Cours infirmiers
en cancérologie

Par Jacques Cretin - Mis à jour en 2025

Le cancer

Les cancers

Mon cancer

Les acquis

Les défis

La Recherche Clinique



Cancérologie

Plan

- 1) Définitions. Données générales
- 2) Le cancer en chiffres
- 3) Le cancer aujourd’hui : modèle de prise en charge
- 4) Epidémiologie : facteurs de risque - cancers cutanés - virus HPV humains - facteurs de risque par cancer
- 5) Prévention - dépistage : préventions primaire, secondaire et tertiaire ; dépistage
- 6) Le cancer, maladie génétique : génome ; physio-pathologie des cancers ou cancérogénèse : la cellule, processus cellulaire, vie cachée et émergence clinique du cancer ; diagnostic de certitude, biologie moléculaire, tests génomiques à visée théranostique, biopsie liquide ; classification anatomo-pathologique des tumeurs malignes

Cancérologie

Plan (suite)

- 7) modalités thérapeutiques : un socle commun ++
  - 7.1 Chirurgie : au premier plan ; de l'acte d'exérèse à la reconstruction…
  - 7.2 Radiothérapie : externe, curiethérapie, radiothérapie métabolique
  - 7.3 Chimiothérapie cytotoxique : mode d'action, classes de cytotoxiques, chambre implantable, effets indésirables….Fatigue
  - 7.4 Thérapies ciblées (TC) : hormonothérapie, grandes et petites molécules actives
  - 7.5 Immunothérapie : inhibiteurs de check-points immunitaires, thérapie cellulaire et les cellules CAR-T

Cancérologie

Plan (suite)



- Soins de support
- Soins palliatifs

- 8) Recommandations thérapeutiques : paramètres discriminants, objectifs thérapeutiques, quelques résultats, Recherche clinique, Oncogériatrie
- 9) Génétique et Épigénétique

1. Cancer. Définitions. Données générales

C’est tout à la fois

- Une maladie génétique
- Un coup porté à notre équilibre (intégrité) physique et psychique
- Avec un avant et un après



Le cancer

Une maladie à l’échelle…

- Moléculaire : une maladie de l’ADN, donc des gènes
- Cellulaire : une prolifération anarchique
- Tissulaire : une capacité des cellules à progresser localement et essaimer à distance.



Vous entendez « **cancer** »

Quels sont les premiers mots auxquels vous pensez ?





De Qui, de quoi parlons-nous ?

Le Cancer est une épreuve qui transforme Celles et Ceux qui y sont confrontés.



Prise en charge du Malade

Chaque Malade est **unique ;** chaque maladie l'est aussi
La prise en charge doit donc être **globale et personnalisée** :
- pas seulement « du cancer », mais aussi « du corps défaillant »
- en accordant toute leur place aux composantes émotionnelles, physiques, relationnelles et sociales de la santé (Psychologues, Assistante sociale, Diététicienne, Référent douleur…)



Comment fédérer de façon optimale

Malade - cancer - Soignants/Aidant(s)

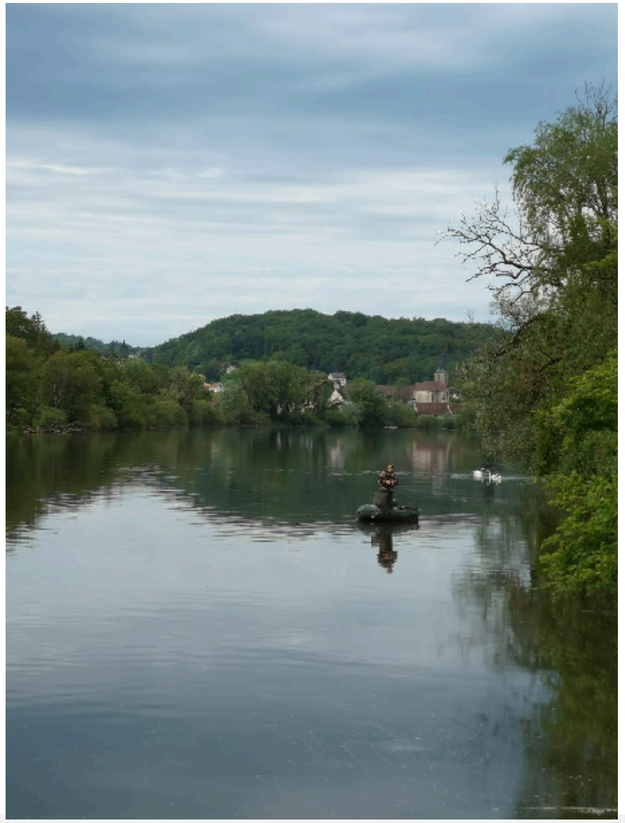
- Dans la relation Soigné - Soignant :
  - Le Malade doit être informé : la compréhension augmente la confiance, l'adhésion, l'observance
  - Le malade doit être écouté et entendu
- Les Soignants partagent leurs questionnements, leurs expériences :
  - Les moments d'échange entre pairs (relèves, groupes de paroles)
  - Le Regard, la parole des Aidants
  - Les RCP (réunions de concertation pluri-disciplinaire)



Seul(e), la traversée n’est pas possible

Rôle majeur des Proches, des Aidants.

- Accompagner une Personne atteinte d’un cancer est une épreuve :
  - aussi nécessaire (investissement logistique lié la modification des habitudes de vie)
  - que difficile (éprouvante tant sur sur le plan physique que psychologique)
- Créer, développer du lien entre Aidants et Équipe soignante :
  - l’Aidant est le relais des Soignants à domicile ; c’est lui qui assure « les soins quotidiens »
  - 6/10/2023 : les ministères en charge des Solidarités et du Handicap ont présenté la nouvelle stratégie nationale de mobilisation et de soutien 2023-2027 pour les Aidants et signé avec les entreprises et associations une charte d’engagement pour les Proches Aidants.



AUSSI, une relation globale, personnalisée, recouvre tout à la fois :



Attention (être attentif-entendre)
Bienveillance (faire preuve de -)
Confiance (engager une relation de -)

ABC : Un socle commun à toutes les modalités thérapeutiques (déclinées ci-dessous)

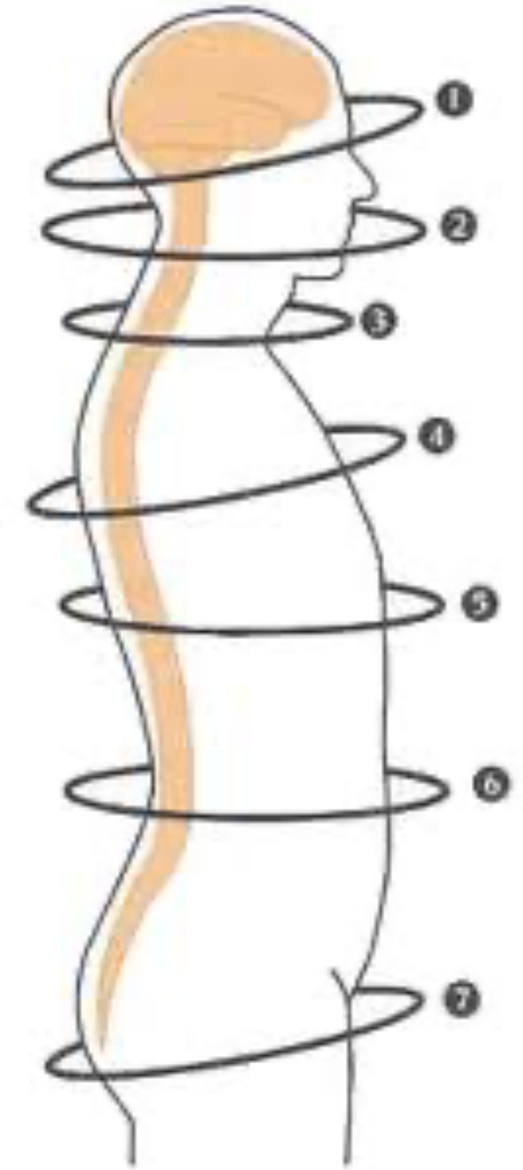


Les 7 piliers du traitement

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- Thérapies ciblées (dont l'hormonothérapie)
- Immunothérapie
- Soins de support (+ MAC)
- Soins palliatifs
  - Un socle commun +++



Des moyens thérapeutiques de plus en plus nombreux, de plus en plus précis,« personnalisés »



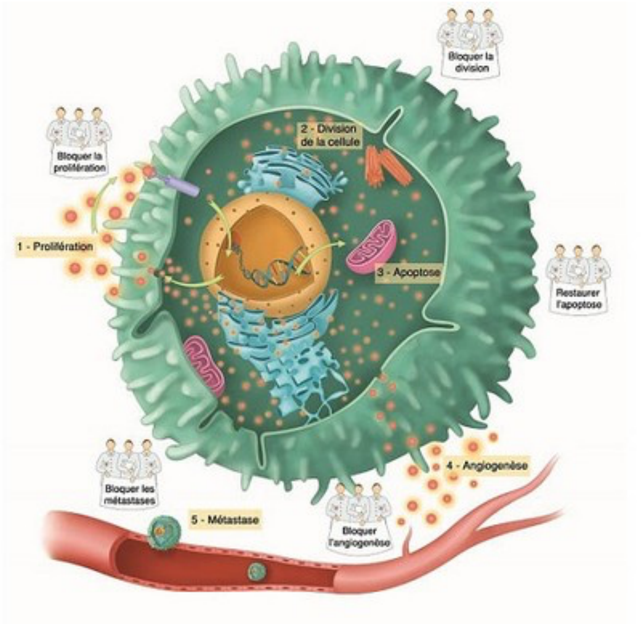
Un traitement personnalisé doit :

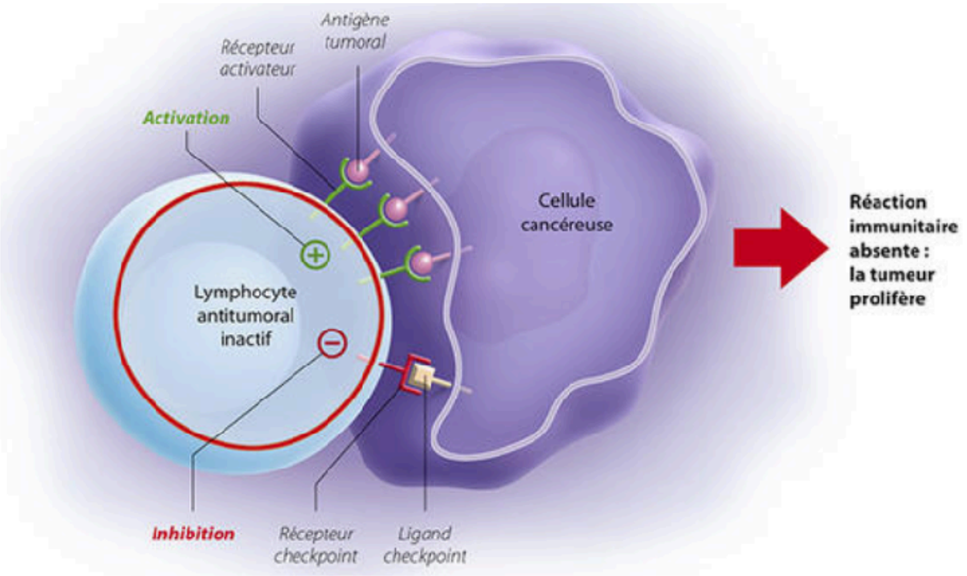
- Répondre aux volontés d'un Malade clairement informé
- Rechercher, identifier des cibles pertinentes au niveau tumoral
- Adapter - en temps réel -le traitement à l'efficacité et la tolérance attendues



Avancées concernant la tumeur

- La cellule cancéreuse :
  - Les récepteurs membranaires (qui captent les informations de voisinage)
  - Les médiateurs intra-cellulaires (qui les colportent jusqu'au noyau)
  - Les gènes et l'ADN tumoral
- Le micro-environnement
  - vasculaire : les anti-angiogéniques
  - Le stroma
- L'environnement immunitaire





Avancées concernant la cellule tumorale

Depuis 2013, l’INCa a investi dans un nouveau test de séquençage de l’ADN (NGS) qui a permis une avancée importante dans l’analyse des gènes et l’identification de cibles thérapeutiques.



2. CANCER

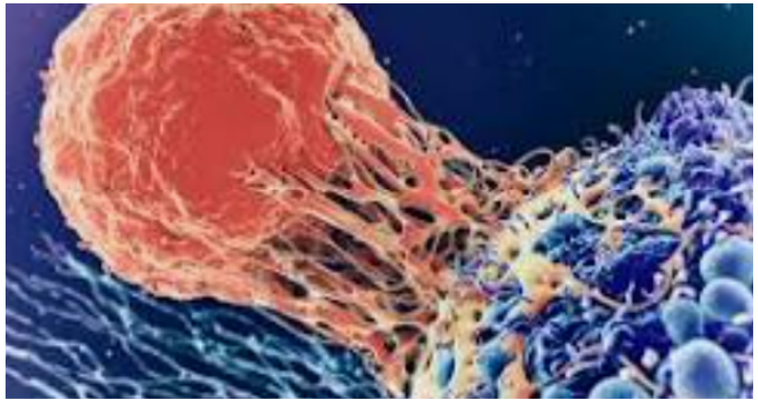
En chiffres



Les chiffres du cancer en FRANCE

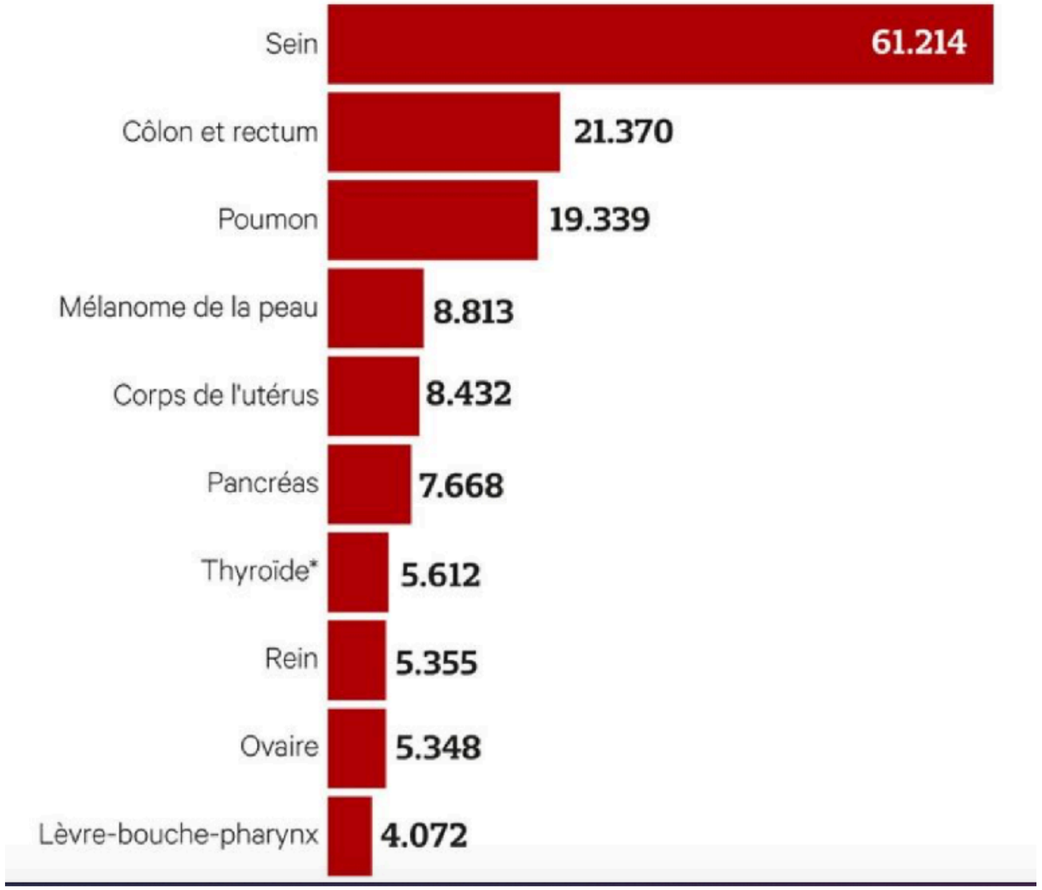
Données globales d'épidémiologie des cancers (INCa)

- L'Étude porte sur les 19 cancers les + fréquents (17 tumeurs solides et 2 hémopathies). Les cancers cutanés, autres que mélanomes malins, sont exclus.
- NC (nouveau cas) de cancers en 2023 :
  - 433136 (1200 NC détectés par jour)
  - 245610 hommes (57%) ; 187826 femmes (43%)
- en 2023 :
  - Âge médian au diagnostic :
    - 70 ans chez l'homme ; 68 chez la femme.



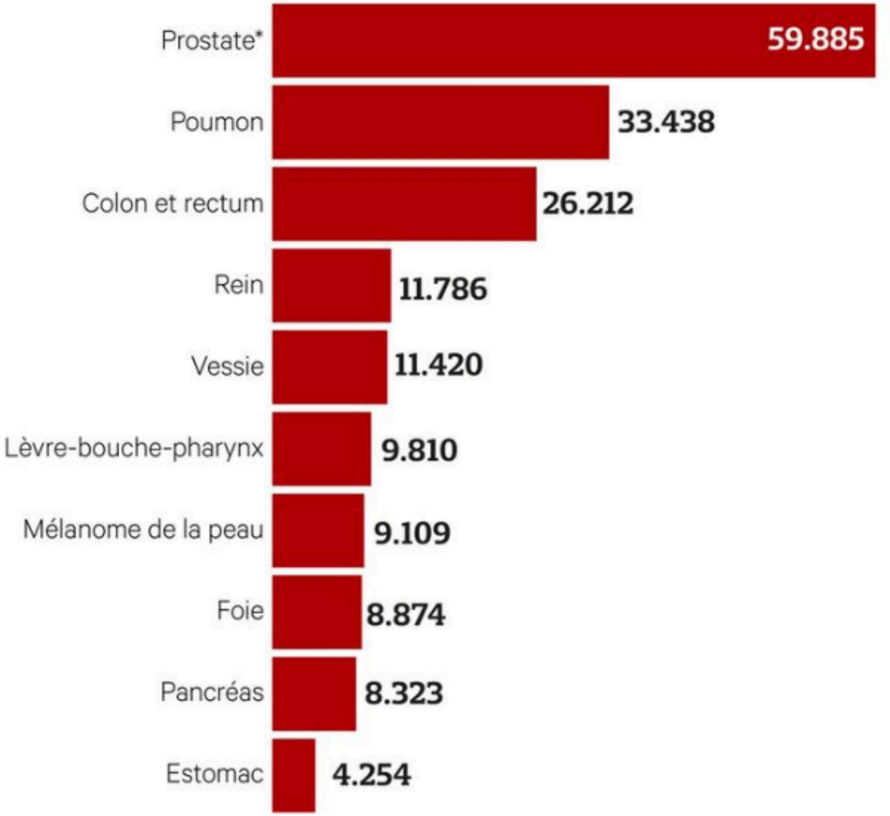
Nouveaux cas de cancers estimés en 2023 chez les femmes

En nombre, France métropolitaine



Nouveaux cas de cancers estimés en 2023 chez les hommes

En nombre, France métropolitaine



* Pour la prostate, le nombre de cas est une estimation pour 2018.

SOURCE : SANTÉ PUBLIQUE FRANCE

Carcinomes cutanés exclus ; à ne pas confondre avec les mélanomes malins.

NC de cancers en France

Entre 1990 et 2023 : le nombre de NC/ an a doublé. Cette augmentation est principalement liée à des évolutions démographiques (en taille et en âge) et secondairement à une augmentation de l’exposition aux facteurs de risque de cancer.
TSM (taux d’incidence standardisé) permet de suivre l’évolution du risque de cancer, indépendamment des évolutions démographiques (âge et taille)



Données épidémiologiques période 1990 - 2023

Chez la Femme

- 1990 : 91840 NC
  - 2023 : 187526 NC

- Cette augmentation de 104% s’explique par :
  - L’augmentation de la population pour 30%
  - Le vieillissement de la population pour 27%
  - Le risque de cancer (comportements et mode de vie) pour 47%

Sur la période 1990-2023

Évolution du TSM chez la Femme

- Deux cancers montrent une évolution préoccupante :
  - Cancer du poumon : + 5%/an
  - Cancer du pancréas : + 3,3%/an



- Cancer du sein : + 0,9%/an
- Le cancer du col de l’utérus est en diminution : - 1,4%/an

Données épidémiologiques période 1990 - 2023

Chez l'Homme

- 1990 : 124290 NC
  - 2023 : 245610 NC

- Cette augmentation de 98% est liée essentiellement à :
  - L'augmentation de la population pour 30%
  - Le vieillissement de la population pour 48%
  - Le risque de cancer (comportements et mode de vie) pour 20%

Sur la période 1990-2023

Évolution du TSM chez l'Homme

- Le TSM a baissé de :
  - Cancers ORL : 3,6%/an
  - Cancers colo-rectaux CCR : 0,3%/an
  - Cancers du poumon : 0,2%/an

- Le TSM a augmenté de :
  - Mélanome malin : + 3,5%/an
  - Cancer du pancréas : + 2,3%/an
  - Cancer du foie : + 1,3%/an



Sur la période 1990-2023

Chez l’Homme comme chez la Femme, le TSM augmente :

- Mélanome malin
- Cancer du pancréas
- Cancer du rein
- Lymphome diffus à grandes cellules
- Entité myélome-plasmocytome



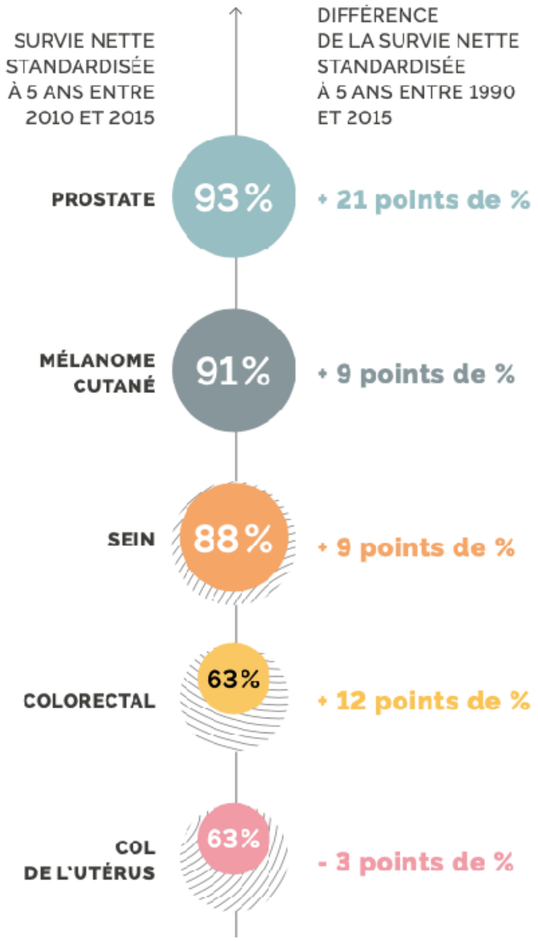
Mortalité par cancer en France

En 2019 - sur la période 1990-2018

- En 2019, la mortalité par cancer en France est de 235 pour 10^5 habitants
  - pour une incidence de 621 pour 10^5 h (habitants)
- Sur la période 1990-2018, la mortalité par cancer a diminué à un rythme annuel de :
  - 0,8% chez la Femme
  - 1,8% chez l'Homme
- Le cancer du pancréas est le seul cancer dont le taux de mortalité a augmenté entre 2011 et 2019 ; principalement en raison de l'augmentation du taux de décès chez la Femme
- Sur la période 1990-2018, la mortalité par cancer du poumon :
  - A augmenté de 3% par an chez la Femme
  - A diminué de 1,6% par an chez l'Homme

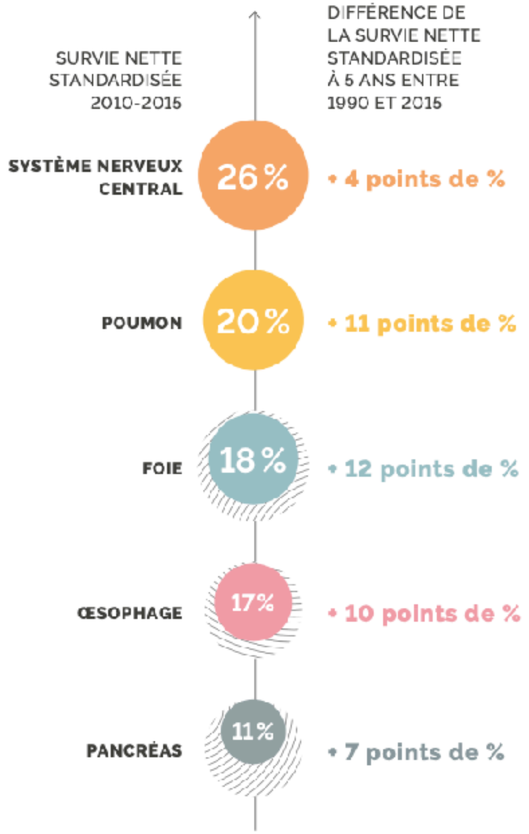
QUELS CANCERS ONT PLUTÔT UNE BONNE SURVIE ?

Ces dernières années, les progrès de la recherche ont permis d'améliorer la survie des personnes atteintes de nombreux cancers (liste non exhaustive).



QUELS SONT LES CANCERS DE MAUVAIS PRONOSTIC ?

Certains cancers sont dits « de mauvais pronostic » : poumon, pancréas, œsophage, foie, système nerveux central, leucémies aiguës myéloïdes, ovaire, estomac… Pour eux, et malgré les progrès de la recherche, le taux de survie à 5 ans reste plus faible.



3. Le cancer aujourd'hui : modèle de prise en charge



Stratégie de lutte contre le cancer :
- plans
- stratégie décennale

Ligue contre le cancer

Le droit à l'oubli

Le dispositif d'annonce

Le Cancer en France. Vigilance!

Données INCa 03/2022

- Depuis 30 ans, le nombre de nouveaux cas de cancers augmente chaque année :
    - Principalement avec le vieillissement de la population ; et à travers lui, essentiellement le nombre de cancers du sein et de la prostate
    - Avec le maintien ou l'augmentation de comportements à risque ; comme le tabagisme qui s'est installé chez les Femmes et, avec lui, le nombre de cancers du poumon
- A l'inverse, le taux de mortalité est en constante diminution depuis 25 ans grâce à l'amélioration des méthodes diagnostiques (dont le dépistage) et des traitements (grâce aux progrès de la Recherche).

Cancers

Hier, aujourd'hui et demain



- Il y a 50 ans : 20% de Survivants
- Début des années 2000 : 50%
- Début des années 2020 : 50-60%
- Horizon 2030 : guérir 3 Malades sur 4



- Grâce à une prise en charge collective de ce défi humanitaire.

Le Cancer

Un Défi relevé par les Soignants à travers

- Des soins oncologiques spécifiques et de support

- Une médecine de la Personne et une médecine de Précision :
  - les deux approches traitant le cancer ;
  - Le « care » bénéficiant au « cure » : le « prendre soin » à dominante relationnelle bénéficiant au « curatif », essentiellement technique.



Le plan Cancer

- Annoncé le 14/07/2002 par le Président de la République
- Présenté le 24/03/2003
- Sous l’autorité des Préfets pour maintenir coordination et décloisonnement entre tous les Acteurs de santé concernés
- Modèle de mise sous objectif d’une politique de santé Publique



INCa

Institut national du cancer

- Clé de voûte du plan cancer
- Créé par la loi de santé publique du 09/08/2004
- Installé le 25/05/2005
- Agence scientifique et sanitaire de l’État chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer.



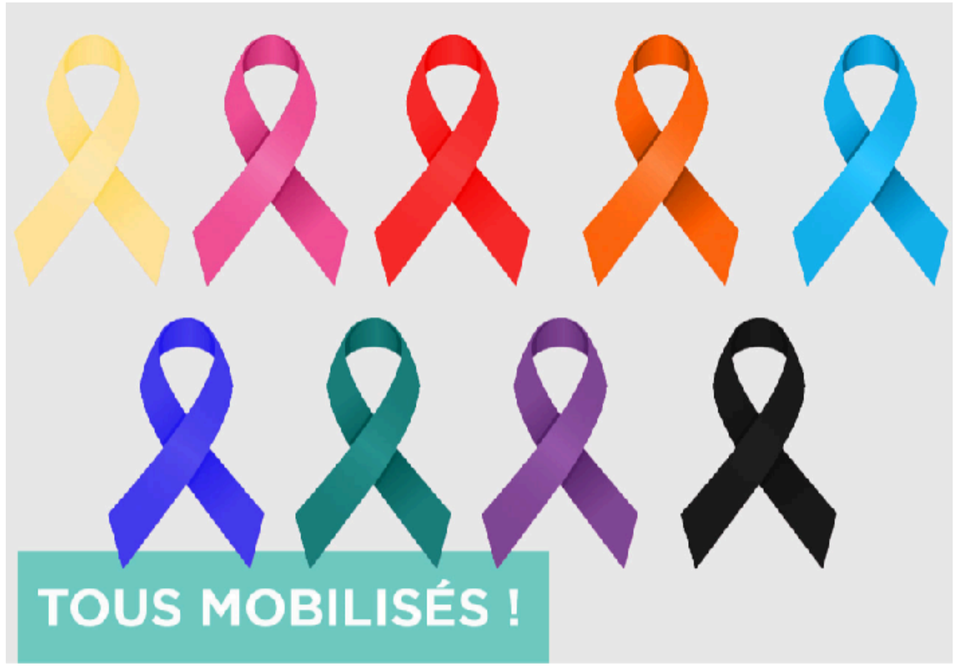
Le SROS ou schéma régional d’organisation sanitaire

Pivot de la planification sanitaire

- Installé en complément de la carte sanitaire (CS) par la loi hospitalière du 31 juillet 1991
- Établi tous les 5 ans par la DRASS et arrêté par le DARH (Directeur d’agence régionale d’hospitalisation) ; pour chaque région sanitaire
- Il détermine la répartition géographique des installations, activités, équipements lourds permettant d’assurer une réponse optimale aux besoins de la population
- Loi Bachelot 2009 avec la création des agences régionales de santé (ARS) et la régionalisation des politiques de santé :
  - coopération des Professionnels de Santé au sein des sites et établissements ; soins de recours au niveau du pôle régional.

Stratégie de lutte contre le cancer

Les Plans cancers :
- 2003-2007 ; 2008-2013 ; 2014-2019
La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030



Le Plan Cancer
(6 thèmes/70 mesures)
Prévention
Dépistage
Qualité des soins
Accompagnement social, humain
Formation des Soignants
Recherche clinique et fondamentale



Bilan du plan cancer 2019 (3ème)

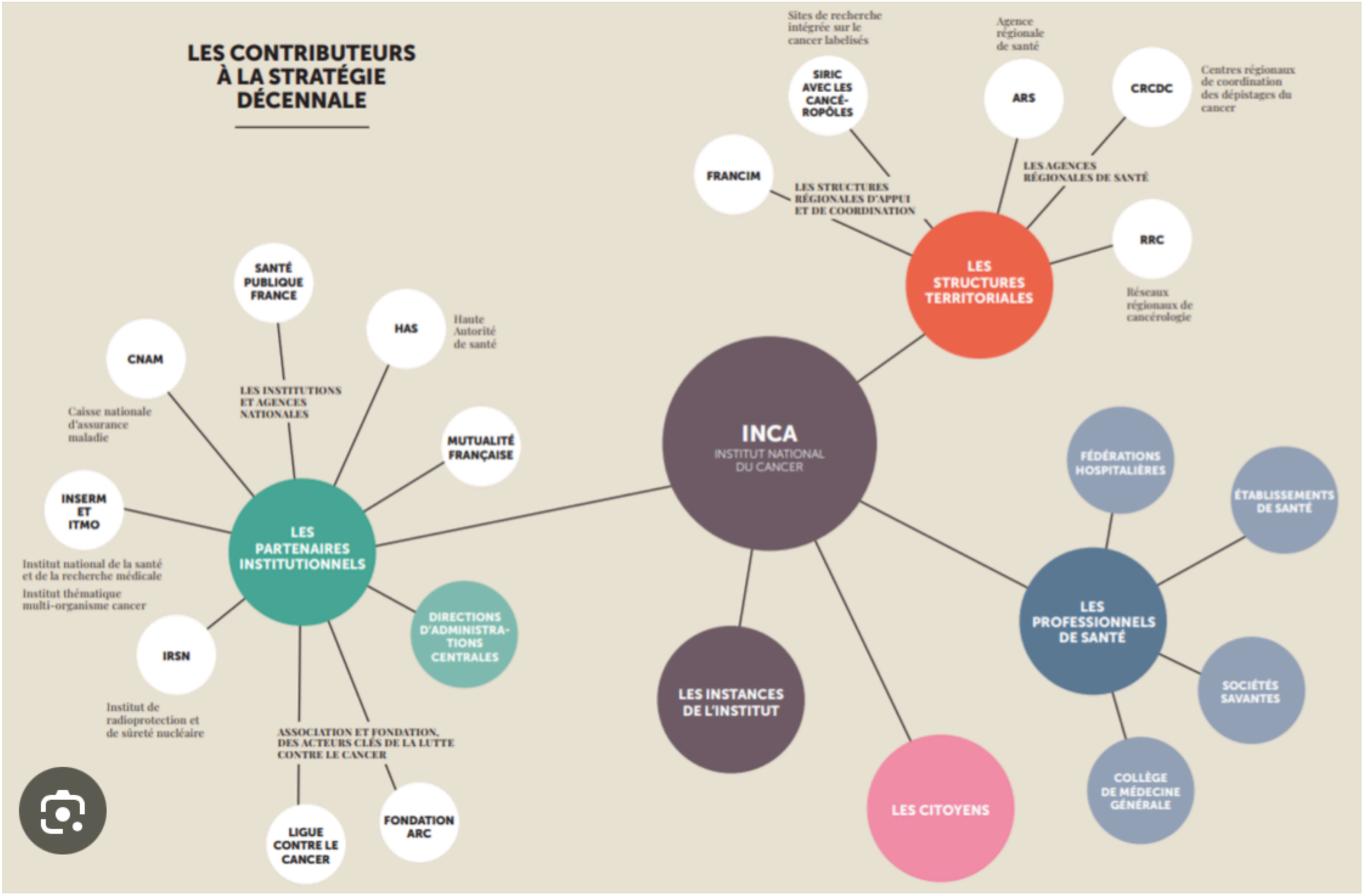
- La baisse de mortalité par cancer, amorcée depuis 1980, se poursuit entre 2010 et 2018
  - Chez la Femme (-0,7%) et chez l'homme (-2%)
- Près de 1 million de fumeurs quotidiens en moins entre 2016 et 2018
- Élargissement du droit à l'oubli qui facilite l'accès à l'assurance emprunteur
- Révision des conditions de prise en charge des prothèses, perruques ; effective depuis 04/2019 :
  - Prothèses mammaires et capillaires mieux remboursées
  - Prothèses mammaires externes intégralement remboursées
- Le dépistage organisé du CCR en situation d'échec : 18000 décès par an ; taux de participation de 30%.

Stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2030

Aux côtés de l'INCa avec 5 objectifs majeurs

- Améliorer la prévention et le dépistage
- Améliorer la qualité de vie des Patients traités pour un cancer et prévenir les séquelles
- Progresser dans le domaine des cancers de mauvais pronostic
- Réduire les inégalités d'accès aux soins
- Promouvoir le développement de la Recherche




LES CONTRIBUTEURS À LA STRATÉGIE DÉCENNALE
INCA
INSTITUT NATIONAL DU CANCER
LES STRUCTURES TERRITORIALES
LES AGENCES RÉGIONALES DE SANTÉ
ARS
Agence régionale de santé
CRCDC
Centres régionaux de coordination des dépistages du cancer
RRC
Réseaux régionaux de cancérologie
LES STRUCTURES RÉGIONALES D'APPUI ET DE COORDINATION
FRANCIM
SIRIC AVEC LES CANCÉ-ROPÔLES
Sites de recherche intégrée sur le cancer labelisés
LES PARTENAIRES INSTITUTIONNELS
LES INSTITUTIONS ET AGENCES NATIONALES
SANTÉ PUBLIQUE FRANCE
HAS
Haute Autorité de santé
CNAM
Caisse nationale d'assurance maladie
MUTUALITÉ FRANÇAISE
INSERM ET ITMO
Institut national de la santé et de la recherche médicale
Institut thématique multi-organisme cancer
IRSN
Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
DIRECTIONS D'ADMINISTRA-TIONS CENTRALES
ASSOCIATION ET FONDATION, DES ACTEURS CLÉS DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER
LIGUE CONTRE LE CANCER
FONDATION ARC
LES INSTANCES DE L'INSTITUT
LES CITOYENS
LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ
FÉDÉRATIONS HOSPITALIÈRES
ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ
SOCIÉTÉS SAVANTES
COLLÈGE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Occitanie : Plan régional de Santé 2023-2028

« Chacun en a sa part et Tous l'ont tout entier » Victor Hugo.

- Paradigme : partir des besoins et adapter l'offre de soins de santé aux réalités territoriales
- Objectif : le Patient au coeur de toutes les problématiques (médicales, scientifiques…) de la santé avec un schéma territorial par département et un schéma régional
  - En mobilisant l'ensemble des parties Prenantes de la santé, partout dans la région
  - En procédant à un décloisonnement entre les secteurs sanitaire, médico-social, social ; sans oublier les Aidants
- 3 défis à relever :
  - Démographique : l'Occitanie passera de 6 à 7 M. d'habitants d'ici 2040 avec 40000 habitants supplémentaires chaque année et une population parmi les plus âgées de France. 4ème région française pour le taux de pauvreté.
  - Climatique où de multiples risques environnementaux impactent déjà nos conditions de vie et de santé.
  - Lutte contre les inégalités sociales et territoriales de santé qui marquent notre territoire

Les Aidants

Les Proches Aidants

- 1 Français sur 10 aide une Personne atteinte de cancer, soit environ 5M. de Personnes qui, chaque jour, endossent le rôle d’ « Aidant »
- Les Proches Aidants sont ceux qui sont hors systèmes de soutien professionnels ou associatifs.
- Le terme de « Proche Aidant » est plus large que celui d’ « Aidant familial » puisqu’il ne suppose pas de lien familial entre Aidant et Aidé
- Être Aidant, c’est faire l‘expérience dans la durée de tensions, de contraintes de temps
    - Face au constat d’épuisement de nombreux Aidants, les plateformes d’accompagnement et de répit leur apportent un soutien accru.

Stratégie nationale de soutien et d'accompagnement des Aidants familiaux

Hors systèmes de soutien professionnels ou associatifs

- La loi du 8/8/2016 a donné une reconnaissance au rôle joué pat les Aidants familiaux auprès de leurs Proches à travers des mesures conciliant vie personnelle et professionnelle
- Développer des réponses modulaires en établissement (accueil de jour, séjour de répit) et à domicile
- Allocation journalière du Proche Aidant AJPA destinée à toute personne qui réduit ou arrête son activité professionnelle pour prendre soin d'un PROCHE (ouverte pour 66 jours ou 132 demi-journées tout au long d'une carrière professionnelle)
- Allocation journalière d'accompagnement d'une Personne en fin de vie : parenté au 1er degré ou personne de confiance ; demande auprès du centre national de gestion des demandes d'allocations journalières d'accompagnement d'une personne en fin de vie (Cnajap) ; durée maximale de 21 jours, durée portée à 42 jours si le demandeur continue de travailler à temps partiel.
- Faire de chaque établissement et service social/médico-social un acteur mobilisé pour le soutien aux Aidants : un congé indemnisé, un accompagnement social et psychologique.

La Ligue nationale contre le cancer

- Créée en 1918 ; association à but non lucratif, régie par la loi de 1901 et reconnue d'utilité publique
- Organisée en une fédération de comités départementaux
- Exerce son activité dans 3 directions :
  - La recherche (fondamentale et clinique) qui mobilise > 70% des fonds recueillis
  - Information du Public sur la Prévention et le Dépistage
  - Aide aux Malades, à leur Famille : matérielle, morale, sociale.



Droit à l'oubli et cancer

Et conditions d'application

- 26/01/2016 : promulgation de la loi instaurant le droit à l'oubli
- 1/06/2022 : entrée en vigueur de la loi
- Concrètement, 5 ans après la guérison d'un cancer, il n'est plus besoin de transmettre ses ATCD médicaux à son Assureur pour contracter un prêt ou une assurance ; et ce, quelque soit l'âge auquel le cancer a été diagnostiqué
- Cette loi supprime également le questionnaire médical pour les prêts immobiliers < 200000€ et dont l'échéance arrive avant le soixantième anniversaire de l'Assuré.
- Le délai reste inchangé pour les cancers pédiatriques ; soit, en l'absence de rechute, 5 ans après la fin du protocole thérapeutique
- Nature du prêt : prêts à la consommation, prêts professionnels pour l'acquisition de locaux et/ou de matériels, prêts immobiliers
- L'échéance des contrats d'assurance doit intervenir avant le 71ème année de l'Emprunteur.

