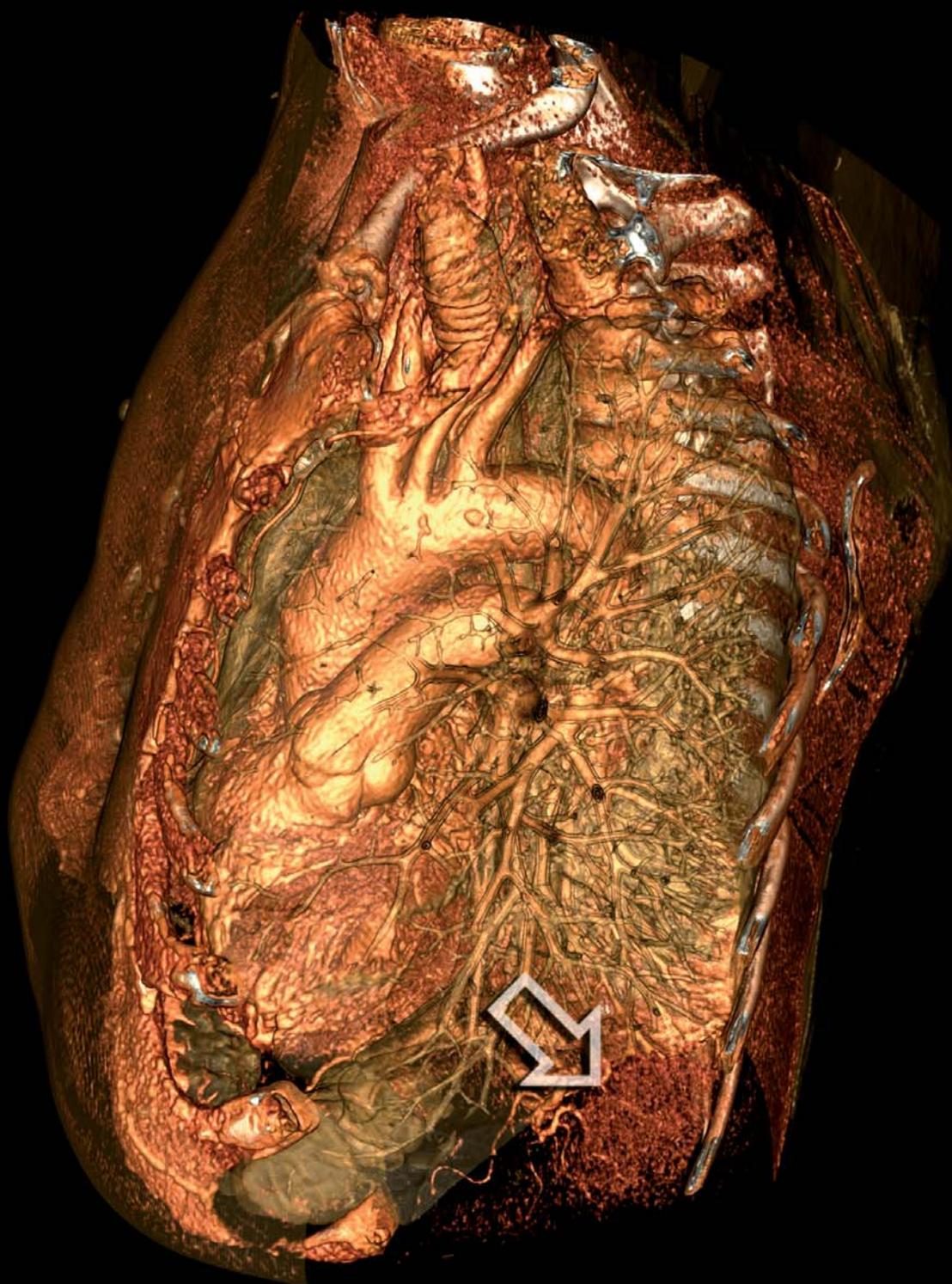


Officiel santé

le magazine du praticien hospitalier

Permanence des soins : ●
quelle réforme des gardes et des astreintes ?

Soins sans consentement : quelle loi ? ●



ONCOLOGIE

UNICANCER :
relever ensemble les défis de la cancérologie
par le Pr Josy Reiffers, président de la FFCLCC



n° 1 en secteur médical hospitalier public

THROMBOSE & CANCER



SWATCHI & SWATCHI HEALTH FRY667 - 11/10 - © Tous droits réservés Pfizer SAS 2010 au capital de 38 200 euros - RCS Paris 433 623 550 - Locataire gérant de Pfizer Holding France



Ensemble, œuvrons pour un monde en meilleure santé*

Revue diffusée nominativement
à 10 000 exemplaires

IMPRIMERIE : BERNARD VIAL SA - 04 CHATEAU ARNOUX
MAQUETTE : ATELIER EQUIPAGE - MARSEILLE
DIRECTEUR DE LA RÉDACTION : J.-P. LELLOUCH
SERVICE PRESSE : LAURENT DE VILLEPIN
ENQUÊTES MÉDICALES : ARICK SON LELLOUCH
ESPACE ET DÉVELOPPEMENT : FRANCK BENJAMIN

LES MAÎTRES D'OUVRAGE ET LES PARTENAIRES
D'OFFICIEL SANTÉ FIGURENT EN PAGES 6 ET 7

RÉDACTEURS EN CHEF :
FRANÇOIS AUBART ET ROLAND RYMER

DOSSIER SCIENTIFIQUE :
DR JOCELYNE BERILLE / FFCLCC
DIRECTEUR DE LA PUBLICATION :
STEPHAN J.P. LELLOUCH
officielsante@wanadoo.fr

RÉALISATION : NETCOM MEDICAL

COORDINATION ÉDITORIALE :
P.E.C (PRESSE ÉDITION COMMUNICATION SA)
14, BD DU COMMANDEUR - 13009 MARSEILLE
TEL : 04 96 20 06 06 - FAX : 04 96 20 06 09

5 Editorial

L'inacceptable maltraitance faite à l'hôpital
par le Dr François Aubart, président de la CMH

7 Actualités
pharmaceutiques

- 12 A propos du « mal être » des soignants à l'hôpital
*par J.P. Delevoye, ancien médiateur
et C. Lahoute, président du SMISP*
- 13 Permanence des soins : une réorganisation qui pose
bien des questions
par les Drs B. Lenot et D. Thévenin
- 14 Pourquoi nous avons créé l'union des praticiens à temps partiels
*par les Drs A. Gautheret-Dejean, M. Perez / AP-HP
et F. Roche / CHG Toulon*
- 16 Gestion des risques ou risques de gestion ?
par le Dr J.L. Castaing, CH Périgieux
- 17 Docteur House et Mister Web
par le Pr P. Arnaud, président du SNPHPU
- 19 L'intégration de la pharmacie au CHU
ou comment dévier la volonté du législateur...
par le Pr G. Aulagner / HCL
- 20 Peut-on définir les fondamentaux de la chirurgie ?
par le Dr B. Lenot, président du SCH
- 23 Quelle loi sur les soins sans consentement ?
par le Dr Y. Halimi, CN des présidents CME / CHS
- 26 HAS : intervention sur le sein controlatéral pour symétrisation
au décours d'une chirurgie carcinologique mammaire
- 29 Le Centre de cancérologie de Toulouse
par le Pr R. Bugat, Université Paul Sabatier

Dossier scientifique

Oncologie

31 Editorial

*du Pr Josy Reiffers
président de la FFCLCC*



- 32 UNICANCER : le Groupe des Centres de lutte contre le cancer est né
par Mme P. Flamand, déléguée générale FFCLCC
- 33 PMS UNICANCER : la pierre angulaire de la stratégie à la FFCLCC
par le Dr C. Grenier, PMS UNICANCER à la FFCLCC
- 35 Les nouvelles radiothérapies
*par le Pr E. Lartigau et les Drs F. Vasseur,
S. Dewas, Centre Oscar Lambret Lille*
- 40 Les cancers du sein : une remise en cause des connaissances,
un besoin permanent de recherche
par le Pr H. Roché, Institut Claudius Regaud Toulouse
- 43 Génomique et cancer du sein
par le Pr F. Bertucci, Institut Paoli Calmettes Marseille
- 47 la prise en charge des cancers du pancréas exocrine
métastatiques : des progrès substantiels
par le Pr T. Conroy, Centre Alexis Vautrin Nancy
- 49 1995-2010 avancées thérapeutiques en hématologie :
l'exemple de la leucémie myéloïde chronique
par le Dr G. Etienne, Institut Bergonié Bordeaux
- 54 Prise en charge des lymphomes agressifs des sujets âgés :
des progrès constants
par le Pr P. Soubeyran, Institut Bergonié Bordeaux
- 59 Les succès récents majeurs en cancérologie génito-urinaire
par le Pr K. Fizazi, IGR Villejuif
- 62 HAS : Cancer du rein de l'adulte



En couverture : lymphangite carcinomateuse de cancer du rein reconstruction par scanner hélicoïdal.
Réalisé en ligne www.real-scan.com - Dr Didier Buthiau / Radiologue Neuilly sur Seine



Neurosciences,
thérapies innovantes
Nutrition et maladies métaboliques
Télémédecine et e-santé :
risque clinique ou modernité

Tours
Centre International de Congrès Vinci
21 - 22 - 23 Septembre 2011

A tous, rendez-vous à Tours
les 21, 22 et 23 septembre 2011 pour les
6^e Rencontres Convergences Santé Hôpital
qui sont devenus par excellence le lieu
d'échanges et de propositions où se retrou-
vent chaque année les médecins et les
pharmaciens de l'hôpital public

Gliadel® Implant

7,7 mg de carmustine

SEULE chimiothérapie implantable au cours de la résection chirurgicale d'un gliome malin⁽¹⁾



C'est le lieu, c'est le moment

DÉNOMINATION : Gliadel® 7,7 mg Implant. **COMPOSITION***: chaque implant contient 7,7 mg de carmustine. Excipients : 192,30 mg de polifeprosan 20 par implant. **FORME PHARMACUÉTIQUE** : implant. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Gliadel® Implant est indiqué en traitement d'appoint de la chirurgie et de la radiothérapie chez les patients présentant un gliome malin de haut grade nouvellement diagnostiqué. Gliadel® Implant est également indiqué en traitement d'appoint de la chirurgie chez les patients atteints d'un glioblastome multiforme récurrent attesté histologiquement pour lequel une résection chirurgicale est indiquée. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*** : à usage intralésionnel réservé à l'adulte. Il est recommandé de placer au maximum huit implants si la taille et la forme de la cavité de résection le permettent. Les implants cassés en plus de deux morceaux doivent être jetés dans les conteneurs réservés aux déchets à risques biologiques. **CONTRE-INDICATIONS** : hypersensibilité à la substance active carmustine ou à l'un des excipients de Gliadel® Implant. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI*** : les patients doivent faire l'objet d'un strict suivi, étant donné les complications connues de la craniotomie. Il faut éviter la communication entre la cavité de résection chirurgicale et le système ventriculaire afin d'empêcher la migration des implants dans le système ventriculaire. Des examens par tomographie par émission de positons peuvent montrer une amplification (un œdème ou une inflammation) au niveau du tissu cérébral entourant la cavité de résection après la mise en place des implants Gliadel®. **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** : les interactions des implants Gliadel® avec d'autres médicaments ou chimiothérapie n'ont pas été formellement évaluées. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT*** : les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'éviter une grossesse lorsqu'elles reçoivent Gliadel® Implant. L'allaitement est contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES OU À UTILISER DES MACHINES*** **EFFETS INDÉSIRABLES*** : Le spectre des effets indésirables observés chez les patients souffrant de gliome malin de haut grade nouvellement diagnostiqué et de gliome malin récurrent correspondait généralement à celui rencontré chez les patients subissant une craniotomie pour le traitement de gliomes malins. Convulsions, œdème cérébral, anomalies de la cicatrisation, céphalées et infections intracrâniennes ont été couramment observés. **PROPRIÉTÉS PHARMACO-DYNAMIQUES*** : Agent antinéoplasique, code ATC : L01AD01. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES***. **DURÉE ET PRÉCAUTIONS DE CONSERVATION*** : 3 ans. À conserver dans un congélateur à une température inférieure ou égale à -20°C. Les sachets extérieurs non ouverts peuvent être conservés à une température ne dépassant pas 22°C pendant une durée maximale de six heures. Le produit peut être recongelé une seule fois si les sachets n'ont pas été ouverts et conservés ensuite pendant une durée maximale de 6 heures à une température ne dépassant pas 22°C. Après recongelation, le produit doit être utilisé dans les 30 jours. **MODE D'EMPLOI, INSTRUCTIONS CONCERNANT LA MANIPULATION*** : Il est recommandé de porter deux paires de gants; les gants extérieurs devant être jetés après utilisation dans un conteneur réservé aux déchets présentant un risque biologique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur en matière de risque biologique. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : MGI Pharma Limited, 330 High Holborn, London, WC1V 7QT Royaume-Uni. **EXPLOITANT** : Archimedes Pharma UK Limited, 250 South Oak Way, Green Park, Reading, Berkshire RG2 6UG, Royaume-Uni. **NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE*** : Implant en sachet (aluminium): boîte de 8 : 561 907-5. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** : Liste I. Réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou neurochirurgie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. **DATE D'APPROBATION/REVISION** : 30 Juin 2008 *Pour plus d'information, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit complet.

Pour toute demande d'information médicale relative à nos spécialités, merci de contacter le département Affaires Médicales d'Archimedes Pharma France à l'adresse email suivante : informationmedicaleFR@archimedespharma.com
Affaires Médicales d'Archimedes Pharma France
10-12, rue du Sergent Bobillot - 92400 COURBEVOIE
Tél std : +33 (0)1 55 70 23 20 - Fax : +33 (0)1 55 70 23 23

 **Archimedes**
PHARMA

l'inacceptable maltraitance faite à l'hôpital

En novembre 2009, la ministre de la santé après un débat devant les assemblées, a repoussé à 2018 la convergence des tarifs entre les hôpitaux et les cliniques. Il était ainsi admis que le tarif des cliniques qui, par nature, choisissent leurs activités et leurs patients ne peuvent être identiques à ceux des hôpitaux qui 365 jours par ans accueillent sans sélection les poly pathologies, les désespérances et les démunis.

Fin 2010, au « 20 heures », la ministre de la santé d'alors, s'est targuée de la défense du système et de la santé des gens. Preuve en était, selon elle, un taux d'augmentation de 2,8 % des budgets d'assurance maladie.

Trois mois plus tard avec la publication des budgets des hôpitaux, les masques tombent ! Selon les chiffres incontestables de la Fédération Hospitalière de France, les tarifs des hôpitaux publics diminuent de 0,83 %. Les cliniques verront elles leur chiffre d'affaire en hausse de 2,35 %. Les services de réanimation, pour l'essentiel apanage de l'hospitalisation publique, voient leur sous évaluation de 10 % perdurer. 90 % des tarifs de chirurgie à l'hôpital diminuent alors que dans les cliniques 84 % augmentent !

Au-delà du constat, une mise en perspective s'impose. Premier constat, la réorganisation de l'hôpital et du système de santé est une nécessité absolue dans une dynamique de santé pour tous, dynamique voulue efficiente et gestionnaire avisée des deniers publics. Deuxième constat, au XXI^e siècle, la mutation sans précédent des pratiques médicales

et professionnelles, la cassure démographique, l'importance des contraintes financières requière un haut niveau d'engagement de la communauté médicale et soignante pour rendre possibles

des transformations majeures et indispensables. Ces transformations d'ailleurs sont en marche et se font, comme vient de l'indiquer la banque Dexia qui finance la majorité des hôpitaux, avec un spectaculaire rétablissement des équilibres financiers.

Enfin, pour être acceptées et donc mise en œuvre, les règles fixant les financements et définissant les contraintes doivent être légitimes, cohérentes, médicales. Et là rien ne va plus. Après le vote par les assemblées d'une augmentation de 2,8 % des budgets, après la parade ministérielle devant les media faisant, c'est dans l'opacité de l'administration que se sont tramés des choix qui font des budgets votés, la vache à lait des cliniques privées. Alors que toute politique fondée sur l'allocation des ressources en fonction de l'activité impose une visibilité sur plusieurs années et un dialogue en fil rouge. Le moins que l'on puisse dire est que l'administration a failli dans ce domaine.

Alors Alerte : La situation interne à l'hôpital évolue : Après le désengagement, on perçoit maintenant la disponibilité pour l'opportunisme social et politique. Attention il en va de la santé des gens !

***Dr François Aubart
Président de la CMH***

LES PARTENAIRES D'OFFIC

DÉLÉGUÉS RÉGIONAUX DE LA CMIH

Alsace	Dr Philippe GUIOT	guiotp@ch-mulhouse.fr	03 89 64 61 26
Alsace	Dr François STIERLE	stierlef@ch-mulhouse.fr	03 89 64 86 12
Alsace	Dr Jean Philippe LANG	jp.lang@ch-erstein.fr	
Aquitaine	Dr Denis PILLETTE	bdpillette@yahoo.fr	05 57 25 49 71
Aquitaine	Dr Jean Luc CASTAING	castaing.jean-luc@wanadoo.fr	05 53 45 26 20
Auvergne	Pr Denis CAILLAUD	dcaillaud@chu-clermontferrand.fr	04 73 75 16 53
Basse-Normandie	Pr François BUREAU	bureau-f@chu-caen.fr	02 31 06 65 40
Basse-Normandie	Dr Thierry VASSE	thierry.vasse@chs-caen.fr	02 31 06 44 28
Bourgogne	Dr Alain LAROME	patricia.bouillaud@chs-chartreuse.fr	03 80 42 48 48
Bourgogne	Dr Alain NAOURI	alnaouri@ch-macon.fr	03 85 27 54 91
Bretagne	Dr Bernard LENOT	bernard.lenot@ch-stbrieuc.fr	02 96 01 70 55
Bretagne	Dr Dominique SEBBE	dominique.sebbe@ch-centre-bretagne.fr	02 97 28 40 40
Centre	Dr Thierry DUFOUR	thierry.dufour@chr-orleans.fr	02 38 51 47 24
Centre	Dr Giuseppe CACACE	cacaceg@ch-blois.fr	02 54 55 65 45
Centre	Dr Philipe MEUNIER	p.meunier@chu-tours.fr	02 47 47 38 59
Champ-Ardennes	Pr Moncef GUENOUNOU	moncef.guenounou@univ-reims.fr	03 26 91 37 24
Champ-Ardennes	Pr François BLANCHARD	fblanchard.chu-reims@medical51.apicrypt.org	
Champ-Ardennes	Dr Paul MEEKEL	paul.meekeel@ch-troyes	03 25 49 70 27
Corse	Dr Jacques AMADEI	pharmacie@ch-bastia.fr	04 95 55 11 11
Corse	Dr François CICHERI	fcicheri@chi-corte-tattone.fr	04 95 47 29 18
Franche-Comté	Dr Christian FLORIOT	cfloriot@infonie.fr	
Franche-Comté	Dr Dominique FREMY	dominique.fremy@nomade.fr	03 81 88 86 62
Franche-Comté	Dr Adèle KARA	akara@chbm.fr	03 84 58 15 15
Guadeloupe	Dr Lydia MERAULT	lydia.merault@chu-guadeloupe.fr	05 50 89 11 64
Haute-Normandie	Dr Christian NAVARRE	christian.navarre.rouvray@laposte.net	02 32 95 11 01
Haute-Normandie	Dr Loïc FAVENNEC	loic.favennec@chu-rouen.fr	02 32 88 66 39
Ile-de-France	Dr François AUBART	francois.aubart@wanadoo.fr	01 34 06 61 20
Ile-de-France	Dr Remy COUDERC	remy.couderc@trs.aphp.fr	01 44 73 63 01
Ile-de-France	Dr Michelle RAJNCHAPEL	michelle@granat.biz	01 69 49 80 69
Ile-de-France	Dr Norbert SKURNIK	nskurnik@yahoo.fr	01 44 64 30 50
La Réunion	Dr C. CHAUMEIL-SERIGNAT	pc4@epsmr.org	02 62 45 35 71
La Réunion	Dr P. N'GUYEN THI-BORDIER	hj.st-denis.pedo@epsmr.org	02 62 28 40 07
Langu-Roussillon	Dr Charles ALEZRAH	charles.alezrah@ch-thuir.fr	04 68 84 66 40
Langu-Roussillon	Dr Jean Louis DELARBRE	jean.louis.delarbre@chu-nimes.fr	04 66 68 32 47
Limousin	Dr Michel HABRIAS	mhabrias@sil.fr	05 55 54 51 44
Limousin	Pr Bruno MELLONI	melloni@unilim.fr	05 55 05 68 81
Lorraine	Dr Alain PIDOLLE	pidolle.bellot@wanadoo.fr	03 87 03 07 00
Martinique	Dr Jean Luc FANON	jean-luc.fanon@chu-fortdefrance.fr	05 96 55 23 64
Midi-Pyrénées	Dr Agnès CAUDRILLIER	cedon@wanadoo.fr	05 62 99 55 70
Nord	Dr Mohamed Moncef KANOUN	mm.kanoun@ch-stomer.fr	03 21 88 73 30
Nord	Dr Philippe LEVEQUE	philippe.leveque@ch-arras.fr	03 21 21 10 71
Nord	Dr Dany WAMBERGUE	dwambergue@epsm-stvenant.fr	03 21 63 66 00
Pays-de-Loire	Dr Pierre BARBIER	pierre.barbier@chu-nantes.fr	02 40 84 62 87
Pays-de-Loire	Dr Afid TALHA	af.talha@chu-angers.fr	02 41 35 33 40
Picardie	Dr Charles JELEFF	c.jeleff@ch-compiegne.fr	03 44 23 62 14
Picardie	Dr Francis MARTIN	f.martin@ch-compiegne.fr	03 44 23 62 64
Picardie	Dr Simona SPADA	simona.spada@epsmd-aisne.fr	03 23 23 79 13
Poitou-Charentes	Dr Marie Dominique LUSSIER	m.d.lussier@chu-poitiers.fr	
Prov.Alp.Côt.Azur	Dr Marie Hélène BERTOCCHIO	m.h.bertocchio@ch-montperin.fr	04 42 16 16 38
Prov.Alp.Côt.Azur	Dr Stéphane BOURGET	stephane.bourget@ch-toulon.fr	04 94 22 77 66
Rhône-Alpes	Pr Gilles AULAGNER	gilles.aulagner@chu-lyon.fr	04 72 35 73 07
Rhône-Alpes	Dr Dominique TREPO	dominique.trepo@chu-lyon.fr	04 72 11 06 22
Rhône-Alpes	Dr Patrick BRIANT	pbriant@arhm-sjd.fr	

COORDINATION MÉDICALE HOSPITALIÈRE

Président : Dr F. Aubart

CHI Simone Veil (Eaubonne Montmorency)

Tél : 01 34 06 61 21 - Fax : 01 34 06 61 29

e-mail : [Francois.Aubart@wanadoo.fr](mailto:François.Aubart@wanadoo.fr)

Vice-Présidents :

Pr G. Aulagner, Dr F. Fraisse,
Pr JG. Gobert, Dr M. Marchand, Dr JM. Vetel

Secrétaires :

Dr M. Vaubourdolle

Hôpital St Antoine /APHP

184, rue Saint Antoine - 75012 Paris

Tél : 01 49 28 22 23 - Fax : 01 49 28 20 70

e-mail : michel.vaubourdolle@sat.aphp.fr

Dr JP Garnier - Hôpital Saint Louis /APHP

Délégués généraux :

Dr N. Skurnik - Neuilly sur Marne

e-mail : nskurnik@yahoo.fr

(Contentieux) Dr B. Certain - Cochin APHP

Tél : 01 58 41 26 91 - Fax : 01 58 41 26 96

e-mail : bernard.certain@cch.ap-hop-paris.fr

Dr B. Mangola - CH Mâcon

e-mail : brmangola@ch-macon.fr

Trésorière :

Dr S. Peyron - CH V. Dupouy

Tél : 01 34 23 28 92

Fédération nationale des syndicats de praticiens biologistes hospitaliers et hospitalo-universitaires FNSPBHU

Président : Pr J.-G. Gobert

Tél : 01 42 16 26 52 - Fax : 01 42 16 26 54

e-mail : jean-gerard.gobert@psl.ap-hop-paris.fr

Syndicat national des pneumologues hospitaliers SNPEH

Président : Dr P. Laurent

Tél : 05 59 92 47 23 - Fax : 05 59 92 48 50

e-mail : philippe.laurent@ch-pau.fr

Syndicat national de gérontologie clinique SNGC

Président : Dr J.-M. Vetel

Tél - Fax : 02 43 87 02 88

e-mail : jmvetel@ch-lemans.fre.rss.fr

Vice-Présidente : Dr Marie D. Lussier

Syndicat national des praticiens attachés SYNPA

Président : Dr M. Marchand

Tél : 01 40 03 24 71

e-mail : martine.marchand@rdb.ap-hop-paris.fr

Syndicat national des pharmaciens praticiens hospitaliers et praticiens hospitaliers universitaires SNPHEU

Président : Pr Philippe Arnaud

Tél : 01 40 25 80 18 - Fax : 01 42 63 58 25

e-mail : philippe.arnaud@bch.aphp.fr

Collégiale des médecins légistes hospitaliers et hospitalo universitaires CMLHHU

Président : Dr M. Debout

Tél : 04 77 12 05 23

e-mail : patrick.chariot@htd.ap-hop-paris.fr

Syndicat des chirurgiens hospitaliers SCH

Président : Dr B. Lenot

Tél : 02 96 01 70 55 - Fax : 02 96 01 73 62

e-mail : bernard.lenot@ch-stbrieuc.fr

Syndicat national des gynécologues, obstétriciens de France SYNGOF

Président : Dr G.M. Cousin

Tél : 02 40 95 92 63

e-mail : guy-marie.cousin@wanadoo.fr

Secrétaire Général : G. Behar

Syndicat des psychiatres de secteurs SPS

Président : Dr N. Skurnik

Tél : 01 49 44 40 40 - Fax : 01 40 30 40 61

e-mail : nskurnik@yahoo.fr

Syndicat des urgences hospitalières SUH

Président : Dr F. Stierlé

Tél : 03 89 64 62 70

e-mail : stierlef@ch-mulhouse.fr

Syndicat national des médecins réanimateurs des hôpitaux publics SNMRHP

Président : Dr F. Fraisse

Tél : 01 42 35 61 07

e-mail : francois-fraisse@ch-stdenis.fr

Syndicat national des biologistes des hôpitaux privés SNBHP

Président : Dr H.-R. Caillet

Tél : 01 48 71 06 74 - Fax : 01 48 71 27 29

Syndicat des gériatres des hôpitaux de Paris SGHP

Président : Dr G. Sebbane

Tél : 01 41 52 57 05

e-mail : georges.sebbane@rmb.aphp.fr

Syndicat national des médecins des hôpitaux et des établissements de soins à but non lucratif SYMHOSPRIV

Président : Dr M. Angebault

Tél : 01 49 08 20 20

ACTUALITÉS PHARMACEUTIQUES

TRAITEMENT DE LA MTEV EN PRESENCE D'UN CANCER

Un cancer est présent chez 12 à 22 % des malades atteints de maladie veineuse thrombo-embolique. Réciproquement, une thrombose veineuse ou une embolie pulmonaire complique l'évolution de 7 à 10 % des cancers. Ce risque est particulièrement élevé pour les cancers pancréatiques, bronchiques, gastro-intestinaux, rénaux, et le cancer du sein. Il est également plus élevé au cours de la première année qui suit le diagnostic de cancer, dans les tumeurs métastasées, lors de la chimiothérapie et pendant la période post-opératoire. La survenue d'une complication thrombo-embolique veineuse est un marqueur de mauvais pronostic de la maladie tumorale.

Le traitement de la maladie thrombo-embolique au cours du cancer est particulièrement difficile. Plusieurs études montrent que le traitement anticoagulant classique basé sur une héparinothérapie initiale suivie d'AVK est à la fois moins efficace et moins bien toléré chez les patients atteints de cancer qu'en l'absence de pathologie tumorale sous-jacente.

Prandoni rapporte les effets du traitement anticoagulant chez 842 patients atteints de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, dont 181 avaient également une pathologie tumorale maligne évolutive. La fréquence des récurrences thrombo-emboliques est de 30 pour 100 patients-année en présence d'un cancer contre 12,8 en l'absence de cancer, soit un hazard ratio de 3,2 (IC 95 % : 1,9-5,4). La fréquence des complications hémorragiques graves est de 17,7 pour 100 patients-année dans le groupe atteint de cancer contre 8,6 dans le groupe contrôle, soit un hazard ratio de 2,2 (IC 95 % : 1,2-4,1). Le risque de récurrence ne semble pas influencé par le stade du cancer, alors que les hémorragies sont plus fréquentes en présence d'un cancer évolué.

Palaretti trouve un risque relatif d'hémorragie majeure de 6,0 (IC 95 % : 1,99-18,3) chez 74 patients cancéreux traités par anticoagulants oraux qui étaient comparés à 670 patients qui n'avaient pas de cancer. Dans cette étude, le risque de récurrence thrombo-embolique est marginalement plus élevé chez les patients atteints de cancer (RR = 2,5; IC 95 % : 0,96-6,5).

Des constatations similaires sont établies parmi 1303 malades traités par anticoagulants pour maladie veineuse thrombo-embolique, dont 264 avaient également un cancer. La fréquence des récurrences est de 27,1 pour 100 patients-année dans le groupe atteint de cancer contre 9,0 % dans le groupe contrôle (RR : 3,0; IC 95 % : 1,5-5,9) et celle des hémorragies majeures est de 13,3 pour 100 patients-année en présence d'un cancer contre 2,1 % dans le groupe indemne de cancer (RR : 6,2; IC 95 % : 2,0-19,7).

Dans ces trois études, il ne semble pas que le traitement anticoagulant oral ait été moins bien équilibré chez les patients atteints de cancer. D'autres études suggèrent toutefois que l'équilibre du traitement anticoagulant oral est moins bon en présence d'un cancer. Dans ce contexte, plusieurs études de cohorte ont évalué la possibilité d'un traitement prolongé par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avec des résultats prometteurs, notamment en présence d'un cancer.

Quatre essais contrôlés et randomisés (Tableau 1) ont comparé un traitement prolongé par HBPM au relais par AVK chez des patients atteints de cancer et de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire symptomatique confirmée objectivement. Quelle que soit la dose utilisée, l'HBPM était administrée une fois par jour dans les quatre études. Ces essais ont été réalisés en ouvert, les événements critiques étaient évalués à l'aveugle du traitement par un comité indépendant. Le comparateur était la warfarine avec un objectif d'INR entre 2 et 3. La durée du traitement à l'épreuve était de 3 ou 6 mois. Les populations incluses étaient atteintes de cancers évolutifs dont la nature était variable. La proportion de malades atteints de cancer métastatique variait de 41 à 67 %.

- Le premier essai a évalué l'énoxaparine administrée à la dose de 150 UI/kg une fois par jour pendant 3 mois chez 67 patients comparée à la

warfarine administrée à 71 patients. Le critère de jugement principal était la combinaison des récurrences et des hémorragies majeures pendant les trois mois de traitement.

- Le deuxième essai a évalué la daltéparine administrée à posologie curative pendant un mois (200 UI/kg une fois par jour) suivie de 150 UI/kg une fois par jour pendant 5 mois chez 336 patients, les 336 patients du groupe contrôle recevant de la warfarine avec un objectif d'INR de 2,5. Le critère de jugement principal était la récurrence thrombo-embolique symptomatique confirmée objectivement pendant les 6 mois de traitement.
- Le troisième essai a comparé deux posologies d'énoxaparine : 150 UI/kg une fois par jour et 100 UI/kg une fois par jour pendant 6 mois comparées à la warfarine chez 102 malades. Le critère principal de jugement

était la faisabilité ; l'efficacité était jugée sur la fréquence des récurrences thrombo-emboliques et des extensions symptomatiques de thrombose pendant la période thérapeutique.

- Dans le dernier essai, la tinzaparine était employée à posologie curative habituelle (175 UI/kg une fois par jour) pendant 3 mois chez 100 patients qui étaient comparés à 100 patients recevant de la warfarine. Le critère de jugement principal était constitué par les récurrences thrombo-emboliques symptomatiques évaluées à la fin des 3 mois de la période thérapeutique et 12 mois après le début du traitement.

À la fin du traitement à l'étude, une des quatre études met en évidence une réduction significative du risque de récurrence dans le groupe traité par HBPM. Dans l'étude de Hull, une différence significative est observée à un an alors que le traite-

Tableau 1. Description des quatre essais qui ont comparé HBPM et AVK en traitement prolongé de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients atteints de cancer

Essai	HBPM	Type d'essai	Durée du traitement*
Meyer, CANTHANOX	Enoxaparine 150 UI/kg x 1	Ouvert	3 mois
Lee, CLOT	Daltéparine 200 UI/kg x1, 30 jours puis 150 UI/kg x 1	Ouvert	6 mois
Deitcher, ONCENOX	Enoxaparine 150 UI/kg x 1 ou Enoxaparine 100 UI/kg x 1	Ouvert	6 mois
Hull, LITE [350]	Tinzaparine 175 UI/kg x 1	Ouvert	3 mois

* : durée du traitement à l'épreuve, au-delà il pouvait être poursuivi, arrêté ou remplacé par un AVK.

Tableau 2. Méta-analyse des quatre essais comparant HBPM et AVK en traitement prolongé de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients atteints de cancer

Essais randomisés	HBPM versus AVK	Récurrence thromboembolique à 3 mois		Hémorragie majeure à 3 mois		Hazard Ratio Mortalité
		HBPM	AVK	HBPM	AVK	
Meyer, CANTHANOX	N = 146	2/67 3.0 %	3/71 4.2 %	5/71 7.0%	12/75 16%	0.72 [0.41;1.26]
Lee, CLOT	N = 672	27/336 8.0%	53/336 15.8%	19/338 5.6%	12/338 3.5%	0.93 [0.73;1.18]
Deitcher, ONCENOX	N = 102	4/61 6.5 %	3/30 10 %	6/67 8/9%	1/34 2.9%	1.19 [0.56;2.51]
Hull, LITE	N = 200	6/100 6 %	10/100 10 %	7/100 7%	7/100 7%	0.97 [0.65;1.46]
Total	N = 1120		RR = 0.54 [0.37 ; 0.79] RRR =46%, P < 0.001 P _{Het} = 0.96		RR = 1.08 [0.67 ; 1.76] ARR =8%, P = 0.74 P _{Het} = 0.15	HR = 0.92 [0.77; 1.11] RRR = 8 %, P = 0.4 P _{Het} = 0.78

* résultats à 6 mois



LES LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES AVÈNE ET LE CANCER DE LA PEAU

Pour mieux comprendre le rôle joué par le laboratoire dans le dépistage et la lutte contre le cancer de la peau, Officiel santé, interroge le Dr Guerrero¹ sur son expérience.

Officiel Santé : Les laboratoires dermatologiques Avène s'inscrivent, hier comme aujourd'hui, dans une démarche de santé publique auprès du pharmacien, du dermatologue et du grand public. En quoi consiste-t-elle ? Quel est son intérêt ?

Docteur Guerrero : « Les laboratoires dermatologiques Avène sont impliqués de longue date dans les démarches de prévention et de dépistage des cancers de la peau. Ces derniers sont extrêmement fréquents et certains d'entre eux, comme les mélanomes, peuvent avoir des conséquences très graves pour les patients qui en sont atteints. Il est très important de prendre conscience de ce problème, de connaître les facteurs de risque et d'aider au dépistage le plus précoce possible des lésions malignes.

Par ailleurs on connaît bien le rôle néfaste des expositions solaires dans l'induction des cancers de la peau et de manière plus générale dans l'accélération du processus de vieillissement cutané.

La démarche de santé publique des laboratoires Avène vise donc à aider à une meilleure connaissance et prise en charge de ces deux problématiques étroitement liées : cancer cutané et photoprotection. Ceci suppose une action concertée aux différents niveaux que sont le médecin, le pharmacien, et au final le grand public. Cela passe tout particulièrement par des actions de formations effectuées auprès des pharmaciens et du personnel officinal, la confection de supports pédagogiques et d'outils d'information (selon les recommandations des experts) qui vont aider le professionnel de santé à véhiculer les bons messages de prévention et faciliter le dépistage des patients ».

Officiel Santé : Avène est partenaire de l'institut National du Cancer pour la prévention solaire.

Pouvez-vous nous parler de la journée nationale de prévention et de dépistage du cancer de la peau qui aura lieu le jeudi 19 mai 2011 ?

Docteur Guerrero : « La Journée de dépistage des Cancers de la Peau qui aura lieu cette année le 19 mai est une initiative des médecins dermatologues, qui a été mise en place il y a plus de 10 ans. Ce jour-là, le grand public est invité à consulter gratuitement des spécialistes en dermatologie, bénévoles, regroupés dans des centres de

dépistage pour cette occasion et qui vont pouvoir faire un véritable bilan des lésions cutanées. Les personnes qui ont des lésions à risque en seront informées et conviées à consulter un médecin pour préciser le diagnostic et envisager le traitement adapté. Ce sera aussi l'occasion de rappeler tous les conseils de surveillance de la peau et les mesures de protection solaire.

Le Syndicat des Dermatologues Français qui pilote cette journée de dépistage, publie chaque année un bilan chiffré qui montre la forte implication des dermatologues, le nombre considérable de patients qui consultent à cette occasion et les nombreux cas de cancers de la peau qui ont été dépistés. De quoi encourager la profession médicale à poursuivre cette action. Il est bon de rappeler que cette journée de dépistage a permis de montrer à tous ceux, nombreux, qui l'ignoraient une des facettes essentielles du métier de dermatologue : le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des cancers de la peau. Un rappel salutaire pour ceux qui ont trop tendance à cantonner la dermatologie aux « petites pathologies » voire à la médecine esthétique ».

Officiel Santé : En quoi ce partenariat est-il important pour Avène ?

Docteur Guerrero : « Le partenariat entre les Laboratoires Avène et cette Journée de Dépistage remonte à 1999. Son ancienneté et sa constance l'ont fait qualifier d'historique par les organisateurs. Dans une telle action de santé publique, le rôle des laboratoires est de soutenir matériellement l'organisation de la Journée de Dépistage, de diffuser toutes les informations sur ses modalités pratiques (affiches, presse...) et d'élaborer des supports d'information (brochures, fiches « grain de beauté »...) qui sont remis aux patients, dans une démarche responsable et éthique. Ce soutien ne se limite pas à la journée de dépistage et se poursuit à travers une collaboration permanente et un échange d'informations avec le médecin et le pharmacien, sur ce sujet prioritaire du cancer et de la protection solaire ».

Officiel Santé : Concernant la gamme des solaires Avène, pouvez-vous nous en expliquer la particularité ?

Docteur Guerrero : « En lien direct avec ce qui été précédemment évoqué, la gamme

Les Laboratoires dermatologiques Avène sont partenaires de longues dates de la JOURNÉE NATIONALE DE PRÉVENTION ET DE DÉPISTAGE DES CANCERS DE LA PEAU. Cette année la 13^e JOURNÉE aura lieu le JEUDI 19 MAI 2011. Elle est organisée par le Syndicat National des Dermatologues et Vénérologues et placée sous le haut patronage du Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé et bénéficiant du soutien de l'Institut National du Cancer (INCa). Cette opération de santé publique est basée sur le volontariat des dermatologues qui, depuis 1998, dépistent bénévolement lors de ce rendez-vous annuel. Ces dépistages ont lieu partout en France, hors de leurs cabinets, dans des centres dédiés mis à disposition par les municipalités et dans certains centres de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) ouverts à tous pour l'occasion. En 2010, près de 16 000 patients ont bénéficié de ces consultations anonymes et gratuites et 33 mélanomes ont ainsi pu être découverts.

des solaires Avène se doit bien évidemment de répondre aux exigences de photoprotection stipulées par les recommandations internationales. La stabilité et l'efficacité des produits sont prioritairement testés sur des modèles expérimentaux basés sur le blocage des effets carcinogènes induits par le rayonnement ultraviolet.

Au delà du bon choix de l'indice de protection des filtres et écrans, le point fondamental reste l'obtention d'une bonne observance par les utilisateurs. Les enquêtes épidémiologiques montrent la difficulté d'obtenir que la protection solaire soit effectuée dans toutes les situations à risques et pas seulement lors des expositions « volontaires » comme la plage ou la piscine. La gamme solaire Avène a essayé d'apporter un large éventail de conditionnements et de textures pour faciliter l'adhésion de l'utilisateur au produit qui lui convient le mieux, y compris s'il est atteint d'une affection dermatologique. Une des plus récentes initiatives étant le lancement d'un conditionnement de poche aisément transportable et disponible en tout circonstance pour induire un véritable réflexe solaire ».

AS.L.

1. Le Docteur Didier Guerrero est Dermatologue en cabinet libéral à Beaufort (34) et conseiller médical auprès des Laboratoires Dermatologiques Avène.

4 questions sur la tomothérapie au Pr Eric Lartigau *



Officiel Santé : Pourquoi avoir choisi TomoTherapy dans votre centre ?

Pr Lartigau : Depuis une dizaine d'année, le Département Universitaire de Radiothérapie du Centre Oscar Lambret a mis en œuvre des techniques innovantes en radiothérapie : RCMI sous accélérateur (technique de « step and shoot »), stéréotaxie sous accélérateur robotisé CyberKnife... Lors du remplacement de 2 machines en 2009, il nous a semblé indispensable de développer les techniques de radiothérapie guidées par l'image (IGRT) associées à la modulation d'intensité (RCMI). La Tomothérapie, intégrant de façon dédiée ces 2 techniques, nous a semblée être la machine optimale.

Officiel Santé : Quels sont les localisations que vous traitez et que vous apporte la Tomothérapie Hélicoïdale en gains cliniques ou techniques ?

Pr Lartigau : Nous traitons les tumeurs Orl, gynécologiques, cutanées étendues et les tumeurs de paroi (thorax, membres, sarcomes...). Ces indications représentent environ 50 patients par jour sur les 2 machines.

Officiel Santé : Pensez vous que l'IG-IMRT (Image guided – Intensity Modulated RadioTherapy) tend à se développer et donc nécessite des outils dédiés ?

Pr Lartigau : L'association du guidage par l'image volumique à la modulation d'intensité est certainement la technique d'avenir en radiothérapie. Elle permet d'allier une grande précision au quotidien avec une protection des organes à risques. Ces bénéfices sont clairement démontrés pour nous dans le cadre des tumeurs ORL avec la protection parotidienne et des tumeurs pelviennes de la femme avec une excellente tolérance du traitement par rapport aux techniques conformationnelles 3D.

Officiel Santé : La TomoTherapy de part son architecture particulière et de part son intégration, vous apporte t'elle une sécurité particulière en IG-IMRT ?

Pr Lartigau : L'intégration de base des ces 2 techniques, fait de la Tomotherapy une machine totalement dédiée avec un haut degré de sécurité des soins.

AS.L.

* Le Pr Eric Lartigau est président de la SFRO et chef du département universitaire de radiothérapie au Centre Oscar Lambret / Lille

ment avait été laissé au libre arbitre de l'investigateur après les 3 mois initiaux. Aucune thrombopénie induite par l'héparine n'est rapportée dans ces 4 études.

Les résultats de la méta-analyse des quatre études sont résumés dans le tableau 2 :

- l'analyse ne met pas en évidence d'hétérogénéité entre les essais ;
- quand les récurrences thromboemboliques sont évaluées à l'issue du traitement à l'étude, après 3 ou 6 mois, on observe une réduction significative de leur incidence chez les malades traités par HBPM dont l'utilisation est associée à une réduction relative du risque de récurrence de 46 % (RR = 0.54 ; IC 95 % : 0,37-0,79) ;
- en revanche, les incidences d'hémorragie majeure et de mortalité globale ne semblent pas être influencées par la nature du traitement anticoagulant.

AS.L.

• Sources AFSSAPS (décembre 2009) :

Recommandations de bonne pratique, prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Alinéas 7.3 : Qu'en est il du traitement de la MTEV en présence d'un cancer ?

SYNTHESE ET RECOMMANDATIONS

Traitement de la TVEV en présence d'un cancer

Le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) par AVK en présence d'un cancer évolutif est moins efficace et moins bien toléré que chez les patients indemnes de cancer.

En présence d'un cancer, le traitement prolongé par HBPM permet une réduction significative et importante du risque de récurrence sans réduction de tolérance. Ces résultats ont été obtenus avec des posologies d'HBPM légèrement inférieures aux posologies curatives habituelles, sauf pour la tinzaparine.

Devant une MTEV confirmée objectivement survenant au cours d'un cancer, une HBPM en relais du traitement initial est recommandée (Grade A).

La posologie de daltéparine est de 200 UI/kg 1x/j pendant 1 mois, suivie de 150 UI/Kg 1x/j (niveau de preuve 1). En alternative à la daltéparine, l'emploi de la tinzaparine (175 UI/Kg 1x/j) ou de l'énoxaparine (150 UI/kg 1x/j) est recommandé (niveau de preuve 2).

En cas de thrombopénie survenant au décours d'une chimiothérapie (plaquettes < 50 G/L), il est recommandé d'interrompre le traitement par HBPM et de le reprendre quand la concentration des plaquettes est à nouveau supérieure à cette valeur (Accord professionnel).

Dans cette situation, la durée du traitement par HBPM doit idéalement être de 3 à 6 mois en fonction de la tolérance et de l'évolution du cancer ainsi que des modifications de son traitement.

Au delà de 6 mois, si le traitement anticoagulant est nécessaire :

- si le cancer est toujours traité et si le patient tolère le traitement héparinique, il est recommandé de poursuivre les HBPM ;
- si le cancer n'est plus traité ou si le patient ne tolère plus les HBPM, il est recommandé d'instaurer un relais par AVK (Accord professionnel).

Le choix entre HBPM et AVK dépendant de la balance bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement (Accord professionnel). Si le relais du traitement initial se fait par AVK, il faut se référer aux recommandations hors cancérologie (Chapitre 5, « Relais du traitement initial des TVP proximales et des embolies pulmonaires »).

DENOMINATION : innohep® Curatif : INNOHEP 10 000 UI aXa/0,5 ml, INNOHEP 14 000 UI aXa/0,7 ml, INNOHEP 18 000 UI aXa/0,9 ml. innohep® Préventif : INNOHEP 2 500 UI aXa/0,25 ml, INNOHEP 3 500 UI aXa/0,35 ml, INNOHEP 4 500 UI aXa/0,45 ml. Solution injectable en seringue préremplie.

COMPOSITION : innohep® Curatif : 20 000 UI anti-Xa/ml de tinzaparine (contient du métabisulfite de sodium). innohep® Préventif : 10 000 UI anti-Xa/ml de tinzaparine. **DONNEES CLINIQUES :**

Indications thérapeutiques : innohep® Curatif : Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées. Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire pré-existante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical. Lorsque des signes d'instabilité hémodynamique sont présents, l'héparine non fractionnée et éventuellement la thrombolyse ou l'embolectomie chirurgicale doivent être préférées. Ce traitement n'est pas indiqué chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente. innohep® Préventif : Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé. Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée ≤ 4 heures).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION* : Injecter par voie sous-cutanée. Ne pas injecter par voie IM. **En traitement curatif :** Administrer : 175 UI/kg en 1 injection par jour. Durée du traitement : Thrombose veineuse : ≤ 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus. Embolie Pulmonaire : durée moyenne de 7 jours. **En traitement préventif :** Ces recommandations s'appliquent en règle générale aux interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie générale. Pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'intérêt de l'injection préopératoire doit être évalué en raison du risque théorique accru d'hématome intra-rachidien. **Chirurgie à risque thrombogène modéré et lorsque les patients ne présentent pas de risque thromboembolique élevé :** Une injection quotidienne d'une dose de 2 500 UI anti-Xa. La première injection sera effectuée 2 heures avant l'intervention. **Chirurgie à risque thrombogène élevé (hanche et genou) :** Une injection quotidienne 4 500 UI anti-Xa. La première injection de 4500 UI anti-Xa effectuée environ 12 heures avant l'intervention.

