fait qu'elle laisse presque toujours persister un contingent de cellules malignes chimio-résistantes. Les objectifs de la chimio-thérapie sont alors de deux ordres :

- Amélioration des symptômes et de l'état général.
- Prolonger la vie des patients en retardant la progression (et donc les complications).

Cette chimiothérapie est dite palliative car son objectif est globalement de permettre au patient de disposer d'une période avec une qualité de vie acceptable la plus longue possible (quelques mois pour un cancer du poumon à quelques années pour un cancer du sein ou du côlon).

● Tumeurs localisées opérables d'emblée :

L'utilisation de la chimiothérapie dans cette situation a essentiellement pour objectif d'agir sur les micro-métastases (non détectables par les techniques radiologiques classiques) qui pourraient être à l'origine d'une rechute.

La chimiothérapie est réalisée le plus souvent après l'intervention d'exérèse. On parle de chimiothérapie adjuvante. Elle suppose que l'éradication complète de la tumeur primitive ait été obtenue (le plus souvent par chirurgie) et que le bilan d'extension à distance clinique et radiologique est négatif.

La chimiothérapie peut être utile à deux conditions :

- Si la tumeur est habituellement chimiosensible.
- S'il existe un risque important de développer des métastases à distance. Ce risque peut être évalué en fonction de facteurs pronostics recueillis principalement par l'anatomopathologie sur la tumeur.

Les cancers dans lesquels la chimiothérapie adjuvante a un intérêt démontré sont les suivants :

- Adénocarcinome du sein.
- Adénocarcinome du côlon.
- Adénocarcinome de l'ovaire.
- Tumeur germinale non séminomateuse du testicule.
- Ostéosarcome.

La chimiothérapie adjuvante est réalisée selon un protocole défini pour une durée de 4 à 6 mois.

La même chimiothérapie est parfois réalisée avant l'intervention chirurgicale. Elle est alors appelée néo-adjuvante. Cette stratégie permet d'agir plus vite sur les micro-métastases dans les tumeurs à développement rapide et de diminuer la taille de la tumeur primitive pour permettre une chirurgie moins mutilante. Les indications reconnues sont :

- Adénocarcinome du sein de plus de 3 cm lorsqu'une mastectomie serait nécessaire.
- Sarcome osseux : ostéosarcome et sarcome d'Ewing.

- Tumeurs localement avancées inopérables :

Les volumineuses tumeurs qui ne peuvent bénéficier d'une exérèse complète peuvent relever d'une chimiothérapie systémique :

- Pour diminuer le volume de la tumeur et permettre secondairement la chirurgie. La chimiothérapie peut être réalisée en association avec la radiothérapie.
- Pour agir sur les micro-métastases qui sont très souvent présentes dans cette situation, en particulier dans le cancer du sein ou du poumon.

E - L'HORMONOTHERAPIE

- Dans certains cancers, les hormones endogènes stimulent la prolifération tumorale du fait de la présence de récepteurs spécifiques. Il s'agit principalement du :
 - Cancer du sein : exprime les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone dans 70 % des cas environ.
 - Cancer de la prostate : exprime le récepteur à la testostérone dans plus de 90 % des cas.
- L'hormonothérapie vise à empêcher la fixation des hormones sur les récepteurs tumoraux et ainsi à inhiber la prolifération tumorale.

1. La castration

- Elle consiste à supprimer la production d'hormones par les gonades. Différents moyens peuvent être utilisés :
 - Chirurgie : ovariectomie bilatérale ou pulpectomie, moyen le plus rapide et le moins coûteux...mais irréversible.
 - Radiothérapie : irradiation des ovaires : également irréversible.
 - Pharmacologique :
 - * Les analogues de la LH-RH (leuproréline - Enantone, goséréline - Zoladex et triptoréline - Décapeptyl) suppriment le caractère pulsatile de la sécrétion de LH-RH par l'hypothalamus et entraînent une désensibilisation des récepteurs hypophysaires, provoquant une diminution de la sécrétion de LH. Il s'ensuit une suppression de la production des stéroïdes sexuels par les gonades : testostérone ou oestrogènes. Une augmentation transitoire de la production d'hormone est possible en début de traitement du fait de la non suppression, au cours de la première semaine de traitement du caractère pulsatile de la sécrétion de LH-RH. L'effet est réversible si le traitement est interrompu.
 - * Les oestrogènes de synthèse (distilbène, ST 52) inhibent également la production des gonatrophines hypophysaires. Ils ont été utilisés chez l'homme dans le cancer de prostate mais présentent une toxicité importante : rétention hydro-sodée, risque thrombo-embolique et coronarien.

2. Suppression de la production extra-gonadique des hormones sexuelles

- Après castration ou ménopause naturelle, il persiste une production faible d'androgènes par les surrénales. Chez la femme, les androgènes surrénaux sont transformés en oestrogènes par une aromatasase.
 - Les anti-aromatases (anastrozole - Arimedex, letrozole - Femara, hexemestane - Aromasine) sont utilisés chez la femme ménopausée.
 - L'acétaminophène (Oriméthène) inhibe la production stéroïdienne par les surrénales. Elle nécessite la prescription d'hydrocortisone à dose substitutive. Son efficacité est inférieure aux anti-aromatases.
 - Les progestatifs de synthèse, utilisés dans le cancer du sein.

3. Les Inhibiteurs périphériques

- Ils se fixent sur le récepteur de l'hormone et empêchent l'action de l'hormone native. Leur effet est proche de celui d'une castration :

- Anti-androgènes se fixent sur le récepteur de la testostérone :
 - * Anti-androgènes stéroïdiens : acétate de cyprotérone (Androcur).
 - * Anti-androgènes non stéroïdiens : flutamide - Eulexine, bicalutamide – Casodex.
- Anti-œstrogènes : le tamoxifène. Il possède un effet antagoniste, anti-œstrogène sur la tumeur mais un effet agoniste sur le tissu osseux (d'où un effet protecteur anti-ostéoporotique) et la muqueuse de l'endomètre. Il est susceptible de provoquer un adénocarcinome de l'endomètre après plusieurs années. Il augmente également le risque de pathologie thrombo-embolique.

4. Indications de l'hormonothérapie

- Adénocarcinome de prostate métastatique :

Le traitement hormonal est utilisé en première intention car la tumeur est presque toujours hormonosensible initialement. Ce traitement repose sur la suppression androgénique totale obtenue soit par pulpectomie soit par agoniste de la LH-RH. Dans ce deuxième cas, un anti-androgène est prescrit pendant 8 jours avant de débiter l'agoniste, puis pendant un mois en associant les deux traitements. Ceci a pour but d'éviter les conséquences de la poussée d'hyperandrogénie en début de traitement par agoniste de la LH-RH.

- Adénocarcinome du sein :

Il est nécessaire lors du diagnostic de rechercher l'expression par la tumeur des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, présents dans environ 70% des cas. L'hormonothérapie n'a de chance d'être active que si les récepteurs sont présents.

- Chez la femme ménopausée : le traitement de référence est le tamoxifène. Les anti-aromatases tendent cependant à le remplacer, en particulier en phase métastatique.
- Chez la femme non ménopausée : l'hormonothérapie est souvent moins efficace même s'il existe des récepteurs hormonaux. On utilisera soit le tamoxifène seul soit l'association castration et tamoxifène.
- Adénocarcinome de l'endomètre : les progestatifs peuvent parfois être utilisés en phase métastatique.

F - L'IMMUNOTHERAPIE

- L'immunité anti-tumorale est à médiation cellulaire. Il existe très souvent des peptides immunogènes reconnus comme étranger au soi à la surface des cellules tumorales. Cependant au stade de cancer cliniquement décelable, il n'existe pas de réaction immunitaire efficace contre les cellules tumorales. L'immunothérapie vise à rétablir une réponse immunitaire anti-tumorale efficace.

1. Immuno-modulateurs non spécifiques

Il s'agit de l'interleukine 2 et de l'interferon alfa. Ils stimulent le système immunitaire de façon non spécifique.

- Ils sont utilisés principalement dans le cancer du rein et le mélanome métastatiques. Leur efficacité est cependant très faible.
- La toxicité est importante, liée à leur action non spécifique.

2. Allogreffe de moelle osseuse

- Après une allogreffe de moelle osseuse, les lymphocytes transplantés vont réagir contre les cellules tumorales de l'hôte. Il s'agit de l'effet " greffon versus tumeur ", très utilisé pour les leucémies aiguës de mauvais pronostic et la leucémie myéloïde chronique.

3. Stratégies expérimentales

- Elles visent à provoquer une réaction immunitaire spécifique de la tumeur.
 - Vaccination anti-tumorale : un antigène tumoral est administré au patient de telle façon qu'il provoque une réaction spécifique.

- Immunisation ex-vivo: des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigène sont mis en contact ex-vivo avec des cellules tumorales puis ré-injectées.

G - THERAPEUTIQUES CIBLEES

1. Les limites de la chimiothérapie cytotoxique " classique " sont connues :

- Faible spécificité pour les cellules tumorales d'où un index thérapeutique étroit et un risque toxique important.
- Fréquence des résistances acquises du fait de l'instabilité génétique des cancers.
- Le décryptage des mécanismes moléculaires de la cancérogénèse en cours depuis plusieurs décennies a permis d'envisager des thérapeutiques ciblant une anomalie moléculaire qui n'est présente que dans les cellules tumorales.

2. Les avantages théoriques sont nombreux

- Plus grande spécificité pour les cellules tumorales et donc meilleur index thérapeutique.
- Possibilité de reconnaître les cancers potentiellement " sensibles " au traitement car porteurs de l'anomalie moléculaire en cause.
- Efficacité potentielle dans des cancers considérés comme chimiorésistants.

3. Exemple : inhibition du récepteur de facteur de croissance HER2 par un anticorps monoclonal

- HER2 est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase :
 - Il possède plusieurs ligands dont le TGF α et transmet un message de prolifération.
 - Le gène HER2 est amplifié dans 20 % des cancers du sein ce qui aboutit à une hyperexpression du récepteur et procure un avantage sélectif aux cellules tumorales.
- Le trastuzumab (Herceptine) est un anticorps monoclonal dirigé contre HER2 :
 - Il est actif uniquement dans les cancers du sein où HER2 est surexprimé (détection par immunohistochimie).
 - Il augmente l'efficacité de la chimiothérapie et améliore le pronostic dans les formes métastatiques.
 - Il possède une toxicité cardiaque car HER2 est exprimé par le myocarde.

H) INFORMATION DU PATIENT

1. L'information du patient est une obligation légale et déontologique

- Article 35 du code de déontologie : " le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. Toutefois, dans l'intérêt des malades et pour des raisons légitimes que le praticien apprécie en conscience, un malade peut être tenu dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave (...). Un pronostic fatal doit être révélé qu'avec circonspection, mais les proches doivent en être prévenus, sauf exception ou si la malade a préalablement interdit cette révélation ou désignés les tiers auxquels elle doit être faite ".

2. Conditions de l'entretien

- Les conditions matérielles de l'entretien, surtout lorsqu'il s'agit de la première annonce du diagnostic sont primordiales :
 - Le lieu : un bureau ou une chambre, permettant de respecter la confidentialité.
 - Le médecin doit donner l'impression d'être disponible : assis à la même hauteur que le patient, et idéalement non interrompu par le téléphone.

3. Nature de l'information donnée au patient

- La grande difficulté pour le praticien est de devoir adapter son discours à chaque patient en fonction de :
 - Ses capacités de compréhension.
 - Ses ressources psychiques : capacités à surmonter l'annonce d'un diagnostic de cancer, éventuellement de non-curabilité.
- Ceci implique d'écouter le patient, de l'interroger fréquemment sur ce qu'il a compris. Mieux vaut chercher à susciter des questions, que faire un long monologue.
- L'information doit avant tout être sincère et honnête, sans chercher forcément à donner, surtout lors du premier entretien, toutes les informations en la possession du corps médical (nombre et siège des métastases, taille de la tumeur...). Certains patients refusent d'entendre le diagnostic de cancer. Ce mécanisme de défense doit être respecté, au moins temporairement.
- Certaines expressions doivent être proscrites : tumeur "gentille", "petit" cancer, traitement "doux". Certains termes ont une charge émotionnelle importante et doivent être utilisés avec prudence : métastase, soins palliatifs, incurabilité...
- Il est souvent préférable de prévoir plusieurs entretiens séparés de quelques jours car le patient à qui vient d'être annoncé le diagnostic de cancer, ne retient pas les informations qui lui sont données dans la suite de l'entretien.
- L'annonce d'un pronostic sera toujours prudente en évitant toute donnée chiffrée. En effet, les statistiques médicales ont un intérêt collectif (proportion de patients vivants à 5 ans par exemple) mais pas individuel (vivant ou mort). De plus, les statistiques peuvent ne pas être comprises par le patient comme le médecin s'y attendait.
- Autant que possible, l'annonce d'un diagnostic ou d'une rechute devra être suivi dans le même entretien de l'explication d'un projet de soins, qui peut être un traitement spécifique ou purement symptomatique mais qui permet au patient construire un projet positif porteur d'espoir.

4. Information de l'entourage

- Elle est primordiale mais doit éviter deux écueils principaux :
 - Ne pas respecter le secret médical : idéalement, les informations seront données à une ou deux personnes proches, désignées par le patient.
 - Annoncer au conjoint un pronostic péjoratif à court ou moyen terme sans tenir compte de ses ressources psychiques et en laissant le patient lui-même dans l'ignorance totale de la gravité du pronostic : ceci peut entraîner des difficultés de communication dans le couple et une souffrance du conjoint.

5. Consentement aux soins

- Article 36 du code de déontologie " si la patient refuse les investigations ou les traitements proposés, le médecin doit respecter cette volonté après avoir informé le patient des conséquences ". Cette notion a encore été renforcée par la loi relative aux droits des malades de mars 2002 : " le consentement libre et éclairé de la personne doit être obtenue avant la mise en œuvre de tout examen ou de tout traitement ". Ce consentement peut être recueilli oralement. Il doit être fait mention dans le dossier médical des informations données aux patients.
- Dans deux cas un consentement écrit doit impérativement être obtenu :
 - Recherche biomédicale (Loi " Huriet ").
 - Etude génétique pour l'identification d'un gène de susceptibilité au cancer (article L 1131-1 du code de la santé publique).

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

DERMATOLOGIE CANCÉROLOGIE

Tumeurs cutanées, épithéliales et mélaniques

I-10-149

Dr Pierre-André BECHEREL
Ancien chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs cutanées, épithéliales et mélaniques

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur cutanée, épithéliale ou mélanique.
- Augmenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

CANCERS CUTANES EPITHELIAUX (Carcinomes baso-cellulaires et épidermoïdes)

EPIDEMIOLOGIE

- Les cancers cutanés épithéliaux sont les cancers les plus fréquents, particulièrement après cinquante ans, sur la peau blanche. Si la grande majorité des carcinomes cutanés sont de bon pronostic, leur caractère récidivant et multiple et le fait qu'ils touchent davantage une population âgée donc fragile font qu'ils représentent encore un grave problème de santé publique.
- Les phototypes clairs au teint pâle, aux yeux bleus, aux cheveux blonds ou roux sont les plus fréquemment atteints d'autant plus qu'ils vivent dans des régions ensoleillées et qu'ils travaillent à l'air libre (marins, agriculteurs, jardiniers...). Les carcinomes basocellulaires (CBC) sont en France beaucoup plus souvent observés que les carcinomes épidermoïdes (CE), anciennement appelés spinocellulaires (rapport 7/1).

ETIOLOGIE

- Le CBC ne survient pas sur une lésion précancéreuse, contrairement au CE.
- Le principal facteur étiologique des 2 tumeurs est l'**irradiation solaire** et en particulier les UVB (les UVA sont également carcinogènes, à un moindre degré), surtout l'exposition chronique sur de longues années, ce qui différencie l'épidémiologie des cancers épithéliaux de celle du mélanome.
- Les autres facteurs étiologiques sont :
 - Des facteurs physiques :
 - * Radiations ionisantes (radiodermite).
 - * Microtraumatismes répétés.
 - * Cicatrices de brûlure.
 - * Plaie chronique.

- * PUVAthérapie associant un facteur physique (UVA) et un facteur chimique (psoralène).
- Des facteurs chimiques :
 - * Goudrons et dérivés d'hydrocarbures (leucokératose des lèvres du fumeur),
 - * Arsénicisme chronique.
- Papillomavirus oncogènes (PVH 16, 18, 31, 33, 35...).
- L'immunodépression particulièrement après transplantation d'organe ; les carcinomes épidermoïdes sont alors plus fréquents que les baso-cellulaires; l'irradiation solaire et les infections à papillomavirus ont un rôle cocarcinogène.
- Des maladies congénitales : albinisme, xeroderma pigmentosum (déficit autosomique récessif des enzymes de réparation de l'ADN), épidermodysplasie verruiforme, hamartomes sébacés...
- Certaines lésions cutanées sont considérées comme pré-cancéreuses du fait de la possibilité de transformation en carcinomes épithéliaux, surtout du type épidermoïdes :
 - Kératoses :
 - * Actiniques ou séniles réalisant des tâches rugueuses sur les zones exposées des sujets âgés ou de véritables cornes.
 - * Buccales favorisées par le tabagisme, les traumatismes chroniques, formant des plaques blanches plus ou moins épaisses.
 - * Arsenicales à l'origine de lésions kératosiques volontiers palmo-plantaires et symétriques...
 - **Maladie de Bowen**, carcinome intra-épithélial :
 - * Cutanée, formant une plaque arrondie, à bords nets, volontiers curvilignes en plateau, érythémateuse ou érythémato-squameuse.
 - * Génitale se présentant soit sous la forme d'une plaque unique érythroplasique ou leucoplasique, soit sous une forme multicentrique, très polymorphe cliniquement avec des aspects papuleux, érythroplasiques, leucoplasiques, pigmentés et papillomateux. Cette dernière forme, liée à une infection par un papillomavirus humain oncogène, est observée préférentiellement chez le sujet jeune. Elle doit faire rechercher chez la femme une dysplasie du col utérin. Le risque de transformation est moins élevé que dans la forme en plaque unique,
 - **Radiodermites chroniques**, d'aspect volontiers poikilodermique (association d'érythème, de troubles pigmentaires, d'atrophie et de télangiectasies).
 - **Dermatoses chroniques** : lichen buccal, lichen scléreux vulvaire, ulcères de jambes, lupus tuberculeux, lupus discoïde...
 - La transformation maligne de ces lésions doit être soupçonnée devant l'apparition d'une induration, d'une exulcération ou d'un bourgeonnement imposant une biopsie ou une biopsie exérèse au moindre doute.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- Bien que développés aux dépens de la même cellule, le kératinocyte, les deux cancers les plus fréquents (CBC et CE) ont une physiopathogénie et un comportement totalement différents, ce qui justifie de les présenter séparément.
- Le carcinome baso-cellulaire, développé à partir des kératinocytes basaux basophiles, forme des massifs cellulaires denses uniformes bordés de cellules cylindriques et rangées régulièrement les unes à côté des autres "en palissade". Plus rarement, il est composé de fines travées cellulaires, avec une bordure palissadique, qui peuvent s'anastomoser.
- Le carcinome épidermoïde, développé à partir des kératinocytes supra-basaux, est constitué de multiples bourgeons formés de cellules plus ou moins différenciées, à

noyaux irréguliers et hyperchromatiques avec une tendance accrue à la kératinisation individuelle pouvant former des globes cornés.

- Les carcinomes annexiels, issus des annexes épithéliales, pilo-sébacées et sudorales, sont rares (1 p. 100), mais agressifs et susceptibles de métastaser.

DIAGNOSTIC

A - DIAGNOSTIC POSITIF

1. Carcinomes basocellulaires

- Observés préférentiellement sur les régions exposées du sujet âgé, ils sont exceptionnels sur les muqueuses.
- Leurs aspects cliniques sont variables, réunis par un élément sémiologique commun : la perle épithéliomateuse, petite élevure rosée, translucide, de 1 à 5 mm de diamètre, ferme, souvent parcourue de télangiectasies, devant surtout être recherchée en périphérie de la lésion. Le diagnostic clinique repose principalement sur la mise en évidence de ces perles, en fait, parfois absentes dans certaines formes cliniques.
- Le diagnostic doit toujours être confirmé par un examen anatomopathologique.
- Les dernières recommandations de l'ANAES ont simplifié la description clinique des CBC et reconnaissent 3 types cliniques :
 - **CBC nodulaires** : composés de la perle typique, les formes anciennement dénommées "à bordure perlée" ou "plan cicatriciel" constituent une variété de CBC nodulaire avec extension centrifuge.
 - **CBC superficiels** : plaque rouge plane bien limitée, à extension lentement centrifuge. Elle est parfois recouverte de petites squames ou de croûtes. Les perles caractéristiques ne sont souvent pas visibles. Il peut être multiple d'emblée et prédomine en zone de peau couverte.
 - **CBC sclérodermiformes** : plaque dure, brillante, mal limitée et déprimée, souvent difficile à voir en l'absence d'ulcération et qui ressemble à une cicatrice blanche. Elle évolue lentement de façon centrifuge. Les limites sont difficiles à préciser et la lésion peut rester longtemps méconnue.
- Ces 3 sous-types cliniques peuvent se pigmenter et/ou s'ulcérer.

2. Carcinomes épidermoïdes

- Ils sont observés sur la peau et les muqueuses compliquant volontiers une lésion précancéreuse.
- Ils se manifestent par :
 - Une lésion saillante nodulaire, verruqueuse, croûteuse ou surmontée d'une corne (toute corne infiltrée est suspecte).
 - Une lésion végétante en chou-fleur, facilement saignotante.
 - Une ulcération.
- Tous les aspects peuvent être associés (ex : lésions saillantes ulcérées).

B - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. Carcinomes basocellulaires

- Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec les autres tumeurs cutanées comme les tumeurs annexielles, plus rarement le mélanome dans les formes pigmentées (ancien CBC tatoué), ou un angiome thrombosé. D'autres part la distinction entre CBC et CE est parfois difficile même pour un oeil habitué. Ceci souligne

l'intérêt de la biopsie qui permet de confirmer et de préciser le diagnostic et le type histologique.

2. Carcinomes épidermoïde

- Le diagnostic différentiel n'est difficile qu'au début avec une kératose simple, un papillome bénin ou une verrue vulgaire.
- Au stade tumoral il se pose avec le carcinome basocellulaire, un botriomycome (bourgeon charnu post-traumatique), un mélanome nodulaire achromique ou un kératoacanthome (tumeur bénigne spontanément régressive faite d'un nodule saillant creusé d'un cratère rempli de débris cornés).
- Au moindre doute, le diagnostic est confirmé par un examen anatomopathologique. Toute lésion précancéreuse qui se modifie doit être immédiatement biopsée, au besoin dans plusieurs zones suspectes.

EVOLUTION

A - CARCINOMES BASOCELLULAIRES

- L'évolution est chronique avec une extension locale lente sans adénopathie ni métastase. Certaines formes topographiques proches de structures osseuses sont plus dangereuses du fait d'un risque d'envahissement local important par un ulcus rodens (sillons nasogéniens, plis rétroauriculaires, angles internes de l'oeil).

B - CARCINOMES SPINOCELLULAIRES

- L'évolution chronique est marquée par une extension progressive de la tumeur à la peau et aux tissus sous-jacents (muscles, os...), puis par l'apparition de métastases ganglionnaires régionales et ultérieurement de métastases viscérales hépatiques ou pulmonaires.
- **En tout état de cause, il n'y a pas lieu, chez les patients ayant eu un carcinome cutané baso- ou épidermoïde au stade 1 (tumeur locale), de faire un suivi autre que clinique.**

PRONOSTIC

A - CARCINOMES BASOCELLULAIRES

- Le pronostic est dans l'immense majorité des cas très favorable si le traitement est correct ; il faut cependant régulièrement contrôler l'absence de récurrence.
- Après traitement de toute forme de CBC, une surveillance régulière (tous les 6 mois puis tous les ans à vie) est recommandée pour dépister une récurrence de la lésion, mais aussi en raison du risque élevé d'apparition de nouveaux carcinomes cutanés.

B - CARCINOMES EPIDERMOÏDES

- Le pronostic est très variable d'un carcinome épidermoïde à l'autre, suivant le degré d'invasion tumorale et la localisation de la tumeur (plus grave sur les mains, les oreilles, les muqueuses et les demi-muqueuses).
- Dans tous les cas, le malade doit être surveillé localement du fait du risque de récurrence cutanée ou ganglionnaire et sur un plan général du fait du risque de métastases.

TRAITEMENT

- Pour les CBC, le geste thérapeutique sera toujours guidé par une analyse histologique préalable qui permet de définir le degré de gravité de la tumeur. Celui-ci s'accroît pour les CBC depuis la forme superficielle jusqu'à la forme sclérodermiforme ou térébrante.
- Dans tous les cas également, la taille de la tumeur doit être prise en compte. Pour un même type anatomo-clinique une tumeur de taille supérieure ou égale à 2 centimètres devra être traitée de manière plus agressive. De même certaines localisations à haut risque de récurrence (région rétro auriculaire, paupière, sillon nasogénien, cuir chevelu, extrémités) devront être prises en considération dans la décision thérapeutique.
- Enfin on tiendra compte du caractère primitif ou récidivant de la tumeur.
- Le risque de récurrence est évalué à environ 5 p. 100 des CBC. Après une première récurrence le risque de récurrence ultérieure dépasse 40 p. 100.

A - METHODES

- Exérèse chirurgicale avec une marge d'exérèse de 4 à 5 mm suivie d'une suture directe, d'une plastie ou d'une greffe. Le contrôle histologique des bords est important. Il peut se faire par un examen anatomopathologique classique (fixation dans le Bouin), un examen extemporané (fixation en congélation) ou par la technique de Mohs. Celle-ci comporte une fixation tissulaire avant l'intervention par une pâte hémostatique contenant de l'hydrochloride de zinc sur la tumeur. L'excision est faite sous anesthésie locale avec repérages topographiques par des coupes horizontales successives et examen anatomopathologique immédiat.
- Radiothérapie soit externe, soit interstitielle (curiethérapie).
- Cryochirurgie pour les localisations difficiles (pointe du nez par exemple).

B - INDICATIONS

- Les indications doivent être discutées entre spécialistes en fonction de la localisation de la tumeur, de son extension locorégionale, de l'âge et de l'état général du sujet, de critères esthétiques et économiques.
- La chirurgie est habituellement préférée en première intention.
- Dans certaines localisations (lèvres), une chimiothérapie première de réduction tumorale est parfois réalisée.

C - RESULTATS

- Les résultats sont excellents avec une guérison dans 95 % des cas si la tumeur a été enlevée précocement. C'est dire l'importance du dépistage systématique de ces tumeurs et du traitement des lésions précancéreuses.
- Les facteurs de risque tels que l'irradiation solaire seront évités dans les limites du possible.

MELANOME

- Les mélanomes sont des tumeurs malignes développées à partir des mélanocytes, cellules issues embryologiquement de la crête neurale, ce qui explique certaines localisations des mélanomes comme dans la choroïde.
- Il en existe plusieurs types. Le plus fréquent dans la population blanche est le mélanome à extension superficielle ou SSM (superficial spreading melanoma) (60 à 70 % des mélanomes).
- Le terme *nævus* désigne toute hyperplasie des mélanocytes, circonscrite et bénigne dans la peau.
- Ces tumeurs mélanocytaires sont à distinguer des mélanoses circonscrites qui sont de simples pigmentations liées à un hyperfonctionnement des mélanocytes, comme les taches café au lait, et les éphélides du sujet roux. Et des tumeurs épithéliales non mélanocytaires pigmentées bénignes (kératoses séborrhéiques) ou malignes (carcinomes basocellulaires).

EPIDEMIOLOGIE

- La fréquence du mélanome augmente plus que celle de tout autre cancer (doublement ces dix dernières années).
- Son incidence est très variable selon la latitude et la composition ethnique des populations (pour 100.000 habitants : 0,4 en Afrique Noire, 0,8 en Asie, 5 à 10 en Europe, 8 aux USA, 40 en Australie).
- Il est exceptionnel chez l'enfant, rare avant 20 ans. Au-delà, il survient à tous les âges. Le sex-ratio en France (F/H) est de 1,4. Les femmes sont touchées en moyenne 3 à 5 ans plus tôt que les hommes.
- **La plupart des mélanomes ne semble pas avoir de précurseur et se développent en peau saine. Une minorité proviendrait de la dégénérescence de naevus bénins préexistants.**
- **Le risque de transformation maligne des petits naevus " communs " est quasi nul. Les naevus communs apparaissent et croissent pendant les 30 premières années de la vie et représentent l'immense majorité des " grains de beauté " de la surface cutanée. A l'âge adulte, un sujet à peau claire en possède habituellement jusqu'à plusieurs dizaines, les plus petits étant désignés du terme de lentigos.**
- **Seuls les grands naevus congénitaux ou d'apparition précoce dans la vie, ont un risque de transformation relativement élevé. Cependant ils sont exceptionnels et n'expliquent donc la survenue que de très peu de mélanomes.**
- **Dans un but de prévention il n'y a donc aucun intérêt à faire l'exérèse systématique préventive des naevus communs. Seule l'exérèse préventive précoce des grands naevus congénitaux ou d'apparition précoce est souhaitable.**

- Deux formes anatomocliniques de naevus sont considérés comme des précurseurs épidémiologiques :
 - les naevus congénitaux de grande taille, exceptionnels exposant au risque de mélanome dans plus de la moitié des cas avant l'âge de 10 ans ; ceux de petite taille ayant un potentiel de dégénérescence mal établi,
 - les naevus acquis dysplasiques, particulièrement dans les familles de mélanome héréditaire en sachant que la proportion de mélanome naissant d'un naevus dysplasique reste mal appréciée.
- L'apparition et/ou le développement des mélanomes sont favorisés par :
 - Des facteurs génétiques multiples responsables entre autres du phototype et de mélanomes familiaux (syndrome du naevus atypique, défini par la présence en grand nombre de naevus ressemblant cliniquement à des mélanomes ; xeroderma pigmentosum) ; 10% des mélanomes surviennent dans un contexte de mélanome familial, défini comme au moins 2 mélanomes sur 3 générations.
 - Les expositions solaires en salves intermittentes intenses responsables de brûlures, en particulier pendant l'enfance ou l'adolescence, mais il existe des exceptions, les mélanomes des plantes et des paumes à l'évidence semblent peu liés aux expositions solaires.
 - Les traumatismes, classiquement invoqués, ayant en fait un rôle mineur.
 - L'immunodépression (SIDA, chimiothérapie).

DEPISTAGE

- La détection précoce du mélanome devrait être assurée par un dépistage systématique auquel le mélanome se prête particulièrement pour les raisons suivantes :
 - Mortalité et prévalence élevée d'où une "rentabilité" en terme de santé publique.
 - Examen facile et peu onéreux de toute la surface corporelle.
 - Existence d'une phase à extension superficielle de plusieurs mois ou années dans le SSM, durant laquelle la simple exérèse assure un taux de guérison élevé.
 - Mise en évidence de facteurs constitutionnels ou exogènes favorisant permettant de définir une population "à risques".
- Plusieurs questions sont encore non résolues :
 - Sur quelle population faut-il faire ce dépistage ?
 - * Population entière
 - * Sujets à très haut risque (peau blanche, phototype clair, naevus dysplasiques, mélanome familial) ?
 - Qui doit effectuer le dépistage ?
 - * Dermatologues.
 - * Médecins généralistes.
 - * Personnel paramédical.
 - * Population entière ?
 - Quel doit être le rythme du dépistage ?
 - * Examen annuel pour les sujets à haut risque.
 - * Examen tous les 3 ans pour les autres ?
 - Qui devrait assurer le financement d'un dépistage systématique à grande échelle?
 - Comment assurer le suivi des sujets dépistés ?

DIAGNOSTIC

Il se pose différemment suivant le type de mélanome.

A - MELANOME SUPERFICIEL A EXTENSION SUPERFICIELLE OU SSM (superficial spreading melanoma)

- C'est la forme la plus fréquente, d'évolution biphasique comportant un temps variable d'extension horizontale intraépidermique (2 à 5 ans) auquel succède une phase d'invasion verticale intradermique. Il ne faut pas attendre cette phase d'invasion verticale pour faire le diagnostic.
- Devant une tache pigmentée, les arguments en faveur du diagnostic de SSM sont :
 - L'asymétrie.
 - Les bords irréguliers avec des contours indentés polycycliques encochés par des incisures.
 - La couleur hétérogène (zones noires, marron ou roses).
 - Le diamètre supérieur à 6 mm.
 - Le caractère évolutif avec extension progressive en surface.
- La présence d'une infiltration nodulaire signe l'extension verticale du mélanome et son diagnostic trop tardif.
- L'abécédaire, diffusé par les campagnes d'information américaine, a le mérite de fixer l'attention sur les points les plus importants (**tableau I**).

Tableau I : Signes évocateurs

<ul style="list-style-type: none"> ● A Asymétrie ● B Bords irréguliers ● C Couleur ● D Diamètre ● E Extension <p>+ Toute modification récente : Augmentation de taille, changement de couleur, Epaissement de la surface, prurit, Picotement, ulcération, saignement.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hétérogène - Bleu-noir - Blanc-bleu - Rouge (rouge brique ou orangé), rose - Brillant - > 6 mm
---	--

B - MELANOME NODULAIRE

- C'est une forme plus rare, d'emblée invasive (sans phase d'extension horizontale), de pronostic redoutable.
- Il réalise un nodule noir infiltré, saignant facilement. Parfois il est achromique, de diagnostic difficile, alors plus souvent observé sur la plante du pied, le cuir chevelu, le lit de l'ongle.

C - MELANOME DE DUBREUILH

- Le mélanome de Dubreuilh est un vrai mélanome in situ se présentant comme une tache assez large, de couleur inhomogène, à contours irréguliers, apparaissant presque exclusivement sur le visage des sujets de plus de 50 ans, avec une longue phase d'extension superficielle (5 à 15 ans).
- L'apparition d'un nodule ou d'une plaque irrégulière noire très foncée signe le caractère invasif avec migration dermique des cellules malignes.

D - AUTRES FORMES CLINIQUES

- Mélanome lentigineux des extrémités : ils représentent 5 % des mélanomes chez les blancs et 60 % chez les noirs et les asiatiques. Leur phase radiale est longue et leur phase verticale agressive. L'atteinte palmo-plantaire est plus fréquente que l'atteinte unguéale réalisant une bande noire extensive avec volontiers une pigmentation du repli sous-unguéal. On en rapproche le mélanome des muqueuses, mucolentigineux.
- Mélanome verruqueux de diagnostic parfois difficile avec une kératose séborrhéique.
- Halo-mélanome entouré de zones dépigmentées.

E - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. Naevus

- Les naevus sont caractérisés par la prolifération dans la peau de mélanocytes ou cellules naeviques, souvent regroupées en thèques.
- Ils sont rares à la naissance (naevus congénitaux) et apparaissent le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence Ils s'étendent et se modifient volontiers lors de la puberté, la grossesse ou après expositions solaires. Leur nombre est maximal chez l'adulte jeune, puis ils disparaissent peu à peu chez le vieillard. La plupart des naevus restent bénins.
- L'aspect clinique des naevus est très polymorphe ; leur taille, leur forme, leur couleur, leur consistance, leur pilosité, leur topographie (ubiquitaire) sont très variées.
- Plusieurs types sont bien individualisés :
 - Le naevus lenticulaire : papule lenticulaire lisse de couleur foncée ou claire, classique " grain de beauté ".
 - Le naevus en dôme : saillie bombée, ferme, noire, lisse.
 - Le naevus mollusciforme : tumeur sessile, mûriforme, brun noir, simulant une kératose seborrhéique.
 - Le naevus tubéreux ou verrue molle : tumeur saillante, sessile ou pédiculée, de couleur variable, souvent pileuse.
- Certaines formes cliniques sont particulières, tels :
 - Le halonaevus de Sutton où le naevus est entouré d'un halo achromique, d'évolution souvent régressive.
 - Le naevus bleu en dôme, dont la couleur bleutée est liée à la prolifération dermique profonde des cellules naeviques.
 - Les naevus dysplasiques :
 - * Ils sont définis par des critères histologiques : naevus jonctionnel avec présence d'une dysplasie mélanocytaire intra-épidermique. La corrélation entre les critères histologiques qui définissent la dysplasie et les critères cliniques qui l'évoquent est médiocre. Aussi parle-t-on de naevus cliniquement atypiques du fait

de leur grande taille, de leur couleur inhomogène, de leur teinte brun-rougeâtre et de leurs bords mal limités ou irréguliers.

* Le risque de mélanome lié à la présence de naevus dysplasique est important en cas d'antécédent familial de mélanome, beaucoup plus faible en son absence.

2. Tumeurs noires non mélanocytaires

a) *Kératoses séborrhéiques*

- Elles sont très nombreuses chez les sujets âgés.
- De couleur variée, du café-au-lait au noir, planes ou kératosiques, voire franchement verruqueuses, elles sont caractérisées par leur surface (petits puits comblés de kératine) et leur caractère superficiel (permettant leur soulèvement à la curette).

b) *Histiocytofibromes*

- Ils donnent des nodules durs, enchâssés dans le derme, siégeant volontiers sur les membres inférieurs des femmes. Leur pigmentation est inconstante.

c) *Angiomes thrombosés*

- Ils se constituent très rapidement, surtout chez les sujets jeunes, formant des nodules très noirs, parfois entourés d'un halo inflammatoire, en dessous desquels les angiomes profonds sont difficilement perceptibles.

d) *Carcinomes basocellulaires tatoués*

- Ce diagnostic se pose surtout devant une lésion pigmentée d'une zone exposée, en l'absence des perles satellites caractéristiques des carcinomes basocellulaires.

● **Au moindre doute diagnostique, ces tumeurs doivent être enlevées avec examen histologique de la pièce d'exérèse.**

3. Autres lésions

a) *Botriomycomes et carcinomes spinocellulaires*

- Ces tumeurs peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec les mélanomes achromiques.
- Les botriomycomes correspondent à des bourgeons charnus exubérants, apparus après un traumatisme et théoriquement délimités par un sillon.
- Les carcinomes spinocellulaires peuvent revêtir des aspects cliniques variés ; la notion de facteur favorisant doit être recherchée.

b) *Hémorragies sous-unguéales*

- Elles apparaissent après un traumatisme qui peut être méconnu.
- Leur couleur est plus rouge ou rouge violacé que noire. La lésion progresse vers le bord distal de l'ongle avec sa croissance ; ce dernier critère ne peut être retenu en cas de lésion récente. Au moindre doute l'ablation de la tablette et une biopsie doivent être faites.

EVOLUTION

● L'évolution spontanée d'un mélanome est très variable dans le temps. Certaines tumeurs progressent rapidement alors que d'autres évoluent sur plusieurs années avec des régressions et plus rarement des guérisons spontanées. L'évolution sponta-

née habituelle est marquée par un envahissement local avec extension possible à la peau adjacente ou à distance, aux ganglions régionaux et apparition de métastases, habituellement multiples. Tissus mous, poumons, foie, cerveau sont dans cet ordre les localisations métastatiques les plus fréquentes. L'atteinte osseuse est plus tardive ; tous les organes sont susceptibles d'être atteints secondairement.

- La majorité des métastases survient entre 2 et 5 ans après le traitement de la tumeur primitive. Il en existe cependant de très précoces et de très tardives.

PRONOSTIC

- Le diagnostic précoce et l'exérèse correcte sont les clés du pronostic.
- Les marqueurs pronostiques sont surtout histologiques. Ils sont dominés par l'épaisseur tumorale selon Breslow (figure 1, tableau II), qui est la mesure à l'oculaire micrométrique sur coupe histologique standard de l'épaisseur maximum comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la base de la tumeur (cellule maligne la plus profonde). L'épaisseur est vraisemblablement une appréciation de la masse de la tumeur. Il existe une corrélation presque linéaire entre épaisseur et mortalité.
- L'ulcération (clinique ou histopathologique) a une valeur péjorative majeure.
- Le niveau d'invasion selon Clark (figure 2), basé sur le concept de franchissement de " barrières anatomiques " (barrière basale qui définit des mélanomes sans risque métastatique (niveau I) et, concept plus discutable, de barrières entre le derme papillaire et le derme réticulaire (niveau III-IV), et entre le derme et l'hypoderme (niveau IV-V)) ne semble apporter de renseignement additif au Breslow que dans les mélanomes minces.
- Les aspects régressifs, s'ils sont plutôt un signe de bonne immunité, minorent artificiellement l'épaisseur selon Breslow.
- D'autres facteurs comme le sexe masculin, l'âge avancé, certaines topographies seraient des facteurs de mauvais pronostic (les mélanomes de la tête et du cou, des extrémités et des muqueuses récidivent plus souvent localement que ceux du tronc et des membres). Cependant ces facteurs sont bien sûr très étroitement liés au délai de diagnostic et donc à l'épaisseur tumorale.
- Le contrôle histologique du premier ganglion relais dit ganglion sentinelle identifié par méthode scintigraphique et colorimétrique est un marqueur pronostique récent extrêmement fiable. Un bénéfice en terme de survie pour le patient n'étant pas encore démontré, cette procédure n'est pas encore introduite dans la routine.
- Un index mitotique élevé est également un facteur de mauvais pronostic :
 - L'étude combinée de l'ensemble des facteurs pronostiques montre globalement que l'épaisseur tumorale selon **Breslow**, l'ulcération et l'envahissement du ganglion *sentinelle* sont les meilleurs indicateurs, mais que le sexe, l'âge et la topographie semblent avoir un poids pronostique indépendant.
 - L'épaisseur tumorale est habituellement utilisée comme guide de l'extension de l'exérèse chirurgicale (tableau II).
- Certains mélanomes lentigineux (mélanome de Dubreuilh, mélanome acral lentigineux) à contours mal définis méritent *souvent* une exérèse plus large que ce que leur épaisseur définit.
- Les stades II (atteinte ganglionnaire) et III (métastases viscérales) sont bien sûr des éléments de très mauvais pronostic.

Figure n° 1
Mesures de l'épaisseur en mm d'un mélanome malin
(indice de BRESLOW) : facteur pronostic essentiel

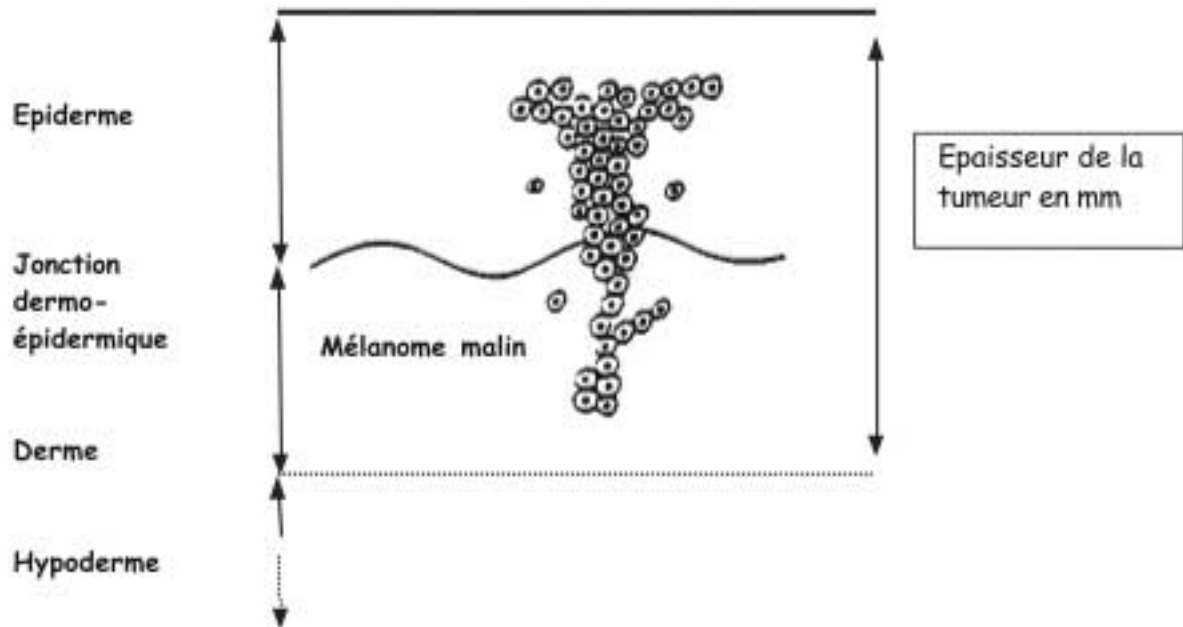


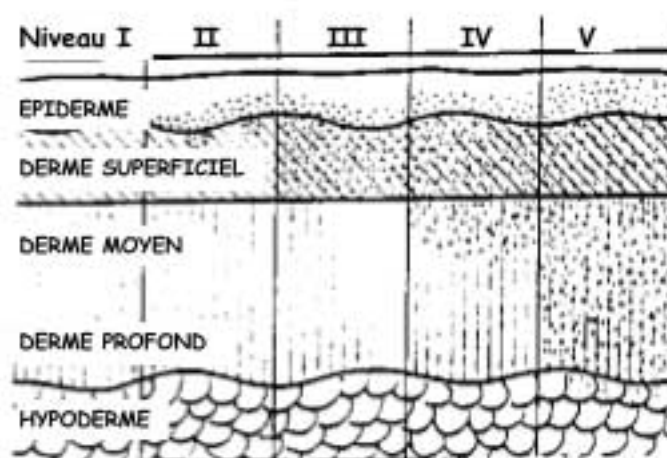
Tableau II :
Corrélations entre l'indice de Breslow et la survie à 5 ans d'après une série de
15 798 mélanomes au stade I, selon Balch & Milton : Cutaneous melanoma,
Lippincott Co., Philadelphia, 1985)

Epaisseur tumorale	$\leq 0,75$ mm	96 %	% de survie à 5 ans
	0,76 à 1,49 mm	87 %	
	1,50 à 2,49	75 %	
	2,50 à 3,99 mm	66 %	
	≥ 4 mm	47 %	

Tableau III : nouvelle classification des mélanomes

Stade	Critères
I A	● Tumeur ≤ 1mm d'épaisseur, sans ulcération, N0, M0
I B	● Tumeur ≤ 1mm, avec ulcération, N0, M0 ● 1 mm < tumeur ≤ 2 mm, sans ulcération, N0, M0
II A	● 1 mm < tumeur ≤ 2 mm, avec ulcération, N0, M0 ● 2 mm < tumeur ≤ 4 mm, sans ulcération, N0, M0
II B	● 2 mm < tumeur ≤ 4 mm, avec ulcération, N0, M0 ● Tumeur > 4 mm, sans ulcération, N0, M0
II C	● Tumeur > 4 mm, avec ulcération, N0, M0
III A	● Tumeur sans ulcération, métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), M0
III B	● Tumeur sans ulcération, métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques ou métastases en transit (N1b, 2b, 2c), M0 ● Tumeur avec ulcération, métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases en transit (N1a, 2a, 2c), M0
III C	● Tumeur avec ulcération, métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), M0 ● Tumeurs avec ou sans ulcération, métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3)
IV	● Métastases à distance (tous N, M1)

Figure 2 : Mélanomes malins : niveau d'envahissement



TRAITEMENT

- L'exérèse de la tumeur doit être la plus précoce possible. Le bilan initial doit comprendre un examen clinique complet en particulier avec palpation de toutes les aires ganglionnaires. Le bilan préthérapeutique dépend de l'extension du mélanome et a été précisé récemment dans une conférence de consensus. La faible rentabilité des examens paracliniques incite à les considérer comme inutiles à titre systématique. Néanmoins, en raison de leur simplicité, une radiographie pulmonaire et une échographie hépatique sont tout de même conseillées par certains, dans le cadre de la prise en charge globale du malade (stade I ; il n'y a pas de consensus pour les stades II et III).
- Les limites de l'exérèse chirurgicale sont déterminées en fonction de l'épaisseur de la tumeur, c'est à dire de l'indice de Breslow (tableau IV).

Epaisseur en mm (indice de Breslow)	Marges d'Exérèse Recommandées
● Mélanome in situ	● 0,5 cm
● 0 – 1 mm	● 1 cm
● 1,01 – 2 mm	● 1 – 2 cm
● 2,01 – 4 mm	● 2 cm
● > 4 mm	● 2 – 3 cm

- Aucune marge supérieure à 3 cm ne doit être réalisée.
- Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut pas être pratiquée pour des raisons anatomiques et /ou fonctionnelles, une marge de 2,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges (accord d'experts).
- Lorsqu'il n'y a pas d'adénopathie palpable, le curage ganglionnaire systématique n'améliore pas le pronostic, ainsi que d'éventuelles chimiothérapies adjuvantes. Au stade II un curage ganglionnaire complet est généralement recommandé.
- Une chimiothérapie est utilisée en cas de métastase unique inextirpable chirurgicalement ou de métastases multiples. Le mélanome est peu sensible à la chimiothérapie. Aussi de nombreux protocoles existent. Les antimitotiques les plus utilisés sont la dacarbazine (Déticène) et la fotémustine (Muphoran) en cas d'atteinte cérébrale. Les protocoles actuels comprennent également l'association d'interféron alpha, d'interleukine-2 ou de cis-platine selon les cas.
- L'interféron-alpha a récemment obtenu une AMM pour le traitement adjuvant des mélanomes avec atteinte ganglionnaire.

Modalités de surveillance après exérèse d'un mélanome primitif

1. *Mélanome in situ ou de stade I* : surveillance clinique tous les 6 mois pendant 5 ans puis une fois par an toute la vie + autosurveillance. Aucun examen d'imagerie complémentaire.

2. *Mélanome de stade II ou III* : surveillance clinique tous les 3 mois pendant 5 ans puis une fois par an toute la vie + autosurveillance. Une échographie loco-régionale de la zone de drainage peut être réalisée tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années (option). Aucun autre examen d'imagerie n'est par ailleurs nécessaire en dehors de signes d'appel.

3. *Au delà* : surveillance clinique tous les 3 mois pendant 5 ans, puis 1 fois par an toute la vie. Les examens d'imagerie sont à adapter cas par cas.

POINTS FORTS

- Le soleil est le seul facteur d'environnement impliqué (expositions intermittentes, brutales, et reçues dans l'enfance) mais n'est pas exclusif : 10 p. 100 des mélanomes sont familiaux (dépistage et surveillance particulière).
- La plupart des mélanomes naissent de novo.
- Le diagnostic du mélanome est anatomo-clinique.
- Le diagnostic précoce et l'exérèse correcte sont les clés du pronostic au stade primaire. Les marqueurs pronostiques sont surtout histologiques, dominés par l'épaisseur tumorale selon Breslow qui guide l'extension de l'exérèse chirurgicale.
- Excepté pour les mélanomes de très faible épaisseur, le risque de récurrence existe.
- Développés aux dépens du kératinocyte, les carcinomes baso-cellulaires (CBC) et épidermoïdes (CE) ont une physiopathogénie et une évolutivité différentes. Leurs points communs sont leur augmentation d'incidence (rôle de l'exposition solaire répétée) et leur prise en charge avant tout chirurgicale.
- Le CBC est le plus fréquent des carcinomes épithéliaux. Son incidence augmente en fonction du phototype et de la latitude. Il ne survient pas sur une lésion précancéreuse. Il n'est pas localisé sur les muqueuses. L'évolution est lente, purement locale.
- Le CE survient souvent sur une lésion précancéreuse : kératoses photo induites, cicatrices de brûlures ou de radiodermite, plaies chroniques, états scléro atrophiques génitaux, certaines lésions muqueuses virales à HPV.
- Le CE est potentiellement agressif (métastases ganglionnaires ou à distance).

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE CANCEROLOGIE CHIRURGIE-DIGESTIVE

Tumeurs de l'estomac

I-10-150

Dr Laure LAMARE
Interne des Hôpitaux de Paris

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs de l'estomac

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur de l'estomac.

A/ Épidémiologie

- Le cancer de l'estomac représente 5 % de tous les cancers. Il se situe au quatrième rang des cancers.
- L'incidence du cancer gastrique, estimée à 11 000 en France, varie considérablement à travers le monde.
- La fréquence des cancers de l'estomac diminue dans les pays occidentaux.
- Le cancer de l'estomac est rare avant 50 ans ; son incidence est maximale entre 50 et 70 ans.
- Il existe une nette prédominance masculine : le sex-ratio (H/F) est de 2/1.

B/ Facteurs favorisants

- Conditions précancéreuses :
 - Gastrite chronique atrophique, le plus souvent liée à *Helicobacter pylori*, parfois maladie de Biermer.
 - Ulcère chronique de l'estomac.
 - Moignon de gastrectomie.
 - Maladie de Ménétrier.
 - Polypes adénomateux gastriques.
- Dans toutes ces conditions précancéreuses, une dysplasie sévère précède et accompagne généralement le cancer. Il s'agit alors d'une lésion précancéreuse.
- *Helicobacter pylori* (HP) :
 - HP favorise le cancer gastrique par la gastrite chronique qu'il induit.
 - HP est retrouvé dans 84 % des cas de cancer gastrique.
- Alimentation :
 - Une alimentation riche en viandes, poissons, féculents favorise la survenue du cancer gastrique, de même que les aliments grillés ou fumés.
 - Une alimentation riche en fibres, en laitages diminue ce risque.
 - Les nitrites favorisent probablement la survenue du cancer de l'estomac.

C/ Anatomie pathologique

1. Siège du cancer gastrique

- Antre = 50 %.
- Corps = 20 %.
- Cardia = 20 % (la fréquence des formes cardiales semble en augmentation).
- Formes diffuses = 10 %.

2. Macroscopie

- Parmi les cancers invasifs, on distingue :
 - La forme végétante : masse souvent ulcérée à son sommet.
 - La forme ulcéro-végétante et infiltrante : vaste ulcération entourée d'un bourrelet dur et irrégulier.
 - La linite : il s'agit d'une forme particulière d'adénocarcinome avec infiltration massive et circonférentielle de la paroi par une sclérose inflammatoire contenant des cellules en bague à chaton. L'extension lymphatique et métastatique est rapide, le pronostic est mauvais.
- Cancer superficiel : atteinte limitée à la muqueuse et à la sous-muqueuse, d'excellent pronostic (90 % de survie à 5 ans).
- Cancer associé à un ulcère chronique gastrique : l'aspect du cancer peut être celui d'un ulcère chronique bénin (d'où l'intérêt des biopsies et du contrôle de la cicatrisation de tout ulcère gastrique).

3. Histologie

- Le cancer gastrique est un carcinome.
- Il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome (puisqu'il reproduit l'aspect des structures glandulaires de la muqueuse gastrique).
- L'extension ganglionnaire se fait de proche en proche le long des pédicules vasculaires de l'estomac, avec envahissement des ganglions proximaux (juxta-tumoraux), puis des ganglions distaux (situés à l'origine des pédicules).
- Classification histopathologique (TNM) du cancer gastrique :
 - Elle permet d'établir un pronostic.
 - Elle peut être fondée sur les examens pré-opératoires.
 - Lorsqu'elle est fondée sur les données post-opératoires, la lettre p (pathology) est ajoutée :
 - * **pT ; profondeur de l'atteinte :**
 - pT1 : muqueuse et sous-muqueuse.
 - pT2 : musculuse.
 - pT3 : séreuse.
 - pT4 : séreuse dépassée, envahissement des structures adjacentes.
 - * **pN ; envahissement ganglionnaire :**
 - pN0 : ganglions indemnes.
 - pN1 : 1 à 6 ganglions métastatiques.
 - pN2 : 7 à 15 ganglions métastatiques.
 - pN3 : > 15 ganglions métastatiques.
 - * **M. ; métastases :**
 - M0 : pas de métastase à distance.
 - M1 : métastase à distance.

N.B. : l'examen d'au moins 15 ganglions est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire.

4. Les lymphomes gastriques

- Ils représentent 3 % des tumeurs malignes gastriques.
- Ce sont des lymphomes gastriques du MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*), ils peuvent être à petites cellules de bas grade de malignité ou à grandes cellules de haut grade de malignité.
- La séquence de développement est la suivante : colonisation de la muqueuse par HP, réaction inflammatoire, formation de nodules lymphoïdes, développement d'un clone cellulaire.
- Dans les lymphomes de bas grade, l'éradication HP peut faire régresser le processus tumoral.
- Dans les lymphomes de haut grade, l'éradication HP ne suffit pas à le faire régresser, le traitement n'est pas clairement établi : chimiothérapie associée à une chirurgie et/ou une radiothérapie.

D/ DIAGNOSTIC

1. Signes cliniques

a) Signes révélateurs

- Anorexie, altération de l'état général (asthénie, amaigrissement).
- Douleurs épigastriques : syndrome ulcéreux typique ou non.
- Dyspepsie, nausées.
- Vomissements (sténose antropylorique).
- Dysphagie (cancer du cardia).
- Hémorragie digestive, perforation (rare).
- Syndrome paranéoplasique : thrombophlébite migratrice, acanthosis nigricans, neuromyopathie, dermatomyosite.

b) Examen physique

- Il est le plus souvent normal.
- Il recherche :
 - * Une masse épigastrique.
 - * Une ascite.
 - * Une hépatomégalie nodulaire.
 - * Des nodules dans le cul-de-sac de Douglas (TR).
 - * Un ganglion de Troisier.
- Il apprécie l'état nutritionnel.

2. Diagnostic positif

- Gastroskopie avec biopsies multiples (au moins 10).
- Elle permet :
 - La localisation de la tumeur, l'évaluation de sa taille (distance par rapport au cardia et au pylore).
 - La réalisation de nombreuses biopsies (au moins 10) sur les berges de l'ulcération.
- Le diagnostic de certitude est apporté par l'analyse histologique des biopsies.

3. Bilan d'extension

- Outre l'examen clinique, il comporte :
 - Un bilan hépatique (ALAT, gGT, PAL).
 - Le dosage de l'ACE, du CA 19-9.
 - Une échographie hépatique.
 - Une radio de thorax.
- En l'absence de métastases, le bilan sera complété par un scanner abdominal si la tumeur est volumineuse en endoscopie.
- En cas de limite, le diagnostic peut être difficile, car la muqueuse est fréquemment respectée ; l'échoendoscopie est alors utile, ainsi que le TOGD qui montre un aspect figé et rétréci de l'estomac.
- Bilan d'opérabilité : état nutritionnel, fonctions respiratoires, état cardiaque.

4. Diagnostic différentiel

- Avec les autres tumeurs gastriques :
 - Bénignes : léiomyome, adénome, schwannomes.
 - Malignes : lymphomes, beaucoup plus rarement carcinoïdes, léiomyosarcome.
- Avec la métastase gastrique d'un carcinome de même type histologique ou l'extension d'un carcinome de voisinage (pancréas, côlon).
- Un cancer gastrique peut se présenter comme un ulcère gastrique d'aspect bénin.

E/ PRINCIPES DU TRAITEMENT

- Seul le traitement chirurgical offre une chance de guérison dans le cancer de l'estomac. Cependant, les récurrences après une exérèse complète sont fréquentes.
- L'importance de l'exérèse est fonction du siège et de l'étendue de la tumeur ainsi que des résultats de l'étude histologique des ganglions (examen extemporané).

1. Interventions à visée curative

- Gastrectomie des 2/3 (ou 4/5) :
 - Exérèse de D1, des 2/3 (ou 4/5) inférieurs de l'estomac, curage ganglionnaire.
 - La continuité digestive peut être rétablie :
 - * Avec le duodénum : **anastomose gastroduodénale (Billroth I ou Péan)**.
 - * Avec le jéjunum : fermeture du moignon duodénal et anastomose gastro-jéjunale (Billroth II, type Finsterer ou Polya).
 - Elle est réalisée pour les tumeurs antrales.
- **Gastrectomie totale** :
 - Exérèse de D1 et de l'ensemble de l'estomac, curage ganglionnaire.
 - La gastrectomie totale est parfois élargie à la rate et à la queue du pancréas.
 - Anse en Y avec anastomose œso-jéjunale (termino-latérale).
 - Elle est réalisée pour les tumeurs médio-gastriques.
- Œsogastrectomie totale avec plastie colique de l'œsophage :
 - Elle peut être réalisée pour les tumeurs du cardia.
- Œsogastrectomie polaire supérieure :
 - Exérèse de la partie basse de l'œsophage abdominale, de la partie supérieure de l'estomac et curage.

2. Interventions palliatives

- **Exérèses incomplètes** pour éviter les sténoses ou en cas d'hémorragie.
- **Dérivations** pour les tumeurs inextirpables : gastro-jéjunostomies.
- **Jéjunostomie** pour permettre l'alimentation.

3. Indications thérapeutiques

- Elles sont fonction du bilan général (notamment d'opérabilité) et du bilan d'extension pré- et peropératoire.
- Une exérèse à visée curative est tentée chaque fois que la tumeur est extirpable et en l'absence de métastase à distance (notamment hépatique).
- Les interventions palliatives ont pour but de soigner une complication et d'améliorer la qualité de vie de patients dont la survie sera courte.
- Des procédés palliatifs non chirurgicaux (laser ou prothèses transtumorales) peuvent être utilisés pour les cancers du cardia.
- Une association par chimioradiothérapie est réalisée dans les cancers T3 et/ou N+M0, ou en cas de résection complète R1 ou R2.

4. Complications postopératoires

- La mortalité postopératoire après exérèse à visée curative varie de 5 à 10 %. Le risque est plus élevé pour les gastrectomies totales que pour les gastrectomies partielles.
- **Syndromes postprandiaux** :
 - Syndrome du petit estomac :
 - * Plénitude gastrique, douleurs épigastriques et ballonnement aussitôt après les repas. Il cède en fractionnant les apports.
 - Dumping syndrome :
 - * Se présente par une triade symptomatique :
 - Signes généraux (asthénie majeure, somnolence, angoisse) entraînant un décubitus.

- Troubles vasomoteurs (sueurs, tachycardie, pâleur, labilité tensionnelle).
- Troubles digestifs (plénitude gastrique, ballonnement, polyurie et/ou diarrhée en fin de crise).

Ces symptômes surviennent 15 minutes après le repas et durent 20 à 40 minutes. Ils résultent de l'inondation brutale du grêle par les aliments hyperosmolaires.

- Syndrome de stase gastrique :
 - * Concerne la vidange gastrique des solides.
- Syndrome de l'anse afférente :
 - * S'observe après une intervention de type Billroth II,
 - * Lié à une obstruction incomplète de l'anse afférente, avec stase postprandiale des sécrétions bilio-pancréatiques,
- * Responsable de douleurs précoces et de vomissements tardifs.
- Diarrhées hydriques : s'observent dans 5 à 20 % des cas. La cause la plus fréquente est la vagotomie tronculaire ; peuvent également être en cause : la pullulation microbienne, le déficit en lactase.
- Malabsorption :
 - Surtout après gastrectomie totale.
 - Intéresse un nombre variable de nutriments (stéatorrhée fréquente).
 - Carence en vitamine B12 après gastrectomie totale, liée à l'absence de facteur intrinsèque.
- Lésions muqueuses :
 - Gastrite du moignon,
 - Œsophagite (par reflux alcalin),
 - Cancer du moignon gastrique : survient tardivement (> 15 ans).
- Retentissement pondéral lié surtout à la diminution des ingesta.
- Troubles hématologiques :
 - Anémie ferriprive assez fréquente.
 - Carences en B12, parfois en folates.
- Troubles osseux : ostéomalacie, ostéoporose.
- Hypoglycémie postprandiale tardive due à un excès d'apport en glucides d'absorption rapide.
- Ulcère anastomotique

F/ Évolution postopératoire

- La survie globale à 5 ans, après une résection chirurgicale curative, est de 35 à 40 %.
- Modalités de la surveillance :
 - Intérêt après exérèse curative,
 - Surveillance clinique tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois,
 - Avec NFS, bilan hépatique (ALAT, γ GT, PAL).
 - Échographie hépatique tous les 6 mois pendant 5 ans et radiographie de thorax annuelle pendant 5 ans.
 - Une fibroscopie haute sera pratiquée une fois par an.
- La survie après exérèse curative dépend du degré d'extension et de la dissémination de la tumeur (TNM) :
 - T1 : 80 à 90 % à 5 ans,
 - T2 : 35 % à 5 ans,
 - T3-T4 : < 10 % à 5 ans.
- L'envahissement ganglionnaire est lié à la profondeur de l'atteinte pariétale. Le pronostic est meilleur pour les stades pN0, mauvais pour les stades pN2.
- Si gastrectomie totale : vitamine B12 1 mg IM tous les 3 mois. ■

POINTS FORTS

- Le cancer de l'estomac représente 5 % de tous les cancers. Il se situe au quatrième rang des cancers.
- *Helicobacter pylori* (HP) favorise le cancer gastrique par la gastrite chronique qu'il induit. HP est retrouvé dans 84 % des cas de cancer gastrique.
- Un cancer gastrique peut se présenter comme un ulcère gastrique d'aspect bénin.
- Le cancer gastrique est le plus souvent un adénocarcinome.
- Le diagnostic repose sur la gastroscopie avec biopsies. Le diagnostic de certitude est apporté par l'analyse histologique des biopsies.
- Seul le traitement chirurgical offre une chance de guérison dans le cancer de l'estomac. Cependant, les récurrences après une exérèse complète sont fréquentes.
- Une exérèse à visée curative est tentée chaque fois que la tumeur est extirpable et en l'absence de métastase à distance (notamment hépatique).
- L'importance de l'exérèse est fonction du siège et de l'étendue de la tumeur. Une gastrectomie des 2/3 (ou 4/5) est réalisée pour les tumeurs antrales ; une gastrectomie totale est réalisée pour les tumeurs médio-gastriques.
- Les interventions palliatives ont pour but de soigner une complication et d'améliorer la qualité de vie de patients dont la survie sera courte.
- Les lymphomes gastriques du MALT sont liés à l'infection par HP ; en cas de lymphome de bas grade, l'éradication d'HP peut faire régresser le processus tumoral.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CHIRURGIE DIGESTIVE CANCEROLOGIE HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

Tumeurs de l'œsophage

I-10-152

Dr Olaf MERCIER
Interne des Hôpitaux de Paris

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs de l'œsophage

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur de l'œsophage.