Cs d’annonce de diagnostic ou de rechute d’un cancer

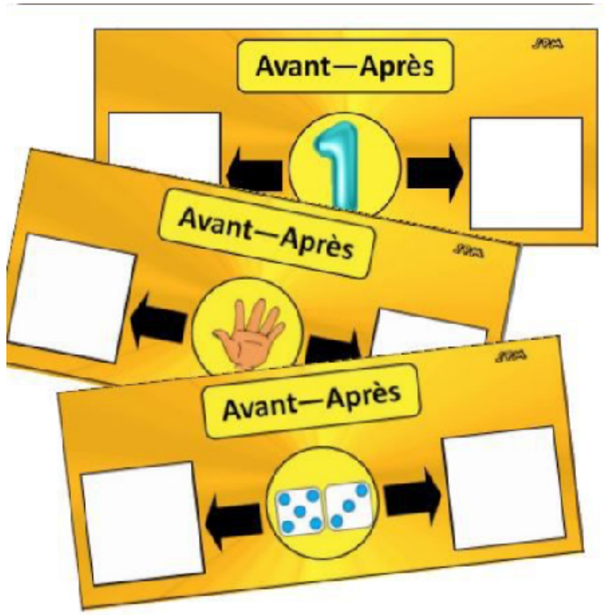
Cs ou dispositif d’annonce (mesure 40 du plan cancer)

- Obligatoire au diagnostic et lors de la rechute (composé de 4 temps)
  - Et mis en place dans tous les établissements traitant des Patients atteints de cancer
- un temps médical avec l’annonce du diagnostic et la proposition thérapeutique décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire (les RCP-obligatoires-s’appuient sur des référentiels de bonnes pratiques)
  - Possibilité d’un 2ème avis, en règle via le pôle de recours
- Un temps d’accompagnement soignant (TAS) par Infirmier(ère) : temps d’information et de ré-explication de la maladie, des traitements, des complications éventuelles

Cs d’annonce de diagnostic ou de rechute d’un cancer

Cs unique, bouleversante avec « un avant et un après »

- Une évaluation des besoins en soins de support (SDS) pouvant conduire à une consultation auprès d’un(e) Psychologue, d’une Diététicienne, d’une Assistante sociale…
  - Une consultation infirmière spécifique, notamment en cas de primo-prescription d’un traitement anti-cancéreux per os
- un temps d’articulation pour permettre une meilleure coordination entre le Médecin traitant et les établissements de soins.



Temps d’Accompagnement Soignant (TAS)

Entretien proposé par un(e) Infirmier(ère) au Malade, à ses Proches



- Temps d’écoute, de soutien et d’échange pour le Malade
- Un clarification sur l’organisation pratique des soins
- Une appréciation des besoins du Malade et une présentation des partenaires de santé
- Orientation vers d’Autres professionnels : Assistante social, Psychologue, Diététicienne..
- Informations sur les Associations de Patients et leurs services
- Informations sur les Espaces de rencontres et d’informations (ERI)
- Accès à des compétences en soins de support : Psychologues, Diététiciens, Assistants sociaux, Kinésithérapeutes, Ergothérapeute (le kiné s’occupe des habiletés motrices des Patients, l’ergothérapeute est responsable d’un bon ajustement de l’esprit avec le corps du Patient), Algologue
- Accès à des compétences en soins palliatifs.

Cs d’annonce de diagnostic ou de rechute d’un cancer

Pas de portable. Donner l’information, l’écoute et le soutien nécessaires

- Le dispositif d’annonce (DA) répond à un devoir légal :
  - Donner une information médicale
  - Organiser les soins
- En prenant en compte les réalités et difficultés humaines :
  - En respectant les mécanismes de défense afin de permettre aux Acteurs de ce temps spécifique (Annoncé-Annonceur) de comprendre et de se faire comprendre : « traduire la maladie médicale en maladie du Malade »
  - L’accompagnement du Malade (par un membre de sa Famille, sa Personne de confiance) est fortement recommandé.

Dispositif d’annonce

À l’issue de la consultation

- Plusieurs documents sont remis au Malade :
  - La liste des contacts utiles
  - Des fiches explicatives sur le traitement, la gestion d’effets indésirables
- Pour la Cs de synthèse avec le Médecin traitant qui reformule, commente, complète et répond aux questions du Patient et de ses Proches.



Annonce du diagnostic

Propos du Docteur Philippe BOXHO, médecin légiste et écrivain

- « Nous allons tous mourir ! Une des choses qui rendent la vie viable, c’est de ne pas connaître le jour de sa mort.
- Et c’est ça que le diagnostic de cancer change, c’est que tout d’un coup, la mort devient réelle ; on réalise que le compte à rebours qui s’enclenche dès notre naissance est bel et bien présent ».



4. Épidémiologie

4.1 Facteurs de risque

- Dans la grande majorité des cas, un cancer n’est pas lié à une cause unique. Il résulte d’un ensemble de facteurs qui interagissent entre eux. Certains sont bien connus (âge, alcool, tabac, mode de vie…) ; d’autres, soupçonnés, sont à l’étude
- Internes : liés à notre âge, notre patrimoine génétique
- Externes
- Cancers cutanés, infections virales et facteurs de risque par cancer.



4.1.1 Facteurs de risque Internes

Liés à :

- notre âge

- notre patrimoine génétique



Âge

Bilan de l'INSEE, publié le 14/01/2025 : données 2024-2025

- Indice conjoncturel de fécondité ICF :
  - 1,59 enfant par femme en France métropolitaine en 1919 (fin de la 1ère guerre mondiale)
  - 2,02 en 2010.
  - 1,59 en 2024 (l'ICF diminue depuis 2010)
- En 2024 : 68 606 000 Personnes vivaient en France dont 2 300 000 dans les 5 départements d'outre-mer
- Au 1/1/2025 :
  - 16,7% de la population a moins de 15 ans
  - 21,8% a au moins 65 ans (contre 16,3% en 2005)

Âge, principal facteur de risque de cancer

D'où l'essor de l'Onco-gériatrie



- Espérance de vie en France: 85,3 ans chez les femmes et 79,4 ans chez les Hommes. Le vieillissement s'accélère depuis le milieu des années 2010 avec l'arrivée à ces âges des générations du baby-boom (enfants nés après la seconde guerre mondiale)
- L'incidence des cancers augmente avec le vieillissement : cumul des agressions subies par les cellules, moindre efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN
    - < 1% avant 20 ans ; 55% ≥ 65 ans (les Séniors, les Aînés), tranche d'âge qui ne représente que 21% de la population ; 10% ≥ 75 ans

Âge et cancer



Traversée de l'Océan pacifique à la rame : 8000 Km

- Âge médian au diagnostic : 68 ans chez la femme et 70 ans chez l'homme
- 1 homme sur 2, 1 femme sur 3 développeront un cancer au cours de leur vie
- Enfants et Adolescents - données 2022
  - 2500 NC/an en France métropolitaine (1 à 2% de l'ensemble des cancers) : la moitié < 5 ans , 700 entre 15 et 18 ans.
  - Leucémies, lymphomes et tumeurs du système nerveux central
  - 1ère cause de mortalité par maladie chez les Enfants entre 1 et 17 ans
  - 8 Enfants sur 10 sont en vie, 5 ans après le diagnostic.

Les Personnes > 60 ans sont globalement plus à risque

Mais la maladie est en hausse chez les 15-39 ans

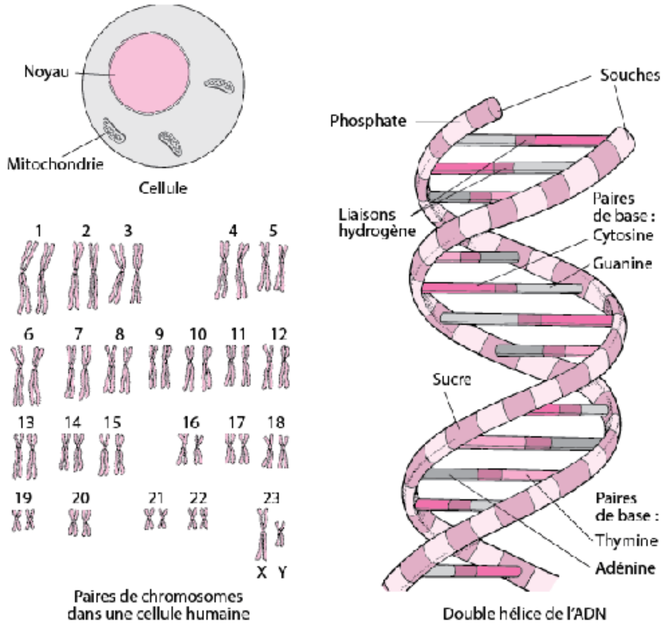
- Maladie de Hodgkin : + 1,86%
- Glioblastomes : + 6,11%
- Liposarcomes : + 3,68%
- CCR : + 1,43%
- Cancer du sein : + 1,6%
- Cancer du rein : + 4,51%
  - La hausse des CCR, cancers du sein et du rein esr observée au niveau international
  - L’obésité pourrait être un facteur explicatif de l’augmentation d’incidence des CCR et du rein.

Facteurs de risque internes

- Liés à notre histoire familiale (**patrimoine génétique**)
- Certaines Personnes présentent, plus que d'autres, des risques de développer un cancer :
    - parce qu'à leur naissance, elles héritent de mutations (anomalies) dans un ou plusieurs de leurs gènes (onco-)
        - On lève le voile sur l'**Onco-génétique**
- < 1/10 cancer aurait une origine héréditaire.
        - Fourchette de 5 à 10% (INCa 2021)



Onco-génétique
Degré de parenté



Onco : relatif au cancer
Génétique : relatif à l'hérédité

Oncogénétique : discipline médicale qui étudie le champ des prédispositions génétiques au cancer

Apparentés au 1er degré : Enfants, Parents, Frères et Soeurs
Apparentés au 2ème degré : Grands parents, Petits enfants, Oncles et Tantes, Neveux et Nièces

Le cancer : maladie génétique. Nous y consacrerons le chapitre 6



Onco-génétique

Ou l'étude du champ des prédispositions génétiques au cancer

- Est règlementée par les lois de bio-éthique et guidée par les recommandations de bonnes pratiques des groupes de travail en Onco-génétique
- À la 1ère consultation : récapituler l'histoire personnelle (cas index) et familiale (apparentés) au moyen d'un arbre généalogique.
- La prescription d'une analyse génétique (prise de sang et prélèvement salivaire) se fait dans un laboratoire spécialisé, par un Généticien agréé
    - Elle nécessite la délivrance d'une information spécifique, un accompagnement psychologique, une temporalité appropriée
        - Afin que Patients, Apparentés puissent prendre une décision éclairée

4.1.2 Facteurs de risque « externes »

Beaucoup plus fréquents que les précédents

Les principaux, liés à nos **comportements** ou notre **environnement.**

Près de la moitié (40 à 50%) des cancers diagnostiqués chaque année pourrait être évitée en changeant nos comportements quotidiens et nos modes de vie.



À travers eux s’immisce l’Épigénétique

Facteurs de risque « externes »

- 4 à 5 cancers sur 10 seraient, ainsi, évitables
  - Mais le risque « zéro » n’existe pas
- Le tabagisme (actif ou passif) est, de loin, le principal facteur de risque de cancer en France
- Il existe **des moyens d’agir, à titre individuel ou collectif,** pour éviter ou limiter l’impact de ces facteurs
- Agissons et **gardons nous de tout jugement.**



Facteurs de risque externes

Courage : fuyons !

- **Tabac** : responsable à lui seul de 20% des cancers ; impliqué dans 1/3 des cancers
- **Consommation d'alcool** : 8%
- **Alimentation déséquilibrée** : insuffisance de fibres, fruits et légumes et produits laitiers ; excessive en viandes rouges et charcuteries : 5,4%
- **Surpoids et obésité** : 5,4%
- Exposition à certains agents infectieux, virus et bactéries : 4%
- Expositions professionnelles à des substances cancérigènes : 3,6%
- Exposition aux rayonnements ultraviolets solaires et artificiels : 3%

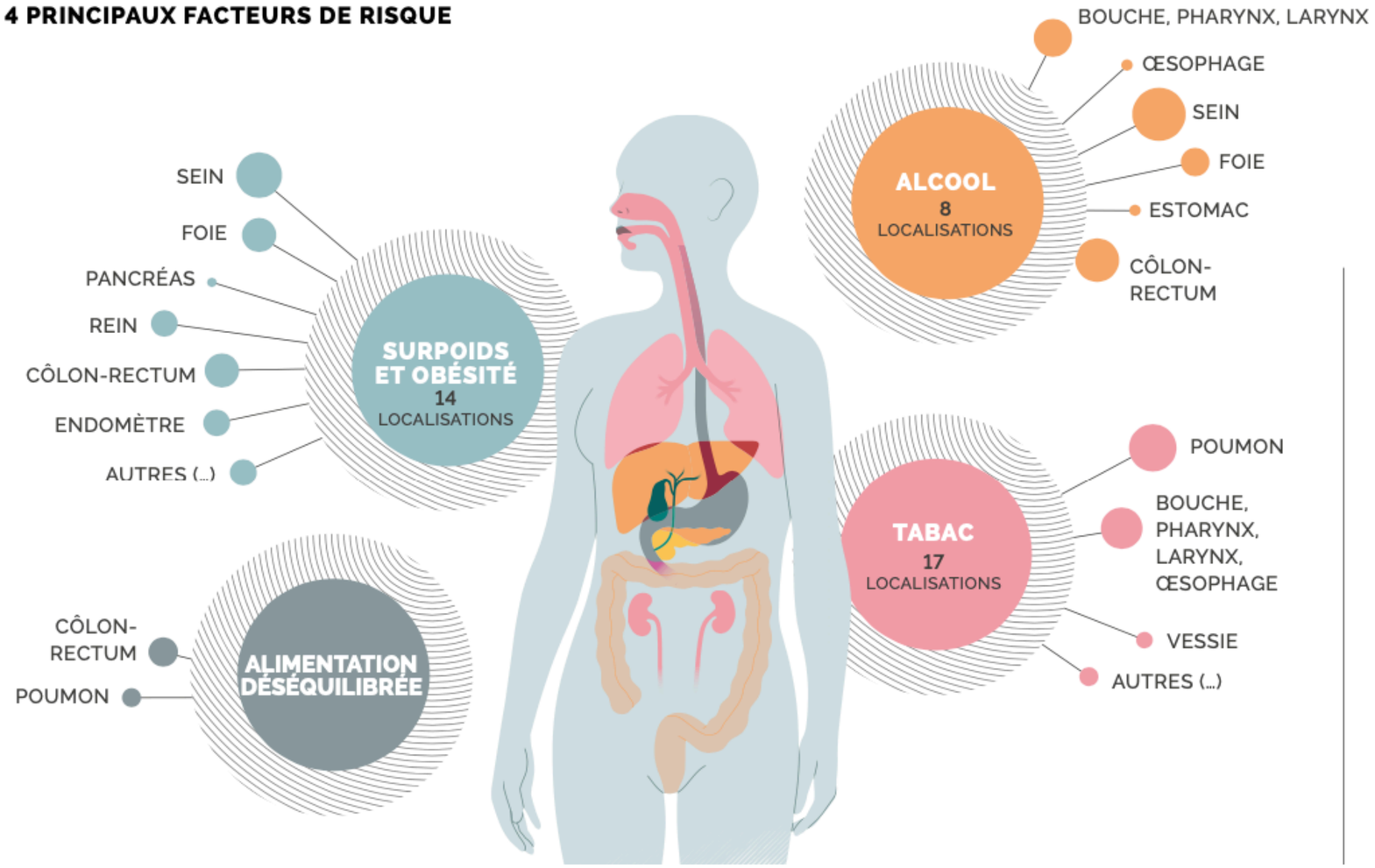
Facteurs de risque externes

Courage : fuyons !

- Les radiations ionisantes (radon, expositions diagnostiques) : 1,8%
- Le manque d’activité physique : 0,9%
- Les traitements hormonaux : 0,6%
- Absence d’allaitement : 0,5%
- La pollution de l’air extérieur (particules fines) : 0,4% ?



LES 4 PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE



Tabac et cancers

En France

- 1er facteur de risque de cancer : 68000 NC (20%) attribuables au tabac en 2018
  - Chez les Fumeurs, le risque de développer un cancer du poumon est de 26%
- Chaque année, ce sont plus de 75000 Fumeurs qui décèdent de maladies liées au tabagisme, dont 46000 par cancer
  - Le tabac, 1ère cause de décès par cancer (20% de tous les cancers)

- Le tabagisme est **ainsi**, **aussi** le 1er facteur de risque **évitable** de cancers
- **Il n'existe pas de seuil au-dessous duquel fumer ne présente pas de risque +**

Tabac : 1er facteur de risque évitable

Pas de consommation sans risque

- 30% des Personnes entre 18 et 75 ans se déclarent fumeurs (25% consomment ≥ 12 cigarettes/j.)
- Étude du NCI menée auprès de 2,9 millions de Personnes. Fumer régulièrement :
  - 1 cig./j. majore le risque de décès prématuré de 64% avec un risque de cancer bronchique multiplié par 9
  - 2 à 10 cig./j. : respectivement 87% et 12.



Aidé par un Professionnel de santé, un fumeur augmente de 70% ses chances d'arrêter de fumer.

Le tabac

Impliqué dans la survenue de 17 types de cancers, d'1 cancer sur 3

- Principalement
  - > 8 cancers du poumon sur 10 (la moitié diagnostiquée ≥ 60 ans)
  - Près de 70% des cancers des VADS (bouche, larynx, pharynx, oesophage)
  - Environ 50% des cancers de vessie
- Moins fréquemment : sein, foie, pancréas, estomac, colon, rectum, rein, col de l'utérus, ovaire, certaines leucémies…
- Le tabagisme actif peut également être à l'origine de maladies cardio-vasculaires (IDM, AMI, HTA, AVC, anévrismes)
- D'autres pathologies ont un lien ou sont aggravées par le tabagisme : gastrites, ulcères gastro-duodénaux, diabète de type 2, hypercholestérolémie, eczéma, psoriasis, DMLA, cataracte

La cigarette

- Une usine chimique. La fumée du tabac est un aérosol, mélange de gaz et de particules : la nicotine (responsable de l'addiction précoce et forte), les goudrons, des gaz toxiques (monoxyde de carbone, oxyde d'azote), des métaux lourds (plomb, mercure, chrome, cadmium)

- La cigarette électronique : une amie qui nous veut du mal. La présence de formaldéhydes (classés cancérigènes par le CIRC), de constituants potentiellement mutagènes (humectants et aromatisants) et cytotoxiques peut influer sur le risque de cancer, notamment en cas d'utilisation prolongée des vapoteuses. La cigarette électronique pourrait nuire au système immunitaire.

  - Efficace dans l'aide à l'arrêt de fumer : NON

  - Re-normalisation du fait de fumer chez les Jeunes : OUI



Tabagisme passif

- Acte subi, dangereux.
  - Nombreuses Personnes concernées : entourage du fumeur dans son quotidien, foetus dans le ventre de sa Mère
  - 11000 Adultes en meurent prématurément, chaque année : IDM, AVC, cancer du poumon (risque majoré de 20 à 30%), insuffisance respiratoire chronique
- Risques augmentés de :
  - Pendant la grossesse : mort foetale, cardiopathie, malformation spina bifida
  - Chez le nouveau-né : mort subite avec un risque X par 2 à 3
  - Après la naissance : bronchiolites, otites, rhino-pharyngites
  - En âge scolaire et plus tard : bronchites, rétinoblastome



Les cigarettes électroniques jetables « puffs »

Font fureur chez les Jeunes

- Contiennent de la nicotine, responsable de l’addiction au tabac
  - Nocivité masquée par des emballages colorés, des goûts agréables
- Sont aussi un réel danger pour l’environnement :
  - Fabrication en plastique et batterie en lithium à usage unique
  - Ces cigarettes, jetées par millions dans la nature, polluent les sols et nappes phréatiques
- Et les « pouches », sachets de nicotine qui se glissent entre lèvre et gencive
  - Consommés parfois dès le collège et souvent « très bons marchés »
  - Contiennent jusqu’à 6,5 fois plus d’arsenic qu’une cigarette classique

Cigarettes électroniques jetables
Petits sachets de nicotine



Le 4 février 2025

L’assemblée nationale s’apprête à voter en faveur de leur interdiction

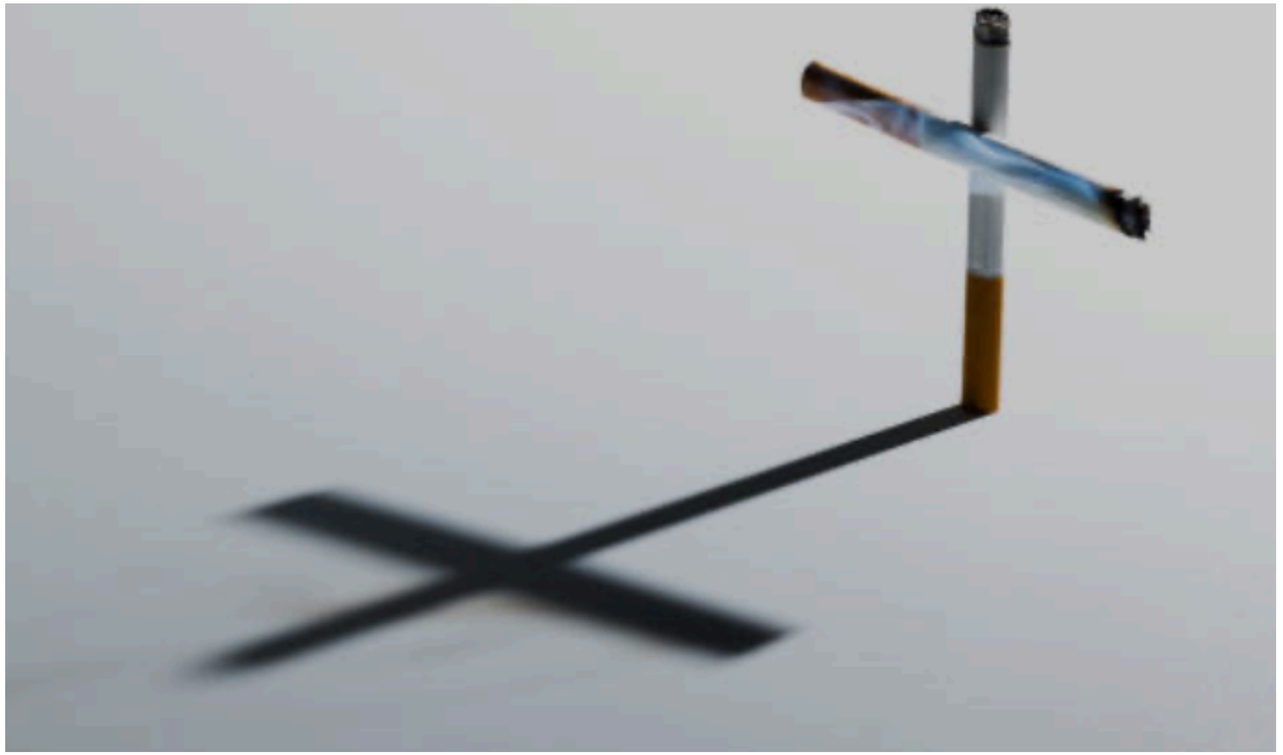
Le 25 février : c’est chose faite.

Vous en reprendrez bien un peu !

Le tabac tue la moitié de ses Adeptes

Ennemi public N°1
1 seul moyen de l’empêcher de nuire : le supprimer





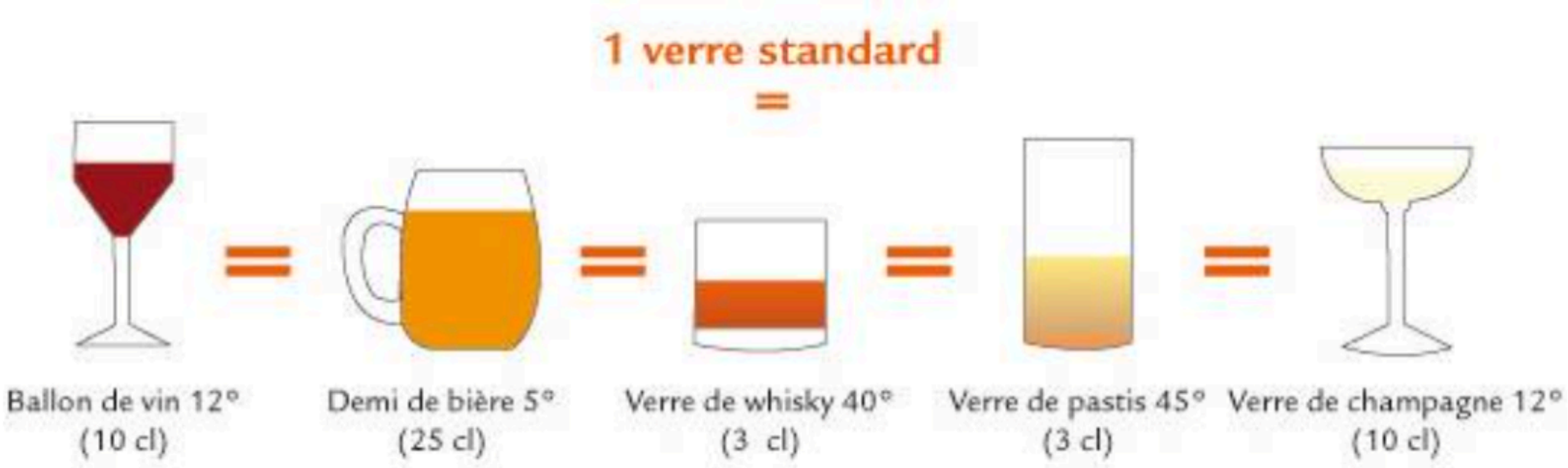
Consommation d’alcool

Enjeu de santé publique majeur

- Régulière ou occasionnelle, une prise excessive d’alcool peut être dangereuse
- 49000 décès par an
- Elle peut agir sur le « capital santé » des buveurs tout au long de la vie, depuis le stade embryonnaire jusqu’au grand âge
- Même à dose modérée de 13 grammes/j., le risque global pour la santé est augmenté.



Un verre standard contient 10 grammes d'alcool pur.



Les Femmes font progresser leur choix vers le vin, les cocktails
Les Hommes vers la bière

Métabolisme de l’alcool

- Après ingestion d’alcool, la concentration sanguine est maximale au bout de 45 mn si bu à jeun, de 90 mn si pris au cours d’un repas.
- La diffusion se fait alors dans tout l’organisme (sauf les graisses et les os), en quelques mn (jusque dans le cerveau)
- Élimination par le foie à 95%. L’alcool n’est pas digéré, aussi sa durée d’élimination ne peut pas être réduite en buvant du café, de grands verres d’eau ou une cuiller d’huile
- L’alcool inhalé passe également dans la circulation sanguine car il est absorbé au niveau de la muqueuse nasale.
- Plus la consommation débute tôt dans la vie, plus le risque de dépendance augmente.
- > 65 ans : la tolérance à l’alcool diminue. Attention aux interactions médicamenteuses. Recommandation : 1 verre d’alcool standard/j. 2 verres occasionnellement et toujours ≥ 2 jours par semaine sans alcool.

Consommation d'alcool

Recommandations et au-delà…

- Un maximum de 10 verres standard par semaine (≤ 2 verres/j. et 2 jours sur 7 sans alcool). Au-delà, l'alcool est un facteur de risque majeur :
  - de cancers (8% soit 28000 cas) : VADS, oesophage, CCR, sein (Femme; 8000 cas)). Alcool : molécule reconnue comme cancérigène avérée depuis 1998
  - de maladies chroniques : foie (cirrhose), pancréas, cardio-vasculaires, HTA, maladies du système nerveux et troubles psychiques (anxiété, dépression, troubles du comportement, démence précoce)
- Pendant la grossesse, la consommation d'alcool est considérée comme la 1ère cause de handicap mental d'origine non génétique de l'enfant. **Zéro alcool quelque soit le type pendant toute la durée de la grossesse. Informer les Femmes enceintes sur les dangers de l'alcool.**

L’abus d’alcool a des effets importants à long terme

2ème cause évitable de mortalité en France, après le tabac

- 8% des décès chez les Français de plus de 15 ans (74% d’hommes et 26% de Femmes)
- Causes de décès :
  - Cancers : 39%
  - Maladies cardio-vasculaires : 24%
  - Maladies digestives : 16,5%
  - Accidents ou suicides : 13%
  - Autres : 7,5%

La consommation d’alcool

Même en diminution régulière en France depuis 50 ans, elle reste importante

- Adultes de 18 à 75 ans :
  - 85% déclarent avoir bu de l’alcool au cours de l’année écoulée
  - 39% ≥ 1x/semaine ; 8% chaque jour
  - 10% de gros consommateurs ; à eux seuls : 54% de l’alcool consommé
- Attention aux :
  - Prémix : boissons contenant 5 à 7% d’alcool, mélangé à du soda très sucré
    - Ciblent directement les Adolescents
  - Boissons énergisantes qui diminuent la perception des effets de l’alcool sur l’organisme.

Alcoolisations ponctuelles importantes (API)

≥ 6 verres en une occasion (binge drinking)

- Les Jeunes consomment moins souvent, mais de façon plus abondante que leurs aînés, avec des épisodes d'API et des états d'ivresse dont la gravité est augmentée s'il y a usage simultané de cannabis ou autre substance illicite.
- Les API exposent à des dangers accrus : accidents, agressions, malaises, coma éthylique ; cancers, cirrhose, cardiopathie ischémique, neuropathie périphérique, encéphalopathie, dépression ;
    - Risque de consommation chronique d'alcool avec dépendance
- Les 18-24 ans consomment, en moyenne, 3,2 verres/j. et 64,3 jours de consommation par an
    - Tandis que les 65-75 ans consomment 1,6 verres/j., 123,7 jours par an.

Liaison dangereuse

OMS 04/2024

L’association consommation d’alcool - usage de cigarettes électroniques est **alarmante** chez les Jeunes de 14-15 ans.

4 Jeunes sur 10 ont goûté au cocktail dans les 30 derniers jours.



Excès de poids : obésité et surpoids

Pathologie chronique, véritable défi

- Ses causes sont complexes :
  - Déséquilibre énergétique entre apport (alimentation) et dépense (activité physique AP) : alimentation trop riche et AP trop faible
  - Épigénétiques et environnementales
- Évaluation repose sur l'indice de masse corporelle IMC = poids en kg sur la taille^2 en m. Idéalement : entre 18,5 et 24,9. Surpoids IMC entre 25 et 29,9. Obésité IMC ≥ 30.
- Malgré les espérances soulevées par le Programme national nutrition santé de 2001, l'obésité en France ne fait que s'accroître, année après année.

Obésité et surpoids

Données 2023

- La prévalence du surpoids, de l'obésité varie selon l'âge, le sexe et la situation socio-professionnelle
- La prévalence de l'excès de poids est de 47,3% dont 17% des Sujets en situation d'obésité
- L'excès de poids touche 57% des Sujets ≥ 65 ans et 23% des Sujets de 18 à 24 ans.
  - Les Hommes sont plus en surpoids que les Femmes : 37 vs 24%
- Depuis le début des années 2000, la prévalence a été multipliée par 4 chez les 18-24 ans et par 3 chez les 25-34 ans ; et ne cesse de s'accroître d'année en année
- Adolescents en surpoids (18,2%) ou obèses (5,2%)
- Les catégories socio-professionnelles défavorisées sont plus à risque.

Obésité et surpoids

Problème de santé publique.

- 1 Français sur 2 est concerné
- L'obésité est responsable de plusieurs maladies : cardio-vasculaires, métaboliques, cancéreuses.
- 19000 NC de cancers (soit 5,4% de l'ensemble des NC de cancers) seraient attribuables à une surcharge pondérale. Citons : les cancers de l'endomètre, du sein (en post-ménopause), de l'oesophage, du pancréas et les CCR.
- L'obésité obère l'espérance de vie de 10 à 15 ans
- L'impact psychologique lié à l'obésité est très important et altère la qualité de vie.

Excès de poids

Maintenir une perte de poids durable, principal objectif de la prise en charge

- La prévention, clé de voûte de la lutte contre l'obésité et les co-morbidités associées.
- Une perte de poids ≥ 10% du poids total améliore nombre de complications associées à l'obésité
- Interventions sur le mode de vie : comportement alimentaire, sédentarité, difficultés psychologiques.
- Interventions médicamenteuses :
  - aGLP1 (analogues du glucagon like-peptide 1) jouent un rôle important dans la régulation de la glycémie post-prandiale et agissent sur les zones du cerveau qui contrôlent la prise alimentaire. Primo-prescription par un médecin Spécialiste en endocrinologie, diabétologie
  - Orlistat bloque l'action de la lipase intestinale : les graisses non digérées restent dans l'intestin et sont éliminées avec les selles.
- Et la chirurgie bariatrique ? Qui généralement entraîne une perte de poids ≥ 25% du poids total, stable. À mettre en balance avec les traitements médicaux.

Infections et cancers



- 4 à 5% des cancers en France sont dus à des agents infectieux, virus ou bactéries
- Selon le CIRC, il existe une dizaine d'agents susceptibles de favoriser l'apparition d'un cancer
- Parmi les plus fréquemment impliqués :
  - Les papillomavirus humains (VPH) - à retrouver ci-dessous
  - La bactérie Hélicobacter pylori (Hp) en cause dans la majorité des cancers de l'estomac
  - Les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) associés dans 1 cas sur 3 à la survenue d'un cancer du foie
  - Le virus d'Epstein-Barr (VHH-4) : mononucléose infectieuse, certains cancers et maladies auto-immunes
  - Le virus de l'herpès humain de type 8 (HHV-8) et sarcome de Kaposi

Infections et cancers

Précisions

- Lorsqu'on parle d'herpès, on évoque à la fois une pathologie et les virus qui en sont responsables : VHH-1 (herpès labial) et VHH-2 (herpès génital). Ils appartiennent à une famille dont les membres sont aussi responsables d'autres maladies ± graves chez l'Homme (VHH-4 et VHH-8 par exemple).

- La plupart des personnes atteintes par l'un de ces agents biologiques (VHH ou autres virus/bactéries) ne développeront jamais de cancer.

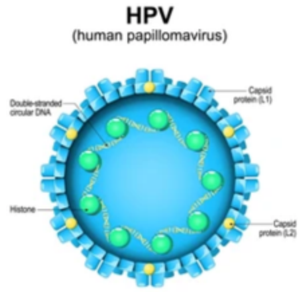
  - En revanche, le risque est augmenté par d'autres facteurs, en particulier ceux liés aux modes de vie (tabac, alcool, alimentation…)



Prévalence des agents infectieux

Associés à diverses localisations cancéreuses (> 30 ans)

- VPH impliqué dans 8 localisations : col utérin (100%), vulve et vagin (15 à 50% selon l'âge de survenue), pénis (25-30%), anus (≥ 90%), oropharynx (35%), cavité buccale et larynx
- EBV ou VHH-4 : lymphomes non hodgkiniens LNH(30%), cavum (90%)
- VHC : foie (20%), LNH (2%)
- VHB : foie (8,5%)
  - Co-infection B/C : foie (5%)



Virus du papillome humain

Cancers professionnels

5,7% des cancers chez l'Homme et 1% chez la Femme
12000 NC/an en France

- Certainement sous-diagnostiqués :
  - 10% des Salariés en France (2 millions) sont exposés à ≥ 1 agent cancérigène reconnu au cours de leur vie professionnelle
  - Diversité des expositions professionnelles : amiante, poussières de bois, pesticides, peintures, RI…
  - Origine pluri-factorielle des cancers
  - Délai parfois très long (≥ 30 ans) entre la période d'exposition et la mise en évidence d'une origine professionnelle
- Mais intérêt de leur reconnaissance :
  - Pour le Malade : meilleur suivi et meilleure indemnisation
  - Pour la Collectivité : mieux les repérer, c'est mieux les prévenir

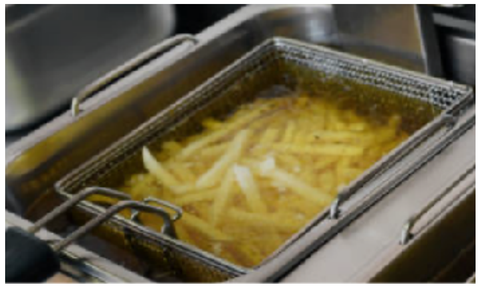
Cancers professionnels

Facteurs reconnus cancérogènes (groupe 1 du CIRC)

- Amiante : cancers du poumon, de la plèvre (mésothéliome), du péritoine
- Poussières de bois : cancers naso-sinusiens
- Rayonnements ionisants : hémopathies malignes, cancers de la thyroïde
- Radon : cancer du poumon
- HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques, produits dérivés de pétrole ou de houille) : cancers du poumon, de la vessie
- PVC (polychlorure de vinyle) : angiosarcome hépatique et carcinome hépatocellulaire
- Chlordécone (pesticide) et cancer de prostate

Exposition professionnelle aux vapeurs de fritures

Probablement cancérigène pour l'Anses

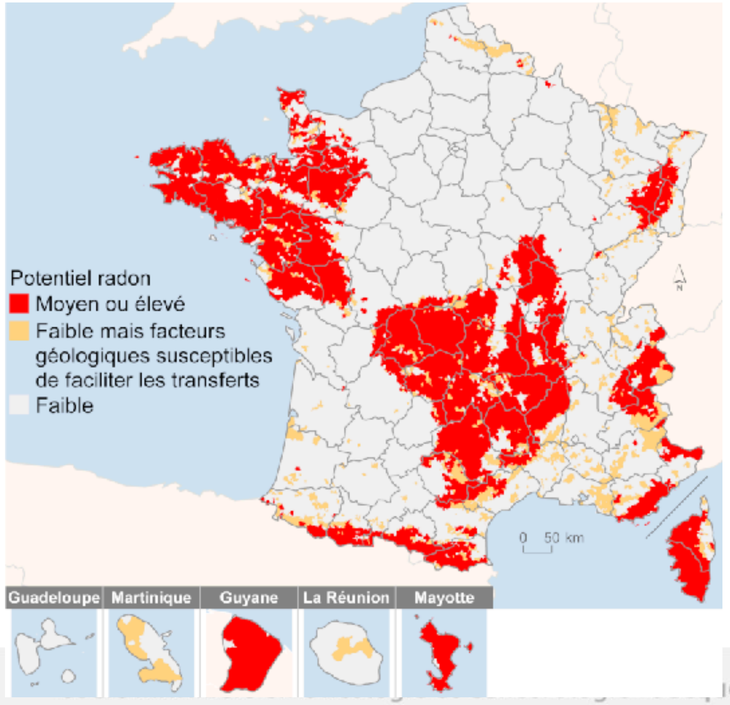


- 1,4 M. de Français sont professionnellement exposés à la friture des graisses animales ou végétales
- La friture génère des émissions d'HAP, mais aussi de particules fines et de composés volatiles
- En 2010, le CIRC avait déjà classé la friture comme cancérogène probable pour le cancer pulmonaire
  - Mais le manque d'études scientifiques en Occident ne permet pas de quantifier l'augmentation du risque
  - l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) poursuit une série d'expertises dans ce sens.

Radioactivité ou émission de RI

origine

- Naturelle (prédominante)
  - La terre, les roches renferment naturellement des atomes radioactifs comme l'uranium 238, le potassium 40 ou le thorium 232. Le granite contient du radium, produisant un gaz naturel, radio-actif : le radon.
  - Potentiel radon : niveau moyen ou élevé



- Artificielle
  - Exposition médicale, la plus importante
  - Exposition industrielle, accidentelle

Facteurs reconnus cancérogènes

Groupe 1 du CIRC - 2009

- Rayonnements ionisants, dont :
  - Rayons X et rayons gamma
  - Rayonnement solaire

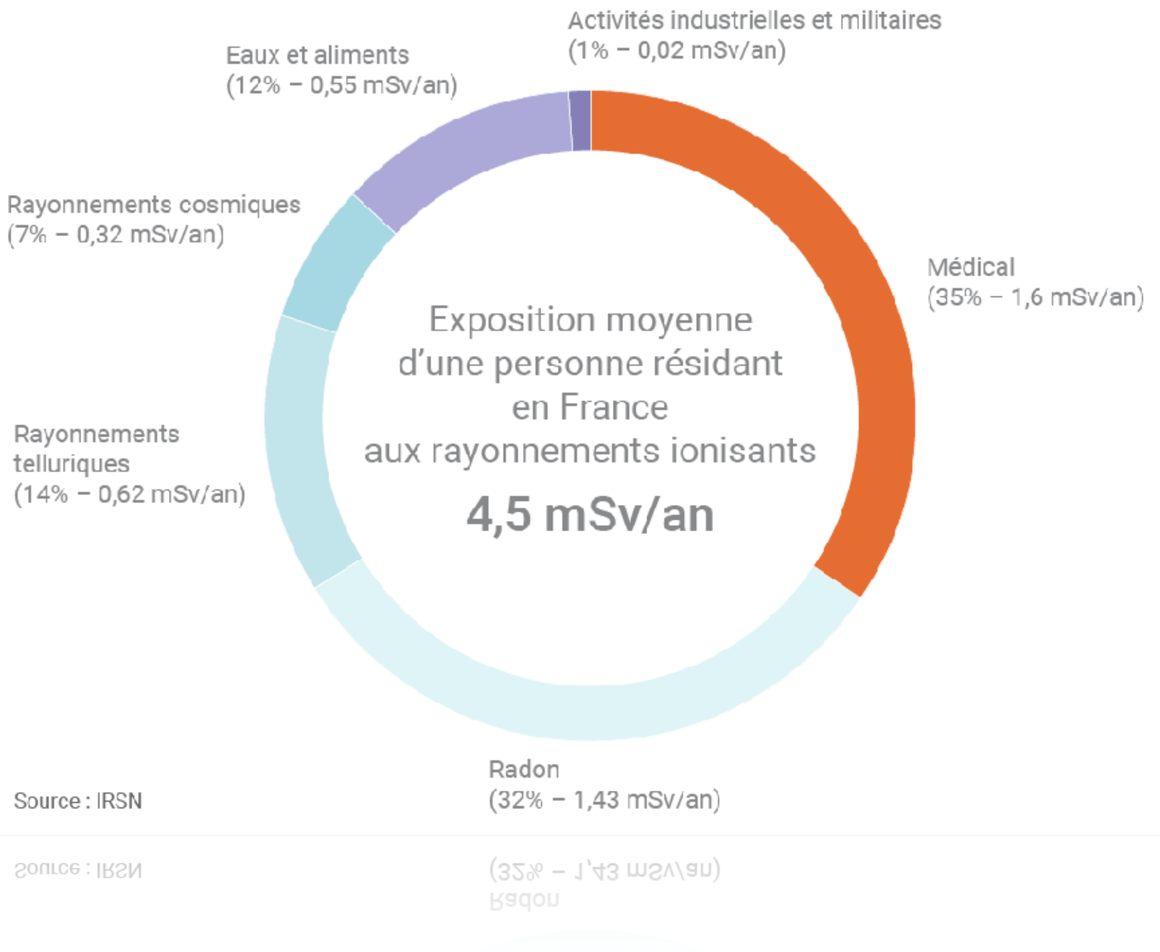
- Rayonnement solaire et sa composante ultra-violette :
  - UVA, UVB, UVC



Radioactivité

Absorption des RI

- Les voies d’absorption peuvent être :
  - Inhalation
  - Ingestion
  - Irradiation externe
- La dose absorbée :
  - En référence au corps entier s’exprime en Sievert Sv



Radiations ionisantes

- Effets tératogènes (malformations) tardifs :
    - Semblent s’observer à partir d’une dose seuil de 1 sV dans des délais de plusieurs années, voire dizaines d’années
    - Dans les organes plus sensibles comme la thyroïde, la moelle osseuse
    - chez les sujets jeunes et plutôt de sexe féminin

- En France, les DMA sont de :
    - 4 mSv/an pour la population non exposée
    - 50 msV/an pour celle professionnellement exposée.