Autres situations : Lorsque le risque thromboembolique lié au type de chirurgie et/ou au patient paraît majoré, une injection quotidienne de tinzaparine de 3 500 UI anti-Xa. Maintenir le traitement par HBPM, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs, jusqu'à déambulation active et complète du patient. En chirurgie générale, la durée du traitement par HBPM doit être inférieure à 10 jours. **CONTRE-INDICATIONS* :** Absolues : Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine grave de type II sous héparine fractionnée ou non, manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase, lésion organique susceptible de saigner, hypersensibilité à la tinzaparine ; En traitement curatif : insuffisance rénale sévère (Cl. Creat < 30 ml/min - utiliser HNF), hémorragies intracérébrales. Ne jamais effectuer une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie lors d'un traitement curatif. **Relatives :** En traitement curatif : insuffisance rénale légère à modérée (Cl. Creat > 30 ml/min et < 60 ml/min), endocardite infectieuse aiguë (en dehors de certaines cardiopathies emboligènes), accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë ; en association avec l'acide acétylsalicylique (à doses analgésiques et antipyrétiques), les AINS, le dextran 40 (voie parentérale). En traitement préventif : insuffisance rénale sévère (Cl. Creat < 30 ml/min), dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale ; quelque soit la dose en association avec l'acide acétylsalicylique (à doses analgésiques et antipyrétiques), les AINS, le dextran 40 (voie parentérale).

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI* : Mises en garde : **Quantification :** bien que les différentes spécialités d'héparines de bas poids moléculaire ont des concentrations exprimées en unité anti-Xa, être particulièrement vigilant et respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités. **Risque hémorragique :** Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer surtout chez des sujets à risques (sujets âgés, insuffisants rénaux...). Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés chez les sujets âgés, en cas d'insuffisance rénale, de poids < 40 kg, de traitement prolongé au-delà de 10 jours, de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées, d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique. Dans tous les cas surveillance indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux et en cas de traitement > 10 jours. Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut être utile. **Risque de Thrombopénie Induite par l'Héparine :** devant un patient traité par HBPM qui présente un événement thrombotique tel que aggravation de la thrombose, phlébite, embolie pulmonaire, ischémie des membres inférieurs, voire un infarctus du myocarde, penser systématiquement à une TIH et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (cf. Précautions l'emploi). **Entant :** non recommandée (absence de données). **Précautions d'emploi :** Ne pas administrer par voie IM. **Fonction rénale :** Avant d'instaurer un traitement par HBPM il est indispensable d'évaluer la fonction rénale chez le sujet âgé ≥ 75 ans par la formule de Cockcroft. En cas d'insuffisance rénale sévère (Cl. Creat < 30 ml/min) innohep® 20 000 UI/ml est contre-indiqué et innohep® 10 000 UI/ml est déconseillé. **Surveillance plaquettaire :** En raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine, une numération plaquettaire doit être pratiquée juste avant traitement puis 2 fois par semaine pendant toute la durée usuelle du traitement. L'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence. **Relais de l'héparine par les AVK :** Surveillance clinique et biologique renforcée. Maintenir l'héparine jusqu'à ce que l'INR soit compris entre 2 et 3. **Contrôle de l'activité anti-Xa :** Dans certaines situations : insuffisance rénale légère à modérée, poids extrême, hémorragie inexplicable. **Situations à risque :** Renforcer la surveillance en cas d'insuffisance hépatique, antécédents d'ulcères digestifs ou toute lésion susceptible de saigner, maladie vasculaire de la choroïdite, en post-opératoire après chirurgie de cerveau et de la moelle épinière. La réalisation d'une ponction lombaire devra être différée si possible. **Rachianesthésie et anesthésie péridurale :** Ne doit jamais être réalisée lors d'un traitement curatif par HBPM ; en préventif quand le bénéfice a été soigneusement évalué, respecter au moins 12 heures entre l'injection et l'anesthésie. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES INTERACTIONS* - GROSSESSE* - EFFETS INDESIRABLES* - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES* - DONNEES PHARMACEUTIQUES* :**

innohep® EN TRAITEMENT PREVENTIF : innohep® 2 500 UI aXa/0,25 ml - 2 seringues : CP 334 330-9 - Prix : 6,65 € - CTJ : 3,33 € ; 6 seringues : CP 335 824-5 - Prix : 18,86 € - CTJ : 3,14 € ; innohep® 3 500 UI aXa/0,35 ml - 2 seringues : CP 334 332-1 - Prix : 9,71 € - CTJ : 4,86 € ; 6 seringues : CP 335 821-6 - Prix : 28,04 € - CTJ : 4,67 € ; innohep® 4 500 UI aXa/0,45 ml - 2 seringues : CP 342 169-9 - Prix : 12,76 € - CTJ : 6,38 € ; 6 seringues : CP 342 170-7 - Prix : 36,48 € - CTJ : 6,08 € ; innohep® EN TRAITEMENT CURATIF : innohep® 10 000 UI aXa/0,5 ml - 2 seringues : CP 339 723-9 - Prix : 24,90 € - CTJ : 12,45 € ; 10 seringues : CP 339 725-1 - Prix : 109,07 € - CTJ : 10,91 € ; innohep® 14 000 UI aXa/0,7 ml - 2 seringues : CP 339 726-8 - Prix : 30,81 € - CTJ : 15,41 € ; 10 seringues : CP 339 728-0 - Prix : 134,29 € - CTJ : 13,43 € ; innohep® 18 000 UI anti-Xa/0,9 ml - 2 seringues : CP 339 729-7 - Prix : 38,00 € - CTJ : 19,00 € ; 10 seringues : CP 339 731-1 - Prix : 169,07 € - CTJ : 16,91 €. Liste I - Remb. Séc. Soc. à 65 %.

Collect. - Laboratoires LEO / LEO Pharma - 2 rue René Caudron - 78960 VOISINS-LE-BRETONNEUX - Tél. 01 30 14 40 00 - Fax. 01 34 60 47 90. * Pour une information complète cf. Vidal. Date de révision : Rev. N° 08/Mai 2010

Prévention - Traitement



parce que
la vie
est unique

innohep®

tinzaparine

Thrombose Veineuse Profonde

1 injection par jour



Embolie Pulmonaire*

* Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signe de gravité, en l'absence de pathologie cardiopulmonaire préexistante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical. Lorsque des signes d'instabilité hémodynamique sont présents, l'HNF et éventuellement la thrombolyse ou l'embolectomie chirurgicale doivent être préférées. Ce traitement n'est pas indiqué chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale récente.



« à propos du mal être » des soignants à l'hôpital

les points de vue de Jean-Paul Delevoye, ancien médiateur de la République
et Christian Lahoute, président du SMISP



Jean-Paul Delevoye

Jean-Paul Delevoye, ancien médiateur de la République, président du Conseil économique et social

« J'ai créé un pôle Santé et sécurité des soins au sein de ma Mission de médiateur de la République, pour l'écoute des patients bien sûr, mais aussi des professionnels de santé. Et nous avons été frappé de constater que 60 % des appels reçus par ce pôle se rapportaient à la maltraitance ; cela signifie que les établissements de santé sont des lieux de tension, comme l'école. On peut dire que, chez les professionnels de santé, on est passé de l'usure psychique au burnout, et ceci s'explique par la double pression de l'exigence technique d'un côté et de l'autre des patients qui ont tendance à se conduire comme des consommateurs. Un certain sens du service public s'est perdu, et avec ces patients on peut parler d'un « choc des égoïsmes » qui rencontre le « choc des urgences ».

Face à cette situation, la réorganisation du système de santé ne peut pas être que comptable : il faut avant tout donner du sens à ce que l'on fait. L'évaluation des pratiques est légitime, mais le temps consacré à l'écoute et à l'échange avec les patients peut et doit être considéré comme du « temps productif ». Les métiers de la santé ne sont pas des métiers mécaniques : ils supposent avant tout une relation de confiance, basée sur la qualité d'écoute et de dialogue. Chez le personnel de santé, souvent en hyperactivité, on observe aussi une souffrance qui se nourrit de la « mésestime de soi ».

Quelque chose en plus n'arrange pas les choses, c'est ce qu'on peut appeler le « management à la française », basé sur la contrainte, la procédure, la technologie et le quantitatif, qui donne priorité au résultat collectif en oubliant le qualitatif qui va de pair avec l'épanouissement individuel et les relations humaines. Le personnel soignant à besoin d'être en confiance, d'être reconnu ; ce qui signifie qu'il faut repréciser le sens de sa mission. Chaque hôpital doit être porteur de la conception pleine et entière du service public, et il est frappant de constater à ce sujet que la personnalité du « patron » influe très sensiblement sur l'ambiance et les performances du service qu'il dirige. Nous vivons un paradoxe : d'un côté la médecine progresse jusqu'à obtenir des résultats qui paraissent inaccessibles il y a encore peu de temps, et de l'autre elle s'accommode de certains comportements humains qui sont désormais ressentis et vécus comme intolérables. Dans cette contradiction, naît un « mal être » souvent ressenti dans les établissements de santé. Les réorganisations en cours y sont sûrement pour quelque chose ; néanmoins ce n'est pas une fatalité : encore une fois, la question essentielle est celle du sens. Sens de la mission exercée par les soignants, sens du service public hospitalier. »

Christian Lahoute, ARS Nord-Pas-de-Calais, président du Syndicat des médecins inspecteurs de santé publique (SMISP)

« Je trouve des similitudes de plus en plus nombreuses entre les conditions de travail des praticiens à l'hôpital et les nôtres, médecins dans les agences de tutelle. La première chose frappante, c'est la démedicalisation de la décision. A l'hôpital, les médecins sont mis en cause dans leur indépendance, harcelés administrativement, les CME sont marginalisées au profit du pouvoir renforcé des directeurs. Dans les ARS, le directeur général prend une place prépondérante, on supprime les services médicaux qui existaient dans les

DDASS et les DRASS et on n'en crée pas de nouveaux, contrairement à la préconisation du rapport Ritter ; la loi HPST ne prévoyait d'ailleurs pas de telles suppressions.

Les méthodes de management sont un deuxième point de similitude. L'hôpital est de plus en plus considéré comme une entreprise productrice de soins où l'on introduit les méthodes de management du privé. C'est le management par objectif, la comptabilité analytique et le contrôle de gestion, la T2A et ses effets pervers sur la sélection des malades. Bref, une forme de gestion comptable et financière du type de la fameuse RGGP avec le non remplacement systématique et à l'aveugle d'un fonctionnaire sur deux partant à la retraite qui s'applique aux personnels de l'Etat.

Chez les professionnels de santé, la souffrance au travail est engendrée par le cycle permanent des réformes successives et aux mouvements permanents d'organisation/désorganisation qu'il engendre sur fond de sous-effectifs. Par exemple, les ARS ont été mis en place à marche forcée, sans qu'on comprenne vraiment pourquoi elles devaient être opérationnelles le 1^{er} avril plutôt que le 30 juin, date limite fixée par la loi. Résultat : une insupportable pression sur les agents et un plan de prévention des risques psycho-sociaux qui vient seulement d'être mis en place pour les personnels des ARS... et un tel plan sera sans doute mis prochainement en place en direction des personnels hospitaliers.

La pression est ressentie partout : en « faire plus » et « toujours plus vite » (comme en témoigne la mise en place actuelle des SROS...). Les méthodes financières et les principes utilitaristes guident désormais l'action publique à l'instar du privé et aboutissent à ce que chacun se sente de plus en plus isolé et perde le sens et les finalités des tâches accomplies. Clairement, il y a un choc de valeurs et je vois des similitudes entre ce qui se passe dans le service public de la santé et à La Poste, à Pôle emploi ou au ministère de la justice.



Christian Lahoute

Le paradoxe, est que, malgré une qualité des soins de plus en plus normée, le système conduit pourtant à moins de sécurité à cause de la fragilisation du personnel de santé. Je ne pense pas que les médecins soient opposés par principe à faire des économies ni bien sûr à améliorer la qualité des soins, et les résultats obtenus sur la prévention des infections nosocomiales le prouvent. Mais le système lui-même en arrive à des aberrations. Par exemple, dans notre région, on n'arrive pas à augmenter le nombre de greffes rénales : ainsi, l'année dernière une quarantaine de reins prélevés dans la région ont dû être proposés ailleurs sur la France. Sans doute parce que la greffe rénale est non programmable et perturbante pour le fonctionnement des blocs opératoires et qu'en parallèle, l'hémodialyse est plus rentable à court terme pour les établissements...

En définitive, on a donc l'impression de comprendre de mois en mois ce qu'on fait et de ne pas pouvoir faire correctement notre travail. Le poids de la pression administrative place les médecins hospitaliers en position d'insécurité vis-à-vis de leurs malades, et nous vis-à-vis de nos missions de santé publique. Vous savez, j'ai 61 ans et donc quelques heures de vol : j'ai connu des changements et des stress collectifs, mais c'est la première fois que je ressens un tel malaise parmi tous les personnels de santé, et j'ai la nette impression que les limites sont atteintes et que le moment est proche où ce système va craquer ! » ■

Permanence des soins : une réorganisation qui pose bien des questions



Dr Bernard Lenot

Non à l'enquête de la DGOS sur les gardes et astreintes hospitalières !

Un communiqué commun du SCH et de la CMH

La communauté médicale hospitalière a pris connaissance de l'enquête commanditée par la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) aux ARS (Agence Régionale de Santé) pour faire l'état des lieux de l'organisation des urgences médicales, chirurgicales et obstétricales sur le territoire français.

Nous condamnons la méthodologie et la précipitation (directive du 11 février pour une application au 1^{er} mars !) avec lesquelles sont mise en place l'analyse d'une organisation qui résulte de plus de 50 ans d'expérience et d'adaptation aux évolutions organisationnelles, politiques, et techniques des soins dispensés aux français.

Seule la motivation de réduire, coûte que coûte, le budget alloué aux gardes et astreintes médicales explique cette caricature « d'analyse rigoureuse ». Nous en voulons pour preuves le choix des amplitudes horaires de travail ubuesques (60 heures de travail de jour sur 5 jours), une mauvaise foi manifeste en séparant urgence interne et urgence externe des hôpitaux et la volonté de réduire la justification d'une garde de médecins uniquement à son volume d'activité, comme s'il fallait un nombre minimum d'incendie pour créer une garde de pompier !

Le ministère a lancé une enquête « contestable ! »... sur les gardes et les astreintes qui ouvre le chantier de la réorganisation de la permanence des soins à l'hôpital (PdS). Points de vue sur la forme et le fond de ce chantier...

Si nous sommes d'accord pour apporter notre expertise à la réforme de l'organisation des gardes et astreintes en France, il ne peut être question de cautionner le détricotage du système actuel sans aucune concertation avec les professionnels de Santé et sans aucune solution alternative. Nous savons que les finances publiques sont au plus bas. Cependant, la crise ne peut pas justifier la mise en place d'études, manifestement tronquées dans leur élaboration, dont la manipulation des résultats conduira à restreindre inégalement l'accès aux soins financés par les français.

Le maintien d'un réseau d'urgences médicale, chirurgicale et obstétricale, opérationnel 24h/24, facilement accessible par tous et de qualité homogène, doit rester la fondation sur laquelle s'appuie le reste des soins.

La note récente de la directrice générale de la DGOS adressée aux directeurs d'ARS en est une nouvelle fois la preuve flagrante (ambiguïtés persistantes entre continuité et permanence des soins, limites horaires sans fondement "métier", chirurgie considérée de façon trop globale, etc..) Nous engageons la communauté médicale des hôpitaux et notamment les chirurgiens, les réanimateurs, les radiologues à continuer de dénoncer et de refuser une enquête réductrice, à la méthodologie totalement inadaptée à notre activité réelle, et qui ne pourra que déboucher que sur un démantèlement volontaire ou non de la PDS hospitalière publique.

**Bernard Lenot,
Jean-Christophe Paquet,
François Aubart**

Le point de vue du Dr Didier Thévenin, réanimateur, président de la CME du CH de Lens

« Je relève d'abord que les praticiens du secteur privé lucratif dans leur majorité ne tiennent pas

à participer à la permanence des soins (PdS), sauf sur quelques spécialités ciblées. De façon générale, la coopération public/public ou public/privé a du mal à décoller et les projets de santé de territoire prévu par la loi HPST n'en sont qu'à leurs balbutiements : cependant, il est clair que l'organisation de la PdS est directement dépendante de la réorganisation de l'offre de soins. Cette organisation de l'offre doit être à minima discuté entre ARS et l'ensemble des acteurs du territoire. De cette organisation territoriale découlera une organisation de la PDS dans le respect de la sécurité des soins des patients et des équipes médicales et soignantes. C'est bien dans cet ordre que devrait s'effectuer la révision de la PdS, et c'est une des raisons de fond qui explique l'échec de l'enquête que vient de mener la Dhos sur la PdS. L'impact d'une refonte de la PdS sur la rémunération des praticiens est un sujet difficile. Si l'on aboutit à une réduction des plateaux techniques ou des lignes de gardes ouverts la nuit, cela crée en théorie des marges budgétaires supplémentaires qui devraient être affectées à une nécessaire revalorisation des gardes et/ou une prise en compte de la pénibilité liée au travail nocturne. Actuellement bien que le travail de nuit soit une obligation nécessaire dans le service public, il est loin d'être reconnu et compensé. Différentes pistes sont à explorer dans ce sens directement lié à la pénibilité du travail de nuit en terme de rémunération, de la gestion des fins de carrière, ou d'accès à la retraite. »

Le point de vue du Dr Bernard Lenot, chef du service chirurgie vasculaire et thoracique, CH de Saint-Brieuc Président du syndicat des chirurgiens hospitaliers (SCH)

Il faut différencier les questions d'organisation et celles du financement.



Dr Didier Thévenin

A / L'organisation

L'organisation de la permanence des soins (PdS) ne peut pas être la même en région parisienne, dans les grandes villes où il y a un CHU et autour des petites villes où il y a un CHG : il faut donc des modes d'organisation adaptés, tenant compte de ces différences entre les territoires de santé,

Je pense que la PdS doit d'abord se construire autour du service public hospitalier, ce qui n'exclut pas d'envisager des coopérations avec le privé, mais seulement dans un deuxième temps : la responsabilité de la PdS relève bien d'abord du service public.

3 - Enfin, l'organisation de la PdS est complexe : ce qui paraît pertinent pour une spécialité médicale peut ne pas l'être pour une autre ; donc, il faut penser cette organisation de manière souple, adaptée aux particularités des spécialités.

4 - Il faut désormais, désormais scinder l'ancien concept de garde en Continuité des Soins (CdS) et en Permanence Des Soins (PDS). La CdS est un service rendu à un individu : c'est le « Service Après-Vente » fourni à un patient bien identifié qui vient de subir une intervention chirurgicale ou par extension qui est hospitalisé dans un établissement de Santé.

La PDS est un service rendu à une population : c'est la « veille chirurgicale » d'une population à l'échelon d'un territoire. En chirurgie, jusqu'à maintenant, CdS et PdS étaient fusionnées : le chirurgien assurait ces deux activités au sein de la même disponibilité qui était réparti entre collègues dans une « liste de garde ». Les temps changent : l'hyperspécialisation, l'exigence de résultat parfait quelque soit l'heure, les facilités de déplacement des patients et de circulation de l'imagerie, la crise financière poussent aujourd'hui au regroupement des plateaux techniques. D'où la tendance lourde de regrouper les PdS sur un établissement du territoire. Dans cet établissement, CdS et PdS seront regroupés. Dans les autres établissements, seuls persistera la CDS pour les patients hospitalisés.

B/Le financement

Il est acté qu'à la date d'aujourd'hui, les PdS seront sous la responsabilité des ARS et seront financés par des fonds propres. Les CdS seront sous la responsabilité des établissements et financés par eux.

A l'échelle globale, une chose est claire pour nous : la PdS ne peut pas être rémunérée à l'activité. On ne paye pas les pompiers en fonction du nombre de feux qu'ils ont éteint ! Cependant, il faut une rémunération ajustée au poids de l'activité : Une PdS sans activité doit être supprimée et cette spécialité confiée à l'échelon sus-jacent (hôpital de référence d'un territoire ou hôpital de recours au niveau régional). Une PDS très active doit par contre être assurée par une garde sur place, rémunérée actuellement environ 500 euros (deux demi-journées de travail et une prime d'assujétissement de 250 euros). Une PdS indispensable mais moins prenante doit être organisée en astreinte, payée forfaitairement 250 euros. La rémunération des CdS, au niveau des petits établissements, qui n'auront plus à assurer de PdS en attendant l'extinction progressive de leur plateau technique, doit être incluse dans le salaire des praticiens revalorisé de 1 500 euros net mensuels. ■

Pourquoi nous avons créé ... l'union des praticiens à temps partiels

par les Drs Mickael Pérez (hôpital Avicenne/AP-HP),
Frédéric Roche (CHG de Toulon),
Agnès Gautheret-Dejean (GH Salpêtrière/AP-HP)

Depuis une dizaine d'années, le statut de PH à temps partiel a été plusieurs fois réformé. Chaque fois de manière significative, due à l'action syndicale sans relâche, mais le tout est encore insuffisant. Voyons ce qu'il en est.

En 1993 : Obtention du tour unique en fusionnant les anciens tours de nomination et de mutation, aux temps partiels qui le désirent. Cela a permis aux temps partiels, de véritablement pouvoir muter. Obtention pour les anciens vacataires départementaux du droit à concourir et à intégrer la carrière de PH (mais en oubliant la reprise d'ancienneté!).

Obtention du maintien de pouvoir candidater sur le plan national pour la mutation et non pas sur la seule région.

En 1999 : Le 13^e échelon est obtenu. Fusion des deux concours temps plein et temps partiel avec liste d'aptitude commune. (Espérons que ce soit le premier pas vers le statut unique). Reconnaissance du droit syndical

En 2001 : Déclinaison (injuste) chez les temps partiels de l'ARTT

En 2002 : Victoire obtenue par toute la profession mobilisée, au premier rang de laquelle, inlassablement sur le terrain : le quinquennat, symbole de toutes les humiliations et de toutes les injustices, est abrogé.

En 2010 : Obtention dans le cadre de la réforme du statut temps plein/temps partiel de plusieurs améliorations significatives du statut temps partiel dans le cadre du rapprochement temps plein/temps partiel.

Tout ceci est bel et bon et nous y avons contribué. Restent quelques pas supplémentaires à obtenir, espérons-le, le plus vite possible.

1. Le contentieux salarial n'est toujours apuré et s'aggrave même.

2. Le contentieux Maladie reste entier.

3. Le contentieux Retraite perdue.

4. Le système indemnitaire doit aussi changer : les temps partiels sont exclus de la prime d'exercice public exclusif même s'ils ne font que du temps public exclusif.

5. Enfin, même dans les détails statutaires méconnus, les temps partiels sont mal traités. Congés FMC : 9 ans au prorata temporis ; or ils n'en ont que 6. Même l'ARTT leur est appliqué avec des raisonnements et des interprétations injustes.

Tout ceci est inéquitable et illégitime. Nous nous battons encore pour éliminer ces anomalies. La lutte paye. Nous avons bien obtenu des avancées et l'élimination du quinquennat.

Dans ces conditions, nous avons créé l'Union des praticiens temps partiel qui sera membre des Convergences « HP » regroupant plusieurs intersyndicats, nous permettant ainsi d'être plus efficace. Un bureau a été élu comprenant le président Dr PEREZ, chirurgien (hôpital Avicenne/AP-HP), le secrétaire général Frédéric ROCHE (CHG de Toulon), la trésorière Agnès GAUTHERET-DEJEAN (biologiste virologue, groupe hospitalier Salpêtrière/AP-HP).

Pour améliorer le statut temps partiel en le rendant plus attractif et équitable nous demandons le règlement des différents contentieux afin d'aller vers un statut unique temps plein-temps partiel :

Le contentieux retraite

La retraite complémentaire : L'assiette des cotisations de l'IRCANTEC, actuellement calculée sur les 2/3 du salaire, doit être calculée sur la totalité des émoluments des PH temps partiel. Cette mesure sera cependant insuffisante pour assurer une retraite décente, qui restera très insuffisante en raison de la cotisation pratiquement exclusive en tranche A. Une révision de notre retraite complémentaire est indispensable, afin d'obtenir un taux de remplacement identique à celui des PH temps plein.

Le contentieux sur les différences statutaires

L'harmonisation du statut des PH temps partiel avec celui des temps plein nécessite l'attribution au prorata temporis :

- De la prime d'activité sectorielle et de liaison dont les conditions actuelles d'attribution excluent la majorité des PH temps partiel.
- De la prime d'exercice public exclusif pour tous les PH temps partiel puisqu'ils consacrent tout leur temps hospitalier à l'exercice public, même s'ils ont une activité libérale en parallèle celle-ci permettant de développer une interrelation entre l'hôpital et la ville.
- De 9 jours de congés de formation annuels, au lieu des 6 jours actuels pour un temps de travail de 6 demi-journées.
- Application de ARTT injuste
- Possibilité de pouvoir définir son temps de travail entre 6 demi-journées et 5 demi-journées et ceci pour les toutes les disciplines.

Nous appelons l'ensemble des temps partiels à nous rejoindre. ■

LA DOULEUR PEUT ANÉANTIR

Une nouvelle voie de soulagement

Traitement des douleurs chroniques intenses,
chez les adultes nécessitant une analgésie
intrarachidienne et réfractaires aux
autres traitements antalgiques,
y compris la morphine par
voie intrathécale.⁽¹⁾

PH-024-02/11



(1) Haute Autorité de Santé,
Commission de la transparence. Avis du 14 mai 2008 PRIALT.



ZICONOTIDE
Solution pour perfusion intrathécale
PRIALT[®]
Soulager la douleur

DENOMINATION : PRIALT 100 µg/ml, solution pour perfusion. **COMPOSITION :** Flacon de 1 ml : 100 µg de ziconotide (sous forme d'acétate) • Flacon de 5 ml : 500 µg de ziconotide (sous forme d'acétate).
DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques : Le ziconotide est indiqué pour le traitement des douleurs intenses, chroniques chez les adultes nécessitant une analgésie intrarachidienne. Posologie et mode d'administration : Cf. RCP disponible sur demande. Usage intrarachidien uniquement. • Le traitement par ziconotide ne doit être réalisé que par des médecins ayant l'expérience de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne. • Adultes : initier à la dose de 2,4 µg/jour et adapter en fonction de la réponse analgésique et de la survenue d'événements indésirables. Augmenter la dose par paliers ≤ 2,4 µg/jour, jusqu'à une dose maximale de 21,6 µg/jour. Intervalle minimal entre l'augmentation des doses : 24 heures. Intervalle recommandé ≥ 48 heures. La posologie peut être diminuée sans recommandation de palier (avec possibilité d'arrêter la perfusion) afin de contrôler les effets indésirables. Environ 75 % des patients répondant de façon satisfaisante au traitement nécessitent une posologie ≤ 9,6 µg/jour. Administration en perfusion continue par l'intermédiaire d'un cathéter intrarachidien, avec une pompe à perfusion mécanique externe ou implantée à demeure, et pouvant délivrer un volume de perfusion précis. En raison du risque de méningite secondaire, les systèmes implantés sont préconisés pour l'administration pendant des périodes prolongées. Un système de cathéter externe ne sera utilisé que lorsqu'un système interne ne peut pas être implanté. Lorsque les doses nécessaires sont faibles, diluer le ziconotide avant son utilisation dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml (0,9 %), sans agent de conservation. • Enfants (< 18 ans) : Ne pas utiliser • Insuffisances hépatique et rénale : Aucune étude n'a été effectuée. La prudence s'impose chez ce type de patients. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Le ziconotide est contre-indiqué en association à une chimiothérapie intrarachidienne. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Cf. RCP disponible sur demande. Aucun essai contrôlé d'une durée supérieure à 3 semaines n'a été réalisé ; la prudence s'impose donc lors d'un traitement au long cours. Risque d'infection grave qui peut menacer le pronostic vital (méningite). Le positionnement du cathéter à un niveau plus bas pourrait diminuer les réactions neurologiques indésirables. Evaluer soigneusement ce positionnement pour permettre un accès adéquat aux segments nociceptifs rachidiens tout en diminuant les concentrations de médicament au niveau cérébral. Prudence lors de l'administration chez des patients sous chimiothérapie systémique. Fréquentes élévations de la CPK, généralement asymptomatiques. Elévation progressive de la créatine phosphokinase peu fréquente. Surveillance des taux de créatine phosphokinase recommandée. Arrêt du ziconotide en cas d'élévation progressive ou cliniquement significative accompagnée de manifestations cliniques de myopathie ou de rhabdomyolyse. Aucune réaction d'hypersensibilité pendant les études cliniques ; immunogénicité faible du ziconotide administré par voie intrarachidienne mais impossibilité d'exclure la survenue éventuelle de réactions allergiques sévères. Réactions indésirables cognitives et neuropsychiatriques fréquentes, en particulier confusion. Les troubles cognitifs apparaissent après plusieurs semaines de traitement. Des épisodes de troubles psychiatriques aigus ont été rapportés. La posologie doit être réduite ou le traitement doit être arrêté en cas d'apparition de signes ou symptômes de troubles cognitifs ou de réactions indésirables neuropsychiatriques mais d'autres facteurs contributifs doivent également être envisagés. Les effets cognitifs sont généralement réversibles en 1 à 4 semaines après l'arrêt du traitement mais peuvent persister. Des patients ont présenté des troubles de la conscience. Le patient reste généralement conscient sans dépression respiratoire. L'événement peut disparaître spontanément mais le ziconotide doit être arrêté tant que le problème n'est pas résolu. Réintroduction déconseillée chez ces patients. L'arrêt de traitements concomitants provoquant une dépression du SNC doit également être envisagé puisque ces produits peuvent participer à la diminution du niveau d'éveil. Patients présentant des douleurs chroniques intenses : fréquence des suicides et des tentatives de suicide plus élevée que dans la population générale. Le ziconotide peut provoquer ou aggraver une dépression, avec un risque de suicide chez certains patients. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction :** Cf. RCP disponible sur demande. Aucune étude clinique spécifique. Association à une chimiothérapie intrarachidienne contre-indiquée. Prudence chez les patients sous chimiothérapie systémique. Pas d'effet apparent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des protéases du VIH sur les concentrations plasmatiques de ziconotide. Pas d'interaction avec les récepteurs opiacés. Sevrage progressif si arrêt des opiacés. Pour arrêt de l'administration intrarachidienne d'opiacés, diminution progressive de la dose perfusée (sur quelques semaines) et remplacement par des doses pharmacologiquement équivalentes d'opiacés par voie orale. Attention particulière pour les patients recevant des doses stables de morphine par voie intrarachidienne. Des cas de vomissement et d'anorexie, ainsi que d'œdème périphérique ont été observés avec la morphine par voie intrarachidienne. L'ajout de morphine par voie intrarachidienne à des patients recevant des doses stables de ziconotide par voie intrarachidienne est mieux toléré. Augmentation de l'incidence de la somnolence lors de l'administration concomitante avec un traitement systémique par baclofène, clonidine, bupivacaine ou propofol. Aucune donnée disponible concernant l'utilisation concomitante d'agonistes opioïdes partiels. **Grossesse et allaitement :** Cf. RCP disponible sur demande. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Cf. RCP disponible sur demande. **Effets indésirables :** La sécurité d'emploi du ziconotide administré en perfusion intrarachidienne continue a été évaluée chez plus de 1400 patients participant à des études cliniques évaluant la douleur aiguë et chronique. La durée du traitement est allée d'une heure de perfusion en bolus à une utilisation continue de plus de 6 ans. Le temps d'exposition médian a été de 43 jours et la posologie était comprise entre 0,03 et 9,12 µg/jour, avec une dose médiane finale de 7,2 µg/jour. Dans les études cliniques, 88 % des patients ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques à long terme ont été les suivants : sensations vertigineuses (42 %), nausées (30 %), nystagmus (23 %), état confusionnel (25 %), troubles de la démarche (16 %), troubles mnésiques (13 %), flou visuel (14 %), céphalées (12 %), asthénie (13 %), vomissements (11 %) et somnolence (10 %). La plupart de ces effets étaient d'intensité légère à modérée et ont disparu avec le temps. Tous les effets indésirables décrits dans les études cliniques au cours desquelles le ziconotide a été administré par voie intrarachidienne (administration à court et long termes) sont présentés ci-dessous par ordre de fréquence. Très fréquents (> 1/10), fréquents (> 1/100, < 1/10), peu fréquents (> 1/1.000, < 1/100) • Infections et infestations : Peu fréquents : septicémie, méningite • Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquents : perte d'appétit, anorexie • Affections psychiatriques : Très fréquents : état confusionnel. Fréquents : anxiété, hallucinations auditives, insomnie, agitation, désorientation, hallucination, hallucinations visuelles, dépression, paranoïa, irritabilité, dépression aggravée, nervosité, labilité émotionnelle, modifications de l'état mental, aggravation de l'anxiété, aggravation de la confusion. Peu fréquents : délire, troubles psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, blocage de la pensée, rêves anormaux. • Affections du système nerveux : Très fréquents : sensations vertigineuses, nystagmus, troubles mnésiques, céphalées, somnolence. Fréquents : dysarthrie, amnésie, dysgueusie, tremblements, troubles de l'équilibre, ataxie, aphasie, sensations de brûlures, sédation, paresthésie, hypoesthésie, troubles de l'attention, troubles de l'élocution, aréflexie, anomalies de la coordination, troubles posturaux, troubles cognitifs, hyperesthésie, hyporéflexie, agueusie, troubles de la conscience, dysesthésie, parosmie, trouble mental. Peu fréquents : incohérence, perte de conscience, coma, stupeur, convulsions, accident vasculaire cérébral, encéphalopathie • Affections oculaires : Très fréquents : flou visuel. Fréquents : diplopie, troubles de la vision, photophobie • Affections de l'oreille et du labyrinthe : Fréquents : vertige, acouphènes • Affections cardiaques : Peu fréquents : fibrillation auriculaire • Affections vasculaires : Fréquents : hypotension orthostatique, hypotension • Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquents : dyspnée. Peu fréquents : détresse respiratoire • Affections gastro-intestinales : Très fréquents : nausées, vomissements. Fréquents : diarrhée, sécheresse buccale, constipation, aggravation des nausées, douleurs abdominales hautes. Peu fréquents : dyspepsie. • Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Fréquents : prurit, hypersudation. Peu fréquents : éruption • Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fréquents : douleurs dans les membres, myalgie, spasmes musculaires, crampes musculaires, faiblesse musculaire, arthralgie, œdèmes périphériques. Peu fréquents : rhabdomyolyse, myosite, dorsalgies, clonies, cervicalgies • Affections du rein et des voies urinaires : Fréquents : rétention urinaire, retard mictionnel, dysurie, incontinence urinaire. Peu fréquents : insuffisance rénale aiguë • Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquents : anomalies de la démarche, asthénie. Fréquents : fatigue, pyrexie, léthargie, œdèmes périphériques, frissons, chutes, douleurs thoraciques, sensation de froid, sensation d'émerveillement, exacerbation de la douleur. Peu fréquents : difficulté à marcher • Investigations : Fréquents : augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, diminution du poids. Peu fréquents : électrocardiogramme anormal, aspartate aminotransférase, créatine phosphokinase MM, augmentation de la température corporelle. Des commentaires spécifiques et des recommandations de prudence concernant la méningite, l'élévation des taux de créatine phosphokinase et les effets indésirables sur le SNC figurent à la rubrique **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**. **Surdosage :** Cf. RCP disponible sur demande. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques :** Cf. RCP disponible sur demande • **Classe pharmacothérapeutique :** Analgésiques. Antagoniste des canaux calciques de type N (ACCN). **Propriétés pharmacocinétiques :** Cf. RCP disponible sur demande. **Données de sécurité précliniques :** Cf. RCP disponible sur demande. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Excipients :** Cf. RCP disponible sur demande. **Durée de conservation :** 3 ans. Stabilité physico-chimique du produit après première ouverture : 60 jours à 37 °C. Le produit dilué doit être transféré immédiatement dans la pompe de perfusion. **Précautions particulières de conservation :** A conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **Nature et contenu de l'emballage extérieur – Présentations et n° d'identification administrative :** Prialt 100 microgrammes/ml, solution pour perfusion • Flacon (verre) 1 ml – Boîte de 1 flacon : EU/1/04/302/001 – AMM n° 569 727-6, 337, 00 • Flacon (verre) 5 ml – Boîte de 1 flacon : EU/1/04/302/003 – AMM n° 569 729-9, 1685 • Flacons en verre de type I à usage unique, avec bouchon en caoutchouc butylique recouvert de polymère fluoré. Chaque flacon contient 1 ou 5 ml de solution pour perfusion. Un flacon par emballage extérieur. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT :** 21 février 2005/12 janvier 2010. **CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Agr. Coll. Spécialités prises en charge en sus de la T2A. **TITULAIRE DE L'AMM :** Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts, AL10 9SN, Royaume-Uni. **Représentant local en France/Information médicale :** EISAI S.A.S. – Tour manhattan – 5/6 Place de l'Iris – 92 095 PARIS LA DEFENSE 2 : 01.47.67.00.05. **INFORMATION REVISEE LE :** le 12 janvier 2010

Gestion des risques ou risques de gestion ?

par le Dr Jean-Luc Castaing, CH Périgueux

Si l'année 2009 a fait entrer les établissements de santé dans un monde nouveau issu de la loi du 23 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires¹ 2010 aura été l'année d'un difficile apprentissage au fil de la parution des textes d'application. 2011 devrait être, en toute logique, l'année de la mise en œuvre.

Cette chronologie classique à toute réforme n'apparaît cependant pas si simple à traduire dans l'organisation des établissements de santé. Si la loi a donné légitimement une place importante à la sécurité sanitaire on peut craindre, au regard des dispositions maintenant publiées, que les actes

les risques ceux liés aux soins des autres ?

Le décret relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins² apporte quelques réponses mais aussi son lot d'interrogations. Ce texte confie au directeur la charge d'arrêter l'organisation de la lutte contre les événements indésirables associés aux soins après concertation du président de la commission médicale d'établissement et les mesures à mettre en œuvre dans le cadre d'un programme d'actions. De la même manière il doit désigner un coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins. Les autres risques (sécurité des biens et des personnes, incendie, vol, ...) ne sont donc pas visés par cette procédure. Quant à ce coordonnateur quelle indépendance va-t-il avoir vis-à-vis du directeur ? Chargé de veiller à la mise en œuvre de

l'organisation de la lutte contre les événements indésirables associés aux soins il va devoir garantir l'exécution de mesures qu'il n'a pas adoptées et pour lesquelles rien n'interdit de penser qu'il pourrait ne pas les partager.

La commission médicale d'établissement³ n'est pas en reste dans le domaine de la gestion de la qualité et de la sécurité des soins. Elle se voit notamment confier la mission de contribuer à l'élaboration de la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins. Pour ce faire il lui faut proposer un programme d'actions assorti d'indicateurs et un programme d'actions et de moyens. Il faut se demander quelle sera la place de cette politique qui serait refusée par le directeur.

La commission médicale d'établissement élabore aussi un programme d'actions en

matière de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux stériles⁴ qui doit contribuer au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dont les principes sont définis par un arrêté chargé de la santé. Voilà donc maintenant la même commission non plus force de propositions mais maître d'œuvre. Pour autant le décret n'a par exemple pas vocation, ni compétence, à se substituer à la loi qui confie aux pharmacies à usage intérieur l'obligation de participer à la lutte contre l'iatrogénèse.

D'une manière tout aussi audacieuse un responsable du système permettant d'assurer la qualité de la stérilisation doit être désigné⁵ bien qu'il ne participe pas aux règles applicables en la matière.

La famille « Qualité » vient de s'enrichir d'un nouveau membre, le responsable du système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse⁶. S'il n'est pas le gestionnaire des risques associés aux soins il doit avoir l'autorité nécessaire à l'exercice de ses missions dont celle de s'assurer



ne soient pas à la hauteur des intentions.

La loi elle-même apporte sa contribution à la complexité. Ainsi le conseil de surveillance doit émettre un avis sur « la politique d'amélioration continue de la qualité, de la sécurité des soins et de la gestion des risques ainsi que les conditions d'accueil et de prise en charge des usagers » alors que le directeur décide « conjointement avec le président de la commission médicale d'établissement, de la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, ainsi que des conditions d'accueil et de prise en charge des usagers ». Dès l'échelon législatif la gestion des risques pose question, soumise à l'avis du conseil de surveillance mais arrêtée par qui et comment puisqu'il faut distinguer dans

LA PHARMACIE À USAGE TERRITORIAL

par le Dr Philippe Meunier, CHU de Tours

La prestation pharmaceutique ne peut avoir de sens que si elle s'adosse au SROSS. Ainsi, la logique pharmaceutique doit découler de la logique médicale. Ceci implique que la pharmacie à usage territorial déroule son activité dans le cadre de la permanence des soins qui est le premier chantier de structuration de ce niveau territorial. A ce titre, la pharmacie à usage territorial assure la permanence pharmaceutique, ce qui signifie que le premier niveau de mutualisation, sirène agitée par les fervents de la centralisation à outrance et déconnectée de la réalité de terrain des activités, est sans doute lié à cette permanence. Cette approche signifie qu'il faut développer des axes de complémentarité et des mises en commun entre structures pharmaceutiques, sans oublier de garder des prestations incontournables de proximité sur l'ensemble d'un territoire (dispensation nominative par exemple). Le pharmacien doit rester proche du service de soins et du patient. La pharmacie à usage territorial ne signifie donc pas la disparition des pharmacies à usage intérieure locales mais sans doute un recentrage sur ses missions premières. La limite actuelle de l'application pratique de ces principes est due au fait que la réflexion médicale n'est pas encore aboutie.

qu'un système de management de la qualité est défini, mis en œuvre et évalué.

Mais qui peut avoir l'autorité nécessaire pour s'assurer que le système est défini, mis en œuvre (ce qui englobe les prescripteurs, les pharmaciens et le personnel soignant) et évalué? Il n'y a, au moins à l'hôpital, qu'une seule personne qui réponde à ce critère. Certes il se cache derrière des pseudonymes variés, Président du directoire, Représentant légal de l'établissement... parfois même Directeur. Nous l'avons tous reconnu ! Mais encore faudra-t-il que cette mission s'exerce dans le respect des règles déontologiques et professionnelles qui s'imposent aux professions de santé comme l'ont rappelé les juges du Palais Royal¹⁷. La qualité et la sécurité des soins sont devenues des enjeux majeurs dans les établissements de santé. Pour autant les réformes en cours ou publiées n'ont pas eu l'audace, le courage, de confier à un expert la capacité de garantir et de faire respecter les pratiques nécessaires à la qualité et la sécurité des soins. En mélangeant à la fois compétences et avis d'expert, dans un système peu lisible, la réforme s'est privée de son intention initiale. Multipliant les procédures de décisions la réforme a fait passer la gestion des risques à un risque de gestion où l'expert n'est pas clairement défini, ou reconnu, avec en fin de cycle un patient dont l'exigence légitime se fonde sur la qualité et la sécurité et non sur un conflit de pouvoir. ■

NOTES : 1. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, 2 - Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010, 3 - Décret n° 2010-439 du 30 avril 2010, 4 - Décret n° 2010-1029 du 30 août 2010, 5 - Décret n° 2010-1030 du 30 août 2010, 6 - Arrêté du 6 avril 2011, 7 - CE, 2 octobre 2009, n° 309247

PHARMACIE HOSPITALIERE

Docteur House et Mister Web

par le Pr Philippe Arnaud, président du SNPHPU,
hôpital Bichat-Claude Bernard / APHP



Qui pourrait imaginer que l'e-pharmacie remplacerait le pharmacien physique? Les risques d'Internet n'existeraient-ils pas plutôt dans la méconnaissance, le mésusage ou le détournement de l'outil informatique que dans son bon usage en tant que tel? La diffusion croissante d'Internet et des nouvelles technologies de l'information et de la communication s'accompagne d'une évolution de la place et du rôle de chacun dans le système de soins.

Le dossier médical personnel (DMP) dossier informatisé, conservé auprès d'un hébergeur de données de santé, agréé à cet effet, a ouvert la voie au moins sur le plan du principe. En 2011, cet outil devant favoriser la coordination, la qualité et la continuité des soins, gages d'un bon niveau de santé pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie est encore bien balbutiant malgré les sommes importantes investies.

Le décret n° 2010-1229 du 19 octobre 2010 relatif à la télémedecine risque de bouleverser la relation médecin-malade mais avec quel risque? « Relèvent de la télémedecine les actes médicaux, réalisés à distance, au moyen d'un dispositif utilisant les technologies de l'information et de la communication ».

Pourquoi Internet nuirait-il à la pharmacie? En tant que défenseurs du pharmacien et gardien de la sécurité sanitaire des patients nous pouvons nous interroger sur l'utilisation adéquate des nouvelles technologies de l'information et notamment sur les risques et les dérives.

Cinq actes constituent la télémedecine: la téléconsultation, la téléexpertise, la télésurveillance médicale, la téléassistance médicale, la réponse médicale donnée dans le cadre de la régulation médicale. Quels sont ces actes ou ces pratiques qui pourraient aussi concerner la pharmacie? Quelle place pour le pharmacien entre les nombreux sites « médicaux » et les forums des associations de patients?

Le principe selon lequel un examen clinique du patient s'impose préalablement à toute prescription est posé par l'article R 5132-3 du Code de la Santé Publique: « *La prescription de médicaments ou produits mentionnés à la présente section est rédigée, après examen du malade, sur une ordonnance (...)* »

L'examen physique du patient suppose sa présence effective auprès du médecin, et ce quelles que soient les circonstances.

Il existe, une exception énoncée par l'article 34 de la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie: « *Une ordonnance comportant des prescriptions de soins ou de médicaments peut être formulée par courriel dès lors que son auteur peut être dûment identifié, qu'elle a été établie, transmise et conservée dans des conditions propres à garantir son intégrité et sa confidentialité, et à condition qu'un examen clinique du patient*

ait été réalisé préalablement, sauf à titre exceptionnel en cas d'urgence ».

Une prescription par courriel est autorisée avec l'exigence d'un examen clinique préalable, sauf cas exceptionnel de l'urgence qui autorise le



praticien à délivrer une ordonnance sans avoir vu le patient. S'il est possible d'admettre le caractère légal d'une prescription à distance, sans examen préalable du patient, dès lors qu'elle est justifiée par l'urgence, il n'est pas certain que cela autorise pour autant le praticien à faxer son ordonnance. « L'activité téléphonique auprès du patient: est-il possible d'admettre la prescription téléphonique et à quelles conditions? » la pratique des ordonnances faxées, si elle est contraire à l'article R 5132-3 du CSP, fait partie du paysage législatif du fait de l'article 34 de la loi du 13 août 2004. Il n'est pas certain que cet article autorise la pratique du fax. En effet, en matière de prescription par téléphone, par fax ou par courriel, le médecin engage sa responsabilité

dans les mêmes conditions que s'il avait le patient en face de lui. Il sera prudent de doubler le fax d'un appel téléphonique de confirmation au pharmacien, et, de s'engager à transmettre rapidement l'ordonnance originale. Les pharmaciens doivent donc être très prudents sur ce type de pratiques.

L'Inpes finance 17 dispositifs d'aide à distance associant des lignes téléphoniques et des sites internet qui offrent au public des réponses personnalisées à leurs questions de santé. Ces dispositifs portent sur des champs variés en matière de prévention : addictions (tabac, alcool, cannabis, drogues, dépendance aux jeux), mal-être et suicide, santé des jeunes, VIH/sida et hépatites, maladies rares, asthme et allergies.



Internet dans la PUI et dans le parcours de soin patient

La PUI virtuelle correspond à une pharmacie « de brique et de mortier ». Le pharmacien gérant doit être clairement identifié et respecter les mêmes règles sur Internet que dans sa PUI. Le numérique en santé ne doit pas déshumaniser la relation entre le pharmacien, les autres professionnels de santé et le patient.