- *La plus fréquente des tumeurs œsophagiennes est le cancer de l'œsophage.*
- Les tumeurs bénignes de l'œsophage représentent moins de 10 % des tumeurs œsophagiennes.
- Le maître symptôme des tumeurs de l'œsophage est la dysphagie.
- Une fibroscopie œso-gastro-duodénale doit être réalisée devant toute dysphagie.

DIAGNOSTIC D'UNE TUMEUR ŒSOPHAGIENNE

A/ Circonstances de découverte

1. Tumeurs symptomatiques

a) *Symptômes œsophagiens*

- La dysphagie est le maître symptôme des tumeurs œsophagiennes. Classiquement, elle s'aggrave progressivement en concernant d'abord les solides, puis les liquides (progression tumorale). La forme la plus évoluée est l'aphagie.
- Les autres symptômes œsophagiens, tels que le pyrosis, les régurgitations, peuvent révéler une tumeur œsophagienne. Il faut y penser si ces symptômes sont atypiques ou s'ils surviennent chez une personne de plus de 50 ans.

b) *Symptomatologie médiastinale*

- Toute tumeur œsophagienne peut se manifester par une compression ou un envahissement d'une structure anatomique médiastinale telle que :
 - * l'arbre trachéo-bronchique (dyspnée) ;
 - * le nerf récurrent (dysphonie) ;
 - * l'aorte thoracique ;
 - * le péricarde et le cœur ;
 - * la veine cave inférieure (très rare syndrome cave supérieur).

c) *Complications des tumeurs œsophagiennes*

- Une hématomèse peut compliquer une tumeur de l'œsophage, mais surtout une tumeur maligne.
- La fistule œso-trachéale est uniquement une complication des tumeurs malignes montrant leur capacité à envahir les organes adjacents.

2. Découverte fortuite (tumeurs asymptomatiques)

- Une fibroscopie œso-gastro-duodénale ou un scanner thoracique peuvent révéler fortuitement une tumeur œsophagienne.

B/ Diagnostic positif de tumeur œsophagienne

- Le principal examen permettant de faire le diagnostic positif de tumeur œsophagienne est la fibroscopie œso-gastro-duodénale avec réalisation de biopsies. En effet, cet examen permet de voir la lésion endoluminale et de réaliser des biopsies (diagnostic étiologique). Seulement, cet examen a des limites : le fibroscope peut ne pas passer la lésion, et l'exploration des tumeurs sous-muqueuses est médiocre (aspect de compression extrinsèque).
- L'échoendoscopie œsophagienne permet de faire le diagnostic des tumeurs œsophagiennes intra-pariétales. Elle permet aussi d'évaluer l'extension locale de ces tumeurs. Les tumeurs infranchissables posent le même problème qu'en fibroscopie.
- Le scanner thoracique avec injection de produit de contraste (fenêtre médiastinale) permet de diagnostiquer des tumeurs de l'œsophage, qu'elles soient sous-muqueuses ou non. Cet examen visualise des tumeurs d'au moins un centimètre de diamètre.
- Le transit œso-gastro-duodéal n'a pas d'intérêt particulier par rapport aux examens sus-cités.

C/ Diagnostic étiologique

- Le diagnostic étiologique peut être présumé sur les caractères morphologiques de la tumeur.
- Seule l'analyse anatomopathologique de la tumeur permet de faire le diagnostic étiologique (biopsies pour les tumeurs muqueuses, ou pièce d'exérèse chirurgicale).
- L'indication d'une exérèse chirurgicale concerne les cancers ou les tumeurs bénignes symptomatiques.

D/ Tumeurs bénignes

- Elles représentent moins de 10 % des tumeurs œsophagiennes.
- La plus fréquente des tumeurs bénignes est le léiomyome.

1. Léiomyome

- Il s'agit d'une tumeur bénigne développée aux dépens des cellules musculaires lisses de la paroi digestive.
- Celui de moins de 5 cm de diamètre est rarement symptomatique.
- Il est le plus souvent localisé au niveau du tiers inférieur de l'œsophage.
- Dans la majorité des cas, il s'agit d'une tumeur bien limitée, intrapariétale et extramuqueuse. Son traitement chirurgical est l'énucléation. Dans de rares cas, l'exérèse chirurgicale segmentaire œsophagienne s'impose.

2. Autres tumeurs bénignes

- Le kyste œsophagien est aussi une tumeur bénigne extramuqueuse que l'on peut traiter par énucléation. Son principal symptôme est la compression des organes de voisinage. Il touche volontiers les enfants.
- Les autres tumeurs bénignes possibles sont beaucoup plus rares :
 - polypes muqueux ;
 - chondrome ;
 - fibrolipome ;
 - lipome.
- L'exérèse endoscopique de petites lésions pédiculées est possible en fibroscopie.

E/ Tumeurs malignes

- La majorité des tumeurs œsophagiennes est représentée par le cancer de l'œsophage (voir infra).
- Les autres tumeurs malignes sont très rares :
 - sarcome ;
 - léiomyosarcome (à différencier du léiomyome par sa tendance à l'envahissement local-régional et par les lésions muqueuses à type d'ulcérations qu'il induit) ;
 - mélanome ;
 - Carcinome à petites cellules...

CANCER DE L'ŒSOPHAGE

A/ Épidémiologie

1. Incidence

- Le cancer de l'œsophage représente 10 à 15 % des cancers digestifs. Sa fréquence est en augmentation.
- Ce cancer est très inégalement réparti dans le monde. Une vaste région, de la Chine à la mer Caspienne, a une très forte incidence (130 cas pour 100 000 habitants). En France, la Normandie et la Bretagne ont une incidence élevée (30 à 40 cas pour 100 000 habitants). Dans le reste du monde, l'incidence est plus faible (4 à 10 cas pour 100 000 habitants). Dans l'ensemble, les populations d'origine rurale semblent plus touchées que les populations citadines. Les habitudes alimentaires et l'hygiène de vie semblent jouer un rôle dans cette répartition.
- Sa fréquence augmente avec l'âge ; il survient surtout après 45 ans.

2. Sex-ratio

- Il existe une nette prédominance masculine.

B/ Anatomopathologie

1. Histologie

- Les cancers épidermoïdes représentent plus de 90 % des cancers œsophagiens. Ils siègent dans la majorité des cas au niveau des tiers moyen et inférieur de l'œsophage.
- Les adénocarcinomes représentent 5 à 10 % de l'ensemble des cancers. Ils se développent pour moitié sur endobrachyœsophage. Leur fréquence est en nette augmentation dans les pays industrialisés. Leur localisation préférentielle est le tiers inférieur de l'œsophage.

2. Extension tumorale

a) Extension locale

- L'extension tumorale locale se fait non seulement en profondeur dans la paroi œsophagienne, qui ne comporte pas de séreuse à l'étage thoracique, mais aussi en hauteur par la formation de résurgences sous-muqueuses à distance de la tumeur primitive.
- Cette possible extension en hauteur impose une exérèse chirurgicale large (au moins à 8 cm de la tumeur) en cas de traitement carcinologique.

b) Extension régionale

- L'envahissement ganglionnaire concerne les ganglions juxta-œsophagiens, les ganglions

inter-trachéobronchiques, les ganglions cœliaques et les ganglions sus-claviculaires.

- La tumeur peut aussi s'étendre aux organes de voisinage :
 - * aorte (un contact avec la tumeur correspondant à plus du tiers de la circonférence aortique ou la perte du liseré hypodense entre l'aorte et la tumeur sont des signes scannographiques en faveur de l'envahissement) ;
 - * arbre trachéo-bronchique ;
 - * péricarde ;
 - * plèvre, poumons.

c) *Extension générale*

- Le cancer de l'œsophage peut donner des métastases hépatiques, pulmonaires, osseuses et parfois péritonéales (carcinose).

C/ Étiologie

1. Cancer épidermoïde

a) *Alcool et tabac*

- L'alcool et le tabac sont des facteurs étiologiques majeurs du cancer de l'œsophage en France.
- Une consommation de 200 g d'alcool par jour multiplie le risque de survenue d'un cancer de l'œsophage par quatre, une consommation de vingt-cinq cigarettes par jour le multiplie par six. Les effets de ces deux facteurs sont synergiques.
- L'intoxication alcoolo-tabagique est responsable de 90 % des cancers épidermoïdes de l'œsophage en France. Cette double intoxication retentit sur l'état des malades (cirrhose, insuffisance respiratoire) et favorise la survenue d'autres cancers, ORL notamment.

b) *Autres facteurs*

- De nombreux autres facteurs, dont le rôle reste diversement démontré, sont impliqués dans la survenue d'un cancer de l'œsophage :
 - * facteurs alimentaires :
 - boissons chaudes,
 - carence en vitamines A, E, C,
 - carence en protéines animales,
 - régimes pauvres en fruits et légumes,
 - consommation d'opium,
 - taux excessif de nitrates dans l'alimentation ;
 - * rôle des papillomavirus (HPV).

c) *Situations cliniques favorisantes*

- L'incidence du cancer de l'œsophage est augmentée par la présence de ces pathologies :
 - * cancer de la sphère ORL :
 - un cancer ORL synchrone ou métachrone est présent dans 10 à 15 % des cas ;
 - * achalasie (méga-œsophage idiopathique) :
 - le cancer de l'œsophage survient après vingt ans d'évolution de la maladie,
 - le diagnostic est difficile chez un malade dysphagique depuis de nombreuses années,
 - cependant, le risque de cancer dans l'achalasie est trop faible pour justifier une surveillance systématique ;
 - * lésions caustiques œsophagiennes :
 - certaines de ces lésions peuvent dégénérer après vingt à trente ans d'évolution, surtout si elles ont fait l'objet de dilatations répétées ;
 - * diverticules œsophagiens : le cancer se développe au niveau du collet du diverticule (très rare) ;

- * dysplasie sidéropénique (syndrome de Plummer-Vinson ou de Kelly-Paterson) :
 - syndrome fréquent chez les femmes scandinaves (Finlande ++), associé dans 10 % des cas à un cancer de l'œsophage.

2. Adénocarcinome

a) Adénocarcinome sur endobrachyœsophage (EBO)

- Définition :

- * l'EBO, ou œsophage de Barrett, est une métaplasie glandulaire gastrique et/ou intestinal circulaire du tiers inférieur de l'œsophage d'au moins 2 cm de hauteur ;
- * l'EBO est un processus de cicatrisation de l'œsophagite peptique survenant dans 10 % des cas environ.

- Dégénérescence :

- * le risque de dégénérescence d'un EBO est élevé : estimé à 10 % ;
- * la dégénérescence est précédée par l'apparition d'un état de dysplasie sévère. Il existe une filiation endobrachyœsophage/dysplasie sévère/cancer in situ/cancer invasif ;
- * la chirurgie du reflux limite l'extension de l'endobrachyœsophage mais ne le fait pas disparaître ;
- * le risque de dégénérescence de ces hétérotopies persiste même après traitement chirurgical du reflux.

b) Adénocarcinome primitif

- Plus rare, il survient sur des hétérotopies de muqueuse gastrique présentes sur toute la hauteur de l'œsophage chez 10 % de la population.
- Le risque de dégénérescence est plus faible que dans l'endobrachyœsophage.

D/ Diagnostic

1. Diagnostic de la forme typique

- On décrit un carcinome épidermoïde du tiers moyen de l'œsophage.

a) Signes fonctionnels

- Dysphagie :

- * c'est le signe révélateur le plus fréquent. Malheureusement, elle est tardive et témoigne d'une tumeur déjà évoluée. Elle s'aggrave progressivement, concerne d'abord les solides, puis les liquides, évoluant vers l'aphagie en l'absence d'une consultation qui est souvent tardive.

- Autres symptômes :

- * éructations, hypersialorrhée, régurgitations ;
- * douleurs thoraciques postérieures ;
- * hématurie ;
- * asthénie, anorexie, amaigrissement (à chiffrer).

- Le cancer de l'œsophage peut être également découvert fortuitement lors d'une fibroscopie ou par l'intermédiaire d'une métastase.

b) Examen clinique

- Il est normal en dehors d'une éventuelle extension tumorale (ganglion de Troisier, foie nodulaire, dysphonie).

c) Examens complémentaires

- Fibroscopie œsophagienne :

- * elle évoque le diagnostic en visualisant une sténose irrégulière, une paroi infiltrée, une tumeur ulcérobourgeonnante, une ulcération ;

- * la fibroscopie permet les biopsies qui, seules, font le diagnostic ;
- * Le siège de la lésion est situé par rapport aux arcades dentaires. Si la lésion est franchissable, la fibroscopie étudie le reste de l'œsophage, l'estomac et le duodénum ;
- * on recherchera toujours d'autres localisations tumorales (cancers multiples), éventuellement en s'aidant d'une coloration (bleu de toluidine).
- Échoendoscopie :
 - * il s'agit d'un dispositif d'échographie situé à l'extrémité d'un fibroscope. L'échographie permet d'analyser les structures anatomiques entourant l'endoscope ;
 - * en cas de cancer de l'œsophage débutant, l'échoendoscopie permet de préciser l'extension en profondeur de la lésion et de guider d'éventuelles biopsies ;
 - * l'échoendoscopie participe également au bilan d'extension en étudiant d'éventuelles atteintes d'organes de voisinage (aorte, arbre trachéo-bronchique), la présence de résurgences sous-muqueuses à distance et la présence d'adénopathies locorégionales.
- Tomodensitométrie thoracique et abdominale :
 - * le scanner est indispensable au bilan d'extension locorégionale (extirpabilité de la tumeur) et métastatique ;
 - * c'est également un élément important du bilan préopératoire.
- Transit œso-gastro-duodénal (TOGD) :
 - * il a perdu de son intérêt diagnostique depuis la fibroscopie, mais il participe au bilan carcinologique.
 - * il précise :
 - le siège du cancer par rapport à la crosse de l'aorte et la bifurcation trachéale,
 - la hauteur tumorale,
 - la présence d'une déviation de l'axe œsophagien (signe d'une tumeur évoluée localement) ;
 - * on ne peut juger en rien de l'extension néoplasique transversale ;
 - * il ne doit pas être pratiqué en cas de suspicion de fistule œso-trachéale ;
 - * la tumeur se caractérise par :
 - une sténose irrégulière excentrée avec raccordement à angle aigu et perte du liseré muqueux,
 - ou une lacune irrégulière,
 - ou une simple image d'ulcération,
 - ces images doivent être constantes sur toutes les incidences.

d) Bilan

- Bilan d'extension :
 - * cliniquement, on recherche des signes d'extension générale :
 - un ganglion de Troisier,
 - une ascite,
 - une hépatomégalie métastatique,
 - un nodule carcinomateux au toucher rectal ;
 - * évaluation de l'extension locale :
 - TOGD et fibroscopie définissent le siège et l'extension en hauteur de la tumeur et recherchent d'autres localisations œsophagiennes ;
 - * recherche d'un envahissement régional :
 - envahissement trachéobronchique par une radiographie pulmonaire (atélectasie), l'échoendoscopie, le scanner thoracique et une fibroscopie bronchique avec biopsies de lésions suspectes,
 - envahissement du nerf récurrent gauche (qui peut se manifester par une dysphonie) par un examen ORL,
 - envahissement péricardique par une radiographie pulmonaire (épanchement péricardique), l'échoendoscopie et le scanner thoracique,
 - envahissement postérieur aortique et pariétal, apprécié par le scanner et l'échoendoscopie ;

- * Recherche d'un envahissement à distance :
 - étude de l'extension lymphatique par le scanner et l'échographie abdominale,
 - recherche des métastases viscérales par radiographie de thorax, échographie hépatique, scanner thoraco-abdominal et scintigraphie osseuse (seulement en cas de douleurs osseuses).
- Bilan d'association :
 - * panendoscopie ORL complète systématique (recherche d'une deuxième localisation).
- Bilan du terrain :
 - * âge et antécédents ;
 - * étude de la fonction respiratoire (le patient est volontiers tabagique, et une thoracotomie est envisagée) : gaz du sang, radiographie du thorax, épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) ;
 - * étude de la fonction hépatique chez un patient souvent cirrhotique (bilan hépatique, TP) et de la fonction cardiaque (ECG, échographie cardiaque avec évaluation de la FEVG) ;
 - * bilan nutritionnel chez un patient anorexique mais surtout dysphagique : poids, protidémie, albuminémie, transferrinémie, NFS, calcémie, constantes nutritionnelles (péri-mètre brachial, mesure du pli cutané).
- Bilan préopératoire biologique standard.

2. Formes cliniques

a) Formes topographiques

- Le tiers supérieur s'étend de la bouche œsophagienne à la crosse de l'aorte, le tiers moyen de la crosse à la bifurcation trachéale, le tiers inférieur de la bifurcation trachéale au cardia.
- Cette division en trois secteurs a un intérêt pour :
 - * l'envahissement des organes de voisinage ;
 - * la tactique opératoire.
- Cancer du tiers supérieur de l'œsophage :
 - * la dysphagie est haute, avec un risque accru de fausses routes et de complications pulmonaires (pneumopathies).
- Cancer du tiers inférieur de l'œsophage :
 - * il s'agit le plus fréquemment de la dégénérescence d'un endobrachyœsophage ;
 - * dans ce cas, c'est un adénocarcinome ;
 - * un endobrachyœsophage est une métaplasie de la partie distal de l'œsophage après une œsophagite sévère en muqueuse de type glandulaire gastrique. Cela explique qu'il dégénère sous la forme d'un adénocarcinome ;
 - * le diagnostic est parfois évoqué devant une symptomatologie classique. Il doit être dépisté par des biopsies systématiques de tout endobrachyœsophage ;
 - * le diagnostic différentiel avec un cancer du cardia envahissant le bas œsophage est parfois difficile à établir.

b) Formes anatomopathologiques

- Macroscopiques :
 - * il s'agit le plus souvent d'une forme infiltrante. Les tumeurs ulcérovégétantes ou bourgeonnantes sont plus rares.
- Microscopiques :
 - * carcinome épidermoïde (90 %) plus ou moins différencié ;
 - * adénocarcinome (5 à 10 %) : sur endobrachyœsophage, donc du tiers inférieur de l'œsophage ; exceptionnellement plus haut sur métaplasie de muqueuse gastrique.

c) Formes compliquées

- Hémorragies :
 - * le saignement est plus volontiers occulte avec anémie hyposidérémique. Hématémèse et melæna sont possibles ;

- * une hémorragie digestive foudroyante témoigne d'une fistule aorto-œsophagienne.
- Fistule œso-trachéale :
 - * elle se manifeste par une toux ou une dyspnée aiguë à chaque ingestion alimentaire. Les infections pulmonaires sont fréquentes. Le diagnostic revient au transit aux hydrosolubles (baryte contre-indiquée en cas de suspicion de fistule) et aux fibroscopies œsophagienne et bronchique.

E/ Évolution et pronostic

1. Évolution

a) Cancer superficiel de l'œsophage

- Il s'agit d'un cancer intramuqueux, c'est-à-dire que l'on peut diagnostiquer précocement. En France, ces formes sont rares :
 - * la fibroscopie œso-gastro-duodénale ne rentrant pas dans les examens courants de dépistage comme au Japon ;
 - * la surveillance des sujets à haut risque étant souvent négligée.
- La fibroscopie recherche une ulcération ou une simple zone de muqueuse anormale.
- Les colorants (bleu de toluidine, lugol) prennent ici toute leur importance. Ils guident les biopsies, qui doivent être multiples et pratiquées à chaque anomalie.
- Le TOGD est le plus souvent normal ou visualise une ulcération ou une rigidité localisée.
- L'échoendoscopie précise l'atteinte en profondeur.

b) Extension néoplasique transversale et longitudinale

- Le cancer superficiel évolue en infiltrant les différentes couches pariétales, puis en envahissant l'atmosphère cellulolymphatique périœsophagienne et les organes de voisinage.
- L'extension en hauteur peut être sous-muqueuse et ne pas être visible à l'endoscopie (résurgence sous-muqueuse).

2. Pronostic

- Le pronostic du cancer de l'œsophage, tous stades confondus, est très mauvais : 15 % à un an, 2 % à cinq ans.
- Lorsque la tumeur a pu être réséquée avec un traitement carcinologique satisfaisant, un patient sur cinq survit à cinq ans.
- La survie est de 70 % à cinq ans lors de cancers superficiels opérés. C'est redire l'intérêt de la surveillance des états précancéreux et des sujets à risque (antécédent de cancer ORL).

F/ Traitement (hors programme)

1. Traitement curatif

a) Indications

- Pas de métastase viscérale ou ganglionnaire.
- Tumeur extirpable (le bilan n'a pas mis en évidence d'argument pour une inextirpabilité, en particulier un envahissement trachéobronchique).
- Âge physiologique et état général acceptables.
- Pas d'insuffisance respiratoire, sauf si l'intervention peut être faite sans danger sans thoracotomie.
- Pas de cirrhose.
- Le cancer ORL ne contre-indique pas l'exérèse œsophagienne.

b) Chirurgie carcinologique curative

- Œsophagectomie subtotale :

- * œsophagectomie avec conservation des deux ou trois premiers centimètres pour pouvoir faire l'anastomose supérieure, avec exérèse de l'atmosphère cellulolympatique péri-œsophagienne (médiastinectomie postérieure) et curage coronaire stomachique.
 - Rétablissement de la continuité digestive : œsophagoplastie :
 - * habituellement, elle se fait par la confection d'un tube gastrique que l'on anastomose au niveau du cou à l'œsophage. L'exérèse de l'œsophage emmenant les nerfs vagues, il faut faire une pyloroplastie ;
 - * le rétablissement est également possible par une coloplastie ou une anse jéjunale en Y.
 - Voies d'abord :
 - * l'intervention peut être menée par :
 - laparotomie et thoracotomie droite : l'anastomose est alors faite au sommet du thorax (intervention de Lewis-Santy),
 - thoracotomie droite, laparotomie et cervicotomie (intervention d'Akiyama) : l'anastomose est cervicale,
 - laparotomie et cervicotomie (œsophagectomie sans thoracotomie, *blunt dissection*) : l'anastomose est cervicale.
- Cette intervention a l'inconvénient de ne pas assurer une médiastinectomie aussi large que possible. Ses meilleures indications sont les cancers de l'œsophage inférieur ;
- Cas particuliers :
 - * les cancers de l'œsophage cervical, qui atteignent la bouche œsophagienne, et les cancers de l'œsophage associés à un cancer ORL peuvent justifier d'une pharyngolaryngectomie avec œsophagectomie totale. La plastie est anastomosée au pharynx.

c) Préparation

- Cette intervention nécessite une renutrition préopératoire en cas de dénutrition importante et une kinésithérapie respiratoire.
- La mortalité opératoire est de 5 à 10 % selon les équipes.
- Les complications postopératoires les plus fréquentes sont la fistule anastomotique et les complications pleuro-pulmonaires.

d) Traitement adjuvant

- L'association radiochimiothérapie semble augmenter la résécabilité, voire la survie des cancers de l'œsophage (en pré- ou postopératoire, voire les deux).
- Le bénéfice de la radiochimiothérapie, ainsi que sa place dans le traitement sont en cours d'évaluation. Elle ne se conçoit qu'en centre spécialisé dans le cadre de protocoles.
- La chimiothérapie ou la radiothérapie, utilisées seules, n'ont pas d'indication dans le traitement curatif du cancer de l'œsophage.

2. Traitements palliatifs

a) Endoscopiques

- Prothèse de Célestin :
 - * indiquée en cas de cancer sténosant inopérable et de fistule œsotrachéale ;
 - * elle peut se compliquer d'obstruction par des débris alimentaires, de déplacement secondaire, de perforation œsophagienne ou d'hémorragie. Elle entraîne un reflux gastro-œsophagien.
- Prothèse expansive :
 - * une fois mise en place au niveau de la sténose tumorale, la prothèse va se détendre et repousser les parois de l'œsophage.
- Électrocoagulation :
 - * après dilatation de la sténose tumorale, une sonde d'électrocoagulation est passée, et la partie intraluminaire de la tumeur est détruite par électrocoagulation.
- Laser : Nd Yag ou Argon :

* après dilatation, la partie intraluminaire de la tumeur est vaporisée par l'énergie du laser.

b) Chirurgie palliative

- Elle offre un excellent confort de vie au prix d'une morbi-mortalité élevée.
- Il s'agit de l'œsophagoplastie rétrosternale laissant la tumeur en place.

c) Radiochimiothérapie

- Elle présente de bons résultats. ■

POINTS FORTS

- Le cancer de l'œsophage représente plus de 80 % de l'ensemble des tumeurs de l'œsophage.
- Le diagnostic repose sur la fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsies, qui doit être systématique devant toute dysphagie.
- Le cancer de l'œsophage représente 5 à 10 % des cancers digestifs.
- Il est plus fréquent en France chez l'homme (sex-ratio : F/H :1/20).
- L'intoxication alcoolotabagique est le facteur favorisant le plus important.
- Dans 15 % des cas, il est associé à un cancer ORL.
- Son pronostic est effroyable = moins de 5 % de survie à 5 ans tous stades confondus.

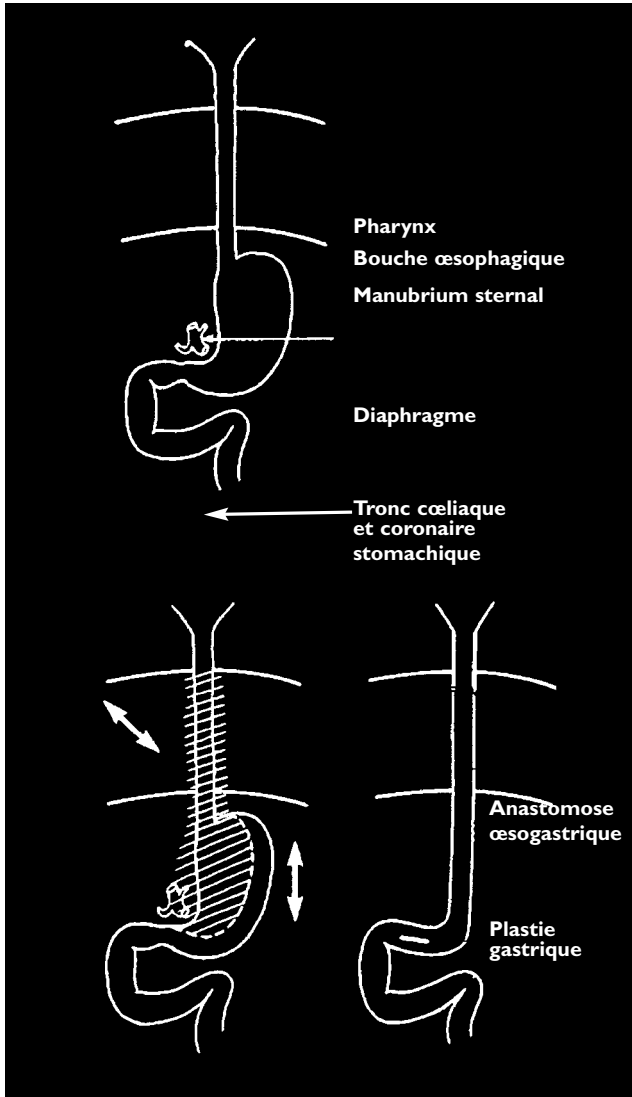


Figure 1. Intervention de Lewis-Santý :
Deux voies d'abord : thoracique, abdominale.

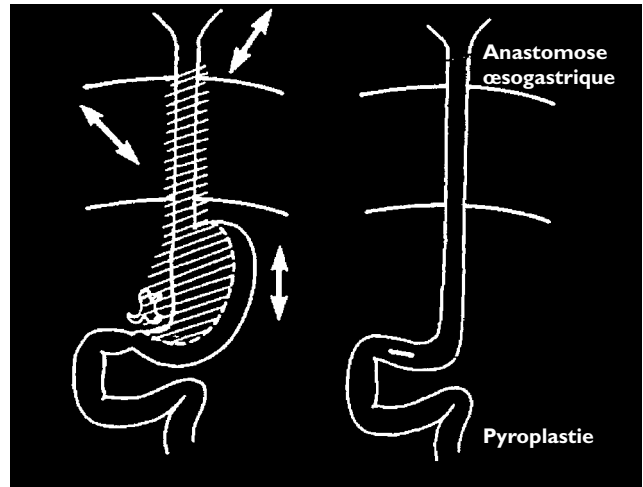


Figure 2. Intervention d'Akiyama :
Trois voies d'abord.

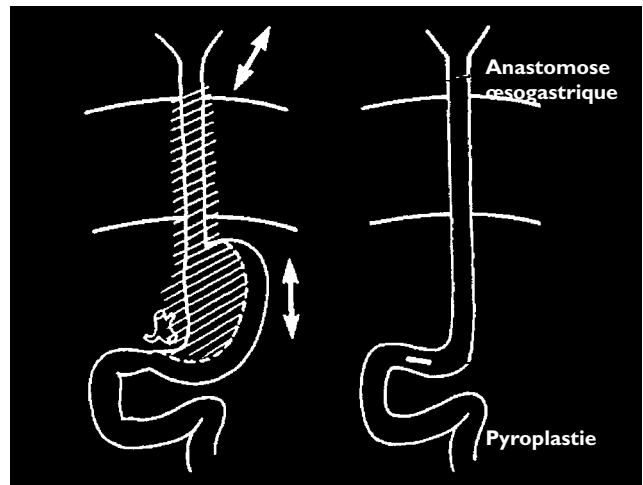


Figure 3. Intervention à thorax fermé :
Deux voies d'abord : abdominale, cervicale.





Transit œso-gastro-duodénal montrant un cancer de l'œsophage.



Cancer de l'œsophage sur le scanner thoracique, avec injection IV de produit de contraste.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CANCÉROLOGIE

GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Tumeurs de l'ovaire

I-10-153

Dr Jacky NIZARD
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferecehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs de l'ovaire

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur de l'ovaire.

- Les tumeurs ovariennes sont le plus souvent des tumeurs du revêtement épithélial regroupant plusieurs entités dont les kystes fonctionnels, les kystes organiques, les autres tumeurs bénignes et les cancers.
- Le cancer de l'ovaire peut survenir à tous les âges, mais sa fréquence augmente avec l'âge. Le diagnostic est le plus souvent porté chez une femme ménopausée.

TUMEURS BÉNIGNES

A/ Kystes fonctionnels

- Ils sont très fréquents chez les femmes en période d'activité génitale

1. Anatomopathologie

- Les kystes folliculaires sont la conséquence d'un développement anormal d'un follicule. Ils peuvent être nombreux dans le cadre d'une hyperstimulation ovarienne.
- Les kystes du corps jaune (ou lutéiniques) sont la persistance et la formation kystique du corps jaune en dehors de la grossesse.
- Ils disparaissent normalement après les règles suivantes ou sous traitement inhibiteur de l'ovulation.

2. Examen clinique

- Le plus souvent latents, donc inconnus de la patiente.
- Dans d'autres cas, découverts au décours de douleurs pelviennes, de retard de règles ou de métrorragies.
- Le toucher vaginal retrouve une masse latéro-utérine et un utérus de taille normal.
- Les kystes fonctionnels peuvent devenir très douloureux en cas de fissuration, rupture ou torsion.
- Les kystes du corps jaune peuvent devenir très douloureux en cas de saignement intrakystique, de fissuration ou de torsion. Ils peuvent être responsables d'hémopéritoine s'ils se rompent.

3. Traitement

- Ils doivent disparaître spontanément ou après un traitement bloquant l'ovulation (estro-progestatifs) pendant trois mois.
- Contrôle échographique à trois mois.
- Les hémopéritoïnes et les torsions doivent être traités chirurgicalement, le plus souvent en urgence au cours d'une coelioscopie.
- Un doute diagnostique doit entraîner des examens plus invasifs, comme la coelioscopie.

B/ Kystes organiques bénins

- Ils dérivent de l'épithélium coelomique qui recouvre la glande.

1. Anatomopathologie

a) *Cystadénomes séreux ou kystes séreux*

- Ils contiennent un liquide clair, sans végétation.

b) *Cystadénomes mucineux ou kystes mucineux*

- Ils contiennent un liquide visqueux, sans végétation.
- Leur rupture expose à la maladie gélatineuse du péritoine.

c) *Tératomes bénins matures ou kystes dermoïdes*

- Ils ne sont pas d'origine épithéliale.
- Ils contiennent des poils, du sébum, des dents et autres calcifications, ainsi que d'autres fragments de tissus matures.
- Ils peuvent être bilatéraux.
- Ils dégénèrent très rarement.

d) *Les endométriomes ovariens*

- Conséquence d'une greffe de tissu endométrial au niveau de l'ovaire.
- Ils sont responsables de douleurs cycliques et de kystes à contenu hématique.

2. Épidémiologie

- Ce sont des tumeurs fréquentes.
- Elles peuvent survenir à tous les âges, même si le kyste dermoïde survient plus volontiers chez la patiente jeune et que l'ensemble des kystes bénins organiques est rare après la ménopause.

3. Circonstance de découverte

- Ces kystes sont le plus souvent latents.
- On en fait le diagnostic :

a) *Soit au cours d'une complication*

- Torsion d'annexe, rupture simple ou rupture hémorragique, compression des organes de voisinage lorsque le kyste devient très volumineux.

b) *Soit au cours d'un examen d'imagerie (échographie, scanner)*

- Pour une autre indication...

c) *Soit lors d'un examen clinique de routine*

- Ou orienté par des douleurs, une pesanteur pelvienne, des métrorragies...

4. Examen clinique d'un kyste de l'ovaire non compliqué

- L'interrogatoire s'enquiert de la date des dernières règles.
- Un dosage plasmatique de b-hCG est pratiqué au moindre doute.
- Après avoir examiné l'abdomen, vérifié l'état du col et du vagin et pratiqué un frottis si nécessaire.
- Le toucher vaginal est pratiqué vessie et rectum vides. Il peut retrouver une masse latéro-utérine distincte de l'utérus, indépendante de lui lors de sa mobilisation et vice versa. La masse est séparée de l'utérus par un sillon.
- On vérifie la sensibilité, la consistance, son caractère uni- ou bilatéral et on précise le volume de la masse et de l'utérus.
- Les kystes endométriosiques donnent des masses souvent fixées et douloureuses.

5. L'échographie

- C'est l'examen complémentaire capital.
- Elle doit être pratiquée par voie sus-pubienne et endovaginale.
- Elle apprécie la taille, le nombre de kystes, le caractère uni- ou bilatéral, l'échogénicité, l'homogénéité ou l'hétérogénéité de la masse, la présence de cloisons dans le kyste, de végétations endo- ou exokystiques ou d'un épanchement.
- Normale, elle n'élimine pas la malignité.

6. Les autres examens

- L'abdomen sans préparation n'a d'intérêt que pour confirmer une éventuelle suspicion de kyste dermoïde en révélant d'éventuelles calcifications.
- L'hystérogographie n'est indiquée que pour faire le bilan de métrorragies, après avoir éliminé une grossesse ou une infection évolutive.
- L'IRM, le scanner et le Doppler pulsé à codage couleur ont des indications plus précises ou en cours d'évaluation.

7. Traitement

- Tout kyste organique doit être opéré.
- Certaines complications sont des urgences chirurgicales : torsion d'annexe, certains kystes hémorragiques rompus...
- En dehors d'argument de malignité et si le kyste est de taille raisonnable, la kystectomie se fait par coelioscopie. Elle peut également être transpariétale (on sort le kyste par une petite incision abdominale).
- La laparotomie est indiquée lorsqu'il y a suspicion de malignité ou quand la taille de la tumeur n'en laisse pas le choix.
- Le kyste est envoyé en histologie, tout liquide prélevé (y compris le liquide de ponction du kyste) est envoyé en cytologie.

8. Diagnostic différentiel

- Fibrome utérin, le plus souvent sous-séreux pédiculé (QS).
- Grossesse : toujours à évoquer.
- Lésions tubaires comme des hydrosalpinx, par exemple.
- Masse abdominale extrapelvienne.

9. Kyste de l'ovaire et grossesse

- Au début de la grossesse, il s'agit le plus souvent d'un kyste lutéinique, à respecter.
- Tous les autres doivent être opérés.
- Ils peuvent gêner l'accouchement s'ils sont prævia ou se tordre dans le post-partum.

TUMEURS MALIGNES

- Sont ici considérées les tumeurs malignes et les tumeurs à malignité limitée ou *borderline*.
- Il s'agit du 5e cancer chez la femme.
- L'incidence du cancer de l'ovaire est de 10/100 000.

1. Anatomopathologie

a) Tumeurs borderline

- Il s'agit d'une tumeur maligne possédant de façon partielle les caractères histologiques habituels de malignité.
- Elles représentent 10 à 15 % des cancers de l'ovaire.
- Leur pronostic est nettement meilleur que celui des formes habituelles.

b) Tumeurs épithéliales malignes

- Elles sont en règle kystiques.
- Le cystadénocarcinome séreux ou séropapillaire, le plus fréquent.
- Le cystadénocarcinome mucineux, responsable d'une ascite gélatineuse.
- Le carcinome endométrioïde caractérisé par une prolifération de type endométriale parfois développée aux dépens de foyers d'endométriose ovarienne.
- Les tumeurs indifférenciées.

2. Épidémiologie

- Il représente la deuxième cause de mortalité par cancer génital féminin après le cancer du sein, beaucoup plus fréquent.
- 80 % des cancers de l'ovaire sont d'origine épithéliale (cystadénocarcinomes).
- Certains facteurs de risque sont connus (pauciparité, ménopause tardive, antécédents familiaux avec mutation BRCA1 et BRCA2, dysgénésie gonadique), mais ils ne permettent pas de définir une population assez étroite pour bénéficier d'un dépistage intensif.
- Le pronostic du cancer de l'ovaire est sombre, en partie car le diagnostic est fait tardivement. Le cancer peut rester latent très longtemps.
- Âge : peut survenir à tout âge, mais comme le diagnostic se fait tardivement, les femmes traitées pour un cancer de l'ovaire ont en moyenne 70 ans.

3. Circonstances de découverte

- L'évolution est le plus souvent latente, pendant plusieurs mois ou années.
- Les premiers signes sont bâtarde : douleurs abdominales, ballonnement, troubles digestifs divers.
- Ailleurs, c'est l'altération de l'état général ou l'ascite isolée.
- Rarement, le diagnostic est porté précocement devant un kyste de l'ovaire d'allure bénigne ou une découverte échographique fortuite.

4. Examen clinique

- Abdomino-thoracique : recherche une ascite, une atteinte pariétale (blindage) ou simplement une masse abdominale palpable.
- Examen au spéculum : frottis cervico-vaginaux, éventuelle ponction du cul-de-sac de Douglas pour une étude cytologique.
- Toucher vaginal : trouve une masse latéro-utérine, souvent bilatérale et fixée. Il peut trouver un blindage pelvien complet.
- Au début et pendant longtemps, l'examen clinique peut être soit normal, soit évocateur d'une tumeur bénigne.
- Le reste de l'examen général avec la recherche d'adénopathies sus-claviculaires.

5. Examens complémentaires

a) Échographie

- Par voie endovaginale et abdominale.
- Les aspects évocateurs sont : image latéro-utérine uni- ou bilatérale, volumineuse (5 cm), hétérogène avec des zones transsonores associées à des zones hyperéchogènes, présence de cloisons, de végétations exo- et endokystiques, forte vascularisation de la masse avec index de résistance bas à l'étude Doppler.
- Elle recherche la présence d'un épanchement péritonéal et de métastases hépatiques.

b) Scanner

- Analyse l'extension au pelvis, à l'abdomen (dont le foie) et recherche des atteintes ganglionnaires.

c) Marqueurs

- Certains marqueurs sont associés au cancer de l'ovaire.
- CA 125. :
 - * il n'est pas spécifique, car il s'élève dans les autres atteintes ovariennes, les atteintes péritonéales, les pleurésies... ;
 - * élevé, son taux est souvent en rapport avec la masse tumorale ;
 - * à l'inverse, il peut être normal avec de vrais cancers épithéliaux de l'ovaire, surtout devant des cancers débutants.
- ACE, intéressant pour les formes mucineuses.
- CA 19.9 aspécifique.

d) Le reste du bilan d'extension

- Radiographie de thorax.
- Échographie hépatique et bilan biologique hépatique.
- Recherche d'une tumeur digestive en cas de signe d'appel, car elles peuvent métastaser aux ovaires (syndrome de Krükenberg).
- Urographie intraveineuse en cas d'atteinte urologique.
- Scanner.
- Ce bilan précède la laparotomie exploratrice.

6. Exploration chirurgicale

- Elle est indispensable et fait partie de la démarche diagnostique et du bilan d'extension.
- Elle a un rôle capital, car elle fait le diagnostic histologique, elle classe la tumeur, évalue le pronostic et fait partie du traitement.
- L'exploration chirurgicale a été longtemps limitée à la laparotomie. Avec l'évolution des schémas thérapeutiques (voir plus loin), cette exploration est faite par coelioscopie dans certains centres.
- La chirurgie comprend : une exploration abdominale complète, une cytologie péritonéale, une annexectomie bilatérale, une hystérectomie totale, une omentectomie, des biopsies péritonéales multiples, une évaluation des aires ganglionnaires rétropéritonéales (par palpation ou mieux par curages pelvien et lombo-aortique).

7. Diagnostic différentiel

- Autres cancers de l'ovaire :
 - sexuels :
 - * tumeur de la granulosa.
 - * thécome (sécrétant des estrogènes).
 - * arrhénoblastome (responsable d'une virilisation).

- germinaux :
 - * séminome.
- Autre tumeur métastasée à l'ovaire : seins et appareil digestif.
- Syndrome de Demons-Meigs : fibrome de l'ovaire associé à une ascite et un hydrothorax.

8. Évolution et pronostic

- L'extension se fait à l'ovaire controlatéral, à l'utérus, aux trompes, et au péritoine :
 - viscéral du tube digestif ;
 - pariétal ;
 - des coupes diaphragmatiques ;
 - de l'épiploon.
- L'extension ganglionnaire atteint les chaînes lombo-aortiques, puis les métastases sont viscérales.
- Le pronostic est sombre.
- La plupart des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués au stade III.
- La survie moyenne est de 40 % à 5 ans tous stades confondus (stade I : 75 % de survie à 5 ans, stade II : 54 % de survie à 5 ans, stade III : 23 % de survie à 5 ans, stade IV : 8 % de survie à 5 ans).
- Elle dépend :
 - du stade FIGO ;
 - de l'âge : l'âge avancé est souvent corrélé à un grade histologique lui aussi élevé ;
 - de la forme histologique : les formes endométrioides semblent de meilleur pronostic. Les formes à malignité limitée sont d'excellent pronostic ;
 - du grade histopronostique ;
 - du volume tumoral initial et résiduel après la laparotomie première.
 - de la réponse au traitement.

9. Traitement

a) Moyens

- Laparotomie première :
 - * par médiane pour un abord large ;
 - * exploration complète de l'ensemble de la cavité péritonéale faisant l'inventaire des lésions ;
 - * palpation du foie ;
 - * résection de la tumeur :
 - enlève le maximum de tumeur avec une hystérectomie totale et une annexectomie bilatérale,
 - enlève le maximum de péritoine atteint, biopsies les gouttières pariétocoliques, les coupes diaphragmatiques ainsi qu'une omentectomie (résection de l'épiploon),
 - palpations des aires ganglionnaires ou curages pelvien et lombo-aortique,
 - permet la classification.
- Coelioscopie d'évaluation : elle n'est jamais une finalité thérapeutique. Elle évalue et fait le bilan initial, autorisant ou non la laparotomie avec un geste chirurgical complet. En cas de traitement par laparotomie non envisageable, la patiente pourra être orientée vers une chimiothérapie première.
- Laparotomie à distance, ou second look :
 - * son principe est abandonné. Elle faisait le bilan à la suite de la chimiothérapie. Elle a été remplacée par le scanner. Il arrive que l'on refasse des laparotomies après les cures de chimiothérapie, mais elles sont alors thérapeutiques (guidées par le scanner) et non pronostiques.
- Chimiothérapie : à base de sels de platine et/ou taxol.
- Radiothérapie externe : elle n'est que complémentaire des autres traitements.

b) Indications

- Si le bilan préthérapeutique pré-invasif est péjoratif, évoquant une tumeur non accessible à la chirurgie lourde première, on préférera réaliser une cœlioscopie première (bilan + biopsies). La patiente aura alors trois cures de chimiothérapie, puis le traitement chirurgical radical par laparotomie (appelé également laparotomie d'intervalle). La patiente aura enfin la suite de ses cures de chimiothérapie.
- Si le bilan préthérapeutique pré-invasif est plutôt favorable, avec une tumeur probablement extirpable chirurgicalement, on réalise alors une exploration chirurgicale initiale (cœlioscopie ou laparotomie), puis le traitement radical.
- Exception : chez une femme jeune avec une tumeur unilatérale de stade Ia strict (d'autant plus si c'est une tumeur *borderline*) et désireuse de grossesse, on peut proposer une annexectomie ou ovariectomie unilatérale sous surveillance stricte.

10. Surveillance rapprochée

- Elle repose sur l'examen clinique et le dosage du CA 125 tous les trois mois pendant deux ans puis tous les six mois pendant trois ans puis annuel :
 - état général ;
 - recherche de nodule pelvien ou abdominal, d'une hépatomégalie, d'une adénopathie sus-claviculaire... ;
 - cicatrice du fond vaginal. ■

POINTS FORTS

- Les tumeurs du revêtement épithélial de l'ovaire regroupent les kystes fonctionnels, les kystes organiques bénins et les tumeurs malignes et à malignité limitée.
- Les kystes fonctionnels passent le plus souvent inaperçus, disparaissent avec les cycles ou un traitement bloquant l'ovulation pendant quelques cycles. Ils ont des parois fines et un contenu liquidien pur, clair.
- Les kystes organiques bénins imposent un diagnostic histologique.
- Ils peuvent être séreux, mucineux, dermoïdes ou endométriosiques.
- Le kyste dermoïde est constitué de plusieurs tissus matures d'origine variée.
- Les cancers de l'ovaire sont des cancers au pronostic sombre, car de découverte tardive.
- Leur extension est principalement péritonéale.
- Le marqueur CA 125 est associé au cancer de l'ovaire.
- Leur traitement repose sur la chirurgie première, suivie de cures de chimiothérapie puis d'une chirurgie à distance pour compléter le geste et adapter le traitement.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

ORL - STOMATOLOGIE CANCÉROLOGIE

Tumeurs de la cavité buccale et des voies aérodigestives supérieures

I-10-145

Dr Jean-Baptiste LECANU
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs de la cavité buccale et des voies aérodigestives supérieures

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur de la cavité buccale et une tumeur des voies aérodigestives supérieures.

- Les carcinomes épidermoïdes sont de loin les tumeurs malignes les plus fréquentes dans ces localisations ; devant une tumeur, ce diagnostic doit toujours être envisagé de prime abord. Les autres tumeurs (adénocarcinome, carcinome adénoïde kystique, lymphome) pouvant être observées seront traitées en diagnostic différentiel en fonction des localisations.
- Le cancer du cavum, en raison de certaines particularités, sera traité dans un chapitre spécifique.

ÉPIDÉMIOLOGIE, CANCÉROGENÈSE, DÉVELOPPEMENT TUMORAL, CLASSIFICATION

A/ Épidémiologie descriptive

- 13 % du total des cancers en France.
- Incidence : 17 000 nouveaux cas par an.
- Atteint l'homme dans 90 % des cas.
- Âge : entre 45 et 70, pic de fréquence à 60 ans.

B/ Facteurs de risque

- Tabac : carcinogène direct pour tous les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale et des VADS.
- Alcool : cocarcinogène associé au tabac pour cavité buccale, oropharynx et hypopharynx mais non pour le cancer de l'endolarynx (corde vocale).
- Association alcool-tabac : synergie, multiplication des facteurs de risque, sauf pour l'endolarynx (cordes vocales).
- Lésion précancéreuse de la cavité buccale.

C/ Lésions précancéreuses

- Les lésions précancéreuses sont décrites essentiellement au niveau de la cavité buccale, où leur expression est spécifique, et au niveau du larynx, où elles sont révélées par une dysphonie. Les lésions précancéreuses concernant les autres localisations existent mais ne sont presque jamais observées car, asymptomatique, la lésion est découverte au stade de cancer invasif.

1. Lésion précancéreuse de la cavité buccale (dyskératose buccale)

- Papillomatose orale floride : origine virale.
- Maladie de Bowen.
- Érythroplasie de Queyrat.
- Lichen plan érosif (10 % d'évolution vers un carcinome).
- Leucoplasies réactionnelles (tabac, pipe, microtraumatismes répétés).

2. Lésion précancéreuse du larynx (cordes vocales)

- Leucoplasie et érythroplasie.
- Papillomatose laryngée.
- Dysplasie.

D/ Prévention et dépistage

- La prévention secondaire consiste à stopper l'intoxication alcoolotabagique.
- Contrairement aux cancers du sein et du col utérin, il n'existe pas actuellement de dépistage systématique de ces tumeurs.
- La seule attitude préventive clinique concerne la surveillance, avec examens et biopsies régulières des lésions précancéreuses de la cavité buccale et de l'endolarynx.

E/ Histoire naturelle du cancer et classification

1. Évolution locale

- Stade de dysplasie : anomalies cellulaires, kératinisation, respect de l'architecture muqueuse.
- Stade de carcinome *in situ* : idem + modification de l'architecture muqueuse avec développement d'îlots cellulaires anormaux, d'anomalies nucléaires, mais avec respect de la lame basale.
- Stade de carcinome micro-invasif : franchissement de la lame basale.
- Stade de carcinome invasif : pénétration profonde des îlots tumoraux.
- Le développement tumoral se poursuit par l'extension aux tissus et aux structures adjacentes. Cette extension est déterminée par l'existence à proximité de tissus peu résistants facilement envahis (muscles, graisse) ou de barrières histologiques et anatomiques (aponévroses, cartilage, membrane, os) limitant temporairement la progression tumorale avant d'être à leur tour envahies.
- On distingue deux groupes de localisations pour la détermination du T :
 - cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx : fondée sur la taille de la tumeur :
 - * **T1** : tumeur < 2 cm,
 - * **T2** : tumeur entre 2 et 4 cm,
 - * **T3** : tumeur > 4 cm,
 - * **T4** : extension à l'os, à la peau ;
 - cancer de l'hypopharynx et du larynx : fondée sur l'extension aux régions anatomiques de proximité déterminant la possibilité de réalisation de techniques de chirurgies partielles, et surtout sur l'immobilité d'une corde vocale signant une extension aux muscles laryngés profond :
 - * **T1** : tumeur limitée à une région anatomique,
 - * **T2** : tumeur étendue à une ou plusieurs régions voisines avec mobilité des cordes vocales conservée,
 - * **T3** : tumeur limitée au pharyngo-larynx avec immobilité d'une corde vocale,

- * **T4** : tumeur étendue en dehors du pharyngo- larynx (envahissement cartilagineux, extension cervicale, cutanée),
- * Particularités à connaître pour les cancers des cordes vocales : T1a = une seule corde vocale atteinte, T1b = deux cordes vocales atteintes.

2. Évolution locorégionale

- Les carcinomes épidermoïdes des VADS et de la cavité buccale sont des tumeurs très lymphophiles, à l'exception des cancers strictement limités des cordes vocales, qui ne donnent qu'exceptionnellement des métastases ganglionnaires.
- Cette lymphophilie s'explique par la richesse du réseau lymphatique cervico-facial. Le groupe ganglionnaire le plus souvent atteint est le groupe sous-digastrique (exemple : ganglion de Kuttner).
- La colonisation d'un ganglion lymphatique se poursuit par le développement de tissu tumoral au sein du ganglion, puis par la rupture capsulaire du ganglion, facteur de mauvais pronostic conditionnant fréquemment les récurrences et les métastases à distance en raison de l'extension tumorale au contact des veines du cou (passage d'îlots tumoraux dans la circulation générale).
 - **N0** : absence de ganglion cliniquement et radiologiquement métastatique (TDM) ;
 - **N1** : adénopathie homolatérale < 3 cm ;
 - **N2 a** : adénopathie homolatérale unique entre 3 et 6 cm ;
 - **N2 b** : adénopathie homolatérale multiple < 6 cm ;
 - **N2 c** : adénopathie contro- ou bilatérale < 6 cm ;
 - **N3** : adénopathie > 6 cm.

3. Métastases à distance

- Les métastases à distance des carcinomes des VADS et de la cavité buccale sont relativement peu fréquentes et exceptionnellement inaugurales.
- On les observe principalement au niveau pulmonaire, osseux et hépatique.
- Elles surviennent généralement à distance du traitement locorégional (entre six mois et dix-huit mois), particulièrement en cas de rupture capsulaire ganglionnaire) :
 - **M0** : absence de métastase à distance ;
 - **M1** : présence de métastase à distance.

4. Localisation métachrone

- Il existe dans 10 à 20 % des cas une ou plusieurs autres localisations tumorales simultanées (cancers multiples) au niveau de la cavité buccale ou des VADS.
- Le bilan clinique et paraclinique devra donc explorer toute la région à la recherche d'une deuxième tumeur, ainsi que l'œsophage, siège fréquent de ces localisations néoplasiques multiples.

SIGNES D'APPEL ET INVESTIGATION PARACLINIQUE

A/ Principes du raisonnement diagnostique

- Ces principes sont communs à toutes les tumeurs malignes solides : localiser la tumeur, confirmer le diagnostic par un examen histologique, préciser l'extension locale, ganglionnaire et métastatique (bilan d'extension).
- Le diagnostic de cancers de la cavité buccale et des VADS peut être posé dans trois circonstances :
 - tumeur révélée par des signes locaux :
 - * douleur buccale, pharyngée,
 - * dysphagie, odynophagie,
 - * dysphonie,

- * dyspnée,
- * otalgie réflexe ;
- tumeur révélée par une métastase ganglionnaire :
 - * adénopathie cervicale dure, fixée, souvent douloureuse ;
- tumeur révélée par une métastase à distance :
 - * circonstance rarement observée.
- Le diagnostic de tumeur maligne sera conforté devant :
 - terrain : homme, âge 45-70 ans, intoxication alcoolotabagique ;
 - signes généraux : amaigrissement, AEG.
- Dans tous les cas, une deuxième localisation dans la cavité buccale, les VADS et l'œsophage doit être recherchée (localisation métachrone appelée également cancer simultané).

B/ Diagnostic clinique

- Examen de la cavité buccale et de l'oro-pharynx : lampe frontale et abaisse-langue.
- Examen du larynx et de l'hypopharynx essentiel, car c'est le seul examen dynamique permettant de préciser la mobilité des cordes vocales :
 - laryngoscopie indirecte au miroir laryngé ;
 - nasofibroscopie.
- Palpation cervicale bilatérale.
- Examen général du patient.

C/ Bilan locorégional

- Panendoscopie des VADS sous anesthésie générale. Il s'agit de l'examen essentiel qui permet :
 - de préciser l'extension de la tumeur ;
 - de préciser l'aspect macroscopique :
 - * formes végétantes,
 - * formes ulcéro-végétantes,
 - * formes ulcéro-infiltrantes ;
 - d'en tatouer les limites ;
 - de réaliser plusieurs biopsies qui, seules, affirmeront le diagnostic ;
 - de rechercher une localisation métachrone ;
 - il comprend une laryngoscopie directe, une hypopharyngoscopie, un examen buccal et parfois une œsophagoscopie et une trachéoscopie ;
 - un schéma des lésions daté et signé est réalisé.
- Examen stomatologique :
 - remise en état bucco-dentaire et confection de gouttière fluorée en cas de radiothérapie.
- Scanner cervical et facial avec injection de produit de contraste systématique, cet examen permet :
 - de préciser l'extension aux structures profondes ;
 - de rechercher un envahissement osseux ou cartilagineux ;
 - de préciser le statut ganglionnaire : nombre de ganglions atteints, localisation, signes de rupture capsulaire.
- IRM cervico-faciale :
 - systématique pour les tumeurs de l'oropharynx (amygdale, base de la langue) et de la cavité buccale, dans certains cas pour les autres localisations.
- Panoramique dentaire :
 - visualisation d'une extension osseuse pour les tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx ;
 - dans le cadre du bilan préthérapeutique pour les autres localisations.
- Fibroscopie œsophagienne à la recherche d'une localisation métachrone.

D/ Bilan d'extension

- Bilan biologique : protidémie.
- Bilan biologique hépatique.
- Radiographie thoracique.
- TDM cérébrale, échographie hépatique et scintigraphie seront demandées seulement en cas de signes d'appel cliniques évoquant une métastase.

E/ Bilan préthérapeutique

- Bilan biologique :
 - bilan préopératoire standard.
- Épreuve fonctionnelle respiratoire :
 - en cas de BPCO ;
 - en cas de possibilité de chirurgie partielle du pharyngo-larynx (contre-indication de cette chirurgie si EFR franchement pathologique).
- Électrocardiogramme.
- Test d'effort si signes d'appel cliniques.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

- Le traitement de ces tumeurs, comme de la plupart des tumeurs solides, répond aux principes généraux suivants :
 - déterminer, à partir de facteurs prédictifs cliniques et paracliniques, le ou les traitements les plus efficaces ;
 - choisir, à efficacité égale, le traitement le moins pourvoyeur de séquelles (principe de la conservation d'organe) ;
 - traiter la tumeur localement (contrôle local) ;
 - traiter les aires ganglionnaires (contrôle locorégional : homo- ou bilatéral si la tumeur atteint ou dépasse la ligne médiane) ;
 - prévenir l'apparition des métastases à distance ;
 - mettre en place les préventions primaire et secondaire si possible (ici, suppression des facteurs de risque alcool-tabac) ;
 - instituer une surveillance clinique et paraclinique régulière.
- La prise en charge de ces tumeurs est multidisciplinaire, associant chirurgien, radiothérapeute, chimiothérapeute. Les décisions sont prises en commun.
- Il existe trois types possibles de traitements : la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie.
- La radiothérapie et la chirurgie sont les traitements curatifs de la tumeur et des aires ganglionnaires. Ces deux traitements peuvent être utilisés seuls ou en association. Le choix du traitement se fait en fonction :
 - des facteurs prédictifs d'efficacité du traitement, qui dépendent :
 - * de la localisation tumorale,
 - * du statut ganglionnaire,
 - * du stade tumoral ;
 - du terrain : possibilité de supporter une chirurgie lourde, âge ;
 - des possibilités de conservation d'organe (éviter une chirurgie mutilante en utilisant la radiothérapie) ;
 - du choix du patient, informé des différentes possibilités thérapeutiques, de leurs conséquences et de leur efficacité comparées. L'importance des séquelles de certaines chirurgies des VADS rend cette information importante (refus possible d'une laryngectomie totale).

A/ Chimiothérapie

- Les produits utilisés sont le cisplatine et le 5-fluorouracile utilisés en synergie et, plus récemment le taxotère.
- La chimiothérapie seule n'est pas considérée comme un traitement curatif des carcinomes épidermoïdes dans ces localisations et n'est pas utilisée de façon systématique.
- La bonne réponse de la tumeur à la chimiothérapie est un facteur prédictif de bonne réponse à la radiothérapie.
- Ne pas confondre réponse à la chimiothérapie (fréquente) et contrôle par la chimiothérapie (rare dans ces localisations).
- Les drogues sont injectées par une voie veineuse centrale (chambre implantable).
- Elle est toujours utilisée en association avec d'autres traitements (chirurgie, radiothérapie) dans trois circonstances :
 - chimiothérapie néoadjuvante (ou d'induction) :
 - * deux à trois cures sont réalisées dans un premier temps,
 - * sélection des répondeurs à la chimiothérapie (facteur prédictif de radiosensibilité) afin de proposer un traitement par radiothérapie (conservation d'organe),
 - * diminution du taux de métastase à distance ;
 - chimioradiothérapie concomitante :
 - * l'utilisation de la chimiothérapie en même temps que l'irradiation potentialise l'efficacité de celle-ci ;
 - chimiothérapie « palliative » :
 - * protocole utilisé en cas de récurrence loco-régionale ou de métastase sans possibilité thérapeutique afin de :
 - ralentir l'évolutivité tumorale,
 - prolonger la survie dans des conditions de confort acceptables.
- Complications de la chimiothérapie :
 - hématologiques : neutropénie, thrombopénie, anémie, aplasie ;
 - cardiaque : cardiotoxicité (cisplatine) ;
 - rénale : nécrose tubulaire aiguë (cisplatine) ;
 - neurologique : neuropathie périphérique ;
 - stomatologique : stomatite (5 FU) ;
 - infection du cathéter central (septicémie) ;
 - thrombose sur cathéter (risque embolique).

B/ Radiothérapie

- La radiothérapie fait partie des traitements curatifs des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale et des VADS.
- L'utilisation de la radiothérapie se fait dans les situations suivantes :
 - utilisée seule ou associée à la chimiothérapie (radiothérapie curative) :
 - * localisation radiosensible : amygdale,
 - * préservation d'organe : permet d'éviter une chirurgie mutilante chez les répondeurs à la chimiothérapie néoadjuvante,
 - * contre-indication à la chirurgie,
 - * dans tous les cas, irradiation du site tumoral et des aires ganglionnaires, même si N0 (sauf cancer localisé aux cordes vocales) ;
 - utilisé en complément de la chirurgie (radiothérapie postopératoire complémentaire) :
 - sur le lit d'exérèse et les aires ganglionnaires,
 - systématique si T3 ou T4 ou si rupture capsulaire (N2 ou N3).

- Complications de la radiothérapie :
 - asialie systématique : pas de traitement ;
 - stomatite : bains de bouche ;
 - ostéoradionécrose mandibulaire :
 - * prévention : remise en état bucco-dentaire préalable, gouttière fluorée,
 - * traitement : bains de bouche, antibiothérapie, chirurgie (curetage, exérèse séquestre osseux) en fonction de la gravité ;
 - sténose œsophagienne : nutrition entérale (sonde gastrique ou gastrostomie) ou nutrition parentérale, dilatation ;
 - radiodermite ;
 - hypothyroïdie.

C/ Chirurgie

- La chirurgie est un traitement curatif de la tumeur et des aires ganglionnaires :
 - utilisée en première intention ;
 - associée à une radiothérapie postopératoire dans certains cas (*cf. supra*) ;
 - utilisée en cas d'échec de la radiothérapie (chirurgie de rattrapage).
- Les principes de cette chirurgie sont les suivants :
 - exérèse tumorale large emportant les principales voies d'extension anatomique de la tumeur (muscle, espace graisseux...) :
 - * larynx et hypopharynx :
 - chirurgie partielle ou laser si T1 ou T2,
 - pharyngolaryngectomie totale si T3 ou T4 en cas d'impossibilité de préservation d'organe par utilisation de la radiothérapie,
 - * cavité buccale et oropharynx :
 - l'exérèse dépend de la localisation,
 - chirurgie ganglionnaire systématique même si NO :
 - * curage ganglionnaire cervical,
 - * uni- ou bilatéral en fonction de la localisation.
- Il existe deux types de curage ganglionnaire :
 - curage ganglionnaire non conservateur (exemple : radical) ;
 - * indication : rupture capsulaire, N2,
 - * exérèse : chaîne ganglionnaire jugulo carotidienne, sous-mento-sous-maxillaire si cavité buccale, muscle sterno-cléido-mastoïdien, jugulaire interne, nerf spinal ;
 - curage ganglionnaire conservateur (exemple : fonctionnel).
 - * exérèse : uniquement chaînes ganglionnaires jugulo-carotidienne, et sous-mento-sous-maxillaire si cavité buccale.
- Complications spécifiques de la chirurgie :
 - hématome ;
 - fistules salivaires (= pharyngostome) ;
 - rupture septique des vaisseaux cervicaux ;
 - troubles de la déglutition ;
 - séquelles neuromusculaires (curage non conservateur).

D/ Surveillance

- La surveillance post-thérapeutique est longue (10 ans), au début rapprochée, puis progressivement espacée.
- Elle comporte :
 - surveillance clinique : locale et ganglionnaire, nasofibroscopie, réalisation d'une panendoscopie au moindre doute ;
 - imagerie : TDM cervico-faciale avec injection bisannuelle, puis annuelle ;
 - radiographie thoracique à chaque consultation à la recherche de métastases.

1. Évolution

- Guérison.
- Récidive locale (reprise évolutive de la tumeur).
- Récidive locorégionale : apparition d'une métastase ganglionnaire.
- Métastases à distance.
- Deuxième localisation.

2. Facteurs pronostiques

- Facteurs de bon pronostic :
 - terrain : absence de tare ;
 - bonne réponse à la chimiothérapie ;
 - statut T < T3, N < N1, M0 ;
 - arrêt de l'intoxication alcoolotabagique ;
 - absence de deuxième localisation ;
 - site tumoral : certains sites ont un meilleur pronostic que d'autres : larynx, particulièrement plan glottique.
- Facteurs de mauvais pronostic :
 - absence des facteurs de bon pronostic précédents ;
 - rupture capsulaire ganglionnaire ;
 - limite de résection tumorale sur la pièce opératoire ;
 - site tumoral : hypopharynx, oropharynx.