Exposition aux rayons UV

Principal facteur de risque des cancers cutanés

- Les cancers les plus fréquents en France : >150000NC/an
- Leur nombre a triplé entre 1990 et 2023
- 90% sont des carcinomes :
  - baso-cellulaires pour 70%, à malignité locale
  - spino-cellulaires pour 20% à malignité locale +/- ganglionnaire. Métastases rares.
- 10% sont des mélanomes : moins fréquents, plus dangereux du fait de leur fort potentiel métastatique
  - 17922 NC en 2023 et 1980 décès en 2018 : 4% des cancers et 1,2% des décès par cancer.



Ca. spino-cellulaire



Mélanome malin

Mélanome malin (MM)

Nécessité d’un diagnostic précoce

- Incidence croissante pour toutes les classes d’âge dès 35 ans

- Survie relative à 5 ans en fonction du stade :
  - Localisé soit un indice de Breslow < 2mm, N0, M0 : 98%
  - Loco-régional avec extension ganglionnaire de proximité : 62%
  - métastatique : 15%

    - À retrouver ci-dessous



Facteurs ci-dessus (Mis à part)

- À quoi sont dus les autres cancers ?

- **Sous-estimation certaine des infections et facteurs alimentaires**

- IARC (Agence internationale de recherche sur le cancer) a ajouté la **pollution atmosphérique globale et l'ensemble des particules fines** à la liste des produits cancérigènes certains (10/2013).



Environnement

Définitions



- Agents physiques, chimiques, biologiques (virus, bactéries) présents dans l'air, l'eau, les sols, l'alimentation auxquels les Individus peuvent être exposés dans les différents lieux de vie, que ce soit l'environnement général (eau, sol, air, habitat, pollution…) ou le milieu professionnel
- Certains utilisent une définition plus restrictive, excluant les cancers professionnels
- l'OMS intègre les facteurs relatifs aux modes de vie et les comportements individuels (tabac, alcool, alimentation, activité physique…)

Environnement

Un lien établi, des estimations variables (InVS, CIRC, OMS)

- 4 à 8% des cancers seraient liés à des expositions professionnelles
- 5 à 10% seraient liés à des facteurs environnementaux stricto sensu
- 25 à 30% seraient imputables aux comportements individuels (tabac, alcool, obésité, activité physique)



Environnement

INCa 2021 : 5 à 10% des cancers seraient liés à des facteurs environnementaux.

- Citons : le radon, la pollution atmosphérique, les particules fines, la pollution de l'air intérieur, l'exposition aux UV naturels ou artificiels

- D'importants travaux sont menés pour identifier les substances à caractère de « perturbateur endocrinien » cad capables d'interférer avec notre système hormonal

    - l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) est l'un des acteurs majeurs de ces travaux.



La pollution atmosphérique

Données recueillies et publiées par
Santé publique France
Juillet 2019



L’air que nous respirons

Contient des polluants :

- D’origine naturelle :
  - Poussières, pollens…
- Secondaires aux activités humaines :
  - Trafic routier, industrie, agriculture…
  - Particules fines, ozone, dioxyde d’azote.

Facteurs environnementaux

Bilan

- 48000 décès par an en France
- 9% de la mortalité
- L’excès de risque est plus élevé chez les Personnes de ≥ 75 ans et les effets nocifs prédominants dans les grandes agglomérations ; mais nul n’est à l’abri !
- La pollution de l’air intérieur
    - Les perturbateurs endocriniens
        - La pollution atmosphérique

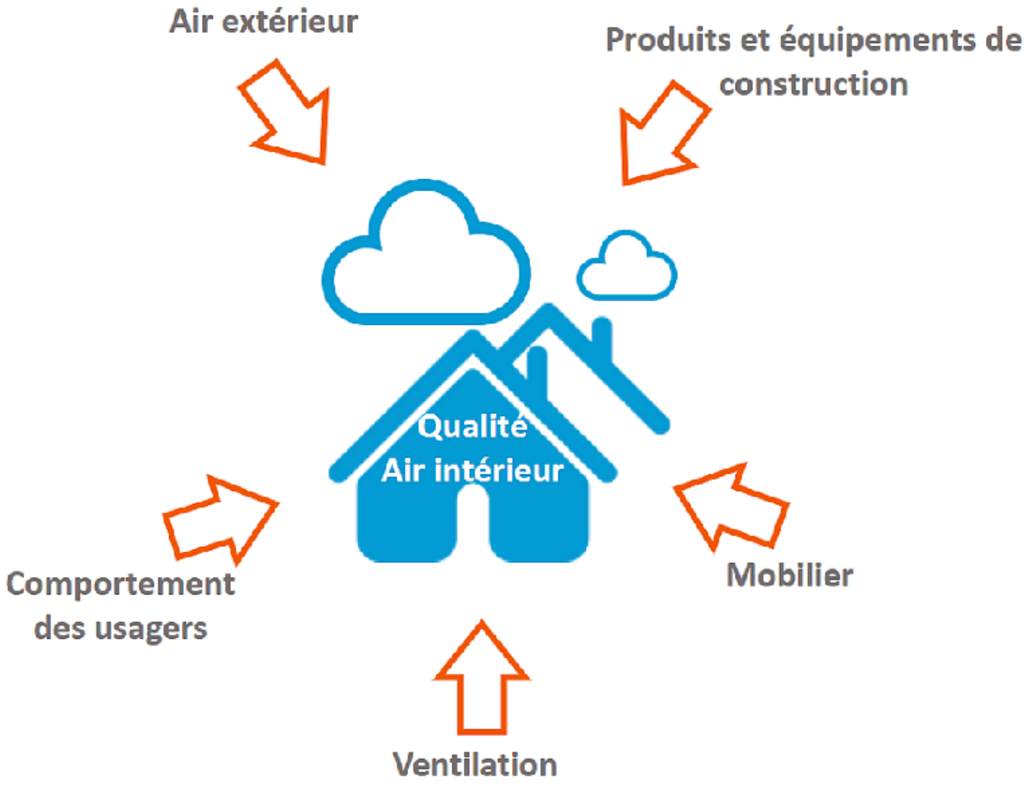


Pollution de l’air intérieur

Observatoire de la qualité de l’air créé en 2001

- Les prélèvements de nos poussières contiennent de nombreux composés nocifs pour la santé : cancérogènes, toxiques pour la reproduction ou perturbateurs endocriniens. Leur concentration dans la poussière de nos intérieurs n’est pas une fatalité.

- Conseils pour limiter, voire éliminer cette pollution.



Réduire les polluants des poussières

Nous passons 80% de notre temps dans des espaces clos : domicile, transport, bureau…

- Enlever ses chaussures dans l'entrée pour éviter de faire rentrer des polluants extérieurs
- Renoncer au balai, au plumeau qui mettent la poussière en suspension, plutôt qu'ils ne l'éliminent. Passer l'aspirateur muni d'un filtre HEPA qui piège les particules les plus fines et, indispensable avec des enfants, passer ensuite une serpillière humide sur les sols lisses
- Éviter les chiffons secs et opter pour des chiffons humides ou des microfibres, pour dépoussiérer meubles et objets (ordinateur, téléviseur, électroménager)
- Ne pas acheter de revêtements de sol plastifiés. Préférer le parquet, le carrelage, le linoléum aux moquettes et tapis qui accumulent la poussière.

Limiter les polluants de l’air intérieur

Locaux largement aérés : 5 à 10 minutes



- Matin et soir : systématiquement
- Après la douche ou le bain ; lorsque l’on cuisine
- Après utilisation de produits ménagers odorants, en spray ou en bombe
- Nettoyer régulièrement les grilles d’aération
- Privilégier l’étiquette A+ pour les peintures. Attendre plusieurs jours avant de s’installer dans une pièce qui vient d’être peinte.

Les perturbateurs endocriniens

Les protagonistes, la cible et les conséquences

- Les protagonistes : composés capables d'interférer avec nos hormones
- La cible :
  - Le Système endocrinien : thyroïde, ovaires, testicules, hypophyse…avec modifications de la production hormonale et de son action attendue dans l'organisme
  - ou certains organes qui produisent des molécules qui interagissent avec le système hormonal : tissu adipeux et leptine qui intervient dans la régulation du métabolisme ; IGF-1 et IGF-2, produites par le foie agissant comme un facteur de croissance respectivement chez l'adulte et le foetus
- Et les conséquences potentielles :
  - Effets délétères sur la santé des Individus (ou certaines sous-populations), voire leur descendance
  - troubles du neuro-développement, de la fertilité, cancers

Les perturbateurs endocriniens

Plus d’un millier de substances, parmi lesquelles :

- Les phtalates, présents dans des adhésifs, huiles lubrifiantes, détergents
- Certains parabènes, employés comme conservateurs dans ≥ 80% des produits cosmétiques, comme additifs alimentaires pour leurs propriétés anti-fongiques et antibactériennes
- Le bisphénol A, utilisé dans la fabrication de plastique. Interdit en Europe depuis 2015 dans tous les conditionnements en contact avec des aliments
- Des composés perfluorés utilisés dans les traitements textiles antitaches et imperméabilisants, les emballages en papier et carton alimentaires
- Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

Perturbateur endocrinien chez l'Homme

Famine hollandaise de 1944

- Pendant l'hiver 1944-45, l'ouest des Pays-Bas a été affamé suite à un blocus décrété pendant la guerre
- Les Enfants des Femmes enceintes exposées à cette famine ont développé diverses pathologies : diabète, obésité, maladies cardio-vasculaires. Ils étaient plus petits que la normale. Ils ont eu, eux aussi, des Enfants plus petits que la moyenne. La famine vécue par les Mères a provoqué des modifications épigénétiques transmises aux générations suivantes.
- En 2008, des Chercheurs ont mieux caractérisé ces modifications épigénétiques : les individus ayant vécu la famine in utero ont moins de groupes méthyles attachés au gène qui commande la fabrication d'un facteur de croissance, l'IGF-2.

Les Perturbateurs endocriniens (PE), premiers suspects de la baisse de fertilité

L’Étude Esteban, publiée en France en 2019, montre une imprégnation généralisée du sang et des fluides corporels par 6 familles de PE qui affectent la fertilité des hommes et des femmes adultes, et possiblement celle de leurs enfants.



Influence des Perturbateurs endocriniens

Sur la fertilité

- Des Hommes
  - L’exposition aux PE (phtalates en particulier) réduit la quantité et la qualité des spermatozoïdes, augmente les cancers du testicule chez les hommes jeunes.
  - Étude croisée en 2017 : la concentration de spermatozoïdes dans le sperme a diminué de plus de 50% en moins de 40 ans chez les Occidentaux
- Des Femmes
  - L’exposition avant ou juste après la naissance : puberté précoce
  - Risque accru de cancer du sein, de maladies métaboliques (diabète de type2, obésité)
  - Concentration élevée en phtalates, en bisphénol A dans le sang des femmes atteintes d’endométriose, d’insuffisance ovarienne ou souffrant de fausses-couches à répétition.

Autres types de polluants qui affectent la fertilité

- Et qui résultent souvent de procédés industriels, mais sont également produits par les feux domestiques (cheminée, barbecue)
  - Exposition à des concentrations élevées de métaux lourds (mercure, plomb, cadmium…)
  - Les solvants : éther de glycol ou éthanol
  - Les composés organiques volatiles des peintures et des vernis
  - Les hydrocarbures aromatiques polycycliques
- Chez les Agriculteurs et les Éleveurs, l'usage de pesticides peut conduire à une exposition importante aux PE.

Pollution atmosphérique

Étude de l'OMS publiée le 1/02/2024

- L'OMS anticipe une augmentation de 77% des nouveaux cas de cancers, à l'échelle mondiale, d'ici 2050 ; soit 35 millions de NC
    - Parmi les facteurs incriminés : la pollution atmosphérique, en particulier les particules fines.
- Au moins 2 facteurs de cette hausse n'ont aucun lien avec la pollution atmosphérique : le nombre d'êtres humains ne fait qu'augmenter et l'espèce humaine est vieillissante
- À ce jour, en France, la pollution cause beaucoup moins de cancers que le tabac et l'alcool.

Cancer du Poumon (données publiées en 02/2025)

5ème cause de décès liée au cancer dans le monde

- La majorité des cancers du poumon qui se déclenchent chez les non-fumeurs seraient liés à la pollution de l'air
- L'adénocarcinome est devenu le cancer du poumon le plus fréquent dans le monde. Il touche en particulier les non-fumeurs (dans 50 à 70% des cas), les Femmes
  - Cancer épidermoïde 29,4%
  - Cancer à petites cellules 11,5%
  - Cancer à grandes cellules 6,5%

Le plastique (les joyeux recycleurs)

Partout autour de Nous dans notre vie quotidienne

- Matériau synthétique dérivé du pétrole brut
- Types de plastique les plus couramment utilisés : polyéthylène, polypropylène, polychlorure de vinyle (PVC), polystyrène, polytéréphtalate d'éthylène
- Partout : emballage des produits, appareils électroniques, véhicules, vêtements. 50% de tous les plastiques fabriqués sont destinés à un usage unique.
- Impact significatif sur l'environnement :
  - Décomposition lente et résistance à la dégradation : les déchets plastiques s'accumulent dans l'environnement, causant une pollution généralisée des sols, de l'eau, de l'air. Des animaux marins et terrestres en ingèrent.
  - Les plastiques mettent des centaines d'années à se décomposer (Une bouteille d'eau : 450 ans)
  - Lorsque le plastique se décompose en microplastiques (taille de 1 micromètre - 1 millionième de mètre - à 5 mm), il peut contaminer les ressources en eau et pénétrer dans la chaîne alimentaire.

Les microplastiques dont l'environnement est inondé

JB Legault-la presse canadienne-06/2024)

- Pourraient augmenter le risque de maladies comme les cancers, le diabète, les troubles cardiovasculaires, les maladies pulmonaires chroniques
- Ces particules sont détectées dans pratiquement tous les organes du corps humain, du cerveau jusqu'aux organes reproducteurs
    - Mais leur impact sur la santé demeure mal compris.
        - L'organisme essaie de se défendre face à ces substances étrangères, ce qui augmente le risque d'une réponse immunitaire excessive et désorganisée.

Réduire notre dépendance au plastique

NON  OUI 

- Depuis 2020 :
  - directive européenne : interdiction de produits plastiques à usage unique comme les gobelets, assiettes, cotons-tiges
  - directive française : réduction de leur utilisation dans les cantines scolaires
- Réduire notre dépendance au plastique : éviter les produits à usage unique tels que sacs, bouteilles d’eau et opter pour des alternatives renouvelables
- Promotion du recyclage et du dépôt des déchets plastiques dans des poubelles dédiées
  - Objectif ambitieux en France en 2025 : réduire de 50% l’utilisation du plastique à usage unique

Encres de tatouage

Analyse des données de plus de 5900 jumeaux danois

- Les particules d’encre ne se limitent pas à la peau et peuvent s’accumuler dans les ganglions
- Fréquence accrue de cancers de la peau et de lymphomes chez les jumeaux tatoués
    - Tatouages anciens, volumineux (taille > paume de main)
    - Des études complémentaires sont à mener pour valider ou non un lien de causalité



Stress…

Lien souvent évoqué, volontiers avancé par les Malades
Lien non mesurable que les Professionnels doivent **entendre** mais se garder d'interpréter.

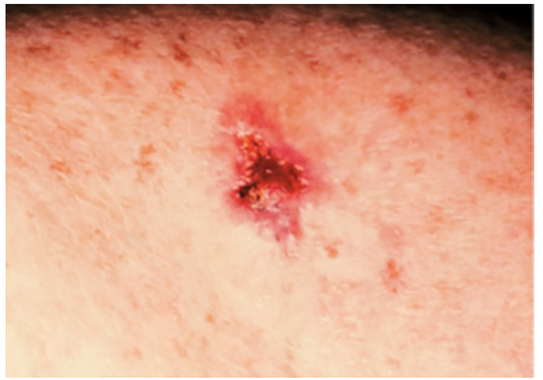


Stress chronique

Peut, en revanche, générer des comportements à risque pour la santé

- Comportements à risque :
  - Consommation de tabac, consommation excessive d'alcool
  - Mauvaises habitudes alimentaires
  - Manque d'activité physique
- Pour la santé :
  - Maladies cancéreuses, maladies cardiaques (HTA), métaboliques (hypercholestérolémie, diabète de type II) ; dépression.
- Le reconnaître, l'accepter pour le traiter :
    - Relève d'une prise en charge spécialisée : Psychiatre, Psychologue.
    - Thérapie comportementale et cognitive, programmation neurolinguistique (PNL), sophrologie.

4.2 Cancers cutanés





Carcinomes
Mélanome



Cancers cutanés(évaluer le niveau de risque)

Fiche d'aide à la détection précoce à destination des Infirmiers(ères)-INCa

- ATCD personnels ou familiaux de cancer de peau
- Bronzage difficile ou coups de soleil fréquents
- ATCD (enfance-adolescence) de coups de soleil avec brûlures du 2ème degré (érythème + cloque)
- Présence de nombreux naevi (≥ 40) ou naevi larges (≥ 5mm) et irréguliers
- Exposition régulière aux UV artificiels (cabines de bronzage, soudure à l'arc)
- Immunodépression constitutionnelle ou acquise (tt immunosuppresseur, VIH-Sida)
- Activité professionnelle à risque : UV, arsenic, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), rayonnements ionisants (RI)
    - Personnes exerçant un travail en extérieur ou encore la soudure de métaux, la sidérurgie, la radiologie médicale et industrielle, l'utilisation de pesticides arsenicaux
        - Si votre Patient a répondu OUI à l'une de ces questions, il est considéré « à risque » et doit faire l'objet d'un suivi spécifique.

Cancers cutanés

Conseils de prévention



- Se protéger du soleil et éviter les cabines de bronzage. Le bronzage est un mécanisme de défense de notre peau face aux UV. Il n’y a pas de bronzage sain
- Examiner sa peau régulièrement (idéalement tous les 3 mois)
- Cs rapide en cas de lésion douteuse, évolutive ou dont l’aspect s’est modifié

Cancers cutanés
Conseils de prévention

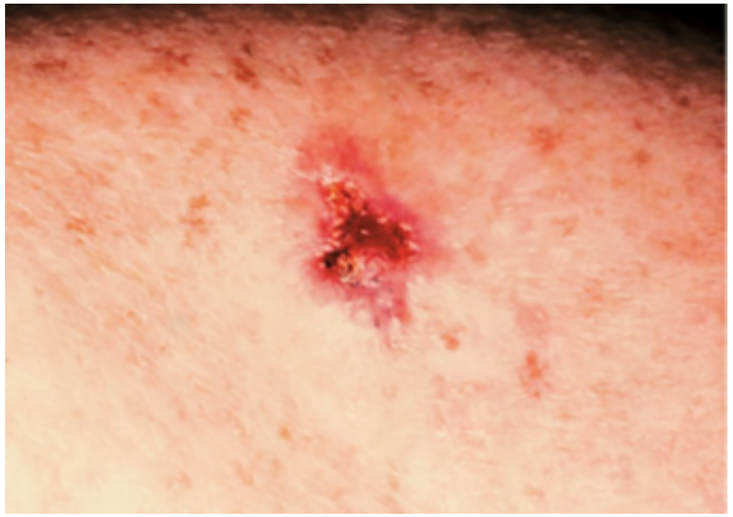
De manière générale, les Personnes ayant une peau très blanche ou claire ; des cheveux roux, blonds ou châtains clairs ; des yeux bleus, verts ou clairs ou présentant de nombreuses tâches de rousseur, sont considérées à risque plus élevé de développer un cancer cutané.



Détecter un carcinome

- Il apparaît le plus souvent après 50 ans, sur les parties découvertes du corps
- Il prend l'aspect d'une plaie qui ne cicatrise pas, d'un bouton ou d'une croûte qui persiste et se modifie.





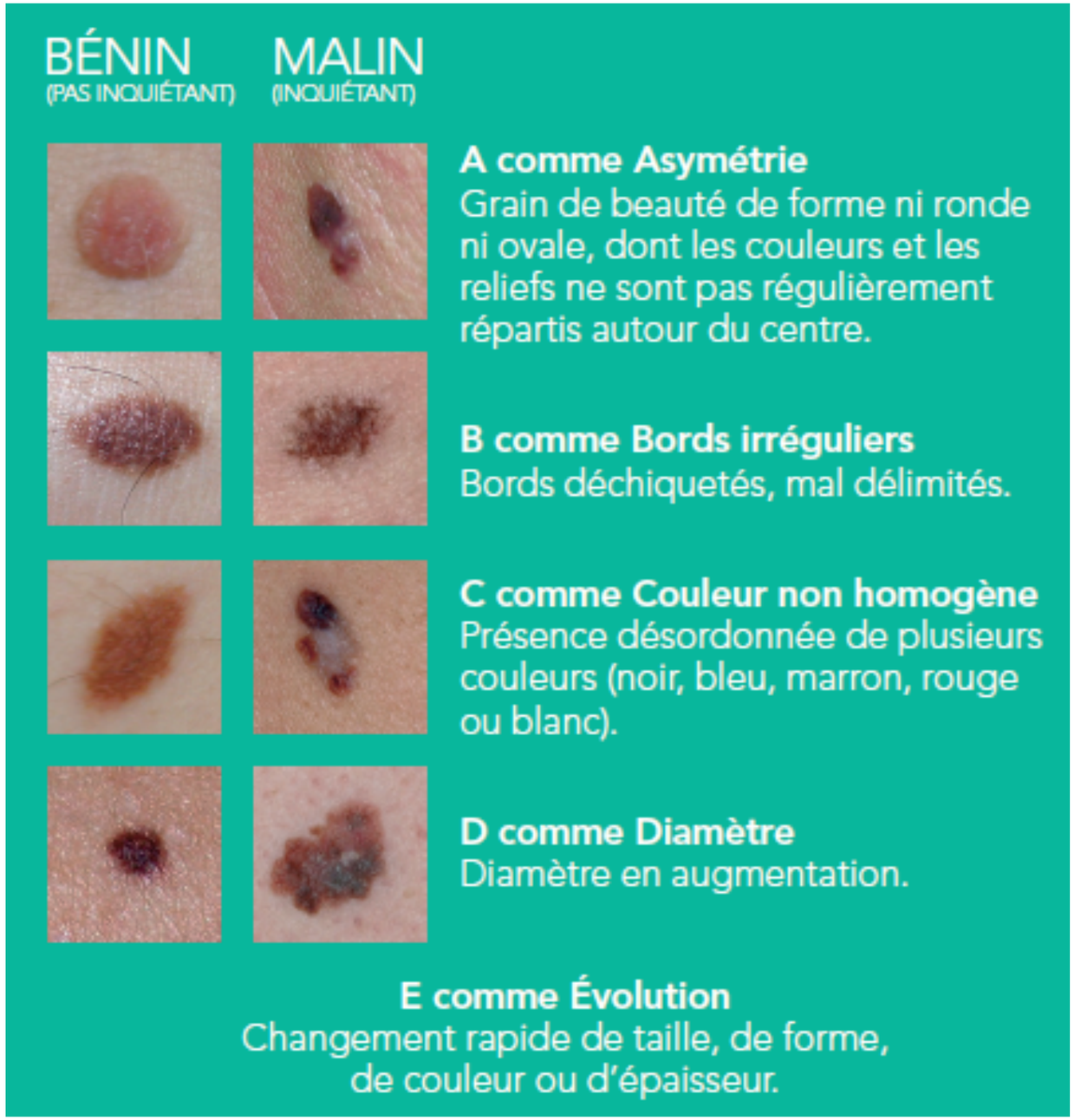
Carcinomes basocellulaires

Détecter le mélanome malin

3 éléments pour différencier un naevus d'un mélanome malin

- Le « principe du vilain petit canard » : tous les grains de beauté d'une Personne se ressemblent et celui qui n'est pas « comme les autres » doit attirer l'attention
- Toute modification de l'aspect de la peau :
  - Apparition d'une tâche brune ; modification d'un grain de beauté ; plaie qui ne cicatrise pas ; bouton qui persiste, s'étend
- La règle ABCDE
  - Le mélanome survient à tout âge et c'est la cancer le + fréquent de l'adulte jeune entre 25 et 50 ans dans la zone occidentale

Détecter un mélanome malin
La règle ABCDE



La présence d'un ou plusieurs de ces critères n'implique pas forcément un cancer mais doit conduire à consulter rapidement un Dermatologue.

4.3 Virus HPV
Virus humains

Virus à ADN : il en existe plus de 200 types, classés en fonction de leur tropisme et de leur pouvoir pathogène.
Ils peuvent infecter la peau et/ou les muqueuses :
chez l'Homme comme chez la Femme.



HPV à tropisme cutané

Infectent les cellules épithéliales de la peau

- Ils peuvent être à l’origine de tumeurs bénignes comme les verrues plantaires

- Ils peuvent aussi favoriser le développement de tumeurs cutanées comme le carcinome spino-cellulaire



HPV à tropisme muqueux

Infectent les cellules épithéliales des muqueuses génitales et orales
Deux sous-groupes

- HPV à bas risque (comme HPV 6 et 11) peuvent provoquer l'apparition de tumeurs bénignes ou condylomes ou verrues génitales ± invalidantes

- HPV à haut risque cancérogène (HPV 16, 18, 31…) peuvent provoquer le développement de lésions précancéreuses susceptibles, après plusieurs années, d'évoluer en cancers.



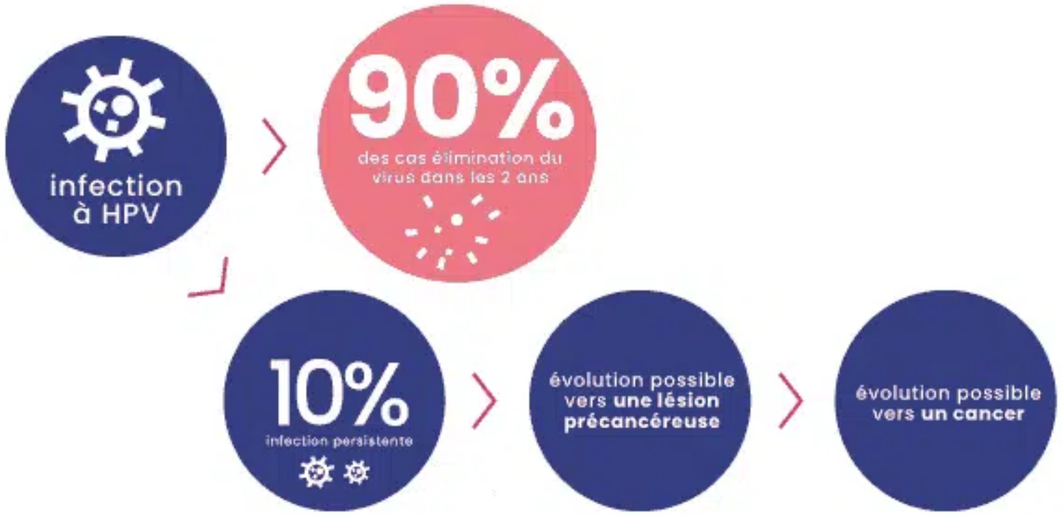
Infection à HPV

Et lésions cutanéo-muqueuses cancéreuses

- L'infection cutanée par HPV survient dès la naissance puisque la prévalence de l'ADN de HPV à la surface cutanée est de 55 à 70% entre 0 et 4 ans (similaire à celle observée chez la maman et les adultes proches).
- Dans certains cas (altérations de la barrière cutanée, échappement immunitaire), une intégration aléatoire du génome viral s'opère dans le génome cellulaire :
  - Forte présence d'ADN de HPV16α dans les carcinomes épidermoïdes cutanés. On retrouve fréquemment un portage associé du même type viral au niveau génital, suggérant une transmission manuportée.
  - HPV16β joue un rôle uniquement dans les phases précoces de la cancérogénèse cutanée en favorisant les effets mutagènes des rayons UV.

Infection à HPV
80% des Hommes et des Femmes y sont exposés au cours de leur vie.

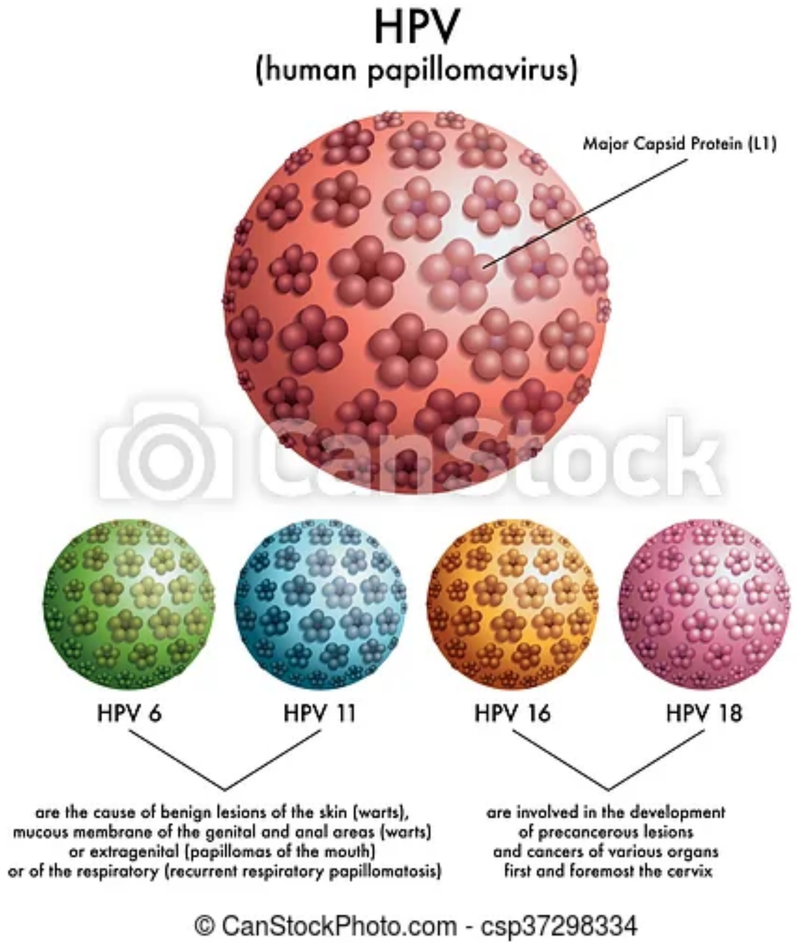
Ces virus se transmettent par simple contact au niveau des parties génitales, le + souvent lors des rapports sexuels avec ou sans pénétration. HPV n’est pas un signe de mauvaise vie mais un marqueur d’activité sexuelle. Les infections disparaissent en règle en quelques mois ; mais un petit pourcentage (≤ 10%) peut persister, évoluer en maladie, en raison d’autres facteurs, en particulier ceux liés au mode de vie (tabac, alcool, alimentation…)

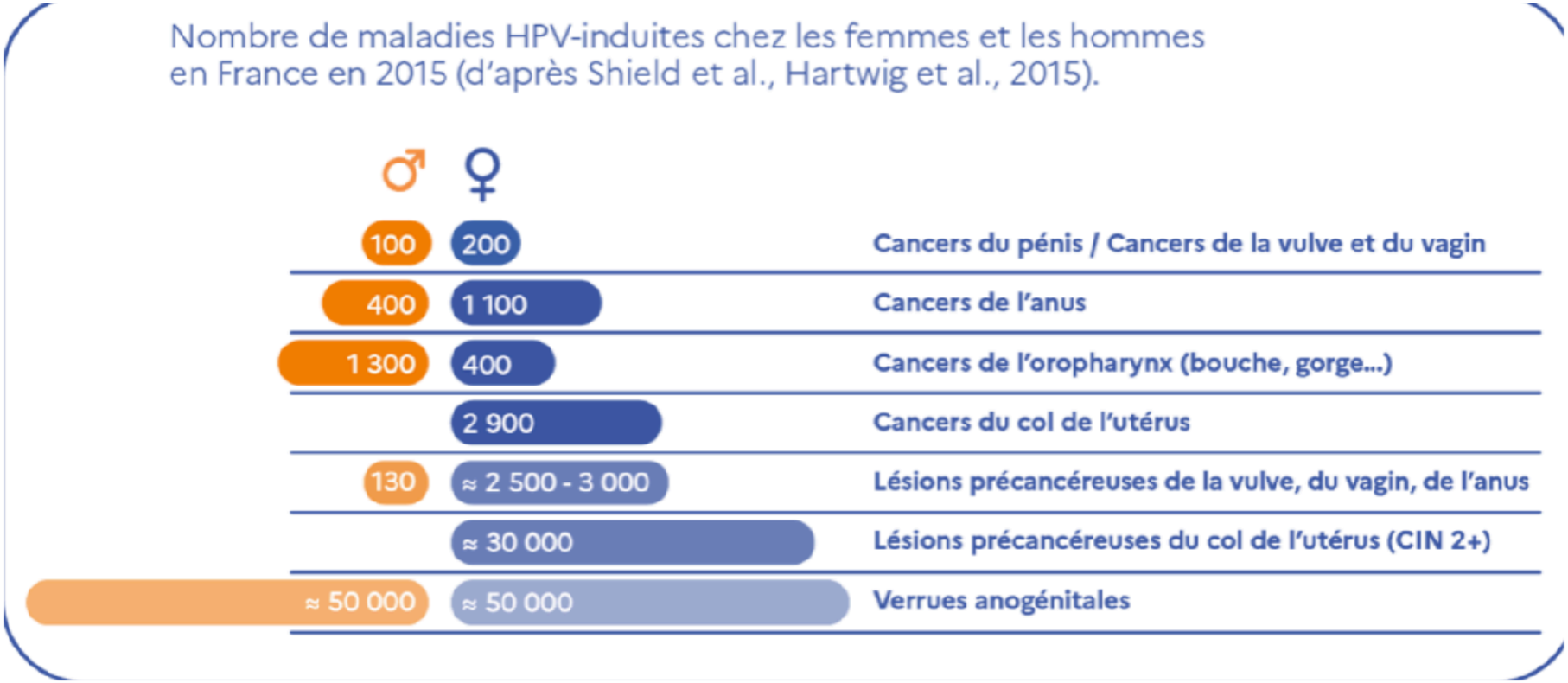


HPV et cancers

Chaque année en France, on dénombre 6400 nouveaux cas de cancers causés par HPV.

100% des CCU (les types 16 et 18 les + virulents retrouvés dans ≥ 80% des cas)
Plus de 25% des cancers provoqués par HPV touchent des Hommes





Environ 80% des Femmes et des Hommes sont exposés à ces virus au cours de leur vie.
Les verrues ano-génitales touchent pareillement les 2 sexes
En général, le corps parvient à éliminer les infections à HPV mais il arrive qu'elles persistent et dégénèrent en lésions précancéreuses voire, plus tardivement, cancéreuses.

4.4 Facteurs de risque par cancer

hors CCU et cancers cutanés vus ci-dessus

Plusieurs facteurs peuvent être identifiés pour un même cancer

Quelques exemples



Cancer de l’endomètre

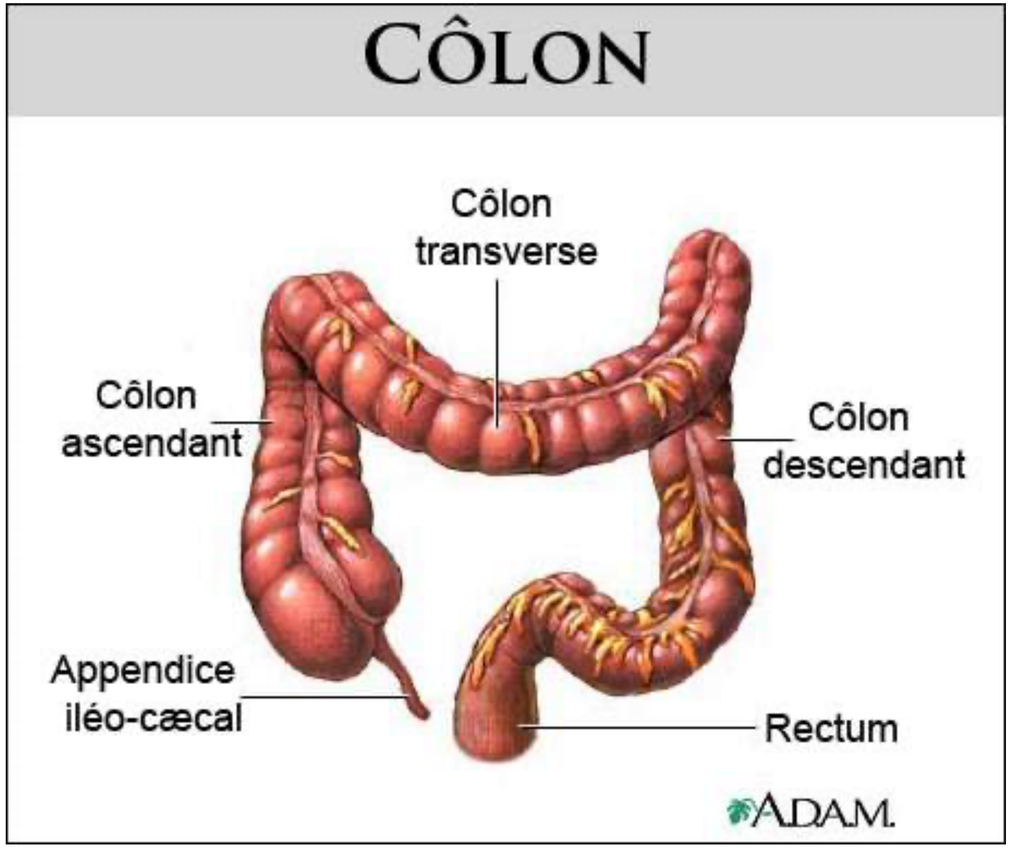
- 5ème cause de cancer chez la Femme en France ; le plus fréquent des cancers gynécologiques derrière le cancer du sein.
- 8430 NC en France en 2023.
    - 11/10^5 Femmes. Le TSM est en baisse depuis 2010.
- Il touche généralement les Femmes après la ménopause ; avec un âge moyen au diagnostic de 71 ans
- Obésité et diabète constituent des facteurs de risque :
        - Traitement par tamoxifène : l’incidence passe de 2 à 3 pour 1000.
- Une AP régulière aide à contrôler son poids et réduit les niveaux d’oestrogènes
    - Ajuster l’hormonothérapie (HT) après la ménopause : une HT basée uniquement sur les oestrogènes peut augmenter le risque de cancer de l’endomètre.

Cancer du côlon

Incidence

Au deuxième rang chez les Femmes

Au troisième rang chez les Hommes



Cancer du côlon : quelques chiffres.

- Âge moyen au diagnostic : 71 ans chez l'homme, 72 ans chez la femme
- Nombre de nouveaux cas de cancers du côlon et du rectum en France en 2023 : 47580.
  - 26210 hommes (3ème cancer) et 21370 femmes (2ème cancer)
- Nombre de décès en 2018 : 17100. 2ème cause de mortalité par cancer chez l'homme ; 3ème chez la femme.
- Survie nette (que l'on observerait si la seule cause de décès des personnes atteintes de cancer était le cancer) :
  - Globale : 63% à 5 ans ; 52% à 10 ans.
  - Depuis 2010, la mortalité annuelle baisse de 1,8% chez l'homme et 1,6% chez la femme

CCR. Facteurs de risque.