Recherche d'information :

Il s'agit de se documenter, de mieux comprendre une pathologie, une maladie, un médicament, un traitement,.... Le site Thériaque® a ouvert la voie dans le domaine du médicament.

Échanges d'expériences, télé expertise ou blogs :

L'échange d'expériences

entre professionnels de santé sur des questions pharmaceutiques est parfaite à condition d'être maîtrisée. Que d'informations erronées voir dangereuses circulent même entre professionnels de santé sur certains sites ! Il est urgent de trouver un système de régulation même si cela paraît très difficile. A la profession de se mobiliser.

Participation à la construction du savoir :

Un usage particulier de l'Internet santé est celui de la participation à la construction du savoir. Les pharmaciens devraient y participer dans un cadre très sécurisé pour compléter et partager des informations scientifiques, techniques et pratiques.

Pharmacie et commandes de médicaments :

La dématérialisation des marchés publics est la possibilité de conclure des marchés par voie électronique, soit par l'utilisation de la messagerie électronique, soit par l'emploi d'une plateforme en ligne sur internet. Aucune opposition de principe à condition qu'il y ait plusieurs opérateurs pour éviter qu'un seul site ne concentre l'ensemble des informations des hôpitaux.

La passation des commandes de produits de santé via une plateforme internet à des structures pharmaceutiques connues et parfaitement identifiées ne pose pas de difficultés avec la même restriction que précédemment.

Pharmacie clinique et dispensation des produits de santé

La prescription informatisée et son accès facile et en temps réel aux pharmaciens sont un apport en terme de sécurité sanitaire indéniable. Cela facilite l'acte de dispensation. Toutefois, il ne doit pas occulter quelques difficultés.

L'informatisation peut générer des erreurs inhérentes aux systèmes informatiques et aux trop nombreuses interfaces.

Le pharmacien doit avoir accès au dossier patient complet permettant l'analyse pharmaceutique. Ceci est rarement le cas car les dossiers patients intégrant l'ensemble des données à jour sont encore trop rares. La nécessaire proximité du patient de l'équipe médicale et soignante et le dialogue entre tous les acteurs de santé est indispensable. Une validation à distance sans l'ensemble des informations nécessaires et sans relation avec l'équipe médicale et soignante n'est donc pas sécuritaire. Enfin l'acte de dispensation doit être réalisé par le pharmacien ou sous son contrôle effectif.

Le dossier pharmaceutique est un début d'information sur les prescriptions de ville des patients mais il n'est malheureusement pas exhaustif et limité dans le temps. Le pharmacien peut ainsi vérifier qu'il n'y a pas de contre-indications avec les nouveaux traitements prescrits à l'hôpital.

Les préparations :

L'enregistrement vidéo est utilisé par certains collègues pour le contrôle qualité des préparations et notamment celui des anticancéreux.

L'intégration de la vidéo dans la charge de travail peut s'avérer difficile, car l'opérateur doit visualiser l'intégralité de l'enregistrement pour libérer la préparation. La visualisation est rarement complète et devient donc une fausse sécurité. La plus grande prudence doit être de mise vis-à-vis de ces systèmes qui ne doivent pas démobiliser les personnels en leur donnant confiance dans un seul contrôle externe aléatoire.

Relation de meilleure proximité avec les patients ambulatoires :

Le partage et l'échange de données à caractère médical entre professionnels de santé, hospitaliers et libéraux, sont des facteurs essentiels d'amélioration de la qualité des

soins et de la continuité de la prise en charge du patient sur le terrain.

Dossier médical personnel, dossier communiquant en cancérologie, dossier pharmaceutique :

Le dossier communicant de cancérologie a été mis en oeuvre et développé par certains réseaux régionaux de cancérologie. Le Plan cancer 2009-2013 prévoit de déployer cet outil en lien avec la relance du dossier médical personnel. Le dossier pharmaceutique a été évoqué précédemment.

Télé pharmacie et régionalisation :

Le parcours de soin du patient impose une continuité des soins notamment dans le domaine des produits de santé. Une plateforme régionale devrait permettre une première approche.

Education Thérapeutique :

L'éducation thérapeutique peut être débutée à l'hôpital avec l'établissement d'un diagnostic éducatif fixant des objectifs négociés entre les patients et les soignants et se poursuivre en lien avec les confrères officinaux.

Un dispositif de suivi éducatif pourrait être installé chez certains patients. Il repose sur un recueil et un envoi à distance de données : paramètres de suivi relatifs à l'état de santé, conseils et informations adaptés en matière de règles hygiéno-diététiques et de respect du traitement. Cela permettrait un suivi plus régulier et de réduire certains déplacements des patients. Certains patients (VIH, hépatites,...) pourraient peut être mieux communiquer par internet que dans une relation face face. Ceci est à évaluer en pratique et en lien avec les patients et les associations. La relation face face reste une obligation à une fréquence à déterminer.

Utilisation des téléphones mobiles :

Le pharmacien pourrait offrir aux patients plusieurs

l'intégration de la pharmacie au CHU **(où comment dévier la volonté du législateur ...)**

par le Pr Gilles Aulagner, hospices civils de Lyon

« services pharmaceutiques ».

Le patient pourrait envoyer une image de son ordonnance pour que le pharmacien prépare les médicaments en temps masqué avant l'arrivée à la PUI. L'ordonnance originale est obligatoire pour finaliser l'acte de dispensation plus centré sur le patient.

Le patient pourrait recevoir une alerte pour le rappel de la prise de certains médicaments (suivi de traitement).

Le patient pourrait signaler les effets indésirables éventuels rencontrés (pharmacovigilance).

Maladies chroniques :

La télé pharmacie pourrait contribuer à une certaine autonomie du patient et l'aider, s'il le souhaite, à s'impliquer dans les décisions concernant sa santé. Ceci doit être envisagé en collaboration avec les associations d'usagers de la santé. Les situations doivent être identifiées collectivement.

Evaluation des établissements de santé :

Les données sur le médicament (iatrogénèse, épidémiologie, pharmacovigilance, médico économie...) permettant d'évaluer un établissement de santé et donnant de la lisibilité pour les patients devraient être disponibles.

En conclusion

Les nouvelles technologies de l'information sont un apport pour les pharmaciens et la pharmacie. Les pharmaciens doivent se les approprier en prenant en compte que la proximité est une nécessité absolue que ce soit dans la PUI pour les actes pharmaceutiques aussi bien qu'auprès de l'équipe médicale et soignante que des patients ambulatoires.

La pharmacie ne doit pas devenir que virtuelle, attention donc aux dérives dans ce sens. ■



Plus de trois ans après, devant l'absence de textes d'application, le conseil d'état, en juillet 2005, condamnait l'état français à notre demande pour retard dans la publication des textes d'application de cette loi, avec une astreinte financière non négligeable.

Ces textes d'application commencèrent à être publiés à partir de mai 2006 fixant un certain nombre de limites à la période transitoire qui, de ce fait, doit s'achever le 26 mai 2011.

Que s'est-il passé pendant cette période ?

Il est aujourd'hui difficile de tirer un bilan devant le manque de transparence de l'Administration qui n'a transmis aucun chiffre précis.

Compte tenu des données dont nous pouvons disposer, environ 250 demandes au titre des articles 35 et 49 des décrets d'application (titulaires des deux côtés) ont dû être reçues par le Ministère. Combien seront finalement intégrés ? Il est difficile de le dire dans la mesure où

Le 17 janvier 2002 a été promulguée une loi sur la santé qui n'était votée que par la majorité de l'Assemblée Nationale de l'époque avec cependant trois articles qui, eux, furent votés à l'unanimité et qui eux décidaient d'intégrer la pharmacie au CHU.

nombre des demandeurs sont maintenant à la retraite compte tenu des délais particulièrement long de traitement de dossiers qui n'aurait dû poser aucun problème. A ce jour, un nombre non négligeable d'entre nous n'ont toujours pas de décret ou d'arrêté d'intégration!!!

En ce qui concerne les intégrations au titre des articles 36 et 50, c'est-à-dire pour des collègues titulaires à l'hôpital ou à l'université, et non titulaires dans l'autre valence, plus de 400 demandes ont été reçues par le Ministère. Parmi celles-ci, certaines ne correspondaient pas, à l'évidence, aux critères d'intégration. D'autres ont été éliminées par l'Administration sans que la commission nationale d'intégration en ait connaissance sur des argumentaires qui auraient mérités d'être analysés par cette dernière.

Enfin, la commission nationale d'intégration a travaillé sous la présidence d'Administratifs qui ont orienté les travaux de cette dernière, d'une part vers un secret digne des tribunaux du Moyen Age et d'autre part sur des critères qui n'étaient pas ceux fixés par le législateur.

En effet, l'objectif de la commission nationale d'intégration était de vérifier que les candidatures reçues correspondent pour la valence où le candidat n'était pas titulaire à des critères comparables à ceux du

recrutement d'enseignant-chercheur pour les hospitaliers titulaires, d'un praticien pour les universitaires titulaires.

Or, autant qu'on puisse le savoir, certains dossiers furent analysés en revenant sur la



chose jugée (!), d'autres sans vérification réelle des assertions, au point que nombre de nos collègues sont toujours dans l'incertitude sur leur éventuelle intégration.

Ces dysfonctionnements graves ainsi que d'autres de nature moins importante, ont amené nos collègues siégeant dans cette commission, à en quitter les travaux lors de sa dernière réunion. Cette saine réaction, même si elle est un peu tardive, mais ne leur vaudra pas la critique du « procès d'intention », montre bien l'ampleur du problème.

Nous espérons que l'Administration saura se reprendre avant la date butoir de la fin Mai et rattraper ses dysfonctionnements et ses grandes lenteurs afin de respecter la volonté du Parlement et éviter les recours de collègues maltraités. ■

Peut-on définir les fondamentaux de la chirurgie ?

par le Dr Bernard Lenot, président du SCH (bernard.lenot@orange.fr)

Lorsque j'ai pris la présidence du SCH en Juin dernier, il m'est apparu rapidement que les mots « chirurgie » ou « chirurgien », en 2011, masquaient une hétérogénéité de pratique chirurgicale : quoi de commun entre une urologue qui ponctionne sous écho, un vasculaire qui navigue dans l'arbre artériel sous ampli, un digestif qui parcourt l'abdomen en coelioscopie, un neurochirurgien en salle de stéréotaxie, un orthopédiste arthroscopiste de l'épaule, un chirurgien cardiaque au prise avec une assistance circulatoire et un obstétricien écartelé par les questions éthiques ?

Et pourtant, intuitivement, on sent qu'ils ont plus de communauté de pratique qu'avec un radiologue, un gastro-entérologue, un rhumatologue ou un cardiologue qui peuvent réaliser des gestes thérapeutiques voisins. Quel est ce socle commun ?

D'autre part, le chirurgien, qui était un pivot de l'organisation des soins, tend à devenir un acteur indifférencié du parcours thérapeutique des patients. Comment cette spécialité médicale mythique dans la deuxième moitié du XX^e siècle a-t-elle pu devenir banalisée à l'aube du XXI^e au point que même le chirurgien ne se rende plus compte du caractère « anormal » de son activité professionnelle : inciser en toute légalité la peau de son congénère pour traiter la maladie, sans s'étonner de la plasticité de la physiologie et de l'anatomie qui tolèrent avec bienveillance ses intrusions chirurgicales ! Cette indifférenciation est injustifiée au vue du poids que représente la prise en charge chirurgicale d'un patient et cette banalisation risque d'éloigner le chirurgien de son acte et de lui faire oublier son

rôle dans le parcours de soin des patients.

Hétérogénéité et banalisation de la pratique chirurgicale sont les conséquences d'évolutions très rapides, parfois complexes à l'image de notre société actuelle :

L'évolution technique :

Le mini-invasif (coelioscopie, endovasculaire, robotisation, assistance numérique des gestes, stéréotaxie) sont des techniques hyper spécialisées, simplifiées et contrôlées par la technologie informatique et industrielle, dont l'apprentissage et la maîtrise sont plus rapides que la chirurgie conventionnelle car moins agressive et d'évolution post opératoire plus simple. Extrêmement performantes, ces techniques sont aussi plus labiles et la compétence acquise peut être balayée rapidement par une autre technique. Leur hyper spécialisation enferme le chirurgien dans une technique. Comment former les chirurgiens ? En faire des prestataires au service d'une technique ? mais qui décidera de la technique ad

hoc ? comment être sûr que ces techniques innovantes sont un plus et non un cul-de-sac ?

L'évolution organisationnelle :

1-L'ambiguïté de la chirurgie ambulatoire

La finalité première de la chirurgie ambulatoire est la diminution des coûts. Elle s'appuie sur une organisation singulière huilée et un acte chirurgical qui doit être des plus parfaits. La perfection de cette chirurgie doit être son innocuité totale. À l'extrême, l'acte doit s'effacer intégralement derrière l'organisation. L'acte chirurgical ambulatoire parfait ne doit avoir aucune conséquence sur le quotidien du patient. Si l'acte opératoire s'efface, le chirurgien disparaît... Ne reste que l'interface entre le patient et l'hospitalisation ambulatoire : les fleurs dans l'espace d'accueil, le sourire de la secrétaire, la carte vitale, le cadre et si on pouvait effacer l'infirmière, il n'y aurait plus aucune agression... Le chirurgien ne devient que prestataire d'un service qui ne doit pas se ressentir. Le patient est devenu un usager. Et pour-

tant, pour atteindre une telle qualité opératoire, quel temps a-t-il consacré ? Quelle reconnaissance de cet investissement ? Et si le chirurgien ne souhaite pas faire un acte en ambulatoire, la contrainte administrative ne vient-elle pas bâillonner sa voix, lui retirer une liberté, un espace décisionnel et donc, une partie de sa responsabilité vis-à-vis de son acte ?

2- la concentration et la gestion des plateaux techniques écartent l'importance qualitative de l'acte opératoire dans leur organisation.

Les obligations sécuritaires se sont accumulées au fil des années, sans financement spécifiques. Le coût des équipements a régulièrement augmenté. Les charges salariales également. L'heure de bloc opératoire a considérablement augmenté sans que la rémunération des actes chirurgicaux suive. Les chirurgiens ont multiplié leurs actes pour compenser cette absence de revalorisation jusqu'au moment où seule, la concentration de moyens permet d'obtenir des gains de productivité pour les établissements. La complexité de la gestion des plateaux techniques a progressivement échappé aux chirurgiens, qui se sont progressivement rétractés uniquement sur leurs domaines de compétences. À la date d'aujourd'hui, c'est le gestionnaire des blocs opératoires qui décide de l'organisation des salles d'opérations, sur des critères de moins en moins chirurgicaux qui progressivement influent sur les décisions

opératoires. (délai de prise en charge des urgences, choix des techniques...)

3-la multidisciplinarité des prises en charges (cancérologie, maladie athéromateuse...)

La multidisciplinarité ou la transversalité des prises en charges est un progrès thérapeutique incontestable au prix d'un partage des responsabilités qui peut dévier vers une dissolution des responsabilités. Pourtant, la place de la chirurgie reste un pivot majeur des décisions. Autrement dit, il y a un avant et un après la chirurgie. Le chirurgien a conscience de cette singularité qui n'est pas reconnue.

L'évolution sociétale :

Le contrôle administratif, (les tableaux de service, le contrôle numérique des activités, l'organisation des hôpitaux, la rigueur budgétaire) plus ou moins pertinent des activités hospitalières publiques conduit à une normalisation, une homogénéisation des actes et des fonctions qui effacent la singularité de la pratique chirurgicale et pousse le chirurgien vers une activité de prestataire de service.

La perte de reconnaissance de la singularité de l'acte chirurgical conduit également le chirurgien à relativiser l'importance de sa contribution dans le parcours thérapeutique du patient et ainsi à se désengager de certaines responsabilités.

Est-ce que ces évolutions remettent en cause la structuration de la chirurgie? Qu'est-ce qui est vraiment spécifique de la chirurgie et qui la définit? En terme moderne, quels sont les fondamentaux de la chirurgie?

Derrière ces questions, c'est l'avenir de la profession que l'on cherche à définir, sa place et son importance dans la prise en charge thérapeutique des patients et enfin son apprentissage aux plus jeunes.

Premières réponses au congrès « Convergences Hôpital Santé » de Tours, en Septembre prochain. ■

Le statut des PH change : hôpital en danger ?

par le Dr Charles Cervi, membre du SCH

En quelques années, la Médecine, en général, et le fonctionnement hospitalier en particulier ont été profondément modifiés. Les médecins ont perdu la totalité du pouvoir de gestion de leur exercice, tout en conservant son entière responsabilité. Face à cette contradiction et à la raréfaction médicale, la fuite des praticiens vers la pratique médicale en clinique et/ou « foraine » s'est accélérée.

Est-il étonnant de constater, que cette réforme est promulguée au moment où beaucoup de services publics, vitaux pour la survie d'une société structurée au sein de l'Europe, sont attaqués et démantelés? Pourtant, force est de constater que la Chirurgie, grâce à ses acteurs principaux (chirurgiens et anesthésistes), a produit des progrès considérables dans la seconde moitié du XX^e siècle, permettant d'améliorer la qualité des soins et leurs résultats, tout en étant de moins en moins agressive.

Et c'est au moment, où notre société exige une optimisation constante de la prise en charge diagnostique et thérapeutique, que la position professionnelle, sociale et administrative des médecins et, en particulier, des chirurgiens se trouve sans cesse fragilisée. Chacun conçoit alors aisément, qu'une profession entière s'interroge sur son avenir. C'est l'objet d'une grande enquête à venir, initiée par le Syndicat des Chirurgiens Hospitaliers et son président le Docteur Bernard LENOT sur **les fondamentaux de la chirurgie**.

Dégradant un peu plus la situation, nos gouvernants accélèrent les réformes. Est appliquée, dès 2009, de la rémunération hospitalière à l'acte, basée sur la T2A (initialement prévue de 2009 à 2012), la loi HPST promulguée en 2010, dans sa version la plus anti-médicale et enfin la modification du statut des principaux acteurs, artisans et ouvriers de la médecine hospitalière: *les Praticiens Hospitaliers*.

L'extension à l'Hôpital d'une gestion en système oligarchique le détourne de son objectif: produire des soins de qualité.

Au milieu de cette tempête, nous,

professionnels de santé, en contact quotidien avec les réalités de la vie, devons défendre l'égalité des soins pour tous les patients, quels que soient leur niveau de revenus, leur situation sociale, leur origine géographique ou tout autre critère inscrit dans le code de déontologie médicale.

Ces quelques paragraphes ont pour but de faire le point sur ces nouveaux statuts modifiés par les décrets de septembre et d'octobre 2010 du Journal Officiel.

Un nouveau statut pour le recrutement des médecins hospitaliers : « le clinicien hospitalier »

Annoncé comme un simple toilettage, ce décret statutaire annonce une précarisation de la situation du médecin à l'hôpital. Il a été promulgué dans le sillage de la loi HPST, malgré sa dénonciation par les syndicats de praticiens hospitaliers.

L'ancien statut de praticien hospitalier était jugé archaïque par les pouvoirs publics, et a été présenté comme un frein à « l'optimisation des moyens médicaux avec les ressources de l'établissement ».

Ce nouveau statut est appelé à concurrencer le statut de praticien hospitalier et peut-être à le faire disparaître.

Ces « médecins, odontologistes et pharmaciens recrutés par contrat sur des emplois présentant une difficulté particulière à être pourvus » (loi HPST - article L. 6152-1 3° du CSP) sont dénommés « **cliniciens hospitaliers** » (art L. 6152-3 CSP). Les critères de difficultés ne sont pas décrits dans le texte.

Le nombre maximal, la nature et les spécialités des emplois médicaux à pourvoir à ce titre sont fixés par le CPOM.

Le praticien est nommé par le Directeur de l'établissement, sur contrat, par proposition du chef de pôle ou, à défaut, du responsable de service..., après avis du président de la CME

Le recrutement direct est ouvert à tout médecin remplissant les conditions de titre, de diplôme et d'inscription ordinale requis ou par **détachement de PH titulaires** sur ce contrat

Il s'agit d'un contrat de droit privé selon les dispositions du code du travail pour les absences et congés annuels (pas de droit aux RTT). C'est un **statut minimaliste**, « tout en un », avec gardes et astreintes incluses et protection social au minimum. Il faut rester en bonne santé et ne pas être enceinte car seules les indemnités journalières de Sécurité Sociale seront versées.

La Rémunération comporte **une part fixe** payée mensuellement sur base des émoluments des PH sans limite réglementaire et **une part variable** payée mensuellement par acompte et régularisée annuellement. L'obtention de cette part variable est subordonnée à la réalisation des engagements dans le cadre du contrat établi par le chef de pôle. Aucune autre indemnité ne peut être ajoutée.

La rémunération annuelle maximale correspond au 13^e échelon de PH majoré de 65 % soit 146 750 € par an.

La durée maximale de ce contrat est de 3 ans, renouvelable par périodes à concurrence d'une durée totale d'engagement de six ans.

Le mode d'exercice à temps plein comprend 10 demi journées par semaine ou par dérogation en temps continu (dans la limite de 48 heures par semaine). L'exercice à temps partiel comporte entre 4 et 9 demi journées par semaine.

Il existe une possibilité d'exercice en dehors de l'hôpital si le temps partiel est inférieur à 70 %, à condition de prévenir le directeur.

Le praticien ne peut exercer d'activité libérale au sein de l'hôpital.

Ce contrat présente des dispositions spécifiques avec des *objectifs quantitatifs et qualitatifs* et un délais pour y parvenir. Dans ce contrat sont définis les modalités de révision des objectifs. C'est le chef de pôle qui évalue l'activité du praticien, après un entretien singulier, avec la production d'un compte-rendu écrit signé par les deux interlocuteurs et qui propose le montant de la part variable qui sera versée au *Clinicien Hospitalier*. C'est le directeur qui fixe en dernier recours le montant de cette part.

Le contrat peut être rompu si le bilan est insuffisant après avis du président de la CME sans indemnité, ni préavis.

La rupture de contrat peut être réalisée à la demande du PH détaché sur ce contrat qui souhaite réintégrer son emploi d'origine avec un préavis de 2 mois. Pour ne pas faire de jaloux, les PH qui auront dans leur structure des postes de *praticien sur contrat* pourront y prétendre les premiers. Les praticiens non statutaires qui occuperont ces postes auront vocation au bout de 3 ans maximum à passer le concours, ou bien à partir. Les PH titulaires qui auront demandé un détachement sur un poste de praticien sur contrat ne pourront pas enchaîner plusieurs contrats.

Ce statut n'a pas pour vocation de fidéliser les praticiens à l'hôpital. Les praticiens concernés ne seront pas assurés de percevoir le salaire espéré, si les objectifs de leur contrat ne sont pas atteints. Les jeunes praticiens ne seront pas recrutés à l'échelon maximum et les « mercenaires » trouveront la rémunération insuffisante.

Les équipes médicales vont devenir plus mobiles, voire mouvantes. Quid, dans ce contexte, de la qualité des soins, quand nous connaissons l'importance de la stabilité d'une équipe médicale, dans la prise en charge pluri-disciplinaire des patients? Alors, dans quel but et pour quels médecins ce statut a-t-il été créé?

Modification du statut de Praticien Hospitalier (2 décrets de septembre 2010)

Ces textes modifient en profondeur les statuts de praticien hospitalier à temps plein et à temps partiel. Ces décrets statutaires présentent nombre de régressions professionnelles et sociales. La publication des vacances de

postes est réalisée sur le site internet du CNG (une liste pour les postes à recrutement prioritaire et une liste pour les autres postes). Le délai pour candidater est de 15 jours.

La *nomination* dans l'établissement public de santé est prononcée par arrêté du directeur général du CNG. En vue de cette nomination, le directeur de l'établissement propose au directeur général du CNG une candidature sur proposition du chef de pôle et après avis du président de la CME (et non plus la CME elle-même). Le chef de pôle ou, à défaut, le responsable du service, de l'unité fonctionnelle ou d'une autre structure interne peut proposer plusieurs candidatures au directeur de l'établissement. Mais ce dernier, ne peut pas proposer d'autres candidatures. La commission Statutaire Nationale n'intervient plus et l'avis du président de CME n'est pas considéré comme bloquant.

Le directeur prononce l'affectation sur le poste dans le pôle. En cas de mutation interne, de transfert de poste ou d'activité, le praticien déjà nommé est affecté dans un autre pôle sur proposition du chef de pôle d'accueil après avis du président de la CME.

La *recherche d'affectation* est la situation dans laquelle le praticien hospitalier titulaire en activité est placé, compte tenu des nécessités du service, auprès du Centre national de gestion, soit *sur sa demande*, soit *d'office*, en vue de permettre son adaptation ou sa reconversion professionnelle ou de favoriser la réorganisation ou la restructuration des structures hospitalières. Le praticien hospitalier est placé en *recherche d'affectation* par exemple lorsqu'une décision *d'insuffisance professionnelle* est retenue contre lui.

La procédure de mise en recherche d'affectation est effectuée par le directeur auprès du CNG sur proposition du chef de pôle après avis du président de la CME. Le placement d'un praticien hospitalier en recherche d'affectation est décidé, pour une durée maximale de deux ans, par le directeur général du Centre national de gestion après avis de la commission statutaire nationale.

La mise en disponibilité pour convenances personnelles passe d'une durée maximale de 2 ans à une durée maximale de 10 ans sur l'ensemble de la carrière (temps de PH temps plein + PH temps partiel).

Le versement des indemnités de service public exclusif, pour activité dans plusieurs établissements ou pour activité sectorielle n'est

maintenu que pendant trois mois en cas de congés pour maladie et de congés pris au titre du Compte Epargne-Temps (CET). Ceci pénalisera ceux qui comptaient utiliser leur CET à la fin de leur carrière pour partir plus tôt. Une telle disposition va inciter tous les praticiens à vider progressivement leur CET par tranche de 3 mois maximum.

Les postes des praticiens en détachement ou en disponibilité sont publiés vacants après seulement 6 mois (et non plus 1 an), ce qui limite les possibilités de retour du praticien sur son poste.

L'obligation de présentation d'un *tableau mensuel de service réalisé*, validé par le chef de pôle est inscrite dans le décret statutaire pour pouvoir percevoir les émoluments.

La loi HPST rend applicable aux PH les dispositions relatives au *cumul d'emplois et de rémunérations applicables aux fonctionnaires*, avec maintien de la mention particulière de l'activité libérale, de l'activité d'intérêt général, des activités d'enseignement associé et des expertises en raison de leur spécificité. L'*activité d'expertise* n'est désormais possible que si elle s'exerce au profit d'une personne publique.

Les praticiens démissionnaires nommés depuis plus de 5 ans, ou en disponibilité, ont désormais l'obligation d'informer l'autorité dont ils dépendent de l'exercice envisagé d'une activité libérale dès lors que cette activité est susceptible de porter préjudice au fonctionnement normal de son établissement d'affectation. L'interdiction est prononcée lorsque la commission de déontologie mentionnée à l'article 87 de la loi n° 93-122 du 29 janvier 1993 relative à la prévention de la corruption et à la transparence de la vie économique et des procédures publiques, saisie soit par le directeur du centre national de gestion, soit par le praticien concerné, rend un avis d'incompatibilité entre les fonctions envisagées et les fonctions antérieurement exercées par le praticien.

La durée de travail des praticiens hospitaliers à temps partiel est normalement fixée à 6 demi-journées par semaine. Elle peut être ramenée à 5 ou 4 demi-journées lorsque l'activité hospitalière le justifie.

A l'initiative de l'établissement en cas de restructuration ou de modification d'activité, ou à la demande du praticien, la *durée du service hebdomadaire* peut être modifiée par décision motivée du directeur prise après avis du chef de pôle ou, à défaut, du

responsable du service, de l'unité fonctionnelle ou d'une autre structure interne.

Ces textes apportent quelques avancées :

Les praticiens qui à l'issue d'un congé de longue maladie ou de longue durée, sont déclarés aptes à reprendre leurs fonctions réintègrent le poste qu'ils occupaient au moment de leur placement en congé ou, si celui-ci est pourvu, un autre poste vacant dans l'établissement ou dans un autre établissement du territoire de santé. A défaut, ils sont réintégrés en surnombre.

Les praticiens hospitaliers à temps plein peuvent demander à exercer à temps réduit, entre cinq et neuf demi-journées par semaine, et non plus simplement cinq ou huit. Ce temps réduit est obtenu de plein droit lorsqu'ils créent ou reprennent une entreprise.

La plupart des reculs qui sont observés, n'ont aucun rapport avec la loi HPST, mais renforcent l'emprise croissante du pouvoir administratif sur les droits statutaires des PH. En fragilisant le statut des PH, cette loi tente de transformer les rapports entre médecins en *procédés de cour* et de décourager les candidatures. Elle a pour conséquence, une diminution de l'investissement des PH dans leur établissement. Elle est à l'origine d'une partie du mal-être des praticiens hospitaliers, qui s'est nettement aggravé ces dernières années sur l'ensemble du territoire.

La gestion désordonnée de la politique de santé (mascarade d'enquête sur les gardes et astreintes en mars dernier dans le cadre du PDSS), nous place, nous médecins et chirurgiens publics, comme derniers remparts pour la défense de l'offre de soin publique. Nos capacités de résistance, d'imagination et de progrès sont mises à l'épreuve, pour lutter contre la marchandisation de la santé, que certains voudraient voir cotée en bourse...

Mais cette politique financière à court terme, n'est destinée qu'à servir des avidités immédiates, sans investissement et sans projet pour l'avenir. En réaction, nous devons repenser et reconstruire les fondamentaux de notre art et garder **le bon sens** et notre cap au milieu de cette tempête.

L'esprit de service public par notre exemple auprès de nos plus jeunes collègues doit être préservé et entretenu en attendant un changement de sens du vent de l'Histoire. ■

Quelle loi sur les soins sans consentement ?

par le Dr Yvan Halimi, président de la conférence nationale des présidents de CME des CHS



Cœur du métier soignant en psychiatrie, la législation relative aux soins sans consentement (*qu'il serait plus approprié de dénommer « soins contre son gré » pour les différencier d'autres soins apportés sans le consentement du patient, par exemple à une personne dans le coma*) vient en effet cristalliser l'une des spécificités de cette discipline où médecins et infirmiers sont confrontés à l'**élaboration permanente d'un paradoxe structurant**: porter atteinte aux libertés individuelles pour restaurer des espaces de liberté psychique; soigner quelqu'un contre son gré, alors que la loi du 4 mars 2002 analyse dans son article L.1111-4 combien le consentement éclairé est l'une des conditions de la qualité des soins et du respect de la dignité des personnes:

« Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé. Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix. Si la volonté de la personne de refuser ou d'interrompre un traitement met sa vie en danger, le médecin doit tout mettre en œuvre pour la convaincre d'accepter les soins indispensables. Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment. »

Les enjeux de la réforme en cours de la loi de 1990 sont donc d'une importance majeure dans une discipline certes médicale mais aussi politique, dans la mesure où elle vient toujours articuler pathologie et ordre public dans

Le projet de loi de réforme des soins sans consentement en psychiatrie est actuellement débattu au parlement avec quinze ans de retard. Car la loi du 27 juin 90 devait être réformée au bout de cinq ans; et de nombreux rapports ont été consacrés à cette réforme très attendue d'une loi trop centrée sur l'hospitalisation alors qu'aujourd'hui plus de 80 % des patients sont suivis en ambulatoire dans la cité (consultations, accueil à temps partiel en CATTP ou en hospitalisations de jour...).

les représentations de la folie chez nos concitoyens.

La loi de 1838, fondatrice de l'organisation des soins en psychiatrie dans notre pays, traduisait déjà ces préoccupations dans des débats dont la qualité reste d'une étonnante actualité. Ainsi, en 1837 la réflexion initiée par les médecins s'exprimait en ces termes:

« En un mot, nous avons considéré que toute disposition sur les aliénés mettait naturellement en présence deux intérêts distincts: d'une part, celui de l'ordre public qui peut être compromis par la divagation de l'insensé; d'autre part, celui de la liberté individuelle qui peut être menacée par une détention arbitraire. L'un et l'autre de ces soins appartiennent à l'autorité administrative dans l'ordre de ses devoirs; mais la défense du second est spécialement placée sous la protection de l'autorité judiciaire. Tel est le système du projet, en ce qui concerne l'action administrative et l'autorité judiciaire ».

Souvent considérée après sa parution comme une loi de transition, la loi de 1990 devait être évaluée et révisée 5 ans après sa mise en œuvre, disposition prévue dans la loi qui n'a jamais été appliquée.

Cette loi qui avait été rendue nécessaire pour adapter le droit français aux recommandations européennes (comité des ministres du Conseil de l'Europe du 22 février 1983), succédait à une législation qui avait démontré à l'épreuve de 152 années d'application, la qualité d'une construction que chacun s'accorde à reconnaître encore aujourd'hui.

Les avancées thérapeutiques, les découvertes cliniques qui ont permis un mouvement de désinstitutionnalisation remarquable, ont rendu toutefois nécessaire sa réécriture, **nouveau pacte social actualisant dans un juste équilibre: qualité des soins, libertés individuelles et légitime souci de sécurité.**

Rappelons qu'au cours des 30

dernières années, 125 000 lits ont été fermés. Aujourd'hui il en reste 57 300 et 80 % des malades sont pris en charge en ambulatoire, dans la cité, les soins impliquant souvent dès lors très directement leurs proches.

D'autre part, les lois de 2002 et 2005 sont venues en réaffirmant les droits fondamentaux du patient, questionner l'hospitalisation sous contrainte.

Ainsi, **on pourrait dire que de 1838 à 1950, primauté était donnée à l'ordre public**, l'aliénation justifiant suffisamment la privation de liberté pour laquelle la justice s'en remettait globalement au médical. Après la 2^e guerre, la découverte des neuroleptiques et la résonance du « grand enfermement » des asiles d'aliénés avec les camps de concentration, contribuera à un vaste mouvement d'ouverture par la mise en œuvre de la politique de secteur, politique imposant un changement radical de perspective thérapeutique qui reste cependant encore à traduire dans une évolution de notre législation.

Soulignons à cet égard, combien la politique de secteur sous-tendue par l'exigence éthique de pouvoir établir pour une population et une aire géographique définies une responsabilité institutionnelle claire associant soin et prévention, a malgré ses aléas largement démontré son efficacité au regard du besoin quotidien de réponses claires et sans tergiversation à la question: « qui doit s'occuper d'un malade lorsque son état de santé nécessite des soins sans consentement? ».

Ainsi patients familles et professionnels sont très attachés à ce modèle d'organisation des soins et de la prévention (cité en référence à l'étranger dans de très nombreux pays) et l'ont encore réaffirmé dans un communiqué commun le 6 avril 2011.

En effet, si dans le champ concerné, tous les points de vue individuels sont bien entendus possibles, parfois de façon angé-

lique ou idéologique (*depuis ceux qui affirment qu'il n'y a pas besoin de soins sans consentement à ceux qui préconisent le grand enfermement*), notre pays a la chance de voir usagers patients, familles et professionnels exprimer ensemble leur approche partagée pour doter notre pays d'une loi équilibrée et pragmatique intégrant qualité des soins, respect des libertés individuelles et légitime souci de sécurité de nos concitoyens.

Ce communiqué de 15 organisations signataires particulièrement représentatives, demande des évolutions du texte voté par l'assemblée notamment sur trois points:

- **la saisine systématique du juge des libertés en cas de non concordance de vues entre la prescription médicale et la décision administrative du préfet à tout moment de la prise en charge d'un patient en soins sans consentement.**

- **une simplification d'une procédure qui superpose actuellement les obligations et les contraintes des uns et des autres, à un point tel que la loi, si elle était promulguée en l'état, serait inapplicable dans un grand nombre d'établissements, tant par le juge des libertés et de la détention que par les directeurs des hôpitaux concernés, ou les psychiatres hospitaliers.**

Ainsi, les trois certificats médicaux requis entre le 5^e et le 8^e jour (et qui dans certaines situations doivent émaner de psychiatres différents) sont-ils compatibles avec la réalité de la démographie médicale psychiatrique dans nombre d'établissements?

- si l'éclairage d'un collège peut être utile dans les décisions concernant

les situations difficiles, ce collège doit être composé exclusivement de médecins psychiatres pouvant être certifiés, dans une cohérence des compétences requises entre l'entrée et la sortie du dispositif de soins sans consentement; cet avis qui doit être un avis expert médical

conformément à la jurisprudence Européenne (arrêts Luberti, Johnson, Winterwerp), s'appuyant tout naturellement sur la réflexion de l'équipe soignante. (c'est d'ailleurs ainsi que fonctionne la commission de suivi des unités pour malades difficiles (UMD) composée exclusivement de médecins).

Mais surtout les organisations signataires, rappelaient avec insistance, que ce projet de loi concernant une mission de service public, rend indispensable un cadre législatif précisant clairement l'organisation du dispositif de soins et de prévention responsable de sa mise en œuvre. Les enjeux de continuité des soins, de responsabilité et de sécurité impliquent en effet l'inscription du dispositif de soins sans consentement dans une logique de responsabilité territoriale sectorielle claire excluant toute tergiversation dans leur mise en œuvre (avec des modalités précises d'affectation, pour les patients « sans domicile fixe » notamment).

C'est pourquoi, elles réaffirment avec force la nécessité d'une confirmation dans la loi de ce qui fonde sa spécificité « le secteur », dans la perspective d'une loi globale annoncée par le Président de la République et préconisée par l'ensemble des rapports LARCHER, COUTY et MILON ; cette reconnaissance des besoins spécifiques des usagers concernés (mécanisme de déni de la maladie, de non demande, situations d'urgence...) impliquant sa déclinaison stratégique et organisationnelle dans le pilotage des ARS et l'élaboration actuelle des projets régionaux de santé.

Cette loi, en précisant les orientations indispensables à la réforme de la loi de 90, à l'organisation du dispositif de soins et de prévention et à ses modalités de financement, permettra ainsi que le projet de loi actuel prenne en compte la réalité de la clinique et des appareils de soins, et ne soit pas un rendez-vous manqué sur une question majeure de santé publique, non seulement pour les usagers en santé mentale mais pour notre société dans son ensemble.

En 1500, Erasme, figure emblématique de l'Humanisme à la Renaissance, écrivait son « *Eloge de la Folie* ». A l'occasion du 500^e anniversaire de cette publication, **quelle loi notre pays adoptera pour cet enjeu de civilisation que représente pour toute société la façon dont elle traite ses fous ? ■**

Le Monde

Cet article a été publié dans Le Monde daté du 4 février 2011

En finir avec les mégapoles d'urgences labyrinthiques

par François Aubart, président de la Coordination Médicale Hospitalière

Depuis vingt ans, les urgences hospitalières ont obtenu une reconnaissance politique et médiatique, notamment sur le plan émotionnel, contrastant avec une situation d'inadaptation récurrente. Files d'attente, engorgement, désespérance en sont autant de symptômes. En guise de solution, les sonneurs de tocsin ont depuis lors entonné le chant du "toujours plus". Résultat : On a créé des mégapoles d'urgences labyrinthiques dont le fonctionnement introuvable ne répond plus à la réalité des besoins.

Au siècle passé, les pathologies aiguës (infarctus, poly-traumatisme, bronchiolite de l'enfant et d'une façon générale les maladies infectieuses...) avaient vu l'organisation de leur prise en charge transformée par la création de filières spécifiques et professionnelles mettant à disposition des patients tous les moyens diagnostics et thérapeutiques nécessaires. Ces filières spécialisées en cardiologie, obstétrique, pédiatrie, rachis..., fonctionnent aujourd'hui de façon exemplaire, alors que les services d'urgences, grandes surfaces de la médecine, ouvertes 24 h sur 24, bafouillent malgré l'engagement de leurs équipes pour répondre aux besoins des malades. La première place prise, grâce au progrès de la médecine, par les maladies chroniques chamboulent maintenant les besoins des patients rendant indispensable un renouvellement des prises en charge.

Au XXI^e siècle, l'essentiel des enjeux est, maintenant et demain, celui de la continuité de la prise en charge des maladies chroniques et du vieillissement. Pour cela les services d'urgences, comme seule solution, sont inadaptés. Aujourd'hui, trois millions de patients non chroniques (dont les femmes enceintes), ont chaque année recours aux services d'urgences pour une affection aiguë. Dans le même temps, environ huit millions de malades sont reconnus en longue maladie par l'Assurance-Maladie. Ils ont 61 ans en moyenne. Ils affluent aux urgences lors des décompensations de leur diabète, de leur insuffisance respiratoire ou de leur hypertension.

Faute d'anticipation, par manque de solutions organisées pour répondre aux besoins prévisibles de ces personnes, le malade souffrant d'une maladie chronique qui va mal n'a qu'un seul recours : prendre la file d'attente aux urgences pour espérer être orienté dans la bonne compétence et couché dans un lit d'hôpital. Face à ce constat, quelques pro-

positions de bons sens mériteraient d'être partagées. Nous avons besoin de nouvelles organisations permettant de mieux coordonner soignants libéraux et hospitaliers, en particulier les médecins généralistes, les spécialistes mais aussi les paramédicaux (kinésithérapeutes, infirmières et aides-soignants) qui ont un rôle majeur à jouer dans ces situations. Il s'agit d'inventer à côté du "15" créé autour des SAMU, et du 115, du SAMU social, des "centres 16", centres de coordination, d'appel et de prise en charge des décompensations de maladies chroniques.

Assurer une continuité de la prise en charge

Ces centres, auxquels seraient inscrits les malades et qui disposeraient de leur dossier, devraient permettre au patient de disposer en quelques heures de l'expertise clinique et technique spécialisée qui lui est nécessaire. L'objectif est d'assurer une continuité de la prise en charge par des équipes dédiées et spécialisées en permettant par une brève hospitalisation non programmée de passer le cap de la décompensation médicale. Comme la loi le permet maintenant, les spécialistes de ville, les spécialistes de l'hôpital et... les malades, auraient là une occasion providentielle en ces périodes de difficultés démographiques de travailler ensemble. C'est ainsi par exemple en redonnant du "sens médical" que la télémédecine pourra être un précieux moyen de communication et d'échanges et non un gadget ouvert à l'e commerce.

L'une des difficultés majeures des services d'urgence est leur introuvable relation entre la polyvalence et la spécialisation médicale. La permanence des soins doit assurer la prise en charge des pathologies aiguës en dehors de la continuité des soins liés aux maladies chroniques. En réorganisant les filières de prise

en charge des décompensations de maladies chroniques, on confierait, de nouveau, aux équipes concernées la continuité des soins. La qualité ne peut qu'y être au rendez-vous. Quand on sait que plus de 15 millions de français sont atteints de maladies chroniques, quand on sait le poids financier de leur prise en charge qui sert d'opportunité aux zéloteurs du déremboursement par l'Assurance-Maladie, une transformation profonde des prises en charge trouverait là une ardente légitimité. Reste le sujet et non des moindres de tous ces patients âgés dont les poly-pathologies ne les font pas rentrer dans une filière spécifique unique. Là encore, la réponse offerte par les actuels services d'urgence gagnerait à renforcer son offre de soins, pensée en termes de qualité et aussi d'éthique. Sur ce point, la filière gériatrique doit être en osmose totale avec les autres spécialités médicales dites d'organes. Les moyens pour se faire existent. Ils supposent une transformation très profonde des modes d'organisation et de prise en charge. Cette transformation ne peut être créée, soutenue et mise en œuvre que par la communauté médicale. Il faut que celle-ci retrouve la légitimité et la confiance auprès des patients, mais aussi des pouvoirs publics. La gériatrie et les médecins gériatres doivent fonder des relations renouvelées avec les spécialistes d'organes. Les médecins de proximité, les médecins traitants doivent être le trait d'union entre le centre et le plateau technique hospitalier et le patient éventuellement en hospitalisation à domicile (HAD). On estime que dans les maisons de retraite chaque personne âgée viendra au moins une fois par an aux urgences : on ne peut que mieux faire ! Si la crise c'est prendre des décisions pour réorganiser en profondeur la prise en charge des maladies chroniques alors il s'agit bien de "mettre le malade au cœur du système". ■

Pourquoi j'ai démissionné d'une chefferie de service

par le Dr André Nazac, ancien chef de service de la maternité de Montreuil

J'ai commencé ma carrière, puisque c'est le terme un peu prétentieux consacré, comme interne en gastro-entérologie en 1994.

Après un droit au remord qui m'a permis de m'orienter vers la gynécologie obstétrique, 5 ans d'internat dans les hôpitaux parisiens de l'APHP ont suivi.

J'ai rencontré durant ce parcours initial les premières contradictions du système de santé : la médecine de pointe et celle de base sans que cette notion soit péjorative, des collègues pas tous compétents et des pointures, le problème de l'argent en médecine : ceux qui gagnent peu, ceux qui gagnent des fortunes, les conflits avec LA direction, de nombreuses hypocrisies...

C'est ce qui a motivé un engagement que j'ai souhaité idéaliste en tant que responsable du syndicat des internes à la fin des années 1990.

Toujours ballotté dans les contradictions, cet engagement m'a permis de mieux comprendre le système, de mieux connaître les différents acteurs allant de l'interne qui essaye de trouver le chemin pour devenir professeur, au ministre du travail qui négocie pour mettre fin à la grève des Internes.

S'ensuit un Clinicat dans le service de chirurgie gynécologique du prestigieux hôpital de la Salpêtrière. Il m'a permis de constater comment le système dans son archaïsme mandarinale peut ruiner un service qui était une des références dans la spécialité.

Non renouvelé pour avoir dénoncé cet écueil, sans oublier une rencontre au sommet pour m'entendre dire que c'est dommage que je parte parce que j'avais une bonne activité chirurgicale, les prémisses de la productivité chirurgicale au centre des références à venir, je me retrouve presque au chômage.

« Libéré » par l'institution qui m'a formée pour avoir trop parlé ; mais les critiques ne permettent elles pas de progresser ? Encore faut-il être en capacité de les analyser ; je me retrouve dans la situation fréquente d'un parcours sans fléchage, hésitant entre le renoncement à mes convictions de l'hospitalisation publique et la liberté et le confort d'une installation libérale.

J'atterris finalement dans une structure particulière, peu connue du grand public : un hôpital PSPH. Presque un idéal au premier coup d'œil : salarié à un niveau 2 fois supérieur à celui de l'hôpital public, des conditions de travail dignes des meilleures structures privées, et une prise en charge des patientes dans

l'esprit hospitalier : pas d'argent entre le médecin et le patient.

Deux ans passent et une proposition arrive sur mon portable : chef de service d'une maternité de proche banlieue, qui est un centre périnatal de type 3 (c'est à dire prenant en charge les très grands prématurés), avec des futurs locaux totalement neufs à court terme.

Après un été de réflexion je me lance dans ce challenge avec l'ambitieux projet de m'entourer d'une équipe médicale performante, accompagné de personnels motivés et contents de leur sort, pour répondre rapidement et avec beaucoup de qualité aux demandes des patientes.

Répondre à ce cahier des charges s'est avéré compliqué, les obstacles sont puissants.

De l'intérieur, trop bien réussir mettrait en exergue certaines insuffisances, trop bien réussir pourrait affaiblir le pouvoir de sous directions incrustées pour certaines d'entre elles depuis des décennies dans la paresse.

De l'extérieur, nos tutelles ne comprennent pas l'objectif final de la médecine hospitalière, rendre le meilleur service médical au meilleur coût, et sont obnubilés par des chiffres et des indicateurs dont ils ne comprennent pas toujours la teneur. Mais j'ai compris au bout de 2 ans de chefferie de service que le système actuel « réformé » tous les trois ans ne peut pas marcher.

Des médecins qui ne sont pas for-

més au travail en équipe, des chefs de service qui sont nommés, le plus souvent à vie au même endroit comme propriétaire des lieux, sans aucune formation de management. Des directeurs qui ne comprennent pas les objectifs des médecins et des patients, engoncés dans une réflexion uniforme et limitée à la comptabilité.

Une organisation qui date de 1958 confrontant sans cesse 2 chefs : celui en théorie du projet médical : le chef de service et celui du projet économique : le chef d'établissement.