CANCER DU LARYNX

A/ Anatomie

- Le larynx est un organe composé :
 - de cartilages ;
 - d'une musculature intrinsèque ;
 - de trois loges graisseuses :
 - * la loge hyo-thyro-épiglottique (ou HTE),
 - * les espaces paraglottiques droit et gauche.
- Il comprend trois étages :
 - étage sous-glottique ;
 - étage glottique (cordes vocales) ;
 - étage sus-glottique (épiglotte, margelle laryngée).
- Le réseau lymphatique laryngé est riche à l'exception du plan glottique (un cancer des cordes vocales de donne pas de métastases ganglionnaires).
- La mobilité cordale dépend de la musculature intrinsèque laryngée innervée par les deux nerfs récurrents.

B/ Épidémiologie

- Terrain : homme de 45 à 70 ans, pic à 60 ans.
- FDR : alcool + tabac, sauf plan glottique et sous-glotte (tabac seulement).
- Ils représentent 5 % de l'ensemble des cancers, 25 % des cancers des VADS.

C/ Lésions précancéreuses

- Laryngites chroniques blanches : dysplasie, leucoplasie, papillome corné.
- Papillomatose laryngée.

D/ Circonstances de découverte

- Dysphonie :
 - signe très précoce ;
 - due à la tumeur elle-même, gênant les vibrations glottiques, ou à une immobilité cordale liée à une extension à la musculature laryngée ou au nerf récurrent (stade avancé, T3 ou T4).
- Dyspnée laryngée :
 - dyspnée de type inspiratoire avec tirage ;
 - précoce pour les rares localisations sous-glottiques ;
 - plus tardive pour les autres localisations.
- Dysphagie.
- Otagie réflexe.
- Fausses-routes.
- Adénopathie cervicale suspecte :
 - jamais révélatrice d'une tumeur strictement limitée au plan glottique.
- Hémoptysie (très rare).
- Douleur.

E/ Diagnostic et bilan préthérapeutique

- Examen clinique :
 - examen de la cavité buccale et de l'oropharynx à la recherche d'une deuxième localisation ;
 - laryngoscopie indirecte et nasofibroscope : examen dynamique visualisant la tumeur et appréciant la mobilité cordale, essentiel pour le classement du T ;
 - palpation des aires ganglionnaires.
- Panendoscopie des VADS avec biopsies.
- TDM cervico-faciale avec injection :
 - le classement du N se fait sur la clinique et le scanner ;
 - visualisation des espaces graisseux, dont l'envahissement contre-indique une chirurgie partielle.
- Fibroscopie œsophagienne : recherche d'une deuxième localisation.
- Bilan biologique : NFS, bilan hépatique, ionogramme.
- EFR.
- ECG.
- Panoramique dentaire et consultation stomatologique.

F/ Bilan d'extension

- Radiographie thoracique.
 - Examen spécifique en fonction des signes d'appel.
- 1 Au terme de ce bilan, la tumeur est graduée selon la classification TNM.

G/ Diagnostic différentiel

- Tuberculose laryngée.
- Autre tumeur maligne : rarissime lymphome, adénocarcinome.
- Tumeur bénigne : polype des cordes vocales, kystes mucoïdes.
- Papillomatose laryngée.

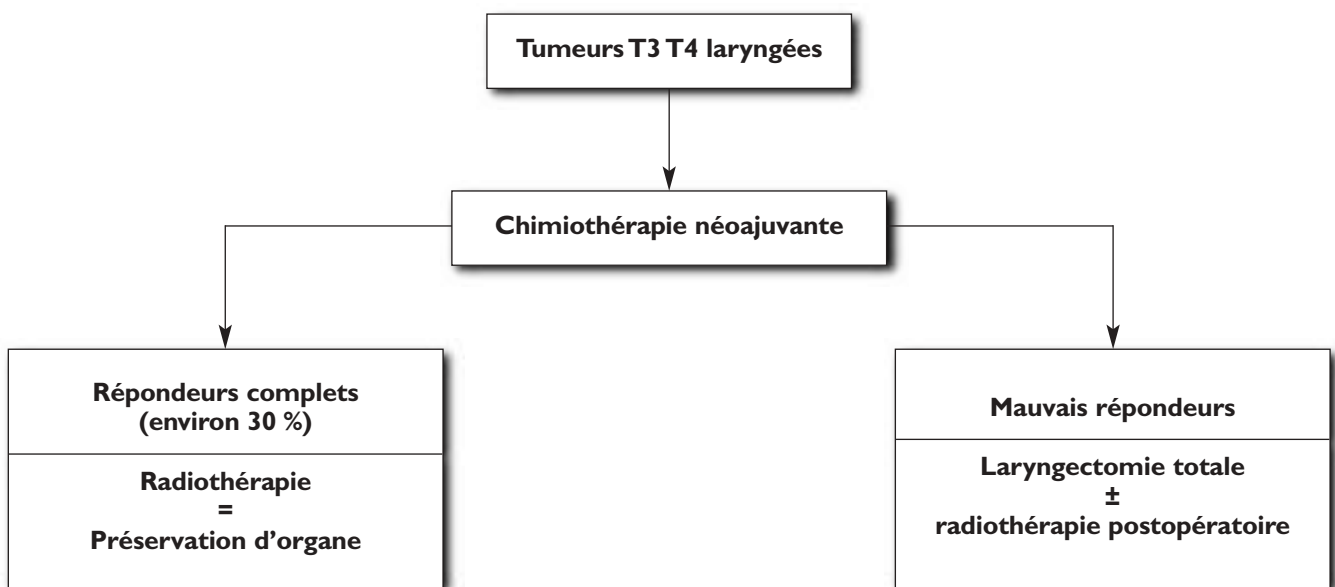
H/ Traitement

- Le traitement de la tumeur dépend de son stade T et du terrain.
- Le traitement des aires ganglionnaires est systématique, sauf pour les tumeurs strictement limitées au plan glottique (T1 du plan glottique) :
 - tumeurs T1 et T2 :
 - * pas de chimiothérapie néoadjuvante le plus souvent,
 - * le choix se fait entre :

- chirurgie partielle conservatrice,
- exérèse laser pour les petites tumeurs T1,
- radiothérapie exclusive ;
- tumeurs T3 et T4 :
 - * chimiothérapie néoadjuvante,
 - * traitement systématique des aires ganglionnaires,
 - * l'indication classique pour ces tumeurs est la laryngectomie totale, intervention mutilante (trachéostome définitif),
 - * l'attitude actuelle intègre les patients dans un protocole de préservation d'organe :

I/ Pronostic

- Tous stades confondus : 60 % environ de survie à cinq ans.



CANCER DE L'HYPOPHARYNX

- Le cancer de l'hypopharynx, de loin le plus fréquent, est le cancer du sinus piriforme.

A/ Anatomie

- Les sinus piriformes sont des gouttières enserrant le larynx, livrant le passage aux aliments depuis le pharynx vers l'œsophage. Ils sont au nombre de deux et comportent une partie supérieure membraneuse et une partie inférieure cartilagineuse.
- Le réseau lymphatique est très riche, et ces tumeurs sont très lymphophiles.

B/ Épidémiologie

- Représentent 1 à 2 % de l'ensemble des cancers, 15 % des cancers des VADS.
- La continuité des sinus piriformes et du larynx implique une séquence diagnostique, une prise en charge et un traitement identiques à ceux des cancers du larynx.
- La chirurgie réalisée est généralement une pharyngo-laryngectomie totale, plus large que la laryngectomie totale
- Les tumeurs du sinus piriforme sont de mauvais pronostic : 25 à 30 % de survie à cinq ans.

CANCER DE L'OROPHARYNX

A/ Anatomie

- L'oropharynx est un conduit prolongeant le rhinopharynx, se prolongeant dans l'hypopharynx, limité en avant par le voile du palais.
- On distingue quatre localisations tumorales :
 - tumeur de l'amygdale palatine ;
 - tumeur de la base de la langue ;
 - tumeur de la paroi postérieure du pharynx ;
 - tumeur du voile du palais.
- Le cancer de l'amygdale est le plus fréquent des cancers de l'hypopharynx ; c'est celui que nous décrivons.

B/ Épidémiologie

- Il représente 20 % des cancers des VADS, 3 % de l'ensemble des cancers.

C/ Circonstance de découverte

- Otalgie à tympan normal (otalgie réflexe).
- Odynophagie (douleur ou gêne pharyngée).
- Dysphagie.
- Rhinolalie (tumeur évoluée étendue et détruisant le voile du palais).
- Adénopathie cervicale suspecte.

D/ Diagnostic et bilan préthérapeutique

- Examen clinique :
 - examen de la cavité buccale et l'oropharynx ; visualisation d'une tumeur ulcéro-bourgeonnante ou ulcéro-infiltrante de l'amygdale. Une biopsie peut être réalisée sous anesthésie locale, car la tumeur est facilement accessible ;
 - laryngoscopie indirecte et nasofibroscopie : recherche d'une deuxième localisation ;
 - palpation des aires ganglionnaires.
- Panendoscopie des VADS avec biopsies et tatouage.
- TDM avec injection cervico-facial :
 - le classement du N se fait sur la clinique et le scanner ;
 - recherche d'un envahissement osseux (angle mandibulaire) plus performant qu'avec l'IRM.
- IRM de l'oropharynx :
 - systématique ;
 - précise l'extension en profondeur, l'atteinte des muscles (notamment ptérygoïdien) et de la base de langue.
- Fibroscopie œsophagienne : recherche d'une deuxième localisation.
- Bilan biologique : NFS, bilan hépatique, ionogramme.
- EFR.
- ECG.
- Panoramique dentaire et consultation stomatologique.

E/ Bilan d'extension

- Radiographie thoracique.
- Examen spécifique en fonction des signes d'appel (*cf. supra*).

F/ Diagnostic différentiel

- Le diagnostic différentiel principal des carcinomes épidermoïdes de l'amygdale est le lymphome de localisation amygdalienne, relativement fréquent.
- Le diagnostic de lymphome sera suspecté sur :
 - le terrain : sujet âgé ou très jeune ;
 - l'aspect macroscopique : plutôt végétant ;
 - les signes généraux : fébricule chronique, sueurs nocturnes, AEG franche ;
 - l'absence d'intoxication alcoolotabagique ;
 - l'importance modérée des signes locaux (douleur moins importante).
- Mais seule la biopsie confirmera ou infirmera le diagnostic.
- Le traitement du lymphome de l'amygdale n'est jamais chirurgical et repose sur la radiothérapie et la chimiothérapie.
- Les autres diagnostics différentiels principaux sont :
 - le papillome oropharyngé ;
 - l'angine de Vincent ulcéro-nécrotique ;
 - le chancre syphilitique.

G/ Traitement

- La chimiothérapie néoadjuvante, parfois utilisée par certaines équipes, n'a pas fait la preuve de son utilité dans les carcinomes de l'oropharynx.
- Le traitement associera toujours le traitement de la tumeur et celui des aires ganglionnaires.
- Tumeurs T1 et T2 (deux options thérapeutiques) :
 - chirurgie tumorale et ganglionnaire parfois suivie de radiothérapie postopératoire ;
 - radiothérapie exclusive sur le site tumoral ou associée à une chimiothérapie concomitante (tumeurs de l'amygdale = radiosensible).
- Tumeurs T3 et T4 :
 - chirurgie tumorale lourde (ablation hémimandibulaire) et chirurgie ganglionnaire suivie de radiothérapie postopératoire.

H/ Pronostic

- Environ 30 % de survie à cinq ans tous stades confondus.

CANCER DE LA CAVITÉ BUCCALE

- La cavité buccale comporte les structures anatomocliniques suivantes :
 - langue mobile ;
 - plancher buccal ;
 - face interne des joues ;
 - palais dur.

A/ Épidémiologie

- Le cancer de loin le plus fréquent est le carcinome épidermoïde

1. Épidémiologie descriptive

- 25 % environ des cancers des VADS ;
- Sexe : prédominance masculine ++.

2. Facteurs de risque

- Intoxication alcoolotabagique ;
- Mauvais état bucco-dentaire ;
- États précancéreux ;
- Lichen plan érosif ;
- Érythroplasie de Queyrat ;
- Maladie de Bowen ;
- Papillomatose orale floride.

3. Manifestations cliniques

- Douleurs buccales ;
- Otalgie réflexe ;
- Lésion endobuccale persistante ;
- Adénopathie cervicale persistante pathologique.

B/ Diagnostic et bilan préthérapeutique

- Examen clinique :
 - examen cavité buccale et oropharynx ; visualisation d'une tumeur ulcéro-bourgeonnante ou ulcéro-infiltrante. Une biopsie peut être réalisée sous anesthésie locale, car la tumeur est facilement accessible.
 - laryngoscopie indirecte et nasofibroskopie : recherche d'une deuxième localisation ;
 - palpation des aires ganglionnaires.
 - Panendoscopie des VADS avec biopsies.
 - TDM avec injection cervico-faciale.
 - Le classement du N se fait sur la clinique et le scanner.
 - Recherche d'un envahissement osseux (symphyse mandibulaire) plus sensible qu'avec l'IRM.
 - IRM de l'oropharynx : systématique, précise l'extension en profondeur, l'atteinte des muscles génio-glosses et de la base de langue.
 - Fibroscopie œsophagienne : recherche deuxième localisation.
 - Bilan biologique : NFS, bilan hépatique, ionogramme.
 - EFR.
 - ECG.
 - Panoramique dentaire et consultation stomatologique.
- ! Au terme de ce bilan, la tumeur est graduée selon la classification TNM.

C/ Bilan d'extension

- Radiographie thoracique.
- Examen spécifique seulement si signes d'appel (*cf. supra*).

D/ Traitement

- La chimiothérapie néoadjuvante, parfois encore utilisée par certaines équipes, n'a pas fait la preuve de son utilité dans les carcinomes de la cavité buccale.
- Il associera toujours le traitement de la tumeur et celui des aires ganglionnaires.

1. Tumeurs T1 et T2

- Deux options thérapeutiques :
 - chirurgie tumorale et ganglionnaire parfois suivie de radiothérapie postopératoire ;
 - curiethérapie sur le site tumoral associée à un traitement des aires ganglionnaires (radiothérapie externe ou chirurgie).

2. Tumeurs T3 et T4

- Chirurgie tumorale lourde (ablation partielle mandibulaire) et chirurgie ganglionnaire suivie de radiothérapie postopératoire.

E/ Pronostic

- Environ 30 % de survie à cinq ans tous stades confondus.

F/ Cas particulier

- Les cancers de la cavité buccale, notamment du palais dur ++, les carcinomes adénoïdes kystiques.
- Épidémiologie : pas de lien avec l'intoxication alcoolotabagique.
- Clinique : tuméfaction dure ou ferme sous-muqueuse normale (pas d'ulcération ou bourgeonnement).
- Traitement : chirurgie.
- Évolution : fréquence des métastases pulmonaires avec délai d'apparition parfois très long (plusieurs années).

CANCER DU CAVUM

- Les tumeurs du cavum tiennent une place à part.

A/ Rappel anatomique

- Le cavum, également appelé rhinopharynx, est situé entre l'oropharynx et les fosses nasales dont il est séparé par les choanes. Il comprend six faces, dont les rapports expliquent la riche symptomatologie :
 - face antérieure : ouverture sur les fosses nasales ;
 - faces latérales : ostium des trompes d'Eustache (communication avec l'oreille moyenne) et région parapharyngée ;
 - face supérieure et postérieure : base du crâne et émergence des nerfs crâniens ;
 - face inférieure : communication avec l'oropharynx.

B/ Épidémiologie

- Les tumeurs du cavum sont majoritairement des carcinomes indifférenciés (UCNT pour *undifferentiated carcinoma of nasopharynx type*).
- L'épidémiologie de ces tumeurs est spécifique et n'est pas liée à l'intoxication alcoolotabagique.
- L'autre type de tumeur maligne observé est le lymphome.
- L'UCNT touche préférentiellement l'homme avec un sex-ratio compris entre 2 et 3.

C/ Répartition géographique

- On distingue trois zones en fonction de l'incidence de l'UCNT dans la population :
 - zone à incidence très élevée : Asie du Sud-Est, Esquimaux ;
 - zone à incidence élevée : Maghreb, Afrique de l'Est ;
 - zone à incidence faible : autres régions.
- Chez les sujets transplantés, l'incidence reste identique à celle de leur pays d'origine.

D/ Infection par l'EBV

- Les UCNT font partie des tumeurs liées à l'infection par l'EBV.
- Le lien avec cette infection est détecté par les marqueurs suivants :
 - anticorps VCA, EA, EBNA sanguins et sonde EBER en histologie.

E/ Manifestations cliniques

- En raison de sa situation et de sa très grande lymphophilie, on distingue cinq syndromes cliniques pouvant être observés de façon plus ou moins associée :
 - syndrome rhinologique :
 - * épistaxis, obstruction nasale, rhinorrhée, douleurs nasales ;
 - syndrome otologique :
 - * otite sérumuqueuse : hypoacousie de transmission, plénitude de l'oreille ;
 - syndrome neurologique :
 - * lié à l'atteinte des nerfs crâniens (tumeur extensive),
 - * paralysie du VI (diplopie) la plus précoce,
 - * paralysie des nerfs mixtes par extension latérale (IX, X, XI, XII),
 - * paralysie du VII, atteinte du V (névralgie trigéminal) ;
 - syndrome ganglionnaire :
 - * adénopathie sous-digastrique, la plus fréquente ;
 - * toute la chaîne ganglionnaire jugulo-carotidienne peut être atteinte de façon uni- ou bilatérale, ainsi que les ganglions rétropharyngés ;
 - syndrome carcinologique :
 - * AEG, amaigrissement.

F/ Examen clinique

- Examen ORL :
 - rhinoscopie et surtout cavoscopie par nasofibroscopie ;
 - bilan audiolgique : audiométrie, tympanométrie ;
 - palpation des aires ganglionnaires.
- La biopsie peut être réalisée à ce stade sous anesthésie locale (AL) si le patient est coopérant.
- Examen neurologique :
 - examen de toutes les paires crâniennes.
- Examen ophtalmologique en fonction des signes d'appel cliniques : fond d'œil et champ visuel.

G/ Bilan paraclinique

- Cavoscopie sous anesthésie générale avec biopsies.
- TDM cervico-faciale avec injection.
- IRM cervico-faciale.
- Sérologie virale EBV.

H/ Bilan d'extension

- Radio thoracique.
- Scintigraphie osseuse.
- Bilan biologique hépatique.
- De plus en plus souvent est réalisé un scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- Consultation stomatologique pour remise en état bucco-dentaire avant radiothérapie.

I/ Classification TNM des UCNT

- Le N et le M ont une classification identique aux autres carcinomes des VADS :
 - T1 : tumeur limitée au nasopharynx ;
 - T2 : extension oropharynx ou fosses nasales ;
 - T3 : extension osseuse (base du crâne, sinus) mais respect des structures neurologiques ;
 - T4 : atteintes neurologiques.

J/ Traitement

- Le traitement des UCNT repose sur la radiothérapie externe, de plus en plus souvent associée à une chimiothérapie concomitante.
- Une dose de 65 à 70 grays est délivrée sur le site tumoral et les aires ganglionnaires.
- La chirurgie est réservée aux reliquats ganglionnaires persistant après radiothérapie (évidemment ganglionnaires).

K/ Pronostic

- La survie tous stades confondus est d'environ 40 % à cinq ans.
- La surveillance repose sur :
 - la clinique : nasofibroscopie, palpation des aires ganglionnaires ;
 - la sérologie EBV ;
 - la radiographie thoracique ;
 - les TDM et IRM cervico-faciales. ■

POINTS FORTS

- **Épidémiologie** : terrain (sujet masculin, alcool-tabagique), 13 % des cancers en France, lésions précancéreuses décrites pour le plan glottique et la cavité buccale.
- **Physiopathologie** : développement local, métastases ganglionnaires cervicales très fréquentes (sauf pour les tumeurs limitées au plan glottique, métastases viscérales rares avec par ordre de fréquence : poumon, os, cerveau).
- **Bilan clinique et paraclinique** : panendoscopie des voies aérodigestives supérieures sous AG, fibroscopie œsophagienne, radio de thorax, TDM cervico-faciale avec injection, IRM pour les tumeurs de l'oropharynx.
- **Traitement** : traitement conjoint de la tumeur et des aires ganglionnaires, même en l'absence de métastases. Chirurgie et radiothérapie sont les traitements de référence, souvent associés (radiothérapie post-opératoire). La chimiothérapie a sa place dans le cadre des protocoles de préservations d'organes mais n'est pas un traitement curatif aujourd'hui reconnu.
- **Surveillance** : absence de marqueurs tumoraux fiables, surveillance clinique, scanner, radiographie thoracique.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

UROLOGIE

CANCEROLOGIE

Tumeurs de vessie

HP-29

Dr Olivier TRAXER
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs de vessie

- Les tumeurs de vessie sont **fréquentes et récidivantes**. Leur diagnostic doit être systématiquement évoqué devant une **hématurie macroscopique**, d'autant plus s'il s'agit d'un homme, fumeur, de la cinquantaine. Leur pronostic est lié à leur **extension en profondeur et à distance**. La résection endoscopique permet de préciser le diagnostic et l'extension en profondeur de la tumeur. Le terme de tumeur de vessie regroupe des entités clinico-pathologiques très différentes, selon qu'il s'agit de lésions papillaires uniques, d'une maladie récidivante, d'une extension en profondeur initiale, voire d'une atteinte métastatique d'emblée.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉTIOPATHOGÉNIE

- Elles se situent au **second rang des tumeurs génito-urinaires**, après le cancer de la prostate. Responsables d'environ trois mille décès par an en France, elles sont **trois fois plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes**. Elles surviennent habituellement à partir de la quarantaine. On assiste à une augmentation du nombre de tumeurs de vessie chez la femme (tabagisme).
- Le terme « tumeur de vessie » englobe un ensemble de lésions qui vont de la petite tumeur papillomateuse et superficielle au cancer urothélial infiltrant et métastatique. La difficulté est de savoir quelles tumeurs de vessie superficielles vont évoluer vers une tumeur infiltrante. Il n'y a aucune certitude dans ce sens.
- L'**âge moyen** de survenue est **65 ans**, **70 % des tumeurs de vessie se révèlent sur un mode superficiel**, **25 % sur un mode infiltrant d'emblée** et **5 % sous forme métastatique**.
- Les facteurs carcinogènes incriminés dans la survenue de tumeurs à cellules transitionnelles sont le **tabac** principalement et les **amines aromatiques** (aniline et son radical la bêta-naphtylamine). Les autres facteurs de risque sont l'**Endoxan** et la phénacétine (cet antalgique a été retiré du commerce). **La bilharziose est un facteur de survenue de carcinome épidermoïde**.
- Les **professions les plus exposées** sont les utilisateurs de colorants aromatiques (industrie du plastique, du cuir, des colorants, de la peinture et de la chimie organique). Ces cancers sont indemnisables et répertoriés au tableau des maladies professionnelles.

ANATOMOPATHOLOGIE

- Le siège préférentiel des tumeurs vésicales est le **trigone**. Leur aspect peut être soit **végétant**, soit **pédiculé**, soit **sessile**. Elles peuvent aussi prendre d'emblée un **aspect infiltrant** sur tout ou partie de la paroi vésicale.
- Neuf fois sur dix, il s'agit de **tumeurs épithéliales à cellules transitionnelles** (encore appelées **épithélioma paramalpighien**, ou **carcinomes à cellules transitionnelles** lorsqu'il s'agit de lésions malignes) (Figure 1). Les autres types histologiques, comme les tumeurs secondaires, sont exceptionnels.
- Les tumeurs peuvent être **uni- ou multifocales**, soit au niveau de la vessie, soit sur toute autre localisation de la voie excrétrice urinaire depuis les calices jusqu'à l'urètre.
- L'**extension tumorale** peut être locale, avec **franchissement de la membrane basale**, puis du chorio, puis du muscle vésical, voire de la graisse périvésicale ou vers les organes de voisinage.
- L'**extension lymphatique** se fait vers les **chaînes hypogastriques et obturatrices, puis iliaques externes et primitives**.
- Les métastases à distance intéressent surtout le poumon, l'os, le foie.

- Le pronostic est principalement lié à l'**infiltration en profondeur** et à l'extension extravésicale locorégionale ou à distance. En l'absence d'extension extravésicale, les autres paramètres anatomopathologiques retenus pour le pronostic sont la **multifocalité**, le **degré de différenciation des cellules** et la présence de **carcinome *in situ*** associé.
- La classification histologique des tumeurs de vessie la plus utilisée est la **classification TNM de l'UICC** (Union internationale contre le cancer).
- Le **degré de différenciation** des cellules est apprécié selon **trois grades** (du grade 1 au grade 3, en allant vers le plus indifférencié).
- L'aspect le plus bénin est celui d'une **tumeur papillaire**, frangée, avec un pédicule étroit de grade 1 respectant la basale : on l'appelle classiquement le « papillome à cellules transitionnelles ».
- Le **carcinome urothélial plan** sans lésion végétante est appelé **carcinome *in situ***. Il respecte la membrane basale, a tendance à diffuser et est multifocal. Son diagnostic repose sur une cytologie positive et des biopsies sous endoscopie.

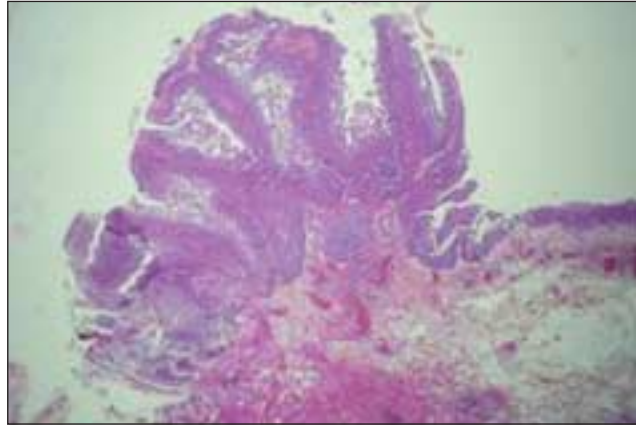


Fig. 1 : Tumeur superficielle de vessie. Axe conjonctivo-vasculaire des papilles.

DIAGNOSTIC

A/ Circonstances de découverte

- Les signes d'appel sont l'**hématurie**, qui est typiquement terminale, spontanée, intermittente ou permanente mais **souvent totale, avec des caillots** pouvant entraîner une **rétention vésicale complète** (caillotage vésical). La présence d'une hématurie sous traitement anticoagulant a la même valeur.
- Les autres signes d'appel peuvent être un **syndrome de cystite** (une pollakiurie douloureuse doit faire rechercher une tumeur vésicale, en particulier des lésions du carcinome *in situ*), des **douleurs lombaires** ou une **insuffisance rénale** en présence d'un retentissement sur le haut appareil.
- Les tumeurs de vessie sont plus exceptionnellement découvertes par des **métastases révélatrices**, l'existence d'une **masse lombaire** ou sur un **examen radiologique** réalisé pour une autre cause.

B/ Interrogatoire

- L'interrogatoire initial recherche des **facteurs de risque**, tabagisme, profession exposée et des antécédents de bilharziose urinaire selon le terrain. Il précise l'ancienneté des troubles et recherche des signes fonctionnels mictionnels associés.

C/ Examen physique

- Il est centré sur les **touchers pelviens** combinés au **palper hypogastrique** qui recherchent une infiltration de la paroi vésicale, voire des signes d'envahissement locorégionaux en cas de tumeur

infiltrant en profondeur. La recherche d'adéno-pathies sus-claviculaires ou de métastases cliniquement palpables est habituellement négative.

- **L'état général** peut être altéré en présence d'une maladie déjà évoluée ou d'une anémie sévère.
- Il recherche l'existence d'autres pathologies liées au tabac :
 - Cardio-vasculaires.
 - Pulmonaires.

D/ Bilan

1. Cystoscopie (cystoscopie rigide ou urétrocystoscopie souple)

- Elle est réalisée par un urologue en consultation après avoir vérifié la stérilité des urines par ECBU et permet de visualiser la ou les tumeurs. L'aspect macroscopique des lésions permet le plus souvent d'évoquer le type de lésions et le traitement envisagé. Il est recommandé de consigner les lésions sur un schéma.

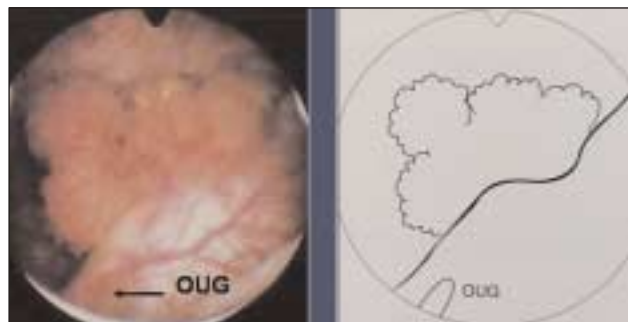


Fig. 2 : Tumeur superficielle de vessie en arrière de l'orifice urétéral gauche (OUG).

2. Échographie

- Elle peut montrer des tumeurs saillant dans la cavité vésicale mais **peut être prise par défaut**, surtout lorsqu'il s'agit de petites lésions, de lésions de la face antérieure de la vessie ou d'une tumeur au sein d'une vessie de lutte ou d'un diverticule.

3. Urographie intraveineuse (UIV)

- Elle est réalisée après dosage de la créatininémie et permet de montrer une ou plusieurs images lacunaires irrégulières au niveau de la vessie mais peut être prise par défaut pour les petites lésions. Elle **recherche la présence d'autres localisations**, en particulier au niveau des cavités pyélocalicielles et des uretères, apprécie un éventuel retentissement de la tumeur vésicale sur le haut appareil (un tel retentissement traduit habituellement une tumeur infiltrant en profondeur le muscle vésical et constitue un facteur de mauvais pronostic). L'UIV fait systématiquement partie du bilan initial d'une tumeur de vessie.

4. Cytologie exfoliatrice

- Elle peut retrouver des cellules tumorales mais présente de faux négatifs. Elle est d'autant plus positive qu'il s'agit de tumeur de grade élevé.
- Son intérêt est particulièrement important pour la recherche de carcinome *in situ*.
- Son interprétation est très opérateur-dépendant : il faut demander ce type d'examen à un cytologiste très entraîné.

5. Examen tomодensitométrique (TDM)

- Il permet d'apprécier une infiltration en profondeur à la graisse périvésicale, l'existence d'adénopathies et ne doit être réalisé avant une résection que si l'on suspecte une tumeur évoluée lors de l'endoscopie diagnostique. En effet, un TDM effectué dans le mois qui suit une résection endoscopique peut donner de fausses images d'infiltration pariétale dues à l'œdème post-opératoire ou d'adénopathies inflammatoires. Combiné à quelques clichés d'UIV, on obtient un uroscanner.

6. Bilan d'extension : dépendra du type de tumeur de vessie

- Outre l'UIV qui recherche d'autres localisations urothéliales de la maladie et l'urétrocystoscopie, qui permet d'apprécier l'état de l'urètre, la radiographie pulmonaire préopératoire permettra de visualiser d'éventuelles métastases pulmonaires. La scintigraphie osseuse est réalisée en présence de signes cliniques d'appel ou d'autres localisations secondaires.

ÉVOLUTION

- L'évolution ne peut être envisagée qu'une fois la résection endoscopique réalisée et le diagnostic histologique porté.

A/ Évolution des tumeurs superficielles

1. Tumeurs superficielles de vessie : classification selon les risques

● Risque faible	– Ta G1, unique – Ta G1-G2, non récidivant à 3 mois
● Risque intermédiaire	– Ta G2 multifocal – Ta multirécidivant – Ta G3, T1 G2
● Risque majeur	– T1 G3, CIS diffus – T1 multifocal – T1 récidivant < 6 mois

2. Tumeurs superficielles de vessie : évolution selon les risques

	Risque de progression à 5 ans	Risque de décès par tumeur à 10 ans
● Faible risque	7,1 %	4,3 %
● Risque intermédiaire	17,4 %	12,8 %
● Haut risque	41,6 %	36,1 %

B/ Surveillance des tumeurs superficielles

1. Tumeurs à faible risque

- Cystoscopie à trois, six et douze mois puis une fois par an pendant cinq ans après la première résection.

2. Tumeurs à risque intermédiaire

- Cystoscopie et cytologie à trois, six et douze mois puis une fois par an pendant quinze ans.
- UIV en cas de récurrence.

3. Tumeurs à haut risque

- Cystoscopie et cytologie tous les trois mois la première année, puis tous les six mois la deuxième année, puis une fois par an pendant quinze ans.
- UIV systématique tous les deux ans.

C/ Évolution des tumeurs \geq T2

- Elle dépend du stade TNM et du traitement réalisé.

TRAITEMENT

- La résection endoscopique sous anesthésie de la tumeur avec examen anatomopathologique affirme le diagnostic, détermine le stade d'infiltration en profondeur, le degré cytologique et peut constituer un traitement curatif isolé.

1. Tumeurs superficielles Ta et T1

- En présence de lésions papillaires superficielles respectant la membrane basale, la résection résume le traitement et est complétée par un suivi régulier alternant échographies et cytologies, d'une part, et fibroscopie uréthro-vésicale, d'autre part, pendant plusieurs années.
- En cas de récurrences fréquentes, des résections itératives et des instillations endovésicales (de mitomycine C ou de BCG) sont nécessaires :
 - **Six instillations de BCG** à une semaine d'intervalle après ECBU de contrôle, à débiter quatre à six semaines après la résection endoscopique.
 - Mitomycine C : (Amétycine 40 mg) huit instillations au rythme d'une par semaine à débiter une à quatre semaines après la résection.
 - **IPOP : instillation postopératoire précoce** de mitomycine C : une seule instillation réalisée dans les vingt-quatre heures qui suivent la résection endoscopique. Proposée en cas de tumeurs du groupe I ou II, de petite taille et localisées (moins de trois localisations). Cette instillation précoce permettrait de sursoir au protocole complet de huit instillations (évaluation en cours).
- Les tumeurs envahissant le chorion sont habituellement justiciables d'un traitement complémentaire par instillations endovésicales d'emblée.

2. Traitement du carcinome in situ

- Un traitement par immunothérapie locale (six instillations de BCG à une semaine d'intervalle après ECBU de contrôle, à débiter quatre à six semaines après la résection endoscopique) est systématiquement réalisé en complément de la résection.

3. Tumeurs de vessie infiltrant le muscle

- Les tumeurs de vessie infiltrant le muscle détroisor, sans atteinte métastatique, sont habituellement traitées par cystectomie (cysto-prostatectomie chez l'homme, ou pelvectomie antérieure chez la femme), suivie d'une dérivation urinaire externe (urétérostomie cutanée transiléale de type Bricker ou, plus rarement, poche continente), ou surtout d'une dérivation interne dont les progrès récents ont transformé le confort et la qualité de vie de ces patients, notamment depuis l'utilisation de réservoir utilisant l'intestin détubulé pour créer une néovessie à basse pression et améliorer ainsi la continence (remplacement vésical surtout chez l'homme ou rarement dérivation urétérodigestive).
- La chirurgie d'exérèse large des tumeurs de vessie encore localisées permet d'obtenir des survies à cinq ans de 60 à 70 %.
- **La chimiothérapie néoadjuvante** (avant la chirurgie) n'a pas d'intérêt. **La chimiothérapie adjuvante** (après la chirurgie) pourrait prévenir la survenue de métastases, mais les résultats de ces traitements sont actuellement controversés.
- Depuis quelques années, des protocoles de **traitement conservant la vessie** (chez les patients ayant une vessie fonctionnellement correcte), reposant sur une **association radiochimiothérapique** ont vu le jour (il s'agit d'une radiothérapie pelvienne chimiosensibilisée).

4. Tumeurs métastatiques

- Le traitement repose habituellement sur une **polychimiothérapie** de type MVAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine).
- Il est difficile de codifier le traitement des tumeurs de vessie, car chaque malade pose un problème particulier et a un profil évolutif différent. **À l'excellent pronostic d'une tumeur papillaire pédiculée unique, réséquée dans sa totalité et qui ne récidivera peut-être pas s'oppose l'évolution rapidement fatale d'une tumeur localement évoluée, voire métastatique.**
- Le caractère récidivant des tumeurs uro-théliales impose une surveillance régulière et prolongée par endoscopie, cytologie et imagerie.

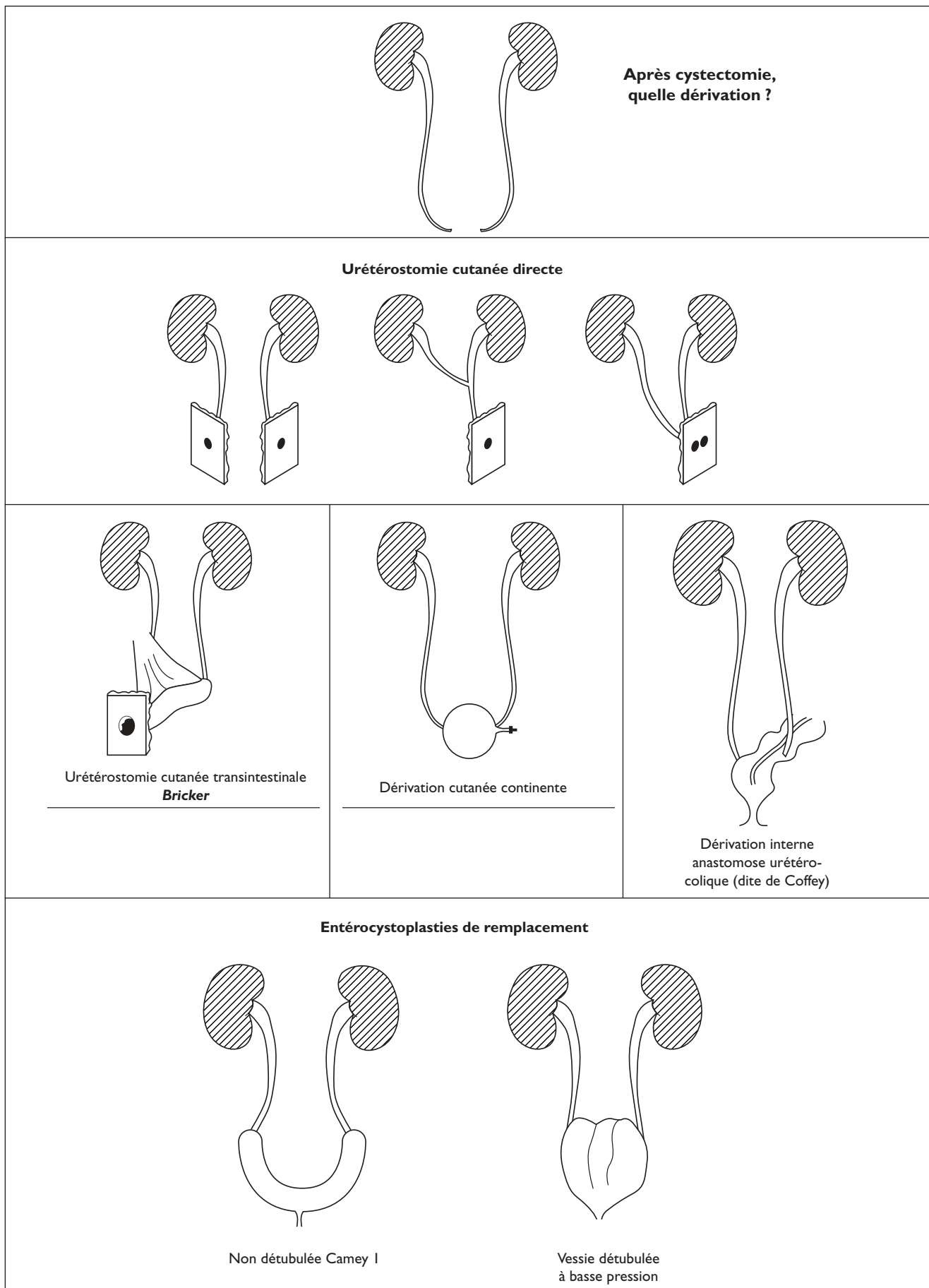
Tumeurs de vessie

Classification TNM 2002 UICC des tumeurs de vessie

- **T : Tumeur vésicale**
 - **Tx** : tumeur non évaluable.
 - **T0** : pas de tumeur vésicale.
 - **Ta** : carcinome papillaire non invasif.
 - **Tis** : carcinome *in situ*.
 - **T1** : tumeur envahissant le chorion de la muqueuse urothéliale (franchissement de la membrane basale).
 - **T2** : tumeur envahissant le muscle vésical (détrusor).
 - * **T2a** : muscle superficiel.
 - * **T2b** : muscle profond.
 - **T3** : tumeur envahissant le tissu périvésical.
 - * **T3a** : envahissement microscopique.
 - * **T3b** : envahissement macroscopique (masse extravésicale).
 - **T4** : tumeur envahissant la prostate, l'utérus, le vagin, l'aponévrose pelvienne ou la paroi abdominale.
 - * **T4a** : atteinte de la prostate, de l'utérus ou du vagin.
 - * **T4b** : atteinte de l'aponévrose pelvienne ou de la paroi abdominale.
- **N : Atteinte ganglionnaire**
 - **Nx** : ganglions locorégionaux non évaluables.
 - **N0** : pas d'atteinte des ganglions locorégionaux.
 - **N1** : adénopathie métastatique unique de taille inférieure ou égale à 2 cm de diamètre dans sa plus grande dimension.
 - **N2** : adénopathie métastatique unique de taille supérieure à 2 cm de diamètre sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension ou adénopathies multiples toutes de taille inférieure à 5 cm de diamètre.
 - **N3** : adénopathie métastatique de taille supérieure à 5 cm de diamètre dans sa plus grande dimension.
- **M : Métastases à distance**
 - **Mx** : métastases à distance non évaluables.
 - **M0** : pas de métastases à distance.
 - **M1** : métastases à distance.

Tumeurs de vessie : stades de groupement

● Stade 0a :	Ta	N0	M0
● Stade 0is :	Tis	N0	M0
● Stade I :	T1	N0	M0
● Stade II :	T2a,b	N0	M0
● Stade III :	T3a,b	N0	M0
	T4a	N0	M0
● Stade IV :	T4b	N0	M0
	Tous T	N1,N2,N3	M0
	Tous T	Tous N	M1



Tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure

- Les tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (cavité pyélocalicielle et uretère) sont rares et souvent graves.
- **La difficulté diagnostique** majeure réside dans la méconnaissance préopératoire du type de tumeur auquel on s'adresse, car les examens d'imagerie actuels ne permettent pas de préciser avec certitude la présence ou l'absence d'une extension à **la paroi musculaire**, principal facteur pronostique des tumeurs de petite taille.
- **Les problèmes de traitement** sont le choix d'un éventuel traitement conservateur préservant le rein et l'absence de traitement complémentaire efficace en présence d'une tumeur évoluée.

A/ Épidémiologie et étiopathogénie

- L'incidence des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVES) est faible (51 cas pour 100 000 habitants). Elles touchent environ quatre hommes pour une femme, et leur âge moyen de découverte est aux alentours de 60 à 65 ans. Elles sont cinq fois moins fréquentes que les tumeurs du parenchyme rénal et quinze fois moins fréquentes que les tumeurs de la vessie. Leur bilatéralité est exceptionnelle.
- L'intoxication **tabagique** est retrouvée chez plus de deux tiers des patients.
- Les autres facteurs de risque sont les traitements prolongés par le cyclophosphamide (Endoxan), les colorants et amines aromatiques (professions exposées : pétrochimie, industrie du plastique, du cuir, des colorants, de la peinture et de la chimie organique), la néphropathie aux analgésiques (principalement la phénacétine) et la néphropathie des Balkans.

B/ Anatomopathologie

- En majorité les tumeurs sont primitives, d'origine épithéliale et papillaire (carcinome papillaire urothélial ou à cellules transitionnelles ou paramalpighien). Les autres tumeurs, non papillaires, non épithéliales ou secondaires, sont exceptionnelles.
- Les deux tiers des TVES siègent au niveau des **cavités pyélocalicielles**, et lorsque la tumeur siège dans l'uretère, elle est le plus souvent pelvienne.
- Le stade d'infiltration pariétal et le grade de différenciation cellulaire sont les deux principaux éléments du pronostic. La majorité des tumeurs de faible grade respectent le chorion, mais plus des deux tiers des tumeurs indifférenciées sont infiltrantes.
- **L'aspect multifocal** caractérise les tumeurs urothéliales. Cette **multifocalité** peut être l'expression de la survenue de divers foyers indépendants les uns des autres, simultanée ou non, ou du développement de néoformations par implantation directe sur l'urothélium de cellules desquamées provenant d'une tumeur initiale (rôle favorisant du reflux dans la survenue de certaines tumeurs du haut appareil chez les patients porteurs d'une tumeur de vessie).

C/ Clinique et bilan

- L'hématurie est le signe révélateur essentiel présent huit fois sur dix. Elle est typiquement totale, intermittente, capricieuse, parfois accompagnée de quelques douleurs. Il y a rarement une masse palpable dans la fosse lombaire, et **la triade hématurie - douleurs - masse palpable est devenue exceptionnelle** et traduit le plus souvent une tumeur évoluée. Les autres circonstances de découverte sont le diagnostic urographique lors du bilan d'une tumeur de vessie, un rein muet ou une image de lacune de la voie excrétrice supérieure.
- L'UIV ou l'uroscanner demeure l'examen clé du diagnostic de TVES. L'image typique est

celle d'une lacune tumorale irrégulière immobile, possédant une implantation pariétale avec uretère légèrement dilaté en amont de la tumeur (signe de Bergman). En cas de tumeur plane et infiltrante, l'UIV retrouve soit un aspect rigide du bassinnet, soit un aspect de sténose plus ou moins irrégulière de l'uretère avec dilatation sus-jacente. Dans un tiers des cas, il existe un rein muet. Devant l'existence d'une lacune à l'UIV, constante sur tous les clichés d'UIV, quatre diagnostics principaux sont à évoquer :

- *Tumeur papillaire de voie excrétrice supérieure.*
- *Calculs d'acide urique radiotransparents.*
- *Caillot qui doit faire rechercher une lésion sus-jacente ayant saigné.*
- *Nécrose papillaire chez le diabétique.*
- Les autres examens sont moins intéressants :
 - **Lurétéropyélographie rétrograde** est intéressante en cas de rein non fonctionnel.
 - **L'échographie rénale** permet de faire le **diagnostic différentiel de calcul** devant une lacune radiotransparente du bassinnet en montrant une image hyperéchogène avec cône d'ombre en cas de lithiase.
 - **La tomodensitométrie** est peu intéressante pour le diagnostic de la tumeur elle-même mais est en revanche fiable pour éliminer une lithiase radio-transparente et permet surtout de faire un bilan d'extension à la recherche d'adénopathies ou de métastases à distance.
 - **Lurétrocystoscopie est indispensable** au bilan d'extension, car il existe une tumeur vésicale concomitante ou dans les antécédents dans un tiers des cas.
 - **Lurétéropyéloscopie par urétéro-rénoscopie souple** est rarement indiquée.
 - **La cytologie exfoliatrice est souvent négative** pour les tumeurs de bas grade. Elle peut être toutefois un appoint diagnostique.
 - **La mesure du pH urinaire** répétée permet de rechercher un pH acide en cas de lithiase urique radiotransparente (lacune régulière, mobile sur les différents clichés, parfois multiple). C'est un diagnostic différentiel : le **scanner sans injection** permet le plus souvent de trancher entre tumeur urothéliale et calcul d'acide urique, et une alcalinisation d'épreuve permet de faire fondre de tels calculs.

D/ Traitement

- Le traitement de référence est la **néphro-urétérectomie totale**, emportant une collerette vésicale en présence d'un rein controlatéral sain (Figure 3). En présence d'une tumeur du tiers inférieur de l'uretère, on peut conserver le rein en réalisant une urétérectomie distale avec réimplantation urétérovésicale.
- **La chirurgie conservatrice** est préférentiellement réservée aux lésions bilatérales, aux tumeurs sur rein unique ou en présence d'une insuffisance rénale. Toutefois, de plus en plus de traitements conservateurs, faisant appel soit à une chirurgie d'exérèse partielle, soit à un traitement par voie endoscopique rétrograde ou percutanée pour les lésions pyélo-calicielles, ont vu le jour ces dernières années.
- **Le taux de survie** est principalement lié au stade d'infiltration pariétal et à l'extension à distance. D'une survie voisine de 100 % à cinq ans pour les tumeurs ne franchissant pas la membrane basale, on atteint une mortalité de quasiment 100 % pour les tumeurs avec extension extrarénale. ■

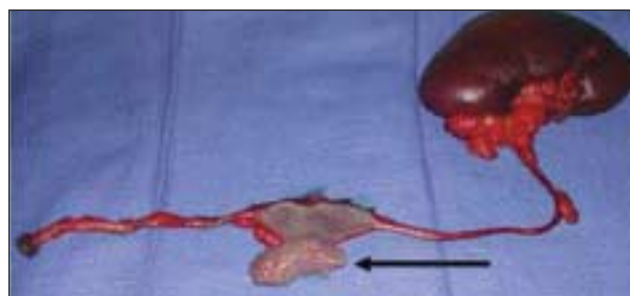


Fig. 3 : Néphro-urétérectomie pour tumeur de l'uretère iliaque droit (flèche).

CLASSIFICATION UICC 2002 DES TUMEURS DE LA VOIE EXCRÉTRICE

Classification TNM 2002 UICC des tumeurs de la voie excrétrice

- **T : tumeur de la voie excrétrice**
 - **Tx** : tumeur non évaluable.
 - **T0** : pas de tumeur de la voie excrétrice.
 - **Ta** : carcinome papillaire non invasif.
 - **Tis** : carcinome *in situ*.
 - **T1** : tumeur envahissant le chorion de la muqueuse urothéliale (franchissement de la membrane basale).
 - **T2** : tumeur envahissant le muscle.
 - **T3** : **pyélon** : tumeur envahissant la graisse péripyélique ou le parenchyme rénal.
uretère : tumeur envahissant la graisse périurétérale.
 - **T4** : tumeur envahissant les organes de voisinage ou la graisse périrénale.
- **N : atteinte ganglionnaire**
 - **Nx** : ganglions locorégionaux non évaluables.
 - **N0** : pas d'atteinte des ganglions locorégionaux.
 - **N1** : adénopathie métastatique unique de taille inférieure ou égale à 2 cm de diamètre dans sa plus grande dimension.
 - **N2** : adénopathie métastatique unique de taille supérieure à 2 cm de diamètre sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension, ou adénopathies multiples toutes de taille inférieure à 5 cm de diamètre.
 - **N3** : adénopathie métastatique de taille supérieure à 5 cm de diamètre dans sa plus grande dimension.
- **M : métastases à distance**
 - **Mx** : métastases à distance non évaluables.
 - **M0** : pas de métastases à distance.
 - **M1** : métastases à distance.

POINTS FORTS

- Hématurie.
- Tabac.
- Toucher rectal.
- Cystoscopie.
- UIV.
- Uroscanner.
- Résection endoscopique.
- Tumeur urothéliale.
- Carcinome *in situ*.
- Bilharziose et cancer épidermoïde de la vessie.
- Stade d'infiltration en profondeur (muscle atteint ?).
- Cystoprostectomie et pelvectomie.
- De « très bénin à très malin ».
- Récidive.
- Surveillance prolongée.
- Cytologie urinaire.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

ORTHOPÉDIE CANCÉROLOGIE RHUMATOLOGIE

Tumeurs des os primitives et secondaires

I-10-154

Dr Jean GRIMBERG
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs des os primitives

Objectif :

- Diagnostiquer une tumeur des os primitive et secondaire.

- Cette question sera traitée en trois chapitres :
 - Généralités sur les tumeurs osseuses avec la démarche diagnostique.
 - Principales tumeurs osseuses bénignes (tableau).
 - Principales tumeurs osseuses malignes.

GÉNÉRALITÉS

A/ Épidémiologie

- Les tumeurs osseuses sont des pathologies beaucoup moins fréquentes que les tumeurs des parties molles. Aux États-Unis, l'incidence des tumeurs osseuses malignes primitives (TOMP) est de 10 cas par an pour un million d'habitants. Parmi ces tumeurs, c'est l'ostéosarcome qui est le plus fréquent (30 à 35 %) ; il représente 0,2 % des tous les cancers et son incidence est de 100 à 154 cas par an en France ; viennent ensuite les chondrosarcomes (25 %), et les sarcomes d'Ewing (20 %).
- Les tumeurs osseuses secondaires sont, quant à elles, plus fréquentes. En France, le nombre de nouveaux cas de cancers par an est de 250 000 (avec 34 000 cancers du sein, 33 500 cancers colo-rectaux, 26 500 cancers de la prostate, 22 000 cancers du poumon et 22 000 cancers ORL). Cinquante à quatre-vingts pour cent des patients atteints d'un cancer du sein, 20 à 40 % des patients atteints d'un cancer du poumon et 5 % de ceux atteints d'un cancer colo-rectal vont développer des métastases osseuses.

B/ Démarche diagnostique

- La découverte d'une lésion d'aspect tumoral sur une partie du squelette peut survenir lors d'un bilan radiologique demandé pour des douleurs, une tuméfaction, plus rarement une fracture, ou sur des radiographies demandées pour une autre pathologie.

1. Examen clinique

- Il oriente souvent le diagnostic :

a) Antécédents

- Un cancer primitif ou une tumeur primitive de l'os orientent vers des lésions secondaires.

b) Âge

- Chez un patient jeune, une tumeur osseuse primitive est le diagnostic le plus fréquent ; chez un patient de plus de cinquante ans, il faut évoquer, en priorité, une métastase osseuse ou un myélome. L'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing sont des tumeurs de l'enfant et de l'adulte jeune ; en revanche, le chondrosarcome est une tumeur rencontrée chez l'adulte de plus de 40 ans.

c) Ancienneté des symptômes

- Une tumeur évoluant depuis plusieurs années est probablement bénigne sauf pour le chondrosarcome.

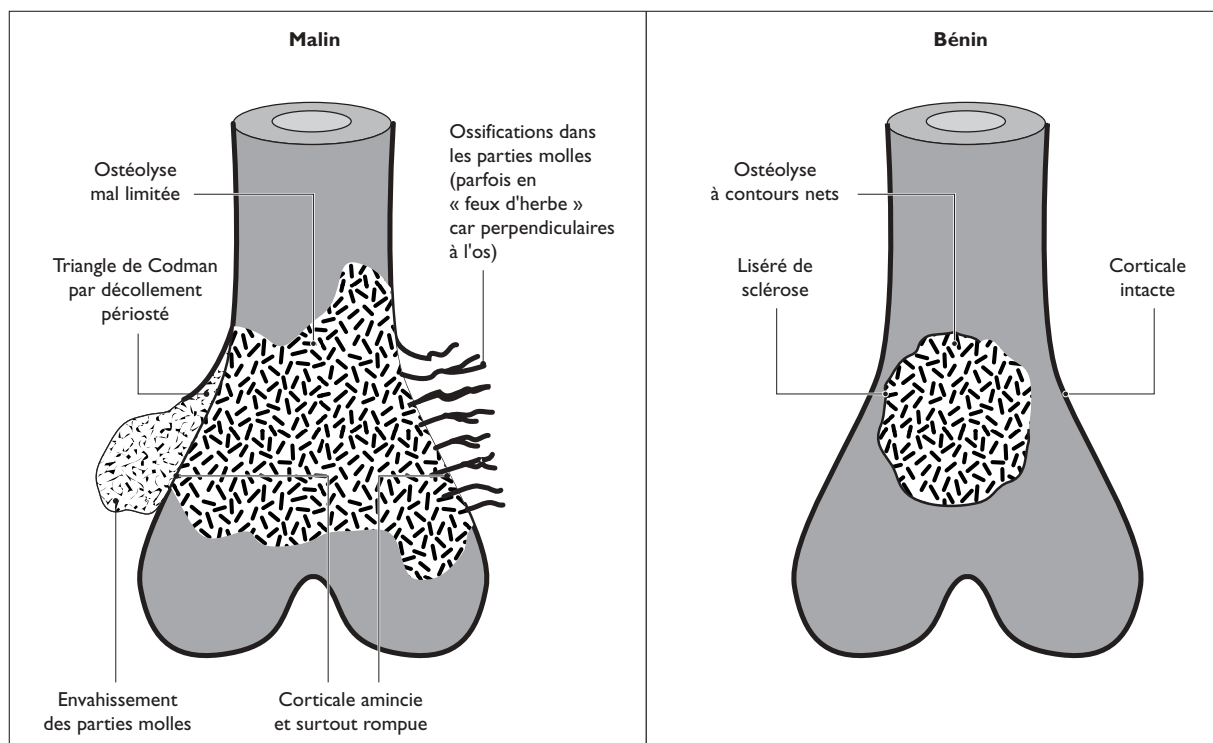
d) Examen physique

- Il est souvent banal et ne permet pas une orientation précise. Il existe des exceptions : des douleurs nocturnes calmées par l'aspirine font rechercher un ostéome ostéoïde, un syndrome inflammatoire (fièvre, VS accélérée et CRP augmentée) oriente vers un sarcome d'Ewing, un myélome ou un lymphome malin.
- Si une métastase est suspectée, l'examen clinique simple peut orienter vers un cancer primitif en palpant la thyroïde, l'abdomen, les seins, les fosses lombaires et en pratiquant un toucher rectal.

2. Imagerie

- Les radiographies standards sont indispensables et devront impérativement être prescrites avant l'IRM et la TDM. Les radiographies suffisent presque toujours pour le diagnostic ; l'intérêt de l'IRM se situe plutôt dans le cadre du bilan d'extension locorégional, la scintigraphie (probablement trop souvent demandée) n'a également que peu d'intérêt pour le diagnostic des tumeurs, hormis pour certains ostéomes ostéoïdes non visualisés sur les radiographies.
- L'analyse de la radiographie va permettre de préciser :

Fig. 1 : Aspects radiologiques des tumeurs osseuses (B- Tomeno. Polycopié d'enseignement de la faculté Cochin-Port-Royal 2002).



a) Le siège de l'image anormale, qui a parfois une grande valeur d'orientation

- La majorité des tumeurs sont métaphysaires et plus rarement diaphysaires. Les localisations épiphysaires doivent faire évoquer en premier lieu trois diagnostics : tumeur à cellules géantes, chondroblastome ou chondrosarcome à cellules claires. Les tumeurs primitives du rachis sont exceptionnelles (il s'agit alors habituellement de chordomes) ; une image tumorale de cette localisation chez l'adulte doit faire évoquer, en premier lieu, une métastase.

b) L'aspect de la tumeur

- Peut être ostéolytique ou condensant ; l'ostéolyse peut être plus ou moins régulière, avec des contours flous ou cerclés d'une sclérose périphérique. Les tumeurs bénignes sont habituellement bien limitées, avec une sclérose périphérique ; au contraire, une rupture corticale, une image irrégulière aux contours flous font suspecter une lésion maligne.
- La matrice tumorale peut être ponctuée de calcifications : quand ces dernières sont floconneuses, en « pop-corn », il faut penser à une tumeur cartilagineuse.
- Les réactions périostées péri-tumorales seront, elles aussi, analysées : une réaction en « feu d'herbe », un triangle de Codman font suspecter une tumeur maligne.

c) Nombre de lésions

- Le fait que ces images radiologiques soient isolées ou multiples est très important : les images multiples orientent vers des métastases ou un myélome.

3. Après cet examen clinique et radiologique plusieurs situations peuvent se rencontrer (figure 12)

a) Dans certains cas, l'histoire clinique et l'aspect radiologique permettent de faire un diagnostic de certitude

- Certaines de ces lésions tumorales bénignes ou pseudo-tumorales ne vont nécessiter qu'une simple surveillance.
- Il faut, bien sûr, être certain de ce diagnostic pour se passer de biopsie. Cela peut être le cas pour :
 - * Les chondromes au niveau des extrémités, notamment sur les phalanges et les métacarpiens.
- Les fibromes non ossifiants.
- Les exostoses, quand elles ont un aspect radiologique typique et quand elles sont périphériques.
- Certaines dysplasies fibreuses.
 - * Les kystes osseux essentiels.

b) Dans d'autres cas, l'image radiologique permet d'évoquer de façon quasi certaine un diagnostic, mais une biopsie ou un traitement chirurgical sera quand même nécessaire

- Cela peut être le cas de certains chondrosarcomes ou ostéosarcomes ; pour ces tumeurs malignes, les traitements sont souvent lourds (larges résections, chimiothérapie) et il est impératif d'obtenir une certitude histologique avant de réaliser le traitement définitif.
- Pour d'autres tumeurs, le diagnostic évident va permettre de réaliser le traitement en un temps (biopsie-exérèse). Cela peut être le cas de certains ostéomes ostéoïdes, de chondromes des extrémités, de kystes anévrysmaux, etc.

c) Si le diagnostic n'est pas certain sur les éléments cliniques et radiologiques

- Il faut alors compléter ce bilan par des examens biologiques : une NFS, une VS, une CRP, une calcémie et une électrophorèse des protéides.
- Une hyperleucocytose et une CRP augmentée sont en faveur d'une infection, mais elles peuvent aussi être élevées dans certaines tumeurs, comme dans le sarcome d'Ewing, le myélome ou le lymphome. L'électrophorèse des protéines sériques peut révéler un myélome et la NFS une leucose. Le dosage de la calcémie a pour but, d'une part, d'éliminer une hyper-

parathyroïdie (qui peut simuler une lésion tumorale, notamment une tumeur à cellule géante ou une dysplasie fibreuse), d'autre part, de dépister une hypercalcémie d'origine tumorale.

d) Si après ce bilan le diagnostic n'est toujours pas certain (ce qui est fréquemment le cas)

- **Le seul examen fiable et indispensable sera une biopsie**, qui va permettre d'obtenir une **étude anatomopathologique et des cultures bactériologiques** avant de réaliser le traitement définitif de la tumeur. Cette biopsie devra être réalisée dans les huit jours si une tumeur maligne est suspectée. Cette biopsie peut être : soit percutanée sous contrôle radiologique, soit chirurgicale ; elle doit de toute façon être réalisée **dans un centre spécialisé dans la chirurgie des tumeurs osseuses, par le chirurgien qui prendra en charge le patient** pour le traitement définitif. En effet, une biopsie faite de façon inadéquate peut compromettre le pronostic fonctionnel, voire le pronostic vital, du patient. Lors de ces biopsies, il est bien sûr indispensable de réaliser une bactériologie dans le même temps pour isoler le germe d'une éventuelle ostéite, certaines ostéites pouvant parfaitement simuler une lésion tumorale osseuse.
- La classification des tumeurs osseuses primitives se fait en fonction du type de tissu tumoral isolé (*tableau I*).

C/ Bilan d'extension

1. Extension loco-régionale

- **Des radiographies standards de face et de profil sont indispensables.**
- L'IRM avec injection IV de gadolinium est actuellement l'examen de choix (surtout pour les tumeurs malignes) ; elle permet de visualiser l'envahissement dans le segment osseux et dans les parties molles.
- Pour les tumeurs bénignes, une TDM est souvent suffisante. Pour l'ostéome ostéoïde, la TDM en coupes fines et jointives est beaucoup plus performante que l'IRM.

2. Bilan d'extension général

- Il n'est utile que pour les tumeurs malignes et pour certaines tumeurs bénignes qui peuvent être plurifocales (ex. dysplasie fibreuse).
 - La scintigraphie osseuse corps entier au technétium.
 - Radiographie et TDM pulmonaires avec injection.
 - Une biopsie médullaire pour le sarcome d'Ewing.
 - Les autres examens (TDM cérébrale, abdomino-pelvienne) seront demandés en fonction des signes d'appel cliniques.

D/ Généralités sur les traitements des tumeurs osseuses

1. Traitements chirurgicaux

a) Biopsie

- **But** : elle permet de prélever du tissu pathologique pour analyse anatomopathologique et bactériologique.
- **Technique** : elle est réalisée par une courte voie d'abord située, si possible, sur le trajet de la voie d'abord qui sera utilisée pour la résection chirurgicale de la tumeur, afin que la cicatrice de biopsie soit excisée en monobloc avec la tumeur. Lors de cette biopsie, les vaisseaux et les nerfs ne doivent pas être exposés afin de ne pas les contaminer par la tumeur. Cette biopsie peut aussi être réalisée par voie percutanée sous contrôle radiologique. Elle doit surtout être faite par le chirurgien qui prendra en charge le patient pour le traitement définitif.
- **Indication** : toujours, sauf pour les exceptions rares citées (*cf. supra*).

b) Résections

- Il convient de distinguer les résections contaminées, marginales et larges.
 - Contaminées :
 - * **But** : diminution du volume tumoral le plus complet possible.
 - * **Technique** : il s'agit d'un curetage effectué après ouverture de la tumeur. La cavité est souvent comblée par de la greffe osseuse ou du ciment chirurgical.
 - * **Indication** : tumeurs bénignes ou tumeur dont le traitement n'a pas pour but d'être carcinologique (ex. métastase).
 - Marginales :
 - * **But** : résection complète d'une tumeur.
 - * **Technique** : résection en monobloc de la tumeur en passant au contact de la capsule tumorale sans l'ouvrir.
 - * **Indications** : tumeurs bénignes ou malignes de bas grade histologique.
 - Larges :
 - * **But** : résection en monobloc de la tumeur en passant à distance de sa capsule, dans le tissu sain. En effet, les tumeurs malignes sont entourées d'une néocapsule plus ou moins bien limitée ; en périphérie de cette capsule il existe des microfoyers tumoraux qui peuvent être responsables de récidives locales en cas de résection marginale.
 - * **Technique** : résection en monobloc passant à deux centimètres au moins de la capsule tumorale.
 - * **Indications** : les tumeurs malignes primitives osseuses.
- La résection peut être conservatrice ; elle consiste à faire l'exérèse d'une partie du squelette osseux + /- de parties molles. Dans ce cas, après la résection, une reconstruction est souvent nécessaire en utilisant des greffons et/ou une ostéosynthèse et/ou une prothèse.
- La résection peut ne pas être conservatrice ; il s'agit alors d'une amputation qui n'est indiquée que lorsqu'une chirurgie conservatrice n'est pas possible (en raison d'une infection,

Tableau I. Classification anatomopathologique des tumeurs osseuses primitives (version simplifiée)

Différenciation cellulaire	Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
• Os	• Ostéome ostéoïde, ostéoblastome	• Ostéosarcome
• Cartilage	• Chondrome, ostéochondrome, chondroblastome, fibrome chondromyxoïde	• Chondrosarcome
• Tissu conjonctif	• Fibrome non ossifiant, fibromyxome	• Fibrosarcome, histiocytofibrome malin
• Neuroectoderme	• Neurofibrome • Schwannome	• Sarcome d'Ewing
• Moelle osseuse		• Myélome, lymphome
• Notochorde		• Chordome
• Tissu d'origine incertaine		• Adamantinome
• Tissu d'origine incertaine	• TCG	• TCG
• Lésions pseudo-tumorales	• Kyste essentiel • Kyste anévrysmal • Dysplasie fibreuse	

d'une récurrence tumorale, d'un envahissement des vaisseaux et des nerfs, etc.).