- Âge : 94% des CCR se manifestent au-delà de 50 ans.
- Certains habitudes de vie augmentent le risque de CCR :
  - 21% des CCR chez les plus de 30 ans sont directement liés à la consommation d'alcool
  - Autres facteurs modifiables : tabac, sédentarité et inactivité physique, surpoids et obésité, alimentation pauvre en fibres mais riche en viandes rouges et charcuterie.
- Les polypes sont des excroissances de la muqueuse, majoritairement sans gravité. Certains d'entre eux, les adénomes, peuvent se transformer en cancer ; transformation lente, en moyenne sur une dizaine d'années.

Cancer colorectal

Facteurs de risque

- Maladies intestinales chroniques : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.
- ATCD personnels ou familiaux de CCR, de polypes
- Prédispositions génétiques particulières

- Risques moyen, élevé, très élevé (ci-dessous)

CCR. 3 niveaux de risque

A chaque niveau correspondent des recommandations particulières.

- Risque moyen (80% des cas) : Personnes > 50 ans, sans histoire familiale ni ATCD personnels de CCR ou d'adénome. Suivi : réalisation tous les 2 ans (de 50 à 74 ans) d'un test de recherche de sang dans les selles dans le cadre du programme national de dépistage organisé.

- Risque élevé (15 à 20% des cas) :
  - ATCD personnel de CCR ou d'adénome > 1 cm
  - Parent au 1er degré atteint de CCR ou d'un adénome > 1 cm avant 65 ans
  - ≥ 2 parents au premier degré atteints de CCR quelque soit leur âge au diagnostic.
  - Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) étendue lors du diagnostic et évoluant depuis plus de 10 ans
  - Ces Personnes présentent 4 à 10 fois plus de risques de développer un CCR que celles à risque moyen
  - Coloscopies régulières (dont la fréquence est déterminée par le Gastroentérologue en fonction des lésions découvertes, du profil et des ATCD de chaque Patient).

CCR. 3 niveaux de risque

A chaque niveau ses recommandations

- Risque potentiellement très élevé (1 à 3% des cas) en présence d'altérations génétiques constitutionnelles qui se transmettent d'une génération à une autre :
  - Polypose adénomateuse familiale PAF et syndrome de Lynch
- Consultation d'oncogénétique (à la recherche de l'anomalie constitutionnelle chez le cas index)
  - Test génétique (sur simple prise de sang) proposé aux Apparentés
  - et un suivi spécifique dès l'âge de 20 ans (chromo-coloscopies)

Cancer du sein.

Points clés et quelques chiffres

- Le cancer le plus fréquent chez la femme : 1/3 NC. 1 Femme sur 9 a fait, fait ou fera un cancer du sein. <1% de tous les cancers du sein affectent les hommes. Les chiffres ci-dessous concernent les Femmes
- Incidence (données 2023) : 61200 NC et mortalité (données 2018) : 12100 décès. 1er cancer féminin en incidence et mortalité entre 2010 et 2018.
- Âge moyen au diagnostic : 63 ans ; > 80% des cancers sont diagnostiqués > 50 ans
- SV nette à 5 ans (qu'on observerait si la seule cause de décès des personnes atteintes de cancer était le cancer) : 88% à 5 ans.
    - Stade précoce (CIS ou peu étendu) : > 90%
    - Stade plus évolué mais non métastatique : 80%
    - Stade métastatique : 25%

Cancer du sein



Paget du mamelon Encroûtement du mamelon et T. sous-jacente

- Le développement du cancer prend plusieurs mois, voire plusieurs années.
  - Dépisté tôt, c'est un cancer de bon pronostic dont le taux de survie reste stable
  - 60% des cancers sont détectés à un stade précoce
- Pour une détection précoce :
  - Cs si changements unilatéraux : boule ou grosseur dans le sein ou l'aisselle, rougeur (inflammation), déformation (fossette cutanée), écoulement ou rétraction du mamelon, douleurs persistantes ou récurrentes
  - Examen clinique tous les ans à partir de 25 ans
  - Mammographie dans le cadre du DO (hors symptômes ou facteurs de risque) :
  - 14% seulement des cancers du sein sont diagnostiqués grâce au DO
    - 48,2% - seulement - de participation au DO en 2023. Une participation optimale permettrait d'éviter 15 à 20% des décès ++

L’auto-examen et l’auto-palpation

Qu’est-ce que c’est ?

- Rythme idéal : une fois par mois (après les menstruations)
- Devant un miroir, bras le long du corps puis surélevés :
  - Regardez et palpez (attention particulière à la zone entre sein et aisselle)
  - Zone indurée, rouge, peau d’orange ; fossette cutanée ; rétraction du mamelon ; écoulement du mamelon spontané ou à la pression
  - Toute asymétrie constitue une alerte et mérite uns Cs médicale

Cancer du sein

Maladie multifactorielle

- Âge
- ATCD personnels
- ATCD familiaux
- Prédisposition génétique
- Tabac, alcool, surpoids



Cancer du sein. Âge et ATCD personnels

- Le risque de développer un cancer du sein augmente avec l'âge :
  - 10% < 35 ans ; 20% < 50 ans
  - 80% se développent après 50 ans
  - Intérêt du dépistage organisé dans la tranche d'âge 50-74 ans +++ (mammographie tous les 2 ans)
    - L'incidence augmente chez les femmes jeunes. Intérêt du DO dès 40 ans ?
    - La Commission européenne le recommande dès 45 ans.
- ATCD personnels :
  - De cancer du sein : risque X 3 de développer un cancer du sein comparativement à une Femme de même âge ; d'où la nécessité d'un suivi prolongé ++
  - Radiothérapie thoracique antérieure (maladie de Hodgkin).

Cancer du sein. ATCD familiaux.

- 20% des cancers du sein se manifestent chez des Femmes ayant des ATCD familiaux au 1er ou 2ème degré
- ATCD chez une parente au 1er degré (surtout avant 50 ans) : risque X 2
- ATCD au 2ème degré (grand-mère, tante, nièce) : risque légèrement augmenté
- Le risque augmente d'autant plus que :
  - Une parente du 1er degré a développé un cancer du sein bilatéral
  - 2 membres ou plus de la famille ont présenté un cancer de l'ovaire ou du côlon
  - Une parente a été atteinte d'un cancer du sein et de l'ovaire ou de plusieurs cancers différents
  - Un parent de sexe masculin a eu un cancer du sein.

Cancer du sein. Prédispositions génétiques.

5 à 10% des cancers du sein sont héréditaires (attribuables à une mutation génétique)

- Lorsqu'une prédisposition génétique est suspectée : consultation d'Onco-génétique pour une prise en charge spécifique.
- Cette consultation comportera des tests génétiques (sur simple prise de sang) qui reposent actuellement sur l'analyse d'un panel de 13 gènes
- Les mutations les plus fréquentes touchent les gènes BRCA-1/ BRCA-2. Ces 2 gènes participent à la réparation des lésions que notre ADN subit régulièrement.
    - 2 Femmes sur 1000 sont porteuses de ces mutations

Cancers du sein. Prédispositions génétiques.

Mutations des gènes BRCA-1/BRCA-2

- Les gènes BRCA-1/BRCA-2 ont une implication dans environ 80% des formes héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire et dans 65% des formes héréditaires de cancers du sein isolés.
- La mutation de ces gènes augmente le risque de développer :
  - Un cancer du sein à un jeune âge (avant la ménopause). Le risque varie de 40 à 80% au cours de la vie
  - Un cancer du sein bilatéral
  - Un cancer de l'ovaire (le plus souvent après 40 ans)
  - Risque de cancer avant 70 ans :
    - Sein : 40 à 85% contre 10% dans la population générale
    - Ovaires : 10 à 63% contre 1,45% dans la population générale
- Le père peut aussi transmettre une telle mutation, associée chez les hommes à un risque de cancer du sein, du pancréas ou de la prostate.

Cancer du sein. Tabac, alcool…..mais encore

- Tabac : le risque de cancer du sein augmente avec le degré d'exposition ; d'un tabagisme nul, à passif puis actif.

- Alcool : sa consommation, même modérée (1 verre/j.) augmente le risque de cancer du sein, probablement par le biais d'une hyper-oestrogénie. Cancer le + fréquent parmi ceux attribuables à la consommation d'alcool.

- Mais encore le surpoids (IMC de 25 à 29,9), l'obésité (IMC 30 et plus), une alimentation déséquilibrée et une activité physique insuffisante.

Cancers du sein. Tabac, alcool, surpoids, activité physique

En 2018, en France métropolitaine

- Cancers du sein chez les Femmes > 30 ans :
  - 15% (8700 cas) sont attribuables à la consommation d'alcool
  - 4,4% (2600 cas) sont attribuables au tabagisme actif ou passif
  - 4% (2500 cas) sont attribuables à une alimentation déséquilibrée
    - Consommation faible en fruits, légumes, fibres alimentaires et produits laitiers
    - Consommation élevée en viandes rouges et transformées
- Cancers du sein post-ménopausiques (Femmes > 50 ans) :
  - 8% (4900 cas) sont attribuables au surpoids et à l'obésité
- Cancers du sein et activité physique : 4% (2500 cas) sont liés à un manque d'activité physique
  - dont 1700 cas chez des Femmes ménopausées
  - L'activité physique diminue le risque de cancer du sein après la ménopause.

Cancers du sein. Tabac, alcool, surpoids, activité physique

En 2018, en France métropolitaine

- 20000 cancers du sein sont évitables grâce à des changements d'habitudes de vie
  - Soit 1/3 des NC pour l'année 2018
- Diminuer sa consommation d'alcool
- surveiller son poids
- arrêter de fumer
- manger varié et équilibré.



Étude publiée dans « Nature Medicine », relayée par l'OMS en 02/2025

Ca. du sein : augmentation du nombre de NC, de la mortalité d'ici à 2050

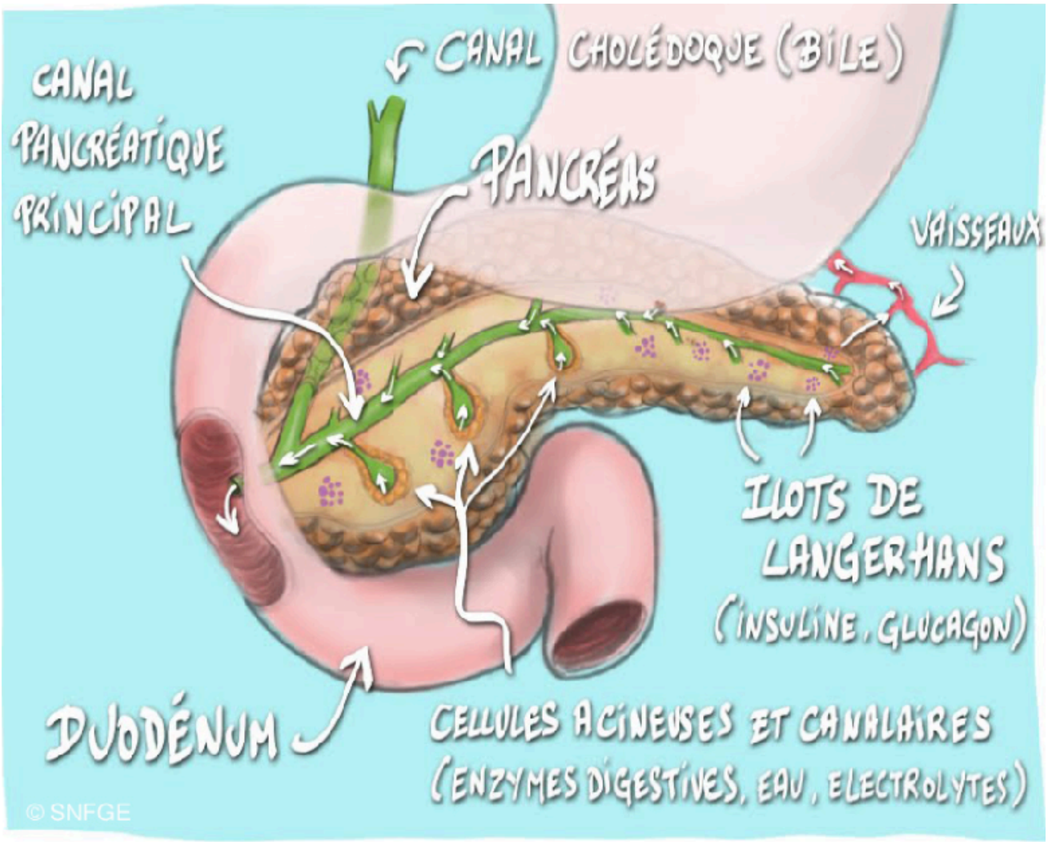
- Données Globocan de 185 pays
- Les NC, les décès liés aux cancers du sein augmenteront respectivement de 38 et 68% d'ici à 2050 :
    - Données préoccupantes alors que l'OMS a lancé une initiative mondiale contre ce cancer avec l'objectif d'une réduction de la mortalité de 2,5% par an entre 2020 et 2040
    - Si les tendances actuelles se poursuivent, dans le monde : 1 femme sur 20 fera un cancer du sein et 1 sur 70 en décèdera (chiffres variables en fonction des pays)
- Plusieurs facteurs pourraient expliquer ces chiffres : l'accroissement et le vieillissement de la population mondiale, le diagnostic plus précoce, une plus grande prévalence des facteurs de risque connus de la maladie

Cancer du Pancréas

Points clés

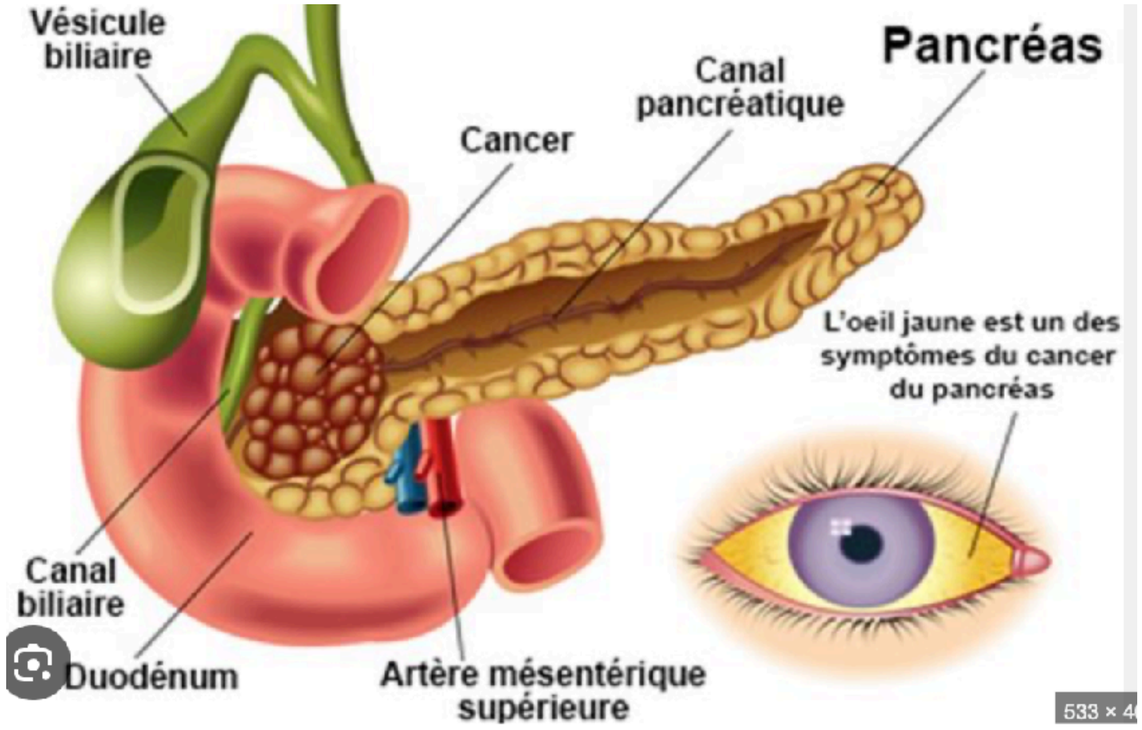
Incidence progresse :
- Notamment chez les Femmes
- en majorité chez les Personnes > 50 ans

Pronostic sévère +



Cancer du Pancréas

Entre 2010 et 2023, l'incidence annuelle a augmenté de :
+ 1,6% chez l'homme
+ 2,1% chez la femme
L'incidence est ainsi passée de 6000 NC/an en 2010 à 16000 en 2023
NC en France en 2023 :
- 8323 hommes
- 7668 femmes



Cancer du pancréas

Facteurs de risque identifiés

- Tabagisme : principal facteur de risque établi
- Obésité, diabète et certaines formes de pancréatite chronique
- Un ou plusieurs ATCD familiaux de cancer du pancréas
    - Consultation d’Oncogénétique.



Cancer du Pancréas

Pronostic

- 11ème cancer le plus courant chez l'Homme ; 9ème chez la Femme
- Diagnostic souvent tardif, au-delà d'une maladie résécable en totalité :
  - 50% des Malades ont une maladie métastatique au moment du diagnostic
  - SV5ans < 5%
- Seule la chirurgie permet d'espérer une guérison :
  - Le cancer est limité au pancréas
  - SV5ans : 20%



Cancer du Poumon

Points clés

- On distingue les CBNPC (85%) et les CBPC (15%)
- Tabac :1er facteur de risque (responsable de 8 cancers pulmonaires sur 10)
- Autres facteurs : pollutions environnementales et expositions professionnelles
- 52777 NC en 2023 :
  - 33438 NC chez l'Homme avec une incidence qui a baissé de 0,5%/an entre 2010 et 2023
  - 19339 NC chez la Femme avec une incidence qui a augmenté de 4,3% par an entre 2010 et 2023
  - Au 2ème rang des cancers chez l'Homme et au 3ème rang chez la Femme (en forte progression)
  - Âge médian au diagnostic : 69 ans chez l'Homme et 68 ans chez la Femme

Consommation de tabac

Vapotage

- En France, en 2023, parmi les 18-75 ans :
  - La consommation de tabac a diminué : 29,4% d'amateurs de cigarettes en 2016 contre 23,1% en 2023
  - Le vapotage a presque doublé en 9 ans : 25,7% en 2014 contre 41,8% en 2023
- La cigarette électronique aiderait aussi bien à arrêter de fumer qu'à commencer.



Dans le doute, abstiens-toi +++

Cancer du poumon

Points clés

- 33117 décès en 2018 (22761 Hommes et 10356 Femmes)
- Taux de mortalité entre 1990 et 2018 :
  - - 1,6%/an chez l'Homme et + 3%/an chez la Femme
- 1ère cause de mortalité par cancer chez l'Homme (22800 décès soit 25%) et 2ème cause chez la Femme (10300 décès soit 15%)
- SV nette standardisée à 5 ans pour les Personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 : 20% (18% chez l'Homme et 24% chez la Femme)



Arrêter de fumer fait partie du traitement

Le tabac, principal facteur de risque de cancer du poumon au niveau mondial

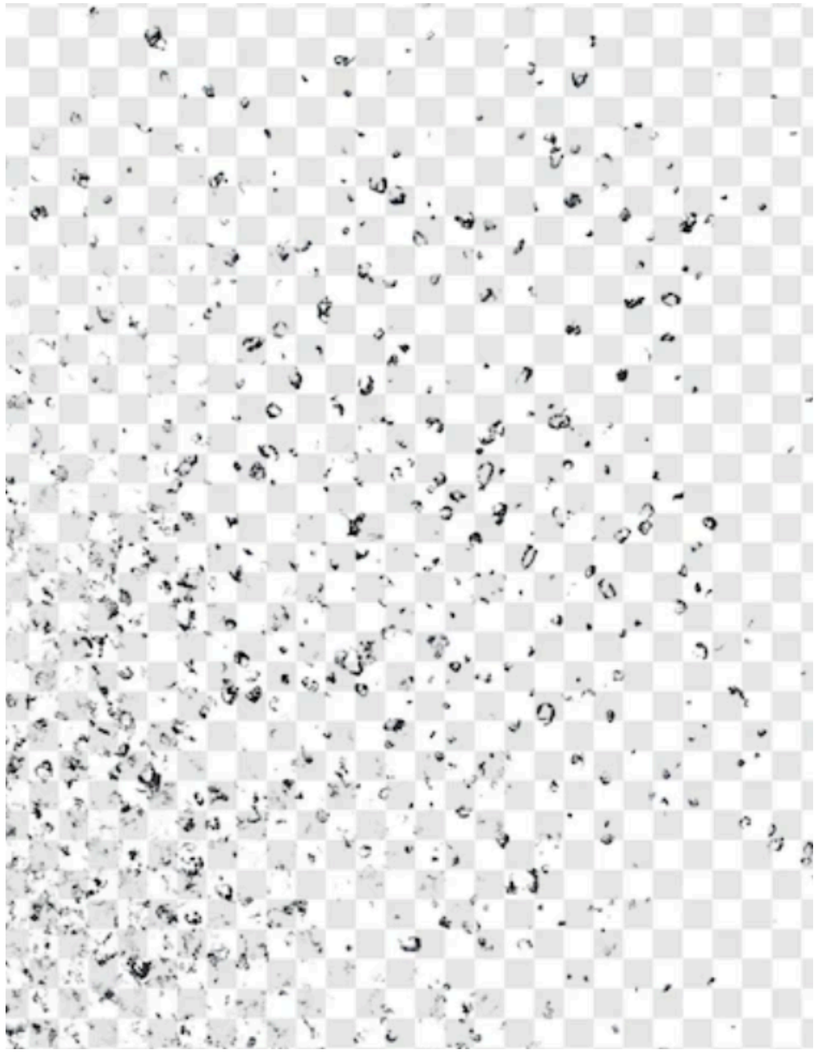
Talonné par la pollution particulaire qui croît de façon importante

- Sur la période 1990-2019, les Auteurs ont analysé l'évolution de la mortalité par cancer du poumon (analyse de la base GBD et résultats publiés dans eClinical Medicine) :
  - selon 3 grands facteurs : tabac, particules fines (PM2,5) et pollution domestique, exposition professionnelle à l'amiante
  - Dans les 10 pays les plus peuplés à l'échelle mondiale (Chine, Indonésie, certains pays d'Asie et d'Afrique…)
- La mortalité :
  - chez les hommes tend à diminuer (en lien avec la baisse du tabagisme)
  - chez les femmes augmente dans 6 des 10 pays étudiés ; reflétant un décalage temporel dans les habitudes tabagiques.

GBD, programme de recherche régional et mondial complet qui évalue la mortalité due aux principales maladies

La pollution particulaire est le 2ème facteur de risque de cancer pulmonaire

- La lutte anti-tabac reste cruciale
- La pollution particulaire émerge comme déterminant majeur de la mortalité, en particulier dans les pays à industrialisation rapide
- L'usage persistant de l'amiante dans certains pays nécessite une réglementation plus stricte
- Pour limiter la mortalité liée au cancer pulmonaire : prévention du tabagisme, contrôle réglementaire de l'amiante et réduction de la pollution aux particules fines.



Cancer de Prostate

- Au 1er rang des cancers masculins (25%) avec 59885 NC en France en 2023
  - 1 Homme sur 9 a fait, fait ou fera un cancer de prostate
- Cancer de bon pronostic avec une survie à 5ans de 93%
  - 8100 décès en 2018 (- 3,7%/an entre 2010 et 2018)
  - Cancer majoritairement diagnostiqué au stade localisé, globalement d'évolution lente
- Surveillance active possible, proposée si le cancer est localisé à la glande, peu ou pas symptomatique, sans agressivité histologique
  - Traitement immédiat non obligatoire mais traitement curatif « en embuscade » différé à l'éventuelle progression

Cancer de la Prostate

Facteurs de risque

- Âge, principal facteur : rare avant 50 ans ; âge médian au diagnostic : 69 ans
- ATCD familiaux et prédisposition génétique. Selon l'histoire familiale, 3 formes :
  - Forme sporadique, non héréditaire, la plus répandue
  - Forme familiale (20% des cas) lorsqu'il existe ≥ 2 cas de cancer de prostate chez des apparentés du 1er ou du second degré.
  - Forme héréditaire (5% des cas) : ≥ 3 cas de cancer de la prostate chez des apparentés du 1er ou du second degré ou 2 membres de la famille diagnostiqués avant 55 ans
    - 2 mutations génétiques, HOXB13 et BRCA2, sont associées au cancer de la prostate

Cancer de la Prostate

Certaines populations plus exposées

- Les hommes d'origine Africaine (notamment afro-antillaise) sont plus exposés que les personnes de type Caucasien (blanc), elles-mêmes étant plus à risque que les Asiatiques
- L'exposition professionnelle aux pesticides, en particulier à la chlordécone (reconnue comme maladie professionnelle depuis 12/2021)
- Une alimentation déséquilibrée avec consommation importante de graisses saturées et animales, faible consommation de fruits et légumes ; l'obésité
    - sont suspectées d'être associées à une augmentation du risque de cancer de la prostate.

Mieux appréhender le poids de chacun des facteurs de risque de cancer, c’est pouvoir agir de façon ordonnée et efficace

On parle **Prévention-Dépistage**



5. Prévention Dépistage



25 à 30% (voire 50%) des cancers seraient évitables

Éloge de la fuite

- Tabac : 20%
- Alcool : 8%
- Alimentation déséquilibrée : 5,4%
- obésité et surpoids : 5,4%
- Agents infectieux : 4%
- Expositions professionnelles (amiante, pesticides) : 3,6%
- Expositions aux rayons UV : 3%

- Il y en a d’autres, dont la pollution atmosphérique



Quels comportements adopter pour réduire les risques de cancer ?
« Comportements onco-responsables »

- 25 à 30 voire 50% des cancers résulteraient de l'exposition à des facteurs de risque contre lesquels il est possible d'agir par des changements de comportements et d'habitudes de vie.

- Le risque « zéro » n'existe pas mais nous pouvons mettre en place des actions au quotidien pour préserver notre santé.

- Et on parle **Prévention Primaire** ou éviction des cancérigènes reconnus +++



5.1 La prévention
5.1.1 primaire

Le domaine de (presque) tous les possibles
Bouscule nos propres croyances et comportements
Passe par l'éducation, l'adhésion plus que par la menace
Les mesures d'appoint sont politiques : taxes, réglementation…



Ne pas fumer ou arrêter de fumer

- Le tabac : 1ère cause de mortalité évitable et prématurée, en France Métropolitaine
  - 75000 décès par an (soit 13% des décès), dont 47000 par cancer
  - Un Fumeur régulier sur deux meurt des conséquences du tabagisme.
- Plus de 3 Personnes de 18-75 ans sur 10 déclarent fumer (31,8%) et 1/4 quotidiennement (24,5%)
- L'arrêt du tabac est toujours bénéfique, quelle que soit la quantité consommée et la durée de consommation
  - Une consommation, même faible, qui perdure dans le temps, représente un réel danger
- Le niveau de tabagisme reste élevé en France
  - Le nombre de fumeurs a arrêté de baisser en 2020
  - L'augmentation observée parmi les Femmes entre 2019 et 2021 ne semble pas se poursuivre.

Tabagisme chez les Jeunes

Enquête EnClass 2022 de l’OFDT

- 11,4% des Collégiens
- 34% des Lycéens
- déclarent avoir expérimenté la cigarette en 2022

- 22,5% des Lycéens déclarent avoir consommé du cannabis



Tabagisme féminin



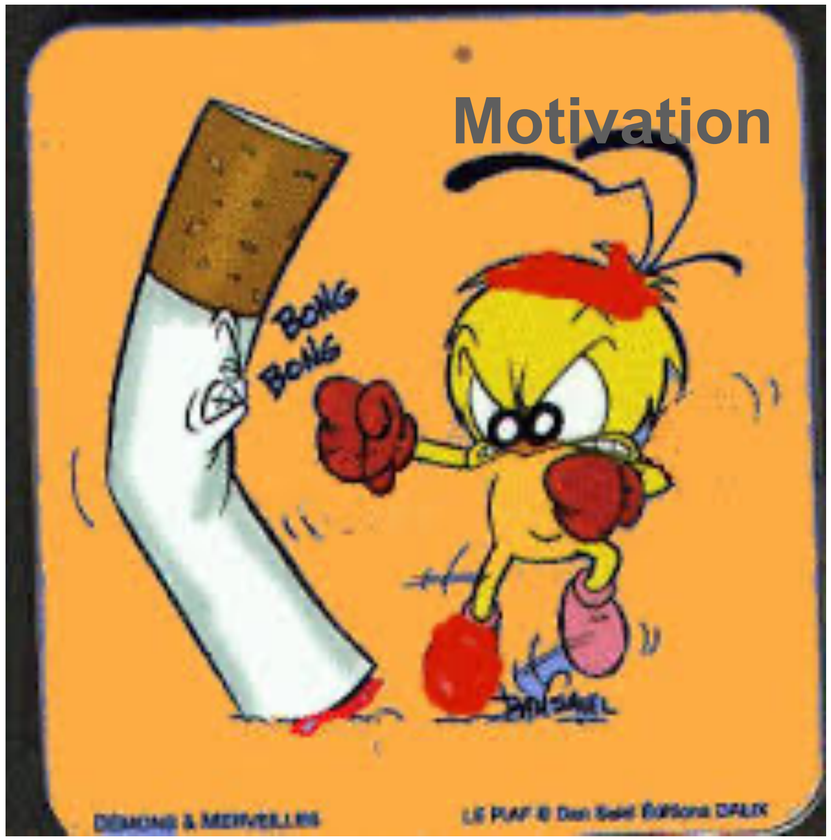
En France, en 2022

- La prévalence du tabagisme quotidien s'élève à :
  - 14% chez les Jeunes Filles de 17 ans
    - 17% chez les Garçons
  - 13% chez les Femmes enceintes (12,2% au 3ème trimestre) :
    - Facteur de risque majeur de morbidité maternelle et foetale ; et d' effets négatifs sur la santé de l'enfant après la naissance et à l'âge adulte
- **Arrêt du tabac pendant la grossesse : une nécessité absolue.**

Tabac

Sevrage

- Médecin référent : patch à la nicotine, acupuncture, hypnose, laser…
- Site tabac-info-service.fr
- Programme TABADO pour Lycéens et Apprentis
- Campagne annuelle de Santé publique France «moi(s) sans tabac ».
- Application mobile avec réseau d’entraide intégré





Réduire/arrêter sa consommation d'alcool

Des chiffres qui dégrisent...

- Alcool : cancérigène certain (CIRC 1988) ; 2ème cause évitable de décès par cancer
- En France, en 2022 :
  - 41000 décès attribuables à l'alcool : 30000 chez l'Homme et 11000 chez la Femme
  - Parmi les causes de décès :
    - Les cancers occupent la 1ère place avec 16000 décès
    - Les maladies cardio-vasculaires la seconde avec 10000 décès

Réduire/arrêter sa consommation d'alcool

Des chiffres qui dégrisent…en France, en 2022

- 8% des NC de cancers, soit 28000 NC, sont attribuables à la consommation d'alcool :
  - Dont une majorité de cancers du sein, via son action sur les récepteurs hormonaux
- 11% des NC chez l'Homme et 4,5% chez la Femme
- Organes cibles :
  - Sein : > 8000 NC/an avec un risque qui augmente avec la quantité consommée
  - Côlon et rectum : 6600 NC/an
  - VADS : 5600 NC/an
  - Oesophage : 1800 NC/an
  - Foie : 4300 NC/an
  - estomac….



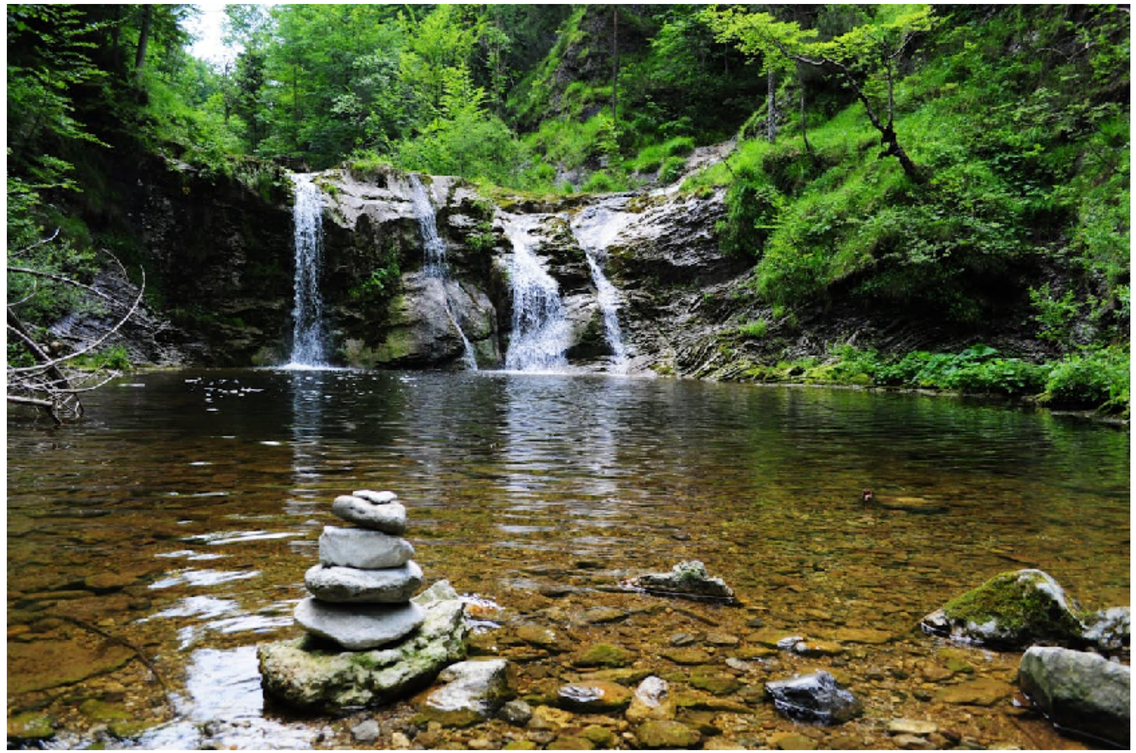
Réduire/arrêter sa consommation d'alcool

Ratio risque/plaisir

- Repères de consommation à moindre risque : ≤ 2 verres standards par jour et ≤ 5 jours sur 7
  - Il n'existe pas de seuil minimal permettant de consommer de l'alcool sans risque
- Un verre de vin standard aura le même effet cancérigène qu'un verre d'alcool fort (chacun contient 10 g d'alcool pur) via sa transformation dans l'organisme pour 80% en acétaldéhyde, molécule très réactive qui va altérer les tissus sains et leurs cellules (notamment de la sphère ORL et de l'oesophage)
- La consommation conjointe alcool + tabac démultiplie les risques de cancers.



Soirées à rosé
Chez les Jeunes



- 86% des 16-17 ans ont déjà expérimenté l’alcool - avant même l’âge de la majorité

- 44% des 18-25 ans déclarent une alcoolisation ponctuelle importante (≥ 6 verres) dans le mois.

Manger mieux



Il n’y a pas d’aliment anti-cancer +++, mais privilégier :

- Les aliments riches en fibres : légumes secs, fruits et légumes et produits céréaliers complets
  - Les légumes secs (lentilles, pois chiches, haricots rouges..), fruits et légumes contiennent des fibres alimentaires
  - Les aliments céréaliers (féculents) complets (pain, pâtes, riz complets..) en sont particulièrement riches
  - La consommation d’aliments riches en fibres est associée à une diminution du risque de CCR ; celle de fruits et légumes à celui de cancers aéro-digestifs.
- Une alimentation déséquilibrée serait à l’origine de 19000 NC de cancers par an.

Conseils de consommation pour prévenir les risques de cancer

Consommer au moins 5 portions de fruits et légumes par jour



- 5 portions de fruits et/ou de légumes (EX. 4-1, 3-2)
  - Une portion, c’est l’équivalent de 80 à 100 g, soit une pomme ou une tomate ou deux abricots ou un bol de soupe ou une compote maison.
- Éviter les jus de fruits (du commerce) souvent très sucrés et pauvres en fibres.
- Consommer ≥ 2X/semaine des légumes secs et un produit céréalier complet.

Les viandes rouges et les charcuteries



- Viandes rouges : viandes de boucherie hors volailles, charcuteries : viandes conservées par fumaison, séchage ou salage (jambon, lardons, saucisses…) sont des aliments intéressants au plan nutritionnel (apport en protéines, fer, zinc, vitamine B12) ; mais…
- En 2015, le CIRC a classé la consommation de charcuteries comme cancérogène avéré pour l'Homme et celle de viandes rouges comme probablement cancérogène
- 5600 NC de cancers leurs seraient attribuables
- Limiter la consommation de viandes rouges à < 500 g/semaine et celle de charcuteries à < 150 g. Privilégier la volaille et alterner avec poissons, oeufs et légumes secs.

Manger mieux

Les produits laitiers



- Lait et dérivés : yaourts, petits suisses, fromages…
  - Sont exclus les produits à base de lait, riches en graisse (beurre, crème) ou en sucres (crèmes dessert ou glaces)
- La consommation quotidienne de produits laitiers est associée à la prévention du CCR.
- Le PNNS (programme national nutrition santé) recommande 2 produits laitiers par jour.
  - Une trop faible consommation contribuerait à 850 NC de CCR/an.

Manger mieux

Les compléments alimentaires/nécessité d’une consommation éclairée

- À base de plantes, de vitamines, de minéraux ou autres concentrés de substances (mélatonine, glucosamine..)
- À visée amincissante, anti-stress, revitalisante
- Les déficits d’apport et, à fortiori, les carences en nutriments sont très rares dans la population générale et ne concernent que la vitamine D.



Compléments alimentaires : nos conseils pour limiter les risques

anses

- Demander conseil à un **professionnel de santé,**
- **Éviter** les prises prolongées, répétées ou multiples,
- Respecter les conditions d'emploi,
- Être vigilant quant aux produits présentés comme miraculeux,
- Privilégier les produits vendus dans les **circuits les mieux contrôlés**.



Carence en vitamine D, vitamine essentielle pour la santé osseuse et musculaire

Les cinq signes d’alerte - en hiver



- Fragilité osseuse et risque de fracture. Pour optimiser les apports : poissons gras, jaunes d’oeufs et champignons
- Faiblesse musculaire ; crampes, douleurs et ce quelque soit l’âge
- Humeur dépressive et pour cause : la vitamine D stimule la production de sérotonine, surnommée « hormone du bonheur »
- Fatigue inhabituelle : malgré le repos, de longues nuits de sommeil
- Problèmes dentaires : caries, perte de dents, maladies parodontales

Manger mieux

Mais encore..

- Soja, thé vert : aucun bénéfice démontré
- Jeûne alimentaire : aucun bénéfice protecteur démontré
- PAS d’aliments « anti-cancer »



Bouger plus





Et réduire le temps « écran »
(ou lutter contre la sédentarité)

Activité physique (AP)

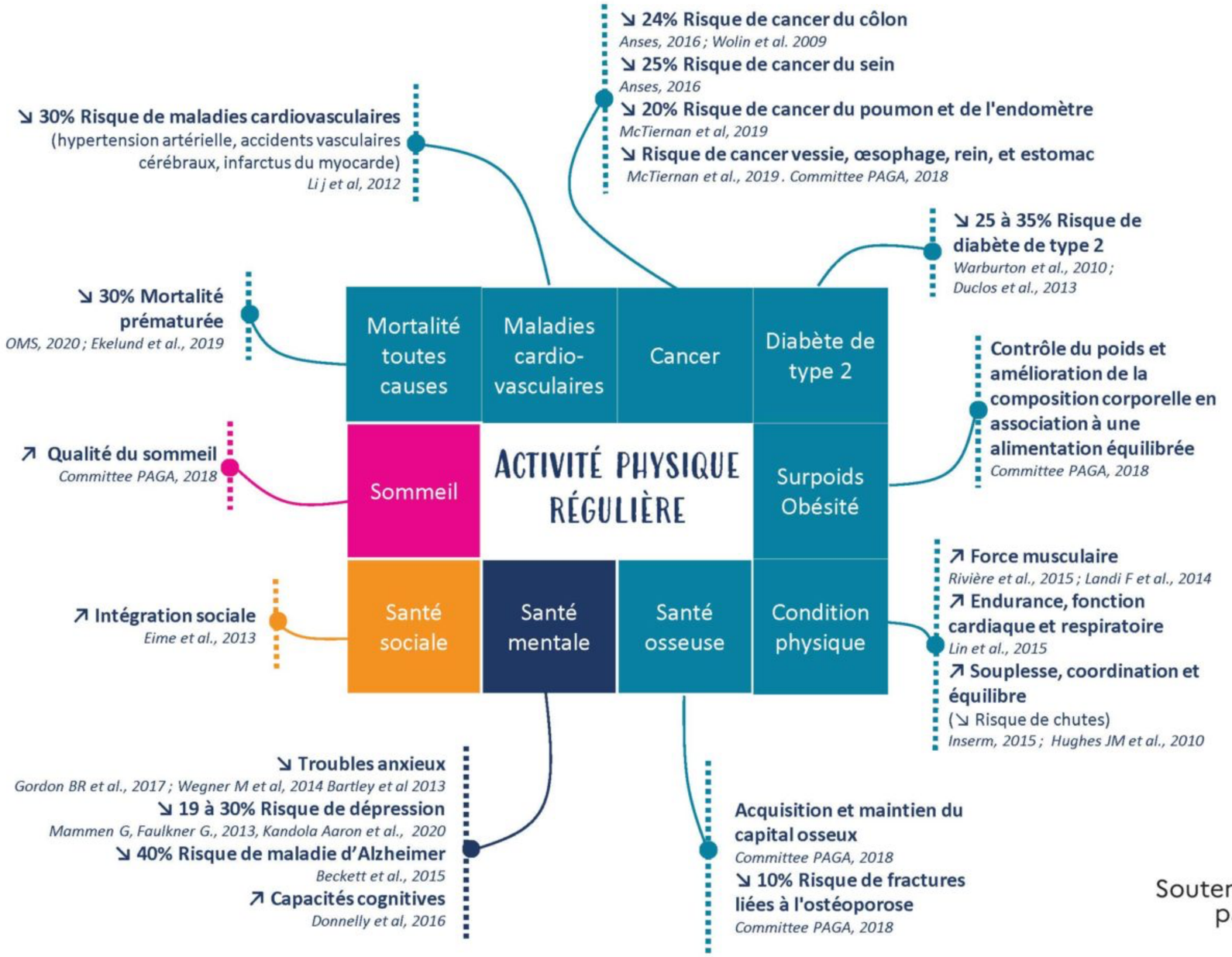
- Pratique sportive ou mouvements effectués dans la vie quotidienne, professionnelle ou domestique (activités ménagères, jardinage, marche, vélo, montée d'escaliers…)
- 3000 NC de cancers (sein, côlon, endomètre) seraient dus à une insuffisance d'activité physique
- 30 mn d'AP dynamique par jour (idéalement tous les jours), à compléter par 1 heure d'exercices plus soutenus le WE
  - En évitant d'être sédentaire le reste du temps
- 2/3 des Adultes atteignent ces recommandations.
- l'AP améliore la survie et la qualité de vie des Personnes malades.