Il y a t'il une seule entreprise, une seule association, une seule organisation qui dissocie à ce point les responsabilités ?

Comment rendre cohérent et crédible un attelage quand chacun de ses éléments tire dans le sens contraire du premier ?

Comment réussir à mener un projet médical sans connaître les moyens et les méthodes pour le mener à bien ?

Comment réussir à diriger un établissement si on ne comprend pas les objectifs des acteurs principaux des établissements de santé : les patients et les équipes médicales ?

Je n'ai pas la solution miracle malheureusement, même si nous sommes un certain nombre à avoir quelques idées. A l'évidence il faut du courage pour ne pas avoir peur de remettre en cause un certain nombre d'intérêts personnels, une vision transversale du système de santé, un projet et du temps pour le mener à bien avec l'aval du politique.

Sans doute il s'agirait de changer le paradigme, de modifier les organisations en tenant compte de la situation actuelle et des évolutions sociétales et rendre possible les corrections plutôt que d'imaginer un système figé que l'on doit réformer régulièrement. Cela m'évoque la triste aventure de Semmelweis, décrite dans la thèse de médecine de Céline, chirurgien obstétricien qui finit suicidé pour avoir compris contre l'institution que les infections des accouchées étaient transmises par les médecins accoucheurs, fait inacceptable pour de si importantes sommités.

Alors pour ne pas me suicider, j'ai préféré démissionner !

Pour ne pas cautionner ce que sera le service que j'ai dirigé durant 3 années, c'est à dire une unité productrice de soins sans en évaluer la qualité, je préfère dénoncer cette hypocrisie et rester en cohérence avec mes convictions.

Alors quel avenir pour les jeunes médecins de plus en plus lucides sur les dysfonctionnements mais le plus souvent sans en comprendre les causes ?

Alors quel avenir pour les patients qui constatent que les liens indissolubles qui faisaient de cette relation singulière entre praticien et patient une relation d'exception se défait chaque jour un plus ?

Une révolution ? Ca ne marche pas. Une évolution qui impose une prise de conscience ? La crise n'est pas encore assez profonde.

Un témoignage. ■

UN PRÉSIDENT, UNE LOI... ET DES DIRECTEURS

Dans son discours de Bordeaux d'octobre 2007, le Président de la République faisait part de sa volonté que le Directeur de l'Hôpital soit le patron reconnu de l'hôpital et « le seul ». Il déclarait « je ne connais pas d'organisation qui marche quand il y a autant de patrons que de responsables d'activités ».

Depuis, la loi HPST est passée par là, confirmant ses paroles et mettant fin à un système de codirection et de coresponsabilités médico-administratives qui recueillaient l'assentiment majoritaire des praticiens.

Deux ans après la loi HPST, si nombre de directeurs ont compris les vertus d'un système de gouvernance respectant les deux parties, malheureusement, d'autres, trop nombreux, se sont crus dotés de pouvoirs absolus, dignes des plus mauvais patrons du XIX^e siècle.

Nombre de remarques dans ce sens nous reviennent régulièrement de la base. Parmi celles-ci, à titre illustratif, nous n'en prendrons que deux :

Un de nos collègues avait préparé avec sa direction un projet de nouvelle unité prévoyant les plans d'équipement, la dotation en personnel, dans le cadre d'un projet rationnel, consensuel, entre la direction et les praticiens. HPST passe par là. Le jour de finaliser le projet et de le mettre en chantier, nos collègues constatent que le personnel avait été diminué par rapport à ce qui avait été calculé en commun de plus de 10 %. Devant les remarques de nos collègues soulevant les risques en matière de sécurité sanitaire, la réponse du directeur fut « considérez que c'est un ordre, comme en Corée du Nord... (sic) »

Un ESPIC fait l'objet de la certification par la HAS. Huit jours après, les conclusions des experts visiteurs rendant hommage au secteur d'un des praticiens, celui-ci découvre sur internet un avis de recrutement sur son poste sans qu'il ait été informé et prévenu de son licenciement. Vous avez dit qualité et sécurité sanitaire !!!!!

On ne peut qu'espérer que les lois de la sagesse et de la saine gestion deviennent la règle et que ces signalements disparaissent.

Cassandra

A propos de pénibilité...

(réponse au Pr Michaud)

Mon cher confrère,

J'ai découvert avec intérêt votre courrier publié dans le numéro de décembre/janvier 2011 de Officiel Santé, auquel je souhaiterais à mon tour, comme vous semblez vous-même le désirer, répondre en quelques lignes.

Sur la forme, je ne peux que regretter l'emploi de termes polémiques, tels qu'« indignation », « plaintes », « course aux avantages », « privilèges accumulés », sans oublier la méconnaissance de la satisfaction personnelle apportée par l'exercice médical, le manque de conscience de l'environnement social, la participation à la perte de considération de la population médicale auprès du public, le manque de décence, la honte générée et ressentie, la tristesse, l'amollissement, le refus des contraintes... j'en passe et des meilleures... pour clore au final sur l'« exemple du mal qui nous ronge », dont je ne peux que souligner les relents nauséabonds.

Je ne peux également que m'étonner que la rédaction d'Officiel Santé n'ait pas cru bon de me transmettre votre courrier, que je n'ai pu lire qu'après parution, alors que la publication de ma réponse dans le numéro de janvier aurait répondu aux règles les plus élémentaires d'une politique rédactionnelle équilibrée.

Sur le fond, un lecteur attentif n'aurait vu dans la mise au point, écrite au nom du syndicat de réanimateurs que j'ai l'honneur de présider, qu'un argumentaire sur les enjeux posés par cette thématique, dont l'initiative a été lancée, je vous le rappelle, par les pouvoirs publics et le parlement, comme le soulignent les 29 références citées dans la bibliographie dont je vous recommande bien évidemment la lecture, dans l'optique d'un débat éclairé toujours souhaitable. Je ne doute pas qu'une lecture plus attentive de cet argumentaire vous aurait permis de relever les enjeux posés par cette thématique, qui, je vous le concède bien volon-

tiers, ne résume ni nos aspirations professionnelles ni notre action syndicale. C'est en effet bien le propre de cette action que de viser à améliorer les conditions d'exercice médical dans l'intérêt supérieur des patients et des acteurs du système de santé.

Bien confraternellement,

**Pr Jean-Luc Diehl,
président du Syndicat
National des Médecins
Réanimateurs
des Hôpitaux Publics**

Monsieur le Pr Michaud,

Vous avez pris l'habit (le monopole comme dirait un certain VGE) d'un travailleur-chevalier comme il n'y en a plus (d'une époque bien révolue).

Votre « réponse », empreinte de nostalgie n'en reste pas moins d'une violence désarmante. Dire à un interlocuteur : « pénibilité, mais quelle pénibilité, balivernes ! » revient à nier l'autre dans ce qu'il est, nier sa fonction, son engagement au quotidien. Pour vous les médecins hospitaliers seraient des ectoplasmes ou des mollusques bien à l'abri. Mais quelle caricature !

Monsieur le Pr MICHAUD, la pénibilité des astreintes et des gardes et d'une manière générale le travail de nuit, sont des réalités scientifiquement établies. Je pourrais vous fournir une très longue bibliographie (Engel et coll 1987, RUBIN et coll 1991, Devienne 1995, Maillard 1996, Lewittes et Marshall 1989) et plus récemment les études du groupe PREST, et celle dite « SESMAT ».

Intéressez vous de grâce, à ce qui a été publié sur le sujet depuis une dizaine d'années.

Si les astreintes et gardes n'ont pas de caractère de pénibilité, alors expliquez nous pourquoi la permanence des soins repose essentiellement sur le secteur public ? Pourquoi les 3/4 des jeunes anesthésistes préfèrent une installation en libéral ? Pourquoi les généralistes ne s'installent plus en cabinet ?

En votre qualité d'aîné, vous auriez dû dans votre réponse faire preuve d'écoute et de sagesse et non de remontrances d'un père fouettard. Pourriez vous admettre l'idée que pénibilité, rime avec insécurité pour les patients... L'exigence (qualitative et quantitative) d'aujourd'hui n'a rien à voir avec le passé.

Etes-vous certain que les médecins hospitaliers sont réellement des privilégiés ? Le simple constat de leurs différentes missions (accueil de tous, PDS, formations et recherche...) et la qualité des soins fournis auraient dû vous inciter à modérer vos propos et à réaliser une analyse plus avisée des conditions de travail (très loin d'être idéales comme le savez pertinemment). En quoi est-il choquant de poser la question de la pénibilité et de tenter d'y apporter des solutions intelligentes ? Il y aurait de multitudes de choses à faire : revoir les PDS sur un territoire ? Donner par exemple à un médecin hospitalier accès de son domicile au bilan radiologique de l'hôpital ? Dispenser de façon effective de garde ou d'astreinte, les médecins âgés de plus de 60 ans ou pour des raisons de santé ? Exploiter les possibilités de délégation de tâches et j'en oublie...

A vous lire, le médecin n'a par essence aucune faiblesse, il n'est jamais fatigué, c'est un demi-dieu (si non, il ne peut être qu'incompétent). Ce point de vue passéiste a fait des ravages et continue de murer bon nombre de nos collègues dans une souffrance inouïe (absence de suivi par la médecine du travail, addictions, automédication, suicides, drames familiaux en tous genres).

Les médecins hospitaliers sont un pilier fondamental de notre système de santé. Les fustiger comme vous le faites, sans aucune proposition, procède d'une mystification intolérable et n'apporte aucune contribution pour garder nos jeunes au sein du tissu hospitalier.

**Dr Thala Abdelhafid,
CHU d'Angers**

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

LA DEMANDE

- Mastoplastie unilatérale de réduction
- Mastoplastie unilatérale d'augmentation
- Mastopexie unilatérale, avec ou sans pose d'implant

ANALYSE DE LA DEMANDE

I. La pathologie

{guide ALD HAS : cancer du sein, janvier 2010} {RPC cancers du sein FNCLCC}

Le cancer du sein est le premier cancer féminin en termes de fréquence, avec plus de 50 000 nouveaux cas estimés en 2008 en France. Son incidence a augmenté de manière constante entre 2000 et 2005, sa mortalité diminuant parallèlement.

Le traitement d'un cancer du sein repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie. L'indication des différentes modalités thérapeutiques et leur séquence d'administration doivent être discutées dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. La chirurgie tumorale peut être conservatrice (mastectomie partielle: tumorectomie ou quadrantectomie) ou non conservatrice (mastectomie totale).

Après une mastectomie totale, la reconstruction du sein opéré n'est pas un traitement carcinologique mais fait partie intégrante de la prise en charge du cancer du sein, si elle est souhaitée par la patiente. La seule chirurgie réparatrice du sein malade ne permet cependant pas toujours de compenser l'asymétrie entre les 2 seins. Il faut alors envisager une chirurgie plastique du sein controlatéral, non atteint par le cancer, qui peut faire appel à des techniques de mastoplastie d'augmentation ou de réduction et de mastopexie.

Après traitement conservateur, de mauvais résultats esthétiques et fonctionnels peuvent survenir dans environ 15 % des cas, en particulier une asymétrie mammaire pouvant nécessiter là encore un geste de symétrisation concernant le sein controlatéral non atteint.

II. Technique à évaluer

Description, conditions de réalisation :

La plastie du sein controlatéral peut être effectuée en même

INTERVENTION SUR LE SEIN CONTROLATÉRAL POUR SYMÉTRISATION AU DÉCOURS D'UNE CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE MAMMAIRE

temps que la reconstruction du sein opéré pour cancer, ou dans un second temps. Les techniques utilisables sont les mêmes que celles utilisées en chirurgie esthétique :

- plastie d'augmentation isolée sans pexie, avec prothèse ;
- plastie de réduction, avec éventuelle reconstruction de la plaque aréolomammellaire ;
- pexie avec ou sans prothèse. Il s'agit de techniques de plastie mammaire, réalisées par des chirurgiens ayant acquis cette compétence.

Indications potentielles : asymétrie mammaire après chirurgie du cancer du sein, ne pouvant être équilibrée par la seule chirurgie réparatrice du sein malade.

Bénéfice espéré : fonctionnel, esthétique et psychologique.

Population cible : en théorie, l'intervention de symétrisation pourrait être proposée à toutes les patientes ayant eu une mastectomie totale, et à certaines patientes ayant eu une intervention sur le sein controlatéral pour symétrisation au décours d'une chirurgie carcinologique mammaire mastectomie partielle. D'après le dossier de saisine, 9 000 interventions de symétrisation du sein controlatéral pourraient être effectuées chaque année. Cette estimation devra être évaluée dans le rapport.

III. La prise en charge (médicale) actuelle

Les techniques de mastoplastie et de mastopexie, et les interventions de symétrisation sont déjà effectuées couramment dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein.

IV. Prise en charge par l'assurance maladie

Les 5 actes de mastoplastie et mastopexie évalués dans ce rapport sont décrits dans la CCAM, mais ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie dans le cadre du traitement du cancer du sein : les actes de mastopexie ne sont jamais pris en charge, les actes de mastoplastie ne sont pris en charge que dans certaines indications (cf. Chapitre La demande V.)

Cependant, les statistiques PMSI de l'ATIH semblent confirmer que certaines mastectomies pour cancer sont, en pratique quotidienne, associées aux actes de mastoplastie et mastopexie concernés par ce rapport. Ainsi, dans la répartition en GHM pour les 5 actes en cause, il apparaît 28 à 48 % de GHM « mastectomies pour tumeurs malignes » (tableau 2).

V. Base documentaire disponible

La recherche bibliographique initialement effectuée a permis d'identifier les articles suivants (en dehors d'articles techniques et de généralités sur la prise en charge du cancer du sein, retenus pour décrire pathologie et actes) :

- pas de recommandations, ni rapports d'évaluation d'autres agences (françaises et étrangères), ni travaux ANAES/HAS concernant spécifiquement les interventions de symétrisation après chirurgie du cancer du sein ; 4 documents de recommandations (1 anglais et 3 français évoquant cependant la symétrisation ;
- principes et indications de symétrisation rapportés dans 21 revues et articles géné-

raux (dont 7 articles de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale) ;

- 35 études dont 31 ne font qu'évoquer la symétrisation, et seulement 4 dont le sujet est la symétrisation.

VI. Changement attendu suite à l'évaluation

Prise en charge par l'Assurance Maladie des 5 actes concernés dans le cadre de la chirurgie de symétrisation après chirurgie du cancer du sein.

VII. Questions soulevées par l'évaluation - problématiques - enjeux - difficultés

- Liés à l'état des connaissances : il existe peu de littérature spécifique, l'avis des experts aura donc un rôle prépondérant.
- Liés à des aspects économiques : la chirurgie de symétrisation concerne potentiellement un grand nombre de patientes, il est important de bien définir la population cible et les indications.
- Liés à des aspects organisationnels : faut-il considérer la symétrisation comme partie intégrante de la reconstruction mammaire après chirurgie du cancer du sein ? dans ce cas, l'indication doit-elle être posée avec la patiente, en réunion de concertation pluridisciplinaire ? dans quelle structure et par quel chirurgien doit être effectuée la chirurgie de symétrisation ? Comment permettre à toutes les patientes d'avoir accès à ce type de chirurgie ?

RÉALISATION PROPOSÉE

I. Titre retenu pour l'évaluation

Interventions sur le sein controlatéral pour symétrisation au

décours d'une chirurgie carcinologique mammaire.

II. Objectifs

- indications de la chirurgie de symétrisation avec définition de l'asymétrie ;
- place et indications de chacune des 3 techniques (des 5 actes) dans la chirurgie de symétrisation : proposition d'un algorithme ?
- place de la symétrisation dans la chirurgie de reconstruction (en fonction en particulier du type de reconstruction, immédiate ou différée) ;
- définition de la population concernée ;
- aspects organisationnels : discussion de l'indication de la symétrisation, lieu et acteurs de la réalisation.

Cette évaluation ne comprend pas de volet médico-économique, car la dimension médicale de ce sujet doit être totalement explorée au préalable. Les conclusions de cette évaluation pourraient néanmoins avoir un impact budgétaire dont il sera utile de tenir compte.

III. Critères de jugement retenus

Critères d'efficacité, de sécurité, de qualité de vie.

IV. Méthode de travail

- Analyse de la littérature
- GT +/- questionnaire avant GT

V. Professionnels concernés

Spécialités :

- chirurgie plastique et reconstructrice,
- chirurgie gynécologique (sénologique),
- gynécologie médicale,
- oncologie médicale,
- radiothérapie
- médecine générale
- radiologie
- infirmières de cancérologie, psychologues

Organismes professionnels à contacter pour le GT :

- Société française de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique (SOFCPRE),
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)

Tableau 2. Statistiques 2008 pour les 5 actes concernés (source : ATIH).

Code	Libellé	Total	Dont GHM « mastectomies pour tumeurs malignes » (%)
QEMA003	Mastoplastie unilatérale d'augmentation, avec pose d'implant prothétique	1117	320 (28%)
QEMA005	Mastoplastie unilatérale de réduction, avec reconstruction de la plaque aréolomammellaire par lambeau local et autogreffe cutanée	549	262 (48%)
QEMA012	Mastoplastie unilatérale de réduction	4494	1842 (41%)
QEDA002	Mastopexie unilatérale, sans pose d'implant prothétique	1066	498 (47%)
QEDA001	Mastopexie unilatérale, avec pose d'implant prothétique	214	78 (36%)

Deux des 5 actes (QEMA003 et QEDA001) font appel à l'utilisation d'un Dispositif Médical (prothèse mammaire) de la LPPr.

- Société française de sénologie et de pathologie mammaire
- Fédération française des oncologues médicaux (FFOM)
- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)
- Société française de radiologie (SFR)
- Regroupement des sociétés scientifiques de médecine générale (RSSMG)

+ Associations de patientes (sélection en cours avec Mr Biosse-Duplan, Mission Relations avec les associations de patients et d'usagers de la HAS)

VI. Patientes concernées par la technique

Patientes opérées d'un cancer du sein.

VII. Document à produire

- Rapport d'évaluation
- Document d'avis ou texte court
- Texte court en anglais
- Brief INAHTA
- Communiqué de presse
- Texte court publié dans un journal de spécialité

VIII. Calendrier prévisionnel

- GT : novembre 2010
- CNEDIMTS : décembre 2010 ou janvier 2011
- Collège : janvier 2011
- Mise en ligne : janvier 2011

ANNEXES

I. Phase de cadrage et note de cadrage

Cette note de cadrage est le document élaboré à l'issue de la phase de cadrage, première phase du processus d'évaluation d'une technologie de santé.

Elle fait suite à la phase de faisabilité/priorisation qui détermine si la demande d'évaluation est acceptée par la HAS.

Elle a pour principaux buts de :

- définir le contexte dans ces différentes dimensions (médical, organisationnel, les enjeux, les difficultés, ...)
- formuler les questions auxquelles répondre (i.e., le champ de l'évaluation)
- définir la méthode de l'évaluation.

Elle prépare l'évaluation à pro-
prement parler.

La méthode utilisée lors de cette phase de cadrage s'appuie sur :

- la recherche d'information par tous les moyens possibles ;
- une recherche bibliographique systématique permettant d'avoir i) la littérature synthétique (rapports d'évaluation, recommanda-

Tableau 2 : Composition du GT

Spécialités	Nombre de spécialistes
Chirurgiens (gynécologues et plasticiens)	6 (4 + 2)
Gynécologues médicaux	2
Oncologues (médicaux + radiothérapeutes)	2 (1 + 1)
Généralistes	1
Radiologues	1
IDE, psychologues	2
Représentantes d'associations de patientes	2

tions de bonne pratique, ...) sur le sujet, ii) une estimation macroscopique et quantitative des publications par type d'étude dans les bases de données ;

- la tenue, en tant que de besoin, de réunion de cadrage avec les différentes parties prenantes (demandeur, institutionnels, professionnels de santé, ...).

II. Recherche bibliographique

Une recherche personnelle initiale (documents de saisines, recherche d'articles généraux et techniques, recherche systématique sur Medline) a permis d'identifier 73 références dont 11 articles de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale.

La stratégie de recherche bibliographique est résumée dans le tableau 3 : 39 références ont été retenues sur 286 obtenues, dont certaines déjà identifiées lors de la recherche initiale. ■

Tableau 3. Stratégie de recherche et résultat quantitatif.

Mots clés	Généralités	Nombre de références obtenues	Références retenues *
"Symmetrization"[Ti/Ab] AND "Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh] OR "Phyllodes Tumor"[Mesh] OR "Breast Neoplasms"[Ti/Ab] OR "Carcinoma, Ductal, Breast"[Ti/Ab] OR "Phyllodes Tumor"[Ti/Ab] OR ("Breast"[Ti] AND "Carcinoma"[Ti]) OR "Breast cancer"[Ti/Ab]	Base bibliographique utilisée: Medline Langue: Anglais Français Date limite: Aucune limite	1	1
"Mammoplasty"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] OR "Mammoplasty"[Ti/Ab] OR "Mastectomy"[Ti/Ab] OR "Mastectomy, Segmental"[Ti/Ab] OR "Tylectomy"[Ti/Ab] OR "Mastoplasty"[Ti/Ab] OR "Mastopexy"[Ti/Ab] OR "Mammoplasty"[Ti/Ab] OR "Mammectomy"[Ti/Ab] OR "Breast surger*" [Ti/Ab] OR "Breast reconstruction"[Ti/Ab] AND "Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh] OR "Phyllodes Tumor"[Mesh] OR "Breast Neoplasms"[Ti/Ab] OR "Carcinoma, Ductal, Breast"[Ti/Ab] OR "Phyllodes Tumor"[Ti/Ab] OR ("Breast"[Ti] AND "Carcinoma"[Ti]) OR "Breast Cancer"[Ti/Ab] AND ("Guidelines as topic"[mesh terms] OR health planning guidelines[MeSH Terms] OR recommendation*[title] OR guideline*[title] OR practice guideline[publication type] OR guideline[Publication Type] OR "Consensus Development Conferences as topic"[mesh terms] OR "Consensus Development Conferences, NIH as topic"[MeSH Terms] OR Consensus Development Conference[publication type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR ("Practice Guidelines as topic"[MeSH])	Base bibliographique utilisée: Medline Langue: Anglais Français Date limite: 2000-05/2010	165	13
"Mammoplasty"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] OR "Mammoplasty"[Ti/Ab] OR "Mastectomy"[Ti/Ab] OR "Mastectomy, Segmental"[Ti/Ab] OR "Tylectomy"[Ti/Ab] OR "Mastoplasty"[Ti/Ab] OR "Mastopexy"[Ti/Ab] OR "Mammoplasty"[Ti/Ab] OR "Mammectomy"[Ti/Ab] OR "Breast surger*" [Ti/Ab] OR "Breast reconstruction"[Ti/Ab] OR "Breast cancer"[Ti/Ab] AND "Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh] OR "Phyllodes Tumor"[Mesh] OR "Breast Neoplasms"[Ti/Ab] OR "Carcinoma, Ductal, Breast"[Ti/Ab] OR "Phyllodes Tumor"[Ti/Ab] OR ("Breast"[Ti] AND "Carcinoma"[Ti])	Base bibliographique utilisée: Medline Langue: Anglais Français Date limite: 2000-05/2010	90	2
"meta-analysis as topic"[mesh terms] OR metaanalysis[title] OR meta-analysis[title] OR "meta analysis"[title] OR metaanalysis[Publication Type] OR "systematic review"[title/abstract] OR systematic overview[title] OR systematic literature review[title] OR cochrane database syst rev/journal "Symmetry*" [Ti/Ab] OR "Symmetr*" [Ti/Ab] AND "Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh] OR "Phyllodes Tumor"[Mesh] OR "Breast Neoplasms"[Ti/Ab] OR "Carcinoma, Ductal, Breast"[Ti/Ab] OR "Phyllodes Tumor"[Ti/Ab] OR ("Breast"[Ti] AND "Carcinoma"[Ti]) OR "Breast cancer"[Ti/Ab] "Symmetry*" [Ti/Ab] OR "Symmetr*" [Ti/Ab]	Base bibliographique utilisée: Medline Langue: Date limite: Pas de limite	9	5
"Mammoplasty"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] OR "Mammoplasty"[Ti/Ab] OR "Mastectomy"[Ti/Ab] OR "Mastectomy, Segmental"[Ti/Ab] OR "Tylectomy"[Ti/Ab] OR "Mastoplasty"[Ti/Ab] OR "Mastopexy"[Ti/Ab] OR "Mammoplasty"[Ti/Ab] OR "Mammectomy"[Ti/Ab] OR "Breast surger*" [Ti/Ab] OR "Breast reconstruction"[Ti/Ab]	Base bibliographique utilisée: Medline Langue: Date limite: Pas de limite	21	18

* certaines études apparaissent plusieurs fois dans la sélection

Le Centre de Cancérologie de Toulouse

par le Pr Roland Bugat, Université Paul Sabatier, directeur du fonds de dotation OncoRésonance



Maquette de l'implantation des Laboratoires Pierre FABRE sur le site
Architecte : R. Tallibert.

Les dates essentielles de sa création

21 septembre 2001 : L'agglomération toulousaine a vécu ce jour là une grave catastrophe industrielle. L'explosion d'un bâtiment de stockage de composés chlorés au sein de l'usine de produits chimiques AZF a causé la mort de 35 personnes. Des milliers de blessés ont vu leur domicile détruit ou endommagé, une filière économique s'est effondrée avec la perte de plus de mille emplois.

Après une phase immédiate de réparation des dommages, un engagement collectif pour un monde plus solidaire s'est progressivement dessiné. Un projet de renouveau a été porté par les élus.

31 mars 2004 : Le député-maire de TOULOUSE, Philippe Douste-Blazy annonce la décision de développer, *de novo*, sur ce site industriel dévasté, un campus mono-thématique, dédié aux affections cancéreuses et d'y implanter un hôpital spécialisé.

Cet hôpital mono-disciplinaire aura la responsabilité de maîtriser et d'évaluer sa recherche. Il s'agira au plan opérationnel d'un *consortium*, exploité par plusieurs opérateurs (le CRLCC, le CHU, l'Etablissement français du Sang, la médecine libérale), dans lequel le réseau ONCOMIP aura sa place, de même que des actions de prévention et d'éducation pour la santé.

Le premier Plan Cancer lancé un an plus tôt par le Président de la

République, avait déjà esquissé la cartographie territoriale des cancéropôles.

L'originalité du projet toulousain va plus loin et repose sur la volonté de faire collaborer, dans une logique de projets et de service rendu aux personnes malades, des soignants, des chercheurs et des acteurs du monde économique et de l'entreprise. La présence à proximité du site du laboratoire SANOFI-AVENTIS, l'engagement du groupe pharmaceutique PIERRE FABRE ont conforté la volonté politique.

Descriptif

- Le centre de cancérologie de TOULOUSE repose sur 3 piliers : la recherche publique, un établissement de soins actuellement en construction, des entreprises et acteurs économiques du secteur de la santé.

- 4 éléments de valorisation complètent le dispositif :

- une **Fondation** d'utilité publique dotée d'un capital non consommable de 25 Me,
- la **Fondation InNaBioSanté** qui a pour objet de financer des projets de recherche dans le champ des techniques innovantes (Info, nano, Biotechnologies),

- un **Pôle de compétitivité**, labellisé par le l'Etat en 2005, enfin,
- un **Fonds de dotation (OncoRésonance)** dédié à la diffusion des métiers et des savoirs, créé en 2010.

- 1 Association dénommée « Oncopôle » assure la préfiguration de la gouvernance de

l'ensemble. Elle est présidée par le Président de la Communauté Urbaine du Grand TOULOUSE, le député-maire Pierre Cohen.

- Ce dispositif, complexe et ambitieux est doté d'une vision partagée par les différents acteurs, cette vision partagée correspond au « fil rouge » suivant : Le Centre de cancérologie de TOULOUSE en chiffres, c'est :

- **Un campus paysagé de 220 hectares, en écosite**
- **Un programme immobilier de 265 000 m²**
- **4 000 personnes à terme**
 - 1 800 chercheurs privés
 - 400 chercheurs publics
 - 1 000 acteurs de la santé
 - 700 à 800 emplois tertiaires
- **Un investissement public et privé supérieur à 1 milliard ?**

L'objet du Centre de cancérologie de Toulouse est double

Répondre à des enjeux de santé publique

- Proposer des approches préventives, diagnostiques et thérapeutiques innovantes dans le domaine des cancers.
- Préfigurer un modèle organisationnel pour la prise en charge des grandes « familles » de pathologies chroniques.

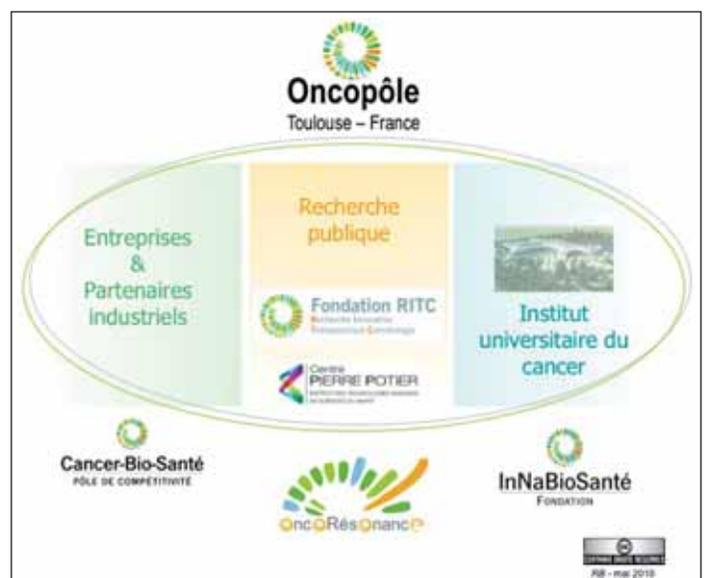


Créer des richesses nouvelles à forte valeur ajoutée

- Contribuer au développement économique territorial.
- Développer un campus thématisé « hémato-cancéro » de notoriété internationale.

La finalité du dispositif consiste à concevoir et à réaliser un système organisationnel nouveau visant par une concentration thématisée de moyens, à produire une double plus-value :

- **économique**, par la convergence [recherche académique/Entreprises du domaine « soins & santé »/ formation],
- **solidaire et humaniste**, de nature à contribuer à une redistribution équitable des ressources collectives produites, notamment au regard de l'accès des malades à l'innovation...■



Présentation synoptique du site.



CYBERKNIFE® : LA RADIOTHÉRAPIE CHANGE DE DIMENSION

Dr. Pierre-Yves Bondiau, radiothérapeute au Centre Antoine Lacassagne de Nice

« Nous avons été les premiers en France à utiliser le CyberKnife en commençant par traiter les tumeurs pulmonaires en 2006. Aujourd'hui, 300 patients ont été traités et nous sommes **le premier site pour le traitement du cancer du poumon. Nous réalisons des études sur la toxicité des « petits » cancers du poumon**, la comparaison entre la chirurgie et le CyberKnife et les cancers avancés du poumon, où l'on associe le CyberKnife à la radiothérapie conventionnelle. »

Dr. Christian Carrie, chef du service de radiothérapie au Centre Léon Bérard de Lyon

« Le CyberKnife est le seul appareil de stéréotaxie capable de suivre en temps réel le **mouvement des organes**, et donc de la tumeur, liés à la **respiration** chez les patients soignés pour **des lésions du poumon**. N'ayant pas vocation à remplacer les techniques existantes mais à les compléter, cet outil deviendra incontournable dans certaines localisations. C'est l'enjeu des **protocoles en cours pour le cancer du poumon**, du foie et de la prostate. »

Dr. Véronique Beckendorf, radiothérapeute au Centre Alexis Vautrin de Nancy

« Le CyberKnife s'avère très efficace pour les lésions de petite taille. Les traitements sont beaucoup plus supportables car ils préservent les tissus sains tout en fournissant des doses biologiques importantes. Nous participons à **des essais cliniques** soutenus par le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et l'Institut national du cancer (INCa) sur les tumeurs pulmonaires et les métastases hépatiques. »



Le Système de Radiochirurgie Robotisée CyberKnife, disponible à ce jour dans cinq villes françaises (Lille, Lyon, Nancy, Nice et Tours) permet de cibler des tumeurs difficilement accessibles tout en préservant la qualité de vie des patients.

Le Système CyberKnife est le seul système de radiothérapie capable de traiter des tumeurs partout dans le corps avec une précision inférieure à 1 mm et de délivrer de fortes doses de radiations tout en préservant les tissus sains et les organes vitaux à proximité de la tumeur.

Non invasif, indolore, ce traitement qui ne nécessite pas d'anesthésie est réalisé en ambulatoire. Selon le type de tumeur à traiter, le traitement dure entre 30 et 90 minutes et peut être réalisé en 1 à 5 séances.

Cette technique a déjà permis à plus de 100.000 patients, dont plus de 2.000 Français, de bénéficier d'un traitement efficace leur garantissant une qualité de vie optimale.



UNICANCER

relever ensemble les défis de la cancérologie

Le lancement officiel du Groupe UNICANCER en avril 2011 marque l'aboutissement de la stratégie de Groupe initiée trois ans auparavant par les Centres de lutte contre le cancer (CLCC) et leur Fédération. Le Groupe réunit l'ensemble des CLCC et la FFCLCC au sein d'un groupement de coopération sanitaire (GCS) de moyens et autour d'un projet médico-scientifique commun : le PMS UNICANCER.

La prise en charge des patients atteints de Cancer a beaucoup évolué au cours des dernières années et va continuer de changer dans celles à venir. UNICANCER permet aux Centres de lutte contre le cancer d'accompagner et d'anticiper toutes ces innovations, notamment en ce qui concerne :

- Les organisations mises en place pour mieux associer les patients à la décision thérapeutique et leur garantir un traitement de qualité (dispositif d'annonce, concertation pluridisciplinaire...).
- Les progrès pour un diagnostic plus précis et un traitement mieux adapté, afin que de plus en plus de patients aient accès à un traitement « personnalisé » ou « à la carte ».

Mutualiser les ressources et les compétences

Permettre au patient un accès rapide et sûr aux innovations thérapeutiques est l'un des objectifs du Groupe UNICANCER. La création du Groupe vise à optimiser les ressources et les compétences des CLCC, à faciliter les collaborations avec tous les acteurs de la cancérologie et à produire de la recherche.

Depuis longtemps, les CLCC mutualisent leurs activités de recherche, grâce à la création en 1994 du Bureau d'Etudes Cliniques et Thérapeutiques (BECT), devenu R & D UNICANCER en 2011. Fer de lance de la recherche du Groupe, R & D UNICANCER a plus de 65 essais cliniques en cours dans plus de 130 centres. Labélisé par le Ministère de la Santé et l'Inserm pour mener des recherches cliniques, il est habilité à recevoir une enveloppe MERRI comme les centres hospitaliers universitaires et les CLCC.

La politique de recherche du Groupe est également une politique d'ouverture. Engagée depuis de nombreuses années, elle a permis d'établir des collaborations fortes avec les universités et les organismes de recherche, dont l'Inserm. Les CLCC hébergent plus de 70 unités de recherche.

Adapter nos structures aux progrès de la médecine

Pour les CLCC, les avancées actuelles de la cancérologie impliquent également plus d'investissements techniques et humains dans certains secteurs comme la génétique moléculaire. A l'inverse, plus de chimiothérapies ciblées, souvent administrées per os, représentent moins d'hospitalisations traditionnelles et moins d'interruption pour les patients dans leur vie socioprofessionnelle. Plus de progrès technologiques en radiothérapie, c'est sans doute augmenter le temps soignant pour chaque séance, mais en chirurgie, cela signifie un séjour beaucoup plus court à l'hôpital. Ces changements doivent être pris en compte pour adapter nos structures aux progrès de la médecine.

Ce numéro spécial d'Officiel Santé décrit quelques-unes des avancées les plus significatives. Au-delà des gains que cela peut amener (de survie et/ou de qualité de vie), ces nouvelles thérapeutiques vont conduire à revoir l'organisation des structures hospitalières.

Pr Josy Reiffers
Président de la FFCLCC



UNICANCER

le Groupe des Centres de lutte contre le cancer est né

interview de Mme Pascale Flamant, nouvelle déléguée générale de la FFCLCC



Pourquoi avoir créé le Groupe UNICANCER ?

Pascale Flamant : Le Groupe UNICANCER s'inscrit dans une continuité. Il signe l'aboutissement de la stratégie Groupe, actée par les Centres en 2007, pour renforcer leur capacité à collaborer et à créer des synergies.

Le Groupe UNICANCER représente le bras armé des Centres pour toutes leurs actions de mutualisation, ainsi qu'un levier de développement et de coopération. Par ailleurs, il valorise le modèle des CLCC et leur permet d'atteindre une masse critique.

Quelle est la stratégie du Groupe UNICANCER ?

P.F. : Le Projet médico-scientifique (PMS) UNICANCER se place au cœur de la stratégie du Groupe. Initié en 2009, à partir de l'analyse de l'activité des Centres et de leurs actions innovantes, le PMS fixe des orientations communes à tous les Centres à renforcer ou développer, en matière de prise en charge des patients, de recherche et de formation. Axé sur le service rendu au patient, ce projet est très innovant, car pour la première fois un groupe de 20 établissements de santé mutualisent leurs orientations

Le 11 avril 2011 les Centres de lutte contre le cancer (CLCC) et leur fédération (FFCLCC) ont annoncé la création officielle du Groupe UNICANCER. Piloté par la Fédération, le Groupe réunit les CLCC et la FFCLCC au sein d'un groupement de coopération sanitaire (GCS) de moyens et autour d'un projet médico-scientifique commun, le PMS UNICANCER.

Pascale Flamant, nouvelle déléguée générale de la Fédération et administratrice du Groupe UNICANCER, revient sur cette création, les raisons qui l'ont motivée et évoque les perspectives d'UNICANCER, nouveau groupe hospitalier exclusivement dédié à la lutte contre le cancer.

stratégiques dans les domaines clés de leur activité. Fondé sur le benchmarking permanent, le PMS actualise et valorise le modèle d'organisation en cancérologie des CLCC.

Et dans le domaine de la recherche, quelles sont ses priorités ?

P.F. : Le PMS UNICANCER a retenu 5 axes stratégiques dans ce domaine : partager les programmes de recherche, participer à la recherche fondamentale, accélérer l'innovation thérapeutique, développer la recherche translationnelle et participer à la recherche en sciences humaines et sociales. Cela implique de renforcer les collaborations avec des partenaires très importants tels que

les universités, les organismes de recherche, les centres hospitaliers publics et privés, les sociétés savantes, l'industrie pharmaceutique ou encore les promoteurs internationaux.

Vous évoquez le modèle des Centres de lutte contre le cancer. Quelles sont les particularités de ce modèle ?

P.F. : Le modèle des CLCC a été formalisé dans la Charte UNICANCER (cf. encadré). Il s'agit notamment de garantir un égal accès à des soins de qualité pour tous, de l'absence de pratique libérale, d'une approche centrée sur le patient, fondée sur la pluridisciplinarité, la prise en charge globale et intégrée du patient, le continuum recherche-soins...

Selon moi, ce qui caractérise le modèle des Centres est une grande capacité d'innovation aussi bien dans les domaines des soins et de la recherche, qu'organisationnelle. Les Centres ont été les pionniers en France en matière de benchmarking, de politiques de qualité... Nombreuses de ces initiatives ont été généralisées à tous les établissements ayant une activité en cancérologie. Le Plan cancer s'est d'ailleurs très largement inspiré de pratiques innovantes provenant des CLCC.

Comment le Groupe UNICANCER est-il constitué ?

P.F. : Le Groupe UNICANCER est organisé autour de la constitution d'un groupement de coopération sanitaire (GCS) de

LA CHARTE UNICANCER

Le modèle de prise en charge du Groupe UNICANCER a été inscrit dans la Charte UNICANCER

Les dix engagements :

1. Un égal accès à des soins de qualité pour tous.
2. Des modes d'exercice assurant équité et pratiques éthiques, avec une prise en charge en conformité avec les tarifs conventionnels et l'absence de pratiques libérales.
3. Une approche centrée sur le patient, fondée sur la pluridisciplinarité, la prise en charge globale de la personne et le continuum recherche-soins.
4. Un projet médico-scientifique commun afin de mettre à disposition des patients le plus rapidement possible les progrès scientifiques et organisationnels.
5. Une médecine personnalisée (thérapies ciblées, mesures d'accompagnement...) et une prise en charge intégrée dès le dépistage et/ou diagnostic précoce au suivi après le traitement.
6. L'intégration permanente de l'innovation via une articulation entre recherche et soins, y compris par l'apport des sciences humaines et sociales.
7. La culture du patient partenaire, qui reconnaît la compétence du patient et la connaissance approfondie que celui-ci a de son propre corps et de sa maladie (comités de patients, observatoire des attentes des patients).
8. La diffusion des savoirs dans le domaine de la cancérologie vers tous les professionnels de santé par la formation initiale et continue.
9. Le développement des compétences des salariés des Centres par la gestion des parcours professionnels.
10. Le benchmarking permanent du Groupe pour évaluer la qualité et la pertinence des pratiques, ainsi que l'efficacité des organisations.

moyens qui réunit tous les CLCC et leur Fédération. La Fédération est le pilote du GCS, ainsi le délégué général de la Fédération est également administrateur du GCS. Celui-ci constitue le vecteur commun de mise en œuvre de la politique du Groupe. Nous avons également conçu la marque UNICANCER pour nommer et donner de la visibilité au Groupe des Centres. Deux marques filles ont été développées pour rendre plus lisibles deux secteurs déjà mutualisés depuis longtemps par les Centres de lutte contre le cancer : la recherche et les achats. Le BECT devient ainsi R & D UNICANCER et le GIE CAC, UNICANCER Achats.

Quelles sont les raisons qui ont motivé le choix d'UNICANCER comme nom du Groupe des CLCC ?

P.F. : UNICANCER affiche clairement notre cœur de métier, qui est la prise en charge, la recherche et l'enseignement dans la cancérologie. Le préfixe UNI porte toute une symbolique d'union de moyens et de ressources, de l'unicité du modèle des CLCC, d'unité d'action... Ce nom est également facilement compréhensible en français et en anglais, un critère pour nous important, notamment pour valoriser les activités de recherche du Groupe à l'international.

Dans cet objectif de donner de la visibilité au Groupe des CLCC nous avons également conçu un nouveau site internet : www.unicancer.fr

Le Groupe UNICANCER est lancé, quelle sera sa feuille de route pour 2011 ?

P.F. : Il faut maintenant faire vivre UNICANCER, affirmer l'intégration du Groupe, garantir le fonctionnement de ses outils et conduire son projet médico-scientifique, dans une logique de mutualisation. UNICANCER porte également une politique de partenariat. Il permet aux CLCC, organisés, réunis sous une même marque et autour d'un PMS commun, de mieux collaborer avec tous les acteurs de santé pour faire avancer la prise en charge et la recherche en cancérologie. ■



Le Groupe des Centres de lutte contre le cancer a élaboré, au cours de l'année 2009, un projet médico-scientifique (PMS) commun, qui constitue le pivot de sa stratégie : le PMS UNICANCER. Construit à partir de l'analyse de l'activité des Centres et de leurs actions innovantes, il vise à définir des orientations partagées par les différents Centres en matière de prise en charge des patients, de recherche et de formation. Un projet médico-scientifique qui doit être source d'une meilleure efficacité médico-économique, d'une dynamique nouvelle et de synergies entre les Centres. Le PMS UNICANCER apporte une plus value qui repose sur le modèle d'organisation des CLCC, fondé sur l'individualisation et la prise en charge globale du patient, l'intégration de l'innovation et la différenciation par la qualité.

Un processus de benchmarking permanent

Pour le PMS UNICANCER, un référentiel composé de 14 axes stratégiques, appelés « figures socles », a été constitué. Ces axes, en lien avec les trois missions historiques des Centres de lutte contre le cancer que sont la prise en charge des patients,

PMS UNICANCER

la pierre angulaire de la stratégie du Groupe des CLCC

par le Dr Catherine Grenier,
chef de projet du PMS UNICANCER à la FFCLCC

Concurrence accrue, augmentation des besoins, démographie médicale déséquilibrée et nombreuses réformes... dans un paysage sanitaire français mouvant, le PMS UNICANCER est un projet structurant et ambitieux. Ses objectifs : développer l'excellence dans la prise en charge des patients, rendre toujours plus opérationnelle la valeur ajoutée des Centres, renforcer leur attractivité auprès des patients, des professionnels de santé, des personnels et élargir leur rayonnement scientifique.

la recherche et l'enseignement, constituent un socle à partager par l'ensemble des CLCC au travers de la définition de leur propre PMS. Un PMS de Centre qui intégrera également des « figures libres », adaptées à son contexte, à ses spécificités, à ses développements précurseurs et parmi lesquelles sont à distinguer les figures « spécifiques » et les figures « senti-

nelles ». Les premières, intimement liées aux particularités loco-régionales du Centre, sont non reproductibles. Les secondes, en revanche, pourront être reprises par tous et viendront, à terme, enrichir le référentiel des figures socles. Le socle commun évoluera ainsi à partir des initiatives

Suite page 66

L'architecture du PMS UNICANCER

Le PMS Groupe se compose :

Des **figures socles**, dénominateurs communs des Centres (**référentiel**). Des **figures libres**, initiatives des Centres autour desquelles se font le partage de retours d'expérience et la discussion pour intégrer dans le référentiel celles jugées incontournables.

Des modalités de mise en œuvre (répartition des rôles, thèmes de mutualisation et dispositif de concertation).

Le premier référentiel du PMS Groupe a retenu **14 figures socles**, dénominateurs communs aux projets d'établissement de tous les Centres, divisées selon leurs missions essentielles :

Innover dans la prise en charge (7 figures) :

- le dépistage et le diagnostic précoce
- le diagnostic rapide
- l'individualisation biologique (hôte et tumeur)
- la diversification de l'offre
- le recours : cancers rares et situations complexes
- les initiatives CLCC en ville (articulation avec les médecins de ville)
- l'individualisation de l'accompagnement de la personne

S'allier pour la recherche (5 figures) :

- le partage des programmes de recherche
- la participation à la recherche fondamentale
- l'accélération de l'innovation thérapeutique
- le développement de la recherche translationnelle
- la participation à la recherche en sciences humaines et sociales

Utiliser le levier de la formation (2 figures) :

- la formation initiale universitaire
- la formation continue experte en cancérologie



CINQ QUESTIONS SUR LA CURIETHERAPIE DE LA PROSTATE AU DR NAJI SALEM¹

Officiel Santé : Pourriez-vous nous expliquer ce qu'est la curiethérapie ?

Dr Salem : « La curiethérapie à bas débit utilisant des grains radioactifs d'iode 125 ou de palladium 103 est un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé de bon pronostic. Elle est utilisée aux États-Unis depuis 1987 et en France depuis 1998. Cette technique peu invasive a pour avantage une irradiation très localisée de la prostate et une décroissance rapide de la dose de rayonnement ce qui permet de limiter les effets secondaires sur les tissus sains avoisinants. Ce type de curiethérapie utilisant des grains d'iode ou de palladium est permanent c'est-à-dire que les grains restent à demeure dans la prostate du patient mais perdent leurs propriétés radioactives au bout de quelques mois. La curiethérapie lorsqu'elle est proposée comme traitement exclusif est le plus souvent réservée aux patients dont la tumeur est limitée à l'intérieur de la prostate avec un PSA inférieur à 10 et un score de Gleason inférieur à 7 ».

Officiel Santé : Quels sont les résultats à long terme ? Quelle est la comparaison avec d'autres traitements ?

Dr Salem : « Les résultats de la curiethérapie sont excellents et se comparent très favorablement aux autres traitements existants que sont la prostatectomie totale et la radiothérapie externe. A ce jour, il n'y a pas d'études randomisées comparant les différentes modalités thérapeutiques entre elles, mais les expériences sur plusieurs milliers de patients traités par curiethérapie rapportent des résultats extrêmement satisfaisants. Les équipes américaines pionnières telles que Seattle et New York, publient régulièrement leurs données dans la littérature internationale avec des taux de survie sans rechute biologique qui vont de 85 à 98 % avec un recul à 15 ans. Elles confirment aussi la faible toxicité tardive urinaire et sexuelle de la curiethérapie ».