2. Traitements médicaux

a) Radiothérapie

- N'a aucune indication en matière de tumeur bénigne.
- Parfois indiquée pour des tumeurs malignes osseuses primitives radiosensibles (presque toutes les tumeurs sont radiosensibles sauf le chondrosarcome) peu accessibles à la chirurgie (rachis, crâne) ou n'ayant pas pu faire l'objet d'une résection complète. Pour le sarcome d'Ewing, elle est souvent indiquée en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie, soit seule quand la tumeur est inextirpable, soit après la résection chirurgicale.
- Souvent indiquée pour les tumeurs métastatiques radiosensibles (sein poumon, thyroïde, prostate) soit seule, soit après traitement chirurgical.

b) Chimiothérapie

- Il s'agit de polychimiothérapie associant souvent du platine, de l'adriamycine, de l'Endoxan et du méthotrexate à haute dose.
- Elles sont indiquées pour les ostéosarcomes de haut grade, les sarcomes d'Ewing ; en revanche elles n'ont aucune efficacité sur le chondro-sarcome.
- Ces chimiothérapies sont délivrées une fois que le diagnostic a été établi par une biopsie et avant la résection ; il s'agit de chimiothérapies néoadjuvantes. La résection a lieu après 2 à 5 cycles de chimiothérapie. Sur la pièce de résection, le pourcentage de nécrose est apprécié afin d'évaluer la réponse tumorale à la chimiothérapie. Le patient est jugé bon répondeur lorsque la nécrose dépasse 95 %. Une mauvaise réponse à la chimiothérapie va amener à changer le protocole de chimiothérapie après la résection : il s'agit de chimiothérapie de rattrapage. Si le patient est bon répondeur, il recevra le même type de traitement pendant encore plusieurs cycles.
- Dans les lésions métastatiques, la chimio-thérapie dépend du type de cancer primitif.

c) *L'hormonothérapie* : indiquée pour les métastases de cancer du sein et de la prostate.

- D'autres traitements peuvent parfois être utilisés : l'embolisation, la chimioembolisation, l'injection percutanée de ciment, etc.

TUMEURS PRIMITIVES MALIGNES DES OS

- Ne seront étudiées que les trois tumeurs osseuses malignes primitives (TOMP) les plus fré-



Fig. 3 : Ostéome ostéoïde.

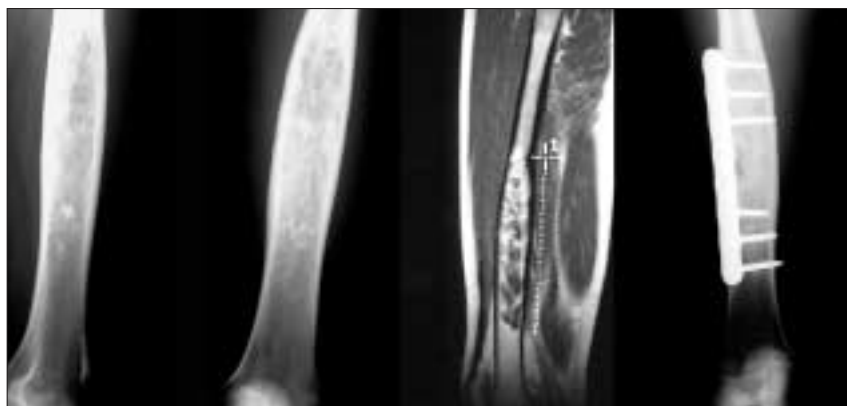


Fig. 4 : Chondrome du fémur. Radiographies standards à gauche. IRM au centre. Radiographie montrant le curetage comblement et l'ostéosynthèse à droite.

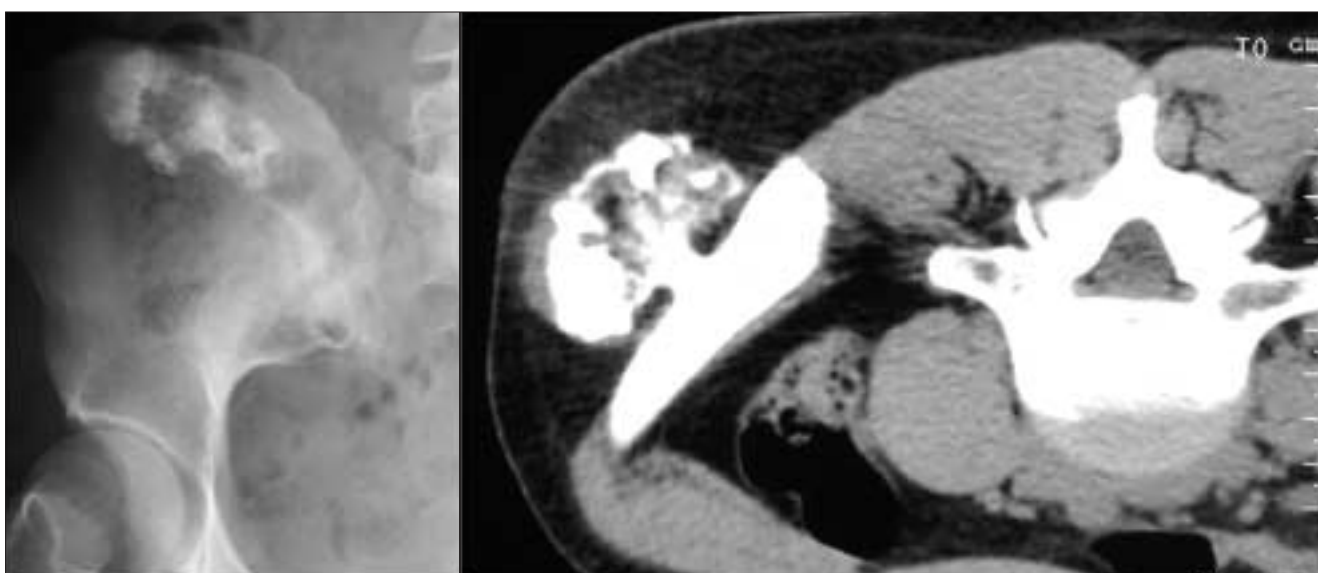


Fig. 5 : Exostose de l'aile iliaque. Radiographie standard où l'aspect est peu typique (à gauche). TDM montrant l'image typique d'exostose ostéogénique (à droite).



Fig. 6 : Fibrome non ossifiant visible sur la radiographie standard à gauche et sur l'IRM à droite.



Fig. 7 : Dysplasie fibreuse de la diaphyse fémorale. Aspect en verre dépoli typique sur la radiographie standard (à gauche) et sur la reconstruction TDM (haut à droite). IRM (en bas à droite).



Fig. 8 : Tumeur à cellules géantes du condyle fémoral médial sur les radiographies à gauche et la TDM au centre. Curettage comblement à droite.



Fig. 9 : Kyste essentiel de l'humérus proximal.



Fig. 10 : Kyste anévrysmal de la branche ilio-pubienne droite. Ostéolyse sur la radiographie standard à gauche et niveaux liquidiens très évocateurs du diagnostic sur l'IRM à droite.

Tumeurs osseuses bénignes						
	Définition	Épidémiologie	Clinique	Imagerie	Traitement	Évolution et pronostic
Ostéome ostéoïde. Fig. 3	<ul style="list-style-type: none"> Lésion ostéogénique souvent entourée d'une ostéocondensation réactionnelle. 	<ul style="list-style-type: none"> 12 % des TOB. Âge moyen : 19 ans. 	<ul style="list-style-type: none"> Douleur nocturne calmée par l'aspirine. Scoliose et trouble de croissance chez l'enfant. 	<ul style="list-style-type: none"> 50% sur le tibia et fémur. 10% sur le rachis. Condensation de la corticale contenant une petite géode (nidus) mieux visible sur la TDM. Hyperfixation à la scintigraphie osseuse. 	<ul style="list-style-type: none"> Réssection du nidus chirurgicalement ou par voie percutanée sous contrôle TDM par électrocoagulation. 	<ul style="list-style-type: none"> Jamais de transformation maligne. Quand la taille est supérieure à 2 cm, il s'agit d'un ostéoblastome.
Chondrome Fig.4	<ul style="list-style-type: none"> Lésion cartilagineuse qui peut être centrale ou périphérique, isolée ou multiple (maladie d'Ollier). 	<ul style="list-style-type: none"> 10 % des TOB. Âge moyen : 20 ans, dans la petite enfance pour la maladie d'Ollier. 	<ul style="list-style-type: none"> Douleur ou fracture pathologique (doigts). Déformations et inégalités de longueur pour la maladie d'Ollier. 	<ul style="list-style-type: none"> Image lytique bien limitée soufflant les corticales et contenant de petites calcifications. 	<ul style="list-style-type: none"> Curetage complètement. Corrections des déformations pour la maladie d'Ollier. 	<ul style="list-style-type: none"> Transformation maligne dans 1 % des formes isolées, surtout pour les chondromes des ceintures; jamais ceux de la main ; 30 à 40 % dans la maladie d'Ollier.
Exostose ostéogénique (ostéochondrome) Fig.5.	<ul style="list-style-type: none"> Lésion qui correspond à une anomalie du cartilage de croissance qui fabrique de l'os dans une direction perpendiculaire à la direction normale. Il existe aussi la maladie des exostoses multiples (maladie de Besel-Hagen), autosomique dominante (anomalie des chromosomes 8 et 19). 	<ul style="list-style-type: none"> 25 % des TOB Âge moyen : 12 ans, dans la petite enfance pour la maladie des exostoses multiples. 	<ul style="list-style-type: none"> Saillie osseuse, tendinite, compression nerveuse. Déformations et inégalités de longueur dans la maladie des exostoses multiples. 	<ul style="list-style-type: none"> Image souvent suffisamment typique pour faire le diagnostic. Saillie osseuse implantée sur la métaphyse et dont le spongieux est en continuité avec le spongieux de l'os atteint, leur direction fuit l'articulation (articulofuge). La coiffe cartilagineuse est visible sur la TDM et surtout sur l'IRM. 	<ul style="list-style-type: none"> Réssection de l'exostose quand elle est symptomatique ou située près du squelette axial. Correction des déformations dans la maladie des exostoses multiples. 	<ul style="list-style-type: none"> Transformation maligne dans moins de 1 % des formes isolées, surtout pour les exostoses proximales ; 20 % transformation maligne dans la maladie des exostoses multiples.
Fibrome non ossifiant (lacune corticale métaphysaire ou cortical defect) Fig. 6	<ul style="list-style-type: none"> Lésion de métaplasie fibreuse développée au niveau d'une corticale métaphysaire. 	<ul style="list-style-type: none"> Très fréquente, touche 35 % des enfants entre 2 et 18 ans. Âge moyen 14 ans. 	<ul style="list-style-type: none"> Souvent asymptomatique. Parfois douleurs mécaniques. Fracture sur les exceptionnelles formes «géantes». 	<ul style="list-style-type: none"> 90 % sur les os longs des membres inférieurs. Image lytique aux contours réguliers avec un liséré dense, développée dans une corticale métaphysaire. 	<ul style="list-style-type: none"> Aucun traitement dans l'immense majorité des cas. Curetage pour quelques rares formes « géantes » avec douleur ou fracture. 	<ul style="list-style-type: none"> Guérison spontanée à l'adolescence. Jamais de transformation maligne.

Tumeurs osseuses bénignes						
	Définition	Épidémiologie	Clinique	Imagerie	Traitement	Évolution et pronostic
Dysplasie fibreuse. Fig. 7	<ul style="list-style-type: none"> Lésion congénitale où l'os normal est remplacé par un tissu métaplasique fibreux. Il existe des formes monostotiques (80 %) et polyostotiques (20 %). 5 % des formes polyostotiques sont associées à des troubles endocriniens et à des taches cutanées réalisant le syndrome de McCune-Albright. 	<ul style="list-style-type: none"> 7 % des TOB. Âge de découverte avant 30 ans. Découverte dans l'enfance pour les formes polyostotiques et le syndrome de McCune-Albright. 	<ul style="list-style-type: none"> Douleur ou asymptomatique pour les formes monostotiques. Douleur, déformations ou fractures pour les formes polyostotiques. 	<ul style="list-style-type: none"> Plus fréquent sur le fémur, les côtes, les os de la face. Il s'agit d'une image d'ostéolyse bien limitée, pouvant soufler la corticale, avec un aspect en « verre dépoli » de la matrice. Les formes polyostotiques sont responsables de déformations, notamment au niveau du fémur proximal. 	<ul style="list-style-type: none"> Perfusion de Bisphosphonates très efficaces sur les douleurs. En cas de risque de fracture : curetage et ostéosynthèse. Dans les déformations : ostéotomies de correction et ostéosynthèses. 	<ul style="list-style-type: none"> Transformation maligne dans moins de 0,5 % des cas pour les formes monostotiques et de 3 % dans le syndrome d'Albright. Il n'y a jamais de passage de la forme monostotique à la forme polyostotique.
Tumeur à cellules géantes. Fig. 8	<ul style="list-style-type: none"> Lésion ostéolytiques composées de cellules stromales et de cellules géantes multinucléées. 	<ul style="list-style-type: none"> Âge moyen 30 ans. Très rare chez l'enfant. 	<ul style="list-style-type: none"> Douleur ou tuméfaction. Fracture pathologique. 	<ul style="list-style-type: none"> Tumeur épiphysaire. Fémur distal et tibia proximal, radius distal. Ostéolytique avec un aspect cloisonné. Pas de condensation en périphérie ; la corticale peut être souflée, parfois rompue. 	<ul style="list-style-type: none"> Curetage completement par des greffons ou du ciment chirurgical. Ostéosynthèse si nécessaire. Résection pour les os sans fonction importante (ex. : tête de la fibula). 	<ul style="list-style-type: none"> Risque de récurrence après curetage : 20 à 30 %. Métastases pulmonaires bénignes très rares. Transformation maligne dans 5 % des cas, surtout après irradiation.
Kyste essentiel ou kyste solitaire. Fig. 9	<ul style="list-style-type: none"> Pseudo-tumeur qui est une cavité remplie d'un liquide citrin. 	<ul style="list-style-type: none"> Enfant et adolescent. 	<ul style="list-style-type: none"> Douleur ou fracture pathologique. 	<ul style="list-style-type: none"> Humérus et fémur proximaux. Métaphysaires et au centre de l'os, près du cartilage de croissance, auquel il s'éloigne au cours de la croissance. Image ostéolytique sans calcification intramatrice avec un liséré dense en périphérie. 	<ul style="list-style-type: none"> Infiltration de corticoïdes dans le kyste. Ostéosynthèse, surtout pour le fémur. 	<ul style="list-style-type: none"> Peut guérir spontanément, surtout après une fracture (même traitée par immobilisation seule). Guérison quasi constante après traitement. Pour le fémur proximal, le risque mécanique est important.
Kyste anévrismal Fig. 10	<ul style="list-style-type: none"> Pseudo-tumeur qui est en fait une dilatation vasculaire responsable d'une lésion ostéolytique. Elle peut être associée à une autre tumeur (ex. : TCG). 	<ul style="list-style-type: none"> Enfant, adolescent et adulte jeune. 	<ul style="list-style-type: none"> Douleur, tuméfaction ou fracture pathologique. 	<ul style="list-style-type: none"> Tumeur plutôt métaphysodiarthysaire. Ostéolyse souflant la corticale, souvent excentrée par rapport à l'axe diarthysaire. Pas de calcification intramatrice, aspect cloisonné possible. Sur l'IRM, la présence de niveaux liquides est très évocatrice. 	<ul style="list-style-type: none"> Curetage comblement et ostéosynthèse si nécessaire. Embolisation. Injection percutanée d'Ethibloc. 	<ul style="list-style-type: none"> Risque de récurrence après curetage : 20 à 30 %. Pas de transformation maligne, sauf après irradiation.

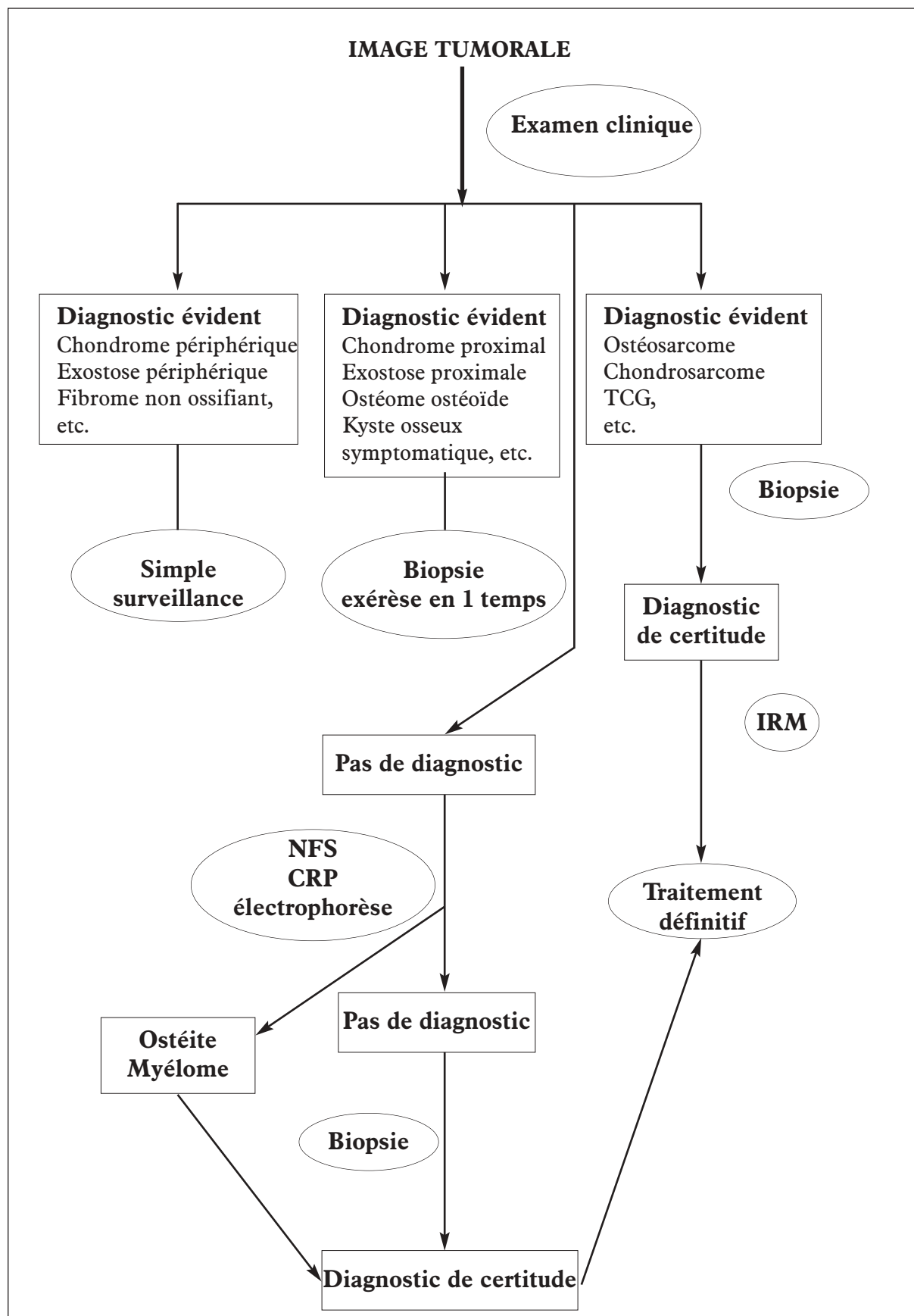


Fig. 11 : Démarche diagnostique devant une image osseuse d'aspect tumoral.

quentes : l'ostéosarcome, le chondrosarcome et le sarcome d'Ewing.

OSTÉOSARCOME

A/ Définition

- Encore appelé « sarcome ostéogène ». C'est un sarcome fabriquant de l'os tumoral.

B/ Épidémiologie

- C'est la plus fréquente des TMP (30 à 35 % des TOMP). Il représente 0,2 % de tous les cancers, et son incidence est de 100 à 154 cas par an en France (2 cas par an/million d'habitants).
- Touche l'adolescent et l'adulte jeune dans 80 % des cas, très rare avant 10 ans et après 30 ans.

C/ Diagnostic

1. Clinique

- Douleur, souvent banale au début, mais qui va en s'aggravant ; parfois une tuméfaction. Une fracture pathologique est plus rare.
- L'état général est conservé, il n'y a pas d'adénopathie satellite.

2. Biologie

- Les examens biologiques usuels sont normaux ou peu perturbés (parfois, petite accélération de la VS et augmentation des phosphatases alcalines).

3. Imagerie

- Des radiographies simples, face et profil, doivent toujours être demandées en première intention.
- Cette tumeur est située principalement sur les métaphyses des grands os, et les localisations les plus fréquentes sont :
 - Le genou (extrémité inférieure du fémur : 50 %, supérieure du tibia : 20 %).
 - La métaphyse supérieure de l'humérus et l'inférieure du tibia viennent ensuite (30 % des cas).
 - Les localisations sur la main et le pied sont exceptionnelles.
- Le diagnostic est souvent évident associant :
 - Une ostéolyse du spongieux métaphysaire avec des contours flous.
 - Une réaction périostée lamellaire.
 - Une rupture corticale.
 - Une réaction périostée en « feu d'herbe ».
 - Des calcifications dans la matrice tumorale.
- Il est important de diagnostiquer les formes débutantes qui se manifestent par une zone « gommée » de la région métaphysaire », une petite réaction périostée.
- **Le diagnostic de certitude se fera grâce à l'examen anatomopathologique du prélèvement de biopsie.**

4. Anatomie pathologique

a) Biopsie

- Elle est urgente. Elle doit être chirurgicale (pas de biopsie à l'aiguille dans ce cas précis, car la tumeur peut être hétérogène, et il faut ramener beaucoup de tissu tumoral pour assurer un diagnostic correct). Elle doit être faite dans un centre chirurgical habitué aux tumeurs des os (risque d'erreur diagnostique multiplié par trois si les lames sont lues par un anatomo-

mopathologiste peu « entraîné » à l'os). Elle doit être faite par le chirurgien qui ultérieurement prendra en charge la résection chirurgicale. Le résultat demande 8 à 15 jours (car il faut décalcifier le prélèvement pour l'analyser).

b) Anatomie pathologique

Elle va affirmer le diagnostic en retrouvant de l'os tumoral malin et préciser le grade histologique selon la classification de Broders en quatre grades.

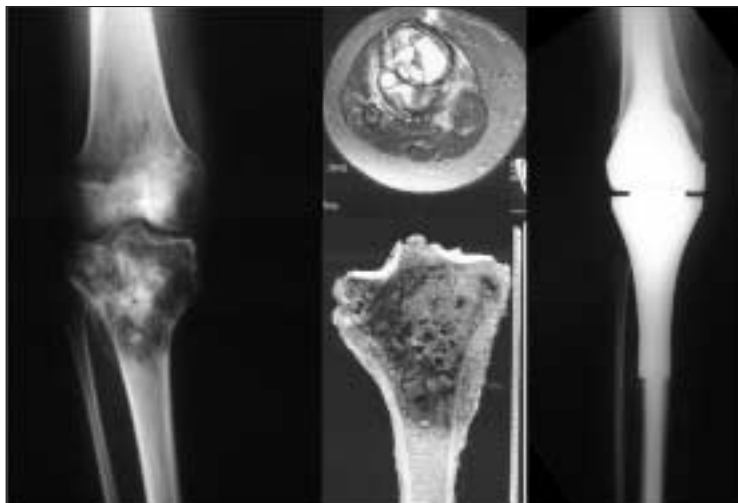


Fig. 12 : Ostéosarcome du tibia proximal. Radiographie standard à gauche. IRM (au centre en haut). Pièce de résection (au centre en bas). Reconstruction par prothèse (à droite).

5. Bilan d'extension

a) Général

- TDM thoracique avec injection de produit de contraste.
- Scintigraphie osseuse corps entier au technétium.
- L'os et le poumon sont les sites privilégiés des localisations secondaires des ostéosarcomes. Les autres examens seront demandés en fonction des signes d'appel clinique.

b) Loco-régional

- TDM : visualise au mieux l'extension dans l'os.
- IRM avec injection de gadolinium : permet d'analyser un envahissement des parties molles adjacentes.

D/ Formes cliniques

1. Selon l'étiologie

- La plupart des ostéosarcomes sont primitifs.
- Il existe de rares cas d'ostéosarcomes radio-induits.
- Il existe aussi des ostéosarcomes sur lésions bénignes préexistantes (sur maladie de Paget, sur dysplasie fibreuse, sur tumeur à cellules géantes...).

2. Selon l'anatomie pathologique

- Les ostéosarcomes sont généralement classés en quatre degrés de malignité selon la classification de Broders : degré 1 (peu malin), degré 2, degrés 3 et 4 (très agressifs avec un risque métastatique allant croissant avec le grade). Les ostéosarcomes sont presque toujours des degrés 3 ou 4.
- Il existe des ostéosarcomes fortement vascularisés : les ostéosarcomes télangiectasiques.
- Les sarcomes juxta-corticaux sont des ostéosarcomes particuliers, assez rares, ne se développant pas dans l'os mais sur l'os, (réalisant une sorte d'excroissance arrondie posée sur une corticale) ; ils sont presque toujours de basse malignité, ne nécessitant donc pas le recours aux chimiothérapies. Leur traitement n'est que chirurgical, et leur pronostic est bon (90 % de guérison).

E/ Traitement

- Le traitement actuel des ostéosarcomes habituels se fait selon le schéma suivant :
 - Biopsie.

- Chimiothérapie néoadjuvante (méthotrexate, adriamycine, cisplatine) à raison d'une cure toutes les trois semaines.
- Résection chirurgicale large. Dans plus de 80 % des cas, il est possible de conserver le membre en faisant appel aux divers procédés de résection-reconstruction (prothèses massives, grandes allogreffes). L'indication d'amputation est devenue exceptionnelle (énormes tumeurs historiques, tumeurs récidivées, tumeurs infectées, tumeurs du très jeune enfant, chez qui un acte conservateur entraînerait en fin de croissance une énorme inégalité de longueur des membres) ;
- L'analyse de la pièce opératoire permet de savoir si le patient est bon répondeur à la chimiothérapie (plus de 95 % de nécrose) ou mauvais répondeur (moins de 95 %) ;
- Trois ou quatre mois de chimiothérapie (en changeant de drogues si « mauvais répondeur »). Aucune indication à la radiothérapie, sauf à visée palliative.

F/ Évolution et pronostic

- Ostéosarcome juxta-corticaux : taux de survie à cinq ans supérieur à 80 %.
- Ostéosarcomes habituels (grades 3 et 4 de Broders) : survie à cinq ans de 70 à 80 %. Pour les bons répondeurs : 90 %, et pour les mauvais répondeurs : 40 %.
- Les facteurs pronostiques reconnus sont :
 - La présence de métastases (survie 30 % à 5 ans en cas de métastase pulmonaire) ; elles sont présentes au moment du diagnostic dans 3 % des cas. Les localisations secondaires se font surtout au poumon (90 % des cas). Leur existence est péjorative, mais il est parfois possible de guérir le patient en reprenant la chimiothérapie et en enlevant les lésions pulmonaires par thoracotomie.
 - La réponse histologique à la chimiothérapie.
 - Le grade histologique.
 - La taille de la tumeur.
 - La localisation : les ostéosarcomes du tronc (bassin, rachis) sont de très mauvais pronostic.

CHONDROSARCOMES

A/ Définition

- C'est une tumeur dont les cellules tumorales sont associées à une matrice cartilagineuse.

B/ Épidémiologie

- C'est une tumeur fréquente (25 % des TOMP).
- Âge de survenue entre 40 et 70 ans, moins de 4 % avant 20 ans.
- Dix pour cent surviennent sur une lésion préexistante (exostose, chondrome).

C/ Diagnostic

1. Clinique

- La symptomatologie est souvent discrète, avec une installation insidieuse traduisant la croissance très lente de ces tumeurs. Les symptômes révélateurs sont, le plus souvent, une douleur ou la découverte d'une tuméfaction par le patient. Les fractures pathologiques sont rares (3 %). L'état général est conservé.

2. Biologie

- Le bilan biologique est habituellement normal, sans syndrome inflammatoire.
- Une intolérance aux hydrates de carbone lors d'hyperglycémie provoquée est trouvée chez

80 % des patients.

3. Imagerie

- Des radiographies simples, face et profil, doivent toujours être demandées en première intention (on peut se dispenser de l'échographie qui n'apprendra rien d'intéressant).

a) Localisations

- Les sites le plus fréquemment concernés sont le pelvis (30 %) et le fémur proximal (20 %).
- Les localisations rachidiennes restent rares (1 à 7 %) et celles des os de la main et des pieds représentent moins de 3 % de toutes les localisations.



Fig. 13 : Chondrosarcome du bassin. Radiographie standard à gauche, IRM en haut à droite et TDM en bas à droite.

b) Aspect radiologique

- Le diagnostic est souvent fortement suspecté sur les clichés standards. Il est possible de distinguer les formes centrales et les formes périphériques.
- Pour les formes centrales, la lésion est habituellement métaphysaire et s'étend vers la diaphyse plus que vers l'épiphyse. Il s'agit de zones ostéolytiques, étendues et bien délimitées. La corticale est habituellement érodée sur le versant endosté ; elle peut être rompue, et une réaction périostée n'est pas exceptionnelle. Un aspect soufflé de la corticale peut également être visualisé. Des calcifications sont visibles dans la matrice tumorale.
- Pour les formes périphériques, la tumeur se développe initialement à la surface de l'os et envahit les parties molles avoisinantes. La corticale en regard est fréquemment érodée sans réaction périostée. Des calcifications sont visualisées dans la matrice tumorale.
- **Le diagnostic de certitude se fera grâce à la biopsie qui doit être faite dans les huit jours.**

4. Anatomie pathologique

a) Biopsie :

- Elle est urgente. Elle doit être chirurgicale (pas de biopsie à l'aiguille dans ce cas précis, car la tumeur peut être hétérogène, et il faut ramener beaucoup de tissu tumoral pour assurer un diagnostic correct). Elle doit être faite dans un centre chirurgical habitué aux tumeurs des os (risque d'erreur diagnostique multiplié par 3 si les lames sont lues par un anatomopathologiste peu entraîné à l'os). Elle doit être faite par le chirurgien qui, ultérieurement, prendra en charge la résection chirurgicale. Le résultat demande 8 à 15 jours de patience.

b) Anatomie pathologique

- Elle va affirmer le diagnostic en retrouvant du cartilage tumoral malin et préciser le grade histologique qui suit la classification de O'Neal et Ackerman (en 3 grades) ; le risque métastatique augmente parallèlement avec le grade. Elle précisera le type histologique.

D/ Bilan d'extension

1. Général

- TDM thoracique avec injection de produit de contraste.

- Scintigraphie osseuse corps entier au technétium.
- L'os et le poumon sont les sites privilégiés des localisations secondaires des chondrosarcomes. Les autres examens seront demandés en fonction des signes d'appel clinique.

2. Loco-régional

- TDM : visualise au mieux l'extension dans l'os.
- IRM, avec injection de gadolinium : permet d'analyser un envahissement des parties molles adjacentes.

E/ Formes cliniques

1. Selon l'étiologie

- Les chondrosarcomes peuvent être primaires (survenant sur un os normal) : 90 % des cas.
- Ils peuvent être secondaires (10 %) à une lésion bénigne préexistante qui va se transformer en chondrosarcome : exostose ostéogénique, chondrome.

2. Selon le siège

- Les chondrosarcomes distaux des membres (main, pied) sont rares mais de bon pronostic.
- Les chondrosarcomes du tronc (bassin, rachis), volontiers diagnostiqués tardivement, sont donc souvent de très grosses tumeurs et de pronostic un peu moins bon que ceux des membres.

3. Selon l'histologie

- Il faut distinguer deux groupes de chondro-sarcomes :
 - Les chondrosarcomes conventionnels, ou chondrosarcomes habituels (les plus fréquents) que les anatomopathologistes classent en trois degrés (le risque métastatique augmente avec le grade).
 - Les « formes particulières », au sein desquelles on individualise :
 - * Les chondrosarcomes à cellules claires (volontiers épiphysaires au niveau du fémur proximal) (de grade 1).
 - * Les chondrosarcomes myxoïdes (= à consistance mucoïde) (de grade 2).
 - * Les chondrosarcomes mésenchymateux (de grade 3).
 - * Les chondrosarcomes « dédifférenciés », très particuliers car, au sein de la maladie, on retrouve deux populations cellulaires très différentes : un contingent cartilagineux de basse malignité coexistant avec un contingent de haute malignité de nature non cartilagineuse (de grade 3).

F/ Traitement

- Les chondrosarcomes sont tous, à une exception près, chimio- et radiorésistants. Leur traitement est donc uniquement chirurgical. Après la biopsie, l'exérèse chirurgicale large est possible neuf fois sur dix en faisant appel aux divers procédés de résection-reconstruction (prothèses massives, grandes allogreffes). L'indication d'amputation est devenue exceptionnelle (énormes tumeurs historiques, tumeurs récidivées, tumeurs infectées). La résection de métastases pulmonaires, lorsqu'elles sont peu nombreuses, est parfois possible.
- La chimiothérapie néoadjuvante est proposée pour les chondrosarcomes dédifférenciés et les chondrosarcomes de haut grade, en association avec la chirurgie large.

G/ Évolution et pronostic

- La survie globale est de l'ordre de 70 % à cinq ans et de 60 % à dix ans.
- Le pronostic dépend :
 - Du grade histologique : la survie à dix ans varie de 70 à 90 % pour les grades 1, de 40 à 65 % pour les grades 2, et de 5 à 15 % pour les grades 3.
 - De la survenue d'une récurrence locale.
 - De la localisation (la localisation pelvienne est un facteur péjoratif).
 - Du volume tumoral, qui, lorsqu'il est supérieur à 100 ml, constitue un facteur péjoratif.
- Les métastases surviennent chez 10 à 22 % des patients, et elles sont essentiellement pulmonaires.

SARCOMES D'EWING

A/ Définition

- Il s'agit tumeur maligne primitive osseuse composée de petites cellules rondes et qui correspond à une forme peu différenciée des PNET (*primitive neuroectodermal tumor*).
- Ces tumeurs d'origine neuroectodermique sont caractérisées par la présence d'une translocation chromosomique 11-22 et l'expression du gène MIC2.

B/ Épidémiologie

- Troisième position après l'ostéosarcome et le chondrosarcome (5 à 15 % des TMOP) et en deuxième place chez l'enfant.
- C'est une maladie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune.

C/ Diagnostic

1. Clinique

- Une douleur de type inflammatoire et/ou une tuméfaction, plus rarement une fracture pathologique, révèlent la maladie.
- L'état général est volontiers un peu perturbé avec un fébricule fréquent et des signes inflammatoires locaux.

2. Biologie

- La VS est accélérée, la CRP et les phosphatases alcalines augmentées.

3. Imagerie

- Des radiographies simples, face et profil, doivent toujours être demandées en première intention.
- Cette tumeur peut être localisée un peu partout sur le squelette : bassin, grands os des membres, côtes, petits os de la main ou du pied. Sur les grands os, la maladie est tantôt diaphysaire, tantôt métaphysaire, voire épiphysaire.
- Elles montrent typiquement, de façon isolée ou associée, les anomalies suivantes :
 - Zone lytique mal délimitée.
 - Réaction périostée « multicouche » dite en « bulbe d'oignon ».
 - Simple ostéolyse discrète d'une corticale au contact d'une grosse masse des parties molles à peine radio-opaque.
- Typiquement, il existe un contraste entre la relative discrétion des signes radiologiques et l'importance de la composante tumorale dans les parties molles qui sera au mieux visualisée sur une IRM.

- Le diagnostic de certitude se fera grâce à la biopsie qui doit être pratiquée dans les huit jours.

4. Anatomie pathologique

a) Biopsie

- Elle est urgente. Elle peut être chirurgicale, mais la biopsie à l'aiguille (dans ce cas précis) est une bonne solution parce que la tumeur, assez molle, se laisse facilement aspirer et que les aspects histologiques sont monomorphes d'un endroit à l'autre de la tumeur.
- Une étude cytogénétique est systématiquement demandée à la recherche de la translocation 11-22. Elle doit être faite dans un centre chirurgical habitué aux tumeurs des os (risque d'erreur diagnostique multiplié par 3 si les lames sont lues par un anatomopathologiste peu « entraîné » à l'os). Elle doit être faite par le chirurgien qui, ultérieurement, prendra en charge la résection chirurgicale.

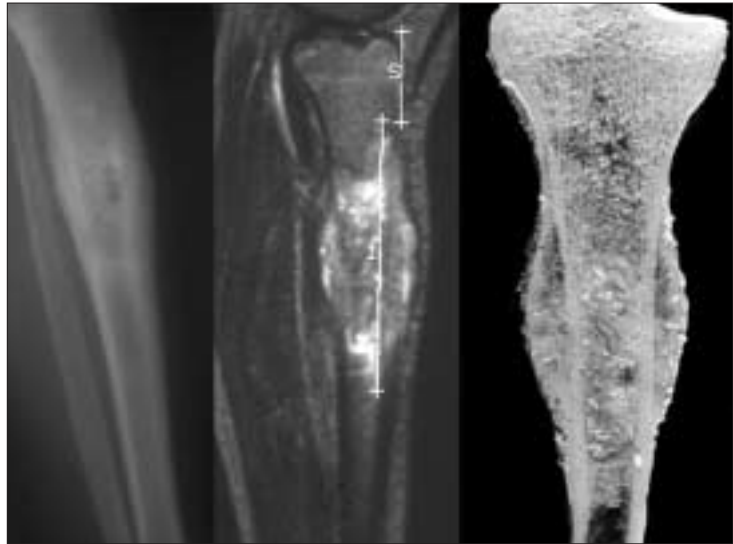


Fig. 14 : Sarcome d'Ewing de la diaphyse tibiale. Radiographie à gauche, IRM au centre et la pièce de résection à droite.

b) Anatomie pathologique

- Il s'agit d'un sarcome à petites cellules rondes ; c'est une tumeur de haut grade dans tous les cas. L'expression du gène *Mic2* est diagnostiquée en immunohistochimie et la translocation 11-22 en cytogénétique.

D/ Formes cliniques

- Les sarcomes d'Ewing sont toujours primitifs ; ils ne surviennent jamais sur une lésion pré-existante.
- Les sarcomes d'Ewing distaux des membres ont un meilleur pronostic que ceux du tronc (bassin, rachis).
- Les formes de l'adulte sont plus péjoratives que les formes de l'enfant.
- Il n'y a pas de forme histologique particulière, et ces tumeurs sont toutes de haut grade.

E/ Traitement

- Le traitement actuel des sarcomes d'Ewing se fait selon le schéma suivant :
 - Biopsie.
 - Trois ou quatre mois de chimiothérapie (les drogues les plus utilisées dans l'Ewing sont : vincristine, ifosfamide, adriamycine, cyclophosphamide à raison d'une cure toutes les deux ou trois semaines.
 - Exérèse chirurgicale : il s'agit d'une résection large. Dans plus de 80 % des cas, il est possible de conserver le membre en faisant appel aux divers procédés de résection-reconstruction (prothèses massives, grandes allogreffes). L'indication d'amputation est devenue exceptionnelle (énormes tumeurs historiques, tumeurs récidivées, tumeurs infectées, tumeurs du très jeune enfant).
 - trois ou quatre mois de chimiothérapie (en changeant de drogues si « mauvais répondeur »).

- Il est fréquent de clôturer le traitement par ce qu'on appelle une « intensification » (on prélève sur le sang du patient des cellules souches hématopoïétiques et on les lui réinjecte quelques jours plus tard après avoir fait une cure de chimiothérapie si intense qu'elle risque d'avoir détruit le potentiel hématopoïétique du patient).
- La radiothérapie a quelques indications pour cette tumeur : les tumeurs inopérables, parce que trop grosses ou mal situées (rachis...), peuvent être traitées par radiothérapie, car la tumeur est radio-sensible. Quand les patients sont mauvais répondeurs, le traitement est souvent complété par une radiothérapie régionale.

F/ Évolution et pronostic

- Le sarcome d'Ewing est de nos jours la TOMP des os qui a le plus mauvais pronostic. On ne guérit qu'environ 65 % des Ewing de l'enfant, et seulement 40 % de ceux de l'adulte.
- Les facteurs pronostics principaux sont les suivants :
 - Métastases : survie à 5 ans < à 35 %.
 - Site : bassin : 15 à 35 % ; distales : 30 à 77 %.
 - Volume tumoral (> ou < à 100 ml).
 - Réponse histologique à la chimiothérapie.
- Les évolutions fatales se font par le biais de métastases pulmonaires, de loin les plus fréquentes. Le sarcome d'Ewing peut donner des métastases pulmonaires, osseuses, cérébrales, hépatiques. Leur existence est très péjorative, et il est exceptionnel de pouvoir guérir le patient malgré la reprise des chimiothérapies, en traitant les diverses localisations par radiothérapie ou exérèse chirurgicale. ■

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

RHUMATOLOGIE ORTHOPÉDIE CANCÉROLOGIE

Tumeurs des os primitives et secondaires

I-10-154

Dr Cyrille CONFAVREUX
Interne des Hôpitaux de Lyon

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs des os primaires et secondaires

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur des os primitive et secondaire.

I- MÉTASTASES OSSEUSES

- Les métastases osseuses, comme toutes les métastases, constituent un tournant évolutif dans l'évolution d'un cancer signant le passage d'une maladie loco-régionale potentiellement curable en une maladie disséminée pour l'heure incurable avec le plus souvent une espérance de vie extrêmement sombre.
- La prise en charge (non demandée dans l'intitulé de la question) devra être multidisciplinaire pour agir sur la maladie causale, mais aussi sur la douleur (antalgiques, radiothérapie, immobilisation...), et sur les complications spécifiques qu'elles induisent (compression neurologique, hypercalcémie, fractures pathologiques) sans occulter un accompagnement psychologique du patient et de sa famille.
- Plusieurs situations cliniques peuvent se rencontrer :
 - découverte à la prise en charge initiale d'une tumeur lors du bilan d'extension ;
 - découverte devant l'apparition d'une sémiologie locomotrice chez un patient connu pour avoir un cancer ;
 - métastase osseuse inaugurale chez un patient vierge d'antécédent tumoral et présentant une altération d'état général, des douleurs, un syndrome inflammatoire biologique, une hypercalcémie, une fracture spontanée... Véritable " coup de tonnerre " pour le patient, il devient nécessaire de diagnostiquer la nature exacte et l'extension de la tumeur (= bilan du primitif) de façon à l'annoncer stratégiquement au patient. La prise en charge doit être multidisciplinaire, en accord avec lui, pour adopter les meilleures décisions thérapeutiques.

A/ Définition

Les métastases sont des localisations osseuses de cellules tumorales, à distance d'une tumeur maligne primitive, reproduisant plus ou moins fidèlement les caractéristiques morphologiques et biologiques de la tumeur initiale.

B/ Epidémiologie

Les métastases osseuses ou tumeurs secondaires des os sont beaucoup plus fréquentes que les tumeurs primitives des os.

Rares chez l'enfant, elles touchent l'adulte et le sujet âgé dans les deux sexes.

L'os est la troisième localisation métastatique par ordre de fréquence après le poumon et le foie. Tous les cancers sont potentiellement responsables de métastases osseuses ; toutefois les plus ostéophiles sont :

- le sein, la prostate, le poumon (80 % des cas),
- le rein, la thyroïde, la vessie,
- les lymphomes et sarcomes.

Un certain nombre (10 à 30% selon les séries) de métastases demeurent sans primitif connu à l'issue du bilan étiologique.

C/ Diagnostic positif de métastase

1) Signes fonctionnels

Les douleurs osseuses

Elles sont le symptôme le plus courant. Elles sont uni- ou pluri-focales, persistantes, d'installation insidieuse et progressivement croissantes pour devenir très intenses. Elles sont permanentes à recrudescence nocturne.

Il existe des métastases osseuses indolores.

Altération de l'état général

Asthénie, anorexie, amaigrissement sont évocateurs lorsqu'ils sont associés aux douleurs. Il est important de peser le patient et d'évaluer l'intensité de la perte de poids (montant et délai).

Des signes de **complications** (cf infra).

2) Examen :

L'inspection recherche une tuméfaction, une déformation. La palpation et la percussion (des épineuses par exemple) au site sont douloureuses.

3) Biologie simple :

Il est fréquent de trouver un syndrome inflammatoire biologique (VS, CRP).

4) Radiographies simples

Aux sites douloureux, de face et de profil, on peut observer :

- des zones d'ostéolyse (taille limite 1cm environ) à type de géodes, de plages d'ostéolyse, sans réaction de condensation périphérique, lyse de la corticale ;
- des zones ostéocondensantes : opacités arrondies, tâches de bougie ;
- des zones mixtes (lytiques et condensantes).

Les sièges les plus fréquents sont : les vertèbres (vertèbres ivoire, disparition d'un pédicule= vertèbre borgne), le fémur proximal, le pelvis, les côtes, le sternum, l'humérus proximal et le crâne.

Les métastases distales sont exceptionnelles ; possibilité de soufflure de la corticale par des métastases pulmonaires ou mammaires.

5) Scintigraphie osseuse au Tc 99m

Cet examen permet l'étude de l'ensemble du squelette pour obtenir la cartographie des lésions métastatiques osseuses qui se traduisent sous forme d'un spot d'hyperfixation.

La découverte de fixation d'autres sites, surtout si ils sont à risque (rachis, os longs porteurs) portent à compléter le bilan par des radiographies simples ciblées ± imagerie type TDM ou IRM.

6) La TDM osseuse et l'IRM rachidienne

Leur intérêt est de fournir une analyse détaillée de la métastase osseuse : taille, lyse corticale, rapports anatomiques. Elles sont souvent nécessaires pour la décision thérapeutique locale (enclouage centromédullaire par exemple).

L'IRM est indispensable devant une atteinte rachidienne. Elle précise en plus l'existence d'une épidurite.

=> Le diagnostic de métastases osseuses repose sur un faisceau d'arguments.
A l'issue de cette étape, il convient d'obtenir la preuve histologique de la tumeur.

D/ Diagnostic étiologique

- Si le cancer primitif est connu, suivant les cas, on peut se passer d'histologie ou affirmer la rechute par la biopsie de la métastase.
- Si le cancer primitif n'est pas connu, alors il faut réaliser un bilan à la recherche du primitif. L'enjeu est d'obtenir alors le plus rapidement possible et avec le minimum d'examen le diagnostic étiologique. Il faut un résultat histologique. Deux approches sont possibles et souvent complémentaires.

- **La biopsie osseuse percutanée** sous contrôle radiologique voire scannographique est un geste simple, sous anesthésie locale, et d'un bon rendement diagnostique.
NB : Le myélogramme peut donner facilement des informations précieuses, mais il implique une dissémination massive pour être positif. Par ailleurs il donne une cytologie et ne peut renseigner quant à l'architecture tumorale.

- **La recherche de la tumeur primitive :**

Elle commence par la clinique et se poursuit par les examens de dépistage des cancers les plus ostéophiles et selon les indices trouvés en clinique.

Interrogatoire :

- antécédents familiaux ;
- antécédents personnels (médicaux, chirurgicaux, gynécologiques) ;
- facteurs de risques : tabac, exposition à l'amiante...
- signes fonctionnels : dysurie, toux, tremblement, nodule thyroïdien, hématurie, hémoptysie, constipation...
- signes généraux (asthénie, amaigrissement, fièvre...)

Examen clinique soigneux

Appareil par appareil.

Il est inadmissible d'oublier la palpation des seins (même chez l'homme), le toucher rectal, les aires ganglionnaires, le foie, la rate et la palpation thyroïdienne.

Examens biologiques :

PSA chez l'homme,

NFP, VS, CRP, dosage pondéral des immunoglobulines, LDH, électrophorèse et immunoelectrophorèse des protéines plasmatiques et urinaires.

Bandelette urinaire : protéinurie, cytologie urinaire quantitative et cytologie des urines fraîches.

Dosage des hormones thyroïdiennes : T3, T4, TSHus, thyroglobuline.

Marqueurs tumoraux : les marqueurs ne sont pas fait pour le dépistage des pathologies. Ils sont plutôt dosés en pré-thérapeutique pour le suivi de la réponse thérapeutique chez un patient ayant initialement un marqueur élevé et surtout pour dépister la rechute après la fin du traitement.

Imagerie :

- Radiographie thoracique de face et de profil.
- Echographie abdominale pour recherche d'adénopathies profondes, de tumeur rénale, de tumeur de la tête du pancréas, de lésions secondaires hépatiques.
- Echographie prostatique transrectale ± biopsies.
- Mammographies bilatérales.
- TDM thoraco-abdomino-pelvien avec injection à la recherche du primitif et comme bilan d'extension.
- Echographie thyroïdienne avec ponction d'un nodule éventuel.

E/ Bilan préthérapeutique global du patient**Bilan osseux :**

La réduction des douleurs et de la survenue d'évènements osseux fait appel aux bisphosphonates à fortes doses. Un des éléments du suivi de leur efficacité est le dosage du remodelage osseux. Calcémie, marqueur de résorption type CTX, marqueur d'ostéoformation si origine prostatique (phosphatase alcaline).

Bilan d'extension de la tumeur

Il est adapté à la nature de la tumeur.

Bilan des grandes fonctions vitales du patient

Etant donné qu'une partie du traitement implique l'administration de cure de chimiothérapie, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de contre indication et de conserver des examens de référence pour le suivi du patient.

- La fonction rénale : ionogramme sanguin, urémie, créatininémie.
- La fonction hépatique : transaminases, γ GT.
- La fonction cardiaque : ECG, échographie.
- L'état nutritionnel du patient : poids, consultation diététique, calcul du BMI, dosage albuminémie, préalbuminémie.
- Groupage sanguin, bilan de coagulation, hémogramme à la recherche d'une cytopénie traduisant une anémie, un envahissement médullaire étendu...

F/ Complications possibles**Les fractures pathologiques**

Elles sont souvent un mode d'entrée dans la maladie. Elles siègent plus fréquemment sur les os porteurs comme les os longs (fémur) et les vertèbres (tassement vertébral secondaire). Outre le surcroît de douleur, le problème est qu'elles génèrent une impotence fonctionnelle et que la consolidation comme la chirurgie, d'un foyer de fracture tumoral est très délicat. Dans la mesure du possible, si le diagnostic est fait au stade des douleurs, on évalue le risque fracturaire des métastases selon le siège de la lésion (zone portante ou pas) et l'importance de l'érosion de la corticale. Pour cela, les radiographies simples permettent de se faire une idée. Si un site est particulièrement à risque, il convient de mettre en décharge et de consolider le foyer soit chirurgicalement (enclouage centromédullaire du fémur par exemple), soit par radiothérapie, soit par attelle (corset rigide bivalve avec appui sternal pour les vertèbres) et parfois cimentoplastie.

Les complications neurologiques

Un tassement vertébral métastatique avec recul du mur postérieur, peut être source de compression médullaire ou de la queue de cheval. Des radiculalgies sont possibles par épидурite métastatique accompagnant des vertèbres métastatiques.

L'hypercalcémie maligne

Elle peut être de plusieurs natures:

- ostéolyse massive ;
- hypercalcémie humorale maligne d'origine paranéoplasique par sécrétion de PTH-rp par la tumeur ;
- hypervitaminose D par hydroxylation de la 25-OH vit D3 par la tumeur responsable d'une hyperabsorption digestive. Se voit dans les lymphomes.

L'hypercalcémie peut être très sévère et engager à très court terme le pronostic vital.

II- TUMEURS DES OS PRIMITIVES MALIGNES

A/ Enjeux

L'os est formé de multiples tissus (tissu osseux, vaisseaux, graisse, cartilage...) qui tous peuvent être à l'origine de tumeur primitive de l'os.

Ces tumeurs primitives peuvent être bénignes ou malignes. Cela ne change pas la démarche diagnostique : suspicion clinique, imagerie complémentaire, orientation en centre de référence pour biopsie et certitude anatomo-pathologique, puis bilan d'extension et traitement.

Respecter ce processus, c'est ne pas faire perdre de chance de survie et de traitement conservateur au patient.

B/ Epidémiologie

Les sarcomes sont des tumeurs malignes mésenchymateuses rares (1% des cancers) qui dérivent de l'os et des tissus mous. La plupart sont d'origine mésodermique, quelques-unes proviennent du neur ectoderme.

Les sarcomes osseux sont plus rares encore que ceux des tissus mous. Nous décrirons les 4 plus fréquents.

1) L'ostéosarcome de forme commune :

- Il s'agit d'une " tumeur maligne caractérisée par l'élaboration d'os ou de substance ostéoïde par les cellules tumorales " (OMS).
- C'est la tumeur osseuse primitive maligne la plus fréquente. Son incidence est de 150-200 cas/an en France.

Il survient typiquement entre 10 et 20 ans et prédomine chez les garçons (sex ratio de 1,5 à 2). Il peut toucher tous les os mais particulièrement la métaphyse des os longs du genou-55% (extrémité inférieure du fémur, et supérieure du tibia), et les extrémités supérieures de l'humérus et du fémur.

- Il se rencontre aussi chez l'adulte (sarcome secondaire) sur un terrain particulier :
 - *sarcome radio-induit* : au voisinage ou dans le champ d'irradiation, délai moyen avec la radiothérapie de 10-15 ans (très variable de 3 à 50 ans), directement corrélé à la dose reçue et à l'association d'une chimiothérapie par alkylant.
 - *sarcome sur maladie de Paget* (exceptionnel) : le signe clé est l'apparition d'une douleur très intense inflammatoire localisée chez un malade connu depuis longtemps ;
 - sur *dysplasie fibreuse* ;
 - sur une ancienne *ostéomyélite chronique*.
- On les range en trois groupes : les ostéosarcomes centraux ou médullaires (qui sont les plus fréquents), les ostéosarcomes de surface (plutôt bon pronostic) et les ostéosarcomes de siège intracortical (rarissimes).

2) Les chondrosarcomes :

- Sarcomes dont les cellules tumorales sont associées à la production d'une matrice cartilagineuse.
- Au deuxième rang par sa fréquence (20% des sarcomes osseux), il touche typiquement l'adulte entre 40 et 60 ans.
- Les chondrosarcomes peuvent être de *novo* ou secondaires à la transformation maligne (1 cas sur 10) d'un enchondrome, d'une exostose ...
- Les localisations privilégiées sont le pelvis, les épaules (omoplate, extrémité supérieure de l'humérus) et l'extrémité supérieure du fémur.

3) Le sarcome d'Ewing :

- Il est caractérisé par des amas denses de petites cellules rondes en nappes, sans différenciation cellulaire. Il fait partie de la famille des TNEP (=Tumeurs Neuroectodermiques Périphériques Primitives) et présentent donc la translocation caractéristique 11-22.
- Il touche essentiellement les enfants et adolescents d'origine européenne (rare après 30 ans) avec une prédominance masculine.
Il représente 10% des sarcomes osseux et son incidence est de 50-80 cas/ an en France.
- Il peut atteindre tous les os du squelette (diaphyse des os longs, os plats..).

4) Hystiocytofibrome malin et fibrosarcome

- **L'hystiocytofibrome malin** : prolifération de cellules hystiocytofibroblastiques. Le plus souvent de haut grade de malignité. Le pic de fréquence est entre 30 et 60 ans avec une prédominance masculine.
- **Fibrosarcome** : prolifération de cellules fibroblastiques élaborant ni tissu ostéoïde, ni chondroïde mais une quantité plus ou moins abondante de collagène. Ce sont souvent des tumeurs bien différenciées qui évoluent lentement. L'absence de contingent osseux en fait des tumeurs ostéolytiques pures. Il est possible à tout âge.
- Ils peuvent être de *novo* ou secondaire, naissant à la surface de l'os ou dans sa corticale. Ils représentent chacun 3 % des sarcomes osseux.
- Ils siègent surtout sur les gros os des membres (fémur, tibia, humérus) et l'aile iliaque.

C/ Suspicion clinique et première intention

1) **Les signes cardinaux** devant faire évoquer une tumeur primitive osseuse sont la douleur et la tuméfaction.

- **La douleur** siège au site tumoral et irradie aux articulations de voisinage. Elle débute insidieusement puis augmente progressivement, persiste au même endroit et devient très intense. Le repos et les antalgiques classiques ne la calment pas. Elle est permanente y compris la nuit. Initialement, elle est souvent rattachée par le patient à un contexte traumatique (contusion, accident de sport...) participant à un retard au diagnostic. Il ne faut pas se laisser abuser par un soit disant " cal fracturaire douloureux " !!
- **La tuméfaction** se développe secondairement, elle est sensible à la palpation, le plus souvent ferme. À partir d'une certaine taille, elle peut gêner la mobilité articulaire. Une chaleur locale, un oedème sont possibles.

La tumeur peut être découverte devant une tuméfaction indolore.

- Habituellement, le diagnostic est fait avant l'apparition de signe général.
- La fièvre n'est pas habituelle.
- La découverte devant une fracture pathologique ou une autre complication peut se rencontrer dans les tumeurs bien différenciées de bas grade qui évoluent de façon insidieuse sur une longue période.

2) Radiographies simples du membre de face et profil

L'intérêt est de débrouiller le diagnostic mais rien n'est pathognomonique.

- On recherche des **signes de malignité** : rupture de la corticale, ostéolyse massive à contour flou, aspect en feu d'herbe, éperon de Codman, faible ostéogénèse, corticale soufflée avec aspect pseudo-kystique.

La bénignité est évoquée par une ostéolyse bien délimitée par une forte ostéogénèse réactionnelle constructive péri-tumorale.

- Les images condensantes et mixtes sont fréquentes associant lyse et condensation. L'aspect perméatif ou vermoulu est fait de multiples petites lésions lytiques infiltrant le tissu normal. Les parties molles sont souvent envahies.
- Quelques exemples sémiologiques :
 - L'aspect radiographique peut être très difficile à analyser dans les formes de sarcomes développées sur une lésion initiale déjà remaniée (Paget, dysplasie fibreuse, ostéomyélite chronique).
 - L'aspect typique du sarcome d'Ewing comporte une lésion lytique entourée d'une réaction périostée fusiforme en fines lamelles parallèles au grand axe de l'os donnant un aspect en " pelure d'oignon ".
 - Des calcifications floconneuses en " pop-corn " sont évocatrices de chondrosarcome.

D/ Imagerie complémentaire

- L'examen de référence est l'**IRM** de la pièce osseuse en entier. Elle permet :
 - de visualiser la tumeur ;
 - d'évaluer l'envahissement local des tissus mous adjacents (compartiment musculaire, nerfs et vaisseaux) ;
 - d'évaluer l'état du cartilage de croissance ;
 - de rechercher d'autres localisations intramédullaires diaphysaires au sein de la même pièce osseuse (= les skip métastases).

Le traitement chirurgical est basé sur une exérèse de la tumeur en bloc, sans voir la tumeur, en passant en zone saine plusieurs centimètres à distance de la tumeur. Tous ces paramètres seront donc fondamentaux pour l'indication de la technique chirurgicale : pontage artério-veineux, possibilité d'un traitement conservateur avec prothèse, amputation.

- Le **scanner** en fenêtre osseuse a un intérêt en 2ème intention lorsque il faut être plus précis sur l'existence ou non de calcification.
- Parfois, on recourt à l'**artériographie** pour évaluer l'intégrité vasculaire.

E/ Centre de référence et biopsie

Ces tumeurs " sont comme du chiendent ", c'est-à-dire que tout tissu touché lors d'un geste (biopsie et chirurgie) est contaminé par la tumeur et impliquera sa résection. Aussi est-il fondamental de réaliser la biopsie en tenant compte de la résection chirurgicale ultérieure. On a tendance de plus en plus à privilégier les micro-biopsies (trocart) radioguidées par rapport à la technique de référence qu'est la biopsie chirurgicale pour augmenter les chances de traitement conservateur. Par ailleurs, le diagnostic histologique est souvent difficile, à fortiori sur un fragment petit pour des tumeurs rares. On comprend donc mieux l'importance du centre de référence permettant une excellente coordination entre le médecin, le radiologue, le chirurgien et l'anatomo-pathologiste.

Il n'est pas rare de tomber sur des tumeurs hétérogènes présentant divers contingents (osseux, vasculaire, adipeux...).

Les tumeurs sont classées selon leur type histologique, selon leur différenciation : bien différenciées, assez bien différenciées et mal différenciées (plus agressive) ; selon leur taille (<5cm ou >5cm) et selon leur stade : localisée au compartiment, débordant le compartiment (locorégional) et métastatique.

F/ Bilan d'extension

Les sarcomes métastasent préférentiellement au poumon. On fait donc une radiographie thoracique de face et un scanner pulmonaire systématiquement.

III- TUMEURS PRIMITIVES BÉNIGNES

Bénigne signifie que ces tumeurs ne métastasent pas et n'engagent pas le pronostic vital. Par contre elles peuvent avoir

- une agressivité locale,
- des conséquences fonctionnelles (fragilisation et fractures, déformations, troubles de croissance),
- une forte propension à récidiver après exérèse,
- avoir un risque de dégénérescence sarcomateuse.

Il existe pour ces tumeurs un véritable enjeu diagnostique différentiel avec le sarcome car elles touchent souvent des sujets jeunes (enfants, adolescent). Biopsie ou exérèse d'emblée seront discutées en comité multidisciplinaire.

A/ L'ostéochondrome

- Synonyme : exostose ostéogénique, exostose ostéocartilagineuse.
- Les exostoses sont des formations osseuses développées à la surface des os et recouvertes d'une coiffe cartilagineuse. Il s'agit d'hamartomes. La plus fréquente des tumeurs osseuses bénignes. La forme classique est l'**exostose solitaire**.
- Elles sont localisées sur les os à croissance enchondrale (absentes des os à croissance membranaire comme la face et la voûte crânienne) de façon préférentielle aux métaphyses des cartilages de croissance fertiles " près du genou loin du coude ".
- Un très grand nombre sont asymptomatiques. Lorsqu'elle est symptomatique : c'est typiquement pendant la deuxième décennie lors de sa croissance simultanée avec la croissance de l'adolescent puis s'arrête. Il faut donc se méfier d'une dégénérescence sarcomateuse si les symptômes surviennent à l'âge adulte. Elle s'exprime par une douleur et une augmentation de volume ; parfois elle génère une compression vasculaire (ex : creux poplité) ou une limitation d'amplitude (butée). La palpation retrouve une masse dure, fixée au plan osseux, indolore (sauf si, bursite ou fracture du pédicule).
- La radiographie simple (plusieurs incidences pour dégager le pédicule) est fondamentale : image d'addition (pédiculée ou sessile) en zone métaphysaire des os longs, aux ceintures ou sur le squelette axial. Le contour de l'image est polylobé ou sphérique. La portion la plus externe de la tumeur (cartilage) n'est pas vue en radiographie. Elle est au besoin complétée par la TDM en fenêtre osseuse révélant la continuité des travées osseuses avec l'os adjacent (à plein canal).
- Le risque de dégénérescence sarcomateuse est inférieure à 1% ce qui justifie l'attitude :
 - exostose d'un membre asymptomatique = surveillance.
 - exostose d'un membre symptomatique = exérèse.
 - exostose axial ou pelvienne : étant donné la difficulté de surveillance, l'exérèse est recommandée.
- Une forme plus rare est la maladie exostosante ou **maladie des exostoses multiples** (=acla-

sie diaphysaire, maladie de Bessel-Hagen). Cette maladie est héréditaire à transmission autosomique dominante, caractérisée par des exostoses multiples et diffuses. Elles entraînent des déformations, des voussures métaphysaires et des troubles de croissance (inégalité de longueur) visible dès 2-3 ans. Il existe un risque non négligeable de dégénérescence sarcomateuse (20-25%).