C'est bon pour le moral

Fumer, boire ou bouger : je choisis.

ONAPS
Observatoire National de l'Activité Physique et de la Sédentarité



Soutenu par

MINISTÈRE CHARGÉ DES SPORTS
Liberté
Égalité
Fraternité

Impact de la lumière du jour

Sur la Santé physique et mentale

- Si insuffisante : endormissement difficile, humeur et énergie affectées, myopie chez l'Enfant
- Si suffisante : aide à la synthèse de Vitamine D, diminution du niveau de stress, digestion et sommeil de meilleure qualité
  - Idéalement, par jour :
  - Chez l'Enfant : 80 à 120 mn
  - Chez l'Adulte : ≥ 20 mn



Écrans (télévision, ordinateur, tablette, console) - smartphones

Temps écran moyen par âge, par jour

- Entre 2 et 6 ans : 2h
- Entre 7 et 12 ans : 3h30
- Entre 13 et 18 ans : 5h
- Adultes : 4h30 à 5h
    - Smartphone : 3h30



Véritable fléau sanitaire
Et cela n’a rien à voir avec les ondes, à priori sans effets sur le cerveau

Exposition excessive aux écrans

Et ses conséquences chez les Enfants, les Jeunes

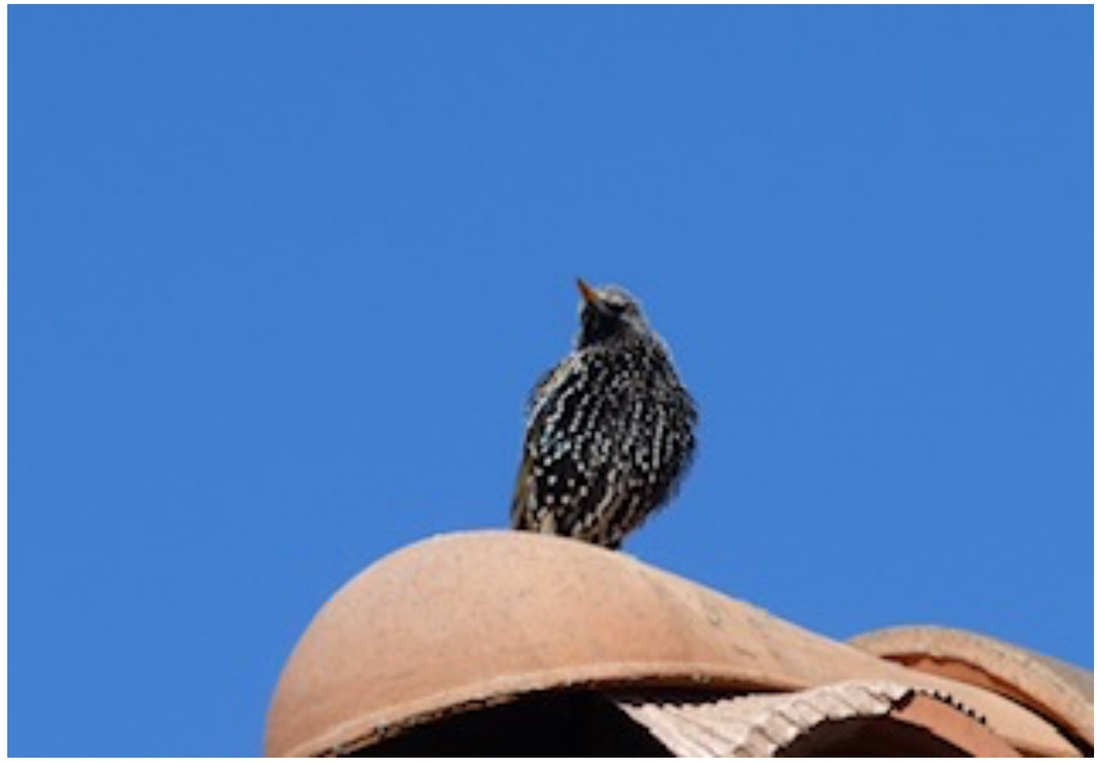
- Retard de développement du langage
- Mémoire, réactivité, concentration plus altérées
- Problèmes émotionnels et mauvaise estime de soi



- Comportement addictif : changements d'humeur fréquents, agitation, forte fatigue diurne, isolement ou agressivité
- Diminution de l'activité physique, grignotage et risque de surpoids
- Nuit à la qualité et quantité du sommeil.
    - J'éduque mon Enfant : je lui apprends à s'auto-protéger, s'auto-diriger.

Exposition aux écrans :
Recommandations (/jour)

- < 3 ans : pas d’exposition
- 3 à 6 ans : 30 mn à 3 ans et 1h maximum à 6 ans
- 6 à 9 ans : 1 à 2h maximum
- > 9 ans : 2h maximum
- Règle des 4 PAS : Pas
  - Le matin
  - Aux repas
  - Dans la chambre
  - Au moment du coucher.
- Pas de téléphone portable avant 11 ans
  - Un appareil sans internet jusqu’à 13 ans
- Pas d’accès aux réseaux sociaux avant 15 ans



Se protéger des rayons UV



Adopter les bons réflexes

- Éviter de s’exposer au soleil, surtout entre 11 et 16 heures ; pendant l’été
- Rechercher l’ombre au maximum ; meilleur moyen de se protéger
- Porter des vêtements couvrants, un chapeau à bords larges, des lunettes de soleil avec filtre anti-UV
- Appliquer de la crème solaire indice 50 anti-UVB et anti-UVA, sur les parties découvertes du corps ; toutes les 2 heures après baignade ou sport (transpiration).
    - La crème ne doit pas être utilisée pour augmenter la durée d’exposition solaire !

Se protéger des rayons UV

Certains facteurs augmentent les risques de développer un cancer cutané

- ATCD de coups de soleil, notamment pendant l'enfance ; ATCD personnels ou familiaux de cancer cutané
- Le type de sa peau ou phototype, critère important (6 phototypes décrits par l'OMS) avec une vigilance particulière si la peau est claire, les cheveux blonds ou roux ou le bronzage difficile
- De nombreux grains de beauté (en particulier > 50), asymétriques, de diamètre > 5 mm.
- Un mode de vie donnant lieu à des expositions solaires intenses (profession en extérieur ou activité en plein air)
    - Montrer régulièrement sa peau à un Dermatologue

Se protéger des rayons UV

Le bronzage ; la vitamine D

- Le bronzage est une réaction de protection de la peau contre les dommages causés par les rayons UV du soleil ou les sources d'UV artificielles et intenses.
  - Il n'atteste pas d'une bonne santé de notre peau.
  - Les UV artificiels (cabines et lampes de bronzage) sont déconseillés ; et interdits avant 18 ans.
- Une exposition courte des mains, avant-bras et visage d'avril à septembre permet de synthétiser la vitamine D
  - 5 à 10 mn pour les peaux claires et 15 à 30 mn pour les peaux foncées et noires.



La protection des Enfants

Les expositions de l’enfance peuvent faire les cancers de l’âge adulte

- Les Enfants < 3 ans ne doivent pas être exposés au soleil
    - Jusqu’à la puberté, protégeons-les et apprenons-les à se protéger
- Ne pas fumer en leur présence : tabagisme passif plus dangereux
- Hygiène de vie saine pendant et après la grossesse (ni tabac, ni alcool) ; c’est vrai aussi pour le papa.



La protection des Enfants

Des Adultes de demain…

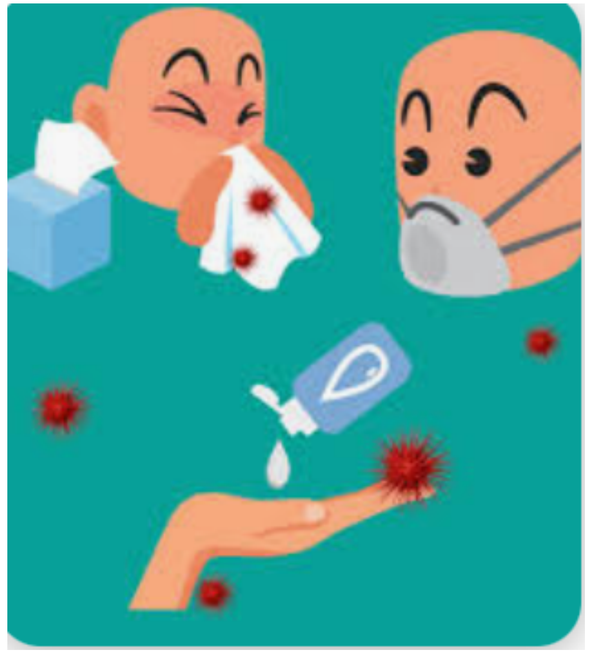
- Alimentation équilibrée correspondant à l’âge
  - Éviter le surpoids
- Au moins une heure d’activité physique par jour
- Limiter le temps passé devant les écrans ++
- La vaccination +++



Agents infectieux et Prévention

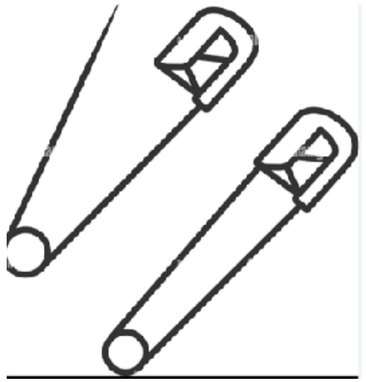
On peut prévenir la survenue d'un cancer

- En évitant la contamination
  - Vaccination contre les HPV et le VHB
- En détectant et en traitant précocement une infection
  - VHC
  - Hélicobacter pylori



HPV

Couverture vaccinale



- Données 2022. HPV est responsable de :
  - 100000 verrues génitales bénignes et > 30000 lésions pré-cancéreuses
  - 8000 cancers des régions génitale, anale, oropharyngée
- Une couverture vaccinale optimale éviterait chaque année : 1000 cancers de l'utérus, 15 du vagin, 20 de la vulve et 415 de l'anus ; 660 décès.
- La vaccination anti-HPV : excellent profil de sécurité (OMS), aucun lien démontré entre vaccination et maladies auto-immunes. Les E.I graves allégués de cette vaccination ne sont pas validés scientifiquement
  - Prévient 80 à 90% ders infections HPV à l'origine des cancers.

Papillomavirus

Vaccination généralisée

- Lancée dans les collèges pour les enfants de 5e à partir de la rentrée de 09/2023. Gratuite, non obligatoire, accord parental nécessaire

- En 2023, avant généralisation de cette vaccination, seuls 8% des garçons et 50% des filles de moins de 15 ans étaient déjà vaccinés.

- Dans la lutte contre le CCU, c'est l'association vaccination-dépistage qui s'avère la plus efficace : les vaccins ne protégeant que contre 70% des virus pathogènes, le dépistage permet de détecter précocement d'éventuelles lésions pré-cancéreuses et de les traiter.

    - Aussi, toutes les Femmes de 25 à 65 ans, **mêmes vaccinées**, doivent faire un test de dépistage (cf. ci-dessous).

HPV - 3/03/2025

Journée mondiale de sensibilisation au retard de vaccination

- Cette vaccination qui repose sur un schéma de 2 doses entre 11 et 14 ans ou 3 doses entre 15 et 19 ans est particulièrement efficace avec diminution des infections chroniques à HPV, des cancers du col utérin et autres cancers HPV-induits (ORL, pénis, anus…)

- La couverture vaccinale n'était que de 44,7% chez les jeunes Filles et de 15,8% chez les Garçons, âgés de 16 ans au 31/12/2023.

- Parmi les études pour favoriser le rattrapage vaccinal :

  - Proposer la vaccination contre le HPV auprès des élèves de 3ème car ils sont plus proches de la puberté que les 5ème et à 14 ans, 2 injections suffisent encore, contrairement à 3 après 15 ans.

Col utérin

Néoplasies intra-épithéliales de grade 3

- Non traitées, 1/3 évoluent vers un cancer invasif dans les 10 ans et 1/2 dans les 30 ans.
- Les seules cellules infectées par HPV expriment des protéines oncogéniques E6-E7
- La prise en charge actuelle est chirurgicale : excision à l'anse diathermique
    - En cours, évaluation de l'efficacité d'un vaccin ciblant les cellules exprimant les protéines E6-E7.



5.1.2 Prévention secondaire

Définition : « diagnostic anticipé »

- Consiste à arrêter ou ralentir la progression d'une maladie (le cancer) et ses E.I par le biais d'un diagnostic précoce et d'un traitement adéquat
- Elle englobe :
  - Diagnostic précoce
  - Dépistage individuel
  - Dépistage organisé



L'exérèse de polypes adénomateux constitue la prévention secondaire du cancer du côlon.

5.1.3 Prévention tertiaire

- Ou réduire le risque de rechute du cancer traité
- Prévenir les séquelles thérapeutiques :
    - La guérison pour un « coût » minimal et un confort maximal
- Recouvrer son autonomie et réussir sa réinsertion familiale et socio-professionnelle



Vivre avec un cancer. Étude VICAN 5

- En 2018, en France, le nombre de Personnes > 15 ans, vivantes et ayant eu un cancer au cours de leur vie est de l'ordre de 3,8 millions. De fait, les perspectives de guérison et de survie évoluent favorablement ; mais qu'en est-il de la qualité de vie ?

- Étude VICAN 5. Enquête nationale menée entre 2012 et 2014 et portant sur 4179 Personnes dont le cancer avait été diagnostiqué 5 ans auparavant. Parmi ces personnes :
  - 63,5% souffrent de séquelles dues au cancer ou aux traitements (modifications de l'image corporelle, douleurs, difficultés sexuelles)
  - 50% sont limitées dans leur activité physique ou souffrent d'une fatigue cliniquement significative
  - Parmi les Personnes en emploi au moment du diagnostic, 20% ne travaillent plus 5 ans après.
  - 32,5% rapportent une dégradation persistante de leur qualité de vie mentale

Parcours de soins global après le traitement d’un cancer





- Fixé par le Gouvernement comme objectif dans le cadre de la stratégie décennale de lutte contre le cancer
- Dispositif piloté par les ARS avec création d’un forfait de prise en charge en Soins de support : Nutrition, Activité Physique Adaptée, Soutien Psychologique
- Proposé aux Patients à l’issue des traitements spécifiques :
  - Déployé sur le terrain par des Professionnels en Soins de support
  - Dans le cadre d’une convention ARS/Structures de santé
  - D’un montant d’environ 180 €

Parcours de soins global après traitement du cancer en pointant :

- Les soins de support :
  - Nutrition
  - Activité physique adaptée APA
  - Soutien psychologique
- La réadaptation :
  - Physique
  - Psychologique
  - Socio-professionnelle



Onco-sexualité

Document élaboré par l'AFSOS

Publié par l'INCa en mai 2021

Nouvelle offre en soins de support

Au même titre qu'informer le Patient des conséquences du cancer et des traitements, l'analyse de la santé sexuelle et de la vie intime relève d'une obligation éthique, médicale et médicolégale.



Ce n'est ni un luxe, ni un tabou





L’Onco-sexualité

Requiert une réponse soignante pertinente, proposée et non imposée, aux côtés des traitements spécifiques du cancer

- Désigne, chez le Patient, les troubles des fonctions et comportements sexuels générés par l’annonce du cancer, la maladie, son traitement.
- Vivre de plus en plus longtemps avec un cancer (traité, suivi, guéri…) impose de mieux prendre en compte la santé sexuelle et la vie intime (individuelle et de couple) dans le parcours de vie. Mais cette prise en compte par le monde de la santé se heurte encore à un registre tenace d’interdits et de tabous.
    - La sexualité n’est pas réservée qu’aux sujets jeunes et en bonne santé
    - La présence d’un(e) Partenaire complice et en bonne santé est un déterminant majeur.

Onco-sexualité : les Professionnels de santé doivent connaitre

les symptômes les plus fréquemment rencontrés en cas de cancer et de son traitement

- Insuffisance érectile chez l'homme, douleurs génito-pelviennes chez la femme et baisse du désir et du plaisir chez l'homme et la femme
    - à l'origine d'insatisfaction, de détresse, de conduites d'évitement chez le Malade et/ou le Partenaire.
- Ces symptômes sont, par ailleurs, reconnus comme des marqueurs pertinents de santé somatique et mentale, et d'hygiène de vie
- En cas de maladie chronique (cancer inclus), l'évaluation de la santé sexuelle n'est donc en rien accessoire, compte-tenu de son lien étroit avec la santé somatique et mentale comme avec les comportements de santé (capacité à partager les décisions et à adhérer aux traitements).

Onco-sexualité : l’épidémiologie suffit à donner sa juste place

Les impacts négatifs concernent tous les cancers, tous les Patients, tous les âges, tous les traitements majeurs

- 50% des cancers sont « sexuels » puisqu’ils affectent directement la sphère génito-pelvienne, le sein ou la vie relationnelle (ORL, stomies..)
  - Les cancers non sexuels modifient très souvent, de façon indirecte, la vie intime et sexuelle à travers leurs effets indésirables ou séquelles
    - En France, 1 Adulte sur 8 après 30 ans est concerné par une problématique de vie sexuelle et intime

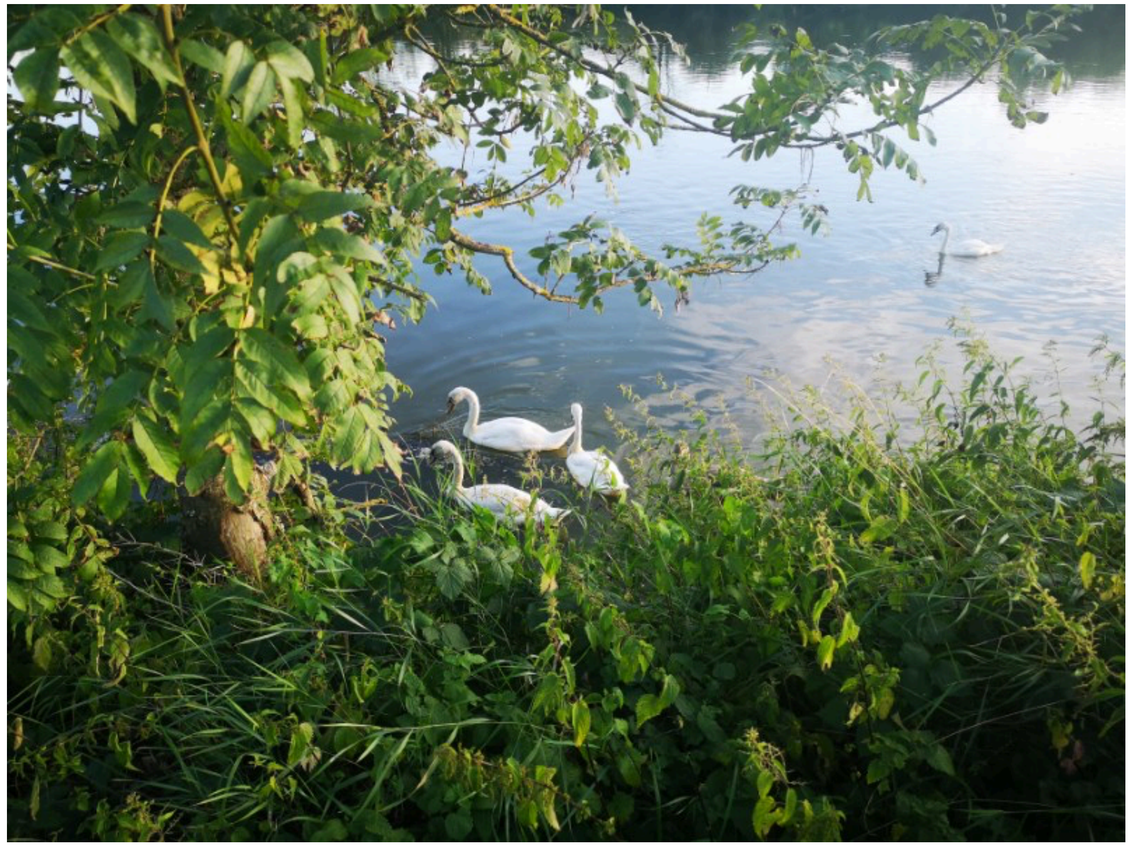
- Des solutions thérapeutiques efficaces, simples et accessibles à une majorité de Soignants sont disponibles pour la plupart des problématiques sexuelles et intimes

Cancers et sexualité

En parler avec son Médecin traitant, l'Oncologue, le Psychiatre ou le psychologue, les Soignants ; sur les réseaux territoriaux ; dans les associations de Patients

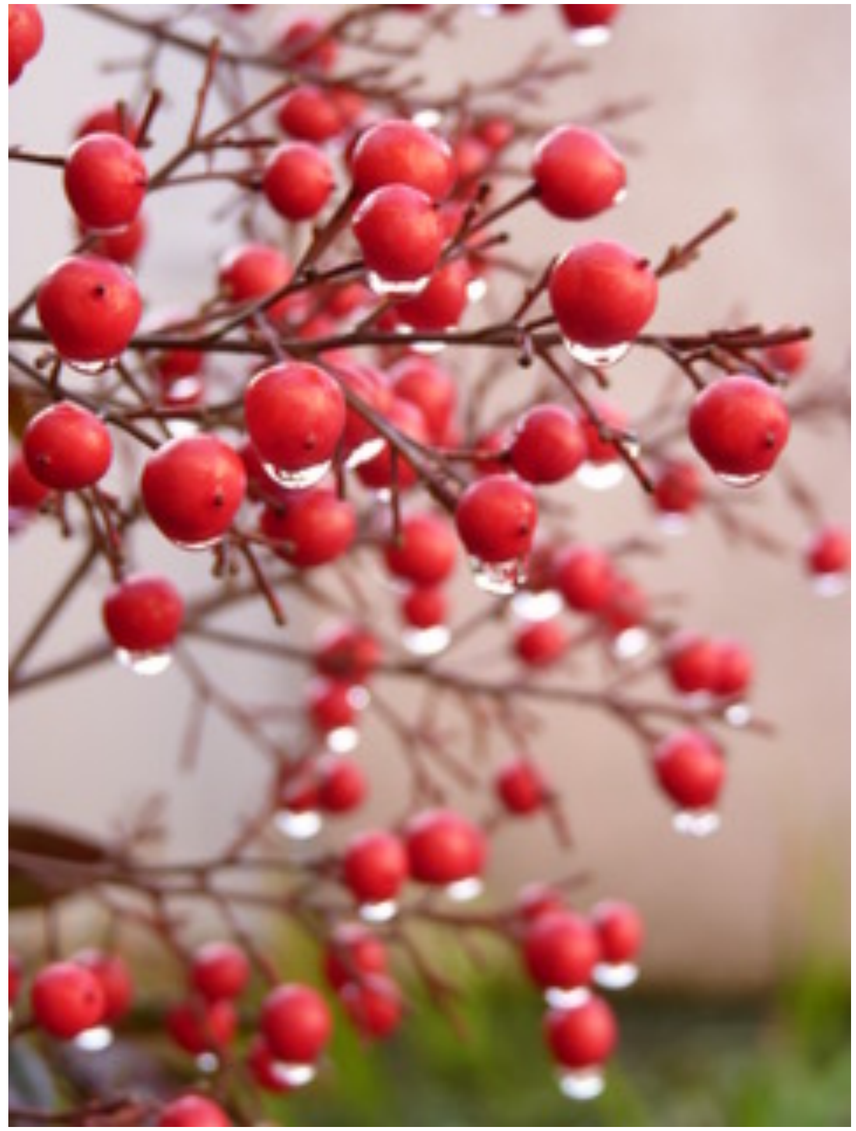
Référentiel dédié « cancer et sexualité » de l'AFSOS (afsos.org)

Supports passifs : brochure Ligue ou autres



Onco-fertilité féminine et masculine

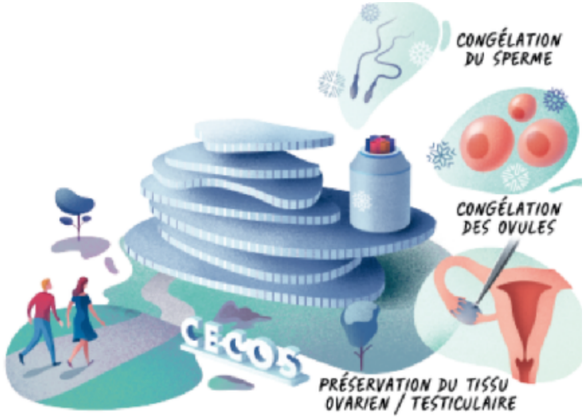
Certains traitements anticancéreux peuvent induire une baisse de la fertilité, voire une stérilité.



Préservation de la fertilité

avant d’initier les traitements potentiellement incriminés

- Le recueil et la conservation par congélation de cellules reproductrices (gamètes ou tissus germinaux, cad tissu testiculaire ou ovarien) dans des établissements spécialisés appelés Cecos
- Si un Enfant est traité pour cancer, la conservation du tissu germinal est envisageable quel que soit l’âge ; la conservation d’ovocytes et de sperme quand la puberté est installée.



Centre d’étude et de conservation des oeufs et du sperme

Infertilité féminine

Et cancer du sein

- Cancer féminin le plus fréquent
  - 10 à 15% sont diagnostiqués avant la ménopause
- Avec le recul de l'âge à la 1ère grossesse, de nombreuses Patientes n'auront pas achevé leur projet parental à l'annonce du diagnostic
  - Consultation d'Onco-fertilité avant d'initier le traitement potentiellement gonado-toxique.



Préventions

Appliquées au cancer du sein

- P. primaire : non au tabac, à l'alcool ; attention au surpoids ; oui à l'activité physique. Identification de mutations d'un cancer potentiellement d'origine génétique.
- P. secondaire englobe le diagnostic précoce, le dépistage individuel, l'auto-examen des seins
    - Le dépistage organisé
    - La consultation en Oncogénétique dans les formes héréditaires
- P. Tertiaire :
    - Si les 2 gestes chirurgicaux suivants sont possibles, privilégier le ganglion sentinelle au curage
        - Moins mutilant

Cancer du sein

Causes certaines et évitables. Chiffres 2018.

- Alcool : consommation moyenne de 12g/j. présente dans 15% des cas
  - 8700 NC et un risque majoré de 10% pour 10g supplémentaires d'alcool pur/j.
- Surpoids et obésité : 4900 NC ; alimentation déséquilibrée : 2500 NC
- Tabac : 2600 NC
- Manque d'activité physique : 2500 NC dont 1700 chez les Femmes ménopausées.
  - La prise de certains traitements hormonaux substitutifs de la ménopause semble être un facteur de risque



Les % ne s'additionnent pas car plusieurs causes peuvent contribuer au même cancer.

Cancer du sein. P. tertiaire

Activité physique adaptée (APA)

18 articles sélectionnés (essais randomisés, cohortes prospectives et méta-analyses)

APA diminue la mortalité globale et semble impacter la mortalité spécifique

Prévention tertiaire

Activité physique adaptée (APA) toujours et encore

- Cancer colorectal de stade III : étude du CALGB 89803. 992 Patients. Suivi médian de 7 ans.
  - Bras à l'étude : adhésion optimale aux recommandations d'hygiène de vie
    - APA régulière ; alimentation riche en fruits, légumes et fibres ; consommation quotidienne de vin ≤ 2 verres chez l'Homme et ≤ 1 verre chez la Femme
  - Gain significatif en SG/SSM et réduction absolue de 9% de la mortalité à 5 ans.

Faire mon test prévention cancer

À retrouver sur le site de l’INCa ou Ameli

- Sexe biologique, âge, poids, taille, Enfants
- Tabac, alcool
- Portions fruits et légumes
- Charcuterie par semaine
- Viandes par semaine
- Céréales complètes par semaine
- AP ≥ 30 mn par semaine
- Heures assises par jour
- Soleil exposition
- ATCD



5.2 Le Dépistage

Ou permettre le diagnostic à un stade précoce d'un cancer asymptomatique
qui, en l'absence de traitement, entraînerait symptômes, voire décès

- Dépistage individuel :
  - Demandé par le Patient, le Médecin
  - Souvent orienté par des facteurs de risque familiaux et on parle dépistage « ciblé » : conseil génétique spécialisé ; coloscopie en plus du test immunologique si ATCD familiaux ; IRM mammaire en plus du couple mammographie - échographie chez les Femmes avec mutation BRCA
- Dépistage organisé « de masse » :
  - Acte de santé publique
  - Cible : une population pré-définie (exemple les Personnes de 50 à 74 ans) sur laquelle on pratique un test :
    - Anormal : examens complémentaires
    - Normal : stop et recommandation d'adhésion à un suivi précis.

Les 10 critères OMS du DO

- 1) la maladie recherchée doit constituer une menace grave pour la santé publique (fréquence de la pathologie, gravité des cas…)
- 2) il doit exister un traitement d’efficacité démontrée
- 3) il faut disposer de moyens appropriés de diagnostic et de traitement
- 4) la maladie doit être décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique
- 5) il existe un examen de dépistage efficace (fiable, reproductible) en conditions de dépistage (cad avec une plus faible prévalence de la maladie)

Les 10 critères OMS du DO

- 6) il faut que l'examen utilisé soit acceptable pour la population (non douloureux)
- 7) il faut bien connaître l'histoire naturelle de la maladie (évolution relativement lente)
- 8) il faut définir la population retenue, sur des critères pré-établis
- 9) il faut que le coût de la recherche des cas ne soit pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux
- 10) il faut assurer la continuité d'action dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

Intérêt d’un programme de DO

- Le nombre de décès évités
- Le nombre d’années de vie gagnées
- L’adhésion de la population concernée aux invitations de dépistage est un enjeu **crucial** qui doit devenir une véritable habitude de santé.
- La CPAM se mobilise aux côtés de tous les Partenaires du DO, en lien avec les Médecins Référents pour renforcer la participation.
- 3 cancers concernés : CCU, CCR et cancer du sein.



Dépistage organisé (DO) du cancer du col utérin (CCU)

Épidémiologie du CCU

- Le CCU est dû à une infection liée aux HPV, infection sexuellement transmissible
- L'infection est majoritairement transitoire ; mais dans 10% des cas elle persiste et peut entraîner, 10-20 ans plus tard, des lésions précancéreuses qui peuvent évoluer vers un cancer.
- Chaque année, on dénombre 3000 NC de CCU invasifs, responsables de 1000 décès
- Le CCU est un cancer évitable grâce à 2 interventions :
  - Le dépistage des lésions précancéreuses
  - La vaccination contre les HPV.

DO du CCU

Les modalités de DO varient selon l'âge de la Femme

- Pour les Femmes de 25 et 29 ans :
  - Deux examens cytologiques normaux à 1 an d'intervalle puis 3 ans plus tard
- Pour les Femmes de 30 à 65 ans :
  - Test HPV-HR (haut-risque) réalisé, ici encore, à partir d'un prélèvement cervico-utérin (frottis)
  - Réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat est normal
  - Refait tous les 5 ans, jusqu'à l'âge de 65 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.
    - Couverture nationale du DO : 59% pour la période 2018-2020, insuffisante.

DO du cancer du sein

- Population cible : Femmes de 50 à 74 ans, n'ayant pas de facteurs de risque particuliers en dehors de leur âge
- Test de dépistage : mammographie et échographie mammaire (si seins denses) avec double lecture
- Rythme : /2ans
  - 16202 cancers dépistés en 2019 (sur 61200 NC)
  - Réduction de 15 à 21% de la mortalité par cancer du sein.
  - Vrais faux-négatifs et cancers de l'intervalle : 1 à 1,5 pour 1000 Femmes.
    - 1 Femme concernée sur 2 ne participe toujours pas au DO.
    - Seulement 44% des Femmes ont participé au D0 en 2024.
- Dès 25 ans comme après 74 ans, il est recommandé de procéder annuellement à un examen clinique des seins par le médecin généraliste ou le gynécologue.

DO du cancer du sein

INCa-Assurance Maladie. Sur 1000 Femmes dépistées

- Aucune anomalie détectée pour 910 Femmes.
  - Invitation à renouveler l’examen dans 2 ans
- Anomalie détectée pour 90 Femmes :
  - Pas de confirmation de cancer pour 83 après suivi et/ou examens complémentaires
  - Confirmation de cancer pour 7 femmes
    - Cette détection précoce permet à 99 Femmes sur 100 d’être en vie 5 ans après le diagnostic.

Même entre 2 mammographies de dépistage

Il est important de surveiller ses seins

- Un cancer peut apparaître (l'incidence des cancers de l'intervalle : 17%)
- Consulter au moins 1X/an pour un examen clinique des seins
- Durant cet intervalle, il est important de rester attentive à d'éventuels changements (qui sont autant de motifs de consultation)
  - surtout unilatéraux : :
    - Grosseur dans un sein ou une aisselle
    - Rougeur ou aspect de « peau d'orange » du sein
    - Rétraction ou écoulement anormal du mamelon



Dépistage du cancer colo-rectal

Épidémiologie

- Incidence : 3ème rang chez l'Homme ; 2ème rang chez la Femme
  - 2ème cause de décès par cancer
- Il touche chaque année plus de 47000 personnes et cause 17000 décès
- Dans plus de 80% des cas, il provient d'une tumeur bénigne (polype) qui évolue lentement et devient cancéreuse
- Diagnostiqué à un stade précoce (in situ ou stade 1) : 90%SV5ans
  - au stade métastatique : 14%SV5ans
- Le CCR survient majoritairement après 50 ans (5% avant cet âge)

Dépistage organisé du CCR

Test immunologique +/- coloscopie

- Hommes et Femmes de 50 à 74 ans, ne présentant ni symptôme, ni ATCD personnels ou familiaux de polypes ou de CCR
- Le test se déroule en 2 temps :
  - Un test immunologique de recherche de sang occulte dans les selles (le patient prélève chez lui un échantillon de selles et l'envoie au laboratoire)
  - Une coloscopie si le test est positif (4% des cas) :
    - Elle détecte un polype dans 30 à 40% des cas et un cancer dans 8% des cas
- Test immunologique négatif (96% des cas) : à renouveler tous les 2 ans

DO du CCR

Chiffres publiés par Santé publique France

- Taux de participation de 34% sur la période 2021-22 (35,3% chez les Femmes et 33,2% chez les Hommes)
- Période 2018-19 : 11235 CCR et 48370 adénomes avancés détectés grâce au DO
- La mobilisation des Professionnels de santé est déterminante pour sensibiliser leurs patients à l'intérêt majeur du dépistage.



Quid du DO

Du cancer de la prostate

- Population cible : H > 50 ans ?
- Test de dépistage : PSA ?
- Rythme : tous les 2 ans ?



- DO non recommandé actuellement.

Avenir des dépistages



- Améliorer les conditions de détection précoce du Mélanome malin par des Campagnes d'information grand public et la sensibilisation des Professionnels au dépistage précoce (kinésithérapeutes, coiffeurs, esthéticiennes)
  - 7400 NC/an ; 1400 Décès ; SV5ans > 90% si T. < 1 mm (en épaisseur)
- Garantir l'accès aux tests de prédisposition génétique dans les formes familiales de cancer.
- Évolutions dans le dépistage du cancer du poumon

Dépistage du cancer pulmonaire

- Essai américain (National Lung Screening trial), publié en 2011, démontrait qu'un dépistage régulier du cancer bronchique par TDM thoracique à faible dose entraînait une réduction de 20% de sa mortalité.

- Essai européen (NELSON), récemment publié, sur plus de 16000 sujets à risque, fumeurs ou à haut risque de cancer du poumon, donne des résultats similaires :
  - Mortalité par cancer du poumon réduite de 24% chez les Hommes
  - Mortalité réduite de 33% chez les Femmes

- Étude française (DEP-KP80).

Étude CASCADE

Promue par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

- Étude de cohorte prospective chez des Femmes volontaires pour le dépistage du cancer pulmonaire par scanner faible dose
  - Il est prévu d'inviter 24000 Femmes fumeuses (ou ex-) sans ATCD de cancer pulmonaire ou de cancer extra-pulmonaire en évolution ; asymptomatiques sur le plan thoracique (toux, dyspnée, crachats)
  - Âge : 50 à 74 ans, ayant fumé au moins 20 PA (1 paquet/j. pendant 20 ans), ayant arrêté depuis moins de 15 ans et acceptant un suivi tous les 2 ans
- Autres problématiques recherchées : emphysème, pathologie coronarienne, ostéoporose
  - En s'aidant de l'intelligence artificielle.

Dépistage du cancer pulmonaire

Réalités et Perspectives

- En France, chez l'homme âgé de 45 à 64 ans, le cancer du poumon est la 1ère cause de mortalité, toutes causes confondues.
  - En forte progression chez la femme.
- Dans une population à risque : sujets de 50 à 74 ans, actifs ou sevrés depuis moins de 10 ans ayant fumé plus de 10 cigarettes/j pendant 30 ans ou 15 cigarettes/j pendant 25 ans
  - le scanner thoracique faible dose est le seul qui ait fait la preuve de son efficacité
- En France, sur les 31000 morts du cancer du poumon chaque année, un tel dépistage pourrait sauver 7500 vies pour moins de 10 centimes supplémentaires par paquet de cigarettes
- 20/02/2023 : la HAS opte pour le démarrage en 2024 d'un dépistage par scanner thoracique faible dose.
  - Double lecture ? Rôle de l'IA ?

Dépistage du cancer pulmonaire

Concrètement : où en sommes-nous ?