Officiel Santé : Quels sont les avantages ?

Dr Salem : « Les avantages de la curiethérapie à l'iode 125 sont nombreux : l'hospitalisation est de 48 heures et les effets secondaires limités à condition de respecter les contre-indications et ne pas la proposer aux patients qui présentent une prostate de gros volume ou des troubles urinaires obstructifs ou irritatifs. Les effets secondaires urinaires pour l'essentiel (mictions urgentes, gêne pour uriner, faiblesse du jet) peuvent se manifester dans les jours

ou semaines qui suivent le traitement avec un retour progressif à une fonction urinaire normale dans les 4 à 6 mois. Dans quelques rares cas ces symptômes urinaires peuvent persister jusqu'à un an. Ces troubles sont traités par des médicaments alphabloquants et des anti-inflammatoires. En cas de rétention aiguë des urines qui se produit dans 3 % des cas environ une sonde urinaire ou un cathéter sus-pubien s'avèrent nécessaires. Une inflammation du rectum et de l'anus ou ano-rectite peut survenir mais beaucoup plus rarement. Des effets secondaires tardifs peuvent survenir à distance, une urétrite chez 10 % des patients et plus rarement un rétrécissement de l'urètre. Une impuissance apparaît chez 30 % des patients, elle dépend de l'activité sexuelle avant l'intervention. La quantité de sperme diminue très souvent après une curiethérapie ».

Officiel Santé : Vous êtes un pionnier dans la curiethérapie. Quelle est votre expérience personnelle après 10 ans de curie ?

Dr Salem : « La curiethérapie prostatique a été introduite à l'INSTITUT PAOLI CALMETTES en 1998 et depuis plus de 700 patients ont bénéficié de ce traitement en alternative à la chirurgie ou à la radiothérapie. Nous avons présenté nos résultats lors de nombreux congrès internationaux, ils sont excellents en terme de contrôle de la maladie avec une survie sans récurrence de 90 % et une faible toxicité aiguë et tardive. La sélection des patients, les résultats en termes de contrôle de la maladie et de morbidité ont évolué favorablement avec notre expérience. Actuellement le taux de rétention aiguë d'urine et les séquelles tardives urinaires ou rectales nécessitant un geste thérapeutique sont rares et concernent moins de 5 % de nos patients ».

Officiel Santé : Quels sont vos résultats avec la curiethérapie auprès des patients à risques intermédiaires ?

Dr Salem : « Je rappelle que l'indication principale de la curiethérapie en monothérapie est le cancer de la prostate localisé à faible risque. Dans certains cas, la curiethérapie peut être proposée dans le cas de cancers de la prostate localisés de risque intermédiaire. Ces patients de risque intermédiaire se présentent avec une maladie avec un ou plusieurs des facteurs suivant : une atteinte des 2 lobes de la prostate et/ou un score de Gleason égal à 7 et/ou un PSA compris entre 10 et 20. Le traitement des cancers de la prostate à risque intermédiaire, repose généralement soit sur l'association d'une radiothérapie externe avec une hormonothérapie courte de 4 à 6 mois soit sur la prostatectomie totale. Dans quelque cas la curiethérapie a été proposée comme traitement exclusif. Notre expérience portant sur plus de 200 patients avec un cancer de risque intermédiaire et traités par curiethérapie est au moins équivalente aux autres modalités thérapeutiques avec une survie sans récurrence à 5 ans de 84 %. Cependant, nous pensons que tous les patients avec ce type de cancer ne doivent pas être traités par une curiethérapie seule mais par une association avec une radiothérapie externe du fait du risque d'extension de la tumeur à la capsule. Un examen par IRM de la prostate avec séquences particulières peut être très contributif pour la sélection de ces patients en vue d'une thérapie adaptée ».

AS.L.

1. NAJI SALEM est médecin en CANCEROLOGIE, RADIOTHERAPIE à INSTITUT PAOLI CALMETTES Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Provence Alpes Côte d'Azur 232 BLD SAINTE MARQUERITE 13009 MARSEILLE.

Références bibliographiques :

- A critical analysis of the long-term impact of brachytherapy for prostate cancer: a review of the recent literature. Bowes D, Crook J. *Curr Opin Urol.* 2011 May; 21(3):219-24.
- Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy. Stone NN, Stone MM, Rosenstein BS, Unger P, Stock RG. *J Urol.* 2011 Feb; 185(2):495-500.
- Fifteen-Year Biochemical Relapse-Free Survival, Cause-Specific Survival, and Overall Survival following I(125) Prostate Brachytherapy in Clinically Localized Prostate Cancer: Seattle Experience. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Sep 21.
- Dix ans d'expérience de la curiethérapie prostatique à l'iode 125. N. Salem, M. Resbeut, J. Boher, G. Gravis, J. Walz, F. Bladou. Congrès de la Société Française de Radiothérapie, Paris 2009.
- Prostate brachytherapy with iodine-125 implants in patients with intermediate risk prostate cancer: a highly efficient treatment when compared with high dose external beam radiotherapy. N. Salem, T. Dubergé, M. Resbeut, J. Boher, G. Gravis, J. Walz, F. Bladou. ASTRO annual meeting, CHICAGO 2009.
- A Matched pair analysis between radical prostatectomy and iodine 125 transperineal brachytherapy in young patients E60 years, with low risk prostate cancer. N Salem, J Walz, F. Chun, G Gravis, T Steuber, A Haese, G Karsenty, P. Karakiewicz, M Graefen, H Huland, F Bladou. ESTRO 29 meeting, Barcelona, September 2010.
- Effectiveness of Permanent Prostate Brachytherapy in Young Men with Long-Term follow-up. N. Salem, F. Bladou, J. Boher, J. Walz, G. Gravis, M. Resbeut. ESTRO 29 meeting, Barcelona, September 2010.

les nouvelles radiothérapies

par le Pr Eric Lartigau, le Dr Frédérique Vasseur et le Dr Sylvain Dewas
département Universitaire de Radiothérapie, Centre Oscar Lambret / Lille



Pr Eric Lartigau



Dr Frédérique Vasseur



Dr Sylvain Dewas

I. Introduction

La radiothérapie est devenue au fil des ans une arme thérapeutique majeure dans la prise en charge curative et palliative des cancers. Les modalités de traitement ont connu un véritable essor ces dernières années avec des avancées thérapeutiques et technologiques. Ces progrès reposent sur l'amélioration de l'informatique, mais aussi sur l'apport de nouvelles techniques d'imagerie et leur intégration dans la planification du traitement et sur une précision sans cesse croissante.

II. Les innovations conceptuelles

1. Radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions

La radiothérapie est entrée dans la modernité lorsque

les traitements ont permis d'épargner les tissus sains. La planification de la radiothérapie repose alors sur la définition des volumes basés sur la délimitation des tumeurs et des organes à risque, à partir de l'imagerie tridimensionnelle (scanner le plus souvent, IRM, TEP). Ces volumes de traitement permettent de planifier au mieux la dose délivrée au sein du volume cible mais aussi de limiter la toxicité aux organes sains.

Les volumes définis sur le plan de traitement sont :

- le **GTV** (Gross Tumor Volume) : inclue la tumeur proprement dite
- le **CTV** (Clinical Target Volume) : inclue la probabilité d'extension microscopique de la tumeur
- l'**ITV** (Internal Target Volume) : prend en compte les mouvements des organes

- le **PTV** (Planning Target Volume) : correspond aux incertitudes de repositionnement du patient.

La simulation du patient ou le centrage s'effectue le plus souvent sur un scanner de dosimétrie. Le patient est placé d'emblée en position de traitement qu'il conservera tout au long des séances. Afin d'atteindre un maximum de précision dans le repositionnement du patient, des systèmes de contention tels que des matelas thermoformés, des cales, ou encore des masques pour les localisations tumorales de la tête et du cou. On pourra réaliser également des repères cutanés sur la peau du patient afin de s'assurer du bon repositionnement à chaque séance.

Après simulation, le radiothérapeute définira les volumes précédemment

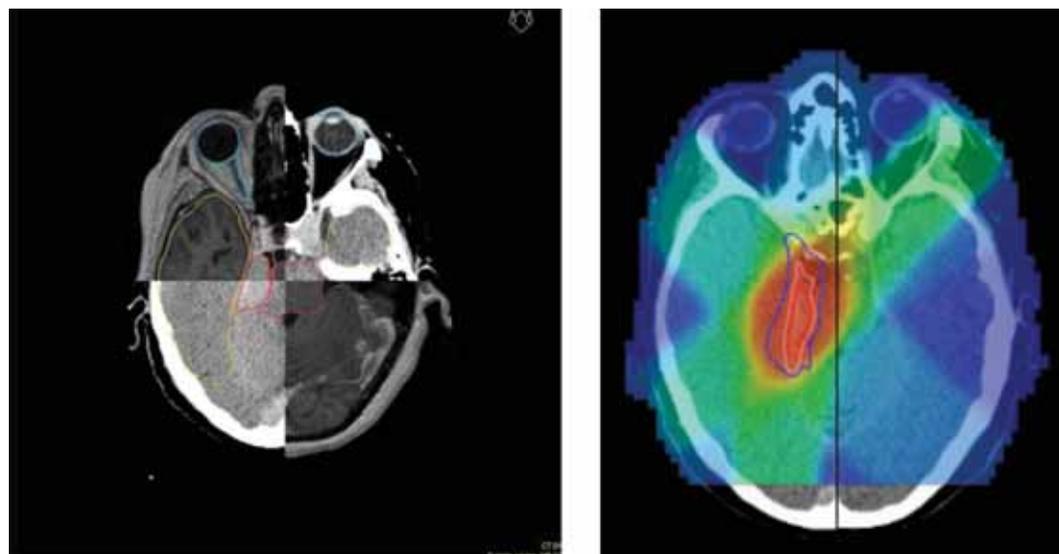


Figure 1 : Exemple d'IMRT sur un méningiome de l'angle ponto-cérébelleux. Les volumes cibles (GTV, CTV, PTV sont contourés sur la base du scanner de dosimétrie fusionné à l'IRM diagnostique).

RADIOPROTECTION

CONSTRUCTION DE SALLES DE TRAITEMENT EN :

- RADIOTHÉRAPIE
- MÉDECINE NUCLÉAIRE
- INDUSTRIE

BLOCS DE BÉTON **VERISHIELD** ULTRA LOURD :

- IMPORTANT GAIN D'ESPACE
- MONTAGE RAPIDE
- DÉMONTAGE ET RÉUTILISATION

CONTACT : **Epsilon**

Oude Boomstraat 6
B-3140 Keerbergen, Belgique
epsilon@myonline.be

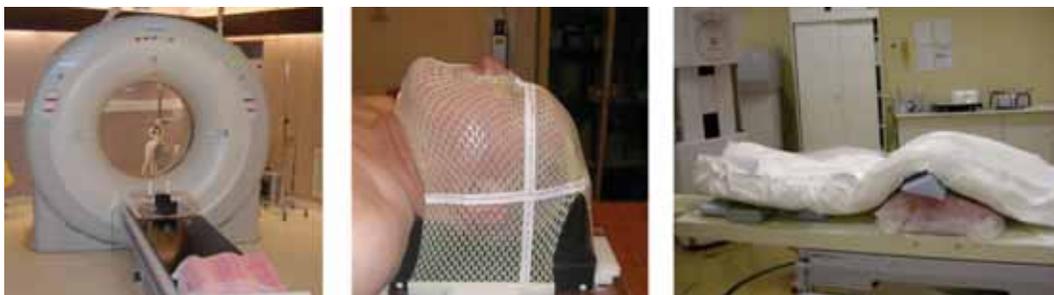


Figure 2 : Scanner dosimétrique. Système de contention par masque thermoformé et matelas rigide.

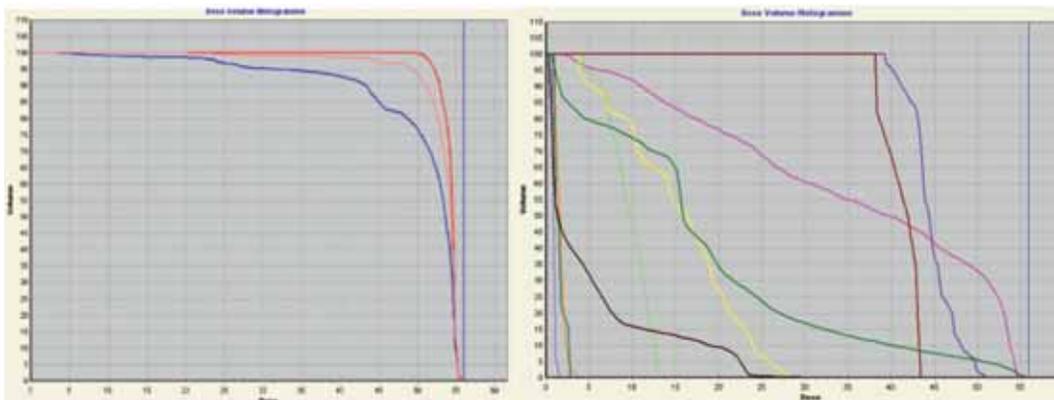


Figure 3 : Histogramme dose-volume. Le premier histogramme représente les doses aux volumes cibles et le second aux organes à risque.

cités en tenant compte de l'histoire clinique de la tumeur et des organes à risque au pourtour. Dans un second temps, un logiciel de planification sera utilisé pour simuler les faisceaux de traitement, le type, l'énergie des particules afin d'obtenir une balistique qui couvrira au mieux les volumes cibles et épargnera les organes à risque. La couverture des volumes s'évaluera sur des courbes appelées Histogrammes Dose-Volume.

Le repositionnement du patient à chaque séance est contrôlé par la pratique d'images embarquées dites portales qui permettront de comparer la position du patient le jour de la séance avec celle réalisée initialement en simulation.

2. La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité ou RCMi

L'objectif de cette technique est de conformer les champs statiques aux volumes complexes de traitement. Ce prin-

cipe utilise la méthode de planification inverse, permettant de calculer la modulation appliquée à un ensemble de faisceaux convergents, de manière à obtenir la distribution de dose souhaitée au sein d'un volume cible de forme complexe.

Grâce aux collimateurs multilames, on peut modifier la fluence (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux pour s'adapter aux volumes cibles et aux organes sains. On crée ainsi des faisceaux non homogènes en intensité en déplaçant les lames lors de faisceaux statiques successifs (technique dite du « step and shoot »), ou par un mouvement en continu des lames (technique dynamique en fenêtre glissante dite « sliding window »).

Cette méthode permet ainsi de mieux préserver les organes à risque au voisinage de la tumeur, ce qui est le cas par exemple pour limiter l'irradiation aux parotides dans les néoplasies ORL ou pour diminuer la dose à la

moelle en cas de lésion vertébrale.

3. Gating ou asservissement respiratoire

Le volume tumoral peut se déplacer en fonction des mouvements cardiaques ou respiratoires, ou selon les variations des volumes d'autres organes de proximité (vessie, rectum).

Les mouvements respiratoires peuvent être intégrés dans la planification en

ajoutant des marges autour du volume cible mais on augmente considérablement le volume aux organes à risque autour. Le gating permet de limiter la taille des champs et d'éviter l'irradiation du tissu pulmonaire sain. Il existe trois grandes familles d'asservissement respiratoire : celles basées sur le blocage de la respiration pendant l'irradiation, celles basées sur la synchronisation de l'irradiation avec la respiration et celles traquant en temps réel le volume cible quelle que soit l'importance des mouvements respiratoire.

Le blocage respiratoire est réalisé durant le scanner de dosimétrie puis à chaque séance en inspiration volontaire par le patient ou par l'intermédiaire d'une valve sur spiromètre. Cette technique nécessite cependant une collaboration du malade.

La synchronisation consiste à une respiration libre et le déclenchement du faisceau se fait lorsque la cible se trouve dans la trajectoire. C'est l'appareil qui déclenche le traitement au bon moment grâce à des capteurs.

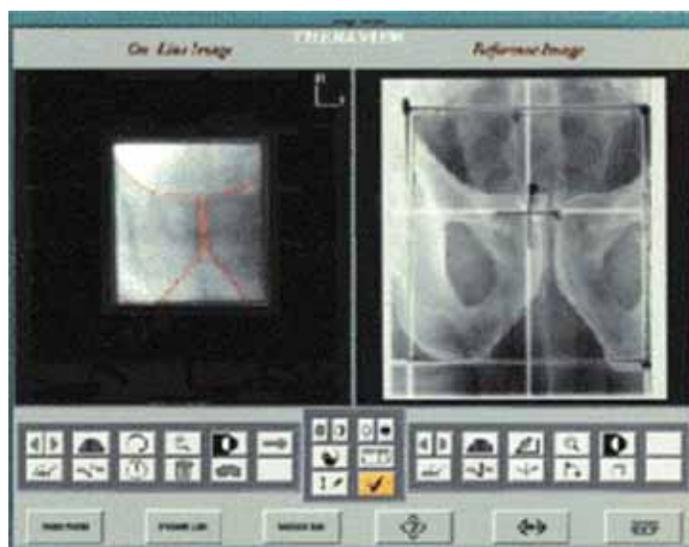


Figure 4 : Imagerie portale. Elle permet la vérification du repositionnement grâce à la comparaison entre l'image réalisée le jour de la séance et l'image de simulation.

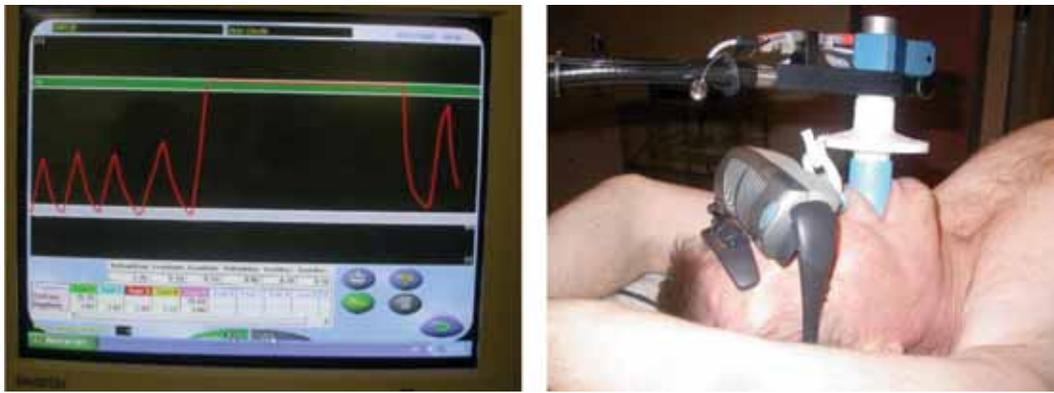


Figure 5 : Asservissement respiratoire par blocage volontaire de la respiration. Le patient visualise l'évolution de son volume pulmonaire au cours du temps (couleur rouge) et son niveau de blocage inspiratoire (zone verte).

La dernière technique, le tracking, consiste à traiter la tumeur en la suivant sans interrompre le faisceau alors que le patient respire librement. Le faisceau doit donc se déplacer en même temps que la tumeur. Cette méthode nécessite souvent l'implantation de fiduciels (repères métalliques) à proximité de la lésion.

4. Radiothérapie guidée par l'image ou IGRT

Les nouvelles techniques de radiothérapie n'ont de bénéfices que si l'on réduit les incertitudes liées aux repositionnements. L'objectif de l'IGRT est justement de localiser avant et pendant la séance les modifications de position ou de volume des organes sains et du volume cible. La visualisation du volume cible peut se faire en se basant sur des repères

implantés dans la tumeur. Ou alors, elle peut faire appel à un scanner dédié dans la salle de traitement, ou à des panneaux d'acquisition d'images portales en rotation et reconstruction 3D en un tour en utilisant les photons mégavoltés de la machine (cone beam ou CBCT-MV), ou par l'ajout de tube à rayons X kilovoltés sur le bras de l'accélérateur (CBCT-kV).

L'IGRT permet ainsi d'obtenir une précision inter-séance et peut entraîner également une modification du volume en cours de traitement si l'on constate des modifications anatomiques de celui-ci. Le gain potentiel est énorme non seulement en terme de contrôle local mais aussi en terme d'épargne des organes sains puisqu'il devient possible de réduire les marges.

III. Les innovations techniques

1. Radiothérapie stéréotaxique robotisée

Le CyberKnife est un système couplant un robot issu de l'industrie et un accélérateur monophotonique d'énergie 6 MV. Il est équipé d'un collimateur appelé iris, qui se comporte comme un diaphragme. Le système utilise un logiciel de planification inverse qui va programmer les différentes incidences des faisceaux. Il est possible de réaliser un nombre de faisceaux non coplanaires importants (une centaine en moyenne) avec une orientation du bras dans toutes les directions (jusqu'à 1 200 positions) avec 6 degrés de liberté.

Cette technique permet ainsi une précision sans précé-

dent. En effet, elle est de l'ordre de 0.2 mm pour les tumeurs immobiles et de 1.5 mm pour les tumeurs variant avec la respiration. De plus, le repositionnement est également très précis. Il est permis par l'implantation de fiduciels au préalable. Il est le seul appareil capable d'un guidage en temps réel grâce à un système d'imageurs orthogonaux kilovoltés fixe au plafond avec des récepteurs dans le sol. Le CyberKnife est alors capable de tracker la cible en cours de traitement c'est-à-dire de suivre en temps réel les mouvements de la tumeur avec un repositionnement automatique basé sur l'image acquise per-traitement. Il existe aussi un système infrarouge dit synchrony pour suivre les mouvements respiratoires du patient.

Compte tenu de ces paramètres, l'utilisation du CyberKnife se fait le plus souvent en condition stéréotaxique avec peu de séance et de forte dose par séance.

2. Tomothérapie hélicoïdale

Evolution thérapeutique installée en France depuis 2005, la tomothérapie est un accélérateur de photons d'énergie moyenne (6 MV) embarqué sur un statif de scanner. La mise en forme



Figure 6 : CyberKnife et dosimétrie pour une récurrence de la cavité buccale.



Figure 7 : Principe de l'appareil de tomothérapie hélicoïdale.

du faisceau se fait par un collimateur en fente permettant un champ de 40 cm de large par 1 à 5 cm. Chaque champ est redécoupé par des lames pneumatiques pouvant prendre une position ouverte ou fermée de façon extrêmement rapide. Ceci permet de moduler au mieux l'intensité du faisceau en fonction des organes à irradier. La table se déplace longitudinalement et permet ainsi une irradiation hélicoï-

dale. D'autre part, la tomothérapie permet de vérifier à chaque séance la position du patient grâce à un système d'imagerie embarquée. Un détecteur opposé au tube accélérateur permet d'obtenir une image 3D tomodynamométrique.

Cette technique est donc intéressante car elle permet de réaliser des irradiations en IMRT avec une grande homogénéité de dose au

volume et avec épargne des organes à risque.

3. ARC thérapie dynamique

Cette technique utilise une rotation du bras d'un accélérateur linéaire isocentrique avec déplacement simultanée des lames et modulation de la fluence. L'IMRT s'effectue par superposition de plusieurs arcs qui ont des formes de champs différentes. Un système d'imagerie embarquée permet égale-

ment de vérifier le repositionnement du malade. Pour s'adapter au mieux au volume cible, l'irradiation se fait de façon continue sur une ou plusieurs rotations du bras de l'accélérateur.

IV. Conclusion

La radiothérapie a beaucoup évolué ces dernières années : l'IMRT est passé dans la pratique quotidienne dans un but de préservation des tissus sains et de distribution de dose optimisée. L'IGRT va prendre de plus en plus de place dans l'avenir afin d'assurer un repositionnement précis. La tomothérapie et le CyberKnife vont s'implanter en France dans les années à venir et apporteront des nouvelles solutions de traitement aux patients. ■

3 questions sur la tomothérapie au Dr Albert Lisbona

Pour mieux comprendre les avantages que représente aujourd'hui l'emploi de la tomothérapie dans la lutte contre le cancer, Officiel Santé s'est intéressé à l'expérience du Docteur Albert Lisbona*.



Officiel Santé : Pourquoi avoir choisi TomoTherapy dans votre centre ?

Dr Lisbona : Le choix de la machine HiArt de Tomotherapy a été principalement dicté à l'époque par les possibilités de prendre en charge de très grands volumes anatomiques par la technique de radiothérapie

conformationnelle avec modulation d'intensité. De plus, cet équipement par construction intègre la fonctionnalité du guidage par l'image (IGRT) permettant le contrôle en 3 dimensions du positionnement et du repositionnement du patient avant la délivrance du traitement.

Officiel Santé : Quels sont les bénéfices cliniques/Physiques que vous en retirez ?

Dr Lisbona : La couverture des volumes anatomiques thérapeutiques est optimale, en particulier dans le cas des volumes complexes et de grandes dimensions tels que les cibles ORL, les mésothéliomes, les irradiations

pelviennes. L'homogénéité de la distribution de la dose dans les cibles, associée à une protection optimale des organes à risques comptent parmi les principaux bénéfices de cette technique.

Officiel Santé : Quels sont les avantages de cet équipement pour vous, par rapport à l'offre du marché ?

Dr Lisbona : Pour nous le principal avantage consiste en la mise à disposition d'une offre intégrée permettant la technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) associée au guidage par l'image (IGRT). Tous les outils associés à la préparation du traitement, au traitement proprement dit, au contrôle de l'équipement font partie de cette offre intégrée, simplifiant significativement l'exploitation de HiArt.

AS.L.

* Le Docteur Albert Lisbona est responsable du service de physique médicale à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, Centre René Gauducheau / Saint-Herblain

Les cancers du seins : une remise en cause des connaissances, un besoin permanent de recherche

par le Pr Henri Roché, Institut Claudius Regaud / Toulouse



C'est un lieu commun de rappeler que le cancer du sein est un problème de Santé publique. Au delà des chiffres bruts d'incidence (52 000 nouveaux cas en France en 2010) et de mortalité (11 500 décès en 2010), cette maladie qui touche les femmes à tous les âges de la vie a des retentissements multiples : image de la femme, perturbations de la cellule familiale, conséquences financières et sociales. Contrairement à d'autres cancers, l'intérêt pour cette pathologie est ancien, les initiatives thérapeutiques ont été nombreuses au fil du temps et la recherche clinique y est appliquée très correctement depuis près de 40 ans. C'est donc un modèle en cancérologie.

I. Epidémiologie

En France, comme dans tous les pays occidentaux, le cancer du sein représente la première cause de survenue d'un cancer chez la femme. C'est encore aussi la première cause de mortalité par cancer en Europe, bien que les cancers du poumon soient responsables d'une augmentation dramatique de la mortalité dans la population féminine aux USA. Une femme sur 12 aura un cancer du sein avant l'âge de 75 ans. En France, le nombre de femmes ayant eu un cancer du sein dans les 5 années précédentes et toujours en vie est de 183 000, 83 00 par an ont des soins spécifiques en

cours. L'incidence est croissante ; toutefois, ces dernières années, cette augmentation se ralentit et les courbes de mortalité diminuent (figures 1 et 2, données INCa).

De longue date, la prise en charge des cancers du sein a été l'activité la plus marquée des CLCC (avoisinant les 40 %). Cette tradition a permis d'aborder la maladie sous tous ses aspects : diagnostic clinique et radiologique, confirmation anatomopathologique, bilan de départ et enfin propositions thérapeutiques adaptées sous forme de traitements locaux (chirurgie et radiothérapie) et systémiques (hormonothérapie et chimiothérapie). Cette prise en charge s'exerce à un stade précoce non métastatique, mais également en cas de rechute différée. Les cas de métastases synchrones restent limités aux alentours de 5 %.

II. Evolution des concepts

Au fil du temps, les concepts sur cette maladie ont évolué expliquant des virages stratégiques d'abord liés aux seules thérapeutiques disponibles pour en venir à sélectionner des traitements adaptés aux différences biologiques. Le concept de diffusion par contiguïté a défini une première période plus que centenaire dite « le temps des chirurgiens » durant laquelle l'évolution de leur technique opératoire très extensive au départ (mastectomie élargie aux muscles pectoraux de Halsted) est progressivement devenue moins délabrante (tumorectomie) et associée à une radiothérapie du sein conservé sans préjudice sur le pronostic vital et plus satisfaisante sur le plan cosmétique. La désescalade se poursuit maintenant au niveau de la région axillaire pour réduire les séquelles fonctionnelles par la technique du ganglion sentinelle chaque fois que possible. L'évidence d'un risque de dissémination précoce pré diagnostique a soutenu dès

la fin des années 70 le « temps des médecins » préconisant des traitements systémiques dès le primo-traitement local (adjuvant), voire avant la chirurgie (néo-adjuvant). Les limites dans l'amélioration du pronostic ont été atteintes depuis une dizaine d'années justifiant d'autres hypothèses conceptuelles basées sur la biologie, d'où l'actuel « temps des biologistes ». Le pronostic global et la sensibilité thérapeutique dépendent des caractéristiques intrinsèques biologiques de chaque tumeur, leur identification devant donc servir de bases à la proposition d'une prise en charge individualisée et adaptée.

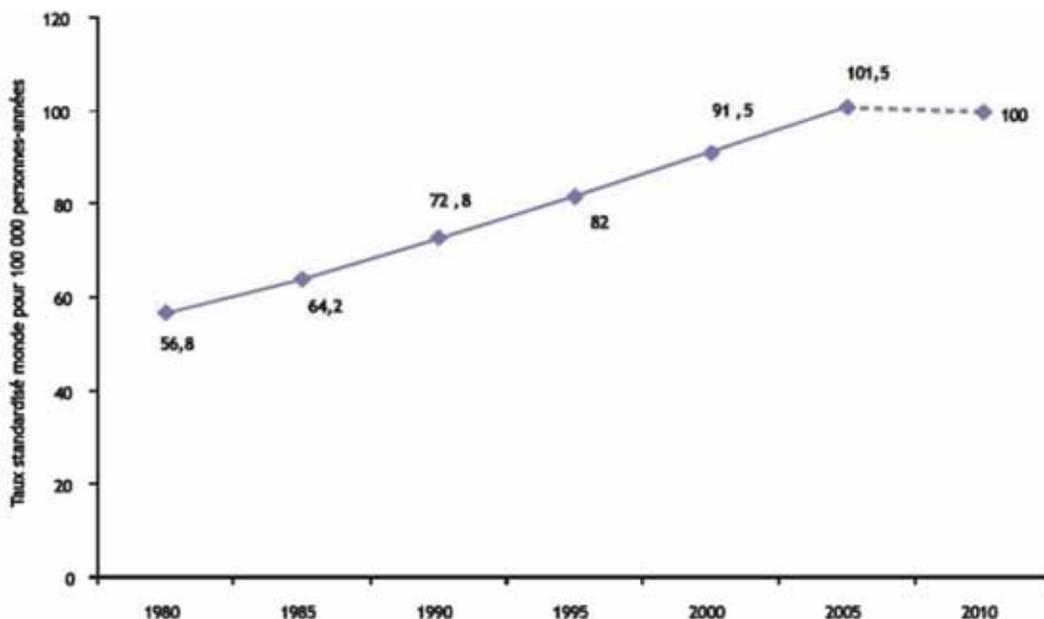
L'amélioration constante du pronostic des formes localisées bien mise en évidence par les méta analyses successives du groupe d'Oxford tous les 5 ans tient à un double phénomène :

une démarche en amont pour anticiper le diagnostic grâce aux performances de la radiologie secondairement proposées aux populations de 50 à 75 ans dans le cadre de dépistage de masse. Ainsi, l'anticipation du diagnostic à un stade pré clinique par la mammographie a permis de faire diminuer de façon spectaculaire la taille moyenne de la tumeur au primo diagnostic et le pourcentage de lésions avec atteinte ganglionnaire axillaire (moins de 40 %).

des prises en charge plus raisonnées sur le plan local pour éviter tout résidu tumoral après chirurgie et sur le plan systémique par des traitements plus efficaces ont également contribué à un meilleur pronostic. Les cancers du sein sont probablement ceux pour lesquels on dispose du plus grand nombre de thérapeutiques. Si les formes localisées avec atteinte ganglionnaire ont vu leur pronostic vital à 5 ans passer de 70 à 90 % entre 1980 et 2010, les atteintes métastatiques restent très péjoratives avec une médiane de survie de 30 mois environ, peu modifiée depuis 15 ans.

III. L'apport des connaissances biologiques modernes

Les prochains progrès viendront d'une meilleure maîtrise des particularités biologiques des tumeurs. Pour cela, le contrôle initial de la pièce tumorale dans des conditions de préservation optimale au diagnostic lors de biopsie, puis lors de la chirurgie est devenu la base de toute recherche prospective. Les bouleversements sont considérables : nouvelle classification des cancer du sein basée sur l'expression de certains gènes dont certains sont susceptibles d'être ciblés par des traitements spécifiques (HER2), détection de dysrégulations fonctionnelles des voies de signalisation, suspicion de possibles cellules souches pluripotentes, mise en évidence de cellules tumorales circulantes. Parallèlement, le rôle du micro environnement tumoral devient primordial (coopération inter cellulaires, échanges de cytokines, néo vascularisation). Les conséquences sont évidentes : différences de pronostic à stade TNM égal selon le profil moléculaire, grande variabilité de l'efficacité thérapeutique selon ces sous-types. Ainsi, et de façon de plus en plus rapprochée, la recherche clinique a du s'adapter à ces nouveaux concepts et intégrer systématiquement la recherche translationnelle dans tout schéma prospectif. Les bases de la décision thérapeutique posées sur le statut TNM et les facteurs pronostiques classiques (taille, atteinte ganglionnaire, état des récepteurs hormonaux) sont devenues insuffisantes face à ces diversités biologiques et doivent faire imaginer de nouveaux outils d'aide à la décision validés par des études cliniques et applicables au plus grand nombre de cas au travers des réunions de concertation pluridisciplinaires. Les signatures génomiques (Onco-



Source : [Belot A, 2008] [HCL/InVS, IHCa/Francim/Inserm, 2010]

Traitement : IHCa 2010

Figure 1 : Evolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) du cancer du sein de 1980 à 2005. Projection pour l'année 2010.

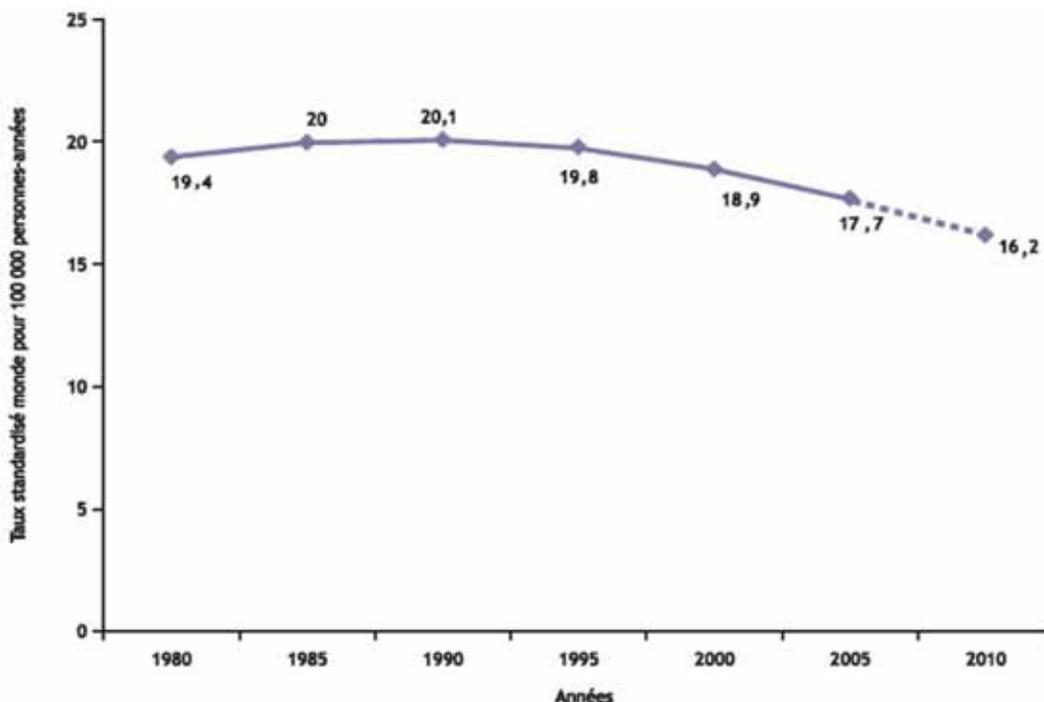
type-Dx, mammaprint, grade génomique) sont de bons exemples de ces efforts encore inachevés.

IV. La recherche clinique et son évolution récente

A partir de 1980, une profusion d'essais thérapeutiques a vu le jour comparant traitements adjuvants et observation, hormonothérapies et chimiothérapies,

voire les 2 ensemble versus l'une ou l'autre. La découverte de nouvelles molécules chimiothérapeutiques (anthracyclines, puis taxanes) et hormonales (agonistes LH-RH, anti aromatasés) a multiplié les questions et nécessité la mobilisation de tous. Absent du concert international au début, la cancérologie française s'est progressivement organisée pour construire un groupe coopérateur national, puis international structuré autour d'un

bureau d'études cliniques fédéral et faisant appel à tous les centres investigateurs volontaires. Démarré en 1994 par le programme Pegase qui essayait de valider le concept de l'intensification des doses de chimiothérapies avec support de cellules souches hématopoïétiques, c'est finalement un portefeuille de 14 études adjuvantes ou néoadjuvantes qui ont été menées à bien au travers des essais Pegase et PACS recrutant respective-



Source : [Belot A, 2008] [HCL/InVS/IHCa/Francim/Inserm, 2010]

Traitement : IHCa 2010

Figure 2 : Evolution de la mortalité (taux standardisé monde estimé) par cancer du sein de 1980 à 2005. Projection pour l'année 2010.

ment 760 et 9615 patientes. 5 études ont été exclusivement consacrées à une forme rare et grave, les cancers inflammatoires. En 2010, on comptait 93 centres investigateurs ouverts dont 18 à l'étranger (Belgique, USA). Très vite, il est devenu évident que la seule participation française ne pouvait garantir la mise en place d'essais à grande échelle. Notre groupe s'est donc associé aux projets IBISII (traitement adjuvant des cancers in situ, CRC-UK), PACS02-IES (hormonothérapie, groupe international), PACS07-Mindact (intérêt d'une signature génomique, BIG-EORTC), RTS01 (radiothérapie, EORTC, NKI) assurant entre 8 et 30 % du recrutement mondial dans ces essais. La collection d'échantillons tumoraux se fait maintenant de façon prospective et en temps réel ce qui a permis de constituer une base de 5 000 tumeurs conservées en paraffine et plus de 2 000 tumeurs congelées. Une dynamique forte a regroupé anatomo-pathologistes et chercheurs dans des programmes intégrés. Au total, les résultats observés ont donné lieu à 29 publications internationales dans des revues de premier plan dont 8 J. Clin. Oncol. Entre autres, ces travaux ont permis de valider au plan clinique un nouveau standard chimiothérapeutique adjuvant (FEC-T, PACS01)(1), l'utilisation de l'exemestane après tamoxifène (IES-PACS02)(2), de déconseiller l'usage d'Herceptine en monothérapie séquentielle pour des tumeurs hyper exprimant HER2 (PACS04)(3) ; des travaux biologiques ciblés ont démontré l'efficacité certaine du docetaxel quel que soit l'expression des récepteurs hormonaux(4), l'intérêt de l'expression du Ki67 dans la prédiction de l'efficacité d'une chimiothérapie séquentielle (5), d'envisager des signatures génomiques prédictives (6,7) ; enfin, des enquêtes de qualité de vie sur certains essais ont permis de confirmer le rôle limité à la première année les conséquences des intensifications thérapeutiques (8), la satisfaction habituelle et les critiques des patientes faites à la participation à des essais thérapeutiques (9,10), des études de coût (11).

V. Avenir

La recherche clinique doit faire face actuellement à de nou-

veaux défis : des pronostics meilleurs rendant difficile la mise en évidence de nouveaux gains thérapeutiques, le démantèlement des tumeurs du sein en sous-groupes nécessitant des études spécifiques à chacun de ces groupes d'où un recrutement lent et compliqué par une identification biologique préalable de l'appartenance à ces groupes, une limitation des moyens financiers justifiant d'essais uniques à envergure mondiale. Les enjeux en situation adjuvante poussent à des collaborations inter groupe. Par contre, en situation métastatique toujours aussi péjorative sur le plan pronostic, la disponibilité de plateformes biologiques de bonne qualité, la mise en commun d'échantillons tumoraux et la dynamique de collaborations clinicien-chercheur doivent permettre la mise en place de projets ambitieux testant les découvertes biologiques récentes et la mise à disposition de thérapeutiques ciblées plus à même d'agir selon des dérégulations cellulaires maintenant identifiables. ■

Références bibliographiques :

1. SEQUENTIAL ADJUVANT EPIRUBICIN-BASED AND DOCETAXEL CHEMOTHERAPY FOR NODE-POSITIVE BREAST CANCER PATIENTS: THE FNCLCC PACS 01 TRIAL. H. ROCHÉ, P. FUMOLEAU, M. SPIELMANN, J.-L. CANON, T. DELOZIER, D. SERIN, M. SYMANN, P. KERBRAT, P. SOULIE, F. EICHLER, P. VIENS, A. MONNIER, A. VINDEVOGHEL, M. CAMPONE, M.J. GOUDIER, J. BONNETERRE, J.-M. FERRERO, AL. MARTIN, J. GENEVE, B. ASSELAIN. *J Clin Oncol.* 2006, 24 : 5664-71.
2. COOMBS RC, GIBSON LJ, et al. A RANDOMIZED TRIAL OF EXEMESTANE AFETR TWO OR THREE YEARS OF TAMOXIFEN THERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH PRIMARY BREAST CANCER. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350: 1081-1092
3. TRASTUZUMAB FOR PATIENTS WITH AXILLARY-NODE-POSITIVE BREAST CANCER: RESULTS THE FNCLCC-PACS 04 TRIAL. M. SPIELMANN, H. ROCHÉ, T. DELOZIER, JL. CANON, G. ROMIEU, H. BOURGEOIS, J.-M. EXTRA, D. SERIN, P. KERBRAT, JP. MACHIELS, A. LORTHOLARY, H. ORFEUVRE, M. CAMPONE, AC. HARDY-BESSARD, B. COUDERT, M. MAREVOET, G. PIOT, A. KRAMAR, AL. MARTIN, F. PENAULT-LLORCA. *J Clin Oncol.* 2009 Déc. 2009 PMID: 19917839.
4. Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: results from a pooled ANALYSIS F. Andre, K. Broglio, H. ROCHÉ, M. Martin, JR. Mackey, F. Penault-Llorca, GN. Hortobagyi, L. Pusztai. *J CLIN ONCOL.* 2008 JUN 1 ; 26(16):2636-43.
5. KI67 EXPRESSION AND DOCETAXEL EFFICACY IN PATIENTS WITH ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE BREAST CANCER. F. PENAULT-LLORCA, F. ANDRÉ, C. SAGAN, M. LACROIX-TRIKI, Y. DENOUX, V. VERRIELE J. JACQUEMIER, MC. BARANZELLI, F. BIBEAU, M. ANTOINE, N. LAGARDE, AL. MARTIN, B. ASSELAIN, H. ROCHÉ. *J CLIN ONCOL.* 2009 JUN 10 ; 27(17):2809-15.
6. A 38-gene expression signature to predict metastasis risk in node-positive breast cancer after systemic adjuvant chemotherapy: a genomic substudy of PACS01 CLINICAL TRIAL P. JÉZÉQUEL, M. CAMPONE, H. ROCHÉ, W. GOURAUD, C. CHARBONNEL, G. RICOLLEAU, F. Magrangeas, S. Minvielle, J. Genève, AL. Martin, R. Bataille, L. Champion. *BREAST CANCER RES TREAT.* 2008, 116 : 509-20.
7. GENE EXPRESSION PROFILE PREDICTS OUTCOME AFTER ANTHRACYCLINE-BASED ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN EARLY BREAST CANCER. F. BERTUCCI, N. BORIE, H. ROCHÉ, T. BACHELOT, J.-M. LE DOUSSAL, G. MACGROGAN, S. Debono, A. Martinec, I. Treilleux, P. Finetti, B. Esterni, J.-M. Extra, J. Geneve, F. Hermitte, C. Chabannon, J. Jacquemier, AL. Martin, M. Longy, D. Maraninchi, V. Fert, D. Birnbaum, P. Viens. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Jun ; 127(2):363-73. Epub 2010 Jun 29.
8. DETERIORATION OF QUALITY OF LIFE OF HIGH-RISK BREAST CANCER PATIENT TREATED WITH HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY: THE PEGASE 01 QUALITY OF LIFE STUDY. P. MARINO, H. ROCHÉ, P. BIRON, M. JANVIER, D. SPAETH, M. FABBRO, C. LINASSIER, T. DELOZIER, AL. MARTIN, G. SANTIN, JP. MOATTI; the PEGASE Group. *Value Health.* 2008, 11 : 709-18
9. ASSESSMENT OF CARE BY BREAST CANCER PATIENTS PARTICIPATING OR NOT Participating in a Randomized Controlled Trial: A Report With the Patients' COMMITTEE FOR CLINICAL TRIALS OF THE LIGUE NATIONALE CONTRE LE CANCER. C. JULIAN-REYNIER, J. GENEVE, F. DALENC, D. GENRE, A. MONNIER, P. KERBRAT, R. LARGILLIER, D. SERIN, M. RIOS, H. ROCHÉ, M. JIMENEZ, C. TARPIN, D. MARANINCHI. *J Clin Oncol.* 2007 25:3038-44
10. PARTICIPANTS' UPTAKE OF CLINICAL TRIAL RESULTS: A RANDOMISED EXPERIMENT. J. MANCINI, D. GENRE, F. DALENC, J.-M. FERRERO, AL. MARTIN, H. ROCHÉ, F. MAYLEVIN, C. TARPIN, P. VIENS, J. GENEVE, C. JULIAN-REYNIER. *Br J Cancer.* 2010 Mar 30 ; 102(7):1081-4. Epub 2010 Mar 2.
11. COST-EFFECTIVENESS OF ADJUVANT DOCETAXEL FOR NODE-POSITIVE BREAST CANCER PATIENTS: RESULTS OF THE PACS 01 ECONOMIC STUDY P. MARINO, C. STANI, H. ROCHE, C. PROTIERE, P. FUMOLEAU, M. SPIELMANN, AL. MARTIN, P. VIENS, A. LE CORROLLER-SORIANO. *Ann. Oncol ;* 2010, 21 : 1448-1454

Beyond health care

there's human care



Elekta est un groupe de technologies médicales international qui développe et commercialise des outils de pointe destinés à aider les oncologues, radiothérapeutes, neurochirurgiens et bien d'autres professionnels médicaux comme les manipulateurs, avec la gamme de contentions Medical Intelligence.

En tant qu'organisme de formation agréé, Elekta propose des formations initiales ainsi qu'un large éventail de formations continues incluant des modules adaptés à vos spécialités.
www.elekta.com

Elekta S.A.S.
39 rue du Gouverneur général Félix Eboué
92130 Issy Les Moulineaux
Tél. : +33 (0) 1 55 95 83 40 • Fax : +33 (0) 1 55 95 83 57

Experience the Elekta Difference



génomique et cancer du sein

par le Pr François Bertucci, Institut Paoli-Calmettes / Marseille



Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier chez la femme en France. La mortalité a diminué ces 20 dernières années grâce au dépistage et l'amélioration des traitements, notamment systémiques (chimiothérapie CT, hormonothérapie HT, thérapies ciblées) censés éradiquer la maladie métastatique à l'origine du décès. Au niveau moléculaire, le cancer du sein est une maladie complexe associée à l'accumulation de multiples anomalies génétiques et épigénétiques conduisant à l'apparition de la tumeur, son instabilité génétique, puis l'acquisition d'un phénotype de plus en plus invasif et résistant. L'hétérogénéité clinique résultante est insuffisamment appréhendée par les paramètres histo-cliniques diagnostiques et pronostiques actuels. Alors que de nouvelles options thérapeutiques ne cessent de se développer, l'identification de facteurs pronostiques et/ou prédictifs de la réponse plus fiables est cruciale pour améliorer les indications et les résultats. Le développement de drogues ciblant sélectivement la tumeur est un autre objectif majeur.