B/ Les chondromes

- Tumeurs bénignes osseuses fréquentes de type hamartome, développées aux dépens des cellules cartilagineuses germinales qui se détachent du cartilage et entraîne une prolifération de cartilage hyalin mature dans les régions métaphyso-diaphysaires des os à ossification enchondrale.
- La forme la plus fréquente est le chondrome solitaire ou enchondrome pour lequel, la prolifération se fait en intramédullaire. L'atteinte prédomine sur les os tubulaires de la main (>50% des chondromes). La seconde localisation est au niveau des os longs (extrémité proximale de l'humérus, distale du fémur et proximale du tibia).
- Le plus souvent asymptomatique et découvert fortuitement à la radiographie. Un mode de révélation classique est la survenue d'une fracture pathologique. L'apparition d'une douleur doit inciter à rechercher une dégénérescence sarcomateuse.
- Radiographies simples : lésion radiotransparente homogène, métaphysaire ou métaphyso-diaphysaire, de faible dimension (<5cm), intramédullaire, de forme ovoïde ou polycyclique, à contours nets, cernée d'un fin liseré. La corticale peut être soufflée mais intacte. Chez les sujets âgés, il peut survenir des calcifications intratumorales foculaires ayant un aspect en "pop-corn".

La scintigraphie osseuse est utile pour rechercher d'autres localisations et faire référence pour l'avenir.

En cas de suspicion de dégénérescence, l'IRM montre une prise précoce, diffuse et massive du produit de contraste, différente du simple rehaussement périlésionnel des chondromes.

- Autres formes cliniques :
 - le chondrome périosté ou juxta-cortical,
 - et les enchondromatoses.

Il existe plusieurs enchondromatoses différentes comme les dyschondroplasies d'Ollier ou le syndrome de Maffucci (hémangiomes associés). Les chondromes sont nombreux, n'importe où, génèrent des déformations et des troubles de croissance. La dégénérescence est plus fréquente.

C/ Le chondroblastome bénin épiphysaire

- Tumeur osseuse bénigne cartilagineuse rare constituée de cellules chondroblastiques avec présence de substance chondroïde. Il est fréquent de voir aussi des cellules géantes (type ostéoclaste), des calcifications et des aspects de kystes anévrismaux.
- Elle se rencontre chez le sujet jeune dans la deuxième décennie. L'évolution est lente.
- Le point de départ est épiphysaire et l'extension se fait vers la métaphyse en traversant le cartilage de croissance. Dans 80% des cas, le siège est une extrémité d'un os long (épaule, genou, hanche).
- La clinique est souvent pauvre : douleurs banales, petite tuméfaction, boiterie voire asymptomatique.
- La radiographie évoque bien le diagnostic : ostéolyse arrondie, limitée par une bordure de sclérose, volontiers excentrée par rapport à l'épiphyse. Des petites ponctuations sont possibles (calcifications). Le cartilage de croissance encore visible peut être traversé par la lésion. L'IRM est utile pour préciser les rapports de la lésion avec l'articulation et le cartilage en préopératoire.
- La biopsie pour éliminer un sarcome est parfois nécessaire.

- Le traitement est chirurgical de type curetage-comblement par du ciment (mais les récives sont fréquentes).

D/ L'ostéome ostéoïde

- Tumeur à histogenèse osseuse caractérisée par une structure spécifique, le nidus, constitué de tissu ostéoïde hypervasculaire et source d'une ostéocondensation réactionnelle péri-tumorale d'importance variable. Le nidus est de petite taille (<10 mm) et à limites nettes.
- Il survient à partir de la deuxième décennie et chez l'adulte, préférentiellement chez le garçon.
Il siège à 75% sur les os longs des membres.
- Le signe clinique majeur est une douleur focalisée, continue, avec recrudescence nocturne, calmée par l'aspirine (synthèse in situ de prostaglandines algogènes bloquée par l'aspirine).
- La radiographie simple montre une petite image claire entourée d'un halo de condensation. Parfois le centre de l'image claire est calcifié (image en cocarde). Parfois la réaction osseuse est telle qu'on ne voit qu'une image d'addition ronde.

La scintigraphie osseuse montre un spot très net d'hyperfixation, plus rarement une image en double halo.

La TDM en fenêtre osseuse avec des coupes jointives et fines (1-2mm) affirme le diagnostic.

La chirurgie est curative mais parfois délicate d'accès.

- L'ostéoblastome est une tumeur bénigne très rare, de l'homme entre 10 et 30 ans, distinguée de l'ostéome ostéoïde devant sa taille (>3cm), l'absence de réaction ostéogénique et des sites de prédilection différents (rachis) donnant une sémiologie à type de scoliose douloureuse, de compression nerveuse ou médullaire.

E/ La tumeur à cellules géantes

- Cette tumeur se caractérise par une prolifération de cellules stromales mononucléées ainsi que par la présence de nombreuses cellules géantes multinucléées réparties de façon homogène. Autre nom : tumeur à myéloplaxes.
- Elle est assez fréquente (20% des tumeurs bénignes de l'os). Elle touche le jeune adulte entre 20-40 ans.
- Les sièges de prédilection sont les épiphyses des os longs (genou ++). L'extension se fait en direction de l'os sous-chondral, parfois jusqu'au cartilage articulaire, mais n'envahit pas la capsule ni l'articulation (épanchement inflammatoire possible).
- La douleur est le symptôme principal. La fracture pathologique n'est pas rare.
- Radiographie : lésion purement lytique, excentrée par rapport à l'axe de l'os, sans calcification ni ossification, à contours flous sans liseré sclérotique. La densité est celle des tissus mous. L'atteinte du spongieux comme de la corticale est possible (soufflure). L'IRM est l'examen clé pour préciser l'extension dans l'os et les parties molles et les rapports avant une chirurgie d'exérèse (curetage ± traitement per-opératoire adjuvant ou résection en bloc). La récurrence est fréquente.
- Transformation en sarcome à cellules géantes possible (<5%).

F/ Pour mémoire...

Les autres tumeurs osseuses bénignes sont nombreuses et nous citerons quelques exemples. Ce sont essentiellement des diagnostics différentiels histologiques (ouf !) lors de la biopsie d'une tumeur osseuse.

- Le fibrome chondromyxoïde est d'histogenèse cartilagineuse. Il survient chez le sujet jeune, siège en excentré sur la métaphyse des os longs, avec un aspect lytique arrondi en radiographie.

- La lacune corticale métaphysaire ou fibrome non ossifiant.
- Le fibrome desmoïde intra-osseux
- L'ostéofibrodysplasie de Campanacci est un hamartome bénin localisé au tibia ou au péroné que l'on rencontre avant 10 ans source de déformation indolore squelettique par soufflure de la corticale.
- Le kyste osseux essentiel est une dystrophie de croissance bénigne se présentant sous forme de lacune métaphysaire, rencontré en période de croissance, à proximité d'un cartilage de croissance fertile. La ponction donne un liquide citrin. Souvent asymptomatique, le risque est fracturaire.
- Tumeurs vasculaires bénignes des os :
 - hémangiome,
 - lymphangiome, lymphangiomatose diffuse, ostéolyse massive ou syndrome de Gorham.
 - tumeurs glomiques.

Tableau 1 : Classification simplifiée des tumeurs osseuses primitives

Origine	Bénigne	Maligne
Os	ostéome <i>ostéome ostéoïde</i> ostéoblastome	<i>ostéosarcomes</i>
Cartilage	<i>chondrome</i> <i>ostéochondrome (=exostose)</i> <i>chondroblastome</i> fibrome chondromyxoïde	<i>chondrosarcome</i>
Fibres	fibrome desmoïde histiocytofibrome bénin	<i>fibrosarcome</i> <i>histiocytofibrome malin</i>
Graisse	lipome	liposarcome
Vaisseaux	hémangiome lymphangiome tumeur glomique	angiosarcome hémangiopéricytome malin
Muscle	léiomyome	rhabdomyosarcome léiomyosarcome
Nerf	schwannome ganglioneurome neurofibromatose	schwannome malin
Pluritissulaire	hamartome	ostéorhabdomyosarcome ostéoliposarcome
Vestiges embryonnaires	adamantimome, chordome	
Cellules conjonctives médullaires	<i>tumeur à cellules géantes</i>	
Neurectoderme		<i>sarcome d'Ewing</i>
Hématopoïétique		lymphome osseux primitif plasmocytome solitaire

POINTS FORTS ...

METASTASES OSSEUSES

- Les plus fréquentes des tumeurs osseuses.
- Les + ostéophiles : sein, prostate, poumon, rein, thyroïde.
- Clinique :
 - Douleurs osseuses permanentes à recrudescence nocturne qui s'aggravent.
 - Altération d'état général.
- Radiographie simple :
 - ostéolyse, ostéocondensation, mixte.
- Importance du diagnostic étiologique (histologie) :
 - Bilan de primitif.
 - Biopsie directe de la métastase.
- Bilan complet d'extension et pré-thérapeutique.
- Tournant évolutif dans la maladie.
- Complications :
 - Fractures.
 - Hypercalcémie maligne.
 - Complications neurologiques.

PRIMITIVES MALIGNES

- Famille des sarcomes :
 - Ostéosarcome.
 - Chondrosarcome.
 - Sarcome d'Ewing.
 - Hystiocytofibrome malin + fibrosarcome
- Cancers rares (1% des cancers).
- Touche souvent enfant et sujet jeune.
- Sarcome radio-induit chez adulte.
- Tuméfaction douloureuse =
 - faire Rx et IRM pièce osseuse entière.
 - Biopsie uniquement en milieu spécialisé (risque dissémination).
- Métastases vont aux poumons.

PRIMITIVES BÉNIGNES

- Bénignes mais agressivité locale possible.
- Risque fracture et récurrence après exérèse.
- Pour certaines : risque dégénérescence sarcomateuse.
- Types principaux :
 - Ostéochondrome.
 - Chondrome.
 - Chondroblastome bénin épiphysaire.
 - Ostéome ostéoïde.
 - Tumeurs à cellules géantes.
- Diagnostic différentiel du sarcome car touche même population.



Photothèque - Pavillon F, Lyon ®

Figure 27: Ostéosarcome de l'humérus



Photothèque - Pavillon F, Lyon ®

Figure 28 : Ostéosarcome du fémur.



Photothèque - Pavillon F, Lyon ®

Figure 29 : Exostose ostéogénique.



Photothèque - Pavillon F, Lyon ®

Figure 30 : Tumeur à cellules géantes.



Phototèque - Pavillon F, Lyon ®

Figure 31 : Chondrome solitaire du doigt.



Phototèque - Pavillon F, Lyon ®

Figure 32 : Ostéome ostéoïde.



Phototèque - Pavillon F, Lyon ®

Figure 33 : Kyste anévrismal .



Phototèque - Pavillon F, Lyon ®

Figure 34 : Fracture sur métastase ostéolytique de l'extrémité inférieure de l'humérus .

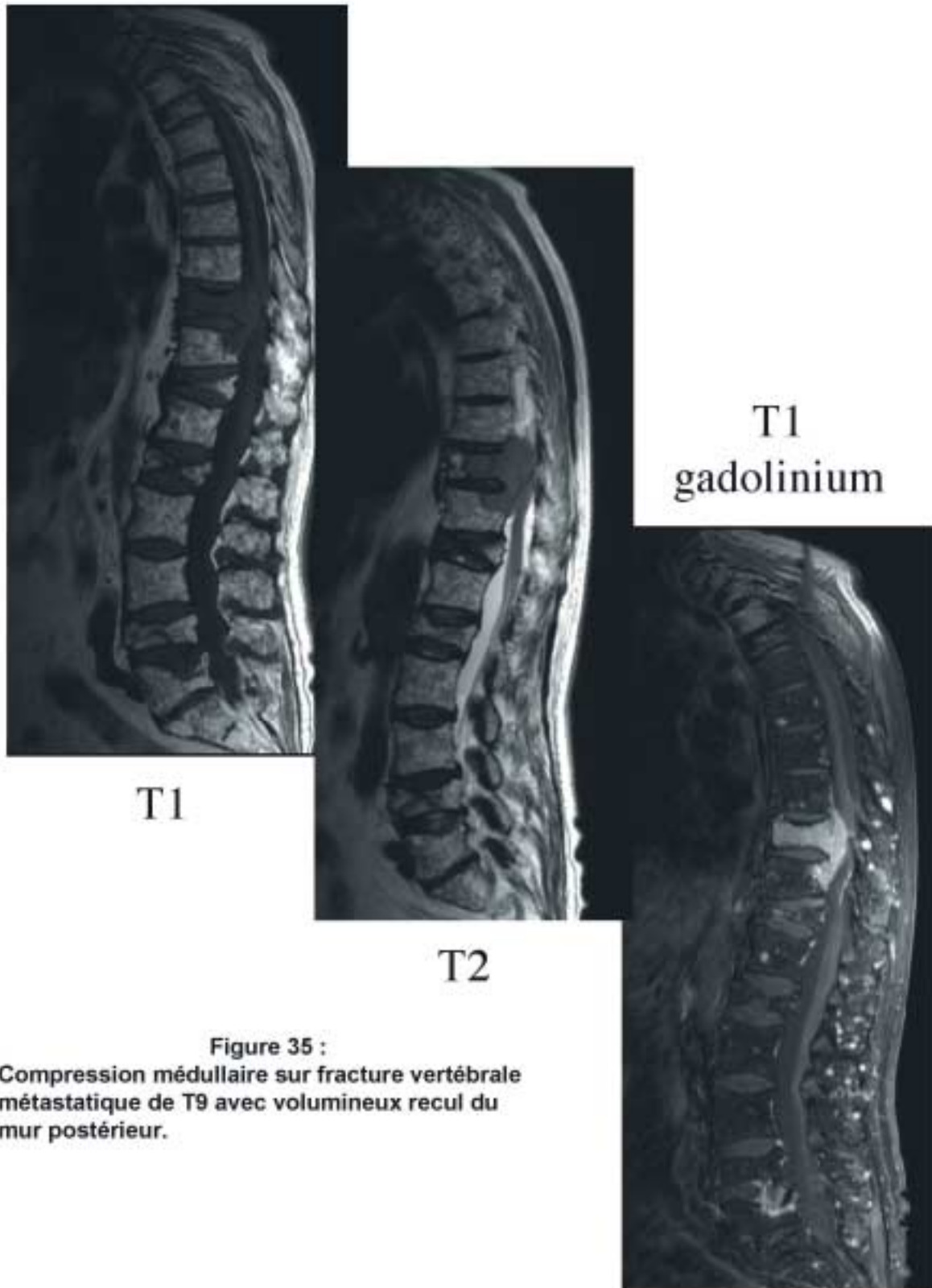


Figure 35 :
Compression médullaire sur fracture vertébrale métastatique de T9 avec volumineux recul du mur postérieur.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CANCÉROLOGIE

GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Tumeurs de col utérin, tumeur du corps utérin

I-10-147

Dr Jacky NIZARD
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs de col utérin, tumeur du corps utérin

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur du col utérin et du corps utérin.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

TUMEUR DU COL DE L'UTÉRUS

- C'est un cancer épidermoïde le plus souvent.
- Avec 3 200 cas en France (1995), il représente 5 % des cancers féminins.
- L'incidence des lésions pré-invasives est en hausse, mais l'incidence des cancers invasifs est en baisse grâce au dépistage.
- L'âge moyen des lésions pré-invasives se situe entre 30-35 ans, celui des cancers invasifs est de 55 ans.
- En simplifiant, le cancer épidermoïde du col est une maladie sexuellement transmissible.
- Son épidémiologie et les facteurs de risque se rapprochent de ceux des maladies sexuellement transmissibles.
 - âge précoce au premier rapport ;
 - nombre élevé de partenaires ;
 - grossesses multiples.
- Les autres facteurs de risque sont :
 - le tabac ;
 - l'infection par le virus VIH ;
 - l'immunodépression.
- La plupart des cancers du col utérin succèdent à une dysplasie.
- Les dysplasies sont le plus souvent la conséquence d'une infection par le *Human papilloma virus* (HPV).
- Le dépistage et le traitement adapté des lésions précancéreuses que sont les dysplasies sont essentiels pour prévenir la survenue des cancers invasifs.
- Ce chapitre sera divisé en trois parties constituant la chronologie de la plupart des cancers invasifs du col : les dysplasies, les cancers *in situ* et les cancers invasifs.

DYSPLASIES CERVICALES

A/ Condylomes

- Ce sont des infections du col par le HPV.
- Il existe plusieurs manifestations cervicales de l'HPV en fonction du type viral :
 - les condylomes plans, sans relief ;
 - les condylomes exophytiques, genre de « verrues », comme ceux que l'on retrouve sur la vulve et le reste du périnée, conséquence de l'HPV également (crêtes de coq) ;
 - les condylomes atypiques...
- La cellule caractéristique du condylome viral se retrouve sur le frottis cervical et sur l'histologie : c'est le koilocyte.
- Les condylomes sont des infections sexuellement transmissibles.
- On les retrouve isolés ou associés à des dysplasies du col ou des cancers in situ.
- Les HPV oncogènes sont principalement les types 16, 18, 31, 33 et 35.

B/ Dysplasies

- Elles associent des altérations cellulaires et des altérations architecturales plus ou moins marquées.
- Elles sont fréquentes.
- Le risque est celui de l'évolution vers le cancer *in situ*, puis vers le cancer invasif.
- Plusieurs terminologies existent :
 - dysplasie ;
 - CIN ou néoplasie intracervicale ;
 - lésions de bas grade ou haut grade.
- Les relations entre ces différentes classifications sont exposées ci-dessous :

Dysplasie	Légère	Moyenne	Sévère	Carcinome in situ
CIN	I	II	III	
Lésion	Bas grade		Haut grade	

- Les classifications en dysplasies, CIN et lésions ont été édifiées au cours des années. La classification en lésion de bas et haut grade est la plus récente (Bethesda) et la seule à être spécifique à la cytologie. Les deux autres classifications, plus anciennes, s'appliquent également à l'histologie.
- Plusieurs dysplasies à différents stades peuvent exister sur le même col. La conduite à tenir est alors adaptée au stade le plus avancé.

1. Diagnostic

- Les dysplasies sont des lésions infracliniques.
- Elles sont dépistées au cours d'un examen de routine par le frottis cervical ou la colposcopie.
- Elles donnent rarement des signes visibles à l'œil nu lors de l'examen au spéculum.

2. Examens complémentaires

a) Frottis cervical

- Il concerne l'exocol, l'endocol et la jonction entre les deux. Il ne fait pas de diagnostic, c'est un examen de dépistage rendant compte des cellules analysées.
- Le rythme est fixé par une conférence de consensus (Lille 1990) mais il n'y a pas de RMO :
 - * Deux frottis à un an d'intervalle ;
 - * s'ils sont normaux : frottis tous les trois ans.

b) Colposcopie

- Utilise l'acide acétique puis le Lugol.
- Il visualise la lésion, ses limites et ses rapports avec la jonction entre les deux épithéliums.
- Il guide la biopsie.

c) Biopsie

- C'est le seul examen capable de fournir un diagnostic histologique.
- Elle est indiquée devant un frottis de haut grade ou des frottis de bas grade ne se normalisant pas avec le temps et les traitements infectieux.
- Elle se fait au niveau de la jonction entre les 2 épithéliums ou bien sur les anomalies objectives à la colposcopie.

3. Évolution

- Le risque est l'évolution vers un cancer invasif, l'évolution entre la dysplasie légère et le cancer invasif se faisant sur une dizaine d'année.
- En cas d'immuno-suppression, l'évolution peut être plus rapide.

4. Traitement

- Pour poser une indication de traitement, il faut :
 - voir la zone de jonction ;
 - avoir une histologie.
- Si la zone de jonction est vue et que la biopsie diagnostique une dysplasie légère, la destruction de la lésion par vaporisation laser ou cryothérapie est possible. L'expectative peut être proposée pendant six mois et un traitement proposé uniquement en cas de persistance de la lésion de bas grade.
- Dans les autres cas de dysplasies avec jonction vue, on peut pratiquer une conisation ou une électrorésection à l'anse diathermique qui permet une étude histologique de l'ensemble de la lésion. La conisation permet également de s'assurer que l'on a enlevé toute la lésion et que l'on est passé en zone saine.
- Dans les cas où la jonction n'est pas vue, on ne peut pas savoir si l'on est en présence d'une dysplasie ou d'une lésion plus grave. Il faut donc réaliser une conisation diagnostique.

CANCER IN SITU DU COL

A/ Anatomopathologie

- C'est une lésion de l'épithélium malpighien.
- Il ne dépasse pas la membrane basale de l'épithélium (c'est un cancer intra-épithélial).
- Il correspond à un CIN III (qui inclut également les dysplasies sévères) ou à un stade 0 de la classification FIGO (*voir plus loin*). La conisation avec électrorésection fera le diagnostic et si l'histologie est satisfaisante (dysplasie + limites saines incluant la jonction dans la pièce) ; le traitement s'arrête là.

B/ Épidémiologie

- Ce sont des lésions plus tardives que les dysplasies, mais elles touchent néanmoins les femmes jeunes (35 ans en moyenne).
- On considère qu'elles précèdent de dix ans les cancers invasifs.
- Les facteurs de risque sont les mêmes que le cancer invasif du col (QS).

C/ Traitement

- La conisation est possible, si elle inclut la zone de jonction et si elle passe en zone saine. Elle nécessite une surveillance rapprochée de la cicatrice.

- Dans les autres cas, et en fonction du terrain et du désir de grossesse, on peut proposer une hystérectomie totale interannexielle. Elle peut être pratiquée d'emblée ou quand la conisation ne passe pas en zone saine.

D/ Surveillance

- Elle sera régulière et portera en particulier sur la pratique d'un frottis annuel et d'une colposcopie sur la cicatrice de conisation.

CANCER INVASIF DU COL

A/ Anatomopathologie

- C'est le plus souvent un cancer épidermoïde. C'est rarement un adénocarcinome.
- Les cancers épidermoïdes infiltrants représentent 90 à 95 % des cancers du col.
- C'est un cancer qui, même s'il est invasif, peut être infraclinique.
- C'est un cancer qui naît à la jonction malpighienne-cylindrique.
- Il peut se développer vers l'exocol (cancer exocervical) ou vers l'endocol (cancer endocervical de diagnostic plus difficile).
- L'extension du cancer du col est locorégionale :
 - tissus cellulieux pelvien entourant les vaisseaux utérins (paramètres) ;
 - vagin ;
 - bas uretères et vessie ;
 - rectum ;
 - rarement le corps utérin ;
 - adénopathies iliaques externes, puis lombo-aortiques, médiastinales.
- L'extension est moins souvent à distance, disséminée par voie veineuse vers le foie, le poumon et le squelette.
- Les adénocarcinomes naissent de la muqueuse de l'endocol. Ils sont moins symptomatiques et ne se voient pas lors de l'examen au spéculum car à développement endocervical. Leur découverte se fait plus volontiers à un stade avancé.

B/ Épidémiologie

- C'est un des cancers les plus fréquents de la femme, mais le dépistage des dysplasies fait diminuer les formes invasives.
- L'âge moyen de découverte est de 45 ans.
- Les facteurs de risque sont ceux d'une maladie sexuellement transmissible, car le HPV est une MST :
 - premiers rapports sexuels précoces (avant 17 ans) ;
 - multiparité ;
 - partenaires multiples ;
 - bas niveau socioéconomique.
- Certains sérotypes de l'HPV sont considérés comme oncogènes pour la muqueuse du col utérin : 16, 18, 31, 33 et 35.

C/ Diagnostic des cancers invasifs du col

1. Diagnostic positif

a) Stade de découverte

- Le cancer peut être clinique, c'est-à-dire donnant des signes fonctionnels ou physiques.
- Il peut être infraclinique, c'est-à-dire révélé par des examens de dépistage.

b) Signes révélateurs

- Saignements génitaux :

- * irréguliers, provoqués (toilette, rapport sexuel ou examen gynécologique), de sang rouge, d'abondance variable, récidivants.
- Tout saignement génital impose la recherche d'un cancer du col.
- Leucorrhée ± mêlée de sang.
- Les douleurs pelviennes, troubles urinaires ou rectaux sont plus tardifs.

c) Examen clinique

- Pas de lésion visible :
 - * le diagnostic se fait soit sur la pièce de conisation soit à la biopsie orientée par l'application de Lugol ou lors d'une colposcopie ;
 - * augmentation de volume du col, en barillet, peut être le seul signe (cancers à développement endocervical, adénocarcinomes).
- La lésion est visible :
 - * l'examen au spéculum visualise un bourgeon irrégulier et friable, une ulcération irrégulière ou toute autre anomalie ;
 - * toute lésion anormale du col doit être biopsiée afin d'obtenir un diagnostic histologique ;
 - * le toucher vaginal retrouve la lésion indurée et irrégulière et recherche une extension approximative (*voir plus loin*).

2. Diagnostic d'extension

a) Reste de l'examen clinique général

- Recherche une hépatomégalie, des adénopathies sus-claviculaires ou inguinales, apprécie l'état général et l'opérabilité de la patiente.

b) Examen clinique du pelvis sous anesthésie générale

- C'est examen est pratiqué par le chirurgien et le radiothérapeute.
- Examen au spéculum avec test au Lugol pour apprécier l'étendue sur le col et le vagin.
- Toucher vaginal et toucher rectal : ils précisent le volume du col, l'envahissement des culs-de-sac latéraux, antérieurs et postérieurs du vagin, l'extension aux paramètres et aux utéro-sacrés en arrière et apprécie l'état de la cloison rectovaginale.
- C'est avant tout sur eux que repose l'appréciation de l'extension locorégionale de la tumeur.

c) Examens complémentaires

- Cystoscopie et urographie intraveineuse : à la recherche d'atteinte de l'appareil urinaire.
- La rectoscopie si la cloison rectovaginale est cliniquement atteinte.
- L'échographie pelvienne : elle peut aider à apprécier l'extension locale. Elle est complétée par une échographie hépatique et rénale.
- Le scanner ou l'IRM permettent d'apprécier l'extension locorégionale, la taille de la tumeur, la recherche d'adénopathies iliaques, mais également lombo-aortiques.

D/ Classification

- Il existe plusieurs classifications, dont celle de la FIGO et la TNM.
- La classification des « T » de la TNM correspond aux « stades » de la FIGO.
- Les « N » :
 - N0 = pas d'adénopathie clinique ou paraclinique.
 - N1 = adénopathie constatée.
 - N2 = masse ganglionnaire pelvienne.
- Les « M » :
 - M0 = pas de métastase clinique ou paraclinique.
 - M1 = métastase.

Classification de la FIGO

- **Stade 0** : cancer *in situ* ou intra-épithélial.
- **Stade I** : cancer invasif limité au col.
 - Ia : cancer micro-invasif.
 - * moins de 5 mm en profondeur.
 - * moins de 7 mm et surface.
 - Ib : tous les autres cancers invasifs limités au col.
- **Stade II** : cancer étendu au-delà du col.
 - IIa : pas d'infiltration des paramètres.
 - IIb : paramètres infiltrés.
- **Stade III** : cancer étendu à la paroi pelvienne ou au tiers inférieur du vagin.
 - IIIa : extension au tiers inférieur du vagin.
 - IIIb : extension à la paroi pelvienne ou retentissement sur les voies excrétrices urinaires
- **Stade IV** : cancer étendu au-delà.
 - IVa : cancer étendu à la vessie ou au rectum.
 - IVb : cancer étendu à des organes éloignés.

- Cliniquement, il est important de savoir si la tumeur est mobile dans le petit bassin, donc fixée ou non à la paroi.

E/ Évolution et pronostic

- L'atteinte urinaire est très importante, car elle marque une étape dans les possibilités de prise en charge.
- La survie à 5 ans des stades I est bonne (> 80 %), les stades avancés sont de mauvais pronostic.
- L'évolution après traitement est dominée par deux types de complication :

1. Complications liées au traitement

- Lymphocèle.
- Fistule vésico-vaginale.
- Lésion urétérale chirurgicale ou radique (sténoses et fistules).
- Lésions digestives radiques.

2. Récidive cancéreuse

- Du fond vaginal.
- Centro-pelvienne viscérale ou ganglionnaire.
- Rarement métastatique.

F/ Principe du traitement

- Il est radiochirurgical.

1. Méthodes

a) Radiothérapie

- Curiethérapie utérovaginale grâce à un applicateur moulé.
- Radiothérapie externe.

b) Chirurgie

- C'est la CHEL ou Wertheim : colpohystérectomie élargie totale avec lympho-dénectomie.
- Elle consiste en :
 - * exploration première de la cavité abdominale (foie, chaînes ganglionnaires lombo-aortiques) ;
 - * ablation de l'utérus avec le col, des annexes, des paramètres, d'une large collerette vaginale et, au minimum, des chaînes lymphatiques iliaques externes ;
 - * si les chaînes lymphatiques externes sont atteintes, on procédera à un curage lombo-aortique.

- Les risques d'une telle intervention sont principalement urinaires (uretères) et vasculaires (gros vaisseaux pelviens).
- Exceptionnellement et dans des cas particuliers, on peut pratiquer des pelvectomies partielles ou totales.

c) *Évolution actuelle*

- La tendance est d'associer radiothérapie externe + chimiothérapie néoadjuvantes afin de réduire la masse tumorale et rendre ainsi certaines tumeurs initialement inextirpable accessible à la chirurgie.

2. Indications

- **Ia1** : conisation.
- **Ia2, Ib1 < 2 cm** : colpo-hystérectomie élargie avec lymphadénectomie.
- **Ib1 > 2 cm** : curiethérapie (60 Gy) et/ou colpo-hystérectomie élargie avec lymphadénectomie.
- **Ib2, IIa/b** : radiothérapie (45 Gy en externe + 15 Gy en curiethérapie) avec chimiothérapie (platine) concomitante ± chirurgie en fonction de la réponse à la radiochimiothérapie concomitante.
- **III et IV** : radiothérapie ± chimiothérapie.

3. Cas particulier de la grossesse

- La conduite dépend du terme.
- En début de grossesse, l'avortement thérapeutique est conseillé permettant un traitement rapide du cancer.
- Si la grossesse est plus avancée, césarienne dès que possible et traitement rapide du cancer.
- L'accouchement par voie basse est contre-indiqué.

G/ Surveillance

- Tous les trois mois pendant un an, tous les six mois la seconde année puis tous les ans.
- Elle comprend un examen gynécologique complet avec pratique de frottis sur la cicatrice, voire colposcopie.

H/ Prévention

- La prévention primaire repose sur la prévention de l'infection à HPV, qui est une MST et sur le dépistage des condylomes et dysplasies.
- La prévention secondaire repose sur le dépistage précoce des lésions de bas grade. ■

POINTS FORTS

- Le cancer du col de l'utérus est un cancer épidermoïde, rarement un adénocarcinome.
- L'incidence des adénocarcinomes est en augmentation.
- C'est un cancer fréquent, apparaissant le plus souvent sur des lésions de dysplasies.
- Les dysplasies sont la conséquence d'infection par le Human papilloma virus.
- Le dépistage des dysplasies et des cancers se fait couramment par le frottis cervico-vaginal.
- Les signes cliniques principaux du cancer du col sont les saignements génitaux de sang rouge, provoqués et irréguliers.
- Le diagnostic est histologique, comme les autres cancers. Il est fait grâce à la biopsie.
- Le traitement classique des formes opérables est radiochirurgical.

TUMEUR DU CORPS UTÉRIN

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Le cancer de l'endomètre se développe à partir de la muqueuse qui tapisse la cavité utérine.
- Cette affection touche principalement la femme ménopausée mais peut également se rencontrer chez les femmes plus jeunes.
- Avec 4 650 cas en France (1995), il s'agit du plus fréquent des cancers de la sphère génitale
- Incidence : le cancer de l'endomètre existe à tout âge, mais sa fréquence est maximale dans la période pré-ménopausique et ménopausique, avec un maximum vers 60 ans.
- Le cancer de l'endomètre est hormonodépendant : il dépend de l'imprégnation en estrogènes, qu'ils soient naturels ou de synthèse.
- Histologie : il s'agit le plus fréquemment d'un adénocarcinome, cancer uniquement glandulaire, et plus rarement d'un adéno-acanthome, cancer glandulaire avec des zones de métaplasies malpighiennes. Rarement, il s'agit d'un sarcome utérin de pronostic très sombre.
- Facteurs de risque :
 - ce sont tous les facteurs de risque d'hyperestrogénie relative ou absolue ;
 - obésité : du fait de la conversion des androgènes en estrogènes dans le tissu adipeux ;
 - nulliparité, pauciparité, première grossesse tardive, ménopause tardive : ils sont responsables d'une imprégnation estrogénique longue ;
 - anomalies du cycle avec périodes d'anovulation. Ce sont des signes d'insuffisance lutéale responsable d'un état d'hyperestrogénie relative ;
 - le traitement hormonal substitutif à base d'estrogènes seuls (sans progestatif) ;
 - HTA et diabète font souvent partie du tableau clinique.
- Lésions précancéreuses :
 - les hyperplasies atypiques de l'endomètre sont des lésions précancéreuses ;
 - les polypes et les hyperplasies simples sont plutôt des lésions favorisantes, justifiant un suivi rapproché.
- Dépistage : difficile pour l'ensemble de la population. Il n'est pratiqué pour le moment que devant des signes d'appel.

DIAGNOSTIC

A/ Diagnostic positif

1. Signes fonctionnels

a) *Métrorragies*

- Elles sont le signe révélateur de plus de 90 % des cancers de l'endomètre.
- Ce sont des hémorragies franches de sang rouge ou noirâtre, spontanées, d'abondance variable, irrégulières et répétées.
- Elles sont très évocatrices en période post-ménopausique, mais facilement confondues avec des métrorragies fonctionnelles en péri-ménopause ou en période d'activité génitale.

b) *Leucorrhée*

- Plus rarement, le cancer est révélé par une leucorrhée rosée ou franchement purulente en cas de pyométrie.

c) *Hydrorrhée*

- Rarement signe évocateur.

d) *Douleurs*

- Elles n'apparaissent que très tardivement.

2. Signes généraux

- Absents, sauf dans les formes très évoluées. Ce sont alors des signes d'altération de l'état général ou d'infection.
- Ces signes sont d'autant plus péjoratifs qu'ils surviennent le plus souvent chez une femme âgée.

3. Signes physiques

- L'examen clinique est souvent peu parlant.
- L'examen au spéculum est normal s'il n'y a pas de métastases vaginales. Il recherche un polype sentinelle au niveau du col, témoin parfois de la présence d'un cancer dans la cavité utérine.
- La pratique de frottis cervico-vaginaux est systématique.
- Les frottis endométriaux n'ont de valeur que s'ils ramènent des cellules pathologiques.
- Le toucher vaginal retrouve le plus fréquemment un utérus de taille normale, ou augmentée pour l'âge, indolore, mobile avec des culs-de-sac libres.
- Le toucher rectal est souvent normal.
- L'examen des seins est systématique car les pathologies mammaires surviennent sur le même terrain.

4. Examens complémentaires

a) Échographie par voie abdominale et endovaginale

- Elle met en évidence un épaissement de la muqueuse utérine plus ou moins irrégulier.

b) Hystéroggraphie

- C'est l'injection de produit radio-opaque dans la cavité utérine par cathétérisme du col et prise de clichés sous différents angles à différents temps.
- Elle est beaucoup moins utilisée aujourd'hui.
- Elle est pratiquée en dehors d'une infection évolutive ou de saignements importants.
- Résultats : elle montre une cavité utérine avec des images lacunaires irrégulières, déchiquetées, marécageuses, à contours flous. Parfois une simple irrégularité d'une corne utérine. Elle précise la topographie et la limite inférieure de la lésion (ensemble du corps, endocol...).
- Diagnostic différentiel : caillots, polypes muqueux bénins, hyperplasies de l'endomètre, atrophie postménopausique de la muqueuse.

c) Biopsie d'endomètre

- C'est l'examen indispensable au diagnostic. Le diagnostic d'un cancer est histologique.
- Biopsie d'endomètre à la canule de Novak. Sa réalisation est facile ; en revanche, elle n'a de valeur que si elle ramène un lambeau tumoral.
- Dans tous les autres cas, un curetage biopsique est indispensable. Il est précédé d'une hystéroscopie qui permet de visualiser la lésion, aide à préciser son siège, voire dirige le prélèvement. Elle est pratiquée sous anesthésie après une brève dilatation du col.
- En cas de suspicion d'extension isthmique, on réalise un curetage biopsique étagé prélevant dans l'ordre : l'endocol, l'isthme, puis la cavité corporeale.
- C'est sur cette histologie de l'endomètre que sera affirmé le diagnostic et précisé le degré de différenciation de la tumeur.

d) L'hystéroscopie

- Elle guide le curetage biopsique. Pour certains, elle fait mieux le diagnostic dans les cancers de l'isthme.

e) Les frottis

- Les frottis cervico-vaginaux sont sans intérêt diagnostique, car ils ne concernent pas la muqueuse endométriale.
- Le frottis de l'endomètre : peu fiable. Négatif, il n'a pas de valeur ; positif, il ne suffit pas.

B/ Diagnostic différentiel

1. Chez la femme ménopausée

- La recherche d'un cancer de l'endomètre doit être systématiquement entreprise devant des métrorragies ou une leucorrhée.
- Le diagnostic de vaginite sénile, de métrite sénile ou de métrorragies liées à un traitement anticoagulant ne devra être retenu qu'après avoir formellement éliminé un cancer de l'endomètre.

2. Chez la femme en période d'activité génitale

- Les causes de métrorragie sont nombreuses (QS). Il faut cependant savoir évoquer le diagnostic de cancer de l'endomètre et aller au bout des investigations pour l'éliminer.

ÉVOLUTION

A/ Lésion initiale

- Le cancer de l'endomètre débute souvent au niveau de la face postérieure de l'utérus, du fond utérin ou au niveau d'une corne.
- C'est un adénocarcinome.

B/ Extension utérine

- D'une part en surface, sur l'endomètre, atteignant progressivement toute la cavité utérine, puis l'isthme et le canal cervical. Il atteint d'autant plus vite l'isthme et le col que sa localisation initiale en est proche.
- D'autre part en profondeur dans le myomètre. Cette infiltration est un élément important du pronostic : plus la tumeur se rapproche de la séreuse utérine, plus elle se rapproche des lymphatiques qui circulent dans la sous-séreuse et plus le risque d'extension ganglionnaire est important.

C/ Extension en dehors de l'utérus

- Au vagin en premier.
- Au reste du pelvis : uretères, vessie et rectum.
- Aux ganglions lymphatiques pelviens : ils sont tardivement envahis, sauf quand l'isthme est touché, l'extension lymphatique devenant celle d'un cancer du col utérin.
- À distance, les métastases sont relativement peu fréquentes et tardives (foie, poumons, os).

PRONOSTIC

1. Classification FIGO

- **Stade 0** : cancer *in situ* de l'endomètre.
- **Stade I** : cancer limité au corps de l'utérus.
 - Ia : limité à l'endomètre.
 - Ib : envahi moins de la moitié de l'épaisseur du myomètre.
 - Ic : envahi plus de la moitié de l'épaisseur du myomètre.
- **Stade II** : cancer étendu au col.
- **Stade III** : extension en dehors de l'utérus dans le petit bassin ou cytologie péritonéale positive.
- **Stade IV** : envahissement de la muqueuse de la vessie ou du rectum ou métastases en dehors du pelvis.

2. Degré de différenciation de la tumeur

- Il est corrélé au pronostic (grade histopronostique) :

- G1 : tumeur bien différenciée, cas le plus fréquent.
- G2 : tumeur moyennement différenciée.
- G3 : tumeur indifférenciée.
- Moins la tumeur est différenciée, plus le pronostic est péjoratif.
- Le pronostic des adéno-acanthomes est excellent dans l'ensemble.
- Ces éléments sont appréciés sur l'analyse de la pièce opératoire.

3. Bilan d'extension

- Examen clinique général avec exploration des différentes aires ganglionnaires.
- Touchers pelviens pour apprécier l'extension aux paramètres et au reste du petit bassin.
- Une cystoscopie et une urographie intraveineuse à la recherche d'un retentissement sur les voies urinaires.
- Une rectoscopie si la clinique est évocatrice d'une atteinte rectale.
- Une échographie hépatique et pelvienne.
- Un scanner abdomino-pelvien à la recherche d'adénopathies.
- Une radiographie du thorax et du bassin, voire un scanner en fonction des résultats.

4. Appréciation de l'état général de la patiente

- C'est un élément majeur du pronostic, car ce sont souvent des patientes hypertendues, diabétiques, insuffisantes coronariennes, à risque thromboembolique...
- C'est dire l'importance de la consultation pré-anesthésique et de l'évaluation du risque opératoire avant de prendre une décision thérapeutique.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

A/ Méthodes

1. La chirurgie

- Hystérectomie totale non conservatrice avec prélèvement ganglionnaire sous-veineux. Cette intervention peut être réalisée par coelioscopie.
- En cas d'extension du col, la colpohystérectomie élargie avec lymphadénectomie, intervention de Wertheim, ou CHEL est discuté en fonction de l'état général de la patiente.
- Dans tous les cas : exploration de la cavité abdominale et cytologie péritonéale.

2. Radiothérapie

- Curiethérapie vaginale.
- Curiethérapie utérovaginale, rarement endo-utérine.
- Radiothérapie externe.

3. Traitements médicaux

- Chimiothérapie.
- Hormonothérapie : progestatifs ou antiestrogènes (Tamoxifène = Nolvadex).

B/ Indications

- Stade I :
 - Le traitement est chirurgical.
 - L'étendue de l'exérèse sera fonction du terrain.
 - Une radiothérapie postopératoire est effectuée :
 - * en cas d'envahissement ganglionnaire ;
 - * d'envahissement du myomètre supérieur à 50 % ;
 - * ou de grade élevé.
- Stade II : le traitement est le même que pour un cancer du col :
 - Curiethérapie préopératoire.
 - Puis Wertheim.

- Suivi éventuellement d'une irradiation externe en fonction de l'état ganglionnaire.
- Au-delà, le traitement repose le plus souvent sur la radiothérapie + hormonothérapie ou hormonothérapie seule, car les patientes sont souvent inopérables ou l'intervention représente un risque trop important pour elles.

C/ Surveillance

- Examen à trois mois, puis tous les six mois :
 - état général ;
 - foie ;
 - reins ;
 - examen de la vulve, du vagin et de la cicatrice vaginale ;
 - pratique de frottis sur la cicatrice ;
 - touchers pelviens ;
 - on en profite pour pratiquer un examen des seins (même terrain).

PRÉVENTION

A/ Primaire

- Elle est difficile car sans moyens efficaces.
- Ne pas donner de traitement hormonal à base d'estrogènes seuls (sans progestatifs), que ce soit avant ou après la ménopause chez les patientes non hystérectomisées.
- Traiter les états d'hyperestrogénie relative.

B/ Secondaire

- Traitement des hyperplasies et des polypes de l'endomètre.
- Dépistage des formes précoces. ■

POINTS FORTS

- Le cancer de l'endomètre est un cancer hormonodépendant de la femme âgée.
- Les facteurs de risque sont :
 - l'obésité ;
 - l'hypertension artérielle ;
 - le diabète ;
 - l'anovulation ;
 - la nulliparité ou la pauciparité ;
 - une première grossesse tardive ;
 - un état d'hyperestrogénie relative spontanée ou iatrogène.
- Les premiers symptômes sont les métrorragies spontanées, surtout si elles sont post-ménopausiques.
- Adénocarcinome, le plus souvent.
- Le pronostic est fonction :
 - du degré de différenciation ;
 - de l'envahissement du myomètre ;
 - de l'extension dans le petit bassin et à distance.
- Le traitement est radiochirurgical si possible.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE CANCEROLOGIE CHIRURGIE-DIGESTIVE

Tumeurs du côlon et du rectum

I-10-148

Dr Laure LAMARE
Interne des Hôpitaux de Paris

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs du côlon et du rectum

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur du côlon et une tumeur du rectum.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

CANCER DU CÔLON

A/ Épidémiologie

1. Fréquence

- Le cancer colorectal (CCR) est en France le cancer le plus fréquent pour les deux sexes confondus. Il représente 25 % de l'ensemble des cancers digestifs.
- En France, l'incidence annuelle est estimée à 33 500.
- Le cancer du côlon représente 65 % des CCR.
- Le sex-ratio est de 1.
- Le risque apparaît vers 45 ans pour les formes sporadiques et croît régulièrement avec l'âge. L'incidence maximale se situe entre 50 et 70 ans.

2. Facteurs diététiques et métaboliques

- Les résultats des études concernant le rôle de l'alimentation sont discordants :
 - Les légumes verts, les fibres alimentaires auraient un rôle protecteur.
 - Un apport calorique excessif aurait un effet néfaste.
 - Un régime riche en protéines animales (viandes et graisses) et en acides gras saturés pourrait favoriser la survenue du cancer colorectal.
- L'aspirine et les AINS semblent exercer un effet protecteur.

3. Populations à risque

- On définit trois niveaux de risque de CCR dans la population :
 - Le risque moyen :
 - * C'est le risque moyen de la population générale.
 - * Le risque moyen net d'être atteint d'un CCR avant l'âge de 74 ans est estimé à 3,5 %.
 - Le risque élevé :
 - * Sujets ayant des antécédents personnels d'adénome ou de CCR.
 - * Sujets ayant un ou plusieurs parent(s) du premier degré atteint(s) de CCR ou d'adénome. Si le parent avait moins de 45 ans lors du diagnostic de CCR ou si deux parents ont un antécédent de CCR, le risque relatif est alors de 4.
 - * Patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin (colites étendues).
 - Le risque très élevé :

- * Sujets appartenant à une famille atteinte de cancers à transmission héréditaire autosomique dominante (voir plus loin « HNPCC et PAF »).

4. États précancéreux

a) Séquence adénome-cancer

- 60 à 80 % des CCR résultent de la transformation d'une tumeur épithéliale bénigne, le polyadénome.
 - Fréquence :
 - * La prévalence des adénomes augmente avec l'âge (10 % entre 40 et 60 ans et 20 % au-delà de 60 ans).
 - * Un antécédent personnel d'adénome ou de cancer recto-colique augmente le risque de voir apparaître un nouvel adénome.
 - * Il existe une prédisposition génétique au développement des adénomes : le risque de développer un adénome rectocolique est multiplié par 4 en cas d'antécédent familial (chez un parent du premier degré), d'adénome ou de cancer rectocolique.
 - Potentiel malin :
 - * Les adénomes sont des tumeurs bénignes à potentiel malin (10 à 15 % des adénomes sporadiques dégénèrent).
 - * Le risque de dégénérescence des polypes dépend :
 - De leur type histologique (vilieux > tubuleux) et du degré de dysplasie.
 - De leur taille : sont le plus à risque de dégénérescence les adénomes volumineux (1 % si polype < 10 mm, 50 % si > 25 mm).
 - * Le délai pour qu'un polype dégénère est d'au moins cinq ans.

b) Cancers à transmission héréditaire autosomique dominante

- Polyadénomatoase familiale (PAF) :
 - * la PAF est responsable de 1 % de tous les cancers rectocoliques.
 - * C'est une maladie rare, caractérisée par le développement d'innombrables (100 à plusieurs milliers) adénomes sur le recto-côlon.
 - * C'est une maladie héréditaire, autosomique dominante, à forte pénétrance : en moyenne 50 % des membres d'une fratrie sont atteints. Le gène APC est situé sur le chromosome 5.
 - * En l'absence de traitement, la PAF évolue inéluctablement vers le cancer rectocolique (la dégénérescence maligne est constante au-delà de 30 ans). Une surveillance endoscopique annuelle doit être réalisée dès la puberté.
 - * Le traitement peut consister en une colectomie préventive.
 - * Dès le diagnostic d'un cas, une enquête familiale doit être réalisée (rectosigmoïdoscopie).
 - * Les techniques de génétique moléculaire permettent de détecter la mutation du gène de la PAF à partir de leucocytes du sang circulant.
- **Syndrome de Lynch** : formes familiales héréditaires sans polypose : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer, ou HNPCC :
 - * Il s'agit également d'une forme de CCR héréditaire avec une transmission autosomique dominante à forte pénétrance. Le syndrome de Lynch est responsable de 1 à 5 % de tous les CCR.
 - * Le cancer se localise préférentiellement dans le côlon droit, survient plus précocement que la forme sporadique (vers 45 ans) et s'associe volontiers à d'autres cancers (ovaire, utérus, appareil urinaire).
 - * Les anomalies géniques portent sur des gènes impliqués dans les fonctions de réparation de l'ADN (gènes HNPCC : 4 mutations ont été décrites).
 - * Plusieurs critères sont nécessaires :
 - **Syndrome de Lynch I** :
 - ▲ Trois cas ou plus de CCR histologiquement prouvés dans les antécédents familiaux, dont un lié au premier degré avec les deux autres.

- ▲ CCR touchant au moins deux générations.
- ▲ Au moins un cas de CCR diagnostiqué avant 50 ans.
- Syndrome de Lynch II :
 - ▲ Association de cancers extracoliques : endomètre, appareil urinaire, voies biliaires, ovaires,

c) *Maladies inflammatoires intestinales (colites)*

- Le risque de cancer du côlon est augmenté en cas d'antécédent personnel de colite inflammatoire. Ce risque est bien connu pour la RCH ; il existe également pour les formes coliques (et iléo-coliques) de maladie de Crohn.
- Le risque est d'autant plus élevé que l'atteinte colique est étendue (maximum pour les pancolites) et que l'évolution est avancée (le risque apparaît après dix ans d'évolution).

B/ Anatomie pathologique

- L'immense majorité des CCR sont des adénocarcinomes.

1. Topographie des cancers colorectaux

- 75 % des CCR siègent sur le rectum ou le sigmoïde.

2. Macroscopie

- Il s'agit le plus souvent d'une forme ulcéro-infiltrante (ulcération entourée d'un bourrelet carcinomateux).
- L'aspect varie selon le siège de la tumeur :
 - Bourgeonnante et peu ulcérée au niveau du côlon droit.
 - Sténose ulcérée (aspect en virole) dans les segments plus étroits.

3. Histologie

- Il s'agit le plus souvent d'un **adénocarcinome lieberkuhnien** (80 %), fait de structures glandulaires (tubulaires, acineuses ou papillaires).
- Il peut être bien différencié, moyennement différencié ou peu différencié.
- Dans 20 % des cas, l'adénocarcinome est dit mucineux ou colloïde muqueux en raison de la présence de plages étendues de mucus.

4. Extension

a) *Extension pariétale et de voisinage*

- Née de la muqueuse, la tumeur envahit successivement les autres couches de la paroi rectocolique jusqu'à la séreuse, puis les organes de voisinage.

b) *Extension ganglionnaire*

- Elle atteint les relais ganglionnaires successifs : les groupes paracoliques au contact de l'organe (ganglions proximaux), puis pédiculaires à la racine des pédicules vasculaires (ganglions distaux).

c) *Extension métastatique*

- Elle se fait par voie hématogène.
- Il s'agit surtout de métastases hépatiques, puis viennent les localisations pulmonaires, osseuses, péritonéales et cérébrales.

5. Classifications histopronostiques

- La classification la plus utilisée est celle de Dukes (modifiée par Astler Cooler).
- Elle est fondée sur le degré d'extension pariétale, ganglionnaire et métastatique.

Classification TNM**- Tumeur primitive :**

- * Tx La tumeur primitive ne peut être évaluée.
- * T0 Pas de tumeur décelable.
- * Tis Carcinome in situ.
- * T1 Tumeur envahissant la sous-muqueuse.
- * T2 Tumeur envahissant la musculuse.
- * T3 Tumeur envahissant la sous-séreuse.
- * T4 Tumeur envahissant les organes de voisinage ou la séreuse.

- Adénopathies régionales :

- * Nx Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées (moins de 8 ganglions examinés).
- * N0 Pas d'adénopathie métastatique.
- * N1 1 à 3 adénopathies métastatiques.
- * N2 4 ou plus adénopathies métastatiques.

- Métastases à distance :


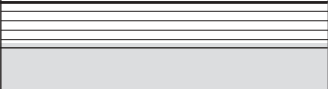
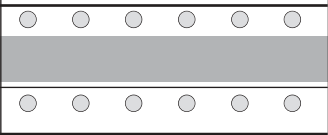
- * Mx Les métastases ne peuvent être évaluées.
- * M0 Pas de métastases à distance.
- * M1 Métastases à distance.

- L'examen d'au moins 8 ganglions est nécessaire :

- * Stade I : pT1-T2 N0-M0.
- * Stade II : pT3-T4 N0-M0.
- * Stade III : tous TN1-N2 M0.
- * Stade IV : tous TNM1.

C/ Physiopathologie**1. Séquence adénome-cancer**

- Les adénomes rectocoliques peuvent présenter à l'examen histologique une gamme de lésions allant de l'adénome bénin au carcinome invasif.
- La dysplasie est présente sur tous les adénomes ; elle est classée en dysplasie légère, moyenne et sévère.
- L'adénocarcinome se développe à partir d'un adénome : il s'agit initialement d'un carcinome intramuqueux, puis d'un cancer invasif franchissant la musculaire muqueuse.

Dukes	Astler Cooler	Extension	
A	A	Muqueuse Sous-muqueuse	
B	B1	Musculuse	
	B2	Séreuse	
C	C1	Ganglions proximaux et/ou organes adjacents	
	C2	Ganglions distaux	
D	D	Métastases	Foie, poumons, os, péritoine...

2. Altérations géniques dans la cancéro-genèse colique

a) Les gènes suppresseurs de tumeur

- Leur inactivation favorise la prolifération.
- **Le gène APC** : il s'agit de mutations germinales, héréditaires dans la PAF, et de mutations somatiques dans l'adénome et le cancer recto-colique sporadique.
- **Le gène DCC** (déléte dans le cancer colique) est localisé en 18 q.
- **Le gène p 53** est localisé en 17 p.

b) Les gènes pro-oncogènes

- Leur activation favorise la prolifération.
- **Le gène K-ras** : gène pro-oncogène.

D/ Diagnostic

1. Signes cliniques

- Signes généraux : amaigrissement, asthénie plus ou moins marquée.
- Troubles du transit :
 - Constipation récente (plutôt dans les localisations gauches).
 - Diarrhée (plutôt dans les localisations droites).
 - Alternance de diarrhée et de constipation.
 - Modification récente du transit.
- Hémorragie digestive (30 à 40 % des cancers du côlon saignent) :
 - Rectorragies (émission de sang rouge par l'anus), le plus souvent de faible abondance.
 - Méléna : peut se voir dans les cancers du cæcum.
 - L'hémorragie peut passer inaperçue et se révéler par une anémie microcytaire ferriprive, surtout dans les localisations droites.
- Douleurs abdominales (40 % des cancers coliques) :
 - À type de pesanteur abdominale avec ballonnement.
 - Syndromes occlusifs résolutifs (en particulier cancer colique gauche).
- Les touchers pelviens sont essentiels ; ils permettent parfois de retrouver une tumeur prolapsée dans le cul-de-sac de Douglas ou de percevoir des nodules de carcinose péritonéale.
- Des complications peuvent révéler le cancer :
 - Occlusion intestinale aiguë, perforation diastatique (75 %) ou tumorale (25 %), hémorragie abondante (rare).
- Métastases ganglionnaires, hépatiques, péritonéales, pleuro-pulmonaires, osseuses et cérébrales.

2. Examens complémentaires

a) Coloscopie

- La coloscopie est l'examen de référence.
- Après une préparation colique rigoureuse, elle permet de visualiser la tumeur et de faire des prélèvements biopsiques pour une étude histologique qui donnera le diagnostic de certitude.
- Elle doit toujours s'efforcer d'être complète afin de rechercher également sur le reste du cadre colique des polypes associés (15 à 30 %) ou un cancer synchrone (5 %).
- Elle permet le traitement par exérèse endoscopique des adénomes.

b) Lavement baryté

- Lorsque la coloscopie n'a pas été complète (sténose néoplasique infranchissable), on peut recourir au lavement baryté, qui nécessite une technique rigoureuse chez un malade parfaitement préparé.

- La tumeur, vue sur tous les clichés, se présente sous la forme d'une lacune ulcérée ou d'une sténose ulcérée et excentrée (virole).
- Plus rarement, il s'agit d'une image lacunaire circonscrite, d'une sténose localisée, d'une ulcération.

3. Diagnostic différentiel

a) *Devant des symptômes non spécifiques*

- Les diagnostics de rectorragies d'origine hémorroïdaire, de troubles fonctionnels intestinaux sont des diagnostics d'élimination, qui peuvent être posés après élimination du diagnostic de tumeur colorectale.

b) *Sigmoïdite*

- La distinction entre une sigmoïdite diverticulaire et un cancer sigmoïdien n'est parfois possible qu'en peropératoire.

c) *Devant une tumeur colique*

- Les tumeurs coliques malignes non adéno-carcinomeuses sont exceptionnelles (surtout des lymphomes).
- Il est indispensable de prélever en totalité tout « polype » et de le soumettre à un examen histologique, qui seul permet de détecter des foyers d'adénocarcinome.

E/ Bilan préthérapeutique

1. Étape clinique

- Recherche des antécédents personnels et familiaux de CCR, d'adénomes et d'autres cancers.
- L'examen clinique complet recherche des métastases hépatiques, une adénopathie sus-claviculaire gauche (ganglion de Troisier), une carcinose péritonéale (nodules au TR, ascite).
- Bilan d'opérabilité : âge du patient, état général et terrain.

2. Examens morphologiques

- Une échographie abdominale (hépatique) et une radiographie thoracique sont toujours demandées pour rechercher des métastases. La tomодensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne sont pas des examens de première intention.
- L'extension locale n'est appréciée correctement que par l'exploration peropératoire. L'urographie intraveineuse et la cystoscopie ne sont demandées qu'en cas de suspicion d'envahissement urétéro-vésical (cancers du côlon gauche).

3. Examens biologiques

- Recherche une anémie, des anomalies des tests hépatiques.
- L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) :
 - L'ACE est le principal marqueur des CCR. Il est cependant peu sensible et peu spécifique ;
 - L'exérèse chirurgicale complète entraîne une chute du taux de l'ACE en deux mois environ. Une réascension du taux de l'ACE signe la récurrence et apparaît quatre mois en moyenne avant les signes cliniques.

F/ Évolution et pronostic

- Le pronostic global du cancer du côlon est bien pris en considération par les différentes classifications histopronostiques. La classification la plus utilisée est encore celle de Dukes (modifiée par Astler Cooler), bien qu'elle soit de plus en plus supplantée par la classification TNM. Elle est fondée sur le degré d'extension pariétale, ganglionnaire et métastatique, apprécié lors de la laparotomie, et sur l'étude histologique de la pièce opératoire. (Voir tableau page suivante)

- La topographie des métastases ganglionnaires a une grande valeur pronostique : l'atteinte des relais pédiculaires (Dukes C2) est de plus mauvais pronostic que celle des seuls ganglions épicoliques (Dukes C1). Les cancers Dukes C2 ont un pronostic proche de celui des cancers Dukes D.

G/ Principes du traitement

1. Traitement chirurgical

- C'est la seule thérapeutique capable de guérir ce cancer.

a) Règles carcinologiques

- À ventre ouvert, le chirurgien apprécie l'extension tumorale par l'inspection et la palpation, notamment du foie et du péritoine.
- Toujours lier la veine mésentérique sous le pancréas et l'artère mésentérique 1 à 2 cm après sa naissance (afin de ne pas léser les nerfs qui cheminent le long de l'aorte).

b) Interventions chirurgicales à visée curative dans les CCR

- Cancer du sigmoïde :
 - * Exérèse du méso-côlon.
 - * Section du côlon à la jonction côlon iliaque-côlon sigmoïde en passant à 5 cm du pôle inférieur de la tumeur.
- Côlon gauche : hémicolectomie gauche.
- Côlon transverse droit : hémicolectomie droite.
- Côlon transverse gauche : hémicolectomie gauche.
- Hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse pour les cancers du cæcum, du côlon ascendant et du côlon transverse droit.

Le rétablissement de la continuité est le plus souvent effectué dans le même temps en cas de chirurgie programmée.

c) Cas particuliers

- Complications (perforation, occlusion) :
 - * L'intervention a pour but de traiter la complication et d'effectuer la résection tumorale dans la mesure du possible.
 - * Le rétablissement de continuité colique n'est pas réalisé en urgence mais dans un deuxième temps.
- Tumeur inextirpable :
 - * On réalise une dérivation interne ou une colostomie.
 - * Une photodestruction au laser peut être discutée.

Survie du cancer colorectal en fonction de son extension et de la classification histopronostique de Dukes (modifiée par Astler Cooler)

Dukes	Extension	Survie à 5 ans
A et B1	• Intrapariétale (jusqu'à la musculuse)	> 80 %
B2	• Transmurale (jusqu'à la séreuse)	70 %
C1	• Régionale (ganglions proximaux)	50 %
C2 et D	• Extrarégionale (ganglions distaux et métastases)	0 à 20 % en cas de non-résection chirurgicale des métastases

d) Polypectomie endoscopique

- La polypectomie endoscopique est le traitement des adénocarcinomes intramuqueux si elle respecte les trois critères suivants :
 - * Exérèse complète avec marge > 1 mm.
 - * Bonne différenciation.
 - * Absence d'embols lymphatiques.
- Si un de ces trois critères est absent, une exérèse chirurgicale est nécessaire.

2. Thérapeutiques adjuvantes**1 Une chimiothérapie adjuvante systémique, associant 5 fluoro-uracile (5 FU) et acide folinique (FUFOL), est envisagée après chirurgie à visée curative :**

- Elle entraîne une amélioration significative de la survie pour les stades C de Dukes des cancers du côlon.
- L'évaluation des résultats de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers Dukes B nécessite un recul plus important.
- La chirurgie seule semble envisageable pour les cancers Dukes A.

3. Cas des métastases hépatiques

- Des métastases hépatiques sont découvertes dans 10 à 25 % des cas lors du bilan d'extension initial ou ultérieurement au cours du suivi systématique.
- Les métastases doivent être réséquées chaque fois qu'elles sont accessibles à la chirurgie. En cas de métastases synchrones, la résection est soit réalisée dans le même temps que la chirurgie colique, soit le plus souvent secondairement après une chimiothérapie de trois mois qui permet d'éviter une chirurgie lourde (chirurgie colique et hépatique dans le même temps) et d'évaluer la cinétique tumorale. Le type d'exérèse importe peu du moment que la chirurgie est complète.
- La résection des métastases, lorsqu'elle est possible, permet une augmentation de la survie (25 à 40 % à cinq ans).
- En cas de métastases pulmonaires résécables, elles doivent être réséquées.
- Une chimiothérapie associant 5 FU et acide folinique est proposée dans les cancers avancés, et une chirurgie colique ne doit être envisagée qu'en cas de complications (occlusion, hémorragie...).

4. Surveillance après exérèse curative d'un cancer du côlon**a) Cette surveillance a pour objectif d'augmenter la survie**

- Par la recherche d'adénomes ou de cancer métachrone.
- Par le dépistage de récurrences (métastatiques ou locorégionales) à un stade précoce permettant une deuxième résection à visée curative.

b) Le protocole de surveillance recommandé (conférence de consensus 1998) est le suivant

- Examen clinique tous les trois mois les deux premières années, puis tous les six mois pendant trois ans.
- Échographie abdominale tous les trois à six mois pendant les trois premières années, puis annuelle pendant deux ans.
- Radiographie thoracique annuelle pendant cinq ans.
- Coloscopie à trois ans, puis tous les cinq ans si elle est normale. Si la coloscopie initiale a mis en évidence trois adénomes ou plus, dont l'un de plus de 1 cm ou ayant un contingent vilieux, la coloscopie sera effectuée à un an.
- En cas de récurrence, il faut réopérer les patients chaque fois que possible en tentant d'effectuer une exérèse complète des lésions.

5. Suivi en cas d'exérèse incomplète

- Le suivi du patient sera simplement clinique, et un traitement palliatif (douleurs, troubles du transit...) sera mis en œuvre dès que nécessaire.
- Le contrôle de la douleur dans ces situations est un objectif essentiel.

H/ Prévention

1. Prévention primaire

- Les études expérimentales et épidémiologiques suggèrent le rôle de facteurs d'environnement dans la survenue du CCR :
 - **Alimentation** : certains nutriments et aliments pourraient jouer un rôle protecteur. L'effet des modifications de l'alimentation ou de l'adjonction de nutriments sur le risque de cancer ou sur l'augmentation de la taille des adénomes est abordée dans des études dites d'intervention.
 - **Aspirine et AINS** : l'effet protecteur de ces médicaments est probable. La conférence de consensus de 1998 précise que le niveau de preuves est actuellement insuffisant et les effets secondaires potentiels trop importants pour recommander la généralisation de la prise d'aspirine ou d'AINS comme méthode de prévention du CCR.

2. Dépistage de masse

- Il n'existe pas de méthode idéale pour le dépistage de masse des adénomes et des CCR.
- La recherche d'un saignement occulte dans les selles (test Hemoccult) a été proposée comme test de sélection dans le cadre d'un dépistage de masse. Lorsque ce test est positif, on réalise une coloscopie.
- Il n'est pas encore établi qu'une telle politique de dépistage permette une réduction de la mortalité par cancer colorectal.