- 2024 : l'INCa annonce la mise en place du programme pilote de dépistage du cancer pulmonaire, nommé « Impulsion »
- Avec 53000 NC diagnostiqués chaque année et 30400 décès, une survie nette à 5 ans de 20%, c'est le cancer le plus meurtrier au niveau national
  - Dans 73% des cas, ce cancer est détecté à un stade avancé
- Ce programme pilote est un préalable à la généralisation, espérée, d'un programme de dépistage organisé (DO) du cancer pulmonaire

Programme pilote « Impulsion »

Et demain, dépistage organisé

- Impulsion s’adresse aux fumeurs ou ex-fumeurs de 50 à 74 ans, sevrés depuis moins de 15 ans, avec une consommation tabagique cumulée ≥ 20 PA
- Impulsion combinera un scanner thoracique faible dose et une proposition de sevrage tabagique
  - 2 scanners à 1 an d’intervalle puis scanner tous les 2 ans
- Les Études montrent qu’un tel dépistage pourrait réduire de 20 à 25% la mortalité par cancer
- **L’adhésion conditionne le futur d’un dépistage organisé.**

6. Cancer : maladie génétique

- Génome

- Physiopathologie des cancers ou cancérogénèse

- diagnostic de certitude

- classification anatomo-pathologique des tumeurs



Le cancer est une maladie génétique

Pour avancer, échapper aux tourbillons (de la vie) :
des supports (des gènes) en bonne place, en bon état ++



6.1 Génome

Séquençage

- Tout le matériel génétique d'un individu constitue son génome. Ce génome est spécifique à chaque individu, sauf à avoir un frère ou une soeur jumeau véritable.
- Le génome est donc l'ensemble de l'ADN qui constitue nos chromosomes
- Un gène, fragment de ce génome, correspond à une information particulière qui aboutit à la production, dans la cellule, d'un composant nécessaire à son fonctionnement : une protéine.
- On dénombre environ 20000 gènes codant des protéines. Chaque protéine a une fonction spécifique.
- L'examen génétique qui consiste à lire « décortiquer » l'ADN (d'une cellule normale, d'une tumeur…) s'appelle le séquençage
  - l'ADN est en effet organisé en séquences ou ordre d'enchaînement des nucléotides
    - Nucléotide : unité de construction des acides nucléiques (ARN, ADN)

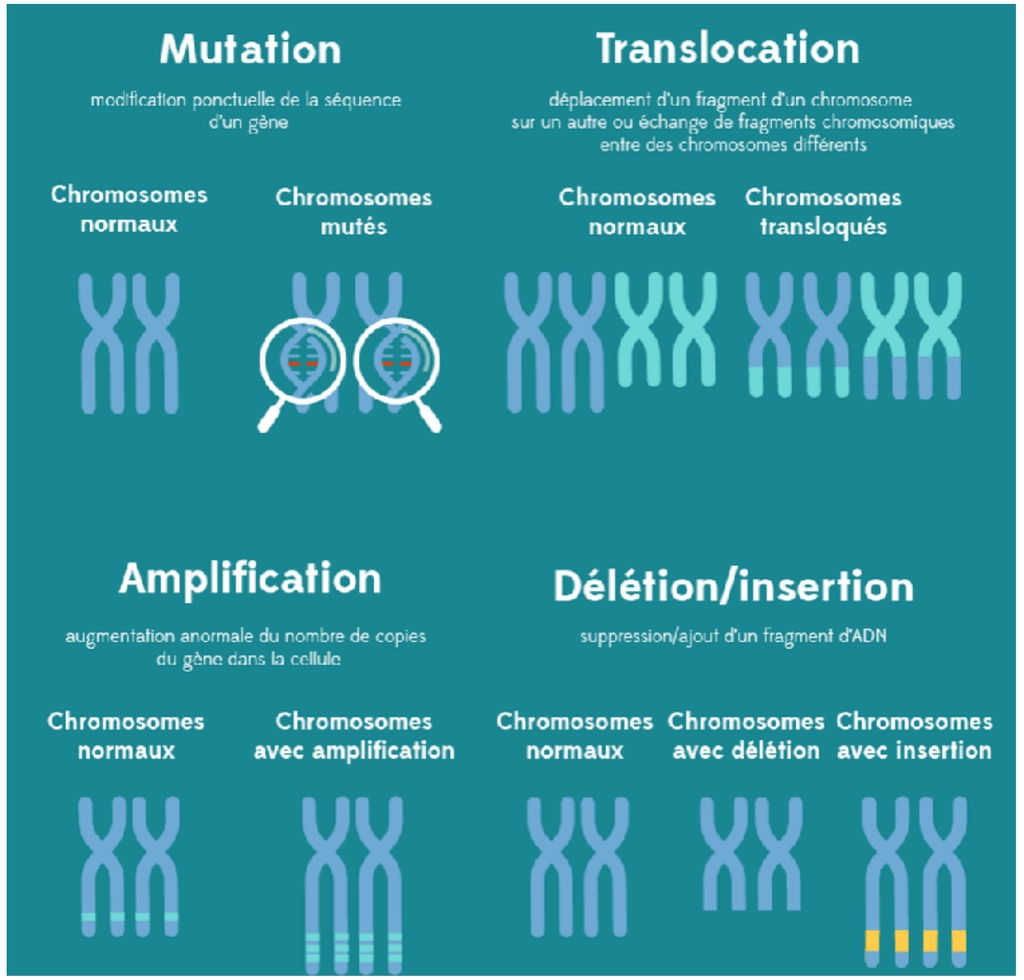
Séquençage

A permis l’identification d’un nombre croissant de gènes liés à des pathologies génétiques

- 1988 : initiation du projet Génome humain
- 2022, un consortium de plus de 100 Chercheurs publie le 1er génome complet d’un même individu :
  - 19969 gènes codants
    - dont 3604 n’étaient pas encore connus
- 2025, le plan France Médecine Génomique pour améliorer l’accès au diagnostic génétique

Le cancer au niveau d'une cellule :

Il résulte de l'**accumulation,** dans le génome, d'altérations moléculaires



La cellule cancéreuse

Les altérations moléculaires



- Majoritairement, ces anomalies moléculaires sont **acquises** (90% des cas) :
    - elles apparaissent dans une cellule jusque-là saine, en venant toucher des gènes impliqués dans le processus de contrôle de la croissance et de la mort cellulaires
        - à savoir les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs ou les gènes de réparation de l'ADN.
    - elles s'accumulent au cours du processus de cancérisation
    - elles ne sont pas retrouvées dans les autres cellules - saines - de l'organisme.
- Néanmoins, dans environ 10% des cas, une de ces anomalies est présente dès la naissance dans toutes les cellules de l'organisme. Elles fait partie du patrimoine génétique et peut donc être transmise.
    - On parle d'anomalies **constitutionnelles** ; de prédisposition héréditaire.

Altérations moléculaires

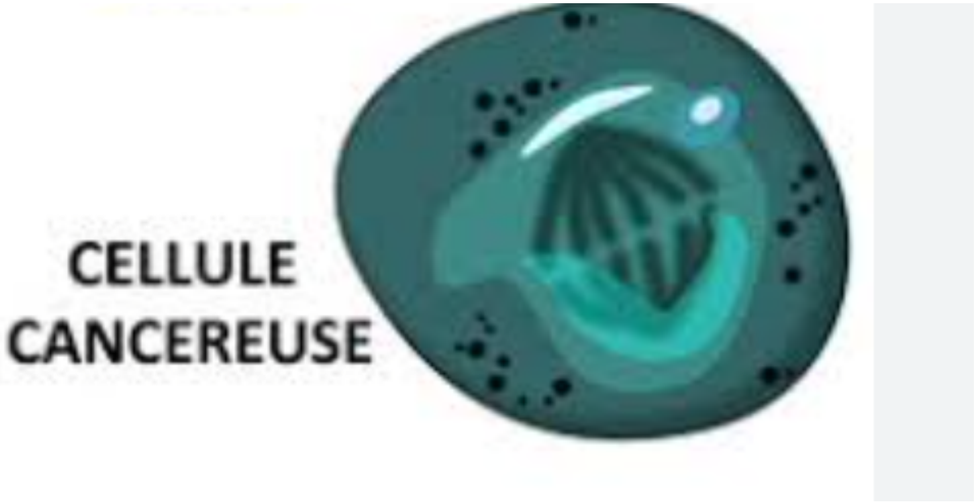
Représentation

- Séquençage des cellules cancéreuses
- 3 mutations que nous désignerons par

α

β

γ



Altérations moléculaires

Séquençage des cellules normales

- De cette Personne et des Apparentés ; après une simple prise de sang
- Aucune mutation retrouvée : anomalies moléculaires acquises
- Mutation alpha retrouvée dans toutes les cellules : anomalie moléculaire constitutionnelle.





Altérations génétiques constitutionnelles

Situations où le quota d’anomalies nécessaires à la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est atteint plus rapidement que dans la population normale.



α Est déjà à l’intérieur

β γ Deux retardataires

Conseil génétique spécialisé

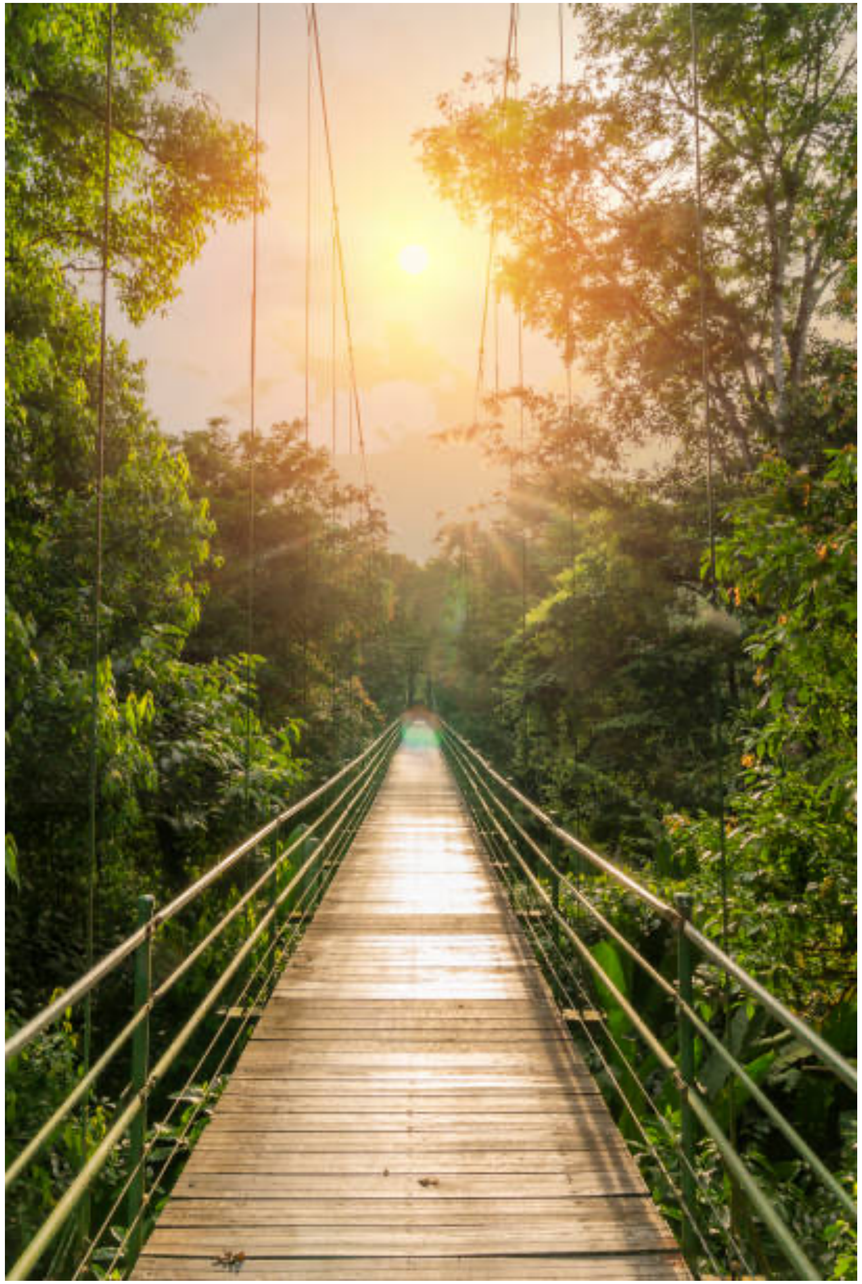
Des signes cliniques sont évocateurs de ces formes héréditaires, familiales de cancers et doivent inciter à recourir à un conseil génétique spécialisé :

- Excès de cas de cancers dans une même branche parentale
- Précocité de survenue du cancer
- Formes bilatérales et multimodales pour les organes doubles



Le cancer est une maladie de nos gènes

Acquise (90% des cas) plus rarement constitutionnelle
Gènes soumis aux aléas de la vie
Leur analyse de plus en plus fine corrobore l’innovation thérapeutique



6.2 Physiopathologie des cancers

La cancérogénèse est la conjonction :

- De facteurs environnementaux, comportementaux (exposition à des agents cancérigènes)
    - On met le doigt sur l'épigénétique.
- De conditions biologiques intrinsèques, largement influencées par le patrimoine génétique constitutionnel
- Du vieillissement



La cellule cancéreuse

La cancérisation d'une cellule résulte d'altérations de son génome :

- Altérations de séquences (structure) d'ADN ou altérations génétiques
- Modifications d'activité des gènes (sans altération de structure) ou modifications épigénétiques
- Contrairement aux altérations génétiques, les modifications épigénétiques sont longtemps réversibles ++ « le temps de… »





6.2.1 La cellule



- Plus petit dénominateur commun des êtres vivants
- C’est dans son noyau que se trouve le matériel génétique (ADN) hérité de chaque Parent au moment de la fécondation
- Les informations indispensables au fonctionnement de toute cellule, donc de l’organisme, sont à retrouver sur l’ADN de notre génome, notre « véritable carte d’identité ».

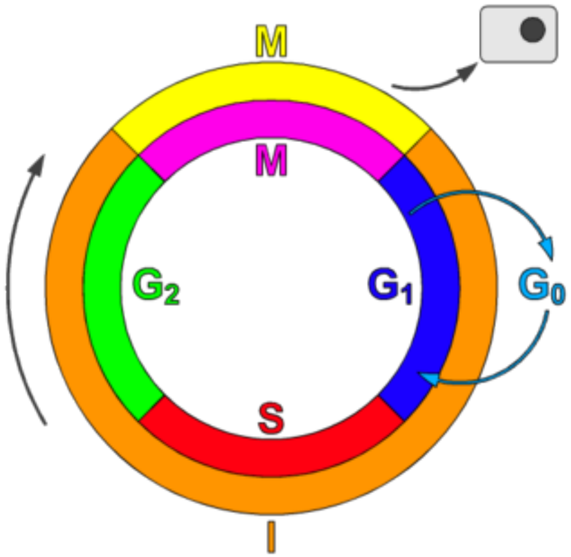
La cellule

- L’organisme humain compte(rait) 10^{14} cellules et fonctionne grâce à un **équilibre constant** entre la production de nouvelles cellules et la destruction des cellules vieillissantes.
- S’apparente à une véritable usine miniature qui dispose de ses propres systèmes de fabrication, de stockage, de transport et de communication.
- Ces systèmes permettent à la cellule de se développer, de se différencier, de se diviser et de mourir, le tout de façon programmée et contrôlée. Les cellules remplissent la fonction qui leur est assignée par leur code (épi-)génétique.



Le cycle cellulaire

- Quiescence ou G0 (cellules hors cycle, au repos)
  - 4 phases d'activation (G1,S,G2,M) sous la dépendance de kinases spécifiques, elles-mêmes sous contrôle de cyclines sensibles aux signaux intra-cellulaires
- La durée du cycle cellulaire est très variable. Pour un même tissu, toutes les cellules ne sont pas en cycle (cellules en cycle + cellules en G0)
- G0 est déterminant en thérapeutique.
  - Le passage des cellules de G0 dans le cycle cellulaire sous-tend grandement l'efficacité des traitements anti-cancéreux.



Le cycle cellulaire

Sous contrôle de 2 mécanismes : division cellulaire et apoptose

- La division cellulaire (accélérateur) - et la genèse de nouvelles cellules
- L’apoptose : mort (frein) des cellules sénescentes ou lésées
- Tout gène ayant un pouvoir transformant (transformer = altérer, modifier) dès lors qu’il est muté ou surexprimé est un oncogène



Le cancer est lié à des altérations génétiques des oncogènes

La cellule, c’est la voiture
Le noyau, c’est le moteur
Les oncogènes désignent le frein et l’accélérateur
- si l’accélérateur ou le frein fonctionne mal, l’accident n’est pas loin.
- et si cette harmonie de nos oncogènes s’appelait l’Épigénétique



La division cellulaire/processus normal

Ex. de p53 (anti-oncogène ou gardien de notre génome)

- Dans une cellule normale, l'expression de p53 est très faible mais elle augmente rapidement dans une cellule soumise à un stress
- Sous l'effet d'agressions extérieures (virus, agent chimique…), la molécule d'ADN (nos gènes) subit des altérations.
- p53 monte alors au créneau et fait un bilan des dégâts :
  - La molécule d'ADN n'est pas réparable. Les cellules altérées sont programmées pour mourir (apoptose). La voiture part à la casse.
  - La molécule d'ADN est réparable : p53 bloque le cycle cellulaire ; le temps pour les enzymes de procéder aux réparations. La voiture passe par un garage, avant de reprendre la route.

La division cellulaire/processus cancéreux

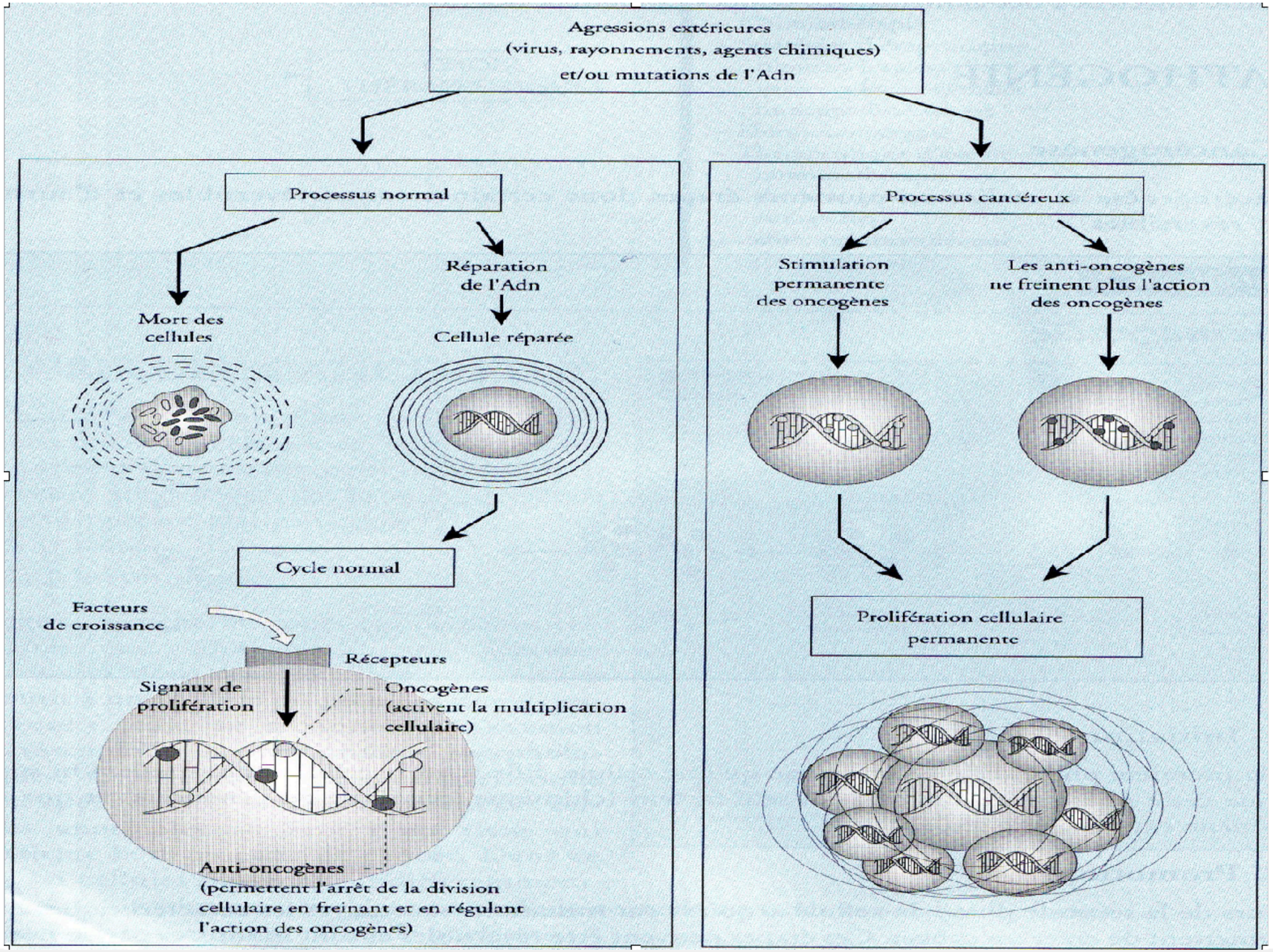
Gardons l'exemple de p53 (anti-oncogène, gardien de notre génome)

- l'agression extérieure porte sur p53
- p53 ainsi muté (altéré) devient inefficient ; d'où une prolifération permanente, anarchique de cellules modifiées
    - C'est le début de la cancérogenèse.
- P53 : oncogène muté dans 50% des cancers humains
    - 90% des carcinomes séreux ovariens de haut grade
    - 10% des cancers de la thyroïde

Anomalies moléculaires

Des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs

- Les anomalies affectant ces gènes modifient la quantité et/ou la fonction des protéines impliquées dans la croissance, la division cellulaire et la réparation de l'ADN.
- Citons parmi l**es oncogènes :**
  - Le gène **RAS** code pour la protéine ras qui régule la division cellulaire. La mutation de ras va ainsi conduire à la perte de contrôle de la division cellulaire
  - HER2 amplifié dans les cancers du sein et de l'estomac
  - KRAS : cancers du poumon, du pancréas


Agressions extérieures
(virus, rayonnements, agents chimiques)
et/ou mutations de l'Adn
Processus normal
Réparation
de l'Adn
Mort des
cellules
Cellule réparée
Cycle normal
Facteurs
de croissance
Récepteurs
Signaux de
prolifération
Oncogènes
(activent la multiplication
cellulaire)
Anti-oncogènes
(permettent l'arrêt de la division
cellulaire en freinant et en régulant
l'action des oncogènes)
Processus cancéreux
Stimulation
permanente
des oncogènes
Les anti-oncogènes
ne freinent plus l'action
des oncogènes
Prolifération cellulaire
permanente

La cancérogenèse

Une accumulation d’altérations génétiques

- Est nécessaire dans une même cellule pour entraîner sa transformation en cellule maligne
- La cellule ne subit pas passivement ces dommages :
  - Il existe des voies de réparation de l’ADN :
    - N’oublions pas que l’intégrité de notre génome est nécessaire à notre (sur-)vie.
    - Rappelons-nous que le 1/3 de nos gènes est affecté à la sauvegarde du génome.



Cancérogénèse et voies de réparation de l'ADN

Cancers du sein et/ou des ovaires mutés BRCA

- 6 voies de réparation connues, chacune spécifique d'un type particulier de lésion de l'ADN
  - À chacune, ses protéines de réparation préférentielles : PARP1, BRCA1, BRCA2…
- Les cancers du sein et/ou de l'ovaire mutés BRCA :
  - Les gènes BRCA1-2 encodent les protéines impliquées dans la réparation des cassures double-brins de l'ADN
  - Dans les cancers sus-cités, les gènes BRCA mutés sont inefficaces
  - Ces cancers se développent volontiers précocement, rapidement.

6.2.2 processus cellulaire
étapes, échelons.

- Ou le passage d’un développement harmonieux à une prolifération anarchique d’individus (cellules) au sein d’une communauté (tissu)



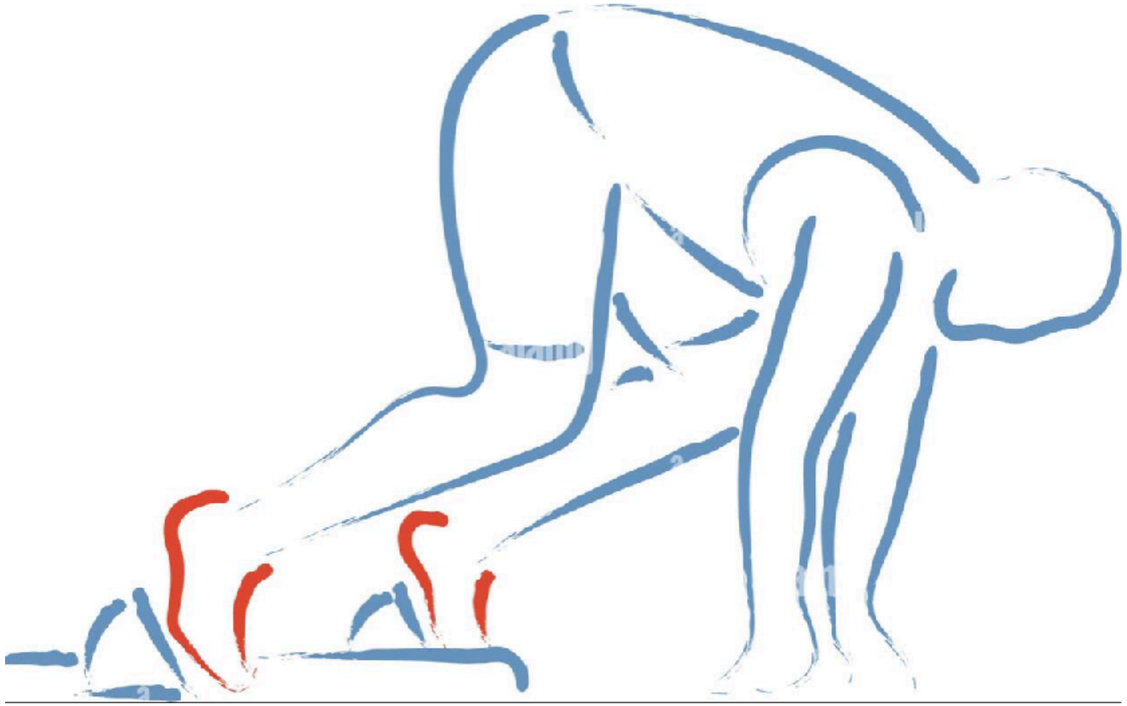
- Processus cellulaire en 3 étapes :
  - Initiation
  - Promotion
  - progression

- Avec ses modes d’expression aux échelons cellulaire, tissulaire et clinique

Cancérogenèse
Initiation

Étape ponctuelle correspondant à l’altération du génome d’une cellule normale, altération lui donnant la possibilité d’échapper aux régulations cellulaires.

L’altération intéresse un oncogène



La cellule est dans les starting block

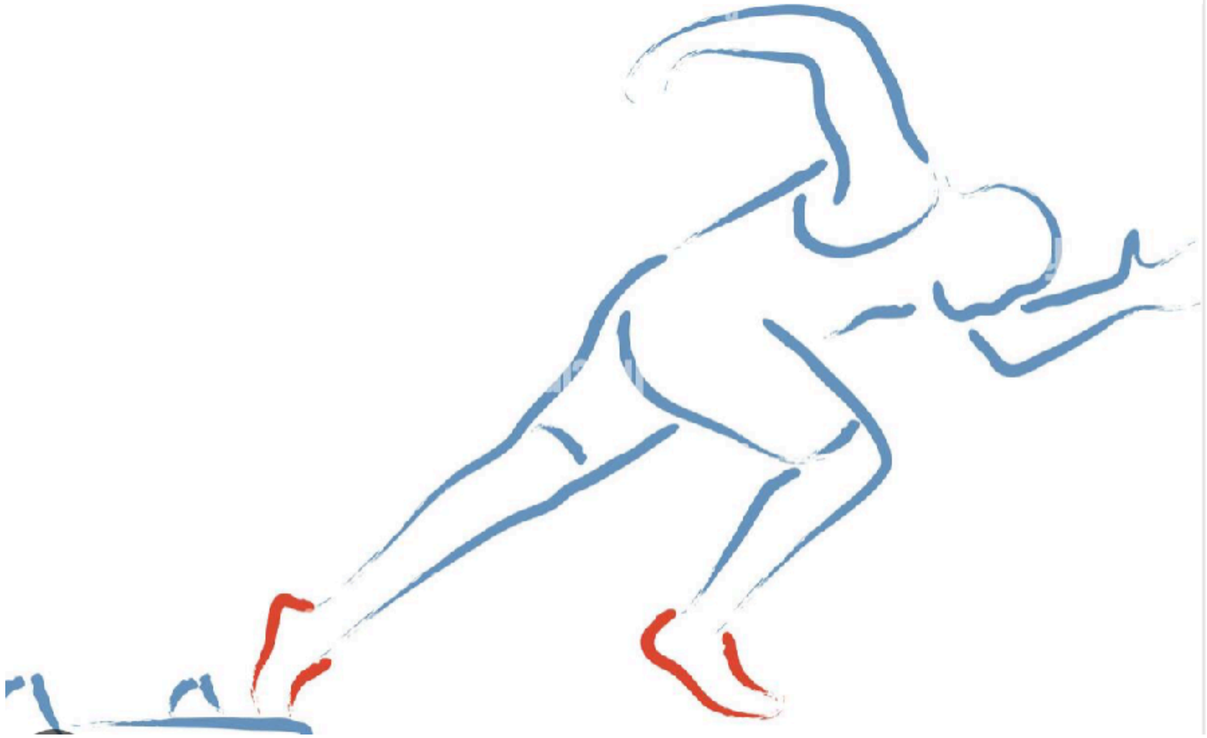
Cancérogénèse/initiation

L’initiation n’apparaît pas comme une étape cruciale

- La cellule initiatrice n’est pas affectée passivement par l’accumulation des lésions induites par les agents pathogènes
- Elle réagit :
  - en éliminant les cellules lésées, en activant les systèmes de réparation de l’ADN
  - En demandant du renfort : un système de communication inter-cellulaire renforce l’apoptose des cellules initiées.
- Le processus de cancérogénèse (d’initiation) est ainsi contrebalancé par des mécanismes de défense efficaces dans la cellule, les tissus, l’organisme
    - C’est la preuve de l’efficacité de l’immuno-surveillance.

Cancérogenèse
Promotion

La Promotion débute quand le promoteur « facteur cancérigène » stimule la prolifération des cellules initiées ; prolifération donnant donne naissance à un clone
Le cancer a une origine monoclonale.



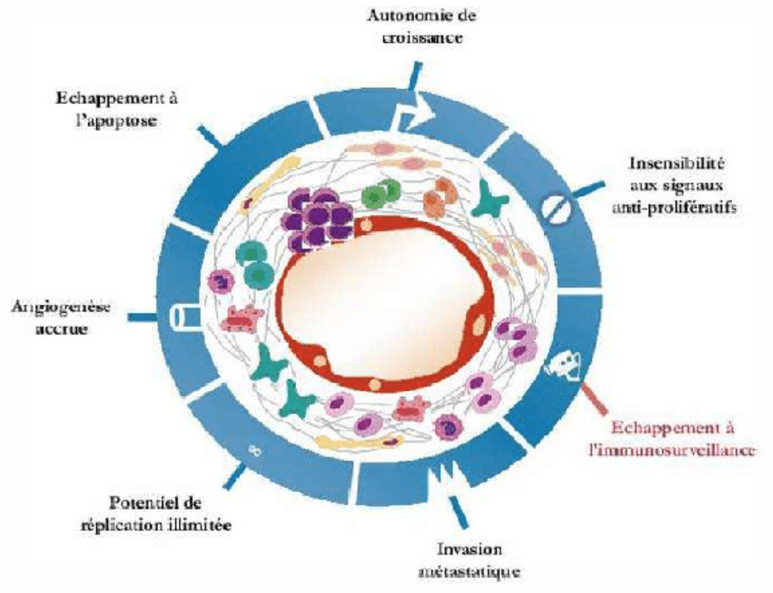
Cancérogenèse : initiation/promotion

À travers le tabagisme

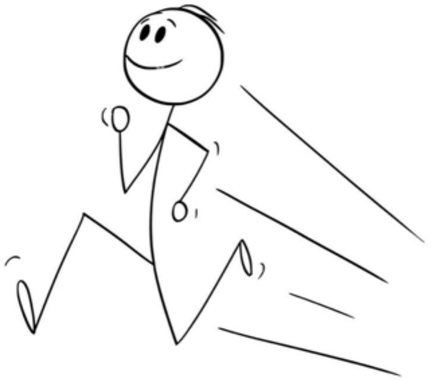
- L’initiation détermine, au niveau des cellules souches bronchiques, des lésions irréversibles, qui persistent toute la durée de la vie, alors que la promotion cesse après le retrait du promoteur, c’est-à-dire du tabac.
- Or, après l’arrêt du tabagisme, l’incidence du cancer des bronches diminue rapidement, pour se stabiliser en moyenne 5 à 10 ans après l’arrêt à un niveau égal à 5 - 10% du niveau initial (pendant le tabagisme).
- À partir de ces données, les Auteurs de cette étude ont estimé que l’effet de promotion correspondait à 80-90% de l’effet cancérigène du tabac et l’effet génotoxique (l’initiation) à 5-10%.
- La promotion est donc l’effet très largement prédominant ; celui sur lequel il faut continuer à mener le combat !

Cancérogénèse

Progression



- La progression débute lorsque la cellule, ainsi transformée, acquiert le pouvoir de se diviser sans être stimulée
- Elle exploite « sur le terrain » ses nouvelles caractéristiques comme :
  - Le pouvoir invasif avec digestion par des métallo-protéases (enzymes gloutons) des membranes tissulaires
  - La néo-angiogénèse (fabrication de nouveaux vaisseaux)
  - Et bien d'autres…
- La prolifération cellulaire est autonome et les caractéristiques cellulaires transmises de façon stable aux cellules filles.



Cancérogénèse

Progression



- Le pourcentage de lésions potentiellement cancéreuses donnant naissance à un cancer invasif est très faible

- En cause :
  - le caractère multi-factoriel et en plusieurs étapes de la cancérogénèse
  - Nos moyens de défense



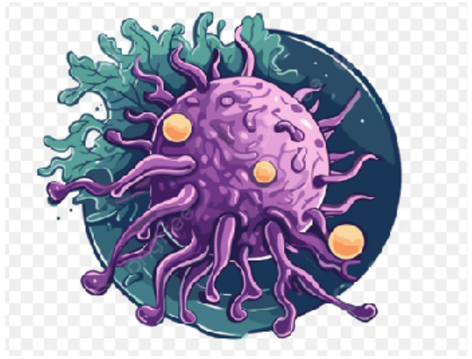
Histoire naturelle des cellules cancéreuses

- La cellule cancéreuse se distingue +/- de la cellule normale du tissu d'origine :
  - Déviations morphologiques : cellule + grande, noyau + gros à chromatine irrégulière
  - Conservation de propriétés spécifiques (du tissu d'origine)

- Cette conservation peut être exploitable au plan :
  - Diagnostique : production de kératine (épithélium malpighien) et cancers épidermoïdes
  - Thérapeutique : hormono-sensibilité (via des récepteurs hormonaux membranaires) et cancer du sein par exemple.

HN des cellules cancéreuses

Acquisition de propriétés nouvelles



Autopsie d’une cellule Folle

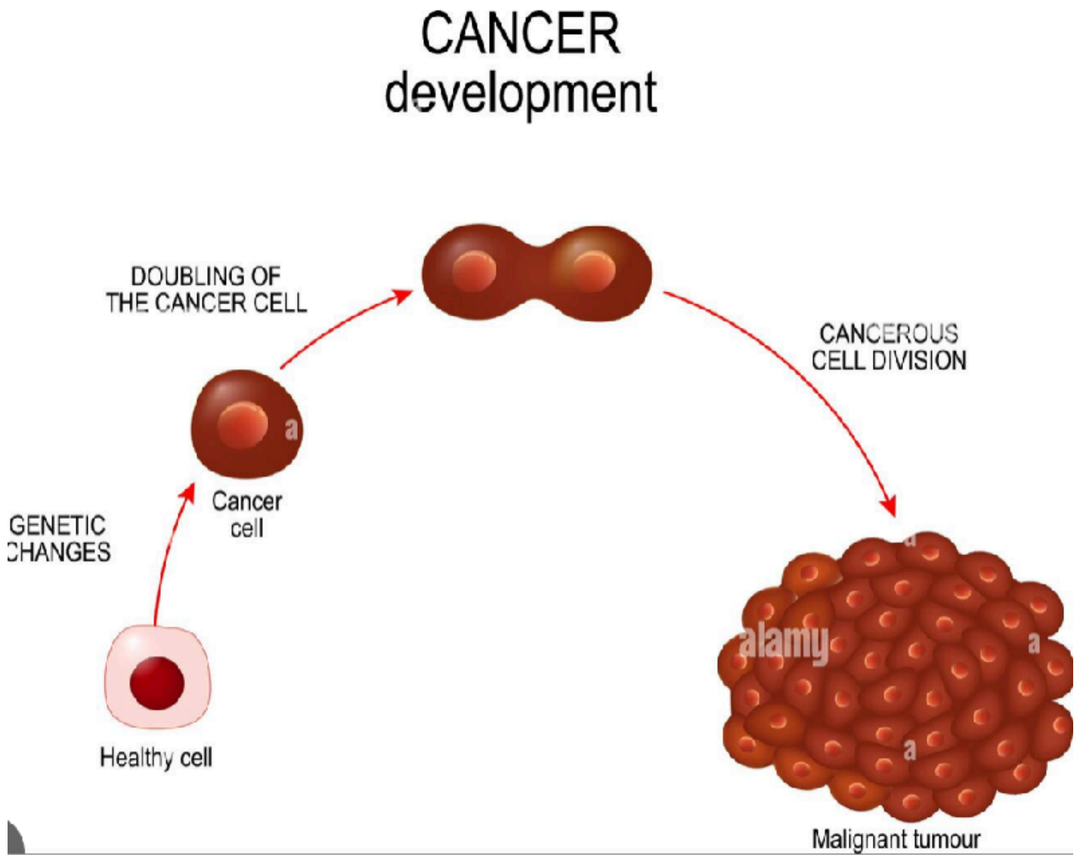
- Antigéniques : immuno-marquage en Anatomie pathologique ; ciblage thérapeutique
- Sécrétoires : sécrétion inappropriée d’enzymes, d’hormones (accompagnant certains syndromes paranéoplasiques)
    - Ex. du syndrome de Schwartz-bartter ou sécrétion inappropriée d’hormone anti-diurétique, responsable d’une hyponatrémie de dilution (troubles du comportement)

- 2 sont **fondamentales, transmises de façon stable** au cours du cycle cellulaire (invasion et dissémination).

Le cancer est ainsi…

Et tout à la fois

- Une cellule
- Un clone
- Une tumeur
    - Qui reste majoritairement détectée au stade symptomatique.



6.2.3 Vie cachée et émergence clinique du cancer



- Intervalle obligé entre le moment où le cancer prend naissance au niveau cellulaire et celui où il devient cliniquement détectable
- La durée de cette période de latence dépend d'au moins 3 facteurs : la croissance tumorale (TD), les relations hôte-tumeur (défenses immunitaires), la précocité des signes d'appel (topographie tumorale)
  - Dans un cancer dont le TD serait de 3,5 mois, le délai pour passer de 1 cellule à 10^9 cellules (détection - nodule de 1 cm^3) avoisinerait 9 ans et le délai pour passer de 1 à 10^{12} cellules (+ 10 TD ou jusqu'au décès) 11,5 à 12 ans. Dès lors, le diagnostic de cancer paraît bien tardif par rapport à son début réel.
  - Ces données s'appliquent aussi aux métastases qui peuvent être infra-cliniques (bilan d'extension normal) lors du diagnostic de la tumeur primitive, et se révéler plus ou moins rapidement sur les examens se surveillance.
    - Cette observation explique la prescription de traitements systémiques **adjuvants** dans les cancers localisés mais à potentiel métastatique élevé.

Cancer : cinétique tumorale

Cellules normales et guide de fonctionnement

- Un Être humain est constitué d'environ 10^{14} cellules de plus de 200 types différents
- Chaque jour, nous produisons (et parallèlement supprimons) $60x10^{9}$ cellules dans les tissus sains constitués de cellules à renouvellement rapide : moelle osseuse, peau, muqueuses digestives.
    - Chacune de ces cellules suit un programme précis qui guide son fonctionnement et qui est écrit par 23000 gènes
- Plus nous vieillissons, plus nos cellules doivent se régénérer et sont ainsi exposées à la survenue d'erreurs, dont leur cancérisation
    - Le vieillissement peut être accéléré par l'environnement (exposition au tabac, à l'alcool, à la pollution atmosphérique…) - par une prédisposition familiale.

Cinétique tumorale

Ordre de grandeur

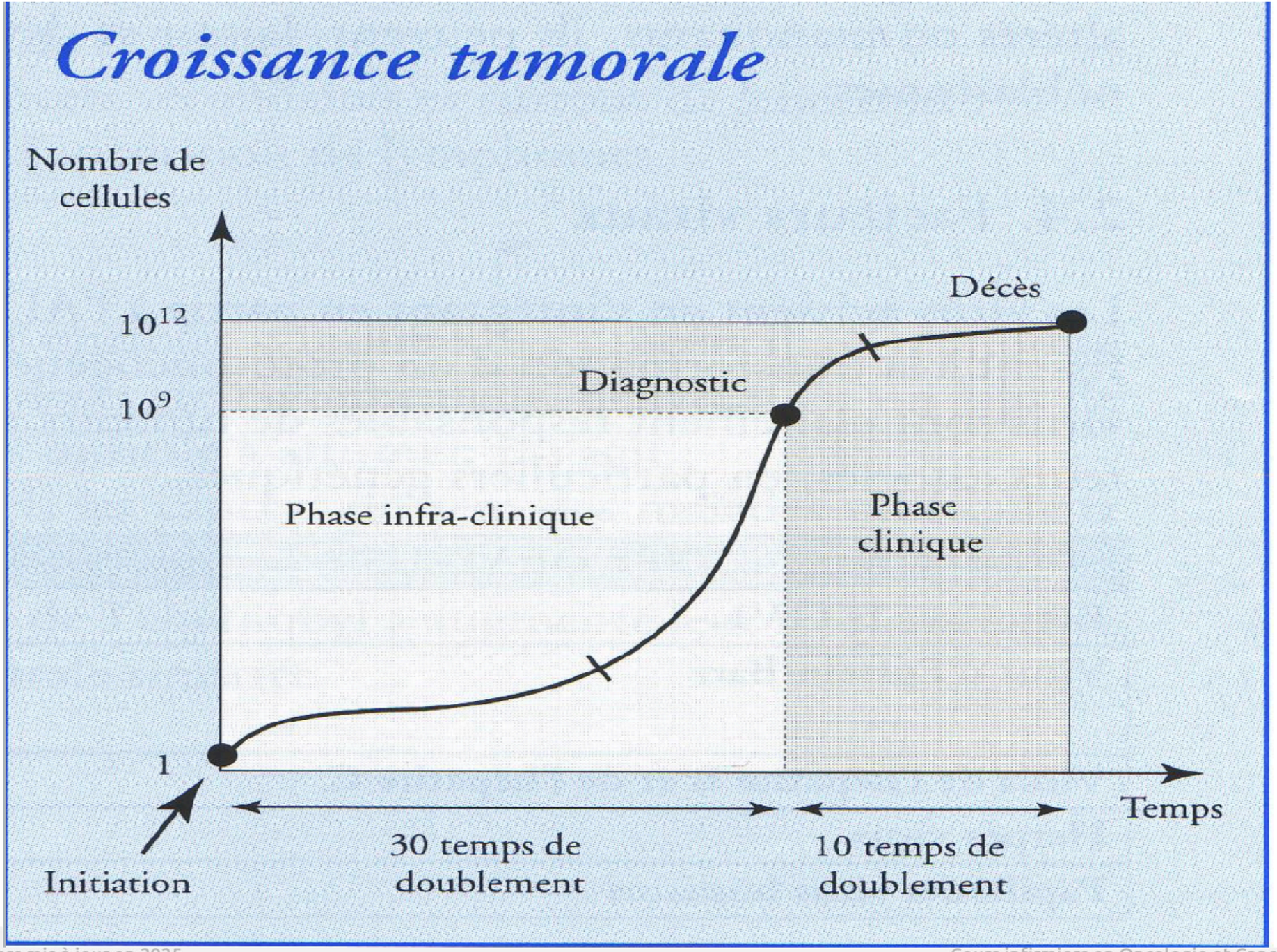
Phase pré-clinique : 3 à 4 X plus longue que la phase clinique

Une tumeur de 1 g (1 cm^3) ou 1 cm (visible en imagerie) : environ 1 milliard de cellules (10^9), ce qui correspond à 30 divisions cellulaires (doublements)
Une tumeur de 1 kg (10^{12} cellules) correspond à 40 TDT

Les métastases croissent régulièrement plus vite que les cancers primitifs.