Face à ce double enjeu et aux limites des approches classiques, une caractérisation

moléculaire approfondie et globale des tumeurs devenait cruciale. Elle s'est longtemps heurtée à des contraintes techniques qui donnaient peu d'informations par rapport à la complexité du processus étudié. Il y a une quinzaine d'années, la recherche biologique a connu une véritable révolution grâce à l'apport de la Génomique, fruit de deux facteurs : les avancées et ressources sans cesse croissantes produites par les projets Génome et l'essor de nouvelles technologies, comme la bioinformatique et la robotique, capables de les exploiter. Des techniques d'analyse moléculaire à haut débit se sont progressivement développées, permettant d'analyser l'activité de milliers de gènes ou protéines simultanément dans un échantillon. L'hypothèse initiale était que l'étude d'une combinaison de molécules impliquées dans un phénotype complexe est plus informative que celle de chaque molécule isolément. Le cancer du sein est l'un des premiers cancers à avoir été exploré par la Génomique, avec aujourd'hui des applications cliniques dans le domaine de la recherche en France, mais déjà en routine dans certains pays comme les Etats-Unis.

Analyse du Transcriptome

Pour des raisons techniques, le typage moléculaire à haut débit s'est d'abord focalisé sur l'étude du Transcriptome (ensemble des ARNm d'un échantillon), notamment à l'aide des puces à ADN (1). Pour la première fois, l'hétérogénéité moléculaire de la maladie a été appréhendée. Une nouvelle classification a été définie, avec l'identification de cinq sous-types moléculaires (luminal A, luminal B, basal, HER2, normal-like) pertinents aux niveaux biologique et cli-

nique (2). Ces sous-types sont reliés au type cellulaire d'origine (luminal ou basal myoépithélial) et/ou à des altérations moléculaires majeures du cancer du sein comme le statut des récepteurs hormonaux (RH), HER2, et la prolifération. Au niveau clinique, ils sont associés à des différences épidémiologiques, histologiques et surtout évolutives en termes de réponse thérapeutique et de risque métastatique. Ces sous-types ont été confirmés dans différentes ethnies, et différentes formes histo-cliniques, du cancer *in situ* aux métastases en passant par les formes inflammatoires. Leur application pronostique reste pour l'instant limitée pour plusieurs raisons : relative instabilité avec l'identification de nouveaux sous-types (comme le sous-type *claudin-low*) avec l'augmentation du nombre de tumeurs analysées, applicabilité des puces en clinique non résolue (nécessité de tissu congelé), et valeur pronostique ajoutée non formellement démontrée par rapport aux facteurs classiques. L'intérêt est par contre conceptuel : le cancer du sein n'est plus reconnu comme une simple entité, mais comme cinq ou six maladies distinctes qui présentent notamment des facteurs pronostiques et des cibles thérapeutiques différents et devraient donc être individualisés les uns des autres dans les essais cliniques. Au moins deux tests sont commercialisés pour les définir : BluePrint (80 gènes, Agendia, Pays-Bas) et Breast BioClassifier (50 gènes, ARUP, USA). Des signatures multigéniques pronostiques ont également été identifiées (3) dans l'objectif d'une désescalade thérapeutique face au problème du sur-traitement par CT adjuvante des formes localisées. Dans les formes sans envahissement ganglionnaire (N-),

l'impact favorable de la CT sur la survie est démontré. Cependant, ce traitement potentiellement toxique est en réalité inutile chez plus de 60 % des cas traités (sur-traitement), nécessaire chez seulement 20 %, et inefficace chez 20 %. Certaines signatures sont commercialisées. La signature Mammaprint (Agendia) est une signature à 70 gènes identifiée et validée à travers 3 grandes séries rétrospectives (4, 5, 6). Approuvée par la FDA américaine, elle représente le premier test sur puces à ADN commercialisé. Elle est en cours de validation prospective dans l'essai européen MINDACT ("Microarray in Node-Negative Disease May Avoid Chemotherapy Trial"), ouvert en 2007 et bientôt clos aux inclusions (6000 patientes prévues). L'objectif est de démontrer que la signature permet de traiter par CT moins de patientes que le critère histo-clinique *Adjuvant ! Online* avec une survie pourtant similaire. La deuxième signature est le test Oncotype DX, commercialisé aux USA par Genomic Health (Redwood City, CA). Elle comprend 16 gènes d'intérêt et 5 gènes de référence, analysés en RT-PCR quantitative. Elle permet de classer les patientes RH + traitées par tamoxifène en trois classes de risque faible, intermédiaire ou élevé de rechute à 10 ans (7). Remboursé aux USA par les assurances privées, Oncotype est très utilisé avec plus de 190 000 tests réalisés depuis sa commercialisation, et pour la première fois, un bénéfice (3,4 millions de dollars) pour Genomic Health en 2010. Ce test a été incorporé pour validation dans l'essai clinique prospectif américain TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment Rx) qui



THUASNE
PROFILECARE

Service Clientèle :

27 rue de la Jomayère
42031 Saint-Étienne Cedex 2
Tél. : 04 77 81 40 42
Fax : 04 77 81 11 99

Service Conseil :

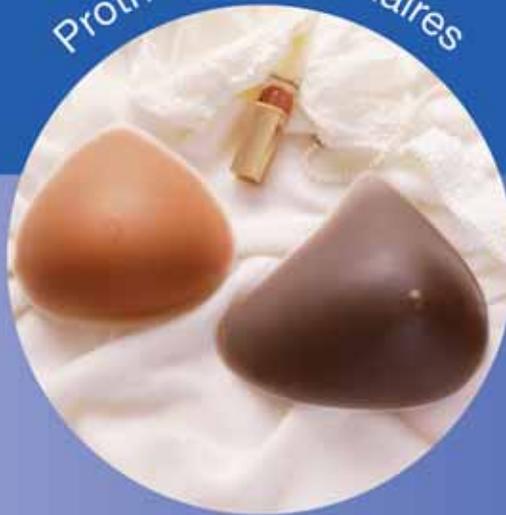
Tél. : 04 77 81 40 40 de 9h à 18h
Service Sur-Mesure :
Tél. : 04 77 81 11 16
Fax : 04 77 81 10 05
www.thuasne.fr

Thuasne,

Prothèses mammaires, lingerie et maillots de bain

Confort et discrétion

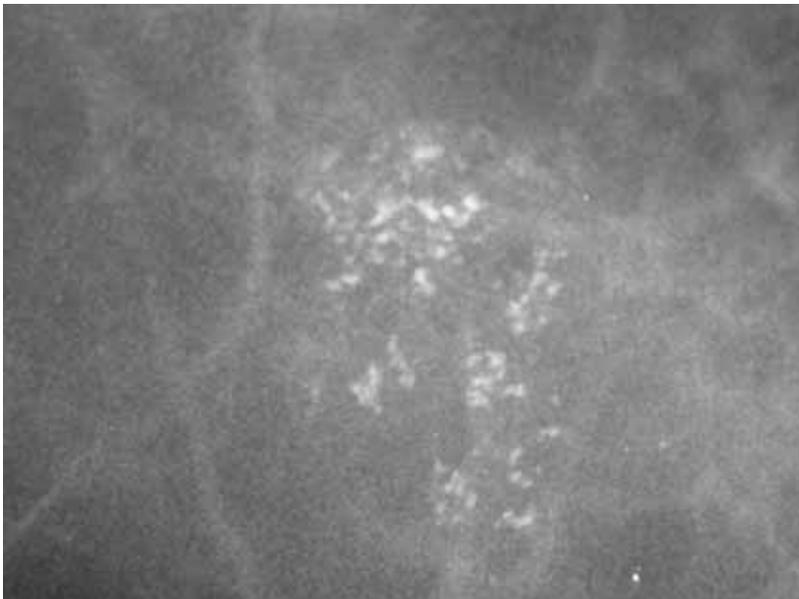
Prothèses mammaires



Soutiens-gorge



Maillots de bain



Microcalcification de sein.

a inclus 10 000 patientes N-RH + entre mai 2006 et octobre 2010. Toujours, dans le domaine des tumeurs N-, RH +, le ratio d'expression *HOXB13/IL17BR* (8) est commercialisé aux USA par Quest Diagnostics (kit Breast Cancer Gene Expression). Une autre signature, le *Grade Genomic Index* (GGI), comprend 97 gènes majoritairement impliqués dans la prolifération cellulaire (9). Elle reclasse les grades histologiques II, de valeur pronostique incertaine et de faible reproductibilité, en grade génomique faible ou élevé de bon et de mauvais pronostic. Elle est commercialisée depuis juin 2008 (Map-Quant DX, Ipsogen, France). Des signatures prédictives de la réponse thérapeutique ont été rapportées sur le modèle du néo-adjuvant avec des protocoles de CT à base d'anthracyclines et/ou taxanes (3). Une signature de 30 gènes développée par le MD Anderson sur une série rétrospective de patientes traitées par paclitaxel suivi de FAC (10) a été validée dans un essai prospectif randomisé comparant ce protocole à du FAC sans taxane (11), sans toutefois apporter une information supplémentaire par rapport à un prédicteur clinique. Elle est aujourd'hui en évaluation prospective dans l'essai français REMAGUS04. Une signature de réponse aux anthracyclines (épirubicine seule) a été rapportée récemment dans les tumeurs RE- (12). Combinant à la fois pronostic et prédiction

de la réponse thérapeutique, nous avons identifié sur une série de 468 patientes N + une signature prédictive de l'évolution clinique après CT adjuvant à base d'anthracycline sans taxane (13). Son intérêt serait d'éviter l'utilisation des taxanes en cas de très bon pronostic sous anthracyclines seules. Un essai prospectif (SA02) basé sur cette signature s'est achevé récemment (14).

Autres analyse moléculaires à haut débit

Les autres niveaux moléculaires (ADN, exons, miRNA, protéines,...) ont été analysés par les techniques « omiques » plus tardivement. Aujourd'hui, aucun n'a atteint en terme de résultat le degré d'avancement des études du transcriptome, mais les résultats sont également très prometteurs. En voici quelques exemples. L'hybridation génomique comparative sur puces à ADN (*array-CGH* permettant de définir le nombre de copies d'ADN de chaque gène) définit trois groupes de cancers du sein (« *simplex* », « *complex* », et « *amplifier* ») selon leur profil global d'altérations, reflet de l'instabilité génomique. Ces profils, corrélés aux sous-types moléculaires, pourraient aider à l'évaluation des drogues telles que les inhibiteurs de PARP ciblant les tumeurs au génome le plus instable. Des signatures pronostiques ont aussi été développées (15,16). Au niveau

génomique, de nombreuses altérations ont été révélées, mais souvent avec une faible récurrence, et l'amplification de HER2 reste l'anomalie la plus fréquente (15 % environ). Les régions touchées sont souvent larges et multigéniques. Le tri des gènes altérés est en cours pour identifier les gènes candidats globalement, par sous-type moléculaire, et par forme clinique d'intérêt. Cette recherche peut se faire de manière intégrée par confrontation avec les données d'expression afin d'identifier les gènes dont l'expression est altérée par altération du nombre de copies d'ADN (20 % des gènes dérégulés). Nous avons ainsi identifié *ZNF703* comme un gène « *driver* » du sous-type luminal B (17). Des gènes candidats altérés par des mécanismes épigénétiques (changements de la structure chromatinienne tels que méthylation induisant une modification de l'expression du gène sans en altérer sa séquence ADN) sont identifiés par confrontation des données transcriptome/méthylome (18,19). Le séquençage de l'ADN est une autre approche prometteuse. Au niveau de l'ADN constitutionnel, la recherche de variants de susceptibilité au cancer bénéficie du catalogue des variants génétiques humains récemment établi dans le projet « 1 000 Génomes » (20). Ces variants SNPs expliquent des sensibilités particulières à certaines maladies ou certains médicaments. Ainsi, les puces à SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) ont permis d'identifier dans le cadre des GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) des SNPs associés à une susceptibilité constitutionnelle à la maladie (21) ou à la survenue d'effets secondaires particuliers après traitement spécifique (22). Actuellement ouverte en France, l'étude Signal, soutenue par l'INCa, cherche à identifier (sur un simple prélèvement sanguin) des déterminants génétiques associés à différents critères : résistance ou sensibilité au trastuzumab en adjuvant, toxicité cardiaque après traitement adjuvant incluant le trastuzumab, sous-types moléculaires, et enfin risque de développer un cancer du sein.

Au niveau somatique, le séquençage complet du génome tumoral est devenu possible grâce aux appareils de dernière génération. Des projets internationaux se sont mis en place, comme le projet IGCC (International Cancer Genome Consortium) dans lequel la France est impliquée pour les tumeurs HER2 +. Au niveau de l'ARN, l'analyse des exons sur puces à ADN a par exemple permis d'identifier des transcrits alternatifs d'intérêt diagnostique (23) ou pronostique (24). L'analyse à haut débit de l'expression des miRNA, petits ARN non codants régulateurs clés de l'expression génique, est en plein développement (25), comme d'autres approches complémentaires de la Génomique, la protéomique (26) et plus récemment la métabolomique (27).

Discussion et conclusion

La Génomique permet aujourd'hui d'analyser sur l'échelle pan-génomique les variations génétiques des patientes, l'instabilité génomique de leurs tumeurs ainsi que leurs profils d'expression, de méthylation et de mutations. Elle est actuellement largement intégrée à la recherche clinique. En premier lieu, comme outil à la recherche de déterminants moléculaires de réponse ou d'activité de la drogue testée. Cette incorpo-



ration est devenue quasiment systématique dans les essais thérapeutiques actuels, étant donnée l'importance de ces biomarqueurs dans le développement d'une drogue. En deuxième lieu, comme élément de décision thérapeutique de l'essai qui vise à démontrer de façon prospective l'intérêt clinique de la signature, phase ultime avant son application en routine. C'est le cas des essais MINDACT, TAILORx, SA02 et d'autres en cours comme le Plan B Trial, l'essai du trans-GEICAM, ou l'essai français REMAGUS04. Le troisième niveau est encore plus proche de la médecine personnalisée, et concerne les stades métastatiques dans lesquels de nouvelles drogues sont testées: il s'agit de définir le profil génomique de la tumeur afin de limiter l'inclusion dans l'essai thérapeutique aux patientes les plus aptes à bénéficier de la drogue. Ce *screening* moléculaire débouche sur des effectifs plus réduits, des essais plus rapides et moins coûteux. Il recherche une anomalie large telle que l'instabilité du génome pour des drogues telles que les anti-PARP, ou une anomalie plus précise comme l'activation d'une voie de signalisation (signature d'expression d'activation des voies RAS, MYC (28)) ou la présence d'une altération plus précise au niveau de l'ADN (amplification *HER2*, mutation *EGFR*, translocation *EML4/ALK*,...). L'intérêt de cette approche a été démontré par une étude américaine récente (29) dans laquelle 86 patients atteints d'un cancer métastatique réfractaire ont vu un échantillon de leur tumeur ou métastase typer en IHC et sur puces à ADN pour l'expression de 61 gènes/protéines cibles de thérapies existantes. Une cible thérapeutique était détectée chez 84 patients, dont 66 recevaient alors le traitement correspondant. Pour 18 d'entre eux, le temps de survie sans progression sous ce traitement était plus d'1,3 fois supérieur au temps de survie sans progression sous le traitement précédent. Un essai proche de celui-

ci, essai SAFIR 01 promu par la FNCLCC, doit débuter prochainement en France. Il concernera le cancer du sein métastatique. Après signature du consentement, un site métastatique sera biopsié. Le prélèvement sera analysé en CGH-array à la recherche d'amplifications, et des mutations des voies mTOR (PI3K, PTEN, AKT) seront recherchées. L'analyse bioinformatique des résultats déterminera la présence d'une cible moléculaire permettant d'orienter les patientes vers des essais précoces de thérapies ciblées.

La Génomique représente donc actuellement un tournant dans la recherche bio-médicale pour découvrir et disséquer la complexité moléculaire des maladies. En cancérologie mammaire, elle devrait permettre d'améliorer notre compréhension de la maladie, de mieux cerner ce qui contribue aux propriétés uniques d'une tumeur, et d'identifier des cibles thérapeutiques spécifiques, ouvrant la voie vers des traitements de plus en plus personnalisés. Les premiers résultats sont très prometteurs. Des évolutions technologiques en cours

vont permettre d'élargir l'application à des échantillons cliniques autrefois inutilisables (fixation en paraffine, cellules tumorales circulantes), mais également d'augmenter la résolution de la détection d'altérations (puces SNPs à très haute résolution ou séquençage de nouvelle génération). Même si des challenges persistent avant qu'elle ne devienne routine, cette médecine moléculaire, personnalisée, plus logique et structurée, devrait compléter dans un futur proche notre pratique traditionnelle basée sur des facteurs histo-cliniques. ■

Références bibliographiques :

- Bertucci F, Houlgatte R, Nguyen C et al : Gene expression profiling of cancer by use of DNA arrays: how far from the clinic? *Lancet Oncol* 2 : 674-682., 2001
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al : Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 : 10869-10874, 2001
- Sotiriou C, Pusztai L : Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 360 : 790-800, 2009
- van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al : Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415 : 530-536, 2002
- van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al : A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347 : 1999-2009., 2002
- Buyse M, Loi S, van't Veer L et al : Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98 : 1183-1192, 2006
- Paik S, Shak S, Tang G et al : A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351 : 2817-2826, 2004
- Ma XJ, Wang Z, Ryan PD et al : A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell* 5 : 607-616., 2004
- Sotiriou C, Wirapati P, Loi S et al : Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 98 : 262-272, 2006
- Hess KR, Anderson K, Symmans WF et al : Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol* 24 : 4236-4244, 2006
- Tabchy A, Valero V, Vidaurre T et al : Evaluation of a 30-gene paclitaxel, fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy response predictor in a multicenter randomized trial in breast cancer. *Clin Cancer Res* 16 : 5351-5361, 2010
- Desmedt C, Di Leo A, de Azambuja E et al : Multifactorial approach to predicting resistance to anthracyclines. *J Clin Oncol* 29 : 1578-1586, 2011
- Bertucci F, Borie N, Roche H et al : Gene expression profile predicts outcome after anthracycline-based adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2010
- Bertucci F, Ferrero JM, Bachelot T et al : SA02 trial: a genomics-based prospective study of adjuvant chemotherapy in node-positive early breast cancer with « good-prognosis signature ». *SABCS 2009*, 2009
- Gravier E, Pierron G, Vincent-Salomon A et al : A prognostic DNA signature for T1T2 node-negative breast cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer* 49 : 1125-1134, 2010
- Zhang Y, Martens JW, Yu JX et al : Copy number alterations that predict metastatic capability of human breast cancer. *Cancer Res* 69 : 3795-3801, 2009
- Sircoulomb F, Nicolas N, Ferrari A et al : ZNF703 gene amplification at 8p12 specifies luminal B breast cancer. *EMBO Mol Med* 3 : 153-166, 2011
- Hill VK, Ricketts C, Bieche I et al : Genome-wide DNA methylation profiling of CpG islands in breast cancer identifies novel genes associated with tumorigenicity. *Cancer Res* 71 : 2988-2999, 2011
- Orlando FA, Brown KD : Unraveling breast cancer heterogeneity through transcriptomic and epigenomic analysis. *Ann Surg Oncol* 16 : 2270-2279, 2009
- Mills RE, Walter K, Stewart C et al : Mapping copy number variation by population-scale genome sequencing. *Nature* 470 : 59-65, 2011
- Thomas G, Jacobs KB, Kraft P et al : A multistage genome-wide association study in breast cancer identifies two new risk alleles at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1). *Nat Genet* 41 : 579-584, 2009
- Ingle JN, Schaid DJ, Goss PE et al : Genome-wide associations and functional genomic studies of musculoskeletal adverse events in women receiving aromatase inhibitors. *J Clin Oncol* 28 : 4674-4682, 2010
- Andre F, Michiels S, Dessen P et al : Exonic expression profiling of breast cancer and benign lesions: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 10 : 381-390, 2009
- Dutertre M, Lacroix-Triki M, Driouch K et al : Exon-based clustering of murine breast tumor transcriptomes reveals alternative exons whose expression is associated with metastasis. *Cancer Res* 70 : 896-905, 2010
- Greene SB, Herschkowitz JI, Rosen JM : Small players with big roles: microRNAs as targets to inhibit breast cancer progression. *Curr Drug Targets* 11 : 1059-1073, 2010
- Bertucci F, Birnbaum D, Goncalves A : Proteomics of breast cancer: principles and potential clinical applications. *Mol Cell Proteomics*, 2006
- Nagrath D, Caneba C, Karedath T et al : Metabolomics for mitochondrial and cancer studies. *Biochim Biophys Acta* 1807:650-663, 2011
- Bild AH, Parker JS, Gustafson AM et al : An integration of complementary strategies for gene-expression analysis to reveal novel therapeutic opportunities for breast cancer. *Breast Cancer Res* 11 : R55, 2009
- Von Hoff DD, Stephenson JJ, Jr., Rosen P et al : Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *J Clin Oncol* 28 : 4877-4883, 2010.

La prise en charge des cancers du pancréas exocrine métastatiques : des progrès substantiels

par le Pr Thierry Conroy, Centre Alexis Vautrin / Nancy



Le cancer du pancréas reste un problème majeur de santé publique et, de tous les cancers, c'est celui de plus mauvais pronostic. Environ 230 000 personnes en meurent chaque année dans le monde. En Europe, c'est la quatrième ou cinquième cause de décès par cancer selon le sexe. Les dernières projections de l'Institut national de veille sanitaire font état d'une incidence accrue en France, avec 10 133 nouveaux cas en 2010, l'augmentation d'incidence résultant probablement du vieillissement de la population. Dans 95 % des cas, ce sont des tumeurs exocrines, de plus mauvais pronostic. Moins de 15 % des cas sont découverts à un stade encore opérable et à ce stade, seulement 20 % de ceux-ci peuvent espérer guérir après 6 mois de chimiothérapie adjuvante par gemcitabine.

Quatre-vingt cinq pour cent des cas sont diagnostiqués à un stade où la tumeur n'est pas opérable du fait d'une exten-

sion artérielle ou de métastases. Malgré tous les efforts pour développer un traitement efficace, le pronostic des patients ayant un cancer du pancréas exocrine métastatique est désastreux, avec une médiane de survie de l'ordre de 3 mois, lorsque les soins sont purement palliatifs.

Quel intérêt pour une chimiothérapie au stade métastatique ?

Chez les patients en état général correct (indice de performance status 0 à 2 de l'OMS, c'est-à-dire restant actifs plus de la moitié de la journée), la chimiothérapie améliore la survie globale en comparaison d'un traitement purement palliatif. La chimiothérapie palliative du cancer du pancréas s'intègre dans un traitement pluridisciplinaire dont le but principal est de maintenir le plus longtemps possible la qualité de vie et de réduire les symptômes associés : douleurs, dépression, thrombose, fatigue et manque d'appétit. En 1995, la gemcitabine est devenue le traitement de référence, mais dans tous les essais thérapeutiques menés avec cet agent, la médiane de survie stagne à 6 mois, ne laissant en vie à un an que 20 % des patients. Le taux de réponse (régression tumorale) à la gemcitabine est de l'ordre de 5 à 10 % avec un effet antalgique constaté dans un tiers des cas environ. Une chimiothérapie par gemcitabine améliore ou stabilise pendant quelques mois la qualité de vie des patients.

Quel bilan dresser de 15 ans de recherche clinique ?

De multiples stratégies ont tenté d'améliorer ces médiocres résultats. Presque toutes les études randomisées de phase III ont inclus des patients atteints de maladie localement avancée inopérable ou d'une maladie métastatique, des situations de pronostics différents. Trois études randomisées de phase III ont comparé la chimiothérapie à une nouvelle drogue, thérapie ciblée ou agent traditionnel de chimiothérapie : la gemcitabine s'est avérée supérieure en termes de tolérance et de survie globale. Quatorze études randomisées ont comparé la chimiothérapie utilisée seule à une polychimiothérapie à base de gemcitabine. Les résultats ont malheureusement été homogènes : la polychimiothérapie est plus toxique et n'améliore pas la survie. Deux méta-analyses ont toutefois apporté des renseignements intéressants. La première, reprenant 5 études, a suggéré que la polychimiothérapie était potentiellement délétère chez les patients les plus fatigués (OMS 2), ceux devant se reposer dans la journée du fait de la maladie. Cette même étude suggérait un bénéfice pour les patients les plus en forme lors du diagnostic (OMS 0-1). Une seconde méta-analyse sur données publiées, reprenant 3 études comparant la gemcitabine à l'association de gemcitabine et capécitabine, une pro-

drogue orale du 5 fluorouracile, a suggéré une amélioration de survie de l'ordre de 4 semaines en faveur de l'association ; mais la capécitabine ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché actuellement (Cunningham *et al.* 2009). Onze études de phase III ont testé la gemcitabine en association avec une thérapie ciblée, inhibiteurs de l'angiogénèse et inhibiteurs du récepteur de l'EGF en particulier. Une seule d'entre elles a montré un bénéfice de survie en associant un inhibiteur du récepteur de l'EGF, l'erlotinib à la gemcitabine seule. Il a été constaté une amélioration de la survie sans progression médiane de moins d'une semaine et une amélioration de la survie médiane de 12 jours. Sur la base de ces résultats statistiquement significatifs, mais cliniquement insignifiants, une AMM européenne a été obtenue en maladie métastatique, mais l'erlotinib, médicament coûteux, n'est pas remboursé en France dans cette indication. Enfin, 2 études stratégiques ont comparé des chimiothérapies à la gemcitabine avec un croisement des bras en cas de progression tumorale. Dans les deux cas, la gemcitabine est demeurée le traitement de référence, le bras expérimental étant plus toxique sans être plus efficace.

Un progrès thérapeutique : le protocole FOLFIRINOX

Devant ce constat désastreux, le groupe ACCORD d'UNICANCER a développé depuis 1998 une polychimiothérapie

Tableau 1 : Principaux résultats de l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11 (cancers du pancréas métastatiques)

	Traitement « expérimental » FOLFIRINOX	Traitement de référence Gemcitabine	Test statistique p
Taux de réponse	31,6 %	9,4 %	0,0001
Contrôle de la maladie	70,2 %	50,9 %	0,0003
Survie sans progression de la maladie (médiane)	6,4 mois	3,3 mois	< 0,0001
Survie médiane	11,1 mois	6,8 mois	< 0,0001
% de patients avec dégradation définitive de la qualité de vie à 6 mois	31 %	66 %	< 0,001

originale appelée FOLFIRINOX, associant 3 molécules de chimiothérapie séparément peu actives dans le cancer du pancréas : 5-fluorouracile et acide folinique, irinotécan et oxaliplatine. Le rationnel de cette association est une forte synergie *in vitro* constatée entre irinotécan et 5-FU, à condition que l'irinotécan soit administré en premier : c'est la base du protocole FOLFIRI, un des protocoles de référence pour le cancer colorectal. De même, une forte synergie entre oxaliplatine et 5-FU est connue de longue date (base du protocole FOLFOX, utilisé dans plusieurs cancers digestifs). Enfin, une synergie puissante entre oxaliplatine et irinotécan est observée lorsque l'oxaliplatine est perfusé en premier. Lors de la recherche de la dose optimale de cette nouvelle association, initialement développée pour optimiser le traitement du cancer colorectal, des signes d'efficacité dans le cancer du pancréas ont été constatés. Une phase II multicentrique du groupe digestif d'UNICANCER a ensuite confirmé un taux de réponse encourageant (26 %) et une médiane de survie de 10,2 mois (Conroy *et al.* 2005). Une étude comparative de phase III a alors été entreprise, avec le soutien du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC 2004 et 2007) et de la Ligue Nationale Contre le Cancer. Comparativement aux autres

études de la littérature, cet essai randomisé comporte deux points originaux : inclusion uniquement de patients en maladie métastatique (pour limiter l'hétérogénéité des patients) et sélection de patients à l'état général conservé (OMS 0-1), les plus à même de bénéficier d'une polychimiothérapie plus intensive. Les résultats de cette étude PRODIGE 4/ACCORD 11, menée avec le soutien de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, ont été présentés à la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO) à Chicago l'an dernier (Conroy *et al.* 2010). La chimiothérapie de type FOLFIRINOX a été significativement plus toxique sur le plan hématologique, avec en particulier 5,4 % de neutropénie fébrile. Les autres toxicités sévères ont été des dysesthésies des extrémités (9 % des patients), des nausées (12 %), et de la diarrhée (11,4 %), les autres toxicités n'étant pas significativement différentes de celles observées pour la gemcitabine. Le taux de réponse du FOLFIRINOX a été de 31,6 % versus 9,4 % pour la gemcitabine ($p = 0,001$) (Tableau 1). La survie sans progression est passée de 3,3 mois pour la gemcitabine à 6,4 mois avec le FOLFIRINOX ($p < 0,0001$). Enfin, pour la première fois une amélioration clinique significative de la médiane de survie a été obtenue.

Celle-ci a été de 6,8 mois avec la gemcitabine versus 11,1 mois avec le FOLFIRINOX ($p < 0,0001$). La survie à 1 an dans le bras gemcitabine a été comparable à celle observée dans la littérature (20,6 %), alors que 48,4 % des patients traités par FOLFIRINOX étaient en vie à 1 an. Le FOLFIRINOX triple les chances de survie à 18 mois. En termes de qualité de vie, évaluée par le questionnaire européen spécifique (EORTC QLQ-C30), les deux traitements permirent une amélioration de la qualité de vie et une réduction des douleurs. Aucune différence significative de qualité de vie n'a été observée entre les deux bras, sauf des scores de diarrhée plus élevés sous FOLFIRINOX durant les 4 premiers mois. Par contre, le FOLFIRINOX retarde la dégradation de la qualité de vie, et ce pour tous les domaines : forme physique, activités quotidiennes, fatigue, douleurs, nausées et

vomissements, troubles du sommeil, manque d'appétit, vie sociale, qualité de vie globale... Enfin, tous les sous-groupes de patients du bras FOLFIRINOX retirèrent un bénéfice de ce traitement, quels que soient l'âge, le sexe, la localisation de la tumeur, celle des métastases, etc.

Conclusion

Le FOLFIRINOX est une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints de cancer métastatique du pancréas, mais seulement ceux en bon état général, avec une bilirubine normale ou subnormale, sans problème cardiaque majeur et bien éduqués au risque potentiel de neutropénie fébrile, soit environ 30 % des patients. Dans les autres situations (patients fatigués, d'âge avancé, ictériques ou à risque cardio-vasculaire), la gemcitabine reste le traitement de référence. Plusieurs questions vont se poser dans le cadre de protocoles de recherche clinique, en particulier pour savoir si ce traitement est applicable au stade de maladie localement avancée inopérable ou en situation adjuvante ou néoadjuvante. L'essai PRODIGE 24/ACCORD 24 va à présent comparer la gemcitabine et l'association FOLFIRINOX en tant que traitement de précaution après une chirurgie d'exérèse pour cancer du pancréas. ■

Références bibliographiques :

- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, *et al.* Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5513-5518
- Conroy T, Paillot B, François E, *et al.* Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer – a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1228-1236
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, *et al.* Randomized phase III trial comparing folfirinnox (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). Final results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (15S), 303S, abstract 4010.

1995-2010

avancées thérapeutiques en hématologie : l'exemple de la leucémie myéloïde chronique

par le Dr Gabriel Etienne, Institut Bergonié Bordeaux



Introduction

Les quinze dernières années ont été le témoin de progrès importants dans la prise en charge des patients atteints d'hémopathies malignes. La leucémie myéloïde chronique (LMC) constitue à ce titre un exemple majeur des avancées réalisées, se traduisant par une amélioration significative de la survie des patients pris en charge (figure 1) [1].

En 1960, Nowell et Hungerford mettent en évidence au sein des cellules médullaires de patients atteints de LMC une anomalie chromosomique acquise : le chromosome Philadelphie [2]. Les trente années suivantes seront marquées par la caractérisation génétique puis moléculaire de cette anomalie chromosomique au sein du compartiment médullaire souche et de sa responsabilité directe dans la genèse de la maladie. En 1990, Daley et al. induisent une maladie proche de la LMC dans un modèle murin après greffe syngénique de cellules de moelle osseuse transfectées par le gène de fusion BCR-ABL produit moléculaire de la translocation équilibrée,

démontrant de ce fait la responsabilité directe du gène de fusion dans la transformation maligne [3]. Simultanément, Lugo et al. montrent que l'activité tyrosine kinase (TK) dérégulée d'ABL au sein de BCR-ABL apparaît directement corrélée au pouvoir transformant de la protéine de fusion BCR-ABL [4].

1995-2010 d *in vitro* à l'*in vivo* : émergence et validation de la thérapeutique ciblée

Au début des années 1990, plusieurs études montrent *in vitro* dans des modèles de lignées cellulaires BCR-ABL positives que l'inhibition de l'activité TK de BCR-ABL par diverses molécules (tyrphostines AG1112 et AG568, herbimycine A) s'accompagne d'une inhibition de la prolifération cellulaire. Parallèlement et dans le cadre d'une stratégie de développement d'inhibiteurs de kinase, notamment de la protéine kinase C, des dérivés des 2-phenylaminopyrimidines ont été synthétisés. Les modifications successives de leur structure chimique visant à améliorer leur activité anti-TK, leur sélectivité puis leur biodisponibilité ont abouti à l'émergence d'inhibiteurs synthétiques inédits. Parmi eux, le STI571 futur imatinib (IM), s'est rapidement avéré comme l'un des plus efficaces *in vitro* comme *ex vivo* [5-6]. De nombreuses études ont secondairement identifié le spectre d'activité de l'inhibiteur, montrant une inhibition restreinte aux protéines TK ABL, PDGF-R et c-KIT ainsi qu'aux protéines de fusion impliquant l'une de ces TK. L'inhibition par le STI571 de Bcr-Abl et ses conséquences en termes d'inhibition de la prolifération cellulaire et d'induction de l'apoptose ont été parallèlement mises en évidence *in vitro* comme *ex vivo*, montrant de plus l'absence d'effet délétère sur l'hématopoïèse non leucémique et ce pour des concentrations

actives de l'ordre du micromolaire. Le concept de thérapeutique ciblée s'en trouvait alors renforcé. Restait à démontrer *in vivo* la validité de cette stratégie. Courant 1998, les premiers essais cliniques de phase I et II visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'IM chez des patients atteints de LMC en échec des traitements médicaux alors préconisés, vont confirmer l'efficacité d'une stratégie thérapeutique ciblée. Celle-ci a été depuis consacrée par la comparaison au cours d'une étude de phase III randomisée (étude IRIS) chez des patients présentant une LMC au diagnostic, comparant l'IM au traitement médical jusque-là de référence : l'association interféron alpha et aracytine à faible dose. Débutée en 2001, l'actualisation à 8 ans du suivi des patients traités dans le bras imatinib montre une survie globale estimée de 85 %, 93 % si l'on ne considère que les décès imputables à la maladie [7].

Dès 2004, d'autres inhibiteurs oraux de l'activité tyrosine kinase d'ABL vont émerger. Parmi ceux-ci, le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib, ayant démontré *in vitro* un effet anti-leucémique

plus marqué que l'imatinib, vont rapidement s'imposer comme une option thérapeutique majeure chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib [8, 9]. L'absence d'intolérance croisée entre ces molécules et l'imatinib, leur efficacité en cas de mutation du domaine tyrosine kinase d'ABL principale cause de résistance à l'imatinib identifiée à ce jour, rendent compte de leur efficacité dans ces situations.

L'intérêt de ces inhibiteurs de TK de deuxième génération en traitement de première ligne de la maladie s'est rapidement posée. Au vu des résultats prometteurs d'essais de phase II tant en termes d'efficacité que de tolérance, la comparaison randomisée des ces molécules à l'imatinib a fait l'objet de trois essais multicentriques internationaux dont les résultats ont été pour le nilotinib et le dasatinib, récemment publiés [10,11]. Avec un recul encore limité et une évaluation de leur efficacité réciproque basée sur les marqueurs de substitution que sont la réponse cytogénétique complète ou la réponse moléculaire majeure, ces deux molécules

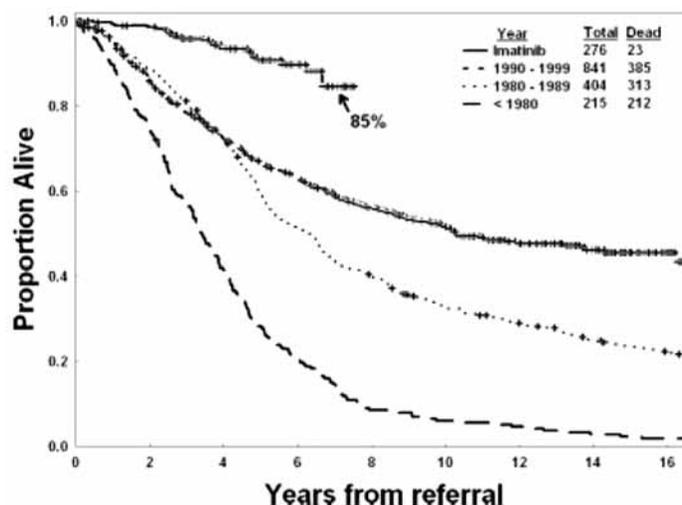


Figure 1 : Survie globale estimée en fonction de l'année de diagnostic de leucémie myéloïde chronique : étude d'une cohorte monocentrique de 1 736 patients. Les premiers essais cliniques de phase I-II évaluant l'efficacité et la tolérance de l'imatinib ont débuté en 1998 D'après Kantarjian et al [1].

Mutation TP53, délétion 17p et LLC réfractaire : Comment prendre en charge les LLC de très haut risque ?

Pour apporter des éléments de réponse, Officiel Santé s'est intéressé à l'expérience du Professeur Tournilhac.*



Officiel Santé : Comment apprécier le choix thérapeutique d'une LLC en rechute? Comment définir, à la rechute, les LLC de très haut risque ?

Pr Tournilhac : « Suite à un traitement initial tous les patients vont rechuter. Les indications thérapeutiques restent les mêmes qu'en première ligne. Les traitements de seconde ligne sont associés à un risque majoré de toxicité hématologique, d'infections et de chimiorésistance. Lors de la rechute et avant un nouveau traitement, on doit évaluer l'état général incluant âge et comorbidités, le nombre et le type de traitements préalables (alkylants, analogues des nucléosides, anticorps monoclonaux, autogreffe etc.) ainsi que la qualité et la durée de réponse à ces traitements, la présence ou non d'une anomalie du chromosome 17 et le volume des adénopathies.

Suite à cette évaluation on peut définir des cas chez lesquels le risque de résistance au traitement est élevé. Il s'agit des patients réfractaires à la fludarabine (absence de réponse ou rechute dans les 6 mois après au moins 2 cures comprenant de la fludarabine) ou rechutant dans l'année suivant une association par fludarabine et cyclophosphamide (FC) voire dans les 2 ans suivant l'association FC et rituximab. Les patients ayant une masse tumorale ganglionnaire importante (adénopathies dépassant 5 cm) ne répondront que partiellement à l'alemtuzumab en monothérapie. Les patients ayant une délétion 17p répondront très mal à la chimiothérapie classique (alkylants et analogues des nucléosides). Enfin la situation peut être aggravée par une faible réserve hématopoïétique, laissant craindre une plus grande toxicité des traitements de rattrapage. C'est le cas de patients ayant reçu ces dernières années une autogreffe, ou encore de certains patients préalablement traités par les associations alkylants plus analogues des nucléosides ».

Officiel Santé : Doit-on rechercher systématiquement une délétion 17p avant de traiter une LLC ?

Pr Tournilhac : « La recherche d'une del(17)p est absolument indispensable lorsque l'on veut traiter une LLC, que ce soit en première ligne ou en rechute, et avant chaque nouvelle ligne de traitement. Elle doit être réalisée sur le sang par hybridation in situ (FISH). Le caryotype est moins sensible. Le futur nous dira si une analyse plus complète de la P53 incluant une recherche de mutation voire une analyse fonctionnelle doit être aussi effectuée ».

Officiel Santé : Quelle est l'incidence et la valeur pronostique d'une anomalie de la P53? Cette anomalie est-elle indépendante d'une délétion 17p ?

Pr Tournilhac : « La proportion de patients ayant une délétion 17p est retrouvée par FISH est de 4 à 10 % avant tout traitement et s'élève à 30 % en rechute voire plus chez les patients réfractaires à la fludarabine. Les patients ayant une délétion 17P répondent mal à la chimiothérapie classique (alkylants et analogues des nucléosides) et ont une courte survie qui en médiane ne dépassait pas un an il ya 10 ans. La résistance chez ces patients est attribuée à l'inactivation de la TP53 dont le gène est situé sur le bras court du chromosome 17, ce qui implique habituellement une mutation sur l'autre allèle. Les mutations de la TP53 peuvent aussi survenir en l'absence de délétion 17p est sont aussi de mauvais pronostic, mais la pratique systématique de leur screening nécessitant une séquence des principaux exons de la TP53 n'est pas encore utilisée en routine ».

Officiel Santé : Existe-t-il des traitements standards pour les LLC de très haut risque ?

Pr Tournilhac : « La standardisation des traitements des rechutes de LLC est complexe. En 2009, l'EBMT a défini un groupe de patient ayant des LLC à très haut risque dont le mauvais pronostic justifie une allogreffe de cellules souche hématopoïétique, habituellement de conditionnement atténué. Bien entendu il s'agit de patients dont l'âge, l'état général et les comorbidités restent compatibles avec une allogreffe. Par ailleurs ces patients, doivent avoir reçu un traitement de rattrapage ayant permis d'obtenir une réponse, au moins partielle, réduisant au plus le volume du syndrome tumoral avec une toxicité acceptable, n'obérant pas les possibilités de greffe. Les patients réfractaires à la fludarabine ou rechutant précocement suite à un traitement associant alkylants, analogues des nucléosides et rituximab peuvent être traités par l'alemtuzumab. La bendamustine, associée

au rituximab donnerait de bons résultats en rechute, y compris chez les patients réfractaires à la fludarabine. Les patients ayant une altération de la P53 sont habituellement traités par l'alemtuzumab. La présence d'une forte masse tumorale ganglionnaire associée laisse présager une réponse incomplète à l'alemtuzumab. La corticothérapie à très forte dose peut permettre d'obtenir, chez de tels patients une réponse, parfois complète et peut être associée à l'alemtuzumab ou à d'autres drogues pour en majorer les effets. Enfin, chez les patients à la fois réfractaires à la fludarabine et l'alemtuzumab (et chez les patients réfractaires à la fludarabine avec forte masse tumorale) l'ofatumumab en monothérapie donne des résultats intéressants avec une très faible toxicité. Les protocoles combinant d'alemtuzumab et de chimiothérapie, que ce soit en rechute ou en première ligne, sont associées à une toxicité importante et doivent être utilisés avec prudence ».

Officiel Santé : L'alemtuzumab présente-t-il un profil de tolérance particulier ? Quel suivi de traitement recommandez-vous ?

Pr Tournilhac : « Le développement de la voie SC de l'alemtuzumab, qui rappelons le n'est pas encore inscrite dans l'AMM du produit, a très nettement amélioré la faisabilité et la tolérance immédiate de ce médicament. Cependant du fait d'une intense déplétion lymphoïde l'alemtuzumab entraîne un risque infectieux notable. Le risque d'infections opportunistes comme la pneumocystose pulmonaire, les réactivations virales (Herpes, VZV, CMV) ou encore les infections à pyogènes est bien connu. D'autres infections, moins fréquentes, comme la listériose, la toxoplasmose cérébrale, les infections fongiques voire même les réactivations du virus EBV sont moins bien connues. Les patients recevant l'alemtuzumab doivent avoir une prophylaxie prolongée par le cotrimoxazole et le valacyclovir au moins jusqu'à l'obtention à distance du traitement d'un taux de CD4 acceptable (habituellement 200 CD4/mm³). Un monitoring hebdomadaire, pour le cytomégalovirus, pendant la durée du traitement puis un mois après la fin du traitement est indispensable. Les patients doivent être impérativement prévenus de la nécessité de consulter en cas de fièvre et leur médecin généraliste informés du traitement. Enfin, du fait du risque de réaction transfusionnelle de type « graft versus host disease » les produits sanguins doivent être irradiés ».

AS.L.

* Le Professeur Oliver Tournilhac est praticien hospitalier en hématologie et thérapie cellulaire au CHU Estaing / Clermont Ferrand

apparaissent supérieures à l'IM, pour des profils de tolérance acceptables. Cette efficacité supérieure s'accompagne d'une diminution du taux de progression de la maladie vers les phases plus avancées de la maladie sans pour l'instant démontrer d'avantage certain en termes de survie globale. Ces résultats certes préliminaires ont permis l'obtention dans l'indication de traitement de 1^{re} ligne de la phase chronique de la maladie d'une autorisation de mise (AMM) sur le marché européenne en décembre 2010. Ainsi, près de 15 ans après les premières publications rapportant l'efficacité inédite de l'IM, l'arsenal thérapeutique d'une maladie rare continue de s'enrichir.

2010- ? : Actualités et perspectives

Si la majorité des patients atteints de LMC voient aujourd'hui leur maladie contrôlée par un traitement oral simple le plus souvent bien toléré, leur prise en charge optimale continue de susciter par les problématiques qu'elle aborde, un vif intérêt.