3. Surveillance des sujets à risque très élevé et élevé

a) Sujets à risque très élevé (PAF, HNPCC)

- Étude génétique du cas index et de sa famille.
- PAF : rectosigmoidoscopie annuelle à partir de la puberté et jusqu'à l'âge de 40 ans (où l'expressivité de la maladie est voisine de 1).
- HNPCC : coloscopie totale tous les deux ans dès l'âge de 25 ans ou cinq ans avant l'âge du diagnostic du cas le plus précoce dans la famille. Examen gynécologique annuel à partir de 30 ans (échographie endovaginale + frottis aspiratif).
- FOGD/2 ans : examens des voies urinaires : échographie et UIV.

b) Sujets à risque élevé

- Antécédents familiaux de CCR avant 60 ans (chez un parent du premier degré) : coloscopie à partir de l'âge de 45 ans ou cinq ans avant l'âge du diagnostic du cas index.
- Antécédent personnel d'adénome ou de CCR : coloscopie à trois ans et, si la coloscopie est normale, cinq ans après.
- Maladie inflammatoire de l'intestin : pancolite évoluant depuis plus de huit ans \geq coloscopie tous les deux ans. ■

POINTS FORTS

- Le cancer colorectal (CCR) représente 25 % de l'ensemble des cancers digestifs.
- Le cancer du côlon représente 65 % des CCR.
60 à 80 % des CCR résultent de la transformation d'une tumeur épithéliale bénigne, le polyadénome.
- L'immense majorité des CCR sont des adénocarcinomes.
- La coloscopie est l'examen de référence :
 - Elle permet de visualiser la tumeur et de faire des prélèvements biopsiques pour une étude histologique qui donnera le diagnostic de certitude,
 - Elle recherche des polypes associés (15 à 30 %) ou un cancer synchrone (5 %),
 - Elle permet le traitement par exérèse endoscopique des adénomes.
- Une échographie abdominale (hépatique) et une radiographie thoracique sont toujours demandées pour rechercher des métastases.
- Le pronostic global du cancer du côlon est mauvais, avec un taux de survie à cinq ans de 35 à 50 %.
- Le traitement chirurgical est la seule thérapeutique capable de guérir ce cancer.
- Une chimiothérapie adjuvante systémique, associant 5 fluoro-uracile (5 FU) et acide folinique (FUFOL), est envisagée après chirurgie à visée curative dans les stades C de Dukes (elle est en cours d'évaluation dans les stades B2).
- La surveillance après exérèse curative d'un cancer du côlon a pour objectif d'augmenter la survie :
 - Par la recherche d'adénomes ou de cancer métachrone.
 - Par le dépistage de récidives (métastatiques ou loco-régionales) à un stade précoce permettant une deuxième résection à visée curative.

CANCER DU RECTUM

A/ Épidémiologie

1. Fréquence

- Les cancers du rectum représentent environ 35 % des cancers colorectaux, soit près de 6 % de tous les cancers.
- Le sex-ratio (H/F) est de 1,5.
- Le risque apparaît vers 45 ans pour les formes sporadiques et croît régulièrement avec l'âge. L'incidence maximale se situe entre 50 et 70 ans.

2. Populations à risque (QS cancer du côlon)

B/ Anatomie pathologique

1. Macroscopie et histologie (QS cancer du côlon)

2. Extension

a) *Extension pariétale*

- Née de la muqueuse, la tumeur envahit successivement les autres couches de la paroi rectale, puis les organes de voisinage.

b) *Extension régionale : ganglions et organes de voisinage*

- L'extension ganglionnaire suit la vascularisation, à savoir :
 - * Les branches de l'artère mésentérique inférieure pour la partie supérieure du rectum.
 - * Les branches de l'artère hypogastrique (artères hémorroïdales) pour les parties moyenne et inférieure du rectum.
- Les organes de voisinage peuvent être envahis :
 - * Utérus, vagin chez la femme.
 - * Vessie, prostate chez l'homme.

c) *Extension métastatique*

- Le drainage veineux et lymphatique se fait soit vers le système porte (pédicule mésentérique inférieur), soit vers le système cave (pédicules hypogastriques).

3. Classifications histopronostiques (QS cancer du côlon)

N.B. : T3 graisse pérectale ; T4 : organe de voisinage.

C/ Physiopathologie (QS cancer du côlon)

D/ Diagnostic

1. Clinique

a) *Signes d'appel : les cancers symptomatiques*

- Signes généraux : amaigrissement, asthénie plus ou moins marquée.
- Rectorragies : émises isolément ou accompagnant les selles. C'est le signe révélateur le plus fréquent.

- Des évacuations anormales (glaires, pus, sang) fréquentes et impérieuses, associées parfois à un syndrome rectal (épreintes, ténésme et faux besoin).
- Des douleurs dans la région périnéale ou sacrée évoquent un envahissement pelvien.

b) Examen physique

- Le toucher rectal permet de faire le diagnostic dans les formes basses (< 10 cm) : perception d'une masse dure, saignant au contact, il permet également d'apprécier le tonus sphinctérien, d'apprécier la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le plan des releveurs de l'anus, de localiser la tumeur dans la circonférence de la lumière rectale et de préciser l'éventuelle fixation par rapport aux parois pelviennes. Il peut aussi permettre de palper un nodule de carcinose péritonéale dans le cul-de-sac de Douglas.
- Le toucher vaginal est toujours associé afin d'examiner la cloison recto-vaginale, mais aussi le vagin et le col utérin.
- L'examen clinique est complet, avec en particulier palpation de l'abdomen, du foie, des aires ganglionnaires.

2. Examens complémentaires

a) Rectoscopie

- La rectoscopie au tube rigide peut être faite en consultation.
- Elle fait le diagnostic des cancers du rectum inaccessibles au toucher rectal en montrant la tumeur, le plus souvent ulcéro-végétante, et permet des biopsies.
- Elle doit être complétée par une coloscopie, après le traitement chirurgical, si la tumeur est sténosante et infranchissable.

b) Coloscopie

- La coloscopie est l'examen de référence.
- Après une préparation colique rigoureuse, elle permet de visualiser la tumeur et de faire des prélèvements biopsiques pour une étude histologique qui donnera le diagnostic de certitude ;
- Elle doit toujours s'efforcer d'être complète afin de rechercher également sur le reste du cadre colique des polypes associés (15 à 30 %) ou un cancer synchrone (5 %).

c) Lavement baryté

- Lorsque la coloscopie n'a pas été complète (sténose néoplasique infranchissable).

3. Diagnostic différentiel

- Le diagnostic de rectorragies d'origine hémorroïdaire peut être posé après élimination du diagnostic de tumeur colorectale.
- Il est nécessaire de prélever en totalité tout « polype » et de le soumettre à un examen histologique, qui seul permet de détecter des foyers d'adénocarcinome.
- Dans les tumeurs rectales, le diagnostic différentiel avant les biopsies est représenté par :
 - Pseudo-tumeurs inflammatoires (bilharziose).
 - Ulcères bénins (ulcère solitaire du rectum, MICI, rectite ischémique).
 - Sténoses non tumorales (lésions radiques, médicamenteuses).
 - Cancer prostatique ou cancer épidermoïde de l'anus étendu au rectum.

E/ Bilan d'opérabilité

1. Bilan du cancer

a) Extension locale

- Elle est appréciée par le toucher rectal : hauteur par rapport au sphincter, volume de la

tumeur et caractère plus ou moins circonférentiel, extension vers le vagin, la prostate, le sacrum,

- L'échoendoscopie rectale permet également d'apprécier précisément l'extension pariétale et de rechercher des adénopathies juxta-tumorales.
- La tomодensitométrie est utile pour apprécier l'extension des grosses tumeurs lorsque l'écho-endoscopie rectale est impossible.
- Lurographie intraveineuse est rarement utile (l'extension tumorale urinaire d'origine rectale est rare).
- L'IRM pelvienne : son intérêt se trouve dans la confirmation d'une atteinte du sphincter ou des parties molles périnéales dans les cancers localement avancés du bas rectum. Les études sont peu nombreuses, et se pose le problème de la disponibilité.

b) Extension générale

- L'examen clinique complet recherche des métastases hépatiques, une adénopathie sus-claviculaire gauche (ganglion de Troisier), une carcinose péritonéale (nodules au TR, ascite),
- Une échographie hépatique et une radiographie thoracique sont toujours demandées pour rechercher des métastases.

2. Bilan général

- Il s'agit d'un bilan d'opérabilité : âge du patient, état général et terrain.

F/ Évolution et pronostic (QS cancer du côlon)

G/ Principes du traitement

1. Chirurgie : interventions radicales

a) Amputation abdomino-périnéale

- Elle supprime l'anus et le sphincter anal avec exérèse en bloc du rectum et du « mésorectum ».
- Une colostomie iliaque gauche définitive est réalisée.
- Elle concerne les cancers du bas rectum avec une distance du pôle inférieur à la ligne pectinée < à 2 cm (< 4 cm de la marge anale).

b) Résection antérieure du rectum

- Avec conservation du sphincter anal et anastomose colorectale ou colo-anale.
- Elle concerne les cancers du tiers moyen et inférieur du rectum dont le pôle inférieur est situé à plus de 2 cm du plan des releveurs (au minimum à 4 cm de la marge anale).
- Une colostomie de protection est parfois utile à la cicatrisation de l'anastomose colo-anale.

c) Opération de Hartmann

- Il s'agit d'une résection colorectale sans rétablissement de la continuité intestinale.
- Il est réalisé une colostomie iliaque gauche, et le moignon rectal distal est fermé dans la cavité pelvienne.
- Elle s'applique aux sujets âgés, aux patients présentant d'emblée un syndrome occlusif ou une tumeur perforée.

d) Indications

- Le choix entre ces différentes interventions dépend :
 - * De l'extension locorégionale de la tumeur.
 - * Du terrain : âge...
 - * Du siège de la tumeur (hauteur du pôle inférieur par rapport à la ligne pectinée).

2. Thérapeutiques adjuvantes

- La radiothérapie constitue un élément essentiel du traitement local des cancers du bas et du moyen rectum.
- La radiothérapie préopératoire :
 - Réduit le volume tumoral, rend extirpable des tumeurs fixées.
 - Diminue le risque de récurrence locale et doit être actuellement réalisée dans les cancers localement avancés T3 ou T4 (diagnostiqués par l'échoendoscopie).
 - La question de la radiochimiothérapie pré-opératoire est encore à l'étude.
- L'association radiothérapie + chimiothérapie adjuvante (5 FU), suivant la chirurgie, concerne les patients non irradiés en préopératoire.
- Dans les rares contre-indications opératoires, une radiochimiothérapie concomitante exclusive semble être une solution adaptée, même si aucun traitement n'a été validé dans ce cadre.
- La chimiothérapie exclusive n'a d'intérêt démontré qu'à titre palliatif dans les rechutes loco-régionales inopérables et déjà irradiées ou dans les stades métastatiques.
- La chimiothérapie post opératoire se discute pour les N+.

3. Cas des métastases hépatiques : voir cancer du côlon

4. Patients inopérables

- La photodestruction par laser est efficace sur les symptômes cliniques.
- Curiethérapie et radiothérapie peuvent être proposées dans certaines situations (petits cancers du rectum situés dans la moitié inférieure du rectum chez les sujets âgés à gros risque chirurgical).

5. Surveillance postopératoire : voir cancer du côlon

H/ Prévention (QS cancer du côlon) ■

POINTS FORTS

- Les cancers du rectum représentent environ 35 % des cancers colorectaux.
- Le risque apparaît vers 45 ans pour les formes sporadiques et croît régulièrement avec l'âge. L'incidence maximale se situe entre 50 et 70 ans.
- Le toucher rectal permet de faire le diagnostic dans les formes basses (<10 cm).
- Le diagnostic de rectorragies d'origine hémorroïdaire peut être posé après élimination du diagnostic de tumeur colorectale.
- L'extension locale est appréciée par le toucher rectal : hauteur par rapport au sphincter, volume de la tumeur et caractère plus ou moins circonscrit, extension vers le vagin, la prostate, le sacrum.
- L'échoendoscopie rectale permet également d'apprécier précisément l'extension pariétale et de rechercher des adénopathies juxta-tumorales.
- La tomographie axiale est utile pour apprécier l'extension des grosses tumeurs lorsque l'échoendoscopie rectale est impossible.
- Une échographie hépatique et une radiographie thoracique sont toujours demandées pour rechercher des métastases.
- La radiothérapie (préopératoire) constitue un élément essentiel du traitement local des cancers rectaux.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE CANCEROLOGIE CHIRURGIE-DIGESTIVE

Tumeurs du foie primitives et secondaires

I-10-151

Dr Laure LAMARE
Interne des Hôpitaux de Paris

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs du foie primitives et secondaires

Objectifs :

- Diagnostiquer les tumeurs du foie primitives et secondaires.

TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES

A/ Carcinome hépatocellulaire (CHC)

1. Généralités

a) Épidémiologie

- C'est de loin la tumeur primitive du foie la plus fréquente.
- Sex-ratio : H/F = 5/1.
- Elle survient le plus souvent sur un foie cirrhotique (90 % des cas), exceptionnellement sur foie sain.
- Il est très fréquent dans les zones de forte endémie du VHB : Afrique, Chine, Asie du Sud-Est.
- L'incidence du CHC sur cirrhose est de l'ordre de 1 à 4 % par an.

b) Anatomopathologie

- Tumeurs développées à partir des hépatocytes, hypervascularisées par l'artère hépatique.
- Il peut exister une ou plusieurs tumeurs, la dissémination se faisant par voie portale.
- Dans la grande majorité des cas, le tissu extra-tumoral est le siège d'une cirrhose.
- Le CHC peut métastaser aux poumons, aux surrénales, au péritoine, aux os.

c) Étiologies

- La cirrhose posthépatique B se complique de CHC dans 15 à 20 % des cas.
- La cirrhose posthépatique C se complique de CHC dans 20 à 40 % des cas.
- La cirrhose alcoolique dans 10 à 20 % des cas.
- L'hémochromatose dans 10 à 20 % des cas.
- Les cirrhoses biliaires, auto-immunes, Wilsoniennes se compliquent peu de CHC.

2. Diagnostic

a) Clinique

- Signes généraux : asthénie, amaigrissement.
- Signes hépatiques : hépatomégalie, douleur de l'hypocondre droit, ictère, signes d'hypertension portale.

- Chez un malade avec une cirrhose, le diagnostic de CHC est souvent réalisé à l'occasion d'une décompensation de la cirrhose : ictère, ascite, hémorragie digestive.

b) Examens complémentaires diagnostiques

- Biologiques :
 - * Le bilan hépatocellulaire peut être normal ou montrer une augmentation des PAL et des γ GT.
 - * Le facteur V est souvent élevé, contrastant avec la diminution du TP.
 - * Il existe souvent un syndrome inflammatoire (augmentation de la VS, hyper x 2 globulinnémie), un syndrome paranéoplasique avec polyglobulie, hypoglycémie, hypercalcémie, hypercholestérolémie.
 - * Dosage de l'alpha-fœto-protéine :
 - Un taux supérieur à 500 mg/ml chez un sujet cirrhotique permet de faire le diagnostic de CHC avec une spécificité de 100 %.
 - Mais, un CHC sur deux seulement s'accompagne d'un taux élevé d'AFP.
 - L'augmentation de l'AFP dépend en partie de la taille de la tumeur : lorsque la tumeur est de petite taille, l'AFP est augmentée dans 25 % des cas, en cas de grande tumeur, elle est élevée dans 90 % des cas.
- Morphologiques :
 - * Échographie abdominale :
 - C'est l'examen de première intention.
 - Nodule unique ou multiple, le plus souvent hypoéchogène et homogène, elle recherche un envahissement des branches portales et/ou des veines sus-hépatiques.
 - Les formes infiltrantes difficiles à distinguer de la cirrhose représentent environ 10 à 20 % des cas.
 - * Scanner ou IRM :
 - En cas de doute sur l'échographie. Le scanner doit être réalisé avant et après injection de produit de contraste. Le plus souvent, les lésions sont hypodenses, avec rehaussement postinjection. Des calcifications sont retrouvées dans environ 20 % des cas. Il permet de déterminer l'existence d'une obstruction portale.
 - Sur l'IRM, l'aspect le plus habituel est hypo-intense en T1, hyperintense en T2.
 - * Angiographie :
 - Lorsque le diagnostic est difficile avec les autres méthodes.
- Biopsie :
 - * Une biopsie dirigée sous échographie permet d'obtenir le diagnostic de certitude (en l'absence de troubles de l'hémostase), mais le principal risque est la dissémination tumorale sur le trajet de ponction et son intérêt doit être discuté lors d'une réunion médico-chirurgicale afin de juger de son utilité et du meilleur moyen de la réaliser.
 - * La biopsie en foie non tumoral permet d'affirmer le diagnostic de cirrhose sous-jacente.
- Bilan d'extension :
 - * Scanner abdominal ou échographie : nombre de tumeurs, adénopathies cœliaques, thrombose portale, dysmorphie hépatique.
 - * Radio de thorax
 - * En cas de signes d'appel : scintigraphie osseuse, scanner cérébral.
- Bilan d'opérabilité :
 - * ECG, gaz du sang, échographie cardiaque.
 - * Gravité de la cirrhose : score de Child Pugh, FOGD pour rechercher des signes d'HTP.

3. Traitement

a) Chirurgie

- Transplantation.
- Hépatectomie réglée ou atypique.

b) Traitements locaux

- Chimioembolisation :
 - * Elle consiste en l'injection dans le territoire artériel de la tumeur de lipiodol ultrafluide contenant de l'adriamycine ou du cisplatine, suivie d'une embolisation de ce même territoire artériel.
- Elle est contre-indiquée en cas d'extension tumorale à la veine porte ou à une branche principale de la veine porte (risque de nécrose hépatique massive) et si la bilirubine totale est supérieure à 50 $\mu\text{mol/l}$
- Alcoolisation :
 - * C'est l'injection d'éthanol à l'intérieur de la tumeur.
- Radiofréquence.

c) Radiothérapie, chimiothérapie, tamoxifène

- Sont généralement inefficaces.

4. Prévention du CHC**a) Prévention primaire**

- Lutte contre l'alcoolisme, vaccination VHB.

b) Prévention secondaire

- Surveillance des cirrhotiques par un dosage de l'AFP et une échographie abdominale tous les 4 à 6 mois.

B/ Carcinome fibrolamellaire

- Tumeur rare, survenant souvent avant 50 ans (90 % ces cas avant 25 ans), prédominance féminine, atteinte préférentielle du foie gauche.
- L'AFP est le plus souvent normale. C'est une tumeur hypervascularisée de composante graisseuse et d'évolution lente qui survient sur un foie normal.
- Il peut exister des calcifications.
- À l'examen, la tumeur est souvent volumineuse, contrastant avec un état général conservé.

C/ Hépatoblastome

- Touche l'enfant de moins de 3 ans (cf. polycopié de pédiatrie)

D/ Cholangiocarcinomes

- Tumeur maligne développée à partir des cellules épithéliales des voies biliaires intrahépatiques.
- Il représente environ 10 % des cancers primitifs du foie.
- Il peut compliquer une cholangite sclérosante primitive, une maladie de Caroli,...
- L'antigène carcino-embryonnaire est augmenté dans 70 % des cas.
- Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse histologique.

E/ Hémangio-endothéliome épithélioïde

- C'est une tumeur maligne d'évolution lente développée à partir des cellules endothéliales des vaisseaux du sang, avec des calcifications dans 30 % des cas.
- Les autres localisations sont cutanées et pulmonaires.

F/ Angiosarcome primitif

- Tumeurs mésenchymateuses malignes.
- Il est induit par des inhalations répétées de chlorure de vinyle.

TUMEURS MALIGNES SECONDAIRES DU FOIE

1. Généralités

- Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes des tumeurs du foie. Elles compliquent les cancers drainés par la circulation splanchnique (côlon, pancréas, estomac) mais peuvent se voir dans la quasi-totalité des cancers généralisés.
- Elles peuvent être découvertes dans le même temps que la tumeur primitive (métastases synchrones) ou dans le cadre de la surveillance (métastases métachrones).
- Dans environ 10 % des cas, la tumeur primitive n'est pas connue, et la biopsie échoguidée est alors utile.

2. Modes de découverte

- Bilan d'extension d'un cancer.
- Surveillance après exérèse chirurgicale d'un cancer.
- Métastases symptomatiques : AEG, douleur de l'hypocondre droit, hépatomégalie irrégulière, ictère, ascite. L'insuffisance hépato-cellulaire et l'hypertension portale sont rares et témoignent d'une tumeur très étendue.

3. Examens complémentaires

- Biologiques
 - Le bilan hépatique est souvent perturbé avec une cholestase anictérique (augmentation PAL et CGT sans augmentation de la bilirubine).
 - L'ACE est augmentée dans 80 % des cas.
- L'échographie ou le scanner mettent en évidence un ou plusieurs nodules hépatiques.

4. Traitement

a) Chirurgie

- La résection est le seul traitement à visée curative, elle n'est possible que dans un nombre limité de cas, en fonction de la localisation primitive.
- En cas de métastases localisées uniquement au foie du cancer du côlon, la résection doit être réalisée quand elle est techniquement possible.

b) Chimiothérapie

- **Préopératoire** : le but est de rendre résécable des tumeurs qui ne le sont pas initialement.
- **Postopératoire** : si facteurs de mauvais pronostic (ganglions du pédicule hépatique +).
- **Palliatif** : tumeurs non résécables, carcinose.

c) Traitements locaux

Radiofréquence,...

TUMEURS BÉNIGNES DU FOIE « SOLIDES »

A/ Hémangiome

1. Généralités

- Tumeurs avec des cavités vasculaires bordées par des cellules endothéliales, dont la taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres (hémangiome géant).
- Ils peuvent être uniques ou multiples.

2. Épidémiologie

- Ils sont rares, avec une nette prédominance féminine.

3. Diagnostic

- Le plus souvent, la découverte est fortuite, car ils sont asymptomatiques.
- Le bilan hépatique et l'AFP sont normaux.
- L'échographie montre une zone hyperéchogène bien limitée.
- Le scanner montre une zone hypodense qui s'opacifie après injection de produit de contraste de la périphérie vers le centre.

4. Complications

- Elles sont rares :
 - Rupture spontanée ou après traumatisme avec hémopéritoine.
 - Coagulation dans l'hémangiome pouvant être responsable d'une thrombopénie et fibropénie (syndrome de Kasabach-Merrit).
 - Thrombose dans l'hémangiome.
 - Gène mécanique.

5. Traitement

- Abstention thérapeutique.

B/ Adénome du foie

1. Histologie

- Tumeur faite d'hépatocytes de taille variable, sans espace porte.

2. Épidémiologie

- Tumeur rare (0,005 %) touchant principalement la femme entre 15 et 40 ans. Sa fréquence est augmentée par la prise de contraceptifs oraux fortement dosés en œstrogènes.

3. Diagnostic

- Le plus souvent asymptomatique.
- Rarement : douleur de l'hypocondre droit, hépatomégalie.
- Le bilan hépatique et l'AFP sont normaux.
- À l'échographie, c'est une tumeur unique, arrondie, bien limitée, plus ou moins hétérogène.
- Au scanner : zone hypodense ou isodense, après injection de produit de contraste l'opacification est précoce mais souvent hétérogène.

4. Traitement

- Arrêt des contraceptifs oraux.
- Le risque de dégénérescence est faible en cas d'adénomes secondaires à la prise de contraceptifs oraux.
- La distinction avec un CHC peut être difficile.

- Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale systématique en raison du risque de dégénérescence et de rupture hémorragique.

C/ Hyperplasie nodulaire focale

1. Histologie

- Tumeur polylobée, d'un diamètre variable contenant des nodules pseudo-cirrhotiques avec travées fibreuses.

2. Épidémiologie

- Tumeur rare (0,05 %).
- Elle touche principalement la femme entre 15 et 40 ans.
- La prise de contraceptifs oraux ne semble pas favoriser son développement.

3. Diagnostic

- Le plus souvent asymptomatique.
- Le bilan hépatique est le plus souvent normal; il peut exister une augmentation des CGT.
- L'AFP est normale.
- À l'échographie, c'est une formation généralement isoéchogène avec un signal artériel au centre de la tumeur.
- Au scanner, elle apparaît comme une tumeur isodense avec opacification précoce après injection de produit de contraste.

4. Traitement

- Abstention thérapeutique.
- L'utilisation des contraceptifs oraux mini-dosés n'est pas une contre-indication.
- Exérèse exceptionnellement devant les HNF symptomatiques (torsion).

TUMEURS BÉNIGNES DU FOIE « KYSTIQUES »

A/ Kyste biliaire

1. Épidémiologie

- Fréquence : environ 2 % des adultes

2. Diagnostic

- Le plus souvent asymptomatique.
- Le bilan hépatique et l'AFP sont normaux.
- À l'échographie : image anéchogène, à paroi fine et régulière avec renforcement postérieur.

3. Traitement

- Abstention thérapeutique.

B/ Polykystose hépato-rénale

- C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominante.
- Le traitement est l'abstention thérapeutique, sauf si elle est symptomatique : traitement chirurgical par défenestration des kystes ou transplantation hépatique associée à la transplantation rénale.

C/ Kyste hydatique

- Le diagnostic est effectué sur la sérologie et devant la présence de lésions kystiques avec cloisons multiples associées éventuellement à des calcifications sur l'échographie.
- Le traitement est l'exérèse chirurgicale après stérilisation des kystes par albendazole.

D/ Cystadénome

- C'est une tumeur rare qui touche surtout la femme après 40 ans.
- Les complications sont la transformation en cystadénocarcinome, l'hémorragie intrakystique, la rupture intrapéritonéale, la compression des voies biliaires.
- Le traitement est l'exérèse chirurgicale.

E/ Syndrome de Caroli

- C'est une malformation congénitale avec dilatation multifocale des voies biliaires segmentaires.
- La complication la plus fréquente est la survenue d'angiocholites à répétition. ■

POINTS FORTS

- Le CHC est de loin la tumeur primitive du foie la plus fréquente.
- Le CHC survient le plus souvent sur un foie cirrhotique.
- L'AFP > 500 mg/ml est un marqueur quasi pathognomonique de CHC, quand elle survient dans le cadre de la surveillance d'une cirrhose.
- Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes des tumeurs du foie, et l'échographie hépatique fait partie du bilan d'extension systématique d'un grand nombre de cancers.
- Les 3 tumeurs bénignes solides du foie à connaître sont :
 - L'adénome, dont le traitement consiste à arrêter définitivement les contraceptifs oraux et à pratiquer une exérèse chirurgicale.
 - L'hyperplasie nodulaire focale et l'hémangiome, qui ne nécessitent un traitement que lorsqu'ils sont symptomatiques.
- Les tumeurs kystiques comprenant essentiellement le kyste biliaire, qui concerne 2 % de la population, et les kystes hydatiques, qui surviennent en zone d'endémie et doivent être traités par exérèse chirurgicale après stérilisation.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE CANCEROLOGIE CHIRURGIE-DIGESTIVE

Tumeurs du pancréas

I-10-155

Dr Laure LAMARE
Interne des Hôpitaux de Paris

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs du pancréas

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur du pancréas.

CANCER DU PANCRÉAS EXOCRINE

A/ Introduction

1. Épidémiologie

- Il représente 6 % des cancers digestifs.
- C'est une maladie rare avant 45 ans.
- Sex-ratio : H/F = 2/1.
- Il s'agit d'un cancer grave, puisque à peine 10 % sont résecables et que le taux de survie moyen à 5 ans est de 3 %.

2. Facteurs de risque

- Âge, sexe masculin, race (Noirs américains, Europe de l'Est, Canada : incidence élevée ; Afrique, Inde : faible incidence).
- Tabac (> 30 cg/j ; > 40 ans : RR = 6).
- Diabète (c'est une manifestation paranéo-plasique et un facteur de risque.).
- Pancréatite chronique (probablement liée au processus inflammatoire chronique).
- Lésions précancéreuses (TIPMP, cystadénome mucineux).
- Facteurs génétiques :
 - Patient avec un apparenté au premier degré ayant un adénocarcinome pancréatique (risque de 5 à 10 %).
 - Mutations germinales (p16, syndrome de Peutz-Jeghers, PAF,...).
- L'alcool est un facteur confondant car souvent associé au tabagisme et responsable de pancréatite chronique.

3. Anatomopathologie

a) Macroscopie

- L'adénocarcinome se situe au niveau de la tête dans 70 % des cas, au niveau du corps dans 15 % des cas et de la queue dans 5 % des cas. Il est diffus dans 10 % des cas.
- Il s'agit soit d'une tumeur indurée avec parfois des calcifications (forme squirrheuse), soit d'une tumeur friable et molle (forme encéphaloïde).

b) Microscopie

- Adénocarcinome développé à partir des cellules épithéliales du pancréas exocrine d'origine canalaire dans la majorité des cas.

B/ Diagnostic

1. Formes cliniques

- Il n'existe pas de signe spécifique.

a) Formes typiques

- Triade :
 - * Ictère cholestatique sans rémission, prurit (pouvant précéder l'ictère).
 - * Douleurs épigastriques solaires, transfixiantes (la douleur témoigne souvent d'un envahissement de la région cœliaque).
 - * Amaigrissement.

b) Formes atypiques

- Pancréatite aiguë.
- Formes pseudo-rhumatologiques avec douleurs dorsales intenses.
- Formes psychiatriques : syndrome dépressif.
- Apparition d'un diabète.
- Thrombophlébites migratrices récidivantes.

c) Formes métastatiques

- Découverte de métastases au niveau du foie, du péritoine, du poumon.

2. Examen physique

- L'examen recherche :
 - * Un ictère cutanéomuqueux avec urines foncées et selles décolorées.
 - * Une hépatomégalie.
 - * Une grosse vésicule (de grande valeur diagnostique).
 - * Un ganglion de Troisier, une ascite, des nodules de carcinose au toucher rectal.

3. Examens complémentaires

a) Biologie

- Aucun examen biologique n'est spécifique. Il existe souvent :
 - * Une cholestase (GGT et PAL) et un ictère (BC et BT).
 - * Un syndrome inflammatoire.
 - * Une élévation de la glycémie.
 - * Une élévation des marqueurs tumoraux : ACE et CA 19-9 (attention ! ce marqueur n'est pas spécifique, il augmente en cas de cholestase, de diabète déséquilibré,...). Ils ne constituent en aucun cas un examen de dépistage mais peuvent être utilisés dans le suivi post-opératoire.

b) Morphologie

- Le bilan morphologique a pour but de juger de l'envahissement veineux, artériel, ganglionnaire et à distance (foie, péritoine,...).
- Échographie abdominale :
 - * Elle permet :
 - De visualiser la dilatation des voies biliaires intrahépatiques et extrahépatiques.
 - D'explorer le pancréas.
 - De visualiser le foie, de rechercher une ascite, une carcinose péritonéale, une thrombose portale.
- Scanner spiralé avec reconstruction vasculaire :
 - * Il permet de visualiser des lésions de plus petite taille, de définir le siège de l'obstacle et l'extension tumorale aux pédicules splénique, mésentérique et au tronc porte ainsi qu'aux

organes de voisinage. Il permet de rechercher des adénopathies coéliomésentériques, rétro-péritonéales et des signes indirects : dilatation biliaire et/ou du canal de Wirsung, atrophie parenchymateuse d'amont.

- Échoendoscopie :
 - * Jamais de première intention.
 - * Elle permet de faire le diagnostic de petites tumeurs non visibles sur le TDM, d'évaluer l'extension ganglionnaire et l'envahissement portal.
- CPRE :
 - * Elle ne doit pratiquement plus être utilisée comme outil diagnostique.
- Artériographie :
 - * Il s'agit d'un examen invasif, utile essentiellement dans le bilan des patients artéritiques et dans la mise en évidence d'un ligament arqué (sténose du tronc coélique à l'origine par compression extrinsèque). La TDM avec reconstruction vasculaire est de plus en plus utilisée.
- IRM :
 - * Le seul problème est la disponibilité.

c) Intérêt d'une biopsie

- Il faut réaliser une biopsie en cas de doute sur la nature tumorale et en cas de tumeur non résécable.
- Il ne faut pas réaliser de biopsie en l'absence de doute devant une tumeur résécable.
- Il faut la réaliser sous échoendoscopie si la tumeur est résécable, car le trajet de ponction est réséqué en même temps que la tumeur.

C/ Traitement

1. Traitement curatif

- Céphalique : duodéno pancréatectomie céphalique.
- Cancer corporéocaudal : spléno pancréatectomie gauche.
- Contre-indications :
 - Extension artérielle : artère mésentérique supérieure.
 - Extension ganglionnaire (tronc coélique et aortico-cave).
 - Métastases.
 - Carcinose péritonéale.

2. Traitement palliatif

a) Traitements médicaux

- Chimiothérapie :
 - * En cas de cancer du pancréas métastatique ou inopérable.
 - * Gemcitabine, oxaliplatine, 5 FU,... avec différentes associations, plusieurs études de phase III sont en cours.
- Radiothérapie :
 - * Surtout utilisée à visée antalgique.
- Antalgiques :
 - * Ils sont fondamentaux dans cette maladie afin d'améliorer la qualité de vie.
 - * La douleur est plurifactorielle : atteinte du plexus coélique, sténose duodénale, cacino-se, obstruction biliaire, syndrome dépressif.
 - * On associe le plus souvent des morphiniques et des coantalgiques.
 - * RAPPEL :
 - 10 mg de morphine IV = 20 mg SC = 30 mg PO.
 - 2 cp de Diantalvic = 10 mg de morphine orale.
 - Durogésic 25 µg = 60 mg de morphine PO.

- * On conseille habituellement de débiter la morphine à 1 mg/kg toutes les 12 heures avec des interdoses de 15 % de la dose journalière si besoin toutes les 4 heures, puis d'adapter les doses en fonction des interdoses utilisées.
- Coantalgiques :
 - * AINS.
 - * Antidépresseurs + + +.
 - * Corticoïdes si carcinose péritonéale.
- Autres techniques :
 - * Alcoolisation coélique.
 - * Splanchnectomie

b) Traitements des complications

- Ictère :
 - * Prothèse biliaire par voie endoscopique.
 - * Dérivation biliodigestive.
- Sténose duodénale :
 - * Endoprothèse duodénale.
 - * Anastomose gastrojéjunale.

D/ Pronostic

- Globalement mauvais.
- En cas de traitement curatif, la survie à 5 ans est de 10 à 30 %.
- En cas de traitement palliatif et adjuvant, la survie moyenne varie entre 6 mois et 14 mois.

TUMEURS ENDOCRINES DU PANCRÉAS

- Elles peuvent être uniques ou multiples, atteignant le pancréas, mais également l'hypophyse, les surrénales, la thyroïde, les parathyroïdes, et s'intégrer dans une néoplasie endocrinienne multiple.

Tumeur	Peptide sécrété	Symptômes
Insulinome	Insuline	Hypoglycémie
Glucagonome	Glucagon	Diabète Éruption cutanée
Gastrinome	Gastrine	Syndrome de Zollinger E
Vipome	VIP	Diarrhée cholériforme
Somatostatine		
Calcitoninome		
Carcinoïde		

TUMEURS KYSTIQUES DU PANCRÉAS

1. Cystadénomes séreux

- Prédominance féminine (70 à 80 %), souvent innombrables.
- Il existe des calcifications dans environ 30 % des cas.
- Ils ne dégénèrent pas.
- Le traitement consiste en une simple surveillance si le diagnostic est certain.

2. Cystadénomes mucineux

- Prédominance féminine (80 %).
- Grosse lésion unique, souvent de la queue.
- Il peut dégénérer en cystadénocarcinome.
- Le traitement est l'exérèse systématique.

3. Pseudo-kystes des pancréatites (QS)

4. Tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas

- C'est une prolifération adénomateuse avec production de mucus. Elle est responsable d'une dilatation du système canalaire pancréatique.
- Il existe une transformation des formes bénignes avec dysplasie vers des formes malignes. La prévalence des formes malignes lors du diagnostic varie de 25 à 50 %.
- Le canal de Wirsung est atteint dans la majorité des cas, mais il existe des formes localisées aux canaux secondaires.
- L'exérèse chirurgicale est la règle du fait du risque de dégénérescence. ■

POINTS FORTS

- L'adénocarcinome canalaire du pancréas est la tumeur la plus fréquente (80 % de l'ensemble).
- Le tabac, le diabète, la pancréatite chronique et certains facteurs génétiques sont les principaux facteurs de risque.
- L'ictère ou les douleurs solaires sont présentes dans 90 % des cas au moment du diagnostic et témoignent d'un stade avancé.
- Le diagnostic d'adénocarcinome est effectué le plus souvent sur l'échographie ou le scanner abdominal, l'augmentation du CA 19-9 n'est ni sensible ni spécifique.
- La biopsie est non systématique avant intervention, systématique en l'absence d'intervention.
- La biopsie doit être effectuée sous écho-endoscopie en cas de tumeur résécable (résection du trajet de ponction).
- Le traitement chirurgical est le seul à but curatif, mais il est possible dans moins de 20 % des cas. Le pronostic est globalement mauvais.
- Les antalgiques, le soutien psychologique et les antidépresseurs constituent une part importante du traitement palliatif des cancers du pancréas.
- Parmi les tumeurs kystiques du pancréas, seul le cystadénome séreux, dont le diagnostic est certain, ne nécessite pas d'exérèse chirurgicale; le cystadénome mucineux et le plus souvent les TIPMP doivent être traités chirurgicalement.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

PNEUMOLOGIE

CANCEROLOGIE

Tumeurs du poumon, primitives et secondaires

1-10-157

Dr Etienne PIGNE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferecehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs du poumon, primitives et secondaires

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur du poumon primitive ou secondaire.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

TUMEURS PRIMITIVES DU POUMON : CANCERS BRONCHIQUES À PETITES CELLULES

GÉNÉRALITÉS

- Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) est distingué des autres formes histologiques du cancer du poumon en raison :
 - de son origine cellulaire ;
 - de son histoire naturelle : temps de doublement rapide, présentation clinique particulière, potentiel métastatique ;
 - de sa thérapeutique : pas d'indication chirurgicale (ou rare + +), mais très chimio- et radio-sensible ;
 - de son pronostic sombre, même après rémission complète.

ÉPIDÉMIOLOGIE

- 20 % des cancers bronchiques.
- Soit 5 000 nouveaux cas par an en France.
- Sex-ratio : 9 hommes/1 femme.
- Âge moyen de survenue en France : 60 ans \pm 10.
- Tendance actuelle :
 - augmentation de l'incidence en France, diminution aux États-Unis ;
 - abaissement de l'âge de survenue lié au tabagisme plus précoce de la population française.

ANATOMOPATHOLOGIE

1. Histogenèse

- Proviendrait de la transformation maligne de la cellule souche bronchique multipotente, d'origine endodermique, de différenciation neuroendocrine.
- Cela expliquerait :
 - la caractéristique neuroendocrine du CBPC ;
 - les tumeurs combinées à contingents non à petites cellules (adénocarcinomateuses ou épidermoïdes).

2. Macroscopie

- Origine centrale : bronche principale ou lobaire.
- Extension sous-muqueuse péribroncho-vasculaire.
- Envahissement lymphangitique précoc.
- Extension fréquente extrathoracique au moment du diagnostic (3/4 des CBPC sont disséminés lors du bilan d'extension initial). Les sites métastatiques sont, par ordre décroissant de fréquence : foie, surrénales, os, SNC, moelle osseuse.

3. Histologie

- Microscopie optique ; classification OMS :
 - grain d'avoine (ou *oat-cell*) ; taille d'un lymphocyte mature, noyaux hyperchromatiques, peu de cytoplasme, stroma pauvre ;
 - intermédiaire ; taille plus grande (2 à 4 fois la taille d'un lymphocyte) ;
 - combinée ; avec contingent de cellules épidermoïdes ou glandulaires.
- Microscopie électronique ; présence de grains neurosécrétoires caractéristiques.

4. Immunohistochimie

- Expriment des marqueurs de différenciation neuroendocrine :
 - hormonaux :
 - * ACTH ;
 - * calcitonine ;
 - * VIP ;
 - * ADH.
 - Neuropeptides :
 - * *Neurone Specific Enolase* ou NSE ++ ;
 - * dopa-décarboxylase ;
 - * chromogranine A.
- Expriment parfois des marqueurs de différenciation épithéliale :
 - EMA (*Epithelial Membrane Antigen*) ;
 - cytokératine.
- N'expriment pas les marqueurs lymphocytaires. Le diagnostic différentiel histologique est à connaître, car la présentation radioclinique des hémopathies malignes (LNH) peut être similaire.

ÉTIOLOGIE

1. Le tabac +++

- 95 % des CBPC sont fumeurs.
- Risque augmenté au-delà de 20 PA.
- Intoxication moyenne : 40 PA.
- Rôle des carcinogènes présents dans la fumée de tabac (cf. « Tabagisme ») :
 - benzopyrènes et hydrocarbures polycycliques ;
 - nitrosamines ;
 - phénols ;
 - arsenic.

2. Autres facteurs de risques secondaires, rôle mineur et synergique avec le tabac

- Amiante*, surtout amphiboles (crocidolite, amosite, antophyllite), pas ou peu pour chrysotile.
- Arsenic*.
- Nickel (affinage)*.
- Chrome.

- Bichrolométhyl-éther*.
- Oxyde de fer.
- Hydrocarbures.
- Béryllium.
- Radiations ionisantes* :
 - externes : thérapeutique ou accidentel ;
 - internes ou inhalées : radon, polonium.

* Reconnus dans les maladies professionnelles

3. Facteurs génétiques

- Familles à hautes incidences de néoplasie.
- Groupe HLA B12.

DIAGNOSTIC

- Il n'est qu'anatomopathologique.

A/ Circonstances de découverte

1. Symptômes pulmonaires

- Atteinte centrale avec extension médiastinale précoce.
- Toux.
- Dyspnée (atélectasie, paralysie phrénique).
- Hémoptysie.
- Surinfection bronchopulmonaire : pneumopathie récidivante dans le même territoire ; abcès du poumon.
- Douleurs thoraciques :
 - atteinte des nerfs péricbroncho-vasculaires ;
 - atteinte pariétale ;
 - atteinte pleurale ;
 - atteinte péricardique.
- Syndrome médiastinal :
 - syndrome cave supérieur ++ ; 20 % ;
 - dysphagie ;
 - paralysie récurrentielle gauche ;
 - paralysie phrénique.

2. Symptômes extrapulmonaires

- Métastases ++ (75% ont des métastases au moment du bilan initial).
- Syndromes paranéoplasiques :
 - signes généraux : fièvre, AEG ;
 - syndromes endocriniens :
 - * sécrétion inappropriée d'ADH (Schwartz-Barter +++) associant hyponatrémie profonde, diurèse et natriurèse conservée, sans œdèmes,
 - * sécrétion inappropriée d'ACTH (Cushing ++) avec mélanodermie. Traitement : aminoglutéthimide,
 - * sécrétion inappropriée de TRH (hyperthyroïdie),
 - * sécrétion inappropriée d'insuline (hypoglycémie),
 - * sécrétion inappropriée de bêta-hCG ou prolactine (gynécomastie),
 - * etc ;

- syndromes neurologiques :
 - * Lambert-Eaton : fatigabilité musculaire proximale avec aréflexie. Diagnostic différentiel de la myasthénie (blocage postsynaptique à l'EMG),
 - * Denny-Brown : neuropathie sévère sensitivomotrice prédominant sur les membres supérieurs (anticorps anti-Hu),
 - * myélite et/ou encéphalite limbique (démence rapidement progressive),
 - * polymyosite (et/ou associée à des éléments cutanés : dermato-polymyosite) ;
- syndromes cutanés :
 - * *Acanthosis nigricans* (principalement cancer de l'estomac, terrain de diabète),
 - * basex (hyperkératose majeure et douloureuse paumes des mains et plantes des pieds) ;
- divers : phlébites récidivantes ++ (\pm migration pulmonaire).
- Deux syndromes paranéoplasiques peuvent se voir dans les cancers à petites cellules mais sont beaucoup plus souvent associés au NPC :
 - Hypercalcémie : par sécrétion d'une hormone proche de la PTH : rPTH. Le traitement, outre étiologique, repose sur l'hydratation (sérum physiologique) et les diphosphonates. Beaucoup plus fréquent que l'origine lytique (métastases osseuse).
 - Syndrome de Pierre-Marie-Foix (ostéo-arthropathie hypertrophique pneumiante). Hippocratisme digital +++ (existe aussi isolément), arthralgie inflammatoire avec apposition périostée sur la diaphyse des os longs ; troubles vasomoteurs trophiques.

3. Découverte fortuite

- Examen radiologique systématique.

B/ Étapes diagnostiques

1. Radiographie thoracique face et profil, scanner thoracique avec injection

- Typiquement : opacité proximale périhilaire avec extension ganglionnaire hilare, latéro-trachéale.
- Parfois : opacité isolée.
- Rechercher d'autres anomalies : paralysie phrénique, atteinte pleurale, péricardite, atelectasie, atteinte pariétale...



Fig. 17a : Radiographie thoracique. Cancer à petites cellules. Volumineuse masse médiastinale.

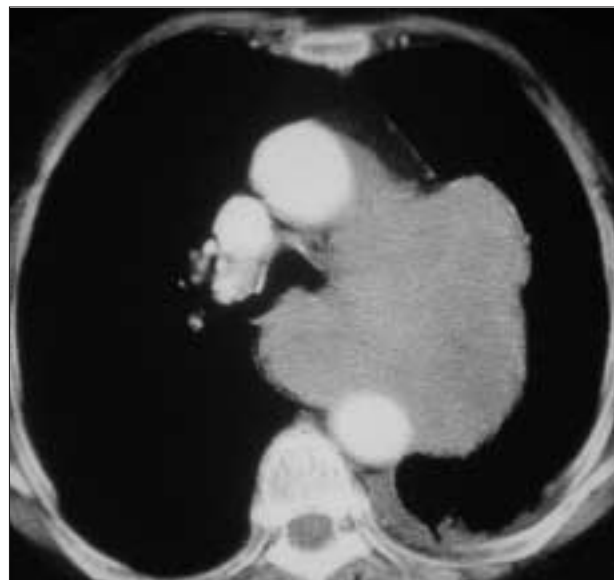


Fig. 17b : TDM du même patient.

2. Fibroscopie bronchique indispensable avec biopsies des lésions, aspiration pour cytologie

- Montre le plus souvent une infiltration étendue, proximale, avec aspect de compression extrinsèque. Les biopsies peuvent être faussement négatives (développement sous-muqueux de la tumeur).

3. En cas d'histologie négative

- Réaliser rapidement, selon les données radio-cliniques :
 - ponctions-biopsie transpariétale ;
 - médiastinoscopie ;
 - biopsie des lésions extrapulmonaires :
- Ganglions cervicaux.
- PBH, ponctions-biopsies surrenaliennes, biopsie ostéo-médullaire.

C/ Bilan d'extension systématique

1. Clinique

2. Paraclinique

a) *Locorégional*

- Fibroscopie.
- TDM thoracique.

b) *À distance*

- TDM crâne avec injection.
- Scintigraphie osseuse (systématique, même en l'absence de signes clinique).
- Échographie abdominale.
- TDM centrée sur les surrénales.
- Biopsie ostéomédullaire, sauf si atteinte disséminée d'emblée :
 - * envahissement microscopique : 20 % des cas ;
 - * la recherche d'envahissement médullaire est optimisée par l'utilisation d'anticorps monoclonaux : 40 %.

c) *Biologique*

- Ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilan phosphocalcique, urée créatinine, NSE (valeur initiale pour le suivi thérapeutique) et LDH (reflet de la masse tumorale, cf. « Lymphome »).

d) *Préthérapeutique*

- EFR seulement si une radiothérapie thoracique est envisagée et dans les très rares cas de tumeur extirpable chirurgicalement.
- ECG.
- Échographie cardiaque (si utilisation d'une anthracycline).
- Marqueurs (NSE et LDH). Facteurs pronostiques (suivi) mais ne modifient pas le traitement.

D/ Classification

- Le stade TNM ne s'applique pas à cette histologie.
- On distingue, au terme de ce bilan :
 - les CBPC localisés :

- * atteinte unilatérale sans extension pleurale ;
- * ± envahissement médiastinal ;
- * ± adénopathies cervicales homolatérales.
- les CBPC disséminés (75 %).

ÉVOLUTION

- Fatale sans traitement, avec médiane de survie à :
 - deux mois pour les formes disséminées.
 - trois à quatre mois pour les formes localisées.
- Sous traitement :
 - médiane de survie :
 - * un à deux ans pour les formes localisées,
 - * huit mois à un an pour les formes disséminées.
 - des survies prolongées ne sont observées que pour les formes localisées ayant bénéficié d'un traitement optimal :
 - * 10 à 20 % de survivants après trois ans pour les formes localisées,
 - * 5 % de survivants après cinq ans pour les formes disséminées.
- Le pronostic dépend des facteurs suivants :
 - stade : localisé ou disséminé ;
 - âge ;
 - possibilité de traitement agressif ;
 - réponse initiale au traitement : réponse complète ou réponse incomplète ;
 - Performans status ;
 - du taux de LDH initial (masse tumorale).

TRAITEMENT

1. Méthodes thérapeutiques

a) Pas de place pour la chirurgie

- Sauf cas rare et très particulier de petites tumeurs pulmonaires strictement isolées.

b) Chimiothérapie ++

- Tumeurs très chimiosensibles.
- Polychimiothérapie, cures répétées toutes les trois à quatre semaines.
- Médicaments utilisés :
 - * sel de platine ;
 - * adriamycine-étoposide ;
 - * poisons du fuseau ;
 - * alkylant.
 - * taxanes
- 60 % de réponse objective en polychimiothérapie.

c) Radiothérapie

- Locorégionale incluant le site tumoral, le médiastin et les creux sus-claviculaires.
- Prophylactique cérébrale 20 grays.
- À visée antalgique sur les métastases osseuses et/ou compression médullaire.

2. Principes du traitement

- L'intensité du traitement prend en compte :
 - l'âge et l'état général (Performans status et/ou Karnofsky) ;
 - les tares viscérales ;
 - la dissémination.

- Formes localisées sans contre-indication au traitement :
 - six cures de chimiothérapie, puis évaluation de la réponse.
- Une réponse complète se définit de façon iconographique pour le cancer bronchique NPC (disparition de toute trace de la lésion initiale sur le scanner thoracique).
Idem pour la réponse partielle (fonte de plus de 50% par rapport à l'iconographie de départ) et pour la progression (apparition de nouvelles lésions et/ou augmentation de taille).
 - radiothérapie en association (thorax + médiastin et creux sus-claviculaires) ;
 - radiothérapie encéphalique prophylactique, en cas de réponse complète au niveau thoracique.
- Formes disséminées sans contre-indication thérapeutique :
 - chimiothérapie ;
 - si réponse complète, soit abstention, soit poursuite de la chimiothérapie : pas de consensus.
- Formes localisées avec contre-indication à un traitement chimiothérapique lourd :
 - chimiothérapie *per os* ± ;
 - radiothérapie locorégionale.
- Formes disséminées avec contre-indication aux chimiothérapies lourdes :
 - traitement palliatif :
 - * chimiothérapie *per os* (VP16),
 - * radiothérapie antalgique,
 - * corticothérapie générale,
 - * morphiniques (effets antalgiques avec efficacité contre la dyspnée),
 - * évacuation d'un épanchement pleural ± symphyse.
- Cas particulier du syndrome cave supérieur :
 - * position semi-assise,
 - * oxygénothérapie,
 - * anticoagulation efficace (en l'absence de contre-indication, notamment volumineuses métastases cérébrales),
 - * corticothérapie à fortes doses (inflammation péricavitaire ++ participant à la compression),
 - * traitement étiologique en urgence : chimiothérapie pour les PC, radiothérapie pour le NPC.
 - * pose de stent (endo-cave).

POINTS FORTS

- **Cancer lié au tabac, dont l'incidence augmente en France et dont l'âge moyen de survenue s'abaisse.**
- **Le temps de doublement est rapide, avec une extension médiastinale et métastatique précoce.**
- **Les métastases sont présentes chez 75 % des patients lors du bilan initial.**
- **Le traitement repose sur une polychimiothérapie agressive complétée d'une radiothérapie, lorsque l'atteinte est localisée au thorax.**
- **Une radiothérapie encéphalique prophylactique de 20 grays est faite en cas de rémission complète après six mois de traitement.**
- **Le pronostic reste effroyable ; moins de 10 % de survivants à cinq ans dans le meilleur des cas.**

TUMEURS PRIMITIVES DU POUMON : CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES

GÉNÉRALITÉS

- La chirurgie est le seul traitement réellement efficace.
- Les autres thérapeutiques tenteront de limiter la progression du cancer et/ou de rendre opérable un cancer qui ne l'est pas d'emblée.

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Homme : cancer le plus fréquent ; en augmentation.
- Femme : en augmentation constante.
- 70 % des cancers bronchiques, soit 20 000 cas annuels en France.
- Principale cause de décès par cancer dans la population masculine. Survie à cinq ans dans les stades I de 50 %.
- 50 % des CBNPC sont inopérables d'emblée.
- Rôle du tabac ++.

ANATOMOPATHOLOGIE

1. Carcinomes épidermoïdes (40 à 50 % des cancers bronchiques)

a) Macroscopie

- Bronches lobaires ou segmentaires > bronches souches.
- Bourgeon obstructif avec infiltration de la paroi bronchique.
- Nécrose centrale fréquente.

b) Microscopie

- Débute par un carcinome *in situ*.
- Puis lobules tumoraux avec différenciation épidermoïde ± marquée (ponts intercellulaires et/ou kératinisation).
- On différencie les carcinomes peu, modérément ou bien différenciés.

c) Immunohistochimie

- Cytokératines.
- ACE négatif ou faiblement positif.

2. Adénocarcinomes (20 % des cancers bronchiques)

- En augmentation ++ (modification des habitudes tabagiques).

a) Plusieurs types

- Acineux.
- Papillaires.
- Très peu différenciés.
- Bronchiolo-alvéolaire.

b) Macroscopie

- Tumeurs périphériques, voire sous-pleurales, avec destruction des structures (progression en fréquence de cette histologie).

- La forme bronchiolo-alvéolaire est peu ou pas destructrice avec dissémination alvéolaire.
 - * plurinodulaire ou infiltrat (avec respect des structures alvéolaires et bronchiques) ;
 - * parfois sur cicatrice (BK...) ;
 - * extension de proche en proche \pm relais ganglionnaires ;
 - * toux avec expectoration abondante ++ ;
 - * le diagnostic cytologique peut être porté sur le LBA ;
 - * métastases fréquentes. Pronostic intermédiaire entre épidermoïde et PC.

c) Électronique

- Structure glandulaire.
- Grains sécrétoires.

d) Immunohistochimie

- ACE \approx .
- Surfactant (différentiation en cellules de Clara).
- PAS \approx .
- Kératine \approx .

3. Formes mixtes

- Elles associent des types d'histologie, PC et non PC...

4. Plus rares

- Cancers indifférenciés à grandes cellules...

ÉTIOLOGIE

- Les facteurs favorisant la survenue des CBNPC sont les mêmes que pour les CBPC avec, en priorité, le tabac :
 - risque significatif > 20 PA ;
 - intérêt de la prévention primaire du tabac.
- Rôles de facteurs annexes (*cf.* CBPC).
 - l Cicatrices parenchymateuses (séquelles de tuberculose..., surtout vrai pour l'adénocarcinome).

DIAGNOSTIC

- Il n'est qu'anatomopathologique.

A/ Circonstances de découverte

1. Symptômes pulmonaires

- Toux.
- Dyspnée.
- Hémoptysie (quelle qu'en soit l'abondance).
- Pneumopathies récurrentes (intérêt de programmer de façon systématique une fibroscopie bronchique à un fumeur à distance d'une pneumopathie +++).
- Douleurs thoraciques :
 - nerf péribronchovasculaire ;
 - pleuro-pariétale ;
 - irritation péricardique ;
 - syndrome de Pancost-Tobias des tumeurs de l'apex avec, dans sa forme complète : névralgie C8-D1, syndrome de Claude-Bernard-Horner homolatéral (énophtalmie, ptosis, myosis par atteinte du ganglion cervical sympathique supérieur), lyse costale de l'arc postérieur des deux premières côtes, atrophie des muscles de l'éminence hypothénar.

- risque d'extension vertébrale et médullaire ++.
- Syndrome médiastinal :
 - paralysie récurrentielle gauche ;
 - dysphagie ;
 - syndrome cave supérieur (moins fréquent que pour le PC : œdème en pèlerine de la face, du cou et des membres supérieurs, circulation veineuse collatérale, risque d'œdème cérébral ++);
 - paralysie phrénique, hoquet...

2. Symptômes extrapulmonaires

- Signe généraux :
 - AEG ;
 - fièvre.
- Métastases :
 - adénopathies périphériques ;
 - métastases cérébrales ;
 - métastases hépatiques ;
 - métastases osseuses ;
 - métastases sous-cutanées.
- Syndrome paranéoplasique :
 - hippocratisme digital et ostéopathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie :
 - * hippocratisme digital ; valeur sémiologique si récent.
 - * l'arthropathie associée : hippocratisme digital, épaissement des parties molles ± douleurs inflammatoires articulaires périphériques avec périostose engainante radiologique. Surtout le fait des carcinomes épidermoïdes ++ (cf. « PC »).
 - SIADH (plus rare que lors du CBPC) ;
 - hypercalcémie paranéoplasique (cf. « PC ») ;
 - phlébite à répétition.

3. Découverte radiologique d'examen systématique

B/ Éléments diagnostiques

1. Radiographie thoracique et scanner thoracique avec injection (fenêtre thoracique et médiastinale)

- Opacité tumorale :
 - soit atteinte centrale périhilaire, bord flou, ± adénopathies ;
 - soit atteinte périphérique ± excavée, limites irrégulières.
- Lésions associées :
 - adénopathies ;
 - troubles ventilation, atteinte pleuro-pariétale ;
 - péricardite...
- Métastases homo- ou controlatérales.
- Récupérer les clichés antérieurs : estimation du temps de doublement ++.



Fig. 16 : TDM. Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules du lobe supérieur droit avec adénopathies médiastinales homolatérales.

2. Fibroscopie bronchique avec aspiration bronchique et biopsies des lésions

- Plusieurs aspects sont possibles :
 - aspect de tumeur endobronchique (bourgeon, infiltration, végétation, sténose intrinsèque) ;

- infiltration diffuse \pm inflammation localisée, éperons élargis, rigidité localisée ;
- compression extrinsèque.
- Faire, après la fibroscopie, une cytologie sur expectoration.

3. En cas d'histologie négative

- Si les prélèvements perfibroscopiques sont négatifs en fonction des données radio-cliniques, réaliser :
 - ponction sous TDM ;
 - médiastinoscopie si adénopathies hautes ;
 - thoracotomie exploratrice ;
 - ou abord d'une lésion métastatique.

C/ Cas particuliers

1. Cancer n'ayant pu être confirmé par la fibroscopie bronchique

- Le diagnostic est celui d'une image thoracique anormale : atélectasie, opacité excavée, image ronde parenchymateuse.
- La thoracotomie est indiquée au moindre doute pour assurer le diagnostic.

2. Caractère primitif ou secondaire d'un adénocarcinome reconnu à l'histologie

- Dans certains cas, la différenciation de la métastase permet de reconnaître l'origine ; thyroïde, rein, sein, par exemple.
- Le plus souvent, l'histologie seule ne permet pas de trancher ; il faut confronter ses résultats avec les données cliniques, radiologiques, endoscopiques et macroscopiques.
- L'utilisation de techniques immunohistologiques peut fournir une aide capitale au diagnostic (Cf. « Tumeurs pulmonaires secondaires »).

D/ Bilan d'extension et d'opérabilité

- La chirurgie est le traitement de choix. L'opérabilité repose sur l'extension locorégionale et sur l'existence de tare viscérale contre-indiquant la chirurgie.

1. Bilan d'extension

a) Extension locorégionale

- Clinique :
 - * douleurs pariétales ; signe clinique le plus spécifique d'atteinte pariétale de contiguïté ;
 - * syndrome pleural ;
 - * examen neurologique pour les compressions de la moelle dorsale ;
 - * syndrome médiastinal (QS).
- Radiologique (radio et TDM) :
 - * siège et taille de la tumeur ;
 - * extension médiastinale : adénopathies ++ ; Risque d'envahissement à 30 % si les adénopathies sont de 1 à 2 cm ; 70 % si elles sont supérieures à 2 cm ;
 - * lésion pariétale ou pleurale ;
 - * IRM pour les tumeurs de l'apex (rapport avec le rachis) et les gros vaisseaux.
- Cytologie du liquide, biopsie pleurale, voire pleuroscopie si atteinte pleurale.
- Fibroscopie gastrique si dysphagie.
- ECG, voire échographie cardiaque.
- \pm angiographie (précise les rapports de la tumeur avec les artères pulmonaires en cas de doute au TDM thoracique sur l'exérèse).
- Scintigraphie au FDG (oncoscintigraphie) :
 - * en pleine extension ;

- * caractère métastatique d'une adénomégale médiastinale ;
- * recherche d'autres lésions tumorales non détectées ;
- * attention : nombreux faux-positifs, principalement lésions infectieuses (50%).
- Médiastinoscopie (précise l'atteinte ou non des adénopathies de la loge de Baretty ; N₂ ?).
Souvent en préopératoire avec extemporanée.

b) Extension générale

- Clinique : adénopathie...
- TDM thorax : métastases homo- ou controlatérales ; lymphangite carcinomateuse.
- TDM crâne.
- TDM surrénalien.
- Échographie de l'abdomen.
- Scintigraphie osseuse si douleurs thoraciques. (± radiographies osseuses centrées sur les douleurs).

c) Marqueurs tumoraux

- ACE (adénocarcinome).
- SCC (épidermoïde).
- Cyfra 21 (adénocarcinome et épidermoïde).
- Intérêt d'avoir une valeur de référence permettant le suivi ultérieur.
- Aucun intérêt pour le diagnostic initial (histologique seul).

d) Bilan d'opérabilité

- Clinique :
 - * âge, Performans status ;
 - * tares viscérales associées ; AOMI...
- Biologie standard : ionogramme, BHC, calcémie, urée, créatinine, crase sanguine, NFS.
- Examen ORL et stomatologique :
 - * recherche et éradication de foyer infectieux ;
 - * recherche d'un 2^e primitif ;
 - * panendoscopie uniquement en cas de terrain alcoolotabagique avéré.
- EFR-GDS ± scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion :
 - * estimation du VEMS postopératoire prévisible qui doit être supérieur ou égal à 1/3 du VEMS théorique préopératoire et supérieur à un litre (il dépendra de la fonction respiratoire préopératoire et de l'étendue de l'exérèse prévue) ;
 - * une hypercapnie est une contre-indication à tout geste d'exérèse.

2. Classification

a) TNM – 1986 modifiée en 1997

- **T** : Tumeur primitive
- * **To** : Pas de tumeur décelable
- * **Tx** : Présence de cellules tumorales dans l'expectoration sans autre signe radiologique, ni bronchoscopique
- * **Tis** : Carcinome in situ
- * **T1** : Grande dimension ≤ 3 cm.
Pas d'atteinte plus proximale que la bronche lobaire
- * **T2** : Grande dimension > 3 cm
À plus de 2 cm de la carène
Atélectasie n'atteignant pas tout le poumon
Atteinte de la plèvre viscérale
- * **T3** : Atteinte :
 - de la paroi thoracique
 - du diaphragme
 - de la plèvre médiastinale

- du péricarde à moins de 2 cm de la carène, sans l'atteindre
- * **T4** : Atteinte :
 - de la trachée ou carène
 - du médiastin
 - du cœur et des gros vaisseaux
 - de l'œsophage
 - nodule tumoral secondaire dans le même lobe que le primitif.
 - du corps vertébral
 - Pleurésie néoplasique prouvée histologiquement
- **N** : **Ganglions lymphatiques régionaux** :
 - * **N0** : Pas d'atteinte
 - * **N1** : Atteinte hilare homolatérale
 - * **N2** : Atteinte médiastinale homolatérale et/ou sous-carinaire
 - * **N3** : Atteinte ; controlatérale (hilare et/ou médiastinale)
Ganglion scalène ou supraclaviculaire
- **M** : **Métastase à distance**
 - * **M0** : absente
 - * **M1** : présente (incluant nodule tumoral dans un autre lobe que le primitif)

b) Classification TNM par stade

- Carcinome occulte : Tx N₀ M₀
- Stade 0 : T_{1s} N₀ M₀
- Stades I à III : voir tableau
- Stade IV : M₁

	T1	T2	T3	T4
N ₀	Stade I _A	Stade I _B	II _B	III _B
N ₁	Stade II _A	Stade II _B	II _B	III _B et M ₀
N ₂	III _A	III _A	III _A	III _B
N ₃	III _B	III _B	III _B	III _B

3. Évolution

- Après bilan :
 - 25 % des patients sont en stade I ou II, le plus souvent opérables.
 - 25 à 30 % des patients sont en stade III_A ou III_B.
 - 45 à 50 % des patients sont en stade IV.
- Survie à cinq ans :
 - Stade I_A > 70 %
 - Stade I_B : 60 %
 - Stade II_A : 50 %
 - Stade II_B : 30-40 %
 - Stade III_A : 10-30 %
 - Stade III_B < 5 %
 - Stade IV < 1 %

TRAITEMENT

A/ Cancers opérables

- Stades I, II et certains IIIA.
- Curage ganglionnaire et analyse de la recoupe bronchique systématique.
- Avant la chirurgie, on parle de cTNM (classification clinique).

- L'analyse de la pièce histologique postopératoire permet une classification anatomopathologique qui se note : pTNM (définitive ++).