Croissance tumorale	TdT	Exemples de tumeurs
Très rapide	< 50 jours	Embryonnaires : 27 j. Sarcomes : 41 j.
Rapide	> 50 et < 100 j.	EOA épidermoïde (poumon..) : 82 j.
Lente	> 100 j.	Adénocarcinome (côlon..) : 166 j.

Croissance tumorale



Phase pré-clinique
C’est aussi le domaine

- de la prévention
- du dépistage
- du diagnostic précoce

Des axes majeurs de lutte contre les cancers
Défi inscrit au Plan Cancer

Soyons acteurs(-trices) de notre cheminement, de nos comportements, de notre environnement.



Le dépistage individuel DI
Le dépistage organisé DO

Bénéficient des avancées technologiques en :
- Radiologie diagnostique grâce à des résolutions d'images plus élevées
- en intelligence artificielle (IA) pour analyser de grands volumes de données ; détecter des anomalies subtiles, souvent imperceptibles à l'oeil humain
- DI : le dépistage génétique révolutionne la médecine personnalisée en détectant des mutations héréditaires qui majorent le risque de développer certains cancers.



Identifier les signes avant coureurs du cancer

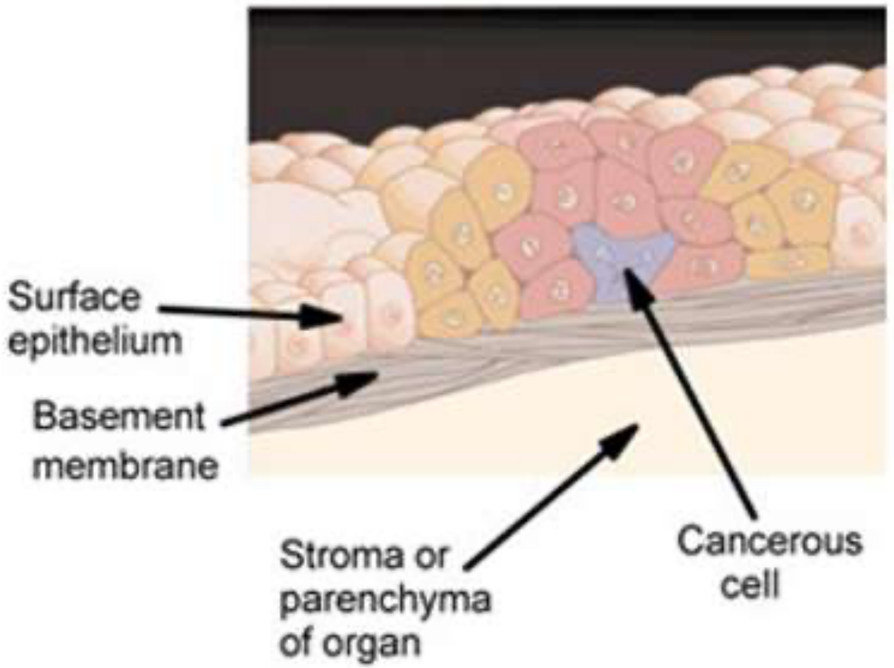
Diagnostic précoce, un enjeu vital

- Un grain de beauté change de forme, une grosseur apparaît, tout saignement (digestif, urinaire, gynécologique…)
- Des troubles persistants quels qu'ils soient : toux, essoufflement, troubles du transit digestif, douleurs…
- Fatigue durable, perte d'appétit ou de poids, une fièvre traînante…
  - Ces symptômes ne sont pas nécessairement liés à un cancer
  - Mais une Règle : ne négliger aucun signe inhabituel ≥ 3 semaines +++
    - D'autant plus s'il s'agit d'une Personne âgée (et nous parlons Onco-gériatrie)

Émergence clinique d'une tumeur épithéliale

Possible à divers stades d'extension
Validée par une signature histologique (biopsie)

- États pré-cancéreux : hyperplasie, dysplasie ; réversibles par éviction des facteurs cancérigènes
- Carcinome (Ca.) in situ CIS
- Ca. Infiltrant franchit la membrane basale de l'épithélium et peut coloniser les relais ganglionnaires, donner des métastases
    - L'infiltration est un tournant dans l'histoire de la maladie



En franchissant la membrane basale, les cellules cancéreuses
ont accès aux vaisseaux lymphatiques et sanguins.

Du symptôme, du signe révélateurs à la décision thérapeutique

Diagnostic

- Le symptôme est perçu par le Malade ; le signe est une manifestation objective
- Interrogatoire
  - ATCD personnels, familiaux (prédisposition génétique ?) ; prise de médicaments
- Examen clinique :
  - D'une tumeur accessible (taille, mobilité)
  - Guidé par l'histoire naturelle du cancer et COMPLET dans tous les cas
- Examens complémentaires :
  - Centrés sur la tumeur et ses potentielles extensions ganglionnaires et/ou à distance
  - Scanner, IRM, scintigraphie osseuse, pet-scan….
- Preuve histologique (nous y reviendrons).
- Stade tumoral : la classification TNM



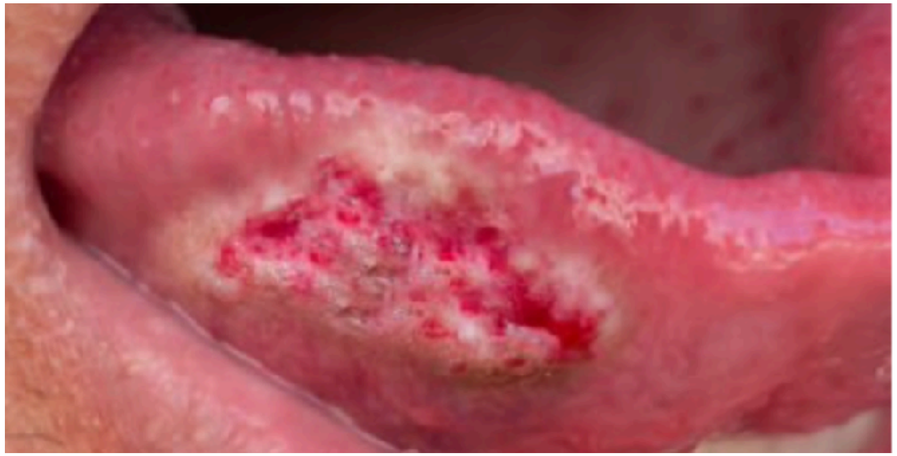


Cancers du sein

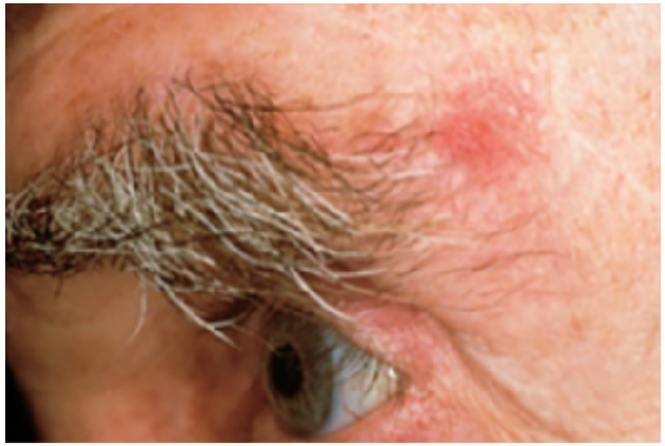


Adénopathie sous-digastrique





Cancer de la langue



Cancer de peau

Échelle de performance OMS

- OMS 0 : Personne normale ; activité physique intacte ; efforts possibles sans limitation
- OMS 1 : réduction des efforts ; autonomie complète
- OMS 2 : Personne encore autonome ; mais fatigable. Nécessité de se reposer > 6 heures/j.
- OMS 3 : Personne dépendante. Ne fait pas sa toilette seule. Lever possible.
- OMS 4 : dépendance totale ; état quasi grabataire

0	Activité normale
1	Réduction minime de l'activité
2	Incapacité de travailler Alitement < 50% du temps de veille
3	Alitement >50% du temps de veille
4	État grabataire

Test d’autonomie simplifié

En Gérontologie

La Personne doit être capable de tenir debout, sans Aide, sans soutien, sur un pied pendant ≥ 5 sec.

Ce test a une excellente signification pronostique de l’état de santé en général, et du risque de chute.



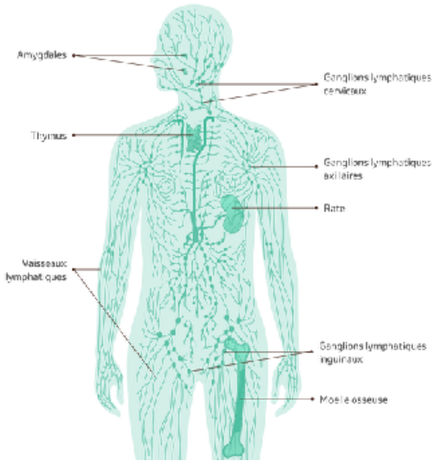
HN des cancers

Classification TNM et T

- La classification TNM symbolise la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive T, les ganglions voisins N, les tissus à distance M
  - cTNM : classification pré-opératoire
  - pTNM : classification post-opératoire
- T0 : tumeur primitive non identifiée
- Tis : cancer in situ
- T1 à T4 : en fonction de la taille ou du degré d'infiltration dans les tissus adjacents



HN des cancers



Progression régionale ou ganglionnaire (N0 à N3)

- Les cellules cancéreuses colonisent les vaisseaux lymphatiques, puis migrent jusqu'aux premiers relais ganglionnaires qui jouent leur véritable rôle de filtre

- Progressivement les différents relais sont atteints puis le canal thoracique qui déverse alors les cellules néoplasiques dans la circulation sanguine

- L'atteinte ganglionnaire constitue un tournant dans l'histoire naturelle de la maladie, réduisant de moitié la probabilité de survie.
    - L'atteinte ganglionnaire pèse sur le pronostic par mise à mal de ce lieu de défense immunitaire

HN des cancers

Progression générale ou métastatique à distance (M)

- Les cellules cancéreuses empruntent la circulation sanguine
- Tous les organes peuvent être atteints :
  - Très souvent : foie, poumons, os, cerveau…
  - Exceptionnellement : coeur, muscles, rate…
- Par rapport à l'identification de la tumeur primitive, les métastases sont dites :
  - Révélatrices (5 à 10% des cas)
  - Synchrones (10 à 20% des cas)
  - Métachrones (ménageant un délai d'apparente guérison - entre le traitement de la TP et leur apparition)
- Les métastases s'enrichissent en gènes engagés dans les processus de migration et de résistance des cellules cancéreuses.
    - La généralisation du cancer est la cause du décès dans la majorité des cas.

HN des cancers

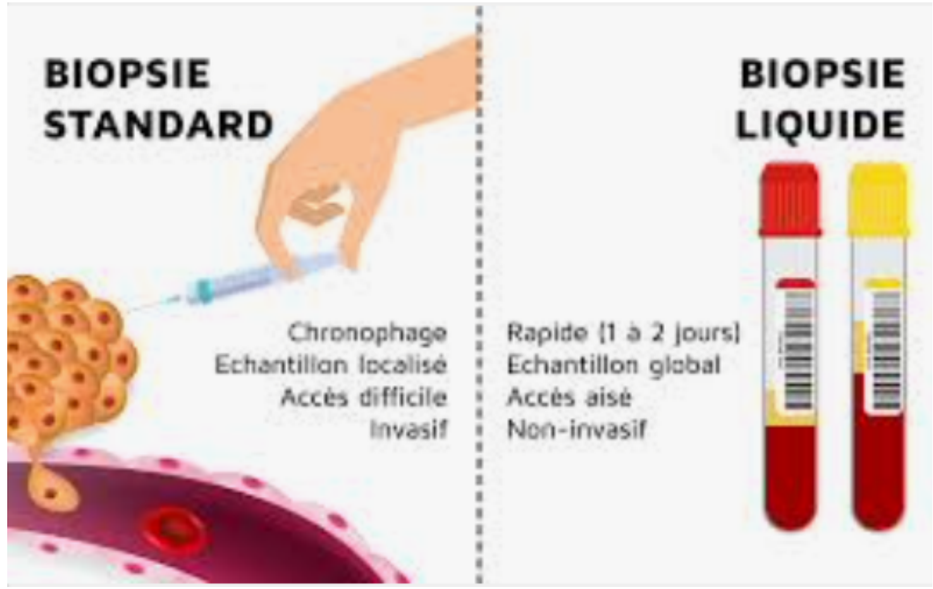
- Les 2 voies de propagation lymphatique (N) et sanguine (M) coexistent volontiers :
  - La métastase ganglionnaire sus-claviculaire gauche (ganglion de Troisier) est synonyme de cancer généralisé
- Autres voies de propagation:
  - Les conduits : voies urinaires, bronches…
  - Les méninges et le liquide céphalo-rachidien (LCR)
  - Les séreuses (plèvre, péritoine)
  - La biopsie et :
    - Son risque d'essaimage
    - L'exacerbation du potentiel évolutif d'un naevus cutané
    - Le risque hémorragique d'une tumeur vasculaire (angiome)
- Certains cancers ne donnent pas de métastases :
  - Épithélioma (EOA) cutané de type baso-cellulaire
  - EOA limité à la corde vocale (en l'absence de vascularisation)
  - glioblastome (tumeur cérébrale)



6.3 Diagnostic de certitude

Rôle de l'Anatomo-pathologiste, du Biologiste moléculaire, de l'Onco-généticien.

- Biopsie tissulaire (prélèvement tumoral) et **signature anatomo-pathologique** : geste de base
  - Cytologie (étude de cellules) et histologie (étude du fragment tissulaire)
  - Classification anatomo-pathologique des tumeurs
- Classification de plus en plus dynamique
  - Enrichie de **données moléculaires**, **génomiques** (tests génétiques)
  - à visée théranostique
    - qui vont influencer le traitement
      - Ex. dans le cancer du sein
- Biopsie liquide et monitoring thérapeutique
  - Ex. dans le cancer bronchique



Biologie moléculaire

Dans le cancer du sein

- Le grade
- L’index Ki-67
- La recherche du facteur de croissance HER-2
- Les récepteurs hormonaux



Cancer du sein

Grade et Ki-67

- Le grade est établi sur 3 critères tumoraux : différenciation, taille des noyaux, mitoses
  - les cancers dont l'aspect tissulaire est proche du tissu normal sont dits de faible grade ; ce sont les moins agressifs
  - Du grade 1 au grade 3, en s'éloignant du tissu normal
- Ki-67 : Ag exprimé pendant la division cellulaire ; qui permet donc de comptabiliser les cellules en mitose (% de cellules en division sur le nombre total de cellules)
  - Un taux élevé traduit une agressivité tumorale mais également une chimio-sensibilité

Cancer du sein

HER2 et récepteurs hormonaux (RH)

- HER2 : oncogène surexprimé dans 15% des cancers du sein ; cancers très proliférants mais sensibles aux anticorps anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab)
- Les cellules mammaires normales ont des récepteurs qui reconnaissent les oestrogènes et la progestérone et jouent ainsi un rôle majeur dans le développement du sein normal.
    - Si le cancer garde des RH fonctionnels, les hormones naturelles de la Patiente vont participer à la stimulation tumorale ; d'ou le développement de l'hormonothérapie (anti-oestrogènes, anti-progestérone)

Biologie moléculaire

Affine la prise en charge des cancers du sein

- Repose sur des critères histologiques et prend en compte le grade, la présence ou non de récepteurs hormonaux, d'embols vasculaires, d'une surexpression de HER-2 et l'indice de prolifération Ki67.
- Tumeurs de type luminal a : expriment fortement les récepteurs hormonaux, ne sur-expriment pas HER-2 et sont peu proliférantes ; ont le meilleur pronostic
- Tumeurs de type luminal b : expriment +/- intensément les RH, expriment ou non HER-2, avec Ki67 élevé.
- Tumeurs triple négatives (RE/RP/HER-2)
- Tumeurs de type non luminal sur-exprimant HER-2.

Tests génomiques à visée théranostique

Il s’agit d’une analyse, à partir de la tumeur elle-même, de caractéristiques génétiques dont le résultat va personnaliser le traitement.



Cancer du sein

Tests génomiques - Application

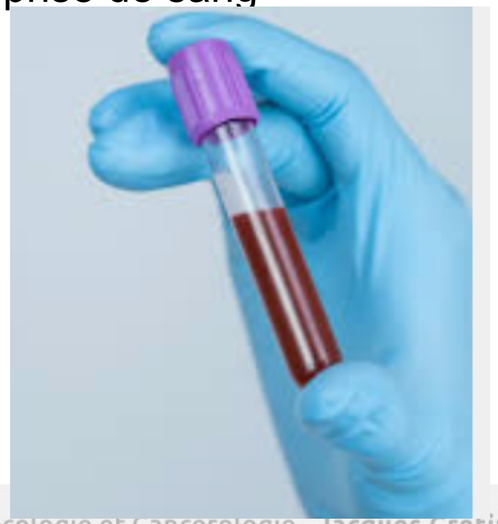


- Au nombre de 4 : Oncotype DX, Pam 50, Mammaprint, Endo predict
- Oncotype DX examine l'activité d'un groupe de 12 gènes dans le DCIS, de 21 gènes dans le cancer invasif de stade précoce ; avec détermination d'un Recurrence Score (RS) sur lequel s'appuyer pour valider ou non :
  - Une radiothérapie post-tumorectomie dans le DCIS
  - Une chimiothérapie dans le cancer invasif de stade I, II ou IIIA ; RH+ ; HER-2- ; N+/N-

Le diagnostic de cancer

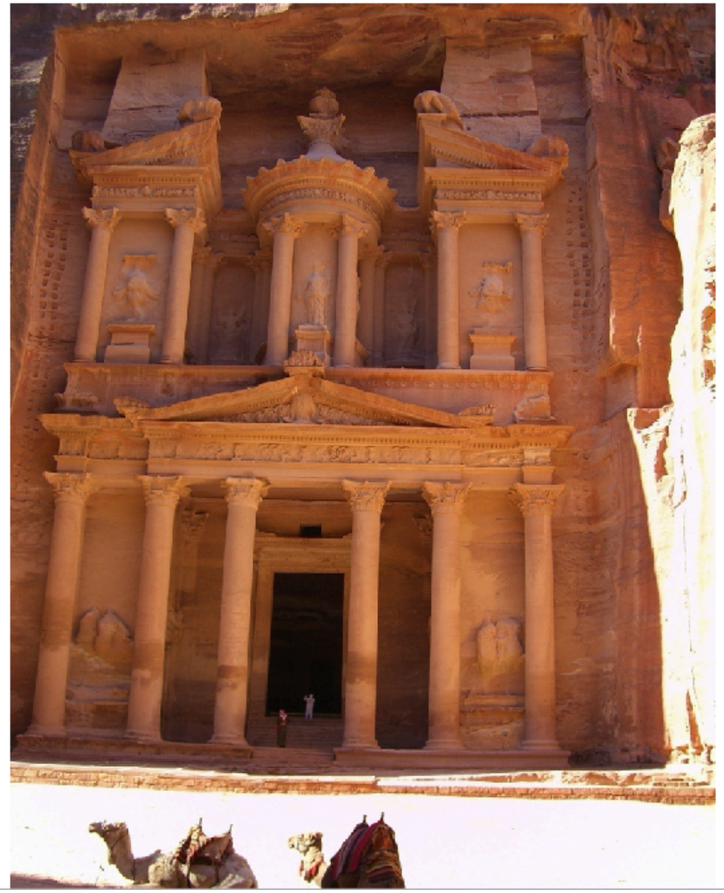
Biopsie……liquide

- Le diagnostic de cancer s'appuie sur une biopsie de la tumeur, biopsie qui permet également de rechercher des anomalies génomiques et moléculaires
- Mais :
  - Si la biopsie est nécessaire, elle est aussi un geste invasif, volontiers douloureux lorsque la tumeur (pulmonaire ou osseuse par ex.) est difficilement atteignable ou nécessite des prélèvements à répétition (Sujets âgés, fragiles)
  - Des anomalies moléculaires nouvelles accompagnent la progression tumorale et peuvent avoir un impact thérapeutique. Elles sont détectables dans l'ADN tumoral circulant, obtenu par une simple prise de sang
- 01/2024 : la biopsie liquide est faite dans le cancer bronchique à petites cellules
  - Au diagnostic initial
  - En cas de progression
  - Pour un monitoring thérapeutique en temps réel
    - Les indications de biopsie liquide s'ouvrent aux autres tumeurs +++



6.4 Classification anatomo-pathologique des tumeurs malignes

- Des épithéliums ou épithéliomas ou carcinomes (les plus fréquents)
- Du tissu conjonctif ou sarcomes
- Du système nerveux
- Autres tumeurs malignes



Tumeurs des épithéliums ou épithéliomas ou carcinomes

Carcinome désigne une tumeur maligne épithéliale ; 3 types d'épithélium

- Malpighien : Carcinome épidermoïde ou malpighien.
  - Peau, sphère ORL, bronches, canal anal, appareil génital…
- Glandulaire : Adénocarcinome
    - sein, côlon, estomac…
  - T. des glandes et tissus endocrines : hypophyse, thyroïde, pancréas, surrénales
    - Tumeurs neuro-endocrines TNE bien différenciées (T. carcinoïdes), peu différenciées (carcinome pulmonaire à petites cellules)
- Transitionnel ou urothélial : vessie, uretère

TM du tissu conjonctif (TC)

Sarcomes des tissus mous et de l’os

- TC commun : fibrosarcome
- Tissu adipeux : liposarcome
- Muscle lisse : léiomyosarcome
- Muscle strié : rhabdomyosarcome
- Os : ostéosarcome
- Cartilage : chondrosarcome
- Vaisseaux sanguins : angiosarcomes
- T. stromale gastro-intestinale (GIST)
- Pleural/péritonéal : mésothéliome sarcomatoïde



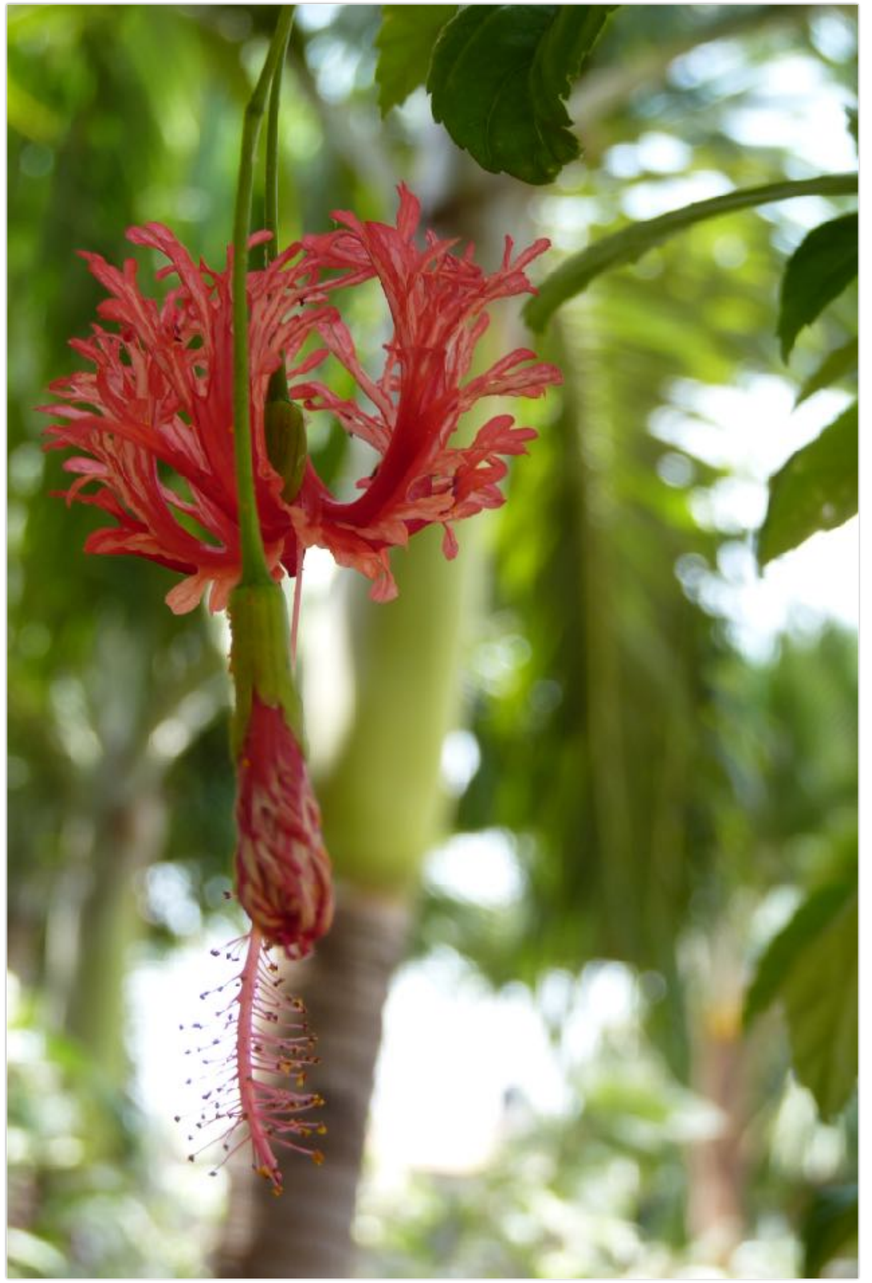
TM du tissu

- Nerveux :
  - Méningiome
  - Nerf périphérique : schwannome malin
  - Tissu de soutien du SNC : glioblastome
- Mésothélial :
  - Plèvre, péricarde, péritoine
    - Mésothéliome malin



TM du tissu

- Mélanique : mélanome malin
- Germinal (testiculaire) : séminome, carcinome embryonnaire, choriocarcinome et tératome malin
- Placentaire : choriocarcinome
- hématopoïétique :
  - Lymphoïde : leucémie, lymphome, m. de Hodgkin, myélome multiple, syndromes lymphoprolifératifs,
  - Myéloïde : leucémie, syndromes myéloprolifératifs et myélodystrophiques.



Cancer d’origine indéterminée

- Maladie cancéreuse métastatique en l’absence de tumeur primitive identifiée à l’issue du bilan pré-thérapeutique
- 2-3% seulement des tumeurs malignes en raison des progrès de l’anatomo-pahologie et de l’imagerie
- TM identifiée au cours de l’évolution chez 15% des Malades
- TP retrouvée dans 50% des cas aux études autopsiques.



7. Modalités thérapeutiques (MT)

Traitements locaux/généraux utilisés seuls ou, le plus souvent, diversement associés en fonction des recommandations et des objectifs



Modalités thérapeutiques

Pour un programme de soins personnalisé

- Chirurgie ; radiothérapie externe, curiethérapie et radiothérapie métabolique
- Traitements médicaux :
  - Chimiothérapie cytotoxique
  - Thérapies ciblées (TC) : hormonothérapie, anti-angiogéniques, inhibiteurs intra- et extra-cellulaires
  - Immunothérapie spécifique
  - Soins de support, MAC et soins palliatifs

Les règles d’hygiène hospitalière

S’imposent à Tous

- Le lavage des mains est essentiel dans la prévention des infections noso-comiales (infections acquises à l’hôpital) car 75 à 90% sont d’origine manuportée
  - à l’eau et au savon ; ou désinfection avec un gel hydro-alcoolique
  - Après avoir toussé ou éternué ; à la sortie des sanitaires.
- Le port du masque en cas de symptômes respiratoires
  - Le masque doit bien couvrir le nez et la bouche
- Le port d’une coiffe
- Ces règles s’imposent à Tous : l’Équipe soignante a un rôle d’information vis-à-vis des Intervenants et des Visiteurs.

Chaque cancer est une vie bouleversée
Chaque cancer est un évènement psychique

La force du couple Soignant-Soigné

Entendre pour Soigner
Parler pour guérir.

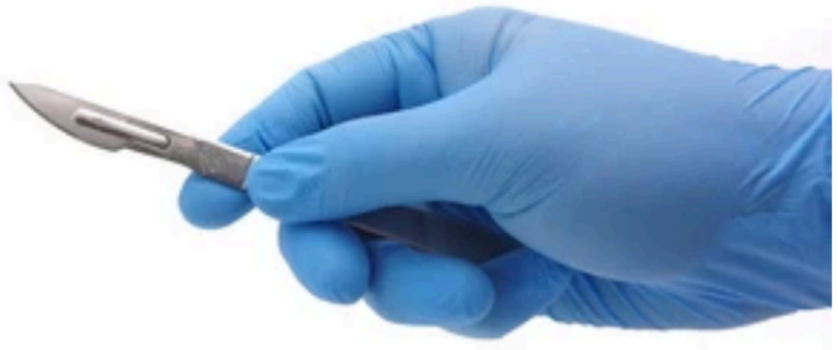


Les Soignants, Compagnons de route

7.1 Chirurgie

Toujours et encore…

- Traitement majeur
- Multiples facettes
- Du diagnostic à l’objectif de guérison
- De l’acte mutilant à la reconstruction plastique et fonctionnelle

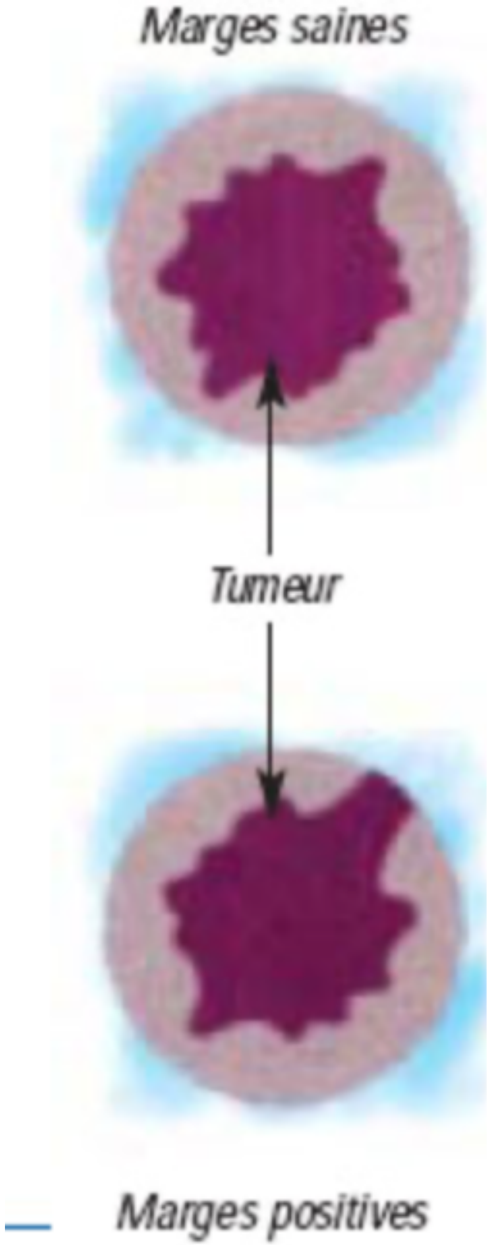


Chirurgie curative de la tumeur primitive

Devant un cancer localisé ou globalement résécable

Un impératif : une exérèse en tissus sains « in sano » ; des marges saines.

« Le Graal »



Chirurgie curative

Le curage ganglionnaire

- Très souvent associé à l'exérèse de la tumeur primitive sachant que l'extension du cancer, d'un organe donné aux ganglions de drainage de cet organe, est fréquente.

- Avec une double ambition :
  - Réséquer les ganglions malades
  - Se doter d'un paramètre pronostique majeur (le plus important) qui pèsera sur l'indication d'un traitement adjuvant (complémentaire).

Chirurgie curative

Chirurgie conservatrice

- Conservation du maximum de tissus sains pour minimiser les séquelles et préserver la fonctionnalité de l’organe
- Restauration (préservation) de l’image corporelle
- Favorisée par les progrès des démarches de prévention, de dépistage et de diagnostic précoce.



Chirurgie curative, conservatrice …

Et plus encore

- Chirurgie et cancer du sein
- Chirurgie abdomino-pelvienne
  - Chirurgie de type CHIP
- Chirurgie des métastases
- Chirurgie de nécessité
- Chirurgie de reconstruction



Évolutions vers une chirurgie conservatrice

Exemple du cancer du sein

- Mastectomie radicale de Halsted : exérèse en monobloc de la totalité du sein, des muscles pectoraux, des ganglions axillaires de drainage (3 niveaux de Berg) avec « squelettisation » de la paroi thoracique (fin du XIXème siècle)
- Mastectomie selon Patey avec résection du seul muscle petit pectoral et curage limité aux niveaux 1 et 2 de Berg (décrite en 1948) sous et derrière le muscle petit pectoral
- Tumorectomie, curage et radiothérapie (RT) sur le tissu mammaire conservé (années 80)
  - RT justifiée par l'origine multicentrique de ce cancer (même si les marges sont saines) ; origine multicentrique à ne pas confondre avec cancer multicentrique
- Technique du(es) ganglion(s) sentinelle(s) (années 90)

Ganglion sentinelle (GS)

Et cancer du sein

- Le GS est le premier ganglion de la chaîne axillaire dans lequel arrive la lymphe provenant de la région du sein atteinte par le cancer
  - Chez certaines Patientes, plusieurs ganglions peuvent remplir la fonction ‘sentinelle’
- Postulat : si le GS est indemne, les autres ganglions le sont aussi.
- L’intervention consiste à détecter et retirer le(s) GS pour vérifier, par examen histologique extemporané, la présence ou non de cellules cancéreuses.
  - GS indemne : pas de curage
  - GS atteint : curage axillaire complémentaire.

GS et cancer du sein

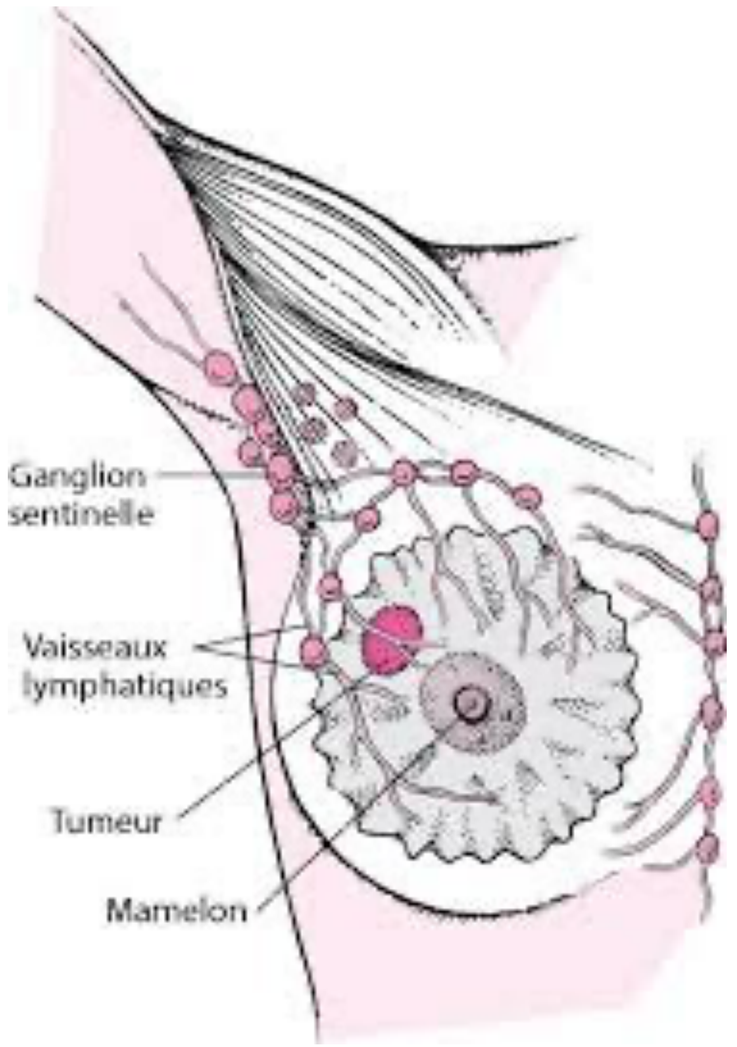
- Avantage : limiter le recours au curage axillaire, générateur potentiel d'un certain nombre d'effets secondaires (douleurs, lymphoedème du membre supérieur homolatéral)

- Indications : cancer infiltrant unique ≤ 50 mm ; certains CIS étendus, +/- suspicion de micro-invasion.
  - GS indemne et curage ainsi inutile dans 2/3 cas.

- Contre-indications : tumeur > 50 mm ; présence de ganglions axillaires palpables ; présence de plusieurs tumeurs dans le même sein ; ATCD de chirurgie de ce même sein.

Technique du(es) ganglion(s) sentinelle(s)

2 méthodes pour localiser le GS :
- isotopique, réalisée dans un service de médecine nucléaire la veille ou le jour de l'opération
- colorimétrique utilisant le Bleu Patenté avec un GS qui se teinte en bleu
- après injection du traceur au voisinage de la tumeur



Chirurgie curative - Évolutions

Cancer du Sein

- Chirurgie oncoplastique : à la frontière entre chirurgie conservatrice et chirurgie réparatrice

- Recommandation de la chirurgie conservatrice :
  - T ≤ 3 cm (à moduler en fonction du volume mammaire) et « loin » de la plaque aréolo-mamelonnaire
    - Pour des T ≥ 3 cm, à priori accessibles à un traitement conservateur, un traitement médical d'induction peut être une option : réduire la taille de la tumeur pour la rendre plus accessible à la conservation
      - Traitement médical d'induction : chimiothérapie +/- thérapie ciblée +/- immunothérapie spécifique.