Dans cette optique, trois situations cliniques peuvent être individualisées :

Patients en échec de l'IM :

L'échec d'un traitement de 1^{re} ligne par IM peut être défini par l'arrêt du traitement pour des raisons de toxicité jugée incompatible avec la poursuite de celui-ci au long cours malgré des mesures symptomatiques associées ou d'efficacité jugée insuffisante qu'elle s'accompagne ou non d'une progression de la maladie. On estime à près de 30 % le pourcentage de patients ayant interrompu l'IM dans le cadre de l'essai IRIS pour des raisons d'efficacité ou de tolérance [12]. Si les arrêts définitifs de traitement pour toxicité grave restent exceptionnels, la persistance dans le temps d'effets secondaires de moindre intensité constitue à ce jour le principal motif d'interruption du traitement pour raison de tolérance et concernerait 10 % des patients. Vingt % des patients interrompent l'IM pour efficacité jugée insuffisante. Celle-ci est évaluée selon des critères consensuels récemment actualisés prenant en compte la qualité et la rapidité des réponses hématologique et cytogénétique obtenues sous traitement [13]. Cette notion

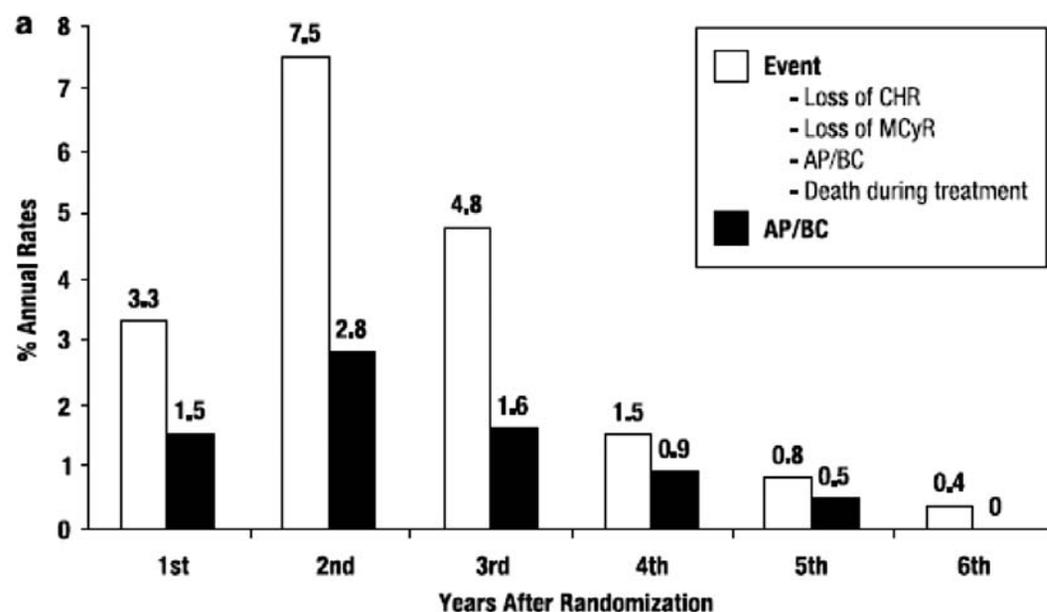


Figure 2 : Taux annuels d'événements chez les patients présentant une leucémie myéloïde chronique en phase chronique au diagnostic traités par imatinib 400 mg/j dans le cadre de l'essai IRIS (n = 553). Les événements sont définis par la perte de la réponse hématologique complète, de la réponse cytogénétique majeure, l'évolution vers les phases accélérée ou blastique de la maladie, et le décès. D'après Hochhaus et al [12].

d'efficacité insuffisante recouvre en pratique deux situations quelque peu différentes : celle d'une réponse lente dont la probabilité d'amélioration ou de maintien avec le temps diminue et celle d'une progression de la maladie estimée sur la survenue d'événements pertinents que sont la perte d'une réponse préalablement obtenue ou la progression vers les phases accélérée ou blastique de la maladie. Le pourcentage de patients traités par IM présentant un des événements ainsi définis est estimé à 5 % par an au cours des trois premières années de traitement puis diminue de manière significative à partir de la quatrième année (Figure 2). Les mécanismes à l'origine de cette résistance initiale ou secondaire à l'IM sont encore largement méconnus. Dans 20 à 30 % des cas une mutation du domaine TK d'ABL rend compte de l'échappement thérapeutique. Les inhibiteurs de TK dit de deuxième génération (nilotinib, dasatinib) trouvent dans cette situation leur première indication, permettant de réobtenir chez près d'un patient sur deux un contrôle le plus souvent durable de la maladie. Les situations d'échecs aux inhibiteurs de TK actuellement disponibles, heureusement devenues peu fréquentes font discuter deux options thérapeutiques : celle de l'allogreffe de moelle osseuse dont les facteurs déterminant sa réussite sont à ce jour bien définis et celle du recours à de nouvelles molécules (inhibiteurs

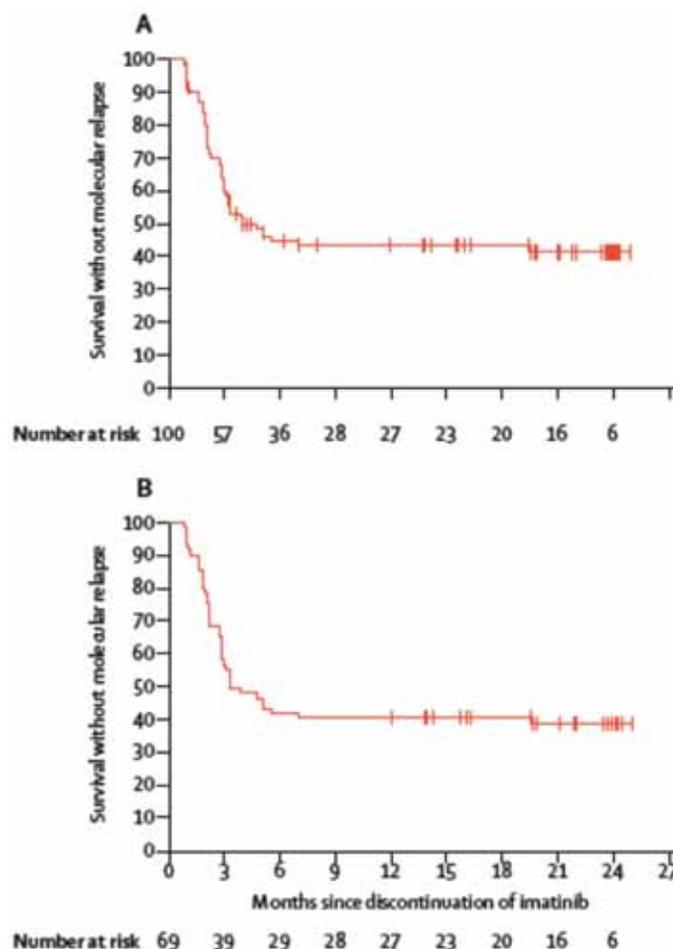


Figure 3 : Survie sans rechute moléculaire à dater de l'arrêt de l'imatinib chez les 100 patients inclus dans l'étude STIM (A), chez les 69 patients ayant plus d'un an de suivi à dater de l'arrêt (B). D'après Mahon et al [19].

multikinase, inhibiteurs de la voie Hedgehog) faisant actuellement l'objet d'essais cliniques de phase I-II. Ces situations d'échec, après plus de 10 ans d'utilisation de l'IM posent deux questions essentielles actuellement non résolues :

- quels sont les mécanismes physiopathologiques expliquant chez les patients ne présentant pas de mutation du domaine TK d'ABL l'échappement thérapeutique ?
- quels sont les facteurs prédictifs initiaux d'un échec à l'IM ?

Que pouvons-nous dire aujourd'hui de l'organisation des soins pour le sarcome ?

Pour essayer de répondre à cette question, Officiel Santé s'intéresse à l'expérience du Professeur Blay qui nous apporte quelques éléments de réponse.*



Officiel Santé : Pouvez nous parler de l'organisation des soins pour le sarcome du diagnostic à la prise en charge médicale ?

Pr Blay : « En France, comme dans les pays occidentaux la prise en charge du sarcome est rendue complexe par la rareté de la maladie. 35 % des prises en charge suivent les recommandations de bonne pratique, avec un impact probable sur le risque de rechute. D'où l'avantage et l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire initiale par des centres spécialisés. Un travail important a été effectué par le groupe sarcome français (GSF-GETO) sur ce thème depuis des années par la mise en place de recommandations de bonne pratique mais aussi par la relecture centralisée. Le soutien de l'INCA (Institut National du Cancer) est particulièrement important. Il intervient et se décline en deux

réseaux tumeur rare dénommé (RREPPS- Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes). Il s'agit du réseau Anapath sarcome (JM Coindre) et du réseau Netsarc (réseau clinique sarcome) ».

Officiel Santé : Y a-t-il des recommandations particulières pour sa prise en charge chirurgicale ?

Pr Blay : « Les recommandations pour sa prise en charge chirurgicale sont une première biopsie après avis multidisciplinaire puis une relecture par Anapath spécialisé avec souvent un diagnostic moléculaire. Avant la biopsie, nous établissons si possible une concertation pluridisciplinaire. Un RCP multidisciplinaire essentielle est pratiqué avant la programmation de la chirurgie. puis en post-opératoire en fonction du CRO et du CRA ».

Officiel Santé : Quel est la place actuelle du Yondelis, récemment approuvé dans le traitement du sarcome évolué ?

Pr Blay : « Yondelis, récemment approuvé dans le traitement du sarcome évolué, est administré en deuxième ligne ou plus après échec de traitements à base anthracyclines et fosfamide, ou lorsque ces traitements ne peuvent être administrés chez certains patients »

Officiel Santé : En quoi pouvons-nous parler de révolution dans le traitement ?

Pr Blay : « Il s'agit du premier médicament nouveau autorisé depuis plus

de 20 ans Son impact sur la survie sans progression est important En effet, 10 à 20 % des patients survivent sans progression plus de 6 mois, et pour certains plusieurs années avec des retraitements avec Yondelis souvent efficace a nouveau. Pour exemple, plusieurs patients des phases II de 2000 sont toujours en vie, alors que la médiane de survie est de 12 mois. Par ailleurs, la tolérance est aisée chez la majorité des patients ».

Officiel Santé : Ce traitement est-t-il reconnu pour être le standard dans la rechute ?

Pr Blay : « Oui, ce traitement est un standard en rechute pour les patients en bon PS et avec un bilan hépatique normal. ».

Officiel Santé : Que pouvons nous souhaiter pour l'avenir ?

Pr Blay : « Nous étudions une introduction en phase précoce (études en cours). De même nous pourrions essayer de comprendre les mécanismes d'action, afin de sélectionner les patients sur le profil moléculaire. Enfin, un travail de repérage des candidats aux rares toxicités sévères serait intéressant ».

AS.L.

** Prof. JY Blay, M.D., Ph.D*

University Claude Bernard Lyon I

Centre Léon Bérard, Department of Medicine

President of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Les réponses apportées à ces deux questions permettront sans doute d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pertinentes et d'optimiser les indications de ces différents traitements, les trois molécules (imatinib, nilotinib, dasatinib) ayant actuellement l'AMM en première ligne de la maladie.

Patients présentant une maladie moléculaire persistante :

Si l'incidence de la LMC reste stable (environ 600 nouveaux patients par an en France), sa prévalence augmente de manière constante, reflet des progrès thérapeutiques accomplis. La majorité des patients traités par IM voient leur maladie contrôlée par le traitement avec cependant la nécessité de poursuivre celui-ci à vie du fait de la persistance d'une maladie détectable au niveau moléculaire, l'arrêt du traitement étant dans cette situation associés à une reprise évolutive quasi constante. Cette situation fréquente est probablement expliquée par la persistance d'un pool de cellules souches leucémiques dites quiescentes, peu sensibles aux inhibiteurs de TK. Avec pour objectif de d'éradiquer de manière durable cette maladie moléculaire persistante, plusieurs stratégies thérapeutiques sont actuellement évaluées dans cette situation basées sur :

- L'augmentation de posologie de l'IM basée sur une cinétique précoce de réponse ou une concentration plasmatique résiduelle de la molécule jugées insuffisantes.
- Le switch vers un inhibiteur de TK de deuxième génération.
- L'adjonction d'une deuxième molécule possédant une activité anti leucémique procédant d'un mécanisme différent de celui des inhibiteurs de TK
- Une prise en compte et une évaluation globales des facteurs susceptibles d'influencer l'adhésion des patients au traitement ; celle-ci étant un facteur clef dans la qualité de la réponse observée qu'elle soit cytogénétique ou moléculaire [14, 15].

Patients au diagnostic :

Fait inédit dans une maladie rare, les dix dernières années ont vu l'aboutissement de 5 grands essais de phase III randomisés ayant pour objectif de définir la meilleure option thérapeutique du traitement de première ligne

de la maladie en phase chronique.

Première des 5, l'étude IRIS a rapidement consacré la supériorité de l'IM sur le traitement médical de référence de l'époque (association interféron alpha et aracytine faible dose) avec pour critère de jugement principal la survie sans progression [16]. Devant l'efficacité inédite de l'IM, les essais thérapeutiques ultérieurs ont adopté comme critère principal de jugement les marqueurs de substitution que sont la réponse cytogénétique complète et la réponse moléculaire majeure ; cette dernière étant définie par une diminution de 3 logs comparativement à la valeur du diagnostic de la quantité de maladie mesurée en RQ-PCR. Ces quatre essais ont montré la supériorité de l'association IM-interféron alpha (essai français SPIRIT), du nilotinib (essai ENEST-nd), du dasatinib (essai DASASISION) et du bosutinib sur l'IM à dose standard (400 mg/j) [10,11,17,18]. Si la réponse cytogénétique complète est un marqueur de substitution robuste, la validité de la réponse moléculaire majeure reste discutée probablement du fait de son utilisation récente et d'une harmonisation technique encore perfectible.

En montrant qu'il était possible d'interrompre l'IM chez des patients en réponse moléculaire complète durable sans observer chez près d'un patient sur deux de rechute de maladie avec un recul médian de 17 mois, l'essai français STIM est en train de redéfinir les objectifs thérapeutiques des traitements de 1re ligne (figure 3) [19]. Bien que la proportion de patients atteignant cette qualité de réponse sous IM reste minoritaire et diversement appréciée, que les résultats de cette étude demandent à être confirmés à plus large échelle et sur une population homogène de patients, il est probable que cet objectif en terme de réponse devienne prioritaire notamment chez les patients les plus jeunes au diagnostic de la maladie.

L'identification de facteurs prédictifs de l'obtention de cette qualité de réponse, des déterminants du maintien de celle-ci dans le temps, de la meilleure option thérapeutique initiale pour un patient donné constituent un enjeu majeur des années à venir.

Conclusion

Les progrès considérables réalisés depuis 15 ans dans la

prise en charge de la LMC ont été possibles grâce au développement de partenariats forts associant sociétés savantes académiques structurées et monde de l'industrie pharmaceutique autorisant la réalisation d'essais thérapeutiques multicentriques internationaux indispensables eut égard au niveau de preuve requis pour la validation rapide et la diffusion au plus grand nombre de nouvelles options thérapeutiques pertinentes.

L'aboutissement de ces avancées thérapeutiques réside probablement sur la remise en cause récente dans la LMC du dogme – applicable à bon nombre d'hémopathies malignes – de l'absence possible de guérison sans allogreffe de moelle osseuse.

En démontrant récemment qu'il était possible d'interrompre l'IM chez des patients en réponse moléculaire complète durable sans observer de rechute de la LMC, quinze ans après les premières publications rapportant l'efficacité inédite de l'IM *in vitro* et *ex vivo*, le concept d'une possible guérison de la maladie sous traitement oral certes prolongé vient couronner de succès cette dynamique. ■

Références bibliographiques :

1. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J et al. Therapeutic advances in leukemia and myelodysplastic syndrome over the past 40 years. *Cancer* 2008 ; 113(7 suppl) : 1933-1952.
2. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst.* 1960 ; 25 : 85-109.
3. Daley GQ, Van etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990 ; 247 : 824-830.
4. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ et al. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990 ; 247 : 1079-1082.
5. Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase *in vitro* and *in vivo* by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res.* 1996 ; 56 : 100-104.
6. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med.* 1996 ; 2 : 561-566.
7. Deininger M, O'Brien S, Guilhot F et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood ASH* 2009 ; 114 : abstract 1126.
8. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2542-2551.
9. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2531-2541.
10. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2251-2259.
11. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2260-2270.
12. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009 ; 23 : 1054-1061.
13. Baccarani M, Cortes J, Pane F et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 6041-6051.
14. Noens L, Van Lierde MA, De Bock R et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009 ; 113 : 5401-5411.
15. Marin D, Bazeos A, Mahon FX et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieved complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2009 ; 28 : 2381-2388.
16. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 994-1004.
17. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2511-2521.
18. Gambacorti-Passerini C, Kim DW, Kantarjian HM et al. An ongoing phase 3 study of bosutinib (SKI-606) versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood ASH* 2010 ; 106 : abstract 208.
19. Mahon FX, Réa D, Guilhot J et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 1029-1035.

prise en charge des lymphomes agressifs des sujets âgés : des progrès constants

par le Pr Pierre Soubeyran, Institut Bergonié / Bordeaux



Les lymphomes constituent un ensemble hétérogène de maladies tant pour l'histoire naturelle que le pronostic. Ils sont maintenant bien classés en entités. Même chez les patients les plus âgés, les traitements disponibles permettent d'espérer un bon contrôle dans la plupart des cas, voire même des possibilités de guérisons dans certaines situations. Malheureusement, plus l'âge augmente, plus le risque de mauvaise tolérance des traitements anticancéreux se majore ce qui expose les patients à deux risques : risque de perte de chance du fait de réduction – voire suppression – systématique des traitements ou risque de surtoxicité avec retentissement physique immédiat du fait de l'application sans précaution du traitement standard. Chez les sujets les plus fragiles, le risque de toxicités létales peut être élevé et il devient alors essentiel d'en prévenir la survenue et donc de chercher à identifier des facteurs prédictifs. Une évaluation détaillée de l'état du patient est donc nécessaire. Ce sont les lymphomes agressifs qui posent les problèmes les plus aigus, essentiellement les lymphomes diffus à grandes cellules B. Du fait de la sensibilité de la balance

bénéfice-risque, ces maladies constituent une excellente situation de recherche clinique pouvant servir de modèle pour la prise en charge de plusieurs types de cancers.

Principes généraux

De nombreuses entités sont définies dans la dernière classification OMS [1]. Les critères de définition sont classiquement morphologiques, immunohisto-chimiques et moléculaires et nécessitent un prélèvement initial de qualité, si possible congelé ou préservé dans un liquide de fixation compatible avec l'analyse des acides nucléiques (type formol tamponné), chez un malade ne recevant pas de corticoïdes. L'expérience clinique confirme le plus souvent la validité de cette classification par une relative homogénéité des présentations cliniques et de l'évolution de chaque entité. Le principe de cette classification en entités est la base fondamentale de la prise en charge des patients.

Qui plus est, l'évolution des moyens techniques permet d'affiner cette classification, notamment pour les lymphomes diffus à grandes cellules B. Deux grands sous-types sont identifiés, les types centre germinatif et les types à grandes cellules B activées [2]. Ces derniers sont à la fois plus graves dans leur évolution et plus fréquents chez les sujets âgés [3]. Si la méthode la meilleure est moléculaire, il est également possible de classer les patients par des méthodes simplifiées, essentiellement immunohisto-chimiques [4]. Ce résultat n'a pas actuellement d'impact pratique mais il pourrait rapidement devenir indispensable pour orienter les moyens thérapeutiques compte tenu des cibles thérapeutiques qui semblent s'individualiser dans chacun des sous-types. Cette orienta-

tion vers les nouvelles thérapies ciblées est sans doute particulièrement pertinente chez les sujets âgés pour lesquels l'approche chimiothérapique classique comporte des risques parfois majeurs.

A terme, les lymphomes de grande malignité exposent le patient à un risque de décès rapide mais avec des chances de guérison quel que soit le stade d'extension ou l'importance de la masse tumorale.

Une fois le diagnostic posé, trop souvent, l'attitude proposée est de limiter le bilan préthérapeutique des sujets âgés au prétexte que les examens sont trop agressifs par rapport au bénéfice attendu. En réalité, leur situation est plus complexe, ajoutant le plus souvent au problème du lymphome diagnostiqué des comorbidités intriquées et des fragilités souvent sous-estimées, justifie au contraire de le réaliser en totalité et même avec une attention accrue. C'est la bonne évaluation du patient et de sa tumeur qui permet de définir au plus juste la prise en charge adéquate. Globalement, il ne doit donc pas y avoir de spécificité du bilan tumoral chez les sujets âgés. Il est important de rappeler qu'il doit être réalisé à distance d'un traitement corticoïde, inclure une évaluation/mesure bidimensionnelle de l'ensemble des cibles tumorales (cliniques et scanographiques, biopsie ostéo-médullaire qui reste standard malgré ses imperfections) ainsi que le recueil des facteurs pronostiques (Index Pronostique International ou IPI [5]). La réalisation d'un TEP-scan est également un des éléments standards du bilan, utile pour le bilan d'extension mais surtout pour l'évaluation ultérieure de la réponse au traitement.

La spécificité pour la prise en charge des sujets âgés est bien sûr celle du terrain : évaluation et cotation des comorbidités, appréciation du risque de chutes, de l'existence de troubles cogni-

tifs, de l'humeur, nutritionnels, évaluation de dépendances potentielles et surtout, chaque fois que nécessaire, mise en place d'interventions correctives adaptées, toutes choses que connaît bien le gériatre. Si tous les patients âgés ne nécessitent pas une évaluation complète, il est nécessaire de les classer selon les trois catégories qui conditionnent les choix thérapeutiques : bon état physiologique (« jeunes-vieux »), vulnérables et fragiles. Si le premier groupe peut être traité comme les sujets jeunes, les deux derniers nécessitent une évaluation gériatrique plus complète pour pouvoir bénéficier d'une stratégie de prise en charge, gériatrique et oncologique, adaptée à leur état. Toute la difficulté, non encore résolue, consiste à identifier les patients pouvant potentiellement appartenir aux deux derniers groupes avec l'outil le plus simple et le plus reproductible possible de façon à limiter l'évaluation gériatrique aux seuls patients le nécessitant. Il s'agit d'un des sujets de recherche majeurs en oncogériatrie.

Identifier les patients fragiles pour limiter l'évaluation gériatrique aux seuls patients le nécessitant

L'évaluation gériatrique approfondie (EGA), forte de la longue expérience de nos collègues gériatres, est une méthode qui a démontré son intérêt pour dépister nombre de problèmes gériatriques et qui est potentiellement capable d'améliorer la survie, l'état cognitif et physique des patients et d'augmenter les chances de rester à domicile [6, 7]. En complément du bilan oncologique, il est maintenant reconnu qu'elle est utile à la prise en charge des patients pour déclencher des interventions adaptées chez ceux qui le justifient. Elle permet surtout d'aider le médecin à classer les patients

en trois groupes au comportement différents :

- patients en bon état qui doivent être traités comme des sujets jeunes avec quelques précautions,
- patients vulnérables ou intermédiaires qu'il est possible de traiter selon le schéma standard mais avec des précautions comme la réduction des doses,
- patients fragiles pour lesquels l'intervention du gériatre est le plus souvent nécessaire en parallèle d'un traitement qui doit être personnalisé et est le plus souvent palliatif.

Néanmoins, l'application de cette méthode à tous les patients de plus de 70 ans atteints d'hémopathie maligne permet d'observer rapidement que nombre d'entre eux (les patients en bon état) ne justifient pas une telle évaluation et peuvent être traités selon les schémas de traitement standard hormis quelques précautions selon les traitements proposés tels des facteurs de croissance granulocytaires si le risque hématologique le justifie. Plusieurs équipes orientent actuellement leurs travaux à la recherche d'un outil de dépistage simple et rapide, possible à appliquer dans tout service d'oncohématologie, permettant d'individualiser les patients devant bénéficier d'une EGA. L'avantage d'une telle approche est double avec une rationalisation de l'utilisation des moyens médicaux pour le système de santé d'une part, et une économie d'examen inutiles pour les patients d'autre part. Deux outils sont plus avancés que les autres, l'un, le VES13, développé aux USA [8], l'autre, le G8, en France [9].

Quel traitement ?

L'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement des lymphomes est vaste : chimiothérapies, thérapies ciblées, radiothérapie. Il évolue rapidement. Seule la chirurgie garde une place minoritaire. Des progrès majeurs récents ont été accomplis avec en particulier l'introduction du rituximab dans le traitement de première ligne des lymphomes diffus à grandes cellules B, permettant de guérir environ 15 % de patients supplémentaires [10]. Ces progrès

ont été obtenus sans augmentation du risque de toxicité. Sur-tout, il faut noter que, pour une fois, l'enregistrement du médicament a été obtenu à partir d'essais réalisés chez des sujets âgés, inversant les habitudes d'obtention des résultats chez les jeunes puis d'extrapolation aux patients plus âgés. Ainsi, la base du traitement de première ligne est le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone). Une guérison – ou au moins un contrôle durable – est possible et toute modification (réduction voire suppression de drogue) risque de réduire les chances du malade. Le risque de toxicité majeure, voire de décès lié au traitement (a priori RCHOP en première intention) est cependant substantiel et doit être pris en compte.

L'évaluation de la réponse des lymphomes obéit à des règles précises qui nécessitent une évaluation méthodique de toutes les manifestations de la maladie au cours du traitement : manifestations générales ; mesure bidimensionnelle des cibles cliniques et scannographiques ; caractère hypermétabolique ou non des cibles résiduelles sur le TEPscan ; suivi des anomalies biologiques. Ces règles ont été précisément définies par un groupe international [11] et récemment mises à jour pour inclure le TEP [12].

Même si ces progrès sont majeurs et indiscutables, ils concernent essentiellement les patients en bon état physiologique, ignorant les patients les plus fragiles qui correspondent pourtant à probablement plus de 40 % des patients âgés [13]. Peu d'équipes ou groupes coopérateurs s'intéressent aux patients les plus fragiles, pour lesquels pourtant, beaucoup reste à

accomplir. C'est dans ce groupe où la balance bénéfique/risque est la plus sensible que la définition de la stratégie thérapeutique est la plus difficile et nécessite la plus grande attention.

Lymphomes agressifs des sujets âgés fragiles : ne pas se contenter de la règle du « primum non nocere »

Dans les lymphomes de grande malignité, la guérison est possible. Des situations qui paraissent plus que compromises peuvent parfois être contrôlées, même avec des traitements parfois fortement réduits. Il convient donc de bien évaluer les risques des traitements et de ne pas basculer trop vite vers les seuls soins de support. C'est dans ce groupe que la prise en charge doit être la plus précise, que la collaboration entre les oncohématologistes et les gériatres peut être la plus productive.

Le but de l'évaluation initiale est de définir le traitement ayant le meilleur rapport efficacité/toxicité : traitement maximal possible à proposer qui n'entraînera pas (a priori) de toxicité sévère (que l'on peut définir comme toute toxicité conduisant le patient en hospitalisation). Ce choix nécessite une bonne connaissance du lymphome et de son pronostic, du traitement envisagé et de ses toxicités attendues et, enfin, une bonne connaissance du malade et de ses comorbidités.

Première étape : identifier les patients à risque

Il n'y a pas actuellement de standard pour identifier les patients à risque, vulnérables ou fragiles. Deux grands types de méthodes

ont été proposées (tableau I) : utilisation de critères médicaux classiques visant à évaluer la faisabilité de la chimiothérapie (index d'autonomie, évaluation des fonctions cardiaque, rénale et hématologique, comorbidités sévères) [14] ou utilisation de critères gériatriques (comorbidités, recherche de dépendances et de syndromes gériatriques) [15]. Ces deux méthodes sélectionnent d'évidence des patients fragiles et démontrent ainsi leur intérêt. Cependant, les caractéristiques des patients sélectionnés ne sont pas les mêmes montrant ainsi qu'elles peuvent être complémentaires. L'étude française en cours, ONCODAGE, testant les questionnaires G8 et VES13, devrait apporter des solutions [9].

Deuxième étape : évaluer dans chaque groupe les chances et les risques

Il est tout d'abord important d'évaluer les risques et les bénéfices attendus du traitement standard avec pour objectif de maintenir au mieux les chances légitimes de guérison, tout en contrôlant les risques du traitement. La difficulté de cette situation est bien illustrée par les taux de décès toxiques élevés observés dans certains essais, parfois supérieurs à 10 % [16, 17]. Les risques sont multiples avec à la fois une augmentation de l'incidence mais aussi de la gravité des toxicités de la chimiothérapie. Qui plus est, chaque toxicité grave fragilise un peu plus le patient et l'expose à d'autres toxicités sévères ultérieures, majorant progressivement le risque de décès, et ce, d'autant plus que

Suite page 58

Tableau I : Méthodes de sélection des patients âgés vulnérables ou fragiles

Plus de 70 ans et au moins un des critères suivants	Approche gériatrique	Approche Oncohématologique
	> 80 ans	PS* 3 ou 4 (grade OMS)
	≥ 3 comorbidités* grade 3	Clairance créatinine < 50 ml/mn
	≥ 1 comorbidité grade 4	FEVG < 50%*
	Dépendant pour au moins une activité ADL	Cytopenie(s)*
	≥ 1 syndrome gériatrique	Comorbidités sévères

* PS : Performance status ou index d'autonomie grade OMS ; comorbidités évaluées selon le score CIRS-G (24) ; FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; cytopénies : polynucléaires neutrophiles < 1 G/l ou plaquettes < 25 G/l

REVOLADE® 25 mg – 50 mg. Eltrombopag. Comprimé pelliculé. COMPOSITION* : Eltrombopag (sous forme d'eltrombopag olamine) : 25 mg ou 50 mg pour un comprimé pelliculé. **Indications thérapeutiques** : Revolade® est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). Revolade® peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. **Posologie et mode d'administration*** : Traitement sous surveillance d'un médecin spécialisé dans le traitement des maladies hématologiques. L'objectif du traitement par eltrombopag n'est pas de normaliser le taux plaquettaire, mais de le maintenir au dessus du seuil associé à un risque hémorragique (> 50 000/µl). Individualiser le schéma posologique sur la base du taux plaquettaire. Chez la plupart des patients, augmentations des taux de plaquettes mesurables dans les 1 à 2 semaines. Voie orale. À prendre au moins 4h avant ou après la prise de produits tels que antiacides, produits laitiers (ou tout autre aliment contenant du calcium), ou compléments minéraux contenant des cations polyvalents (par ex : fer, calcium, magnésium, aluminium, sélénium et zinc). **Adultes** : Dose initiale recommandée : 50 mg 1 fois/jour. Patients originaires de l'Asie de l'Est (Chinois, Japonais, Taïwanais, Coréens) : 25 mg 1 fois/jour. **Surveillance et adaptation posologique** : Adapter la dose afin d'obtenir et de maintenir un taux plaquettaire ≥ 50 000/µl. Dose maximale : 75 mg/j. Examen clinique et tests hépatiques à contrôler régulièrement tout au long du traitement. Schéma posologique à modifier en fonction du taux plaquettaire. Pendant le traitement : hémogramme complet à effectuer chaque semaine, jusqu'à obtention d'un taux plaquettaire stable (≥ 50 000/µl pendant au moins 4 semaines). Par la suite, hémogrammes complets mensuels. Utiliser le schéma posologique comportant la dose efficace la plus faible pour maintenir un taux stable de plaquettes.

Taux de plaquettes	Adaptation de la dose ou réponse
< 50 000/µl après au moins 2 semaines de traitement	Augmenter la dose journalière par palier de 25 mg jusqu'à 75 mg/j maximum.
De ≥ 50 000/µl à ≤ 150 000/µl	Utiliser la dose la plus faible d'eltrombopag et/ou du traitement concomitant pour le PTI afin de maintenir un taux plaquettaire permettant d'éviter ou réduire les saignements.
De > 150 000/µl à ≤ 250 000/µl	Diminuer la dose journalière par palier de 25 mg. Attendre 2 semaines avant d'évaluer les effets de cette diminution et d'envisager toute adaptation ultérieure de la posologie.
> 250 000/µl	Arrêter eltrombopag ; augmenter la fréquence de surveillance du taux de plaquettes à 2 fois/semaine. Une fois le taux de plaquettes revenu à ≤ 100 000/µl, réintroduire le traitement à une dose journalière réduite de 25 mg.

Traitements concomitants pour le PTI : schéma posologique à modifier de manière médicale appropriée. Adaptation de posologie : délai d'attente d'au minimum 2 semaines. Adaptation posologique standard : 25 mg 1 fois/j. **Arrêt du traitement** : Interrompre le traitement si, après 4 semaines de traitement à la posologie de 75 mg 1 fois/j, le taux de plaquettes n'augmente pas jusqu'à un niveau suffisant permettant d'éviter les saignements cliniquement importants. **Insuffisance rénale** : aucune adaptation posologique nécessaire. A utiliser avec précaution, et réaliser une surveillance étroite. **Insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh ≥ 7)** : ne pas utiliser sauf si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque identifié de thrombose veineuse portale. Dose d'initiation : 25 mg 1 fois/j. **Enfants et les adolescents < 18 ans** : utilisation non recommandée. **Sujet âgés** : données limitées. **Contre-indications** : Hypersensibilité à eltrombopag ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*** : **Diagnostic du PTI** : exclure toutes les autres étiologies d'une thrombopénie. Aspiration et biopsie de moelle osseuse à envisager au cours de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients > 60 ans, qui présentent des symptômes systémiques ou des signes anormaux. **Risque d'hépatotoxicité** : mesurer les taux sériques d'ALAT, ASAT et de bilirubine préalablement à l'initiation du traitement, puis toutes les 2 semaines pendant la phase d'adaptation de la dose, et mensuellement une fois la dose stable établie. Administrer avec précaution chez les patients ayant une maladie hépatique. Tests sériques hépatiques anormaux à contrôler de façon répétée dans les 3 à 5 jours. Arrêter Eltrombopag si les taux d'ALAT augmentent (≥ 3 x LSN) et sont progressifs, ou persistants pendant ≥ 4 semaines, ou associés à une augmentation de la bilirubine directe, ou accompagnés de symptômes cliniques de lésion hépatique ou mettant en évidence une décompensation hépatique. **Complications thrombotiques/thrombo-emboliques** : administrer avec précaution si facteurs de risque connus ou acquis de thrombo-embolisme, un âge avancé, des immobilisations prolongées, des tumeurs malignes, des contraceptifs et traitements hormonaux de substitution, en cas de chirurgie/traumatisme, obésité et tabagisme. Contrôle des taux plaquettraires et diminuer la dose ou arrêter le traitement si le taux plaquettraire excède le taux cible. Rapport bénéfice/risque à évaluer si risque d'évènements thrombo-emboliques quelle qu'en soit l'étiologie. **Risque de saignement après arrêt d'eltrombopag** : la thrombopénie est susceptible de réapparaître à l'arrêt du traitement, les taux plaquettraires doivent être surveillés hebdomadairement pendant 4 semaines après arrêt du traitement. **Formation de la réticuline dans la moelle osseuse et risque de fibrose de la moelle osseuse** : avant initiation du traitement, examen des frottis de sang périphérique. Une fois la dose stable d'eltrombopag établie, effectuer un hémogramme complet tous les mois. Si cellules immatures ou dysplasiques : effectuer des frottis de sang périphérique. Si nouvelles anomalies morphologiques ou aggravation des anomalies existantes, ou une cytopénie : arrêter eltrombopag et envisager une biopsie médullaire. **Maladies malignes et progression des maladies malignes** : risque théorique de stimulation de la progression d'hépatopathies malignes existantes telles que les syndromes myélodysplasiques. **Cataractes** : surveillance régulière ophtalmique. **Perte de réponse thérapeutique** : rechercher l'origine, notamment l'augmentation de réticuline dans la moelle osseuse. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*** : **Effets d'eltrombopag sur les autres médicaments** : *Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase* : envisager une dose réduite de statines et surveillance attentive. Toutefois, aucune interaction

cliniquement significative n'est attendue avec l'atorvastatine ou la fluvastatine. *Substrats de OATP1B1 (ex. : méthotrexate) et BCRP (ex. : topotécan et méthotrexate)* : prudence requise. *Substrats du cytochrome P450* : aucune interaction cliniquement significative attendue. **Effets d'autres médicaments sur eltrombopag** : *Cations polyvalents (chélation)* : anti-acides, produits laitiers et autres produits contenant des cations polyvalents, tels que les compléments minéraux : administrer au moins 4h à distance de l'eltrombopag. *Lopinavir/ritonavir* : risque de diminution de la concentration d'eltrombopag. **Etroite surveillance plaquettraire. Médicaments utilisés dans le traitement du PTI** : surveillance plaquettraire afin de s'assurer du maintien des taux de plaquettes dans l'intervalle recommandé. **Grossesse et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception*** : non recommandé. **Allaitement*** : interrompre l'allaitement, ou interrompre/s'abstenir du traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère. **Effets indésirables*** : **Très fréquent** : céphalées. **Fréquent** : insomnie, paresthésie, cataracte, sécheresse oculaire, nausées, diarrhée, constipation, douleur abdominale haute, augmentation des alanine aminotransférases*, augmentation des aspartate aminotransférases*, hyperbilirubinémie, fonction hépatique anormale, éruption cutanée, prurit, alopecie, arthralgie, myalgie, spasme musculaire, douleur osseuse, fatigue, œdème périphérique. *Des augmentations des alanine aminotransférases et des aspartate aminotransférases peuvent survenir simultanément, mais à des fréquences plus faibles. **Peu fréquent** : pharyngite, infection du tractus urinaire, grippe, rhinopharyngite, herpès oral, pneumonie, sinusite, angine, infections des voies respiratoires hautes ; cancer rectosigmoïdien ; anémie, anisocytose, hyperéosinophilie, anémie hémolytique, hyperleucocytose, myélocytose, thrombopénie, augmentation de l'hémoglobine, augmentation du nombre de métamyélocytes, diminution de l'hémoglobine, présence de myélocytes, augmentation du taux de plaquettes, diminution du nombre de globules blancs ; hypersensibilité ; anorexie, hypokaliémie, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit, goutte, hypocalcémie, augmentation de l'uricémie ; troubles du sommeil, anxiété, dépression, apathie, troubles de l'humeur, pleurs ; sensation de vertige, dysgueusie, hypoesthésie, somnolence, migraine, tremblements, troubles de l'équilibre, dysesthésie, hémiparésie, migraine avec aura, neuropathie périphérique, neuropathie sensitive périphérique, troubles de la parole, neuropathie toxique, algies vasculaires ; vision floue, opacité lenticulaire, astigmatisme, cataracte corticale, hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, augmentation lacrymale, hémorragie rétinienne, épithéliopathie pigmentaire rétinienne, diminution de l'acuité visuelle, troubles de la vision, examens de l'acuité visuelle anormaux, blépharite et kératoconjonctivite sèche ; douleur auriculaire, vertige ; tachycardie, infarctus aigu du myocarde, troubles cardiovasculaires, cyanose, palpitations, tachycardie sinusale, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme ; thrombose veineuse profonde, hypertension, embolie, bouffées de chaleur, thrombophlébite superficielle, rougeur, hématomes ; épistaxis, embolie pulmonaire, infarctus pulmonaire, toux, inconfort nasal, vésicules oropharyngées, douleur oropharyngée, troubles des sinus, syndrome d'apnée du sommeil ; inconfort abdominal, distension abdominale, sécheresse buccale, dyspepsie, vomissements, douleur abdominale, saignements gingivaux, glossodynie, hémorroides, hémorragies buccales, sensibilité abdominale, selles décolorées, flatulence, intoxication alimentaire, selles fréquentes, hématurie, inconfort oral ; cholestase, lésion hépatique, hépatite ; ecchymose, hyperhidrose, prurit généralisé, urticaire, dermatose, pétéchie, sueur froide, érythème, mélanose, sueurs nocturnes, troubles de la pigmentation, décoloration cutanée, exfoliation cutanée, gonflement du visage ; faiblesse musculaire, douleurs des extrémités, sensation de lourdeur ; insuffisance rénale, leucocyturie, néphrite lupique, nycturie, protéinurie, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie, augmentation du ratio protéine/créatinine dans l'urine ; douleur thoracique, sensation de chaleur, douleurs, hémorragie d'un vaisseau au site de ponction, asthénie, sensation d'énerverment, trouble mal défini, inflammation des plaies, syndrome pseudo-grippal, malaise, inflammation des muqueuses, douleur thoracique non cardiaque, pyrexie, sensation de corps étranger ; augmentation de l'albuminémie, augmentation des phosphatases alcalines sériques, augmentation des protéines totales, prise de poids, diminution de l'albuminémie, augmentation du pH urinaire ; contusions, érythème solaire. **Surdosage*** : Administrer par voie orale une préparation contenant un cation métallique. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES*** : **Propriétés pharmacodynamiques*** : Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, code ATC : B02BX 05. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES*** : **Durée de conservation** : 4 ans. **PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : AMM EU/1/10/612/001 – CIP 34009 374 585 8 0 : Revolade® 25 mg, comprimé pelliculé, plaquettes thermoformées en aluminium (Polyamide/Alu/PVC/Alu) - boîte de 14 cp. Prix : 518,09 €. AMM EU/1/10/612/002 – CIP 34009 374 586 4 1 : Revolade® 25 mg, comprimé pelliculé, plaquettes thermoformées en aluminium – boîte de 28 cp. Prix : 1010, 54 €. AMM EU/1/10/612/004 – CIP 34009 374 588 7 0 : Revolade® 50 mg, comprimé pelliculé, plaquettes thermoformées en aluminium (Polyamide/Alu/PVC/Alu) - boîte de 14 cp. Prix : 1010, 54 €. AMM EU/1/10/612/005 – CIP 34009 374 589 3 1 : Revolade® 50 mg, comprimé pelliculé, plaquettes thermoformées en aluminium – boîte de 28 cp. Prix : 1995,43 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Liste I. Remb. Séc. Soc. 65 % - Agréé Collect. **TITULAIRE DE L'AMM** : GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, , Cork, Irlande. **REPRÉSENTANT LOCAL** : Laboratoire GlaxoSmithKline, 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – Tél. : 01.39.17.80.00. Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45. **DATE D'APPROBATION** : Janvier 2011. Version n° REV01R1_10. *Pour une information complète, veuillez consulter le RCP disponible auprès de notre laboratoire.

Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)

NOUVEAU
Voie orale

 **REVOLADE**®
(eltrombopag)

1^{er} agoniste du TPO-R*
générateur de plaquettes
par voie orale

- Revolade® est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).
- Revolade® peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.
- AMM obtenue le 11 Mars 2010.

* Récepteur à la thrombopoïétine (TPO).

 GlaxoSmithKline

Suite de la page 55

les patients sont fragiles. Par contre, l'espérance de vie, réduite par rapport aux sujets jeunes, les expose moins aux toxicités de long terme.

Les données de l'évaluation gériatrique peuvent apporter une aide substantielle. Ainsi, dans une étude prospective non limitée aux lymphomes mais en incluant près d'un tiers, la valeur du score MNA (Mini Nutritional Assessment) a été associée au risque de décès précoce [18].

Troisième étape : Choisir l'intensité du traitement proposé

Au terme de cette évaluation, il est nécessaire de classer les patients dans l'un des trois groupes suivants : bon état (traitement standard), vulnérable/intermédiaire (traitement standard réduit) ou fragile (traitement adapté à l'état du patient). La logique est de moduler le traitement autour du schéma RCHOP : dose complète pour les patients en bon état (non sans quelques précautions systématiques telles que l'utilisation de G-CSF préventif en accord avec les standards récents [19]) ; adaptation des doses et notamment réduction des drogues hématotoxiques (cyclophosphamide et doxorubicine) pour les autres patients, vulnérables/intermédiaires ou fragiles. Plusieurs essais ont été réalisés dans ce cadre. Les patients intermédiaires peuvent sans doute bénéficier d'un schéma simplement réduit [20] mais des critères de fragilité sont mis en évidence et notamment l'influence sur la survie globale du taux d'albumine et du score des activités instrumentales de la vie quotidienne, IADL (Instrumental Activities in Daily Living). Pour des patients plus fragiles, le seul CVP a une efficacité réduite mais non sans induire de toxicités sévères [14]. La seule solution pour ces derniers patients est de renforcer la prise en charge gériatrique tout en ajoutant le rituximab qui n'apporte pas de toxicités supplémentaires. Un essai français est en cours dans ce cadre, l'essai GOELAMS FRAIL06.

Dans ces deux derniers groupes, même si les adaptations de traitement conduiront généralement à une nette réduction du risque hématologique, la prescription de G-CSF doit être systématique car, si l'incidence des toxicités hématologiques sera fortement réduite, le risque d'hospitalisation voire de décès sera fortement augmenté [21]. Pour les patients fragiles et certains sujets vulnérables, une ou plusieurs interventions gériatriques pourront être nécessaires, voire dans certains cas indispensables, avant et pendant le traitement quel qu'il soit : prise en charge nutritionnelle, traitement d'un syndrome dépressifs, très fréquent chez ces patients [14], mise en place d'aides à domicile, kinésithérapie, adaptation du traitement médicamenteux notamment.

A côté de ces éléments, un point essentiel est certainement l'information du patient et de sa famille d'une part, du médecin traitant d'autre part, de façon à

s'assurer d'une réaction adaptée devant la survenue de complications. Cette information devra être délivrée en plusieurs fois, répétée autant que possible tant par les médecins que les infirmières, par oral comme par écrit.

Pour finir

Prendre en charge les patients âgés atteints de lymphome agressifs demande de l'attention et du temps. Cette prise en charge doit être pluridisciplinaire et regrouper autour du patient, en plus des oncologues et du médecin traitant, les gériatres mais aussi les infirmières, les assistantes sociales, psychologues, kinésithérapeutes notamment. Seule cette évaluation complète et les interventions qui en découlent peuvent permettre de contrôler des situations que le lymphome déséquilibre gravement.

L'évaluation gériatrique approfondie, forte de la longue expé-

rience des gériatres, est une méthode qui a démontré son intérêt pour dépister nombre de problèmes gériatriques et qui est potentiellement capable d'améliorer la survie, l'état cognitif et physique des patients et d'augmenter les chances de rester à domicile [6, 7]. En complément du bilan oncologique, il est maintenant reconnu qu'elle est utile à la prise en charge des patients pour déclencher des interventions adaptées chez ceux qui le justifient [22]. Ces résultats doivent être confirmés dans le contexte des lymphomes et plus largement des cancers et adaptés à la prise en charge de chaque type tumoral selon les chances de réponse au traitement, les risques de toxicité mais, aussi et enfin, des désirs du patient, ce dernier domaine étant probablement la plus difficile à appréhender tant il dépend de la qualité de la relation du médecin avec son patient. ■

Références bibliographiques :

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC ed. Lyon: 2008.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403: 503-511, 2000
3. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al: Stromal Gene Signatures in Large-B-Cell Lymphomas. *The New England Journal of Medicine* 359: 2313-2323, 2008
4. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, et al: A New Immunostain Algorithm Classifies Diffuse Large B-Cell Lymphoma into Molecular Subtypes with High Accuracy. *Clinical Cancer Research* 15: 5494-5502, 2009
5. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: *N Engl J Med* 329: 987-994, 1993
6. Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD, et al: Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial. *N Engl J Med* 311: 1664-1670, 1984
7. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, et al: Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 342: 1032-1036, 1993
8. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, et al: Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. *J Clin Oncol* 28: 2046-2050, 2010
9. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: the ONCO-DAGE project. *J Clin Oncol. Proc ASCO* 2011.
10. Feugier P, Van HA, Sebban C, et al: Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 23: 4117-4126, 2005
11. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al: Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 96: 3671-3674, 2000
12. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 17: 1244-1253, 1999
13. Soubeyran P, Mertens C, Bellera C, et al: Management of unfit patients with unfavourable non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rev* 35: 528-532, 2009
14. Soubeyran P, Khaled H, MacKenzie M, et al: Diffuse large B-cell and peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma in the frail elderly: A phase II EORTC trial with a progressive and cautious treatment emphasizing geriatric assessment. *J Ger Oncol* 2: 36-44, 2011
15. Monfardini S, Aversa SM, Zoli V, et al: Vinorelbine and prednisone in frail elderly patients with intermediate-high grade non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol* 16: 1352-1358, 2005
16. Bastion YB, Blay JY, Divine M, et al: Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Disease presentation, response to treatment, and survival - A groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 15: 2945-2953, 1997
17. Sonneveld P, Derudder M, Vanderlelie H, et al: Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 13: 2530-2539, 1995
18. Soubeyran P, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, et al. Prediction of early death risk in the elderly with cancer. Results of a prospective multicentric study of 364 patients under chemotherapy. *J Clin Oncol* 25-18 (Suppl. 1), 503s. 2007.
19. Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH, et al: EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. *Eur J Cancer* 39: 2264-2272, 2003
20. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al: Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 12: 460-468, 2011
21. Thieblemont C, Grossoeuvre A, Houot R, et al: Non-Hodgkin's lymphoma in very elderly patients over 80 years. A descriptive analysis of clinical presentation and outcome. *Ann Oncol* 19: 774-779, 2008
22. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al: Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 55: 241-252, 2005

Les succès récents majeurs en cancérologie génito-urinaire

par le Pr Karim Fizazi, Institut Gustave Roussy / Villejuif



Les cancers génito-urinaires sont passés au tout premier plan en France avec notamment le cancer de la prostate devenu le premier cancer en France (environ 70 000 nouveaux cas tous les ans). Alors que les années 1990 avaient été assez pauvres en progrès réels, la période récente a été particulièrement riche en bonnes nouvelles, certaines déjà disponibles pour nos patients et d'autres qui le seront dans un futur proche.

Les quatre cancers principaux (prostate, rein, testicule et vessie) ont cependant bénéficié de manière très différente de ces progrès.