1. Stades I - II : traitement chirurgical

- Techniques chirurgicales :
 - Wedge ou résection atypique chez un insuffisant respiratoire avec stade I ;
 - lobectomie, ± résection anastomose ;
 - pneumonectomie.
- Pas de radiothérapie, si le geste chirurgical est complet, et s'il n'y a pas d'effraction capsulaire en anatomopathologie.
- Chimiothérapie adjuvante postopératoire à l'étude.

2. Stade III_A

- Traitement chirurgical si possibilité d'exérèse satisfaisante.
- Radiothérapie postopératoire systématique.
- La place éventuelle de chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante est à l'étude.

Remarques :

- L'exérèse élargie est indiquée lorsqu'elle est techniquement réalisable et qu'elle augmente l'espérance de vie. Sont possibles actuellement des exérèses élargies aux éléments suivants :
 - paroi thoracique, gril costal, tumeur de l'apex, s'il n'y a pas d'envahissement des trous de conjugaison. Survie à cinq ans : 30 % si N0 ;
 - rachis, si le périoste n'est pas envahi ;
 - médiastin :
 - * veine cave supérieure (mise en place d'une prothèse),
 - * carène avec résection anastomose,
 - * péricarde,
 - * oreillette.
- Certaines métastases ne sont pas une contre-indication chirurgicale, si la métastase est unique et extirpable et si la tumeur pulmonaire est de bon pronostic après exérèse – stades I et II – (cas des métastases surrenaliennes et cérébrales).
- Carcinome bronchiolo-alvéolaire ; l'extension se fait principalement par voie endobronchique. Valeur du TDM avec coupes fines ++.
- Les seules contre-indications absolues à la chirurgie sont donc :
 - paralysie récurrentielle gauche ou paralysie phrénique (sauf paralysie par compression ou envahissement direct par la tumeur et non par les adénopathies médiastinales) ;
 - T4 (sauf parfois exérèse élargie à la carène, à la veine cave supérieure, à l'oreillette) ;
 - N3 ;
 - M1 (sauf métastase unique opérable) ;
 - mauvaise fonction respiratoire ;
 - très grand âge, mauvais état physiologique, tares associées.

B/ Cancers inopérables

1. Stade 0

- Photochimiothérapie.
- Cryothérapie endobronchique (carcinomes in situ).
- Curiothérapie endobronchique.

2. Stades I et II inopérables

- Chimiothérapie ± radiothérapie.
- La chimiothérapie néoadjuvante, si elle est efficace, tente de « rendre chirurgical » un cancer qui ne l'est pas à la première évaluation.
- Réévaluation de la réponse objective (et de l'éventuelle opérabilité) toutes les deux à quatre cures de chimiothérapie.

- Réévaluation.

3. Stade IIIA ou IIIB inopérables

- Radiothérapie thoracique (médiastinale et sur la tumeur), \pm chimiothérapie.
- Réévaluation.

4. Stade IV - traitement palliatif

- Radiothérapie antalgique.
- Chimiothérapie exclusive.
- Réévaluation.

POINTS FORTS

- **Cancers liés au tabac : augmentation de l'incidence en France.**
- **Premier cancer chez l'homme, quatrième chez la femme.**
- **Le traitement de choix est la chirurgie (seul traitement réellement efficace).**
- **50 % des CBNPC sont non opérables d'emblée.**
- **La survie à cinq ans des stades I et II est de 45 et 25 % respectivement.**
- **La place de la chimiothérapie néo- ou adjuvante est à l'étude.**
- **La prévention passe par le contrôle du tabagisme.**

TUMEURS PULMONAIRES SECONDAIRES

PRÉSENTATION MACROSCOPIQUE

- Nodules uniques ou multiples, prédominant dans les lobes inférieurs (plus de vaisseaux), bien limités.
- Lymphangite carcinomateuse (LK).
- Masse endobronchique (proximale ou distale).
- Tumeur excavée.

PHYSIOPATHOLOGIE

1. Migration de cellules tumorales par voie hématogène

- Localisation au niveau du parenchyme pulmonaire.
- Problème particulier de la leucostase pulmonaire (*cf.* « Hématologie »).

2. Migration de cellules tumorales par voie lymphatique rétrograde

- Cellules tumorales dans les lymphatiques.
- Donc dans :
 - les cloisons septales ;
 - les axes bronchovasculaires ;
 - les espaces veineux centro-lobulaires et sous-pleuraux.
- Par les mécanismes suivants :
 - reflux (blocage du canal thoracique par des adénopathies médiastinales) principalement ;
 - migration hématogène puis lymphatique.

SIGNES CLINIQUES

- Pas spécifique.
- Signe d'appel pour le primitif.
- Mais aussi :
 - dyspnée d'effort en cas de miliaire ou de LK ;
 - peu de symptomatologie respiratoire pour les « lâchers de ballon » (pas d'anomalie importante des rapports V/Q) ;
 - toux, dyspnée, hémoptysie... en cas d'atteinte endobronchique.

ASPECTS RADIOGRAPHIQUES

1. Diffusion hémotogène

- Nodule(s) de taille variable :
 - micronodules diffus : miliaire hémotogène ;
 - macronodules (à partir de cinq) : « lâcher de ballon ».

2. Diffusion lymphatique

- Adénopathies hilaires et/ou médiastinales.
- Épaississement des axes péribroncho-vasculaires.
- Atteinte interstitielle périphérique réticulo-micronodulaire.

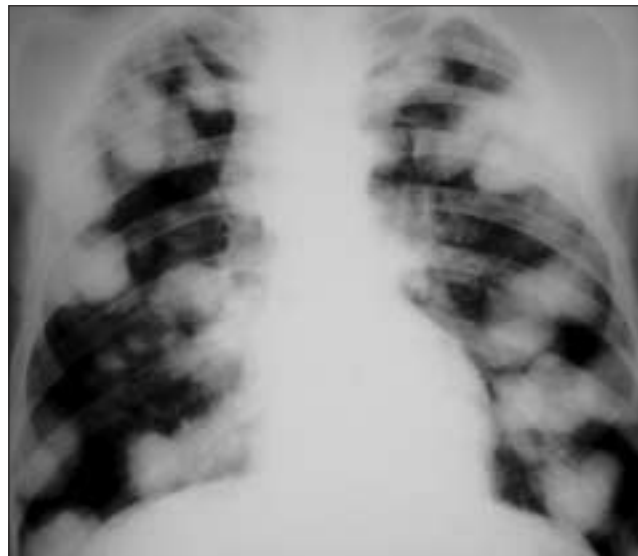


Fig. 18 : Radiographie thoracique. Métastases pulmonaires de séminome testiculaire.

PRÉLÈVEMENTS CYTO- ET/OU HISTOLOGIQUE

1. Pour la lymphangite carcinomateuse

- Biopsies étagées, voire transbronchiques (en l'absence de contre-indication, surtout désordres de l'hémostase et HTAP).
- Valeur du LBA avec cytologie.

2. Pour les nodules

- Biopsies sous fibroscopie en première intention.
- Cytoponction transthoracique si biopsies négatives à la fibroscopie.

PROBLÈMES DIAGNOSTIQUES

- Il est parfois très difficile pour l'anatomopathologiste de reconnaître la tumeur primitive à partir du prélèvement pulmonaire.

1. Adénocarcinome

- Présentation iconographique différente entre un primitif et une tumeur secondaire.
- Cependant, le primitif peut revêtir de multiples formes macro- et microscopiques.
- Intérêt alors du marqueur cytotologique TTF1.

- En cas de positivité, outre quelques tumeurs thyroïdiennes, l'origine primitivement pulmonaire est acquise.

2. Hémopathie

- LMNH.
- Rarement localisation révélatrice.
- Plus fréquent en association avec le VIH.
- Le plus souvent associé à des adénopathies.
- Cas particulier de la leucostase, principalement pour les leucémies aiguës avec pléiocytose.

3. Sarcome

- Le plus souvent secondaire.
- Cas particulier du sarcome de Kaposi (SK).
 - VIH.
 - 10 % des manifestations pulmonaires lors du sida.
 - Co-infection HHV8-VIH.
 - Atteinte cutanée concomitante quasi systématique (associé souvent à des œdèmes déclives).
 - Aspect endobronchique très évocateur (partie proximale des axes aériens > distale).
 - Éviter de biopsier +++ (hémorragique +++).
 - Intérêt du LBA : hémorragie alvéolaire/PCR HHV8 (sensibilise la détection en cas de forme distale).
 - Iconographie : aspect nodulaire + épaissement périfonchovasculaire + épanchement pleural parfois (sérohématique ou chileux) + adénopathies médiastinales.
 - Traitement : trithérapie +++ (la restauration de l'immunité permet une amélioration du sarcome de Kaposi dans un grand nombre de cas) en association éventuellement à une polychimiothérapie (bléomycine, adriamycine, vincristine...).

ASPECTS PARTICULIERS SELON LES CANCERS

- Tous les tableaux cliniques et iconographiques sont possibles.
- Soit le primitif est connu : une certitude histologique n'est pas utile.
- Soit la métastase est révélatrice et une certitude histologique s'impose avec les difficultés inhérentes à cette enquête.

1. Adénocarcinome métastatique sans primitif connu

- Les explorations seront orientées par les signes cliniques d'appel s'ils existent.
- En leur absence, les techniques d'imagerie habituelles (UIV, endoscopies digestives et bronchiques, mammographies...) et les marqueurs tumoraux sériques sont de peu de rentabilité pour des tumeurs primitives souvent de très petite taille (parfois non retrouvées à l'autopsie...).
- Médiane de survie d'environ six mois pas ou peu modifiée par la chimiothérapie.
- Il est d'usage d'éliminer un cancer particulièrement chimiosensible et/ou hormonodépendant.

2. Tumeur d'origine épidermoïde

- Dans la majorité des cas, il s'agit d'un cancer ORL. Il est alors difficile de différencier une métastase d'un deuxième primitif bronchique (mêmes facteurs de risque).

3. Métastases retardées

- Les cancers du sein et du rein peuvent donner des métastases plusieurs années après un traitement considéré comme satisfaisant de la tumeur.

THÉRAPEUTIQUE

- Prérequis indispensable : contrôle local de la tumeur primitive (qui est donc connue...) et absence de métastase extrapulmonaire.
- Si cela est techniquement possible, une prise en charge chirurgicale est alors envisageable (résection atypique, lobectomie...) systématiquement associée à un curage ganglionnaire. n

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

UROLOGIE

CANCEROLOGIE

Tumeurs du rein

I-10-158

Dr Olivier TRAXER
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs du rein

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur du rein.

Cancer du rein de l'adulte

GÉNÉRALITÉS ET ÉPIDÉMIOLOGIE

- Il représente 3 % des tumeurs malignes de l'adulte.
- Il est au troisième rang des cancers urologiques après la prostate et la vessie.
- **Prédominant chez l'homme** (sex-ratio 2/1) de plus de 50 ans, **occidental** et **citadin**.
- L'incidence est en augmentation en France, elle est passée de sept à douze nouveaux cas pour 100 000 habitants en vingt ans.
- Il existe une multifocalité des tumeurs rénales dans 10 % des cas.
- Le **carcinome à cellules rénales** est la forme anatomopathologique prédominante (85 % des cas)
- En 1994, 40 % des tumeurs du rein sont de **découverte fortuite** (échographie), et 80 % de ces tumeurs fortuites sont intracapsulaires.
- Le diagnostic radiologique repose sur l'association **échographie-tomodensitométrie**.
- 9 % des tumeurs asymptomatiques sont d'emblée métastatiques.
- La **néphrectomie élargie** est le traitement de référence au stade localisé. L'immunothérapie est indiquée dans les formes métastatiques.
- L'extension est locale, locorégionale et générale.
- L'extension par voie veineuse est prédominante, la voie lymphatique représente le deuxième mode.
- Les sites des métastases viscérales sont par ordre décroissant : le poumon, la surrenale, l'os, le foie, le SNC.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A/ Tumeurs épithéliales primitives

- Les progrès de la biologie moléculaire et de la cytogénétique ont mis en évidence l'existence d'anomalies spécifiques cytogénétiques permettant de distinguer six types histologiques :
 - *Le carcinome à cellules claires.*
 - *Les tumeurs tubulo-papillaires.*
 - *Le carcinome à cellules chromophobes.*
 - *L'oncocytome.*

- *Le carcinome de Bellini.*
- *Les carcinomes sarcomatoïdes.*

1. Carcinome à cellules claires

- C'est le plus fréquent et il représente 75 % des tumeurs malignes du rein à cellules rénales.
- Sa couleur jaune chamois à la coupe est caractéristique.
- Le cytoplasme des cellules est chargé de glycogène et de lipides qui lui confèrent son aspect clair à l'examen microscopique. (*Figure. 1*)
- 95 % des carcinomes à cellules claires sont caractérisés par une délétion du bras court du chromosome 3.

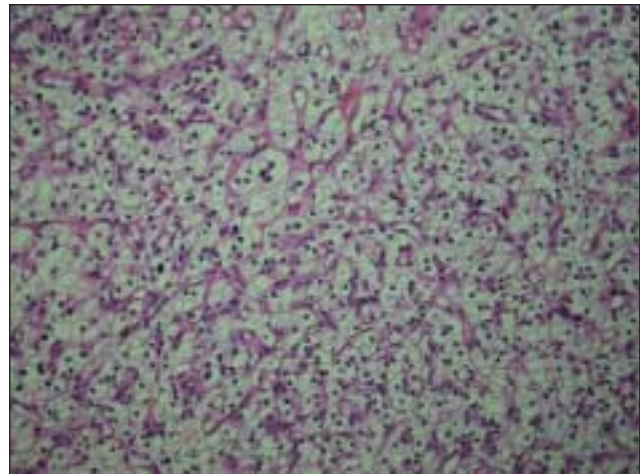


Fig. 1 : Adénocarcinome rénal à cellules claires.

2. Tumeurs tubulo-papillaires

- Elles représentent 10 % des carcinomes à cellules rénales et sont issues des tubes contournés distaux.
- Elles sont fréquentes chez les patients dialysés depuis plus de trois ans et porteurs d'une dysplasie multikystique des reins.
- Elles sont souvent bilatérales et multifocales.

3. Carcinomes à cellules chromophobes

- Ils représentent 5 % des carcinomes à cellules rénales.
- Ils sont de malignité atténuée, souvent volumineux et prédominent chez la femme.

4. Tumeurs oncocytaires (5 %)

- Elles prédominent chez la femme.
- Ce sont des tumeurs bénignes (lorsqu'elles sont constituées exclusivement de cellules oncocytaires), le plus souvent uniques.

5. Carcinome de Bellini (1 %)

- C'est une tumeur rare et de mauvais pronostic.

6. Carcinomes sarcomatoïdes (4 %)

- Ils proviennent de l'ensemble des carcinomes à cellules rénales (sauf de l'oncocytome).
- Ils sont indifférenciés et de pronostic effroyable.

B/ Autres tumeurs du rein

1. Tumeurs malignes

- Les tumeurs primitives neuro-ectodermiques (carcinoïde, tumeur à petites cellules).
- Les sarcomes (essentiellement le fibrosarcome).
- Les lymphomes (essentiellement le lymphome diffus à grandes cellules de type B).
- Les tumeurs de l'enfant chez l'adulte (le néphroblastome).
- Les tumeurs secondaires du rein (métastases souvent bilatérales de cancers bronchiques, digestifs, mammaires, du col utérin, testiculaires, prostatiques, pancréatiques et du mélanome).

2. Tumeurs bénignes du rein

a) *Épithéliales*

- Adénome papillaire, adénome métanéphrique, néphrome kystique.
- Tumeur à cellules juxta-glomérulaires.

b) *Mésenchymateuses*

- Angiomyolipome : tumeur multitissulaire bénigne (tissu vasculaire, musculaire lisse et adipeux), le plus souvent unique, isolée, chez la femme jeune et asymptomatique. Les tumeurs de plus de 4 cm ont un risque hémorragique ou d'hématurie de 90 %. Il peut être isolé ou entré dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.
- Léiomyome, lipome, hémangiome, lymphangiome.

3. Kystes rénaux atypiques

- 5 % des tumeurs kystiques du rein sont atypiques et moins de 1 % des tumeurs kystiques sont malignes.
- L'existence de cloisons épaisses ou de calcifications, l'épaisseur de la paroi, la présence de végétations endokystiques sont des aspects échographiques suspects.
- Dans certains cas, une ponction de la lésion kystique peut être proposée.
- La présence d'un liquide hémorragique est suspecte. Une cytologie positive permet de faire le diagnostic de cancer. L'exploration chirurgicale est le plus souvent nécessaire.

FACTEURS PRONOSTIQUES - ÉVOLUTION

A/ Liés au patient

1. Âge

- Pronostic meilleur si l'âge est inférieur à 60 ans.

2. État général

- Pronostic meilleur si l'indice de Karnofsky est plus élevé (> à 80).

3. Autres

- Pas d'influence de la race ni du sexe. L'obésité et l'hypertension sont des facteurs favorisants. Le tabac, certains analgésiques (phénacétine), l'amiante, le cadmium seraient également des facteurs favorisants. La contraception orale diminuerait l'incidence du cancer du rein. L'hémodialyse chronique avec dysplasie rénale, la maladie de von Hippel-Linau et la polykystose rénale sont également des facteurs de risque.

B/ Liés à la tumeur

1. Facteurs morphologiques

a) *Stade tumoral*

- Facteur pronostique principal. La survie est corrélée au stade : 82 % de survie à dix ans pour le stade I de la classification de Robson et de 5 à 13 % pour le stade IV.
- Le volume tumoral est déterminant pour le stade ainsi que l'extension locorégionale. La présence d'un thrombus dans la veine rénale ou la veine cave n'affecte pas le pronostic.

b) *Grade nucléaire*

- La classification de Führman (4 grades) fondée sur la taille, le contour des noyaux et l'as-

pect des nucléoles est un facteur pronostique majeur.

c) Type histologique

- Les tumeurs tubulo-papillaires ont un pronostic péjoratif avec 50 % de forme métastatique d'emblée.
- Les carcinomes de Bellini et sarcomatoïdes ont un mauvais pronostic.
- L'oncocytome est une tumeur bénigne.

d) Infiltration vasculaire microscopique

- Ce critère anatomopathologique défini par l'atteinte de l'endothélium des veines péri-tumorales est plus performant que le classique « embole vasculaire ».

2. Extension ganglionnaire et métastatique

a) Atteinte ganglionnaire

- La fréquence de l'atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic est de 6 à 18 %. La survie est alors de 5 à 30 % à cinq ans.
- L'atteinte macroscopique ganglionnaire est de plus mauvais pronostic que l'atteinte microscopique.

b) Atteinte métastatique

- L'extension métastatique au moment du diagnostic est de 15 à 20 %.
- Les sites principaux des métastases sont : poumons, foie, os, surrénale, système nerveux central.
- La survie en cas de métastases est de 5 à 10 % à cinq ans. Les métastases asynchrones sont de meilleur pronostic que les synchrones.
- La métastase unique (surtout pulmonaire) est de meilleur pronostic.

3. Facteurs biologiques (non utilisés en pratique courante)

- La morphométrie nucléaire.
- L'ADN-ploidie : l'aneuploidie étant de mauvais pronostic.
- Les facteurs de prolifération.
- Les mécanismes d'adhérence cellulaire.
- La protéine p53 : une mutation de son gène est de mauvais pronostic.
- Les facteurs génétiques.

DIAGNOSTIC

A/ Circonstances de découverte

1. Découverte fortuite

- Actuellement, la découverte est fortuite dans près de 40 % des cas, sur examen échographique, les patients étant asymptomatiques. Les tumeurs sont alors le plus souvent de petite taille et intra-capsulaires.

2. Signes urologiques

- La triade classique associant hématurie, douleur du flanc et masse lombaire est présente dans moins de 10 % des cas. Lorsqu'elle existe, la maladie est souvent au stade métastatique.

a) Hématurie

- Signe urologique le plus fréquent.

- Présente dans 35 à 40 % des cas.
- Classiquement, **isolée, totale, macroscopique, indolore, spontanée et intermittente.**
- Elle signe l'atteinte de la voie excrétrice.

b) Douleur : présente dans 10 % des cas

c) Masse lombaire : présente dans 2 à 5 % des cas

d) Varicocèle

- Signe classique devenu exceptionnel.
- Classiquement à gauche en cas d'envahissement de la veine rénale gauche; à droite, il est beaucoup plus rare car lié à un envahissement de la veine cave inférieure par le thrombus tumoral.
- *Pour mémoire, la veine spermatique gauche se jette dans la veine rénale gauche, et la veine spermatique droite se jette directement dans la veine cave inférieure ; les artères spermatiques, quant à elles, proviennent toutes les deux de l'aorte.*

3. Signes généraux

- Asthénie, amaigrissement, anorexie, fébricule sont les témoins d'une tumeur agressive ou d'une forme métastatique.
- Phlébites récidivantes.
- HTA : par compression vasculaire de l'artère rénale ou par sécrétion anormale de rénine.

4. Syndromes paranéoplasiques

- Présents dans moins de 5 % des cas.
- Ils sont non spécifiques et réversibles après néphrectomie en l'absence de métastases.
- Ils sont liés à la sécrétion d'hormone, de pseudo-hormone ou d'immuns-complexes par la tumeur.
- Ils sont **responsables d'hypercalcémie, d'anémie, d'hypertension, d'amylose, de polyglobulie, ou de stéatose hépatique** (syndrome de Stauffer : hépatomégalie lisse, indolore et ferme, non métastatique et réversible avec élévation des phosphatases alcalines et de la bilirubine libre).

5. Métastases révélatrices

- Synchrones dans 15 à 25 % des cas, les métastases sont présentes dans 28 % des formes symptomatiques et dans 9 % des formes fortuites.
- Les métastases osseuses sont le plus souvent lytiques, responsables de fractures spontanées.
- Pulmonaires (le plus souvent), cérébrales, hépatiques, surrénaliennes, rein controlatéral, ganglion de Troisier.

B/ Examen clinique

- **L'examen clinique est le plus souvent pauvre.** Il est centré sur l'examen des fosses lombaires, des aires ganglionnaires et hépatique. Il comprend la réalisation d'un toucher rectal.
- Il apprécie l'état général du patient.
- Formes cliniques :
 - Selon l'âge :
 - * Avant 50 ans, l'origine familiale et la maladie de von Hippel-Lindau sont évoquées.
 - Patient dialysé :
 - * **Après trois ans de dialyse**, le risque de développer une dysplasie multikystique des reins natifs (reins propres) est de 80 %, et l'incidence du cancer du rein est alors de 10 %. Il est le plus souvent de type tubulo-papillaire.
 - Patient transplanté rénal :
 - * Le cancer du rein peut survenir sur rein natif ou transplanté, avec risque accru de méta-

- stases du fait de l'immunosuppression.
- La maladie de von-Hippel-Lindau :
 - * Il s'agit d'une phacomatose héréditaire, maladie génétique rare et grave, transmise sur le mode autosomique dominant avec développement de tumeurs polyviscérales (essentiellement des hémangioblastomes) du cervelet, de la rétine, des reins, des surrénales et du pancréas. L'analyse génétique des familles atteintes est possible. Le diagnostic est clinique sur la présence d'une histoire familiale ou sur l'association chez un sujet jeune (18-30 ans) de plusieurs tumeurs. L'âge moyen de décès est de 40 à 50 ans. L'atteinte rénale existe dans 45 à 60 % des cas sous forme de kystes ou de tumeurs.
 - Tumeurs bilatérales ou sur rein unique ou de petite taille :
 - * Intérêt dans ces cas de la chirurgie conservatrice.
 - Hématome spontané rétropéritonéal :
 - * Le cancer du rein est la cause la plus fréquente d'hématome spontané rétropéritonéal après la rupture d'anévrisme de l'aorte sous-rénale.

IMAGERIE

1. Tomodensitométrie abdominale (ou mieux : uroscanner)

- C'est l'examen de référence pour le diagnostic du cancer (vascularisation et limites lésionnelles) et pour l'extension locorégionale. (Figure 2)
- Sa sensibilité est de 98 % et sa spécificité de 90 %.
- Actuellement, les acquisitions tomodensitométriques en mode hélicoïdal fournissent les meilleures images. Sans injection, la tumeur déforme le rein et est hétérogène en présence de nécrose tumorale. Après injection, on note un rehaussement de la tumeur. Sur les coupes tardives, la tumeur devient hypodense. La tomodensitométrie permet également une évaluation du rein controlatéral, des surrénales, du foie et d'une possible extension locorégionale (ganglionnaire et/ou veineuse).
- Enfin, couplée à quelques clichés d'UIV (uroscanner), elle permet de visualiser la voie excrétrice.

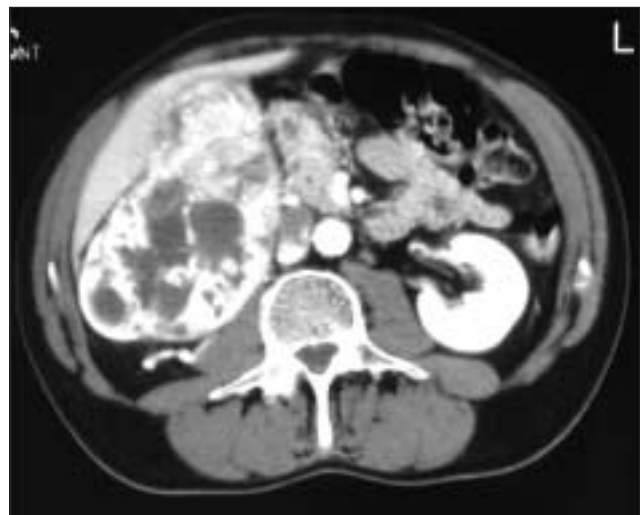


Fig. 2 : Volumineux cancer du rein droit.

2. Échographie

- Elle est souvent à l'origine du diagnostic précoce de petites lésions.
- L'échographie est très performante pour l'étude des tumeurs du rein. C'est, avec la tomodensitométrie, l'examen de référence. L'échographie est cependant opérateur-dépendante. Sa sensibilité est de 85 % en cas de tumeur de plus de 3 cm; sa spécificité est faible.
- En échographie, le cancer du rein est une masse tissulaire iso- ou hyperéchogène. Des zones de nécrose hypoéchogènes sont visibles en cas de tumeurs volumineuses (> à 5 cm). Il n'y a pas de renforcement postérieur.
- Elle participe au bilan d'extension : foie adénopathies et visualise le rein controlatéral.
- Couplée au Doppler, elle renseigne sur la perméabilité de la veine rénale et de la veine cave inférieure.

3. Urographie intraveineuse (UIV)

- Actuellement, des clichés d'UIV sont réalisés en fin d'examen tomodensitométrique.
- L'UIV est indispensable si on suspecte une tumeur de la voie excrétrice associée, en particulier en cas d'hématurie (les quelques clichés d'UIV en fin de TDM sont alors insuffisants pour étudier finement la voie excrétrice majeure).
- Le cliché d'ASP peut montrer des calcifications intratumorales (10 % des cas), une déformation de l'ombre rénale, une atteinte osseuse.
- Les signes urographiques non spécifiques sont parfois évocateurs (syndrome tumoral avec signes de malignité : refoulement, étirement, désorganisation des cavités pyélocalicielles, uretère refoulé-étiré, amputation d'un calice, rigidité des tiges calicielles, lacunes, calcifications).

4. IRM

- Non invasive, l'IRM est utile en cas de grossesse, d'intolérance aux produits iodés et de petites tumeurs hypovascularisées.
- En phase T1, la tumeur donne un hypo- ou un isosignal.
- En phase T2, le signal est intense et hétérogène en cas de nécrose (hypersignal T2).
- L'IRM est **particulièrement intéressante et indiquée pour la topographie du thrombus cave**. En cas de thrombus remontant jusqu'au niveau de l'oreillette droite, une échographie cardiaque est nécessaire.

5. Autres

- **L'échodoppler** permet de vérifier l'intégrité de la veine cave inférieure.
- **L'artériographie rénale** :
 - N'a d'intérêt que pour la réalisation d'une cartographie artérielle en cas de chirurgie conservatrice ou d'embolisation préopératoire ou palliative.
 - Elle est très rarement réalisée de nos jours.
 - Lorsqu'elle est demandée, elle identifie une tumeur rénale hypervascularisée avec refoulement des grosses artères, amputation des petites et développement de néovascularisation tumorale.
 - Le retour veineux est précoce témoin de shunts artérioveineux anormaux.
 - L'aspect en « rayon de roue » de la vascularisation est évocateur d'oncocytome.
- **La cavographie** n'a plus d'indications actuellement; elle est avantageusement remplacée par l'échodoppler, ou mieux, par l'IRM de la veine cave qui est l'examen de référence pour l'étude de l'envahissement de l'axe veineux.
- En période hématurique, une cystoscopie peut être utile pour confirmer l'origine en visualisant le saignement par un orifice urétéral et permet d'éliminer une lésion urothéliale vésicale associée.

BILAN D'EXTENSION LOCORÉGIONALE

- Il repose sur la tomodensitométrie.

1. Extension locale

- Recherche d'une infiltration néoplasique de la loge rénale, de la surrénale, de la graisse du sinus rénal.

2. Extension lymphatique

- Les adénopathies siègent par ordre de fréquence dans le hile rénal, puis sur les chaînes latéro- et inter-aortico-caves.
- Les adénopathies au-delà de 10 mm sont visibles au scanner mais ne sont pas toujours signe d'envahissement (ganglions inflammatoires).

3. Extension veineuse

- L'existence d'un thrombus dans la veine cave inférieure existe dans 5 à 10 % des cas. Il est plus fréquent dans les tumeurs du rein droit et dans les tumeurs de plus de 5 cm. Il conditionne la voie d'abord chirurgicale.
- Il est mieux diagnostiqué et apprécié par l'IRM que par le scanner.

4. Surrénale

- L'incidence de l'atteinte surrénalienne est de 4 %.
- Il s'agit d'une atteinte directe ou d'une atteinte vasculaire métastatique.
- Elle est plus fréquente en cas de tumeur volumineuse ou du pôle supérieur du rein.

BILAN MÉTASTATIQUE

- Il sera adapté à chaque patient.

1. Poumons

- L'atteinte se fait par voie hématogène ou lymphatique. La tomographie thoracique remplace progressivement la radiographie thoracique.
- Actuellement, l'acquisition spiralée thoracique au décours du scanner abdominal rend la radiographie pulmonaire inutile et n'ajoute pas un coût supplémentaire.

2. Os

- La scintigraphie osseuse est indiquée en cas de doute clinique, radiologique ou biologique.

3. Foie

- L'exploration du foie est assurée par le scanner et l'échographie.

4. Cerveau

- Le scanner cérébral est indiqué en cas de signes cliniques et est systématique avant immunothérapie.

BILAN BIOLOGIQUE

1. Vitesse de sédimentation

- L'accélération de la VS existe dans 40 à 50 % des cas. Au-delà de 30 à la 1^{ère} heure, c'est un facteur de mauvais pronostic.
- C'est un moyen simple et peu coûteux pour le suivi des cancers du rein opérés.

2. Hémogramme

- La **polyglobulie**, présente dans 3 % des cas, est en rapport avec une sécrétion accrue d'érythropoïétine et entre dans le cadre des syndromes paranéoplasiques. Elle est isolée, sans splénomégalie, et disparaît après néphrectomie. Le cancer du rein représente 4 % des causes de polyglobulie.
- L'**anémie** est l'anomalie hématologique la plus fréquente, présente dans 30 % des cas.

3. Bilan hépatique

- Les phosphatases alcalines, élevées dans 30 % des formes métastatiques, sont un facteur de mauvais pronostic (au-dessus de 100 UI/l).
- Les γ -GT sont augmentées dans 70 % des formes métastatiques. C'est le meilleur paramètre bio-logique pronostique pour les métastases hépatiques.

4. Fonction rénale

- La créatinine sanguine est habituellement normale. Elle participe au bilan du rein controlatéral. En cas d'insuffisance rénale, il faut envisager les possibilités d'une chirurgie conservatrice (néphrectomie partielle).

5. Calcémie

- L'incidence de l'hypercalcémie varie de 3 à 15 %. Elle est en rapport avec une sécrétion de « parathormone-like » ou avec une atteinte métastatique (activité ostéolytique des métastases osseuses).

CLASSIFICATION

- La classification de Robson en quatre stades n'est plus utilisée actuellement :
 - *Stade 1 : tumeur limitée au rein.*
 - *Stade 2 : atteinte de la graisse périrénale.*
 - *Stade 3 : atteinte veineuse ou ganglionnaire.*
 - *Stade 4 : atteinte des organes adjacents ou métastases à distance.*
- La classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) est la classification en vigueur.

Classification TNM (2002)

1. Tumeur primitive

- T1 : Tumeur ≤ 7 cm
 - ▲ *pT1a (≤ 4 cm)*
 - ▲ *pT1b (4 cm $< T \leq 7$ cm)*
- T2 : Tumeur > 7 cm
- T3 : Tumeur envahissant la surrénale, la graisse périrénale ou les veines sans atteindre le fascia de Gérota.
 - ▲ *a : graisse périrénale ou surrénale (respectant le Gérota).*
 - ▲ *b : veine rénale ou veine cave sous-diaphragmatique.*
 - ▲ *c : veine cave sus-diaphragmatique.*
- T4 : Tumeur franchissant le fascia de Gérota

2. Ganglions régionaux

- NX : adénopathies régionales non définies.
- N0 : pas d'adénopathie régionale envahie.
- N1 : métastase ganglionnaire unique.
- N2 : métastase ganglionnaire multiple.

3. Métastase à distance

- MX : métastase à distance non définies.
- M0 : pas de métastase à distance.
- M1 : métastase à distance.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

A/ Au stade localisé

- La néphrectomie élargie est le traitement de référence du cancer du rein au stade localisé.
- La chirurgie conservatrice a des indications reconnues en cas de cancer localisé ou de cancer bilatéral.

1. Chirurgie élargie

- La néphrectomie élargie (NE) est définie par l'exérèse du bloc surreno-rénal et de la graise périrénale entourée du fascia de Gérota après ligature première du pédicule rénal. La voie d'abord est sous-costale antérieure ou antérolatérale par lombotomie.
- La mortalité périopératoire de la NE est inférieure à 3 %.
- Le taux de récurrence locale après NE est de 3 %.
- La survie à cinq ans après NE dépend du stade de la tumeur : ainsi, les patients classés $T_1.N_0.M_0$ ont un taux de survie de 80 %, les $T_3.N_0.M_0$ ont un taux de 45 %.
- La NE sous coelioscopie existe depuis 1992. Cependant, cette technique nouvelle nécessite une évaluation rigoureuse pour préciser ses indications.

2. Chirurgie conservatrice

- Actuellement, une majorité de tumeurs du rein est diagnostiquée de façon fortuite et concerne des tumeurs de petite taille. D'où l'intérêt de la chirurgie conservatrice.
- Les tumeurs concernées par cette technique sont :
 - *Le cancer sur rein unique, anatomique ou fonctionnel.*
 - *Le cancer bilatéral.*
 - *La maladie de von Hippel-Lindau (tumeur bilatérale).*
 - *Le cancer sur rein greffé.*
 - *Les tumeurs de petite taille (moins de 4 cm), polaires.*
- La mortalité périopératoire est de 1,5 % comparable à la NE.
- Le taux de fistule urinaire est de 10 %.
- Les taux de survie sont proches de ceux de la NE.
- Les deux principaux arguments contre la chirurgie conservatrice sont :
 - La multifocalité des tumeurs du rein.
 - Le taux de récurrence locale : 5 à 10 %.
- **En conclusion**, la néphrectomie élargie reste le traitement de référence du cancer du rein, la chirurgie conservatrice est indiquée dans certaines situations.

B/ Au stade locorégional

- L'extension locorégionale du cancer du rein concerne les ganglions, la veine rénale, la veine cave inférieure et la surrenale.
- L'atteinte ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic : 25 % de survie à cinq ans. La majorité des patients porteurs de métastases ganglionnaires ont des métastases viscérales associées (seulement 10 % sont isolées).
- Actuellement, l'étendue et l'intérêt de la lymphadénectomie sont l'objet de controverses.
- En pratique une lymphadénectomie hilare est toujours réalisée lors de la NE.
- La lymphadénectomie régionale (ganglions para-caves et para-aortiques) n'est pas indiquée dans les petites tumeurs, car le risque d'atteinte ganglionnaire est faible; elle n'est pas non plus indiquée dans les grosses tumeurs (> à 6 cm), car le risque de métastases viscérales associées est élevé.
- La lymphadénectomie étendue dans les tumeurs de gros volume (> à 6 cm) a un intérêt pronostique.
- La chirurgie d'un thrombus de la veine cave est une chirurgie difficile.

- L'atteinte surrénalienne est rare actuellement (5 %) du fait du petit volume tumoral des tumeurs rencontrées. La surrénalectomie est envisagée sur des critères morphologiques et topographiques : cancer du pôle supérieur du rein, cancer volumineux (> à 6 cm), atteinte surrénalienne au scanner.

C/ Au stade métastatique

- Quinze à 25 % des patients présentent d'emblée une diffusion métastatique lors du diagnostic de cancer du rein avec des localisations multiples.
- Le poumon est intéressé dans 50 % des cas.
- Le taux de survie est alors de 10 % à un an et de 3 % à cinq ans.
- Les patients décèdent suite à l'évolution métastatique et non à la progression locorégionale.
- Différents traitements à ce stade sont possibles.

1. Traitement hormonal

- Aucune étude clinique n'a confirmé l'effet du traitement hormonal, et les résultats sont décevants.

2. Chimiothérapie

- Le cancer du rein est une des rares tumeurs chimiorésistante.
- Seuls la vinblastine et la floxuridin ont montré une certaine activité.

3. Immunothérapie

- C'est le seul traitement réellement efficace.

a) Interféron

- Il en existe trois : alpha, bêta, gamma, constituants des facteurs de croissance et des immuno-régulateurs.
- Le taux de réponse est de 10 à 30 %.

b) Interleukine 2

- Utilisée seule, en monothérapie ou en association avec l'interféron ou aux LAK (lymphokine activated killer).
- Le taux de réponse est de 30 %.
- Le taux de survie est de 40 % à deux ans et 35 % à trois ans.

4. Place de la néphrectomie

- Quatre situations amènent à discuter la NE :
 - En cas de métastase unique : traitement de la tumeur et de la métastase.
 - Pour une réduction tumorale avant immunothérapie.
 - Néphrectomie adjuvante à l'immunothérapie (exérèse de la masse résiduelle).
 - Néphrectomie palliative, en cas de tumeur symptomatique (douleur, compression, hématurie avec anémie).

5. En pratique

- En cas de mauvais pronostic, on propose : l'abstention thérapeutique avec surveillance, une chirurgie palliative en cas de tumeur symptomatique, ou de faibles doses d'immunothérapie.
- Pour les patients de moins de 65 ans avec un seul facteur de mauvais pronostic : protocoles d'immunothérapie.

SUIVI DES PATIENTS

A/ Suivi du patient opéré

1. Après néphrectomie élargie

- La **première année** : surveillance clinique tous les trois mois avec radiographie pulmonaire et bilan biologique (VS, hémogramme, créatinine, phosphatases alcalines, g-GT, transaminases). Un scanner abdominal et thoracique au besoin, est réalisé tous les six mois.
- La **deuxième année** : surveillance clinique et biologique tous les six mois et scanner semestriel.
- À partir de la troisième année : surveillance annuelle.
- La scintigraphie osseuse est nécessaire en cas de signe d'appel.
- Le scanner cérébral est réalisé en cas de signe d'appel ou dans le cadre d'un protocole d'immunothérapie.

2. Après chirurgie conservatrice

- Le suivi est fonction du risque de récurrence locale, ce qui implique un contrôle abdominal plus fréquent.
- Au premier mois postopératoire, réalisation d'un uros scanner de référence, renouvelé au sixième mois. Le reste de la surveillance est identique.
- En cas de chirurgie conservatrice sur rein unique, dosage de la protéinurie des vingt-quatre heures. Si son taux est supérieur à 150 mg, instauration de mesures diététiques et médicales.

B/ Suivi du patient non opéré

- L'observation est envisageable chez des patients très âgés ou en cas de risque anesthésique, si la tumeur est inférieure à 3 cm, homogène avec des limites. Ces patients ayant une espérance de vie limitée, et la tumeur rénale une croissance lente avec faible taux de métastases, cette attitude attentiste peut être envisagée pour certains.
- Les patients dialysés après trois ans de dialyse bénéficient d'une surveillance échographique annuelle.
- Chez le patient transplanté pour la surveillance des reins natifs ou transplantés, une surveillance échographique semestrielle plus ou moins scannographique est instaurée.
- Pour la maladie de von Hippel-Lindau, un conseil génétique est proposé aux familles dès l'âge de 20 ans en cas de mutation du gène VHL. Le suivi est annuel avec bilan biologique et scanner abdominal.

C/ Pronostic

- À cinq ans, avec les tumeurs classées T1N0M0, le taux de survie est de 60 à 80 % et de 45 % avec les T3N0M0.
- En cas d'envahissement ganglionnaire, le taux est de 0 à 30 %.
- En cas de métastases à distance ou d'atteinte d'un organe de voisinage le taux de survie est de 0 % à cinq ans. ■

POINTS FORTS

- **Découverte fortuite.**
- **Adénocarcinome rénal.**
- **Hématurie.**
- **Douleur lombaire.**
- **Masse lombaire.**
- **Échodoppler.**
- **Scanner abdominal et uroscanner.**
- **IRM de la veine cave inférieure.**
- **Néphrectomie élargie.**
- **Chirurgie conservatrice.**
- **Immunothérapie.**

Fiche type de compte rendu

Compte rendu anatomopathologique : les items indispensables

MACROSCOPIE

Siège : Rein droit Rein gauche
 Pôle sup. Pôle inf. Médiorénal
 Multifocal

Dimensions : cm X cm

Extension :

Limitée au rein	oui	non
Graisse périrénale	oui	non
Veine rénale	oui	non
Ganglions	oui	non

HISTOLOGIE

Types tumoraux :

C. claire <input type="checkbox"/>	T. tubulo-papillaire <input type="checkbox"/>
C. chromophile <input type="checkbox"/>	Oncocytome <input type="checkbox"/>
C. tubes collecteurs <input type="checkbox"/>	C. sarcomatoïde <input type="checkbox"/>
	Autres <input type="checkbox"/>

Grade de Führman :

Extension :

Graisse périrénale	oui	non
Surrénale	oui	non
Ganglions	oui	non

Veineuse :

microvaisseaux	oui	non
veine rénale	oui	non
veine cave inférieure	oui	non

INVESTIGATIONS COMPLÉMENTAIRES

COMMENTAIRES **pT :** **pN :** **G :**

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CANCÉROLOGIE

GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Tumeurs du sein

I-10-159

Dr Jacky NIZARD
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs du sein

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur du sein.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

- Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins. C'est la première cause de mortalité entre 35 et 55 ans.
- Il est plus fréquent chez les femmes appartenant à un groupe à risque.
- Deux nodules du sein sur trois sont bénins, mais la bénignité ne pourra être affirmée qu'après des explorations rigoureuses et un examen anatomopathologique.
- La démarche diagnostique doit être la même devant tout nodule :
 - examen clinique ;
 - examens complémentaires :
 - * mammographie ;
 - * échographie ;
 - * cytoponction.
- Le diagnostic à des stades précoces, grâce à des mesures de dépistage, est l'élément le plus important dans l'amélioration du pronostic.
- Le cancer du sein non invasif, avec preuve histologique, est une maladie locale du sein. À l'inverse, les formes invasives doivent être considérées comme des maladies générales.
- Nous étudierons l'examen clinique devant une tumeur du sein, les tumeurs bénignes puis les tumeurs malignes du sein.

EXAMEN CLINIQUE

- Il est systématique à chaque consultation.
- Tout médecin doit savoir pratiquer un examen mammaire, même simple.

A/ Interrogatoire

- Date de découverte de la tumeur.
- Modifications depuis les six derniers mois.
- Recherche de facteurs de risque (QS).
- Durée et régularité des cycles ou date de la ménopause.

B/ Examen physique

- Bilatéral et comparatif.
- La patiente est torse nu, assise, bras ballants, puis levés.
- L'examen est ensuite pratiqué sur la patiente debout, puis couchée.

1. Inspection

- Avec un bon éclairage, de face, de profil, puis à jour frisant.
- Recherche :
 - une ride, un plissement, une rougeur, un aspect en peau d'orange ou une dépression de la peau lors de la mobilisation ;
 - une modification de la circulation sous-cutanée ;
 - sur le mamelon : une rétraction, un écoulement spontané, un aspect framboisé eczématiforme d'une maladie de Paget (associée à un cancer sous-jacent).

2. Palpation

- Se fait doigts à plat.
- Quadrant par quadrant, y compris la région mamelonnaire, la région paramammaire et le prolongement axillaire.
- Il précise la consistance des glandes et leur caractère homogène ou non.
- S'il palpe un nodule, il précise son caractère :
 - ferme ou dur ;
 - régulier ou non ;
 - bien ou mal limité ;
 - on mesure sa taille dans son plus grand diamètre, et on note le siège précis dans le sein sur un schéma daté.
- Recherche une adhérence :
 - à la peau : dépression provoquée par la mobilisation de la tumeur ou de la peau en regard ;
 - au mamelon : attiré ou déformé lors de la mobilisation de la tumeur ou mobilisation de la tumeur lors de celle du mamelon ;
 - au grand pectoral : en le faisant se contracter par une adduction contrariée (manœuvre de Thillaux). La tumeur ne suit pas normalement les mouvements du muscle, sauf si elle lui est adhérente ;
 - à la paroi thoracique : la tumeur est fixée en profondeur, même quand le muscle est relâché.
- Recherche d'un écoulement mamelonnaire provoqué par la pression du mamelon ou d'un des quadrants du sein.
- Palpation des creux axillaires :
 - elle racle le grill costal en dedans ;
 - l'examineur insinue ses doigts vers le sommet du creux axillaire, en arrière du tendon du muscle grand pectoral, puis termine par la face externe ;
 - recherche d'une ou plusieurs adénopathies dont on précisera le caractère (banales ; dures et irrégulières = suspectes ; mobiles ou fixées entre elles ou aux autres éléments du creux axillaire).
- Palpation des creux sus-claviculaires.

3. Reste de l'examen général

TUMEURS BÉNIGNES

- Ce sont les tumeurs les plus fréquentes.
- Elles peuvent être isolées ou associées à un cancer du sein.

A/ Fibro-adénome (ou adénofibrome) du sein

1. Anatomopathologie

- Macroscopiquement, ce sont des tumeurs de taille variable, parfois multiples, fermes et élastiques, qui ont un plan de clivage avec le reste du sein.
- Ce sont des tumeurs épithéliales et conjonctives.
- Il n'y a pas d'atypie cellulaire.

2. Épidémiologie

- C'est la plus fréquente des tumeurs bénignes du sein.
- L'adénofibrome est la tumeur de la jeune fille et de la femme de moins de 40 ans.

3. Circonstances de découverte

- Découvert lors de l'examen systématique ou par autopalpation.

4. Signes cliniques

- Les fibro-adénomes peuvent déformer le sein s'ils sont assez volumineux ou sous-cutanés.
- À la palpation, c'est une tumeur bien limitée, élastique et ferme, arrondie ou ovale, quelquefois polycyclique. Elle est mobile par rapport au reste du sein, à la peau et au plan profond.
- Ils peuvent être bilatéraux ou multiples dans le même sein.
- Ils ne s'accompagnent pas d'adénopathies suspectes.

5. Examens complémentaires

a) Mammographie

- Pas toujours contributive, car les seins d'une patiente jeune sont denses.
- Les fibro-adénomes donnent des opacités homogènes de même taille que la tumeur palpée, sans calcifications suspectes.
- Elle recherche d'autres lésions infracliniques dans le même sein et le sein controlatéral.

b) Échographie

- C'est une tumeur solide et bien limitée : lacune hypoéchogène à contours nets sans renforcement postérieur.
- C'est un examen de choix chez les femmes jeunes chez qui les seins sont trop denses à la mammographie.

c) Cytoponction

- Confirme que la tumeur est solide (pas de modification de volume après la ponction). La cytologie ne retrouve pas de signe de malignité ou d'atypie.

d) Histologie définitive

- Uniquement s'il y a un geste chirurgical.
- C'est le seul examen qui peut affirmer l'absence de malignité.

6. Évolution

- Les fibro-adénomes ont tendance à augmenter de volume et à récidiver.
- Ils peuvent varier au cours du cycle.

7. Traitement

- Il peut être médical par la prescription d'un progestatif.
- Il peut être chirurgical, où l'ensemble de la tumeur est résectionnée et envoyée en histologie.
- Il peut ne reposer que sur la surveillance.
- Indication d'abstention thérapeutique et de surveillance simple :
 - femme de moins de 35 ans ;
 - aucun antécédent personnel ou familial de cancer du sein ;
 - pas de discordance entre l'examen clinique, l'imagerie et la cytoponction.

B/ Maladie fibrokystique du sein

- C'est la plus fréquente des mastopathies bénignes.
- Elle est également appelée dystrophie fibrokystique ou maladie de Reclus.

1. Anatomopathologie

- Elle associe de façon variable deux types de lésions dystrophiques :
 - hyperplasie simple de l'épithélium galactophorique (composante glandulaire), sans anomalie nucléaire ou mitose anormale ;
 - sclérose conjonctive : elle est responsable des douleurs et de la compression des canaux galactophores, à l'origine de formations kystiques de tailles variables.
- Le tout est responsable d'un tissu glandulaire dense avec des petits kystes et parfois des kystes plus importants.

2. Épidémiologie

- Elle est sept à huit fois plus fréquente que le cancer du sein.
- Le terrain de cette maladie est le même que celui du cancer du sein, l'association des deux n'est donc pas rare et rend la prise en charge de ces patientes parfois difficile.
- Elle survient le plus souvent après 35 ans et disparaît à la ménopause.

3. Circonstances de découverte

- Mastodynies permanentes ou à renforcement prémenstruel.
- Écoulement mamelonnaire, surtout provoqué, souvent bilatéral et pluricanalaire, d'un liquide foncé, brunâtre ou verdâtre.
- Découverte par le médecin ou la patiente d'une zone anormale.

4. Examen clinique

- L'inspection est le plus souvent négative ou montre à jour frisant un ou plusieurs nodules sous-cutanés.
- La palpation découvre :
 - soit un ou plusieurs nodules arrondis, isolés et bien limités, fermes, durs ou fluctuants ;
 - soit un placard dense plus ou moins homogène, parfois grumeleux ou micronodulaire aux limites imprécises.
- Ces lésions sont permanentes mais subissent des variations de taille et de consistance au cours du cycle.

5. Examens complémentaires

- Ils sont capitaux, car la suspicion clinique de cancer peut être forte et la maladie fibrokystique du sein est un diagnostic d'élimination.

a) Mammographie

- Examen de base, elle est impérative.
- Elle peut montrer :
 - * un nodule isolé ;
 - * des nodules multiples avec parfois des calcifications de grandes tailles irrégulières ;
 - * une zone dense inhomogène, parfois réticulée, parsemée de nodules arrondis de petite taille ou plus gros, parfois associée à des microcalcifications rendant le tableau suspect.
- Elle recherche des foyers de cancer infra-clinique dans le même sein ou dans le sein controlatéral.

b) Échographie

- Si le sein est trop dense.
- Image de nodules associés à des formations kystiques.

c) Cytoponction

- Le liquide ramené doit être envoyé en cytologie.
- Elle a peu d'intérêt en cas de placard.

d) Examen cytologique d'un écoulement

- Retrouve ici des cellules galactophoriques sans atypie.
- Est souvent acellulaire.

e) Exérèse chirurgicale

- Difficile car, comme c'est une maladie du sein, les récurrences sont nombreuses et la chirurgie est rapidement mutilante.
- Seulement s'il y a un doute ou une discordance entre les différents éléments diagnostiques.

6. Évolution

- Les lésions peuvent rester stables ou s'aggraver en préménopause puis enfin se stabiliser.
- Elles n'évoluent pas vers le cancer, mais les deux peuvent coexister.

7. Traitement**a) Méthodes**

- Exérèse biopsique pour avoir une preuve histologique.
- Traitement par progestatifs par voie locale, générale ou mixte.

b) Indications

- Dépendent de la gravité de la maladie.
- Les kystes peuvent être ponctionnés pour étude cytologique du liquide.
- Une maladie fibrokystique franche peut bénéficier d'un traitement progestatif pendant six mois.
- Les zones irrégulières bénéficieront d'une exérèse chirurgicale d'emblée ou après ponction ou traitement progestatif.

8. Dans tous les cas, surveillance stricte

- Clinique.
- Mammographique ± échographique.
- Ponction et biopsie au moindre doute.

C/ Autres tumeurs bénignes**1. Tumeurs phyllodes****a) Anatomopathologie**

- Ce sont des tumeurs mixtes, épithéliales et conjonctives.
- Elles regroupent des tumeurs d'agressivité variable, allant des types 1, parfaitement bénins, aux types 4, appelés sarcomes phyllodes.

b) Épidémiologie

- Les tumeurs touchent la femme le plus souvent à la puberté ou en péri-ménopause.

c) Clinique

- Ce sont de volumineuses tumeurs à croissance rapide.

d) Mammographies

- Elles donnent des opacités homogènes, denses et arrondies.

e) Évolution

- Risque de récurrence avec un autre niveau d'agressivité.

f) Traitement

- Exérèse chirurgicale passant en zone saine.

- Du fait de la taille des tumeurs phyllodes, la chirurgie peut poser de graves problèmes esthétiques.
- En cas de sarcomes, le traitement repose sur la mastectomie sans curage axillaire.

2. Kyste solitaire du sein

- C'est une cavité close développée aux dépens d'un galactophore.
- Il survient essentiellement en péri-ménopause.
- À la palpation, c'est un nodule arrondi ou polycyclique, régulier et mobile, sans signe cutané.
- L'échographie est l'examen de choix, montrant une image transsonore à bords nets, avec un renforcement postérieur, sans végétation intrakystique.
- Cytoponction : ramène un liquide citrin adressé en cytologie. Elle doit affaïsser complètement le kyste. Il est possible par la suite d'injecter de l'air dans la cavité afin de vérifier le caractère régulier de la paroi du kyste.
- Exérèse en cas d'anomalie cytologique ou échographique.

3. Adénose sclérosante

- C'est la multiplication des terminaisons canalaire avec leurs bases épithéliales.
- Donne à l'échographie des lacunes irrégulières ± une atténuation postérieure des ultrasons.
- Nécessite une biopsie d'exérèse.

4. Hyperplasie adénomateuse

- C'est la confluence de plusieurs foyers d'adénose.
- Survient préférentiellement chez la femme jeune ou en post-partum.
- Donne une formation nodulaire bombante ou en verre de montre, à limites imprécises.
- L'échographie montre des lacunes hypoéchogènes mal limitées.
- Nécessite une biopsie exérèse.

5. Lipome

- C'est une formation ovoïde, molle et superficielle, faite de tissus adipeux.

6. Hamartome

- C'est « du sein dans du sein » : c'est une tumeur de tissu mammaire normal dans le sein.
- Elle donne un nodule arrondi, régulier et bien limité, ferme, mobile ± douloureux.
- Il est radiotransparent le plus souvent.

7. Cytostéatonécrose

- C'est une nécrose de tissu adipeux normal.
- Elle survient le plus souvent chez la femme ménopausée.
- Elle peut être spontanée ou posttraumatique.

TUMEURS MALIGNES

A/ Épidémiologie

- C'est le cancer le plus fréquent de la femme : une femme sur neuf risque de développer un cancer du sein au cours de sa vie.
- Il est responsable de 4 % de la mortalité féminine et de 18 % de la mortalité par cancer.
- Il y a environ 34 000 nouveaux cas par an en France, avec une incidence annuelle estimée à 70 pour 100 000. Environ 11 000 femmes décèdent chaque année d'un cancer du sein.
- La fréquence du cancer du sein est variable selon les pays. La France est dans une situation intermédiaire entre les États-Unis (incidence de 83 pour 100 000) et le Japon (incidence de 10 pour 100 000).

B/ Facteurs de risque

1. Familiaux

- Un cancer du sein chez la mère ou la sœur de la patiente multiplie le risque de cancer par 2 à 3.
- Un cancer du sein chez la mère et la sœur multiplie le risque par 15 et fait suspecter une mutation BRCA1 ou BRCA2.
- Mais les formes familiales ne représentent que 5 à 10 % des cancers du sein.

2. Personnels

- Antécédents de cancers du sein, de l'ovaire, de l'endomètre, du côlon ou du rectum.
- Les cancers du sein et de l'endomètre surviennent sur le même terrain.

3. Vie génitale

- Puberté précoce.
- Ménopause tardive (> 55 ans).
- Nulliparité ou pauciparité.
- Première grossesse tardive (> 35 ans).

4. Mastopathies bénignes

- Hyperplasie atypique, qu'elle soit canalaire ou lobulaire.
- Les papillomes intracanaux multiples.
- Ne sont pas à risque :
 - les fibro-adénomes ;
 - les macrokystes ;
 - l'adénose ;
 - le papillome solitaire.

5. Contexte nutritionnel

- Obésité chez les patientes ménopausées (conversion périphérique des androgènes en estrogène).
- Les régimes riches en graisses.

6. Niveau socioéconomique

- Niveau de vie élevé.
- Vie urbaine.

7. Hyperestrogénie relative ou absolue

- Rappel :
 - les estrogènes stimulent la croissance des canaux galactophores et du tissu conjonctif ;
 - la progestérone induit la croissance et favorise la maturation des lobules glandulaires ;
 - la prolactine favorise la production et la sécrétion de lait.
- L'hyperestrogénie relative va entraîner des modifications du tissu mammaire.
 - kystes simples (dilatation des canaux galactophores) ;
 - hyperplasie des canaux ;
 - fibrose (développement irrégulier du tissu conjonctif) ;
 - l'association de ces modifications forme la maladie fibrokystique du sein.
- Seul l'hyperplasie des canaux galactophores (hyperplasie canalaire), surtout si l'hyperplasie est atypique, augmente le risque de cancer du sein.
- Antécédents d'anovulation.
- Ovaires micropolykystiques.
- Traitement à base d'estrogènes seuls.
- Rares tumeurs à estrogènes...

8. Irradiation

- Seule l'exposition à de hautes doses de rayonnement.
- Les mammographies n'entraînent pas d'augmentation du risque de survenue de cancer du sein.

C/ Lésions frontières

- Elles incluent les hyperplasies atypiques et les cancers *in situ*.
- Elles n'ont pas la même symptomatologie, pas le même pronostic ni le même traitement.

1. Hyperplasie atypique

- C'est un état précancéreux.
- C'est la prolifération épithéliale des lobules ou des canaux.
- Elle donne une cytologie suspecte mais non maligne.

2. Carcinome *in situ*

- C'est un état pré-invasif.
- C'est un cancer n'infiltrant pas la membrane basale du canal ou du lobule.
- Il ne donne pas d'envahissement ganglionnaire.

3. Diagnostic

- Les hyperplasies atypiques et les carcinomes *in situ* sont souvent multicentriques bilatéraux.
- Leur fréquence dépend de la qualité du dépistage.
- Le diagnostic est le plus souvent fait à partir de mammographies de dépistage, sur l'analyse histologique d'une lésion bénigne, car ils ne donnent pas de signes fonctionnels ou physiques.
- Mammographies :
 - peuvent être normales ;
 - donnent des foyers de microcalcifications suspectes ;
 - peuvent donner une image stellaire de petite taille ou simplement une désorganisation de la trame conjonctive.
- Le risque d'évolution vers le cancer est fonction de la sévérité des atypies et, dans tous les cas, est le plus souvent lente.

4. Traitement

- Ce sont des maladies locales du sein, contrairement aux cancers invasifs.
 - Le traitement repose sur l'exérèse simple ramenant l'anomalie radiologique (radiographie de la pièce opératoire pour s'assurer qu'elle contient les microcalcifications ou l'opacité). L'exérèse doit être complète à l'examen anatomopathologie.
 - Les formes étendues peuvent bénéficier d'une mastectomie.
- En cas de traitement conservateur, une radiothérapie de la glande et un traitement par tamoxifène sont parfois associés.

D/ Cancers invasifs

1. Anatomopathologie

a) *Épithélioma galactophorique*

- C'est le type histologique de loin le plus fréquent.
- Plusieurs formes sont possibles : commune, comédocarcinome (contingent intracanaulaire associé avec nécrose), médullaire, tubulaire, cylindrome, colloïde, squirrhe atrophique de la femme âgée.
- Il peut être inflammatoire, lié à la présence d'embols lymphatiques disséminés avec invasion multiple. Il est alors à très haut risque métastatique.

b) Épithélioma lobulaire**c) Maladie de Paget du mamelon**

- Elle est responsable de lésions eczématiformes du mamelon.
- Elle correspond à une infiltration du derme du mamelon par des cellules adénocarcinomatueuses.

d) Formes rares

- Sarcomes phyllodes.
- Autres sarcomes.
- Lymphomes.

e) Degré de différenciation : c'est le grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson

- Il prend en compte :
 - * le degré de différenciation cellulaire ;
 - * le pléiomorphisme des noyaux ;
 - * l'activité mitotique.
- Il permet une classification en trois grades : I, II et III.
- Les grades élevés sont à fort risque de récurrence.

2. Circonstances de découverte

- Découverte par la patiente d'une masse lors de l'autopalpation.
- Découverte par le médecin sur les mammographies de dépistage ou à l'examen clinique.
- Découverte sur le bilan de métastases d'un adénocarcinome ou d'adénopathies axillaires ou sus-claviculaires.

3. Examen physique

- La tumeur peut être d'aspect hautement suspect de cancer.
 - dure, indolore, à contours irréguliers, adhérentiel à la peau ou au mamelon, parfois déjà fixée partiellement ou totalement au grand pectoral ;
 - présence d'adénopathies axillaires mobiles, dures, indolores.
- Parfois, la tumeur n'est pas palpable.
 - petite lésion de moins de 1 cm de diamètre ;
 - petite lésion dans un sein volumineux ;
 - lésion difficile à reconnaître parmi les remaniements d'une mastopathie fibrokystique ou d'un phénomène cicatriciel (antécédent de chirurgie).
- Parfois, la tumeur paraît particulièrement grave d'emblée :
 - cancer multifocal ou bilatéral ;
 - cancer très volumineux avec envahissement cutané ;
 - adénopathies axillaires manifestement malignes : dures, fixées entre elles ou aux parois du creux ;
 - cancer inflammatoire : inflammation localisée à la périphérie de la tumeur ou inflammation globale du sein, augmenté de volume dans son ensemble, rouge, chaud... (mastite carcinomateuse).
- Certaines formes cliniques de cancers ont une présentation particulière :
 - révélés par un écoulement mamelonnaire, d'où la nécessité d'une étude cytologique de tout écoulement mammaire suspect. Il est souvent sanglant, mais peut être séreux ;
 - maladie de Paget ;
 - le squirrhe atrophique : tumeur de la femme âgée rétractant le sein.

4. Mammographie

- L'image de cancer peut être typique :
 - opacité stellaire à contours spiculés, plus dense que le reste de la glande ;
 - peut contenir un ou plusieurs foyers de microcalcifications (de moins de 5 mm) ;

- de taille inférieure à celle de la palpation ;
- avec des modifications cutanées en regard : œdème et rétraction.
- L'image peut être moins évocatrice ou trompeuse :
 - opacité à contours à peine irréguliers, pouvant être due à un authentique cancer ou à une hyperplasie adénomateuse ;
 - opacité parfaitement homogène, régulière, d'allure faussement bénigne (cancers colloïdes muqueux) ;
 - simple augmentation de la densité d'un quadrant ;
 - la mastite carcinomateuse donne un sein dense dans son ensemble avec un épaissement cutané et une infiltration des plans sous-cutanés.
- les cancers infracliniques donnent :
 - * des microcalcifications de moins de 5 mm vermiculaires, irrégulières, isolées ou surtout regroupées en un ou plusieurs foyers,
 - * un petit nodule de moins de 1 cm à contours flous,
 - * des opacités linéaires divergentes sans opacité tumorale visible.

5. L'échographie

- Le cancer donne une image hypoéchogène aux contours irréguliers, avec une couronne d'échos péritumorale et un cône d'absorption postérieur.
- Son grand axe est perpendiculaire au plan cutané.

6. La cytoponction

- Elle n'a de valeur que si elle est positive (ramène de cellules tumorales).
- Elle confirme le caractère solide de la tumeur.

7. La biopsie

- C'est sur elle que repose le diagnostic, car elle permet une étude histologique. Le diagnostic de cancer est histologique.
- C'est soit une biopsie à l'aiguille tranchante (*Tru-cut*) ou tournante (*drill-biopsie*), qui permet une étude histologique d'une carotte de tissu tumoral, mais n'a de valeur que si elle est positive ; soit une biopsie exérèse, avec étude histologique extemporanée éventuelle.
- L'indication est aisée en cas de nodule isolé solide.
- Ailleurs, il repose sur des suspicions cliniques, mammographiques ou cytologiques sur des seins dystrophiques.
- La biopsie fait donc le diagnostic de cancer et précise le type.

8. Évolution

- Le cancer naît au niveau d'une cellule d'un canal galactophore ou d'un lobule sécrétoire.
- Il évolue initialement dans la glande, vers la peau et les plans profonds.
- Son temps de doublement est de trois mois.
- L'envahissement ganglionnaire se fait d'abord au creux axillaire homolatéral de bas en haut. La chaîne mammaire interne est touchée dans les cancers des quadrants internes. La chaîne sus-claviculaire est envahie une fois le relais du sommet du creux axillaire franchis.
- L'extension à distance se fait par voie sanguine et peut être précoce. Elle est plus fréquente lorsque les ganglions axillaires sont envahis. Elle touche l'os, les poumons, le foie, le cerveau et les ovaires.
- Le bilan d'extension comporte, en dehors de signes d'appel cliniques :
 - une scintigraphie osseuse ;
 - une radiographie de thorax ;
 - un bilan hépatique sanguin ;
 - une échographie hépatique ;
 - ainsi que le dosage du CA 15-3.
- Un cancer invasif est de ce fait considéré comme une maladie générale.