Cancer du rein : depuis 2005, enfin des médicaments réellement efficaces

Environ la moitié des patients atteints de cancer du rein développent des métastases et ce cancer est notoirement résistant à la chimiothérapie. Pour les patients en situation métastatique, seule l'immunothérapie par Interféron et Interleukine 2 constituait une option de traitement pour les patients métastatiques. Cependant ces trai-

tements étaient associés à de nombreux effets secondaires et leur efficacité anti-tumorale était limitée avec un taux de réponse de l'ordre de 15 %.

Tout a changé à partir de 2005 avec l'identification d'une série de thérapies ciblées, en particulier des inhibiteurs de l'angiogénèse, qui non seulement peuvent entraîner des réponses anti-tumorales mais qui permettent également de doubler la survie sans progression de la maladie et pour certains, d'améliorer la survie globale des patients. Cette remarquable efficacité a permis la mise sur le marché rapide de ces différents médicaments (Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab, Pazopanib) et justifie actuellement leur étude chez les patients atteints de cancer du rein localisé, dans l'espoir de prévenir l'apparition de métastases.

Une deuxième famille de médicaments, les inhibiteurs de mTOR (Temsirrolimus, Everolimus), est également efficace soit dans les formes métastatiques les plus graves, soit encore après échec d'un inhibiteur de l'angiogénèse. L'avènement de tous ces traitements ne s'est cependant pas fait sans effets secondaires (atteinte de la peau, diarrhée, fatigue, etc...) très différents de ceux de la chimiothérapie, qu'il a fallu apprendre à connaître, à prévenir et à traiter. L'ensemble de ces traitements constitue une presque révolution pour la prise en charge de patients pour lesquels nous étions jusqu'alors très démunis.

Enfin, dans les formes localisées du cancer du rein, la néphrectomie partielle s'est rapidement développée au cours des années 2000 et permet dans de nombreux cas non seulement de sauver des vies mais également de conserver la fonction de l'organe. D'autres traitements locaux,

comme la radiofréquence, peuvent être employés chez des patients âgés ou fragiles qu'il serait difficile d'opérer.

Cancer de la prostate métastatique : une splendide série de bonnes nouvelles

L'hormono-sensibilité du cancer de la prostate métastatique n'est plus à démontrer et a été identifiée dès les années 1940. Les années 1990 avaient permis d'établir progressivement l'importance d'utiliser une hormonothérapie dans les formes localisées à haut risque de rechute, en association à la radiothérapie. Des études récemment rapportées ont permis de confirmer dans l'attentes l'importance d'utiliser la radiothérapie chez ces patients, en plus de l'hormonothérapie. Par ailleurs, chez les patients initialement traités par prostatectomie et chez lesquels l'analyse de la prostate montre une atteinte des marges chirurgicales, l'intérêt d'une radiothérapie post-opératoire immédiate vient d'être montré à travers 3 études.

Chez certains patients, la progression du cancer malgré l'hormonothérapie signalait l'échec thérapeutique et historiquement une courte espérance de survie. Au début des années 2000 deux médicaments, le Docetaxel (une chimiothérapie) et l'acide zolédronique (un traitement ciblant les os) avaient montré dans cette situation un bénéfice pour le patient avec une amélioration de la survie globale avec le premier et une diminution des complications osseuses graves (fractures, compressions médullaires, etc) avec le second. Il s'agissait d'un progrès sensible et pour la première fois la démonstration de la chimio-sensibilité du cancer de la prostate était apportée. Ces bons résultats avaient

généralisé un enthousiasme important et des efforts considérables de recherche afin de les améliorer. Les années 2004 à 2009 se sont cependant soldées par une série d'études négatives. Tout a changé en 2010 qui fut un millésime tout à fait exceptionnel :

- Tout d'abord, pour la première fois, une technique d'immunothérapie autologue, le Sipuleucel-T a permis d'augmenter la survie globale des patients dont la maladie était devenue résistante à la castration. Il s'agit d'une technique relativement lourde dans laquelle les propres cellules dites « présentatrices de l'antigène » sont obtenues par cytophérèse, « éduquées » au laboratoire afin qu'elles puissent présenter un antigène spécifique du cancer de la prostate, puis réinjectées au même patient afin de stimuler sa propre immunité anti-tumorale. Cette technique a obtenu l'approbation aux Etats-Unis et les premiers patients européens devraient pouvoir être traités fin 2011.
- Une nouvelle chimiothérapie, le Cabazitaxel, réputé efficace sur les cellules cancéreuses de cancer de la prostate insensibles au Docetaxel, a permis d'améliorer la survie des patients devenus résistants à l'ensemble des traitements standards (hormonothérapie et chimiothérapie). Ces résultats confirment la chimio-sensibilité du cancer de la prostate, ouvrent des perspectives pour le traitement des formes plus précoces, et devraient permettre une mise sur le marché en France dès 2012.
- Le Denosumab, une thérapie ciblée visant RANK-ligand, une des molécules clef de la biologie des métastases osseuses, a démontré une supériorité par rapport

Suite page 62

Traitement des cancers du rein avancés/métastatiques chez l'adulte (MRCC)

Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques de l'adulte, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance

Traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNE), non résecables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. L'expérience en 1^{ère} ligne de traitement est limitée*

**NOUVELLE
INDICATION**

RCC
GIST
TNE PANCRÉATIQUE

**OUVRIR UNE
VOIE D'AVENIR**

SUTENT[®] gélules
sunitinib malate

VOIE DES THÉRAPIES MULTI-CIBLES

SUTENT[®], thérapie multi-cibles *par voie orale* :

- inhibitrice de récepteurs tyrosine-kinases
- anti-angiogénique et anti-proliférative
- en 1^{ère} ligne du RCC métastatique et 2^{ème} ligne des GIST **
- traitement des TNE pancréatiques bien différenciées en progression non résecables ou métastatiques

* Non remboursé à la date du 9 décembre 2010 (demande à l'étude).

** Résumé des caractéristiques produit.

Suite de la page 59

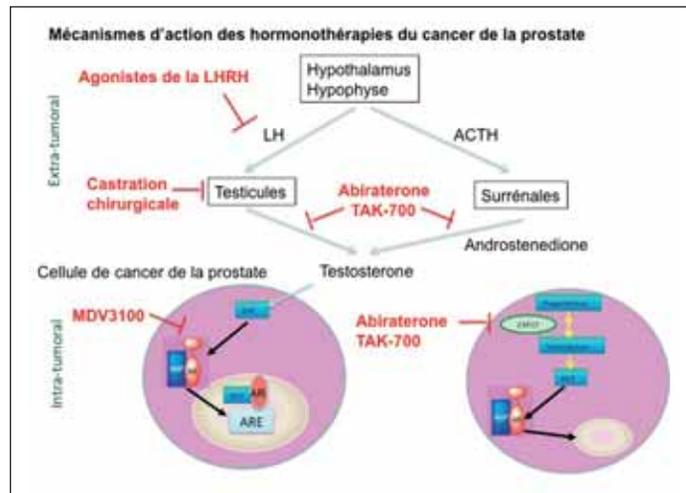
au médicament de référence, l'acide zolédronique, pour la prévention des complications osseuses sévères des métastases. Ces résultats ont permis une mise sur le marché aux Etats-Unis fin 2010 et l'accès en France est attendu dans les mois qui viennent.

Enfin, l'Abiratérone, une hormonothérapie orale de nouvelle génération permettant d'inhiber la biosynthèse des androgènes d'origine surrénalienne ou encore d'origine autocrine tumorale, a démontré l'amélioration de la survie chez des patients prétraités par l'ensemble des médicaments réputés efficaces. Là encore une mise sur le marché est attendue fin 2011 en France. Ces excellents résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour le traitement de patients en situation plus précoce. Ils permettent de démontrer formellement que le terme de cancer de la prostate « hormono-réfractaire » n'a pas de sens réel et devrait être remplacé par « résistant à la castration » puisque la voie du signal du récepteur des androgènes reste activée dans cette situation et qu'un médicament ciblant cette voie restore une efficacité tout à fait remarquable.

Ces résultats portant sur quatre nouveaux médicaments devraient être suivis par d'autres bonnes nouvelles dans les années qui viennent puisque d'autres médicaments actuellement en cours d'étude ont également une efficacité tout à fait prometteuse : citons notamment d'autres hormonothérapie de nouvelle génération telles que le MDV 3100 ou l'Orteronel, un traitement ciblé (XL 184) et une nouvelle immunothérapie (l'Ipilimumab). La seule ombre dans ce tableau reste la difficulté à identifier des biomarqueurs prédictifs d'efficacité même si des efforts importants sont actuellement en cours.

Cancer de la vessie : la tumeur orpheline de la cancérologie génito-urinaire

Le cancer de la vessie est un cancer redoutable évoluant régulièrement vers les formes métastatiques. Il s'agit d'un can-



cer chimio-sensible et deux protocoles de chimiothérapie font figure de traitement standard (le MVAC accéléré et l'association cisplatine-gemcitabine). Cependant cette chimio-sensibilité est habituellement courte et le pronostic des formes métastatiques dépasse à peine un an. Il s'agit donc pour les oncologues médicaux et pour les biologistes d'un véritable enjeu pour les années à venir puisqu'aucun traitement n'a réellement permis d'améliorer la survie de ces patients au cours des vingt dernières années.

Par ailleurs, la chimiothérapie néo-adjuvante (avant l'ablation de la vessie) a prouvé son impact sur la survie globale des patients mais est insuffisamment appliquée en France.

Sans nul doute les progrès devraient venir de l'identification de nouvelles cibles biologiques et de la mise au point de médicaments permettant de les inhiber efficacement : c'est tout l'enjeu de la décennie à venir !

Cancer du testicule : vers une guérison de (presque) tous les patients ?

Les tumeurs germinales testiculaires touchent les hommes jeunes avec un âge médian d'à peine 30 ans pour les tumeurs dites non séminomateuses et d'environ 35 ans pour les séminomes purs. La révolution thérapeutique a eu lieu dans les années 1970-1980 avec l'avènement d'une chimiothérapie, le cisplatine, puis la mise au point des protocoles de chimiothérapie les plus efficaces, en particulier le protocole BEP. Environ 2 200 nouveaux hommes sont touchés tous les ans en France. Pour ceux

d'entre eux qui sont atteints de formes localisées au testicule, la guérison doit être obtenue dans 99 à 100 % des cas soit par l'ablation du testicule seule, soit lorsque celle-ci est combinée à la chimiothérapie ou à la radiothérapie. Pour les formes métastatiques, le taux de guérison doit dépasser 80 %, ce d'autant plus que la majorité des patients présentent alors des formes peu métastatiques habituellement facilement accessibles à la guérison.

Cependant plusieurs études récentes réalisées en France ou dans d'autres pays européens indiquent que le taux de guérison réel observé est inférieur à ce qu'il devrait être. La responsabilité semble incomber à l'absence de centralisation de ces patients dans les centres habitués à prendre en charge et à traiter les tumeurs germinales. Ainsi, une large étude a clairement montré que les chances de guérison d'un patient pris en charge dans une structure expérimentée dépassent largement celles d'un patient pris en charge dans une structure qui ne l'est pas. Certains pays telles que l'Angleterre ou le Danemark ont réagi au plan national à ces données et centralisent systématiquement ces patients depuis plusieurs années afin d'améliorer leurs chances de guérison. Ce n'est malheureusement pas le cas actuellement en France et il s'agit d'une faille importante de notre système de santé publique.

Restons sur une note positive : La France est actuellement le seul pays au monde à coordonner une large étude portant sur les patients métastatiques les plus graves et les résultats de cette étude devraient être disponibles dans les années qui viennent. ■

INTRODUCTION

Épidémiologie

L'incidence du cancer du rein en France est estimée à 10 125 cas en 2009¹. Il représente environ 3 % des tumeurs malignes de l'adulte. Son incidence est en augmentation depuis une trentaine d'années, en rapport vraisemblablement avec un nombre plus important de découvertes fortuites.

Il est deux fois plus fréquent chez l'homme. L'âge moyen du diagnostic se situe à 65 ans.

Le nombre de décès estimés en 2009 est de 3 830. Ce chiffre est en baisse, en partie liée à une découverte plus précoce de ces cancers. En effet, la survie relative à 5 ans est globalement de 63 %². Pour un stade localisé (58 % des diagnostics), elle passe à 90 %. Le pic de mortalité se situe entre 75 et 85 ans.

Facteurs de risque

Il existe des facteurs de risque reconnus : dialyse depuis plus de 3 ans favorisant une dysplasie multikystique (cancer tubulopapillaire), obésité, tabagisme. Certains sont suspects : hypertension artérielle, exposition au cadmium, à l'amiante.

Il existe également des formes familiales héréditaires, dont la plus fréquente est la maladie de von Hippel-Lindau (1 à 2 % des cancers du rein).

Anatomopathologie

Les carcinomes à cellules rénales (CCR) représentent 85 % des cancers du rein de l'adulte. Cinq autres types histologiques et de nombreux sous-types histologiques constituent les 15 % restants. Seule la prise en charge des

2. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2009.

Données disponibles sur le site de l'INVs.

http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2009/rapport_projections_nationales_cancer_2009.pdf

3. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux - avril 2010.

Disponible sur le site de l'INCa : <http://www.e-cancer.fr/lesoins/4211-survie-des-patientsatteints-de-cancers-en-france-linca-dresse-un-etat-des-lieux>.

TUMEUR MALIGNE, AFFECTION MALIGNE DU TISSU LYMPHATIQUE OU HÉMATOPOIÉTIQUE

CANCER DU REIN DE L'ADULTE

CCR est détaillée dans ce guide, les autres types histologiques faisant l'objet de prises en charge très spécialisées.

Thérapeutique

Le cancer du rein, généralement résistant à la chimiothérapie cytotoxique classique⁴ et à la radiothérapie, a connu de grands changements dans sa prise en charge thérapeutique :

- la chirurgie reste le traitement de référence mais les techniques sont moins invasives et plus conservatrices ;
- le développement des thérapies ciblées a profondément modifié la prise en charge du cancer du rein métastatique au cours des 5 dernières années.

Objectif du guide

L'objectif de ce guide est d'expliquer la prise en charge optimale et le parcours de soins des patients adultes admis en ALD pour un cancer du parenchyme rénal. Au 31 décembre 2008, 39 393 patients étaient en ALD pour cette affection.

Ce guide est destiné au médecin traitant. Son contenu a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Il repose sur les recommandations pour la pratique clinique ou les conférences de consensus disponibles datant de moins de 5 ans, secondairement complétées par des avis d'experts lorsque les données sont manquantes. Les propositions thérapeutiques dans le cadre de l'AMM et les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) ont fait l'objet d'une lecture par l'Afssaps.

Un guide ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

DIAGNOSTIC ET BILAN INITIAL

Objectifs principaux

- Établir le diagnostic et le stade de la maladie pour guider la

4. Notamment antimétabolites, sels de platine, anthracyclines, alcaloïdes, taxanes.

prise en charge et le choix de la stratégie thérapeutique.

- Rechercher les comorbidités et les contre-indications aux traitements.
- Apporter l'information nécessaire afin que le patient participe à sa prise en charge.

Professionnels impliqués

- Médecin généraliste, radiologue, urologue, pathologiste, anesthésiste, néphrologue, oncologue médical, médecin nucléaire.
- Autres acteurs : infirmier, psychologue.

Circonstances diagnostiques

Le cancer du rein est le plus souvent découvert fortuitement lors d'une échographie ou d'une TDM abdominale (60 % des cas). Il peut également être révélé par :

- la triade ou l'un des 3 signes suivants :
 - hématurie (totale, indolore, spontanée, récidivante),
 - douleur du flanc,
 - palpation d'une masse lombaire ;
- une métastase : les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires (75 % des cas), puis osseuses, hépatiques et cérébrales ;
- plus rarement devant une complication ou une expression inhabituelle de type polyglobulie ;
- des symptômes non spécifiques, tels qu'une altération de l'état général avec perte de poids et/ou fièvre inexpliquée.

Il peut enfin être découvert au décours d'un dépistage systématique dans le cas des formes familiales (cf. chapitre 6 « Cas particuliers nécessitant une prise en charge spécifique »).

Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire permet de préciser notamment les antécédents, personnels et familiaux, et les facteurs de risque. Il recherche les symptômes pouvant évoquer un cancer du rein.

L'examen clinique ne révèle généralement rien d'anormal, sauf si la tumeur est suffisamment importante pour être palpable. Il ne faut cependant pas omettre la recherche d'adéno-

pathies sus-claviculaires gauches, l'examen des bourses à la recherche d'une varicocèle d'apparition récente, essentiellement du côté gauche (obstruction veineuse par un thrombus tumoral), et des signes d'obstruction de la veine cave (oedème des membres inférieurs, phlébite...).

Diagnostic

• Imagerie à visée diagnostique

L'échographie abdominale est souvent l'examen de découverte (fortuite) d'un cancer du rein, mais la tomодensitométrie (TDM) abdominale est l'examen de première intention devant une forte suspicion clinique de tumeur rénale. L'échographie secondaire sera alors le plus souvent inutile.

– Échographie abdominale

Le diagnostic est souvent suggéré par l'échographie qui permet de suspecter le diagnostic de tumeur solide ou kystique du rein.

C'est un examen peu sensible, peu spécifique, opératoire et patient-dépendant.

– TDM abdominale utilisant un protocole adapté à l'explora-

tion du rein (avec un passage avant et après injection de produit de contraste)

C'est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de l'extension locale, régionale et métastatique (cf. infra). Elle permet la recherche de formes multifocales.

L'urographie intraveineuse (UIV) n'est plus indiquée.

– Optionnel : imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale

Cet examen est utilisé :

- en alternative à la TDM (en cas de contre-indication⁵) ;
- parfois en complément de la TDM (caractérisation de certaines tumeurs et diagnostic d'extension locale en particulier à la veine cave inférieure).

• Biologie

Le bilan, qui est à adapter selon le terrain et la nature du traitement, inclut en particulier :

- un hémogramme ;
- une créatininémie avec évaluation de la fonction rénale.

5. Insuffisance rénale, grossesse, allergie à l'iode.

Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de Santé
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CCR	Carcinome à cellules rénales
ETP	Éducation thérapeutique du patient
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDH	Lactate déshydrogénase
LAP	Liste des actes et prestations
OMS	Organisation mondiale de la santé
PNET	Tumeurs neuro-ectodermiques primitives
PPS	Programme personnalisé de soins
PTT	Protocole thérapeutique temporaire
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RFA	Radio Frequency Ablation (destruction par radiofréquence)
RSI	Régime social des indépendants
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TDM	Tomodensitométrie (ou scanner)
TEP-TDM au [¹⁸ F]-FDG (ou TEP scan)	Tomographie par émission de positons au 18-fluorodéoxy-glucose
UIV	Urographie intraveineuse
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Aucun marqueur tumoral n'est actuellement recommandé.

À ce moment de la prise en charge, le patient est adressé à une équipe spécialisée pluridisciplinaire, exerçant dans un établissement autorisé pour la chirurgie des cancers urologiques, qui confirmera le diagnostic par chirurgie ou biopsie.

• Confirmation du diagnostic

Dans la plupart des cas, le patient sera opéré et le diagnostic sera confirmé par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Toutefois, certaines circonstances cliniques justifient la réalisation d'une biopsie percutanée.

La biopsie percutanée réalisée sous échographie ou sous TDM Elle est recommandée en cas de :

- suspicion de tumeur secondaire (lymphome, métastase) devant une tumeur rénale multiple ou un cancer extra-rénal ;
- suspicion de cancer rénal non extirpable ;
- masse rénale chez un patient à haut risque chirurgical ;
- masse rénale justifiant un traitement mini-invasif (radiofréquence, cryoablation) ;
- fonction rénale à préserver (rein unique, insuffisance rénale chronique, lésions bilatérales, etc.) ;
- tumeur du jeune adulte (suspicion de néphroblastome⁶).

Elle est discutée en cas de :

- probabilité élevée de tumeur bénigne et tumeur de moins de 3 cm (15 à 20 % d'histologie bénigne).

Ce geste est réalisé le plus souvent en hospitalisation ambulatoire, sous anesthésie locale, et est bien toléré.

• Bilan d'extension

– Recherche de métastases pulmonaires TDM thoracique

Cet examen est souvent couplé à la TDM abdominale dès le bilan initial à visée diagnostique. La radiographie du thorax n'est pas indiquée.

– Recherche de métastases osseuses

Scintigraphie osseuse (chez les patients avec des métastases)
Radiographies, TDM ou IRM osseuses (en cas de signe d'appel).

– Recherche de métastases cérébrales IRM ou TDM cérébrale (chez les patients avec des métastases ou avec des symptômes neurologiques suspects).

La tomographie par émission de positons au 18 fluoro deoxy

6. Tumeur embryonnaire.

glucose (TEP-TDM au [18F]-FDG) n'est pas recommandée. D'autres traceurs sont à l'étude.

Données anatomopathologiques

L'examen anatomopathologique de la tumeur primitive ou de la métastase confirme le diagnostic, détermine l'extension locorégionale et/ou métastatique de la tumeur, évalue le pronostic et permet de guider le traitement.

Il utilise la classification anatomopathologique de l'OMS, le grade nucléaire de Fuhrman et le stade TNM :

- la classification anatomopathologique de l'OMS définit de nombreux sous-types histologiques. Pour les carcinomes à cellules rénales, les sous-types histologiques les plus fréquents sont le carcinome à cellules claires (80 %) (anciennes dénominations : tumeur de Grawitz, hypernéphrome, adénocarcinome), le carcinome papillaire (ou tubulo-papillaire) et le carcinome chromophile ;
- le grade nucléaire de Fuhrman distingue 4 grades selon la taille du noyau et du nucléole. C'est un critère pronostique important. Plus le grade est élevé, moins bon est le pronostic ;
- le système actuel de classification TNM 2009 (présenté en annexe 2) est recommandé puisqu'il est lié au pronostic et oriente la prise en charge thérapeutique.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La prise en charge est présentée au patient au cours d'une consultation d'annonce et fait l'objet d'un accord mutuel. L'ensemble de ces éléments est consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient.

Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend. La participation à des essais cliniques doit être encouragée, dans le cadre de la loi relative aux recherches biomédicales n° 2004-806 du 9 août 2004. Un registre actualisé des essais cliniques français en cancérologie est

disponible sur le site de l'Institut National du Cancer⁷.

La chirurgie carcinologique urologique, la radiothérapie, la chimiothérapie et les traitements médicaux du cancer doivent être réalisés au sein d'établissements disposant de l'autorisation de traiter les cancers selon le dispositif d'autorisation défini par l'article R 6123-87 du Code de la santé publique, incluant les critères d'agrément⁸ définis par l'Institut National du Cancer.

Tout patient âgé de plus de 75 ans doit bénéficier d'une évaluation gériatrique, au mieux spécialisée et réalisée à l'aide d'un outil d'évaluation gériatrique, avant la discussion de son dossier en RCP.

Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Elle concerne notamment :

- les médecins : généraliste, urologue, néphrologue, oncologue médical, radiologue, anesthésiste-réanimateur, pathologiste, médecin algologue, oncologue radiothérapeute ;
- d'autres intervenants : assistant social, infirmier, psychologue, diététicien, pharmacien.

D'autres professionnels peuvent être impliqués selon les circonstances. Le médecin traitant assure la coordination des soins et la surveillance du patient en ambulatoire en lien avec l'équipe spécialisée.

D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, consultation antidouleur, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical), services et/ou unités mobiles de soins palliatifs, etc.

Indications thérapeutiques selon le stade de la maladie

La prise en charge thérapeutique diffère selon que le cancer du rein est localisé ou métastatique :

Traitement des formes localisées

Le traitement de référence du cancer du rein localisé est la chi-

7 <http://www.e-cancer.fr/les-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques>

8 La liste des établissements autorisés et des critères d'autorisation est disponible sur le site de l'INCa : <http://www.e-cancer.fr/les-soins/offre-de-soins-hospitaliere-en-cancerologie>

urgie grâce à laquelle il est potentiellement curable.

• Néphrectomie

La néphrectomie est le standard de prise en charge. Elle est élargie⁹ ou partielle¹⁰ selon la taille, la localisation et le stade de la tumeur :

- pour les tumeurs de plus de 4 cm, et sauf cas exceptionnel de rein unique, la néphrectomie élargie est recommandée ;
- pour les petites tumeurs de moins de 4 cm, sauf en situation sinusale (c'est-à-dire développée en grande majorité dans la hile), la néphrectomie partielle est recommandée.

Gestes complémentaires à la néphrectomie

- Surrénalectomie : peut être réalisée selon la taille, la topographie et le stade de la tumeur rénale.
- Curage ganglionnaire : utile pour préciser le stade de la maladie, mais sa valeur curative est controversée.

Voie d'abord

- Deux voies d'abord sont possibles :
 - voie ouverte ;
 - voie laparoscopique (coelioscopie), sachant qu'elle reste en cours d'évaluation.
- Les douleurs postopératoires sont prévenues.

• Autres traitements : radiofréquence, cryoablation

Ce sont des techniques mini-invasives et conservatrices en cours d'évaluation dans des équipes entraînées. Leur but est de contrôler localement de petites tumeurs périphériques, idéalement inférieures à 3,5 cm, chez des patients à haut risque chirurgical ou néphronique (patient porteur d'un rein unique ou de maladie telle que la maladie de von Hippel-Lindau).

• Surveillance active

Il s'agit de surveiller régulièrement le patient afin d'observer l'évolution de la maladie et de retarder au maximum le traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité. Cette option est exceptionnelle et doit être discutée en RCP. Elle est réservée à des cas particuliers :

- petites tumeurs notamment dans les formes familiales ;

9. Ablation totale du rein et de la loge rénale.

10. Ablation de la tumeur en conservant le rein.

	Formes localisées	Formes métastatiques
Chirurgie	☑	☑
Traitement médical (immunothérapie, thérapies ciblées)	-	☑
Radiothérapie	-	À discuter pour les métastases cérébrales et osseuses
Surveillance active	Réservée à certains cas particuliers	-

• patients inopérables en raison de leur âge ou d'une comorbidité importante...

Traitement adjuvant

Il n'y a actuellement pas d'indication pour une thérapie adjuvante, en dehors des cas où le patient est inclus dans un essai clinique.

Traitement des formes métastatiques

Il n'y a pas de prise en charge de référence mais des options thérapeutiques qui sont à discuter au cas par cas, en RCP.

En cas de métastases, six facteurs de risque pronostiques (état général, hémoglobinémie, calcémie corrigée, taux sérique de LDH, intervalle entre le diagnostic et le début du traitement systémique, nombre de sites métastatiques) permettent d'évaluer le groupe pronostique de Motzer du patient à partir duquel est décidé le traitement prescrit en première intention.

Traitements chirurgicaux Néphrectomie

La forme métastatique n'est pas une contre-indication à la néphrectomie. Son bénéfice a été prouvé en association avec l'immunothérapie et est en cours d'évaluation avec les antiangiogéniques.

Métastasectomie

La chirurgie des métastases résécables est discutée en RCP.

Traitements médicaux

Les différents traitements médicaux possibles sont :

- l'immunothérapie : les cytokines : interféron alpha et interleukine 2 ;
- les thérapies ciblées :
 - anticorps monoclonal, à visée antiangiogénique ciblant uni-

quement le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) : bevacizumab, - inhibiteur de tyrosine kinase : sunitinib et sorafenib, - inhibiteurs de sérine/thréonine kinase (mTOR, mammalian target of rapamycin) : temsirolimus et everolimus.

Suivant le risque évolutif, les cytokines et/ou certaines thérapies ciblées peuvent être prescrites en première ligne. Certaines thérapies ciblées peuvent être utilisées en deuxième ligne.

Radiothérapie

La radiothérapie peut être envisagée à titre essentiellement palliatif :

- pour les métastases cérébrales ;
- pour les métastases osseuses symptomatiques, avec ou sans cimentoplastie.

Complications des traitements

Le médecin traitant a un rôle essentiel dans le suivi et la prise en charge des complications, en liaison avec l'équipe spécialisée.

Complications postchirurgicales

Après une néphrectomie élargie

Il s'agit de complications non spécifiques, inhérentes à un traitement par chirurgie (telles que hémorragie, infection, accident thromboembolique).

• Après une néphrectomie partielle Les risques de complications sont plus importants et plus spécifiques :

- complications vasculaires (hémorragies, faux anévrysmes) nécessitant une nouvelle intervention ou un traitement par embolisation (radiologie interventionnelle) ;
- fistule urinaire nécessitant la mise en place d'une sonde endourétrale.

Complications liées à l'immunothérapie et aux thérapies ciblées

Les effets indésirables et complications sont décrits dans le « résumé des caractéristiques du produit » des molécules correspondantes.

À titre indicatif, un résumé des effets indésirables le plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques (≥ 10 %) est proposé dans le tableau suivant. La liste des effets indésirables ne peut être rappelée de manière exhaustive. Devant toute suspicion d'effet indésirable lié au traitement, le médecin traitant pourra donc également se reporter au résumé des caractéristiques du produit pour une information plus détaillée.

Éducation thérapeutique du patient (ETP) et adaptation du mode de vie

L'ETP vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'autosoins et d'adaptation et à prévenir les complications évitables. L'ETP contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

L'éducation thérapeutique aide au développement de compétences qui permettent au patient de :

- comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels, les précautions à prendre ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique ;
- améliorer l'adhésion au traitement ambulatoire en particulier pour mieux soulager des symptômes ;
- participer à la planification du suivi après le traitement ;
- faire face à des changements de son mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, sevrage tabagique, etc.) ;
- impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

En outre, une information sera fournie sur :

- les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des assistants sociaux ;
- les organismes, dont les associations de patients, pouvant soutenir les patients et leur entourage et les aider à faire connaître et valoir leurs droits. ■

	Immunothérapie		Thérapies ciblées				
	Cytokines		mTOR		Antiangiogéniques		
	Interféron alpha	Aldeleukine	Everolimus	Temsirolimus	Sorafenib	Sunitinib	Bevacizumab
Voie d'administration	SC	IV ou SC	Per os	IV	Per os	Per os	IV
Troubles digestifs (ex : nausée, diarrhée, vomissements)	•	•	•	•	•	•	•
Troubles généraux (fatigue, asthénie, fièvre)	•	•	•	•	•	•	•
Hématotoxicité (ex : neutropénie, lymphopénie, anémie, thrombopénie)	•	•	•	•	•	•	•
Anorexie	•	•	•	•	•	•	•
Affections cutanées (ex : rash, sécheresse, prurit)		•	•	•	•	•	
Stomatite		•	•	•	•	•	
Dysgueusie			•	•	•	•	
Troubles respiratoires (ex : dyspnée, toux)		•	•	•			
Troubles neurologiques (ex : céphalée, vertige, somnolence)		•				•	•
Troubles métaboliques (ex : sur la calcémie, kaliémie, glycémie, lipidémie, cholestérolémie)	•		•	•			
Épistaxis			•	•			
Hypertension artérielle					•	•	•
Affection rénale (ex : oligurie, protéinurie, hypercréatinémie)		•	•				
Myalgies, arthralgies	•			•			
Infections			•	•			
Alopécie	•				•		
Affections cardiaques (ex : tachycardie, douleur thoracique)		•					
Hypotension artérielle		•					
Anxiété, confusion		•					
Insomnies				•			
Hypothyroïdie						•	

Effets indésirables des traitements médicaux du cancer du rein
Source : résumés des caractéristiques des produits.

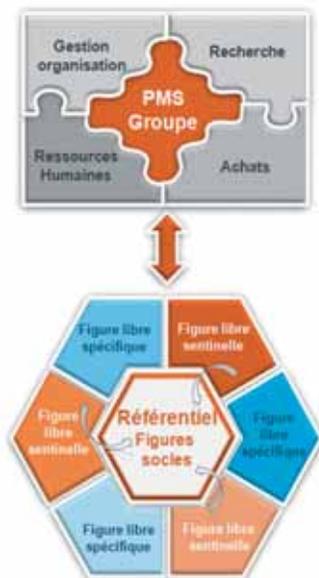
Suite de la page 33

menées et partagées par les Centres, via un processus d'intégration dynamique, qui permet de mutualiser les innovations scientifiques et organisationnelles. A ce titre, le PMS UNICANCER s'inscrit dans la continuité d'une culture de réseau fondée sur la transversalité et le benchmarking. Par ailleurs, chaque année, des axes prioritaires sont définis parmi les figures socles. En 2011, les axes retenus sont le diagnostic rapide, la coordination avec la médecine de ville, la recherche translationnelle et la participation à la formation initiale.

Attractivité, rayonnement scientifique et efficience

Avec le PMS UNICANCER, les Centres conservent toute l'auto-

Le PMS UNICANCER



Le PMS UNICANCER est l'aboutissement de la stratégie de mutualisation des CLCC engagée depuis de nombreuses années dans les domaines de la stratégie hospitalière, de la recherche, des ressources humaines et des achats.

nomie nécessaire à la créativité et à l'innovation. Ils bénéficient parallèlement, par la mise en commun des initiatives et des retours d'expérience, des meilleures pratiques issues du Groupe. Principaux bénéficiaires : une plus forte attractivité auprès des patients, des professionnels et des personnels, un rayonnement scientifique accru, une offre différenciante et adaptée aux populations. Le PMS UNICANCER renforce donc l'image d'excellence des Centres dans les réseaux français et européens.

Sa finalité est d'offrir à tous les patients un accès rapide aux innovations en matière de prise en charge, d'organisation et de soins. Car, son but est de renforcer l'identité spécifique des Centres de lutte contre le cancer afin de continuer à rendre au patient un service médical d'excellence.

Le Comité stratégique PMS UNICANCER

Dans un souci d'efficience et de cohérence, le pilotage du PMS UNICANCER est placé sous la responsabilité d'un Comité stratégique. Sa mission : animer le projet en faisant émerger et partager les grandes orientations, assurer la diffusion des innovations à l'ensemble des Centres dans le respect de leur autonomie. En s'appuyant sur les retours d'expériences, il participe à leur mutualisation, à la diffusion des bonnes pratiques ainsi qu'à l'agrégation des initiatives développées par les Centres. Le Comité stratégique a la responsabilité d'enrichir le référentiel de figures socles, grâce à l'analyse des figures libres sentinelles mises en œuvre par les Centres. ■

BULLETIN D'ABONNEMENT

OUI

je désire souscrire un abonnement annuel (4 numéros) à Officiel Santé.

Veuillez trouver ci-joint mon règlement pour la somme totale de 18,29 € à l'ordre de P.E.C.

Chèque bancaire

Chèque postal

NOM PRÉNOM

ADRESSE

CODE POSTAL VILLE

Bulletin à compléter et à retourner à :

P.E.C. - Service Abonnements, 14, bd du Commandeur, 13009 Marseille

REMERCIEMENTS AUX PARTENAIRES D'OFFICIEL SANTÉ

ACCURAY EUROPE

LABORATOIRES MSD CHIBRET

LABORATOIRES ARCHIMEDES PHARMA

LABORATOIRES NOVEX PHARMA

LABORATOIRES EISAI

ONCURA FRANCE

ELEKTA

LABORATOIRES PFIZER

EPSILON

LABORATOIRES PIERRE FABRE

LABORATOIRES GENZYME

THUASNE

LABORATOIRES GSK

TOMOTHERAPY FRANCE

LABORATOIRES LEO PHARMA

EMEND®

(aprépitant, MSD)

Dès le **1^{er}** jour
cycle
prévenir les
**Nausées et
Vomissements**

- Prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine chez l'adulte.
- Prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante chez l'adulte.
- EMEND est administré en association à un schéma thérapeutique.

EMEND® 80 mg, gélule – EMEND® 125 mg, gélule – EMEND® 125 mg + 80 mg, gélules. PRÉSENTATION ET COMPOSITION (*) : Principe actif : 80 ou 125 mg d'aprépitant. Excipient à effet notoire : EMEND : sucrose. **INDICATIONS** : • Prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine chez l'adulte. • Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante chez l'adulte. • EMEND est administré en association à un schéma thérapeutique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION (*)** : Administration orale uniquement pendant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un corticostéroïde et un antagoniste 5-HT₃. Posologie recommandée : 125 mg à J1, 1 heure avant la chimiothérapie, et 80 mg/j à J2 et J3, le matin. CTJ : 26,30 € (EMEND 80 mg, gélule - boîte de 2) - 25,43 € (EMEND 125 mg + 80 mg, gélules - boîte de 1 gélule à 125 mg et de 2 gélules à 80 mg). EMEND peut être pris pendant ou en dehors des repas. La gélule doit être avalée en entier. • Insuffisance hépatique : modérée : données limitées ; sévère : aucune donnée. • Enfant et adolescent : non recommandé avant 18 ans (données insuffisantes). **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. • Ne pas administrer de façon concomitante avec le pimozide, la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride. Co-administration avec le pimozide, la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride : L'inhibition de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) par l'aprépitant pourrait entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, susceptibles de provoquer des réactions graves ou de mettre en danger le pronostic vital. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (*)** : • Précautions chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère. • Substances actives métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl et quinidine) ; précaution. • Irinotécan, alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle : risque de toxicité accru. • Warfarine : surveiller l'INR. • Contraceptifs hormonaux : utiliser des méthodes alternatives ou complémentaires. • Médicaments induisant fortement l'activité du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) : à éviter. • Millepertuis : non recommandé. • Médicaments inhibant le CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télicythromycine, néfazodone et inhibiteurs de protéase) ; précaution. • Ne pas utiliser en cas d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION (*)** : Des interactions médicamenteuses peuvent se produire avec les médicaments qui interagissent avec l'aprépitant oral. L'aprépitant est un substrat, un inhibiteur modéré et un inducteur léger du CYP3A4. L'aprépitant est également un inducteur léger du CYP2C9 et de la glucuronidation. **Effets de l'aprépitant sur la pharmacocinétique d'autres substances actives** : • **Élévation des concentrations plasmatiques des substances actives suivantes** : - pimozide, terfénadine, astémizole ou cisapride (contre-indiqué) ; - dexaméthasone, méthylprednisolone (réduire les doses) ; - agents chimiothérapeutiques administrés par voie orale et métabolisés par le CYP3A4 (ex.

étoposide, vinorelbine) ; prudence et surveillance supplémentaire appropriée ; - midazolam et autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) ; - diltiazem. • **Diminution des concentrations plasmatiques des substances actives suivantes** : - midazolam (lorsque l'aprépitant oral est associé à l'ondansétron + dexaméthasone) ; - warfarine, acénocoumarol, tolbutamide et phénytoïne (prudence) ; - contraceptifs oraux. **Effets d'autres substances actives sur la pharmacocinétique de l'aprépitant** : • **Élévation des concentrations plasmatiques avec les substances actives qui inhibent l'activité du CYP3A4** telles que : - kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télicythromycine, néfazodone et inhibiteurs de protéase (à utiliser avec précaution) ; - kétoconazole ; - diltiazem. • **Diminution des concentrations plasmatiques avec les substances actives qui induisent fortement l'activité du CYP3A4** telles que : - rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital (à éviter). • Pas d'interaction entre aprépitant oral et digoxine, antagonistes 5-HT₃. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT (*)** : • Ne pas utiliser pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. • Allaitement non recommandé pendant le traitement. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES (*)** : étourdissements et fatigue ont été rapportés. **EFFETS INDÉSIRABLES (*)** : • **Fréquents** : élévation des ALAT et des ASAT, céphalées, étourdissements, hoquet, constipation, diarrhée, dyspepsie, éructation, anorexie, asthénie/fatigue. • **Peu fréquents** : élévation des phosphatases alcalines, hyperglycémie, hématurie microscopique, hyponatrémie, diminution du nombre de neutrophiles, bradycardie, troubles cardiovasculaires, neutropénie fébrile, anémie, léthargie, pharyngite, ulcère duodénal perforant, constipation opiniâtre, entérocolite, stomatite, distension abdominale, colite neutropénique, rash, photosensibilité, crampes musculaires, myalgies, candidose, infection à staphylocoques, bouffées de chaleur, gêne thoracique, frissons. • **Autres** Et rapportés dans les études : subileus (1 cas), 1 cas de syndrome de Stevens-Johnson, 1 cas d'angio-œdème et urticaire. • Depuis la commercialisation : réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES (*)** : Groupe pharmacothérapeutique : Antémétiques et antinauséux, code ATC : A04A D12. **DONNEES ADMINISTRATIVES** : Liste I. • **EMEND 80 mg, gélule** : A.M.M. EU/1/03/262/003 - Code CIP n° 564 930-8 ; boîte de 5 gélules (2003, rév. 12.01.10) - **EMEND 125 mg, gélule** : A.M.M. EU/1/03/262/005 - Code CIP n° 564 931-4 ; boîte de 5 gélules (2003, rév. 12.01.10) - Conditionnements exclusivement hospitaliers - Agréés Collect. • **EMEND 80 mg, gélule** : A.M.M. EU/1/03/262/002 - Code CIP n° 363 507-0 ; boîte de 2 gélules (2003, rév. 12.01.10) - Prix : 52,60 € - **EMEND 125 mg + 80 mg, gélules** : A.M.M. EU/1/03/262/006 - Code CIP n° 363 511-8 ; boîte de 1 gélule à 125 mg et de 2 gélules à 80 mg (2003, rév. 12.01.10) - Prix : 76,29 € - Remb. Séc. Soc. 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique) - Agréés Collect. **REPRESENTANT LOCAL** : Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret - 3, avenue Hoche - 75114 PARIS cedex 08 - Tél. 01 47 54 87 00 - Centre d'Information : Tél. 01 47 54 88 00. (*) Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, consulter le RCP disponible sur le site www.afssaps.fr ou sur notre site www.msd-france.com

© Marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, USA

 **MSD ONCOLOGIE**

Vous avez un bunker Cobalt-60 / 6MV? PROFITEZ EN !

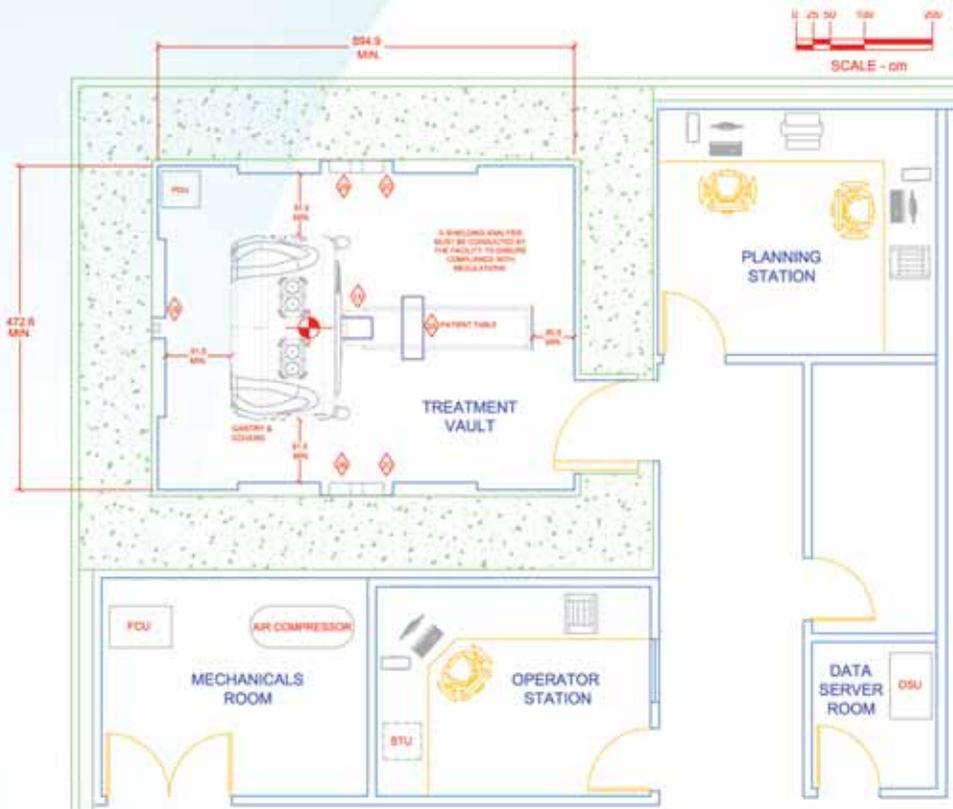
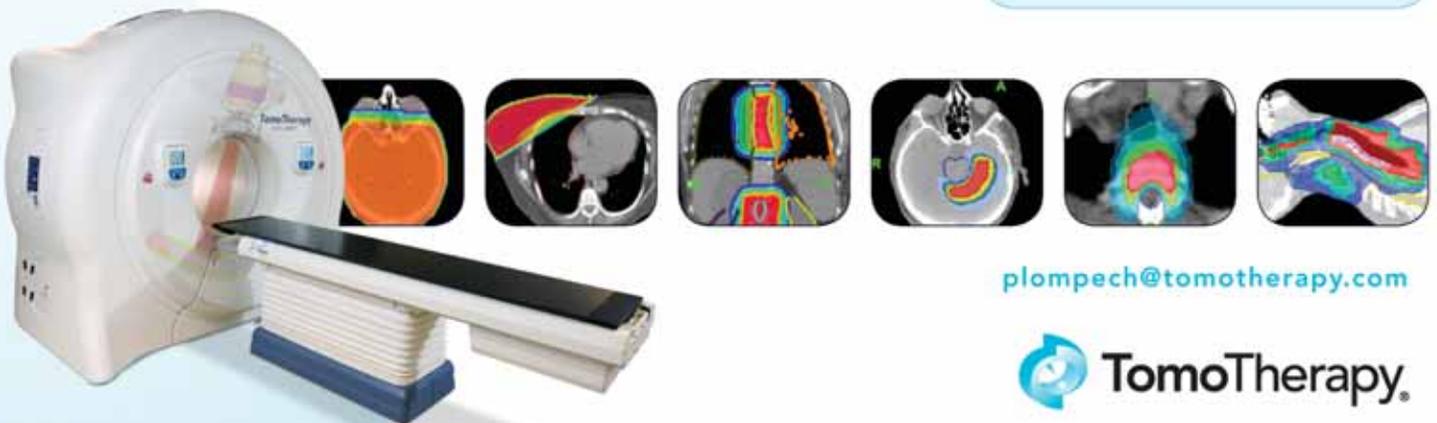


Diagramme typique d'une installation en moins de 45 jours²

Livraison du système	1 jour
Sécurisation du statif et du lit	2 jours
Assemblage des composants du système	3 jours
Pose des câbles du système	3 jours
Installation des lasers et ses alignements initiales	3 jours
Mise en marche à tension réduite	1 jour
Remplissage TCS et arrangement de la circulation	2 jours
Vérification à tension complète et mise en marche des faisceaux	2 jours
Intégration des systèmes informatiques PS & OS	1 jour
Réglage des lasers et du faisceau	2 jours
Finalisation des travaux d'installation	2 jours
Vérification dosimétrique radio-physique	7 jours
Test de réception et livraison finale	1 jour

Transformez votre ancien bunker Cobalt-60 et/ou 6MV en centre d'excellence clinique¹ avec TomoTherapy® Hi-Art® en moins de 45 jours².

- Plate-forme unique dédiée aux traitements en IG-IMRT.
- Qualité et simplicité assurés en planning et en irradiation.
- Souplesse des applications cliniques et précision des traitements.
- Travaillez en toute sécurité avec le soutien de nos spécialistes.



plompech@tomotherapy.com

 TomoTherapy.

¹Une installation d'un système Hi-Art® nécessite une salle de traitement d'une taille interne minimale de 5,949m x 4,726m x 2,740m (L x L x H) équipée d'un mur de radioprotection d'une épaisseur standard de 1m. Les exigences concernant la radioprotection ainsi que les dimensions internes peuvent varier site par site. TomoTherapy vous prie d'être conforme à chaque instant aux prescriptions de radioprotection locales. Le plan d'installation spatial ci-dessus ne peut être considéré que comme une représentation indicative. Chacune des spécifications incluse dans ce plan est sujette au changement sans notification officielle. La responsabilité des renseignements demeure uniquement chez l'utilisateur.

²La durée typique de l'installation dans une salle existante conforme à nos spécifications est de moins de 45 jours. Le laps de temps proposé ci-dessus représente une installation typique exprimée en journées de travail et ne peut être considéré que comme une représentation illustrative.