9. Facteurs pronostiques

a) *Stade TNM* (voir tableau ci-contre)

b) *Évolutivité de la tumeur*

c) *Caractère multifocal ou bilatéral*

d) *Histologie*

- Taille anatomique de la tumeur.
- Type histologique : les cancers in situ sont de meilleur pronostic, et le pronostic est d'autant plus mauvais que la tumeur est indifférenciée.

- **PEV 0** : pas de poussée évolutive.
- **PEV 1** : doublement de la tumeur en moins de six mois.
- **PEV 2** : signes inflammatoires en regard de la tumeur (aspect peau d'orange localisé).
- **PEV 3** : aspect inflammatoire de tout le sein.

- **T0** : pas de tumeur clinique.
- **T1** : tumeur \leq 2 cm.
- **T2** : tumeur $>$ 2 cm et \leq 5 cm.
- **T3** : tumeur $>$ 5 cm.
- **T4** : tumeur de toute taille avec extension à la paroi thoracique (T4a) ou à la peau (T4b). Le stade T4c associe les deux.
- **Tx** : éléments insuffisants pour classer la tumeur.
- **N0** : pas de ganglion homolatéral palpé.
- **N1** : ganglions axillaires homolatéraux palpables.
- **N2** : ganglions axillaires homolatéraux fixés.
- **N3** : envahissement des autres chaînes ou œdème du bras.
- **Nx** : éléments insuffisants pour le classement.
- **M0** : pas de signe de métastase.
- **Mx** : éléments insuffisants pour le classement.

- Le grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR).
- L'envahissement ganglionnaire, noté pN+ si au moins un ganglion est envahi, pN- sinon.
- L'envahissement des vaisseaux et lymphatiques péri-tumoraux.

e) *Présence ou non de récepteurs hormonaux*

- Concerne l'estradiol et la progestérone.
- Ces récepteurs sont au sein de la tumeur.
- La présence de récepteurs est de meilleur pronostic.

f) *De la circonstance de survenue*

- La découverte d'un cancer du sein au décours d'une grossesse est de mauvais pronostic.

10. Méthodes de traitement

- **Chirurgie** :
 - mastectomie avec conservation du grand pectoral (Patey) ;
 - tumorectomie, quadrantectomie... ;
 - associées à un curage axillaire ou la recherche de ganglions sentinelles pour les tumeurs de petite taille sans envahissement ganglionnaire clinique.
- **Radiothérapie** :
 - irradiation de la glande mammaire quand il n'y a pas eu de mastectomie. Elle vise le lit tumoral et le reste du sein ;

- de la paroi thoracique après mastectomie (si présence de plus de trois ganglions axillaires métastatiques, tumeur multifocale, T3 ou T4) ;
- du creux sus-claviculaire et de la chaîne mammaire interne en cas de tumeur interne ou centrale, ou bien si les ganglions axillaires sont métastatiques.
- Chimiothérapie :
 - c'est le premier traitement des formes évoluées ou le traitement complémentaire des formes à haut risque de récurrences ou de métastases ;
 - c'est une polychimiothérapie, le plus souvent à base d'adriamycine, de cyclophosphamide, de méthotrexate et de 5 fluoro-uracile ;
 - six cycles sont administrés à trois semaines d'intervalle.
- Hormonothérapie :
 - la castration : chirurgicale, par radiothérapie ou médicale ;
 - les antiestrogènes en cas de récepteurs hormonaux positifs : tamoxifène (Nolvadex), 20 mg/j pendant cinq ans en l'absence de contre-indication (phlébite, hyperplasie de l'endomètre) ;
 - récepteurs hormonaux négatifs : chimiothérapie.
- Traitements symptomatiques :
 - radiothérapie antalgique ;
 - ostéosynthèse de fractures pathologiques ;
 - traitement d'une hypercalcémie ;
 - antalgiques...

11. Indications

a) Formes opérables d'emblée

- Tumorectomie avec curage axillaire si la tumeur fait moins de 3 cm et n'est pas centrale.
- Mastectomie avec curage axillaire pour les autres.

b) Radiothérapie

- Post-opératoire sur le lit tumoral et le reste du sein en cas de tumorectomie.
- Sur la paroi thoracique en cas de stade T3, T4, lésion multifocale ou envahissement ganglionnaire supérieur à 3.
- Sur le creux sus-claviculaire et la chaîne mammaire interne si le curage est positif, ou la tumeur centrale ou interne.

c) Traitements adjuvants

Ganglions sentinelles

- Tous les réseaux lymphatiques du sein, au moins dans les quadrants externes, se draineraient initialement dans le creux axillaire en passant par un ou quelques ganglions, premier relais, ou encore ganglions sentinelles.
- On recherche les ganglions sentinelles uniquement pour les petites tumeurs (< 15 mm) par des techniques utilisant des colorants (bleu patenté) et/ou des isotopes.
- Cette technique a pour objectif de diminuer la fréquence des curages axillaires négatifs dans les petites tumeurs.

- La décision d'un traitement adjuvant est fonction du risque de récurrence :
 - Risque faible :
 - * taille inférieure à 2 cm, récepteurs hormonaux positifs, SBR I, pas d'envahissement ganglionnaire axillaire et âge supérieur à 35 ans ;
 - * pas de traitement adjuvant sauf risque génétique.
 - Risque moyen :
 - * taille supérieure à 2 cm, SBR II-III ou âge inférieur à 35 ans ;

- * pas d'envahissement ganglionnaire axillaire ;
 - patiente ménopausée :
 - ▲ récepteurs hormonaux positifs : tamoxifène ± chimiothérapie,
 - ▲ récepteurs hormonaux négatifs : chimiothérapie,
 - patiente non ménopausée :
 - ▲ récepteurs hormonaux positifs : chimiothérapie et hormonothérapie (tamoxifène si âge supérieur à 45 ans et/ou castration chirurgicale ou analogues de la LHRH pendant deux ans si âge inférieur à 45 ans),
 - ▲ récepteurs hormonaux négatifs : chimiothérapie,
- * risque élevé : envahissement ganglionnaire axillaire :
 - récepteurs hormonaux positifs : chimiothérapie et tamoxifène ± castration chirurgicale ou analogues de la LHRH pendant deux ans si la patiente est préménopausée,
 - récepteurs hormonaux négatifs : chimiothérapie.

d) Formes à ne pas opérer d'emblée

- T supérieure à 7 cm, N2, M1, PEV 2 ou 3.
- Le diagnostic est alors fait à la biopsie.
- Le traitement repose sur la chimiothérapie première ± hormonothérapie suivies d'une irradiation mammaire. L'indication opératoire est réévaluée après.

Chimiothérapie néo-adjuvante

- La chimiothérapie néo-adjuvante a pour objectif de rendre des tumeurs nécessitant une mastectomie accessibles à une tumorectomie + curage axillaire.
- Dans les autres cas, la chimiothérapie néo-adjuvante rend les tumeurs évoluées ou inflammatoires plus facilement opérables.

12. Surveillance

- Rythme :
 - tous les trois mois la première année ;
 - puis tous les quatre mois pendant quatre ans ;
 - puis tous les six mois.
- Avec un examen clinique à la recherche de récurrences locales, de métastases ou de cancer controlatéral.
- Mammographies tous les six mois pendant trois ans puis tous les ans.

E/ Dépistage du cancer du sein

1. Principe

- Il a pour objet d'améliorer le pronostic du cancer du sein grâce à un dépistage précoce des lésions précancéreuses, des lésions préinvasives et des cancers invasifs de petite taille.
- Il est proposé chez les femmes entre 50 et 74 ans, par des mammographies pratiquées tous les deux ans. Les clichés doivent être réalisés dans des centres agréés (mammographe de qualité) et sont lus par deux radiologues.

2. Méthodes

- Examen clinique des seins par un médecin.
- Mammographies systématiques :
 - toujours bilatérales, deux incidences par sein (oblique et face) ;
 - permet de suspecter des lésions infracliniques ;
 - une image suspecte doit conduire à une biopsie après repérage. ■

POINTS FORTS

- Un tiers des tumeurs du sein sont des cancers.
- Les tumeurs bénignes sont le plus souvent des adénofibromes, tumeurs mixtes épithéliales et conjonctives de la femme jeune. Elles sont respectées si la femme est jeune (moins de 35 ans) et s'il n'y a aucune discordance entre la clinique, l'imagerie et la cytoponction.
- Les autres tumeurs bénignes sont plus rares.
- Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme.
- Il peut survenir à tout âge mais est plus fréquent en péri-ménopause.
- Les hyperplasies atypiques sont des stades précancéreux.
- Les cancers in situ sont des stades préinvasifs.
- Le cancer invasif du sein doit être considéré comme une maladie générale.
- Son traitement repose sur l'association de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie ± hormonothérapie.
- La surveillance après cancer du sein est longue et rapprochée, à la recherche de récurrences, de cancer controlatéral ou de métastases.
- Le dépistage systématique est clinique et mammographique.
- Il permet de dépister certaines lésions précancéreuses, ainsi que les lésions infracliniques.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

UROLOGIE

CANCÉROLOGIE

Tumeurs du testicule

I-10-160

Dr Olivier TRAXER
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs du testicule

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur du testicule.

Cancer du testicule

POINTS FONDAMENTAUX

- Maladie du **sujet jeune**.
- De **diagnostic clinique** : tuméfaction dure du testicule.
- Développé à partir des **cellules germinales** de façon prédominante.
- Le **séminome** en est la forme la plus courante.
- Intérêt des marqueurs tumoraux.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- **Orchidectomie par voie inguinale**.
- **Cryoconservation de sperme**.

GÉNÉRALITÉS ET ÉPIDÉMIOLOGIE

- Le cancer du testicule est une **tumeur rare** (1 % des tumeurs malignes de l'homme).
- Les tumeurs du testicule sont malignes dans 90 % des cas.
- **95 % des cancers du testicule sont issus des cellules germinales**.
- C'est une pathologie de **l'homme jeune** (15-35 ans).
- La polychimiothérapie efficace (cisplatine) est responsable des progrès thérapeutiques récents.
- Les tumeurs non séminomateuses sont plus fréquentes chez l'homme jeune (30 ans), et les séminomateuses chez l'homme plus âgé (40 ans).
- L'incidence est de **trois nouveaux cas par an pour 100 000 hommes**.
- Le **testicule non descendu** (cryptorchidie, ectopie) est le facteur de risque principal.
- L'abaissement testiculaire permet de mieux le surveiller cliniquement mais n'élimine pas le risque de développement d'une tumeur.
- Fréquence moins importante chez les sujets de race noire (5/1).
- Le traumatisme testiculaire est un facteur révélateur et non une cause.
- Les **tumeurs bilatérales** existent dans 5 % des cas de façon simultanée ou consécutive.
- Le risque relatif de faire un deuxième cancer du testicule est de 2,5 %.

ANATOMOPATHOLOGIE

A/ Tumeurs germinales (90 %)

- Elles dérivent d'une *cellule germinale souche*, qui prolifère à l'intérieur des tubes séminifères (stade du carcinome in situ) et se différencie soit dans *le sens gonadique (séminome)*, soit dans *un sens embryonnaire ou extra-embryonnaire*.
- La classification des tumeurs germinales a été définie par l'OMS et distingue des *cancers à une seule composante histologique* (séminome, séminome spermatocytaire, carcinome embryonnaire, tumeur vitelline, polyembryome, choriocarcinome, tératome) *et des cancers mixtes* à plusieurs contingents.
- Pour le clinicien, il existe *deux types* de tumeurs : les *séminomateuses pures* et les *non séminomateuses* (autres types histologiques et tumeurs mixtes).

1. Séminome

- Tumeur maligne invasive *la plus fréquente* de toutes les tumeurs germinales. (Figure 1)
- Développé à partir des cellules germinales primitives des tubes séminifères.
- Dans sa forme pure, il représente *40 % des tumeurs germinales* et est présent dans 15 % des formes mixtes. Il prédomine à droite. Survient préférentiellement vers 35-40 ans.
- Pouvoir de *dissémination par voie lymphatique presque exclusive*.
- *Bilatéral dans 2 % des cas* et sur testicule cryptorchide dans 8,5 % des cas.
- Dans 70 % des cas, le stade clinique est limité au moment du diagnostic (stade I).
- Les *métastases sont ganglionnaires*, rétro-péritonéales, puis sus-diaphragmatiques.
- Les marqueurs sériques (*AFP, β -hCG*) *sont négatifs*. Les β -hCG peuvent être augmentés de façon modérée dans 10 % des cas.
- Affirmer la forme pure ou mixte constitue la difficulté diagnostique et conditionne le pronostic et le traitement.

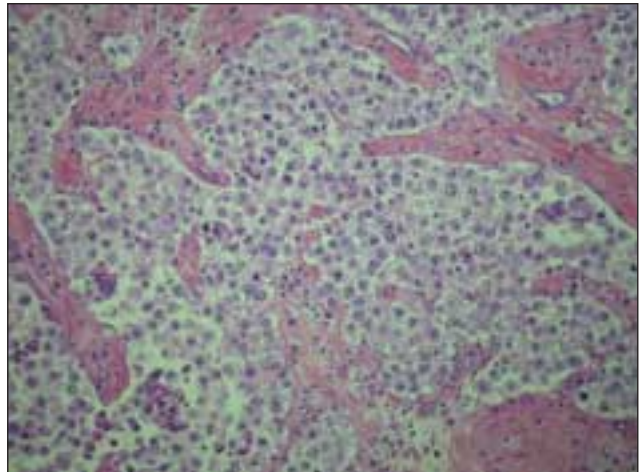


Fig. 1 : Séminome testiculaire.

2. Séminome spermatocytaire

- Il est issu des *cellules de la spermatogenèse* (spermatogonies, spermatocytes...) et non des cellules germinales primitives.
- Il est *rare* (moins de 5 % des séminomes), *bilatéral dans 10 % des cas* et n'apparaît jamais sur testicule ectopique.
- Il est toujours intratesticulaire, bien limité et ne métastase pas; les marqueurs sont toujours négatifs.

3. Carcinome embryonnaire

- Tumeur germinale formée de cellules à allure épithéliale.
- Dans sa forme pure, *la sécrétion de marqueurs est négative*.
- Il est rare dans sa forme pure (moins de 3 %) et fréquent en association (35-45 %).
- Il survient entre 25 et 35 ans.
- Tumeur de *haute malignité à grand pouvoir métastatique*.

- Dans 70 % des cas, le stade clinique est élevé au moment du diagnostic (extratesticulaire).
- Sa diffusion par voies sanguine et lymphatique est précoce.

4. Tumeur vitelline, ou tumeur du sac vitellin, ou Yolk sac tumor

- Encore appelée *tumeur du sinus endodermique*.
- Tumeur germinale différenciée dans le *sens extra-embryonnaire* reproduisant des structures évocatrices du sac vitellin à l'origine de la sécrétion d'alpha-fœto-protéine (AFP-marqueur spécifique de ce type tumoral).
- La *forme pure est rare* (2,5 %), présente essentiellement chez l'enfant de 0 à 5 ans sous la forme d'une tumeur volumineuse ferme et kystique (70 % des cas).
- Les formes mixtes sont l'apanage de l'adulte et réalisent des plages molles et mucoïdes.
- Les globules hyalins en microscopie optique sont pathognomoniques.
- Elle est d'évolution rapide.

5. Polyembryome

- Tumeur formée de corps embryoïdes, rarissime et hautement maligne.
- *Jamais retrouvée à l'état pur.*

6. Choriocarcinome

- Tumeur germinale développée dans le sens extra-embryonnaire et constituée de façon constante de *cellules cytotrophoblastiques et syn-cytotrophoblastiques*; ces dernières sont les seules à sécréter de la β -hCG et de la cytokératine.
- *Hautement maligne*. Son diagnostic est souvent fait au stade métastatique.
- Rare dans sa forme pure (moins de 1 %), plus fréquente en association (15-20 %).
- Survient entre 20 et 30 ans.
- Tumeur parfois symptomatique du fait d'accident hémorragique.
- Sa dissémination est hématogène et lymphatique, et la β -hCG sérique est constamment élevée.

7. Tératome

- Tumeur germinale développée dans le *sens somatique* et composée de cellules provenant des trois feuilletts embryonnaires (ecto-, méso-, endoderme).
- *Rare dans sa forme pure* (moins de 3 %); les formes mixtes sont fréquentes (30 %).
- Chez l'enfant, ils sont purs, matures et bénins. Chez l'adulte ils sont mixtes (essentiellement associés au séminome ou au carcinome embryonnaire), immatures et toujours malins.
- Il s'agit de *tumeurs volumineuses*, hétéro-gènes, solides et kystiques.
- Il n'existe *pas de marqueurs spécifiques* des tératomes.

8. Tumeurs germinales mixtes

- Association d'au moins deux types histo-logiques à l'exception du séminome spermatocyttaire.
- *Les formes mixtes représentent 70 à 80 % des tumeurs germinales non séminomateuses.*
- L'association la plus fréquente est : *carcinome embryonnaire-tératome, c'est le tératocarcinome.*
- Les marqueurs *sont fréquemment très élevés.*
- Le pronostic de ces tumeurs dépend du *type le plus péjoratif.*
- Dans deux tiers des cas, la tumeur est extratesticulaire, volumineuse, associant des zones kystiques (tératomateuses) et des zones charnues nécrotiques (carcinome embryonnaire).

9. Néoplasie germinale intratubulaire

- Il s'agit de cellules germinales atypiques dans les tubes séminifères, précurseurs de tumeurs germinales. *On parle de carcinome in situ (CIS).*
- Cette *néoplasie germinale intratubulaire* est retrouvée de façon constante au voisinage des tumeurs germinales.

- À l'état isolé, elle est retrouvée dans 0,5 à 1 % des biopsies testiculaires d'homme infertiles. Elle est plus fréquente en cas d'antécédents de cryptorchidie, d'orchidopexie.
- Les marqueurs sont toujours négatifs.
- À l'état isolé, elle évolue dans 50 % des cas en tumeur invasive dans les cinq ans.
- La *surveillance* de ces patients porteurs de CIS est *fondamentale* (intérêt de l'auto-palpation).
- L'irradiation des testicules atteints de CIS est conseillée.

B/ Tumeurs non germinales du testicule (10 %)

- Il s'agit de tumeurs rares.
 - On peut rencontrer :
 - *Lymphomes malins primitifs ou secondaires.*
 - *Carcinoïde testiculaire.*
 - *Mésothéliome malin.*
 - *Gonadoblastome.*
 - *Métastases* (d'origine pulmonaire, prostatique, rénale, vésicale, digestive).
 - *Tumeur à cellule de Sertoli* : gynécomastie (30 %) et anomalies de la spermatogénèse.
- Tumeur à cellule de Leydig : rare (3 %), dans 25 % des cas chez l'enfant – créant une puberté précoce – et dans 75 % chez l'adulte – provoquant une gynécomastie, une féminisation, une azoospermie (rare). L'estradiol est augmenté, la testostérone est basse. Le plus souvent, la tumeur est bénigne.

ÉVOLUTION

A/ Évolution locale

- La tumeur, au départ intratesticulaire, s'étend dans le parenchyme voisin par invasion directe ou le long des tubes séminifères.
- Au stade extratesticulaire, l'albuginée est franchie au niveau des zones de faiblesse (ancien site de biopsie, implantation du *rete testis*), la tumeur gagne l'épididyme, le cordon spermatique.
- L'invasion de la peau scrotale est de pronostic défavorable, favorisée par les interventions précédentes (orchidopexie).

B/ Évolution ganglionnaire

- Elle se fait *au niveau du rétropéritoine* (ganglions lombo-aortiques).
- *À gauche*, elle se fait en premier lieu dans les *ganglions para-aortiques gauches sous la veine rénale gauche, puis dans l'espace interaortico-cave.*
- *À droite*, l'extension se fait vers les *ganglions rétro-caves et interaortico-caves sous l'artère rénale droite.*
- L'envahissement vers les ganglions iliaques est possible par voie rétrograde
- L'extension est *classiquement unilatérale*, mais des connexions lymphatiques rendent l'atteinte bilatérale possible.
- Les ganglions inguinaux peuvent exister si la paroi scrotale est envahie ou si des antécédents chirurgicaux (hernie inguinale, cryptorchidie) ont modifié la circulation lymphatique.

C/ Évolution métastatique

- Les métastases sont *parfois révélatrices*, concomitantes ou tardives, reproduisant ou non la tumeur principale (en cas de tumeur mixte).
- *L'extension par voie hématogène pure* concernent essentiellement *les carcinomes embryonnaires et les choriocarcinomes*. L'atteinte touche, par ordre de fréquence, le poumon, le foie, le SNC, les reins et les os.
- Après chimiothérapie, des masses résiduelles peuvent persister nécessitant un traitement chirurgical complémentaire.
- *Ces masses résiduelles peuvent être de trois types* :
 - Cellules tumorales actives impliquant un traitement complémentaire.
 - Association de fibrose et de nécrose signant la guérison.
 - Transformation en tératome mature.

CLASSIFICATION

- Les deux systèmes les plus utilisés sont *le système TNM de l'UICC* (Union Internationale pour la classification des cancers (Cf. tableau ci-dessous) et *la classification de Boden (3 stades)* :
 - **Stade I** : tumeur limitée au testicule.
 - **Stade II** :
 - * Stade IIa : métastases rétropéritonéales microscopiques découvertes sur le curage.
 - * Stade IIb : métastases rétropéritonéales de moins de 5 cm de diamètre.
 - * Stade IIc : métastases rétropéritonéales de plus de 5 cm de diamètre.
 - **Stade III** : métastases au-delà de l'espace rétropéritonéal.

Classification TNM 2002 UICC des tumeurs du testicule

- **T** : Tumeur testiculaire (il s'agit d'une classification histologique « p »).
 - **pTx** : tumeur non évaluable (orchidectomie non réalisée).
 - **pT0** : pas de tumeur testiculaire (ou cicatrice intratesticulaire).
 - **pTis** : carcinome *in situ*.
 - **pT1** : tumeur limitée au testicule et à l'épididyme, pouvant envahir l'albuginée testiculaire mais pas la vaginale testiculaire et sans envahissement vasculaire ou lymphatique.
 - **pT2** : tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec envahissement vasculaire ou lymphatique ou envahissement de la vaginale testiculaire avec franchissement de l'albuginée testiculaire.
 - **pT3** : tumeur envahissant le cordon spermatique avec ou sans atteinte lymphatique et vasculaire.
 - **pT4** : tumeur envahissant la peau scrotale avec ou sans atteinte lymphatique et vasculaire.
- **N** : Atteinte ganglionnaire.
 - **Nx** : ganglions locorégionaux non évaluables.
 - **N0** : pas d'atteinte des ganglions locorégionaux.
 - **N1** : adénopathie métastatique unique ou multiple de taille inférieure ou égale à 2 cm de diamètre dans sa plus grande dimension.
 - **N2** : adénopathie métastatique unique ou multiple de taille supérieure à 2 cm de diamètre sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension.
 - **N3** : adénopathie métastatique de taille supérieure à 5 cm de diamètre dans sa plus grande dimension.
- **M** : Métastases à distance.
 - **Mx** : métastases à distance non évaluables.
 - **M0** : pas de métastases à distance.
 - **M1** : métastases à distance.
 - * **M1a** : Adénopathie non régionale ou métastase pulmonaire.
 - * **M1b** : Autres sites métastatiques.

NB : *f existe également une classification pN fondée sur l'examen histologique qui ne modifie que le terme « multiple » des N1 et N2 en le remplaçant par le terme « 5 ou moins ».*

Marqueurs sériques

	LDH		HCG mUI/ml		AFP ng/ml
S₁	< 1,5 x N	et	< 5 000	et	< 1 000
S₂	1,5 - 10 x N	ou	5 000 à 50 000	ou	1 000 à 10 000
S₃	> 10 x N	ou	> 50 000	ou	> 10 000

MARQUEURS TESTICULAIRES

- Les tumeurs testiculaires sécrètent différents marqueurs. Leur élévation dépend du type histologique de la tumeur et de son stade.

1. L'AFP (alpha foëto-protéine)

- *Glycoprotéine* de poids moléculaire 70 000.
- Valeur normale : de 5 à 30 ng/ml.
- Demi-vie : cinq à sept jours.
- *Normalisation du dosage en un mois* si toute la tumeur est retirée.
- Elle est produite par les *carcinomes embryonnaires*, les *tératocarcinomes* et les *tumeurs du sac vitellin*, mais aussi au cours des *hépatites*, des *cirrhoses*, et de *l'hépatocarcinome*.
- Valeur normale en cas de séminome pur ou de choriocarcinome.

2. β -hCG

- *Glycoprotéine* de poids moléculaire 36 000 composée de deux chaînes alpha et bêta.
- L'alpha est commune aux hormones hypophysaires (LH, FSH, TSH).
- La bêta est spécifique de l'HCG. Le taux normal est de 2 ng/ml. Elle est produite par les *cellules syncytiotrophoblastiques* et dans certains cancers du sein et bronchique à petites cellules.
- Demi-vie : trente heures.
- *Normalisation du dosage en une semaine* si toute la tumeur est retirée.
- Elle entraîne une gynécomastie.

3. Lactico-déshydrogénase (LDH)

- Elle est *non spécifique*, l'augmentation porte sur l'isoenzyme I.

4. Intérêt des marqueurs

- La valeur des marqueurs ne remplace pas l'exploration scrotale.
- Le dosage de ces marqueurs, avant tout acte chirurgical, est **indispensable** pour servir de **référence dans la suite du traitement**.
- Après un geste thérapeutique, leur élévation précède de plusieurs mois toute apparition clinique de métastases.
- Ils ont un **intérêt pronostique** : la persistance de taux élevés après traitement marque l'échec thérapeutique. Un taux élevé au moment du diagnostic est considéré comme péjoratif et nécessite un traitement d'emblée agressif.

DIAGNOSTIC

A/ Circonstances de découverte

- Le retard diagnostique peut excéder six mois (patient qui ne consulte pas immédiatement, ou si le médecin n'évoque pas d'emblée le diagnostic).
- Se souvenir que la mortalité double après un retard de six mois.
- Le diagnostic est essentiellement clinique et repose sur la palpation testiculaire.

	b-hCG < 500 ng/ml	b-hCG > 500 ng/ml	AFP
Séminome	+ (10 %)	-	-
Carcinome embryonnaire	+ (80 %)	-	+ (70 %)
Choriocarcinome	+ (70 %)	+	-

- Plus rarement, diagnostic devant une masse abdominale, des ganglions sus-claviculaires, une altération de l'état général, des douleurs abdominales ou lombaires, des douleurs osseuses, des signes neurologiques, compression urétérale, œdème membre inférieur, ou devant une gynécomastie d'apparition récente.
- Baisse de la libido, bilan d'une stérilité.
- **Douleur scrotale aiguë** : hémorragie aiguë intra-testiculaire, infarctus testiculaire.
- Découverte systématique (anciennement au service militaire).

1. Forme typique

- Tumeur *dure, irrégulière, déformant le testicule*. Insensible ou peu douloureuse à la palpation. La tumeur est séparée de l'épididyme par le **sillon inter-épididymo-testiculaire** (signe de Chevassu). La tumeur est opaque à la transillumination.
- Il peut s'agir d'une tumeur pesante, volumineuse, ou d'un nodule testiculaire dur qui peut évoquer à tort un noyau épидидymaire.
- *Le reste de l'appareil génital est normal.*
- À ce stade, il n'y a pas de *diagnostic différentiel, l'exploration par voie inguinale est la règle.*

2. Bourses aiguës

- Association de douleurs et de signes inflammatoires.
- Il peut s'agir d'une torsion du cordon spermatique, d'une épидидymite ou d'une tumeur testiculaire. L'exploration testiculaire par voie inguinale doit être proposée en cas de doute diagnostique.

3. Autres formes cliniques

- La bourse vide, associée à une altération de l'état général, des douleurs abdominales et une gynécomastie doivent évoquer un cancer sur testicule ectopique. Le risque de tumeur sur *testicule ectopique* serait multiplié par vingt pour certains auteurs, par quatre pour d'autres.
- Les douleurs lombaires (10 % des patients) associées à une anorexie évoquent des adénopathies rétropéritonéales.
- La *gynécomastie* est retrouvée chez **5 à 10 % des patients** (tous types histologiques confondus).
- Il peut s'agir d'une *hydrocèle* ou d'une *hématocèle d'apparition récente*.
- Rarement, les métastases viscérales révèlent le cancer du testicule.
- La *découverte peut être fortuite* lors d'un bilan de stérilité ou par le patient lui-même.
- Chez l'enfant, la majorité des tumeurs (80 %) sont des tératomes de nature bénigne qui ne nécessitent qu'une simple énucléation chirurgicale et une surveillance clinique. Dans près de 20 % des cas, il s'agit de tumeurs du sac vitellin, tumeurs malignes qui nécessitent une orchidectomie et selon le stade d'évolution une chimiothérapie complémentaire.
- *Les formes bilatérales sont plus souvent asynchrones que synchrones.*

B/ Diagnostic clinique et paraclinique

1. Examen clinique

- Il est fondamental ; l'examen est **bilatéral et comparatif**. On palpe les repères sémiologiques : *déférent, épидидyme, sillon inter-épididymo-testiculaire, testicule, ressaut de la vaginale*.
- On commence par le testicule sain. Patient couché, puis debout.
- *Toute lésion testiculaire est considérée comme maligne jusqu'à preuve chirurgicale du contraire.*
- Les lésions de l'épididyme sont presque toujours bénignes.
- On consigne l'ensemble des anomalies sur un *dessin dans l'observation*.
- *Le reste de l'examen clinique est normal le plus souvent.*

- La palpation abdominale recherche une atteinte rétro-péritonéale sous la forme d'une masse épigastrique.
- Palpation des seins obligatoire à la recherche d'une gynécomastie.
- Examen clinique général (métastases ganglionnaires, viscérales).
- On termine l'examen clinique par la palpation des creux sus-claviculaires et du foie et par un toucher rectal.

2. Échographie scrotale

- C'est *l'examen complémentaire* de l'examen clinique.
- Réalisée avec des *sondes de haute fréquence (7 MHz)*, sa sensibilité est de 100 % et sa spécificité de 95 %.
- La présence d'une image *hypoéchogène intratesticulaire* est suspecte de tumeur testiculaire.
- *Très utile en cas d'hydrocèle ou d'hématocèle gênant l'examen clinique.*
- Intérêt dans le cas d'une gynécomastie sans nodule testiculaire palpable.
- Le plus souvent, elle *confirme les impressions tactiles mais n'évite pas l'exploration chirurgicale.*
- Très utile pour *vérifier le testicule controlatéral.*

3. Exploration chirurgicale

- Après *consultation avec l'anesthésiste* (bilan préopératoire en accord avec l'anesthésiste : le plus souvent il est restreint au minimum, voire à néant).
- *L'orchidectomie par voie inguinale* est l'élément essentiel du diagnostic. Elle doit être réalisée **sans retard** au moindre doute diagnostique, *après dosage des marqueurs tumoraux* et radiographie pulmonaire. Le prélèvement de sperme pour cryoconservation dans un centre d'étude et de conservation des ovocytes et du sperme (CECOS) sera systématiquement proposé au patient (au moins un prélèvement avant l'orchidectomie, en respectant un délai d'abstinence de trois jours. Au mieux trois prélèvements).
- L'intervention est conduite par *voie inguinale avec ligature première des éléments du cordon* (ligatures séparées) au-niveau de l'orifice profond du canal inguinal.
- Le dosage des marqueurs est effectué dans le sang du cordon si les marqueurs périphériques sont normaux ou en cours.
- *L'examen anatomopathologique* est le seul à pouvoir affirmer le diagnostic.
- La mise en place d'une *prothèse testiculaire* dans le même temps opératoire est possible : elle sera toujours proposée (jamais imposée) au patient, et c'est lui seul qui en prendra la décision.
- On ne réalise *pas de curage ganglionnaire au moment de l'orchidectomie* (le curage est une intervention délicate associée à une morbidité importante). Le curage sera toujours proposé s'il est nécessaire dans un deuxième temps après évaluation histologique de la pièce d'orchidectomie et en fonction de la réponse au traitement adjuvant : chimiothérapie et/ou radiothérapie)

C/ Diagnostic différentiel

- Il faut éliminer une orchite granulomateuse, une orchite-épididymite d'évolution chronique et pseudo-tumorale, une hématocèle tendue de la vaginale, une torsion négligée.
- *L'exploration chirurgicale reste la règle en cas de doute et sera alors, dans ce contexte de tumeur testiculaire potentielle, toujours menée par voie inguinale.*

BILAN D'EXTENSION

- Il permet de classer les tumeurs, en définissant le niveau d'extension local, régional et général.
- Au niveau local, la palpation testiculaire et l'échographie sont suffisants.
- Au niveau pulmonaire, la radiographie pulmonaire de face et de profil détecte la majorité des métastases du poumon. Mais actuellement, la possibilité d'obtenir des **scanners hélicoïdaux multibarettes** fait réaliser en une seule séquence **un scanner thoraco-abdomino-pelvien sans et avec injection de produit de contraste et au besoin clichés d'UIV (uroscanner)**. L'irradiation supplémentaire est négligeable et le rendement de ce scanner est nettement supérieur à la simple radiographie du thorax. C'est désormais l'examen de référence pour le bilan d'extension du cancer du testicule.
- Au niveau du rétropéritoine, le scanner est le plus intéressant. L'échographie non invasive est un moyen de surveillance facile et de bon rendement pour détecter des adénopathies latéro-aortiques, une atteinte hépatique ou une dilatation des cavités pyélo-calicielles (CPC).
- La lymphographie bipédieuse est complètement délaissée au profit du scanner.
- Scintigraphie osseuse et scanner cérébral en fonction de l'examen clinique.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

- **L'orchidectomie unilatérale** est le premier temps de tout traitement d'une tumeur testiculaire. Il n'y est jamais associé de curage rétropéritonéal dans le même temps.
- Après l'orchidectomie, le traitement repose sur le curage ganglionnaire, la radiothérapie et les protocoles de chimiothérapie (essentiellement à base de cisplatine) selon les résultats de l'ana-tomopathologie, du bilan d'extension et des marqueurs.

A/ Séminome

- Dans l'ensemble, le séminome est une tumeur *relativement peu agressive et très radiosensible*.
- La radiothérapie est débutée trois à quatre semaines après l'orchidectomie.
- Les effets secondaires de la radiothérapie sont : la fibrose rétropéritonéale, les lésions intes-

Critères de mauvais pronostic des tumeurs non séminomateuses

- Masse abdominale palpable ou de plus de 5 cm.
- Stade local (TNM) : au-delà de T1.
- Type histologique : carcinome embryonnaire et choriocarcinome sont de mauvais pronostic.
- Tumeur mixte, le pronostic est lié au pronostic de la partie la plus agressive, même si celle-ci est présente de façon minime.
- Envahissement vasculaire ou lymphatique.
- Métastases pulmonaires de plus de 2 cm.
- Métastases osseuses, hépatiques, cérébrales.
- LDH > à 400 U/l.
- AFP > à 1 000 ng/ml.
- β -hCG > à 10 000 UI/ml.

tinales (rectite, grêle radique) et les tumeurs induites (leucémie), troubles de la fertilité.

1. Aux stades tous T_{1-4} , N_0 , M_0 : 70 % des cas

- Le traitement repose sur l'orchidectomie.
- Une radiothérapie prophylactique est proposée au patient de 25 Grays sur les chaînes lombéo-abdominales homolatérales et inguinales (sous-diaphragmatiques).
- Le taux de guérison est alors de 100 %.
- On note 3 % de récurrence en général en dehors du champ d'irradiation. Ces rechutes font l'objet d'une chimiothérapie.
- La probabilité de voir apparaître une tumeur sur le testicule controlatéral est de 2,5 %, imposant une surveillance du testicule restant.

2. Aux stades tous T_{1-4} , N_1M_0 et N_2M_0 : 23 % des cas

- Orchidectomie, puis radiothérapie abdominale à la dose de 30 Grays.
- Les rechutes se situent entre 5 et 30 %, le plus souvent en dehors du champ d'irradiation.
- Les rechutes sont peu radiosensibles et font l'objet d'une chimiothérapie.
- La survie des stades II est de 82 % à trois ans.

3. Aux stades tous T_{1-4} , N_3 et/ou M_1 : 8 % des cas

- Orchidectomie, puis protocole de chimiothérapie (sels de platine, étoposide, bléomycine).
- Les masses résiduelles rétropéritonéales post-chimiothérapie font l'objet d'une exérèse (curage ganglionnaire).

B/ Tumeurs non séminomateuses

1. Aux stades tous T , N_0 , M_0 : 40 % des cas

- Deux attitudes thérapeutiques sont possibles.

a) Surveillance rapprochée

- Visite médicale tous les mois avec dosage des marqueurs et radiographie pulmonaire, scanner abdominal tous les trois mois.
- 30 % des patients devront subir une chimiothérapie et une chirurgie de rattrapage.
- N'est pas recommandée en cas de décroissance anormale des marqueurs ou présence de carcinome embryonnaire majoritaire.

b) Curage ganglionnaire rétropéritonéal systématique

- Il permet de guérir d'emblée 85 à 90 % des patients. Les 10 à 15 % des patients qui développeront une métastase seront traités par chimiothérapie.
- Les troubles de l'éjaculation représentent l'inconvénient majeur du curage dans 25 % des cas.
- Ces deux attitudes permettent une guérison dans 97 % des cas.

2. Autres stades, N_1 à N_3 , $M+$: 40 % des cas

- Chimiothérapie à base de cisplatine et d'étoposide.
- Puis, selon les résultats :
 - Exérèse des masses résiduelles avec réévaluation histologique : nécrose tumorale (surveillance) s'il s'agit de tumeur résiduelle ou de tératome (renforcement de la chimiothérapie +/- autogreffé de moelle osseuse).
 - Ou surveillance.

3. Tumeurs mixtes

- Chimiothérapie première, puis réévaluation avec radiothérapie complémentaire, ou chirurgie d'exérèse des masses résiduelles, ou renforcement d'une chimiothérapie.

SUIVI DU PATIENT ET QUALITÉ DE VIE

- La surveillance dépend du type histologique, du stade et du traitement réalisé.
- La survie globale des tumeurs du testicule tous stades confondus est d'environ 75 % à cinq ans
- L'enjeu du suivi est de dépister les récurrences.
- L'élévation des marqueurs à distance du traitement initial est un signe biologique de récurrence tumorale, et cela d'autant qu'ils s'étaient normalisés après le traitement initial.
- Le calendrier suivant peut être proposé :
 - La **première année** : un contrôle clinique trimestriel avec dosage des marqueurs. Scanner abdominal et thoracique (tous les trois à six mois). C'est essentiellement la première année que surviennent les récurrences.
 - La **deuxième année** : contrôle clinique tous les trois à six mois avec dosage des marqueurs tumoraux. Scanner tous les six mois.
 - La **troisième année** : contrôle tous les six mois avec scanner abdominal, puis une fois par an jusqu'à dix ans.
- Les effets de la radiothérapie au-dessous de 30 Grays sont mineurs. Au-dessus, nombreux effets digestifs.
- Les effets de la chimiothérapie sont connus : syndrome de Raynaud et neuropathie sensitive.
- Les effets secondaires du curage ganglionnaire sont dominés par les troubles de l'éjaculation (actuellement les curages respectant le côté controlatéral préservent l'éjaculation dans plus de 80 à 95 % des cas.)
- La fertilité est un enjeu important et nécessite la mise en banque de sperme par cryoconservation.
- Le patient doit être informé des risques et des effets secondaires des différents traitements.
- La mise en place d'une prothèse testiculaire peut être proposée au patient, au moment de l'orchidectomie ou à distance. ■

POINTS FORTS

- **Adulte jeune.**
- **Ectopie testiculaire et cryptorchidie.**
- **Tumeurs séminomateuses et non séminomateuses.**
- **Le pronostic est fonction du type histologique le plus agressif.**
- **Diagnostic clinique.**
- **Auto-palpation.**
- **Exploration chirurgicale.**
- **Orchidectomie par voie inguinale.**
- **Prothèse testiculaire.**
- **Examen anatomopathologique.**
- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien.**
- **Curage ganglionnaire.**
- **Radiothérapie.**
- **Chimiothérapie.**
- **Conservation de sperme préthérapeutique CECOS.**
- **Bon pronostic général de la maladie.**

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CANCÉROLOGIE

NEUROLOGIE

Tumeurs intracrâniennes

I-10-146

Dr Hassan HOSSEINI
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Tumeurs intracrâniennes

Objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur intracrânienne.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

INTRODUCTION

- Les tumeurs cérébrales sont fréquentes : les tumeurs primitives constituent la deuxième cause de cancer chez l'enfant après les leucémies, et 2 % des tumeurs chez l'adulte ; les métastases représentent plus de trois quarts des tumeurs intracrâniennes chez l'adulte.
- On classe les tumeurs :
 - en fonction de leur type histologique (primitif, secondaire) ;
 - en fonction de leur topographie (hémisphérique, fosse postérieure, région sellaire).
- Le diagnostic positif repose sur l'imagerie (TDM, IRM) et sur l'histologie + + +.
- Une tumeur cérébrale est une urgence thérapeutique :
 - le pronostic vital est en jeu : risque d'engagement, état de mal épileptique ;
 - le pronostic fonctionnel est en jeu : cécité, déficits neurologiques.

DIAGNOSTIC POSITIF

I/ Clinique : principaux modes de révélation

- A. HTIC.
- B. Crise d'épilepsie.
- C. Déficits neurologiques.

A/ Syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC)

- Le syndrome d'HTIC comprend quatre signes cardinaux (aucun n'est constant) :
 - céphalées ;
 - vomissements ;
 - troubles visuels (ophtalmoplégie par atteinte du VI) ;
 - troubles de la vigilance ; cognitifs, sont plus tardifs.
- Les céphalées sont rebelles au traitement antalgiques, à recrudescence nocturne et matinale ; accentuées par les efforts, par la mobilisation céphalique. C'est le signe le plus fréquent.
- Les vomissements sont matinaux, calmant la céphalée, faciles.

- Les troubles visuels, à type de diplopie (par atteinte du nerf moteur oculaire externe VI), baisse de l'acuité visuelle, éclipses visuelles. L'œdème papillaire se recherche au fond d'œil ; à un stade tardif, l'atrophie optique est responsable d'une cécité.
- Les troubles de la vigilance, cognitifs peuvent être trompeurs :
 - chez l'enfant, des troubles du comportement, un fléchissement scolaire doivent alerter l'attention. À un stade évolué, un coma peut survenir.
- Attention, chez le nourrisson, le tableau est particulier :
 - tension des fontanelles antérieures ; disjonction des sutures ; macrocrânie ; regard « en cou-cher de soleil ».

B/ Crise d'épilepsie

- Dans 20 % des cas, elle révèle une tumeur cérébrale. Elle peut être partielle (valeur localisatrice +++) ou généralisée.
- Elle est d'autant plus fréquente que la tumeur évolue lentement (astrocytome de bas grade) et qu'elle est plus corticale (oligodendrogliome).
- C'est pourquoi toute première crise convulsive justifie une imagerie cérébrale (TDM injectée ou IRM avec et sans gadolinium).

C/ Déficits neurologiques

- Ils sont en rapport avec la topographie de la tumeur et traduisent son extension en tache d'huile (installation progressive) : déficit moteur, sensitif, du champ visuel (HLH), aphasie...
- Un syndrome cérébelleux, un syndrome vestibulaire, une surdité, une atteinte des nerfs crâniens (V, VII, VIII) situés dans l'angle ponto-cérébelleux peuvent révéler une tumeur de la fosse postérieure.
- Attention, parfois le déficit est d'installation brutale, d'allure pseudo-vasculaire !
- Principaux signes neurologiques en fonction de la localisation tumorale :
 - Symptômes révélant une tumeur de la région sellaire (adénome hypophysaire, craniopharyngiome...) :
 - signes visuels : classiquement, une hémianopsie bitemporale par compression du chiasma optique par une tumeur hypophysaire ;
 - signes endocriniens : signes d'hypersécrétion (aménorrhé-galactorrhée par sécrétion de prolactine, etc.) ou d'insuffisance hypophysaire (asthénie, prise de poids, etc.) ;
 - hypertension intracrânienne ;
 - extension tumorale à distance :
 - atteintes du sinus caverneux (paralysie oculomotrice douloureuse),
 - atteinte hypothalamique (diabète insipide, troubles alimentaire, sexuel),
 - hydrocéphalie par envahissement du troisième ventricule.

Signes neurologiques	Localisation tumorale
● Déficit moteur/syndrome pyramidal	● Circonvolution frontale ascendante ou capsule interne controlatéraux
● Déficit sensitif	● Lobe pariétal ou thalamus controlatéraux
● Hémianopsie latérale homonyme	● Lobe occipital ou radiations optiques controlatéraux
● Syndrome frontal	● Lobe frontal
● Trouble du langage	● Lobe frontal ou temporal de l'hémisphère dominant
● Hémianopsie bitemporale/déficits hormonaux	● Atteinte du chiasma optique atteinte hypothalamo-hypophysaire *

II/ Examens complémentaires

- Tomodensitométrie cérébrale :
 - réalisée sans et avec injection (hors allergie +++);
 - diagnostic positif : caractéristiques de la tumeur (nombre ; volume ; topographie ; œdème périlésionnel ; ses composants : nécrose, sang, kyste, calcifications ; prise de contraste) ;
 - diagnostic de gravité : effet de masse ; engagement (QS) ; hydrocéphalie ;
 - diagnostics différentiels (cf. infra) ;
 - ses limites : mauvaise étude de la fosse postérieure ; diagnostics différentiels difficiles (abcès...).
- Imagerie par résonance magnétique :
 - plus sensible : coupes dans les trois plans de l'espace ; définition meilleure de la tumeur (composants ; limites) ;
 - meilleure exploration de la fosse postérieure ;
 - meilleure dans l'étude des diagnostics différentiels (abcès, thrombophlébite cérébrale, hématome sous-dural chronique).
- Anatomopathologie :
 - la biopsie stéréotaxique est souvent nécessaire pour affirmer le diagnostic positif et le pronostic de la tumeur.
- Autres :
 - biologiques : recherche d'une dysnatrémie ; d'un syndrome inflammatoire ;
 - recherche d'un primitif : radiographie/TDM thoracique, mammographie... ;
 - électroencéphalogramme : il est indiqué en cas de crise chez le patient ou de confusion pouvant révéler un état de mal infraclinique ;
 - artériographie cérébrale carotidienne ou vertébrale (selon les cas) à la recherche : d'une néo-vascularisation d'une tumeur ; préthérapeutique (embolisation préopératoire d'un méningiome).

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

- De principe, différents diagnostics différentiels seront discutés :
 - causes infectieuses :
 - * abcès cérébral (devant un contexte infectieux : fièvre, foyer pulmonaire, ORL, stomatologique ; avec une prise de contraste en anneau),
 - * tuberculome (notion de contage, statut VIH) ;
 - causes inflammatoires (forme pseudo-tumorale) :
 - * neuro-Behçet, neurosarcoïdose, sclérose en plaques... (recherche de poussées antérieures, bilan systémique positif...),
 - malformation artério-veineuse : le diagnostic repose sur l'artériographie.
- Principales causes à évoquer devant une image en cocarde au scanner (hypodensité centrale avec prise de contraste annulaire) :
 - métastase cérébrale ;
 - glioblastome ;
 - abcès cérébral (pyogène et toxoplasmose) ;
 - AVC récent.

COMPLICATIONS DES TUMEURS CÉRÉBRALES

- Connaître l'histoire naturelle des tumeurs et leurs principales complications, c'est savoir :
 - organiser la prise en charge multidisciplinaire du patient (thérapeutique, palliative, sociale) ;
 - surveiller les paramètres cliniques (conscience, fond d'œil, état pupillaire, syndrome méningé, syndrome d'HTIC...) et paracliniques du patient.

- Le pronostic est conditionné par deux principaux paramètres : l'histologie et la localisation de la tumeur. Une tumeur bénigne (méningiome) peut être de mauvais pronostic si elle ne peut pas être enlevée chirurgicalement ; inversement, une tumeur maligne est de meilleur pronostic si une exérèse totale est possible.

A/ Engagement

- L'engagement cérébral correspond au passage d'une partie du parenchyme cérébral au travers d'une structure rigide de l'encéphale (tente du cervelet, trou occipital). La cavité crânienne est divisée par des prolongements rigides de la dure-mère en trois compartiments : la fosse postérieure, les deux hémisphères. Toute hyperpression dans l'un de ces compartiments va entraîner une hernie d'une partie du parenchyme cérébral.
- Les principaux types d'engagement (cf. « Pour approfondir » en fin de question).

1. Pour les tumeurs sus-tentorielles

a) Engagement temporal +++

- Passage de la 5e circonvolution temporale dans le foramen ovale, ou fente de Bichat (entre le bord libre de la tente du cervelet et le tronc cérébral).
- Clinique :
 - * il doit être évoqué devant une mydriase aréactive, un ptosis et une hémiparésie controlatérale à la tumeur traduisant une compression du nerf moteur oculaire commun (III).

b) Engagement du diencéphale dans le foramen ovale (engagement central)

- Dans ces deux cas, le pronostic vital est en jeu : la compression du tronc cérébral (mésencéphale et bulbe) par l'engagement évolue vers le coma et la mort

c) Engagement cingulaire (sous la faux du cerveau)

2. Pour les tumeurs de la fosse postérieure

- Engagement des amygdales cérébelleuses dans le trou occipital +++ :
- clinique :
 - * on doit l'évoquer devant le port guindé de la tête, un torticolis (y penser chez l'enfant +++);
 - * sa complication principale est la compression du bulbe qui entraîne une déficience respiratoire majeure ou une mort subite.

B/ Hémorragie

- Soit spontanée, soit provoquée par l'engagement, l'hémorragie peut être responsable d'une aggravation du déficit neurologique et de la survenue de crises comitiales. Elle est plus fréquemment associée à certains types de tumeurs : métastases de mélanome, de choriocarcinome ou de cancer de rein, d'oligodendrogliome.

C/ Hydrocéphalie

- Elle est due à une hyperpression dans le système ventriculaire secondaire à un obstacle sur les voies d'écoulement du LCR :
 - hydrocéphalie non communicante, liée à une compression de l'aqueduc de Sylvius entraînant une hydrocéphalie triventriculaire.
 - hydrocéphalie communicante, liée à un défaut de résorption du LCR au niveau des granulations de Pacchioni dû à une dissémination lepto-méningée.

D/ Méningite, méningo-radiculite tumorale

- Elle est secondaire à l'extension aux espaces sous-arachnoïdiens d'une tumeur cérébrale ou à une métastase méningée d'un cancer systémique.
- Cliniquement, on doit l'évoquer devant une paralysie d'un nerf crânien, de douleurs rachidiennes, d'une aréflexie, des troubles de la marche.
- Le diagnostic repose sur une ponction lombaire (hors HTIC) et l'IRM, qui peut montrer des prises de contraste méningé ou médullaire.

E/ Pathologies thromboemboliques

- Pathologies très fréquentes (20 à 30 % des patients ayant un gliome malin présenteront un accident thromboembolique au cours de leur maladie), favorisées par le décubitus et l'hypercoagulabilité.
- Une surveillance régulière (palpation des mollets, douleur thoracique, épisode dyspnéique), associée à des mesures de prévention (bas de contention, kinésithérapie, anticoagulant) sont importantes.

F/ Pathologies infectieuses

- Elles sont fréquentes, liées aux troubles de la déglutition (pneumopathie d'inhalation), aux traitements (agranulocytose postchimiothérapie), à l'état grabataire.

G/ Troubles visuels

- Toute hyperpression cérébrale peut entraîner une atrophie du nerf optique responsable d'une cécité définitive.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

A/ Le traitement est d'abord symptomatique

1. Traitement de l'hypertension intracrânienne

- Repos au lit strict – Prévention thromboembolique.
- Oxygénothérapie – Assurer la liberté des voies aériennes supérieures.
- Surélever la tête – Arrêt de l'alimentation par voie orale.
- Maintien d'une hémodynamique correcte (éviter l'hypercapnie qui aggraverait l'œdème cérébral).
- Protection gastrique.

2. Traitement antioœdémateux

- Corticothérapie, pour leur action antitumorale propre (lymphome) et surtout antioœdémateuse. Elle nécessite des mesures adjuvantes strictes (régime sans sel, pauvre en graisses, enrichi en potassium, en calcium, en vitamine D) et une surveillance des effets secondaires (complications psychiatriques, ostéonécrose, syndrome cushingoïde...).
- Mannitol : par voie IV ; indiqué en préopératoire immédiat (effet rebond).
- Glycérol : par voie orale.

3. Prévention des convulsions

- Le traitement anticomitial est indiqué si des crises convulsives sont déjà survenues et/ou en cas de lésions corticales à haut risque.
- Les traitements souvent utilisés sont : valproate de sodium (Dépakine), carbamazépine (Tégréto) ; ils nécessitent une surveillance de leurs effets secondaires.

B/ Traitement étiologique

- Les moyens thérapeutiques sont :
 - la chirurgie ;
 - la radiothérapie ;
 - la chimiothérapie anticancéreuse.

1. Chirurgie

- Elle permet :
 - d'obtenir une certitude diagnostique par biopsie stéréotaxique ou exérèse ;
 - une exérèse la plus complète possible de la tumeur (sauf pour les lymphomes). L'exérèse incomplète s'accompagne d'un pronostic réservé (but thérapeutique) ;
 - d'améliorer le confort de vie du patient, par diminution des symptômes d'HTIC, des crises, etc. (but palliatif).

2. Radiothérapie

- Elle est toujours indiquée dans les tumeurs malignes, en l'absence de deux contre-indications :
 - l'HTIC qui, majorée par l'œdème précoce dû à la radiothérapie, risque d'entraîner un engagement cérébral. L'association d'une corticothérapie est indiquée pour diminuer cet œdème réactionnel ;
 - le terrain (enfant ; âge > 65ans ; antécédents cardio-vasculaires) qui augmente le risque de leucoencéphalopathie postradique.

3. Chimiothérapie

- Elle dépend du type de tumeur. Elle repose sur l'administration IV de produit cytotoxique ; ses effets secondaires dépendent des produits utilisés.
- Les lésions les plus chimiosensibles sont : germinomes ; lymphomes ; médulloblastomes ; tumeurs oligodendrogiales ; métastases de choriocarcinome.
- Les glioblastomes sont très peu sensibles à la chimiothérapie.

C/ Traitement palliatif

- Dans de nombreux cas, les tumeurs cérébrales malignes échappent aux moyens curatifs et aboutissent à une perte d'autonomie du patient. Une prise en charge multidisciplinaire du patient et de son entourage est envisagée alors :
 - hospitalisation à domicile – unité de soins palliatifs, etc.
- L'objectif recherché est le confort de vie maximal du patient : pas de douleur, pas de gêne respiratoire, etc.

DIAGNOSTICS ÉTIOLOGIQUES : PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET PARACLINIQUES DES TC

A/ Épidémiologie

- On classe les tumeurs :
 - en fonction de leur type histologique :
 - * primitives (bénignes ou malignes) ;
 - * secondaires (métastases).
 - en fonction de leur topographie :
 - * hémisphériques (80 % des tumeurs chez l'adulte) : cortex, substance blanche, ganglions de la base, ventricules latéraux ;
 - * de la fosse postérieure (80 % des tumeurs chez l'enfant) : tronc cérébral, cervelet ;
 - * de la région sellaire.

Tumeurs sus-tentorielles		
	4/5 des tumeurs chez l'adulte	1/5 des tumeurs chez l'enfant
Hémisphériques	Gliomes (astrocytome ; glioblastome) Métastases Méningiome	
Région sellaie	Adénomes hypophysaires (10 %)	Craniopharyngiome

Tumeurs sous-tentorielles (de la fosse postérieure)	
1/5 des tumeurs chez l'adulte	4/5 des tumeurs chez l'enfant
Neurinome du VIII Gliome du tronc cérébral Métastases	Médulloblastome +++ Astrocytome kystique du cervelet Épendymome du quatrième ventricule

	Gliome de bas grade	Gliome de haut grade
Généralités	<ul style="list-style-type: none"> ● Tumeur bien différenciée sans hypervascularisation, ni nécrose. ● Terrain : 35-45 ans 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tumeur de haute malignité, avec hypervascularisation et nécrose ● Tumeur primitive les plus fréquentes chez l'adulte ● Terrain : 40-50 ans ● Origine soit <i>de novo</i>, soit résultant de l'évolution d'un astrocytome de bas grade
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> ● Longtemps asymptomatique ● Crise comitiale (mode de révélation fréquent) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Déficit neurologique ou syndrome d'HTIC rapidement évolutif (quelques semaines)
Imagerie	<ul style="list-style-type: none"> ● TDM : normale ou plage isodense mal limitée ● IRM +++ : hypo-intense en T1 ; hyperintense en T2 ou en flair ● Pas de prise de contraste ● Calcifications (pour les oligodendrogliomes) ● Œdème périlésionnel minime 	<ul style="list-style-type: none"> ● TDM/IRM : hypodensité mal limitée, souvent étendue, parfois bilatérale (foyers de nécrose) ● Prise de contraste inhomogène (parfois annulaire) ● Œdème périlésionnel important ● Artériographie : refoulement de vaisseaux normaux ; néovascularisation
Évolution	<ul style="list-style-type: none"> ● Chronique, longtemps asymptomatique. ● Transformation en tumeur agressive (gliome anaplasique) = 50 % à 6 ans. ● Infiltration cérébrale diffuse anaplasiques ; (gliomatose cérébrale secondaire), ● Survie : 5-7 ans (astrocytomes) ; 12-16 ans (oligodendrogliomes) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pas de dissémination métastatique. ● Extension locorégionale (risque d'engagement +++ ; méningite tumorale...) ● Survie : trois ans pour les astrocytomes un an pour les glioblastomes, surtout pour les oligodendrogliomes.
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> ● Chirurgie (exérèse chirurgicale la plus complète possible) et radiothérapie +++ ● Chimiothérapie : place controversée 	<ul style="list-style-type: none"> ● Chirurgie et radiothérapie ● Chimiothérapie discutée

B/ Tumeurs primitives

1. Gliomes

- Tumeurs développées aux dépens de la glie (astrocytes, oligodendrocytes) ; on distingue deux types de tumeurs gliales :
 - gliomes de bas grade : astrocytomes de grades I et II ; oligodendrogliomes ;
 - gliomes de haut grade : glioblastome et astrocytome anaplasique (grades III et IV).

2. Méningiomes

a) Généralités

- Tumeurs développées aux dépens des méninges, implantées sur la dure-mère et développées à partir des cellules de l'arachnoïde.
- Tumeurs bénignes – deux fois plus fréquentes chez la femme que chez l'homme – dont l'incidence augmente avec l'âge (maximale à 70 ans).
- Se voit sous forme unique ou multiple dans les neurofibromatoses.

b) Clinique

- Ils sont souvent asymptomatiques. Lorsqu'ils sont symptomatiques, la présentation clinique est variable en fonction de la localisation :
 - * méningiome de la convexité : révélé par des crises convulsives, signes déficitaires moteurs ou sensitifs d'aggravation lente ;
 - * méningiome de la faux du cerveau : paraparésie spastique par atteinte des deux lobules paracentraux ;
 - * méningiomes du sinus caverneux : atteinte du nerf trijumeau (trouble sensitif de la face) et des nerfs oculomoteurs (III, IV, et VI).

c) Imagerie

- TDM : la lésion est spontanément hyperdense, bien limitée, de siège extraparenchymateux. La prise de contraste est homogène. Il peut exister un épaississement de l'os en regard +++.
- IRM : permet de préciser les limites de la tumeur. La lésion est hypo- ou iso-intense en T1, iso-intense en T2, avec une prise de contraste franche.
- L'œdème périlésionnel est modéré.
- Artériographie : refoulement des vaisseaux normaux ; vascularisation importante assurée au moins par une branche de la carotide externe.

d) Évolution

- Tumeur bénigne d'évolution très lente.
- Le pronostic est excellent lorsque l'exérèse de la tumeur a été complète. En cas d'exérèse incomplète, le risque de récurrence est important.

e) Traitement : *chirurgical* +++

3. Lymphome cérébral primitif

a) Généralités

- Tumeur maligne particulièrement fréquente chez le sujet immunodéprimé (pic à 30 ans) ; le sujet sain peut être également touché (pic à 60 ans) : envisagé ici.
- Il s'agit d'un lymphome de type B à grandes cellules (90 % des cas).

b) Clinique

- La tumeur est souvent localisée au niveau des noyaux gris centraux ou du corps calleux ; parfois, elle intéresse les méninges (méningite lymphomateuse), la chambre postérieure de l'œil (uvéite postérieure).

- Imagerie : TDM/IRM : lésions périventriculaires se rehaussant de manière dense et homogène avec le produit de contraste (aspect cotonneux).
- Le diagnostic repose sur une biopsie stéréotaxique de la lésion.

c) *Évolution – Traitement*

- Rechute fréquente, la survie à cinq ans égale 20 à 30 %.
- Le lymphome est très sensible à la corticothérapie, même à faible posologie ; c'est pourquoi, la prise de corticoïdes ne doit pas précéder la biopsie.
- Le traitement spécifique repose sur une chimiothérapie anticancéreuse systémique à base de méthotrexate et une radiothérapie de l'encéphale in toto.
- Les corticoïdes n'ont qu'une efficacité transitoire.
- L'exérèse chirurgicale est inefficace.

4. Tumeurs de la région sellaire

a) *Adénome hypophysaire*

- Généralités :
 - * il est plus fréquent chez l'adulte (10 % des tumeurs cérébrales primitives). On distingue les adénomes non sécrétants (3/4 des cas) et sécrétants (1/4 des cas). Parmi les adénomes sécrétants, les adénomes à prolactine ; à GH (somatotrope) et mixtes (prolactine et GH) sont les plus fréquents.
- Clinique : cf. supra.
- Diagnostic :
 - * il repose sur le bilan hormonal (hypersécrétion ou insuffisance antéhypophysaire) et sur l'imagerie (IRM centrée sur la selle turcique - lésion iso-intense en T1 et hyperintense en T2), prenant le contraste.
- Traitement :
 - * il est médicochirurgical : en fonction du type d'adénome, un traitement freinateur ou inhibiteur sera donné (agoniste dopaminergique bromocriptine Parlodel dans les adénomes à prolactine) ;
 - * le traitement chirurgical repose sur une adénomectomie sélective par voie transsphénoïdale.

b) *Craniopharyngiome*

- Plus fréquent chez l'enfant, il dérive de l'épithélium pharyngé de la poche de Rathke (vestige du tractus pharyngo-hypophysaire primitif).
- À l'imagerie, il est suspecté devant une lésion suprasellaire calcifiée +++

5. Médulloblastome

- Il s'agit d'une tumeur maligne, d'origine embryonnaire (neuroectoderme) survenant surtout avant l'âge de 10 ans (pic à 5 ans).
- Il atteint le plus souvent le vermis cérébelleux et infiltre le plancher du quatrième ventricule (V4).
- Le principal risque est l'hydrocéphalie non communicante par obstruction du V4 + + +, nécessitant une dérivation ventriculaire externe en urgence.
- Le traitement repose sur l'association chirurgie-radiothérapie ; le taux de survie à cinq ans est de 70 %.

6. Astrocytome du cervelet

- Il s'agit d'une tumeur bénigne, touchant surtout l'enfant entre 10 et 15 ans.
- Il atteint le plus souvent les hémisphères cérébelleux. La tumeur apparaît bien limitée et souvent kystique.
- L'évolution est excellente en cas d'exérèse complète.

C/ Tumeurs secondaires ou métastases cérébrales

1. Généralités

- Deux cancers primitifs les plus fréquents :
 - tumeur broncho-pulmonaire (un tiers des cas) ;
 - tumeur du sein (un quart des cas).
- Viennent ensuite : cancer digestif, du rein, mélanome. Dans 20 % des cas, le cancer primitif n'est pas retrouvé.

2. Imagerie

- TDM : lésions arrondies, de densités variables(hypo-, iso-, hyperdenses), souvent multiples, se rehaussant après injection de produit de contraste (image annulaire ou en couronne ou en cocarde). Un œdème périlésionnel et un effet de masse sont souvent observés.
- IRM : plus sensible que le scanner : 10-20 % des patients présentant une lésion unique au scanner présentent d'autres localisations sur l'IRM. Les lésions sont hypo-intense en T1, entourées d'un œdème hyperintense en T2.

3. Évolution – Traitement

- Pronostic mauvais : malgré le traitement, un patient sur dix seulement est en vie après deux ans.
- Le traitement a pour buts l'amélioration de la survie (décevant, 3-6 mois versus 1 mois sans traitement) et l'amélioration de la qualité de vie (éviter les déficits neurologiques).
- Il repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie. La chirurgie est indiquée en cas de lésion accessible, unique ou peu nombreuse, à condition que le cancer primitif soit bien contrôlé, en l'absence d'autres localisations métastatiques.

POUR APPROFONDIR

- Classification des tumeurs cérébrales (Kleihues, et al. 2000). ■