Chirurgie abdomino-pelvienne

Options

- La laparoscopie : accès à la cavité abdomino-pelvienne par une petite ouverture de la paroi
- La laparotomie : ouverture de l'abdomen (grande incision)
- La chirurgie robotique : coelioscopie classique + vision 3D stabilisée + maniabilité des instruments dans tous les plans. Visibilité remarquable et extrême précision
- La chirurgie de cyto-réduction maximale, dans le cadre d'une prise en charge plus globale
    - CHIP et cancer de l'ovaire



Chirurgie cyto-réductrice maximale CHIP

Dans le cadre d'une prise en charge multi-modale

- Objectif : réduire au maximum le nombre de cellules cancéreuses pour faciliter d'autant l'action du traitement systémique adjuvant envisagé

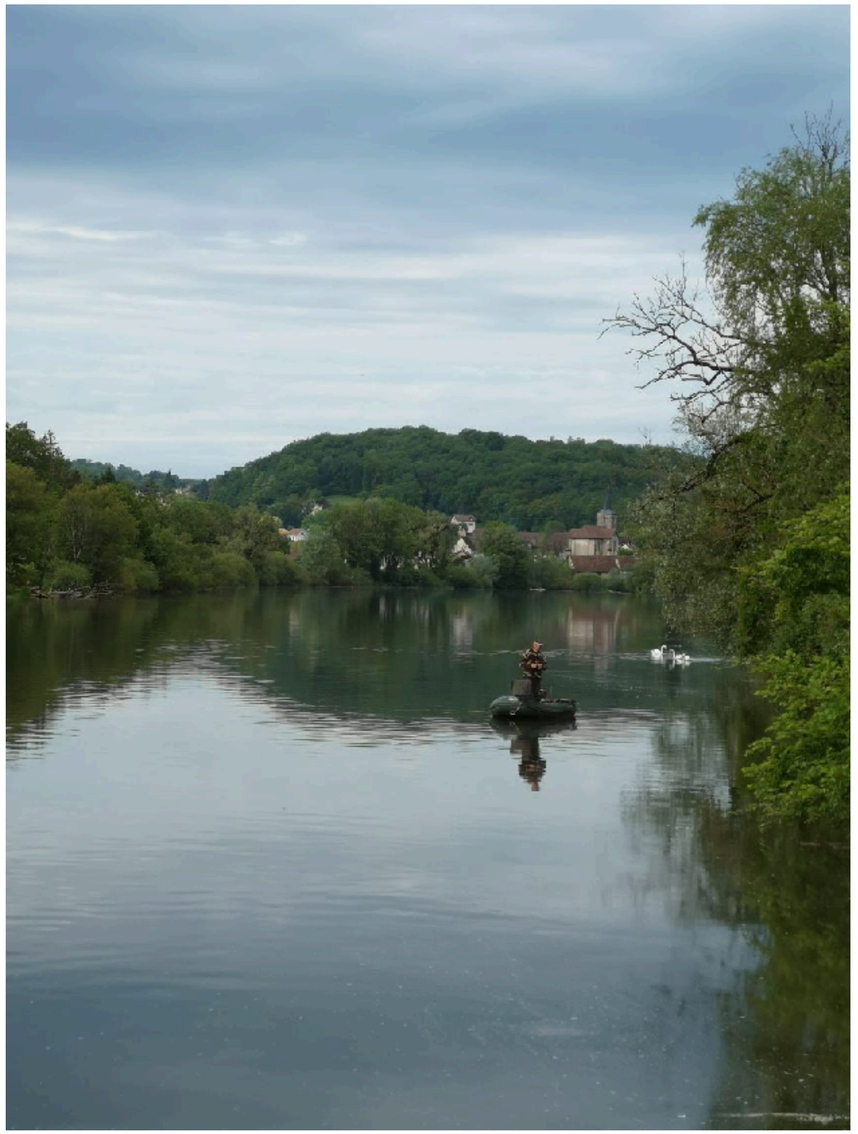
- Exemple du carcinome ovarien dont le pronostic et la chimio-efficacité dépendent de la taille du résidu tumoral après la chirurgie d'induction

- Le carcinome ovarien est ainsi la première indication de CHIP (chimio-hyperthermie intra-péritonéale après cyto-réduction maximale)

Chirurgie curative

Des métastases

- S’adresse à des Patients ayant un nombre limité de métastases, le plus souvent au niveau du foie et/ou des poumons
- Critères requis :
  - Cancer primitif guéri
  - cancer d’évolution relativement lente (Ca.colique, sarcomes, tumeur neuro-endocrine)
  - Métastases extirpables



Chirurgie de nécessité

Lorsque le confort de vie est menacé

- Dérivation bilio-digestive ; stomies digestives
- Chirurgie de propreté
  - Ex. : cancer du sein localement avancé (ulcéré, hémorragique)
- Fracture pathologique
- Compression médullaire (urgence de la prise de décision)



Chirurgie

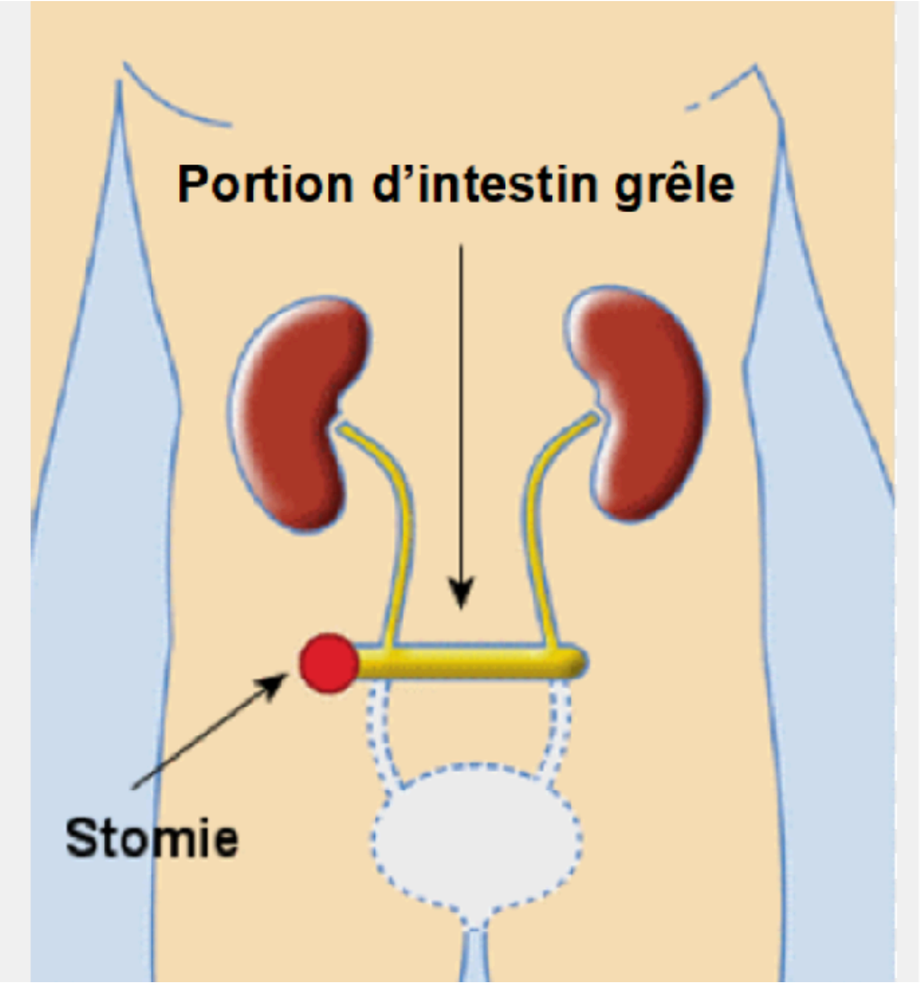
De reconstruction

- Objectif : restaurer l'image corporelle ou la fonction des organes touchés
- Cancer du sein : mise en place d'une prothèse ou reconstruction par lambeau musculaire du grand dorsal
- Cancer des VADS et lambeaux musculo-cutanés pédiculés ou libres
- Reconstruction vésicale :
  - La dérivation urinaire de type Bricker
  - Le réservoir continent de Kock

Urostomie de type Bricker

La plus fréquemment utilisée

- Prélèvement d'un segment d'intestin grêle dont les parties sectionnées sont recousues
- De ce « tuyau », le Chirurgien suture l'une des extrémités et y rattache les uretères en provenance des reins. L'autre extrémité est fixée à la paroi abdominale par un orifice, la stomie.
- Le tuyau dirige les urines à l'extérieur où elles sont collectées dans une poche



7.2 Radiothérapie



Radiothérapie métabolique
Curiethérapie interstitielle ou endocavitaire
Radiothérapie externe
- très majoritaire en termes d’indication et de réalisation
- à laquelle nous consacrerons la quasi-totalité de cet exposé

7.2.1 Radiothérapie métabolique

Les agents radio-actifs sont administrés par voie orale ou par injection IV.

(Médecine nucléaire)



7.2.2 Curiethérapie

- Utilise un rayonnement au parcours limité dans les tissus.
- La source radioactive est ainsi placée à l'intérieur ou à proximité immédiate de la zone à traiter (tumeur) :
  - À l'intérieur : curiethérapie interstitielle (Ex. : cancer de lèvre, de prostate)
  - À proximité immédiate : curiethérapie endocavitaire (cancer du col utérin)
- L'irradiation couvre une zone très localisée autour des sources de rayonnement :
  - Gradient de dose important « optimal » entre tumeur et tissus sains
    - Faible risque d'effets indésirables et graves
- Traitement court (peu de déplacements)

Curiethérapie interstitielle

Curiethérapie d'un cancer de la lèvre



De la lèvre inférieure
Traitement :
- en chambre protégée
- hospitalisation de 3-4 jours

Radio-élément :
Ir 192

Curiethérapie interstitielle du cancer de prostate localisé

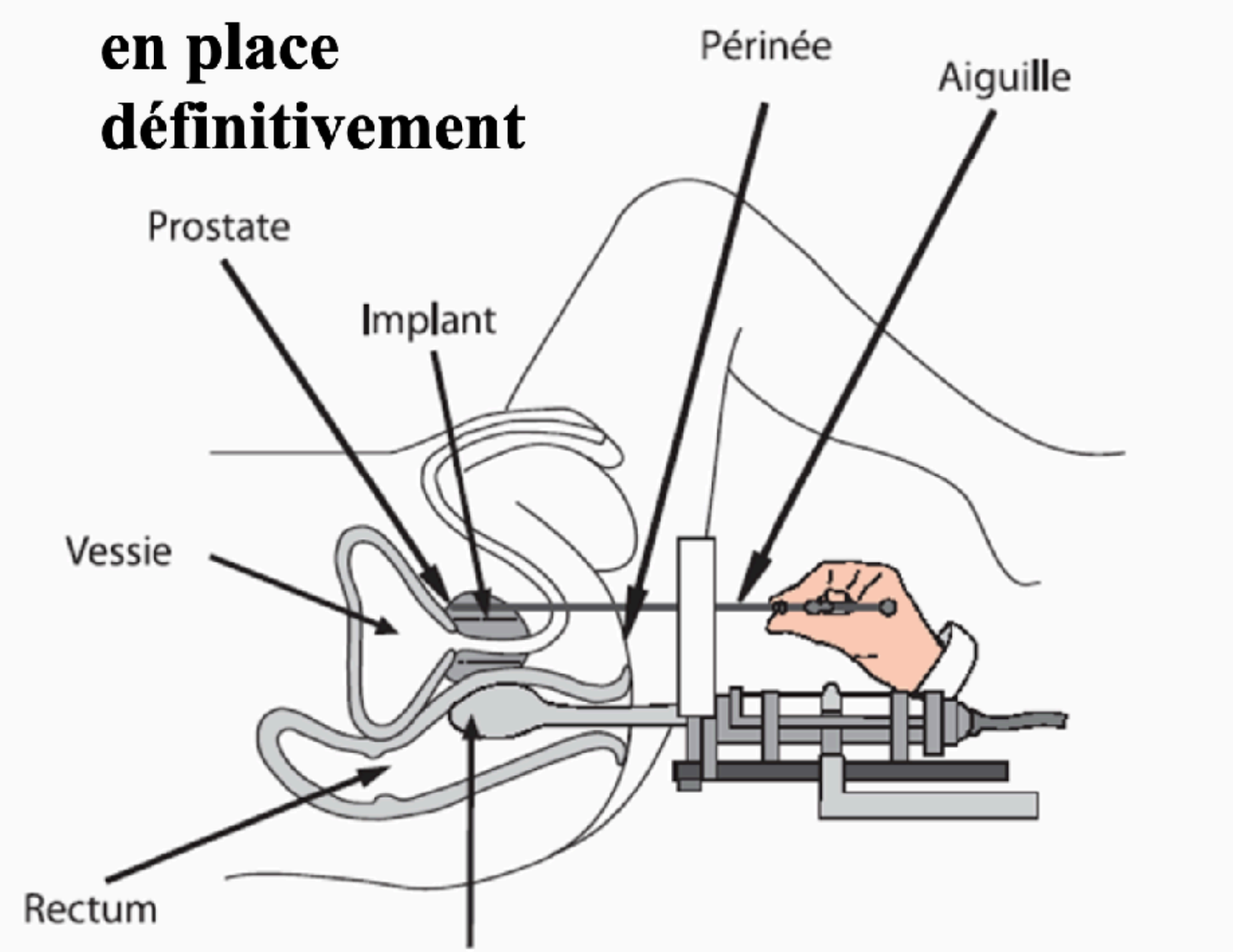
Par implant permanent de grains d'iode 125 (I125)

- Petits grains « de riz » mis en place par voie transpérinéale sous contrôle échographique endo-rectal.
- Émission de rayons X de faible énergie, d'une demi-vie de 60 jours
- Rayonnement très peu pénétrant, arrêté par le corps lui-même :



- Les risques pour l'entourage sont jugés inexistants
- Traitement attractif pour les Patients désireux de conserver leur fertilité

Grains laissés en place définitivement





S’adresse à des cancers de prostate de faible agressivité
Source radioactive : grains d’iode 125

Curiethérapie endocavitaire utéro-vaginale ou vaginale

Mise en place du matériel vecteur non radio-actif ; contrôlée par radiographie
Transfert en milieu protégé pour le glissement des sources radio-actives (Césium 137) à l'intérieur du matériel vecteur et le déroulement du traitement
Haut débit de dose : 3-4 séances en ambulatoire
Bas débit : hospitalisation de 2 à 3 jours





7.2.3 Radiothérapie externe

Place majeure

- La découverte des rayons X date de 1895 ; celle de la radioactivité de 1896

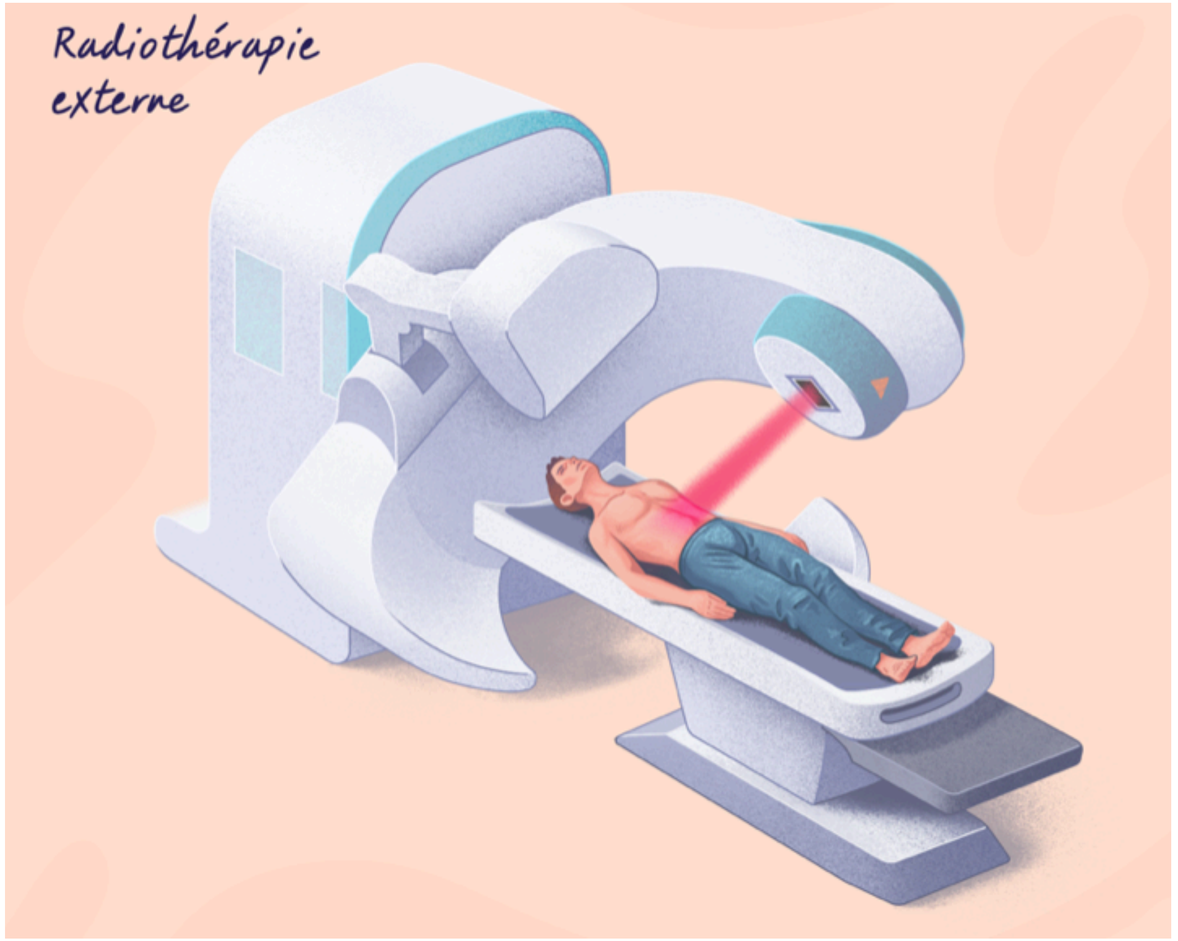
- 2 Français sur 3 souffrant d’un cancer sont traités par radiothérapie externe, au cours de la maladie.



Radiothérapie externe trans-cutanée RETC

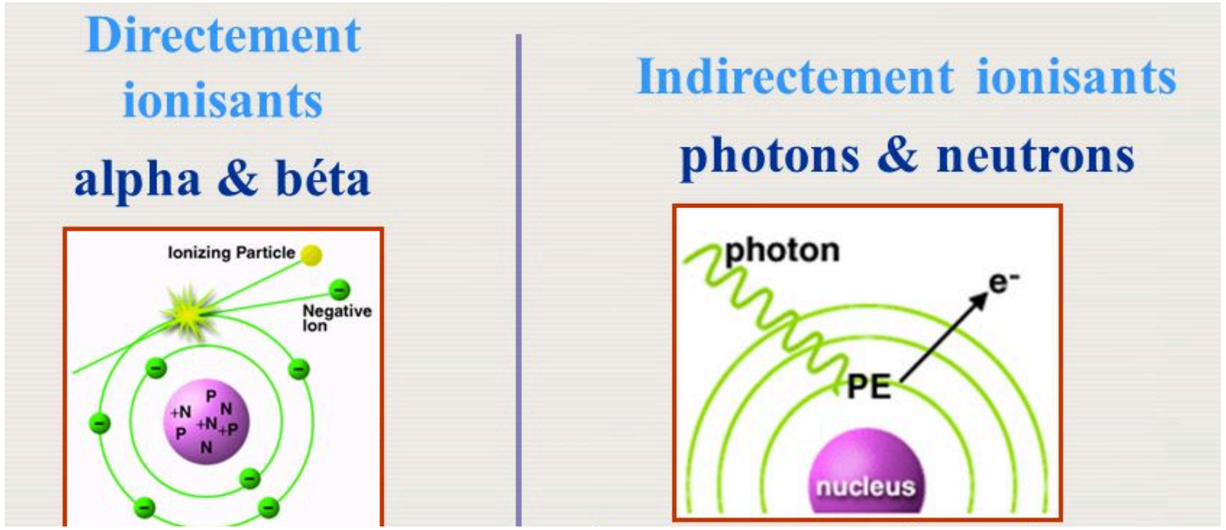
Rationnel

- Le traitement repose sur l'utilisation d'une énergie physique portée par le rayonnement et délivrée à une cible (tumeur) définie (transfert d'énergie)
- Cette énergie s'exprime en gray Gy. 1 Gy = 1 joule par kg de matière
- La RE utilise des rayonnements ionisants (RI) à la base de réactions physiques, physico-chimiques et biologiques (effet thérapeutique).



Radiothérapie externe

Bases physiques

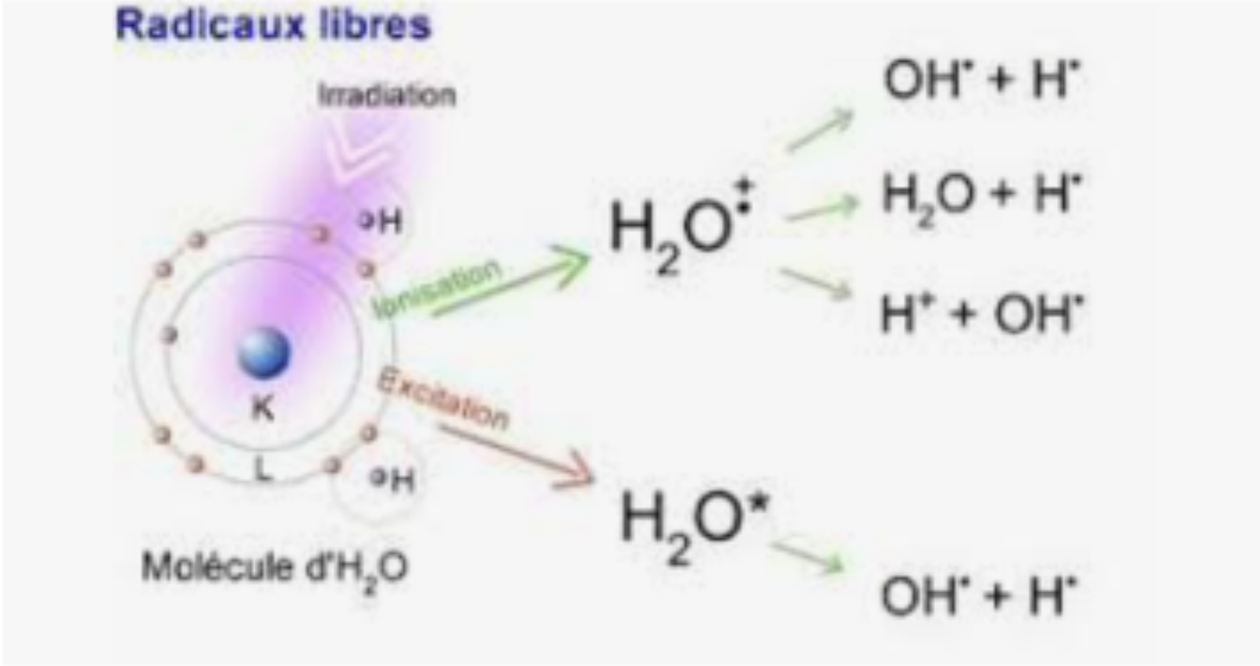


- 2 types de rayonnements ionisants :
  - ionisant les molécules d'eau
    - **l'eau comme principal constituant de la matière vivante : 60 à 70%**
- Le rayonnement corpusculaire, chargé négativement (électrons) au parcours limité dans la matière s'agissant d'un rayonnement directement ionisant
- Le rayonnement électromagnétique, sans masse physique ni charge électrique (photons ou rayons X), mobilise des électrons sur son passage dans la matière. Lors d'une interaction photon - matière (eau), le 1er cède son énergie cinétique Ec à des électrons qui vont la perdre au cours d'interactions é - é. Le parcours dans la matière (la cible ou tumeur) est + important (celui des photons et celui des électrons). Le rayonnement est dit pénétrant.

Radiothérapie

Bases physico-chimiques

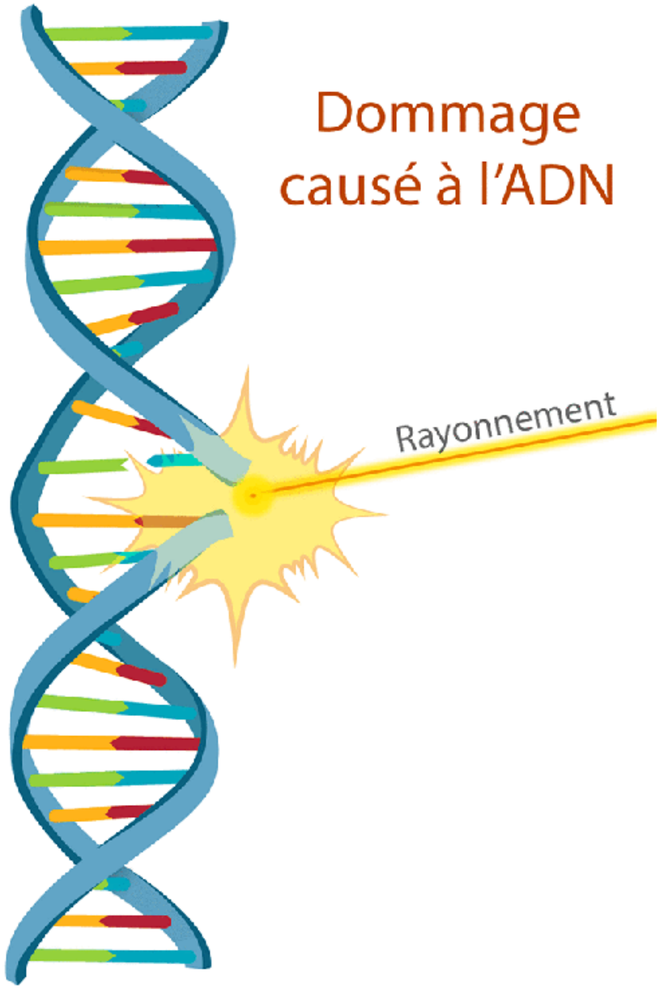
- Radiolyse de l'eau ou création de 2 ions très réactifs, par dissociation radicalaire de l'eau
- Ces 2 radicaux libres interagissent avec les constituants de la cellule (cancéreuse ou saine) en particulier les molécules d'ADN (les plus grosses molécules)
- Ce sont « des balles de fusil » qui sont ainsi dirigées contre les molécules d'ADN.



Radiothérapie

Bases biologiques

- Les lésions ainsi induites au niveau des molécules d'ADN peuvent être :
  - Directement létales (rarement)
  - Sub-létales (souvent) et c'est leur accumulation (répétition des séances) qui provoque la mort cellulaire (mort différée).



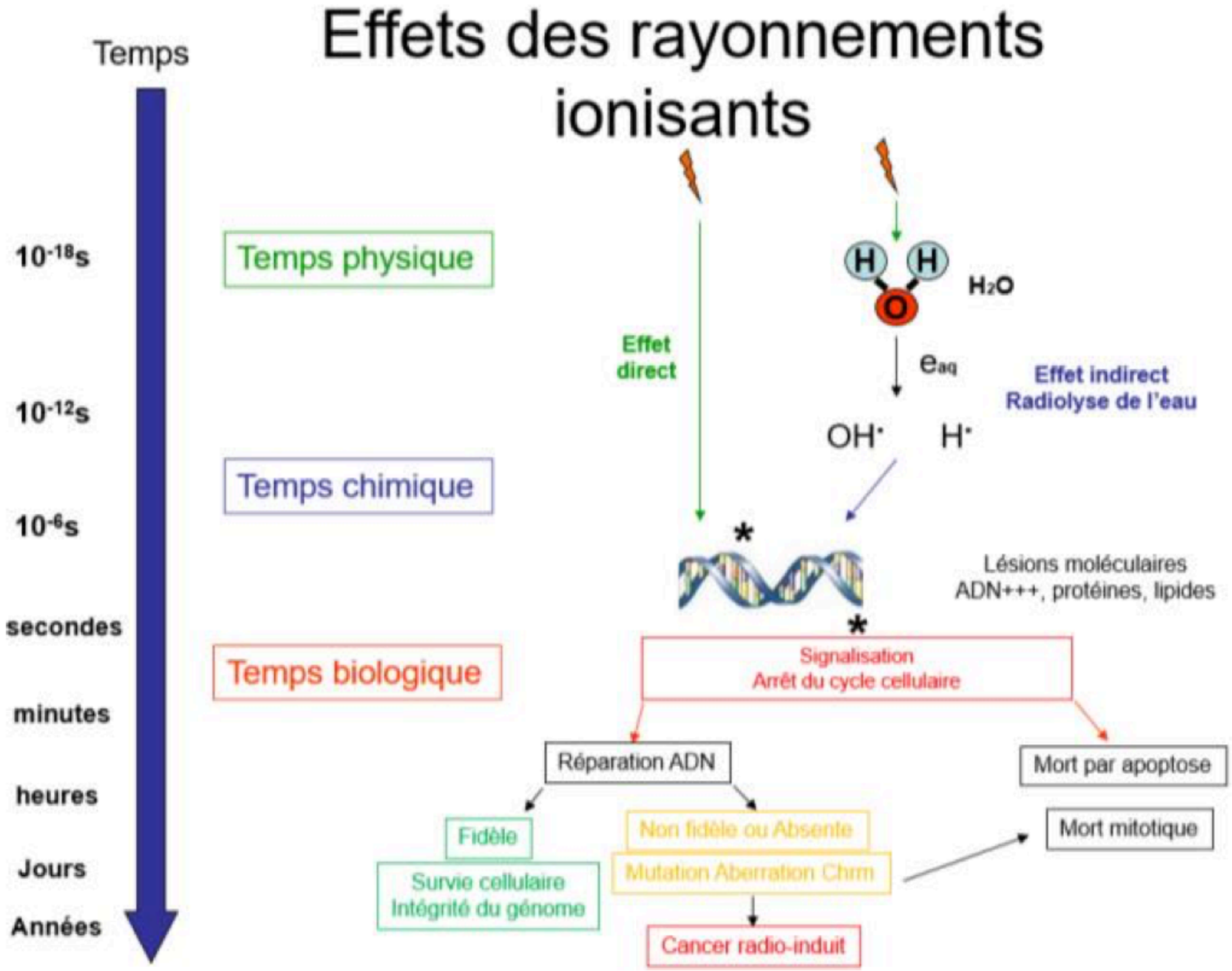
Radiothérapie

Bases biologiques

- Les tissus sains, comparativement aux tissus cancéreux, réparent mieux et + vite leurs lésions sub-léthales (blessures)
- Le fractionnement de la dose à délivrer par la répétition des séances de RT crée ainsi un effet différentiel favorable aux tissus sains en termes de tolérance précoce et tardive
- Des lésions non létales des tissus sains, mais mal réparées et compatibles avec la survie de la cellule, expliquent l'effet « cancérigène » des rayons.



Synthèse


Effets des rayonnements ionisants
Temps
10-18s
10-12s
10-6s
secondes
minutes
heures
Jours
Années
Temps physique
Temps chimique
Temps biologique
Effet direct
H
H
O
H2O
eaq
Effet indirect
Radiolyse de l'eau
OH•
H•
*
*
Lésions moléculaires
ADN+++, protéines, lipides
Signalisation
Arrêt du cycle cellulaire
Réparation ADN
Mort par apoptose
Fidèle
Non fidèle ou Absente
Survie cellulaire
Intégrité du génome
Mutation Aberration Chrm
Mort mitotique
Cancer radio-induit

Radiothérapie : bases physiques, physico-chimiques, biologiques

Synthèse

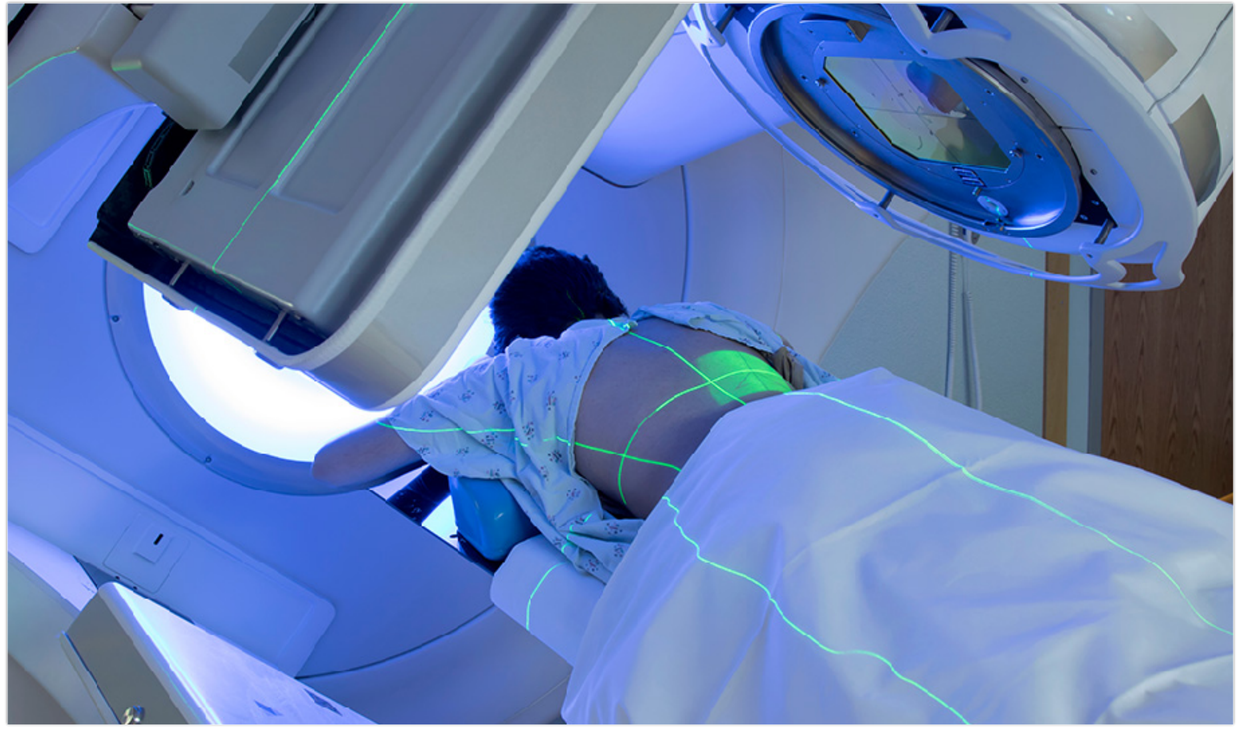
- Émission d'un rayonnement dirigé sur une cible (**tumeur + bande minimale de** tissu sain adjacent) :
  - Directement ionisant (électrons)
  - Indirectement ionisant (rayons X)
- Interaction avec la matière (l'eau, principal constituant cellulaire)
- Création de radicaux libres très réactifs (balles « de fusil »)
- Les balles touchent surtout la molécule d'ADN, du fait de sa taille
- Mort cellulaire d'emblée (rarement) ; blessures (mortelles par leur accumulation) sachant que les cellules normales ont beaucoup plus de chances de s'en sortir (**effet différentiel entre tissu sain et tissu cancéreux, exploité en thérapeutique**). La réparation des cellules normales peut être imparfaite, laisser un handicap (d'où l'effet cancérigène possible des rayons).

Radiothérapie externe (RETC)
Accélérateur linéaire de particules (électrons)

Les RI produits par une source externe sont dirigés sur la tumeur à traiter.

Rayonnement trans-cutané.

Ces RI sont émis par une machine appelée accélérateur linéaire de particules (d'électrons).



Radiothérapie externe

Tournant majeur : Accélérateur linéaire AL

- 1896 : premiers traitements de Patients
- 1950 : télé-cobalt (épargne minime des tissus superficiels ; « les rayons brûlent ! »)
- 1970 : accélérateurs linéaires
  - 1990 : radiothérapie conformationnelle (RTC)
  - 2000 : RTC et ses diverses options

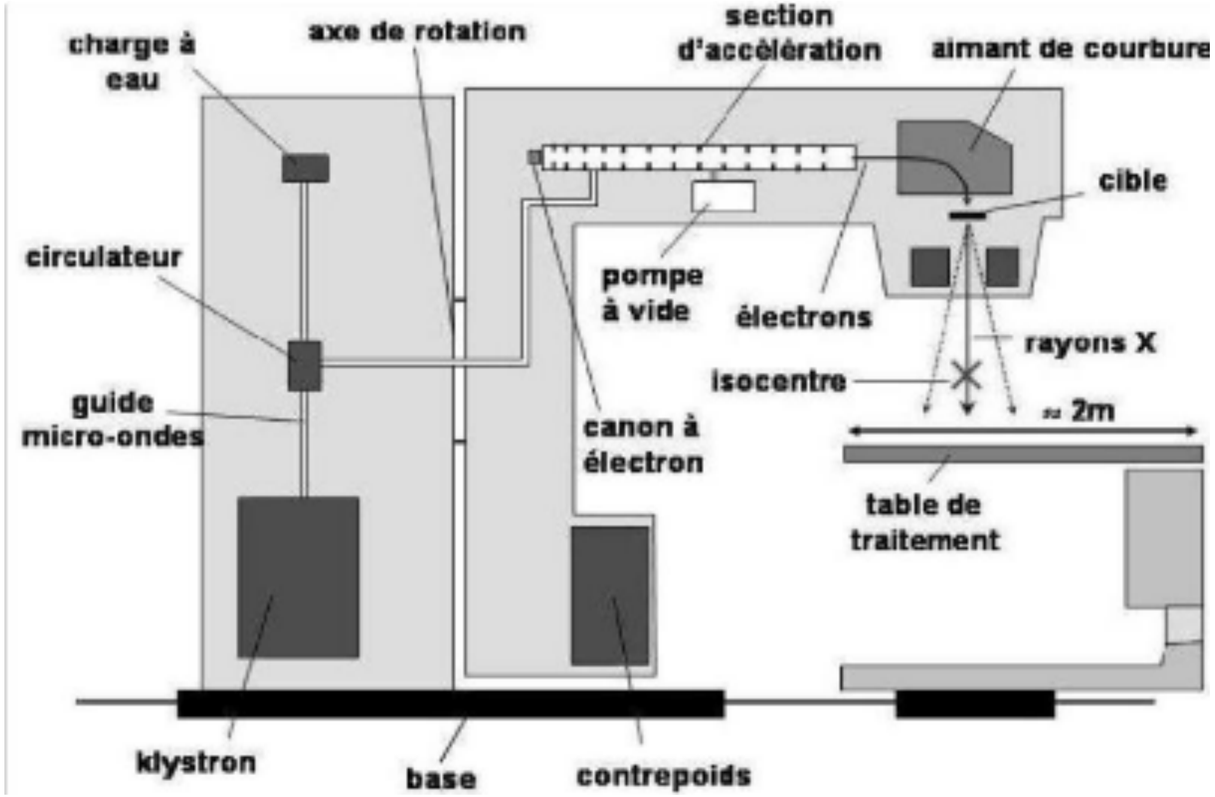


Accélérateur de particules

La radiothérapie externe

Accélérateur linéaire

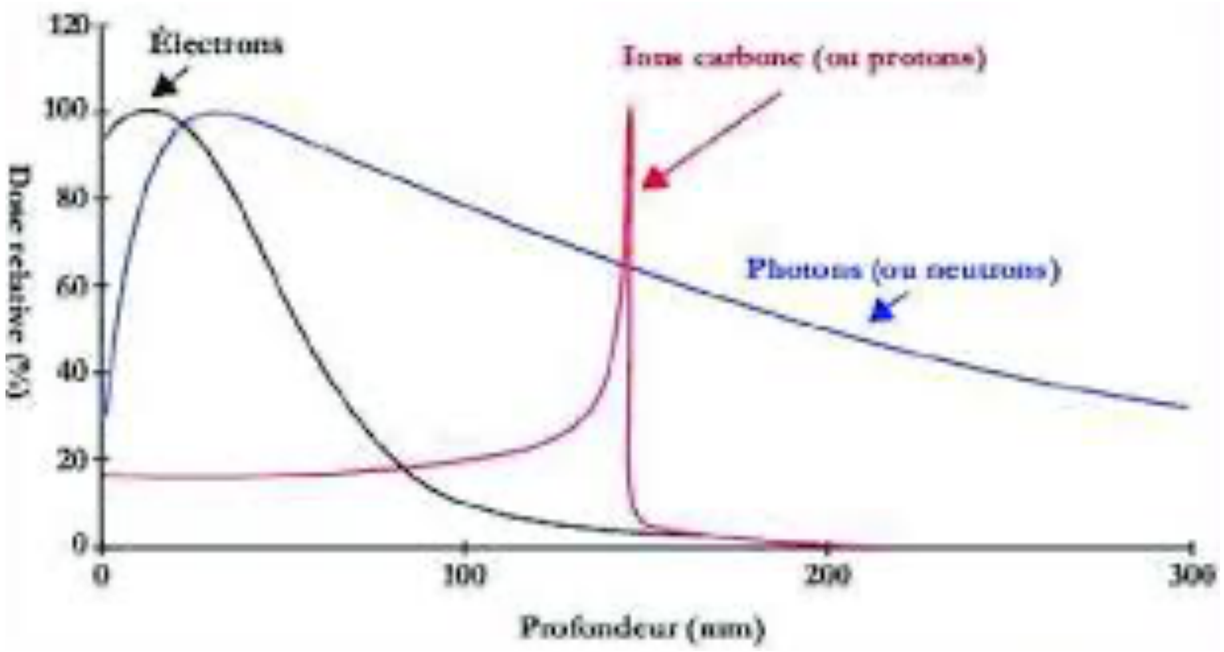
- Accélérateur de particules (électrons) avec un canon à électrons (pour leur production) et une section accélératrice
  - Si la sortie est libre : un faisceau d'électrons
  - S'il y a un obstacle sur la voie (cible de conversion), proche de la sortie : un faisceau de rayons X de freinage.



Radiothérapie externe

Accélérateur de particules (électrons)

- La même machine va ainsi pouvoir irradier une tumeur :



  - Superficielle (électrons)
  - Profonde (photons)
  - Semi-profonde (mixage)

La Radiothérapie externe : un travail d'Équipe.

4 étapes majeures précédées d'une « Cs d'annonce »

- Ou information du Malade sur les modalités pratiques de la radiothérapie
- 1. Le repérage de la zone à traiter ou phase de simulation
- 2. Le contourage, par le Radiothérapeute, de la tumeur et des organes à risque
- 3. Le plan de traitement virtuel (nombre, poids, forme de chaque faisceau) proposé par les Radiophysiciens et les Dosimétristes ; validé par le Radiothérapeute
- 4. Le traitement proprement dit réalisé par les Manipulateurs en réponse à l'objectif thérapeutique.

Radiothérapie externe

Cs d'annonce faite par une Manipulatrice ou un Manipulateur

- Compléter, ré-expliquer le protocole de radiothérapie proposé par le Radiothérapeute : nombre de séances, rythme…
- Aborder les différentes étapes :
  - simulation du traitement, déroulement des séances, suivi…et notamment la Cs médicale hebdomadaire systématique
- Information sur les effets secondaires et remise d'une fiche « conseils » adaptée
- Lieu d'expression d'éventuels besoins ou craintes (la solitude dans la salle de traitement peut être anxiogène), de soucis administratifs…
  - Visite des locaux avant simulation et traitement.

Radiothérapie externe

Étape de simulation ou de repérage

- Dans une salle dédiée
- Manipulateur et Radiothérapeute réalisent une imagerie de la région où siège la tumeur :
  - imagerie en 3D (simulateur scanner/IRM)
  - Scanners thoracique, pelvien, cérébral….
- Les conditions anatomiques dans lesquelles cette imagerie est faite :
  - Installation sur table, moyens de contention….
  - devront être les mêmes à chaque séance de traitement
  - Exemple plus loin dans le cancer de prostate

Radiothérapie externe

En salle de simulation

- La position sur la table de simulation doit être confortable, reproductible à chaque séance de traitement

- Matérialisée sur la peau (ou un masque) par tatouage des points d’entrée des faisceaux laser (que nous retrouverons, pareillement positionnés, en salle de traitement).



Le positionnement sur table, confortable, reproductible

Nécessite des moyens de contention, classiques ou personnalisés

- Classiques :
  - Têtière (tête et cou)
  - Plan incliné (sein)
  - Cale-genoux (pelvis)
- Personnalisés :
  - Moule ou masque thermoformé, confectionné par le Manipulateur.

Moyens de contention

Masque

Têtière



Moyens de contention

Plan incliné

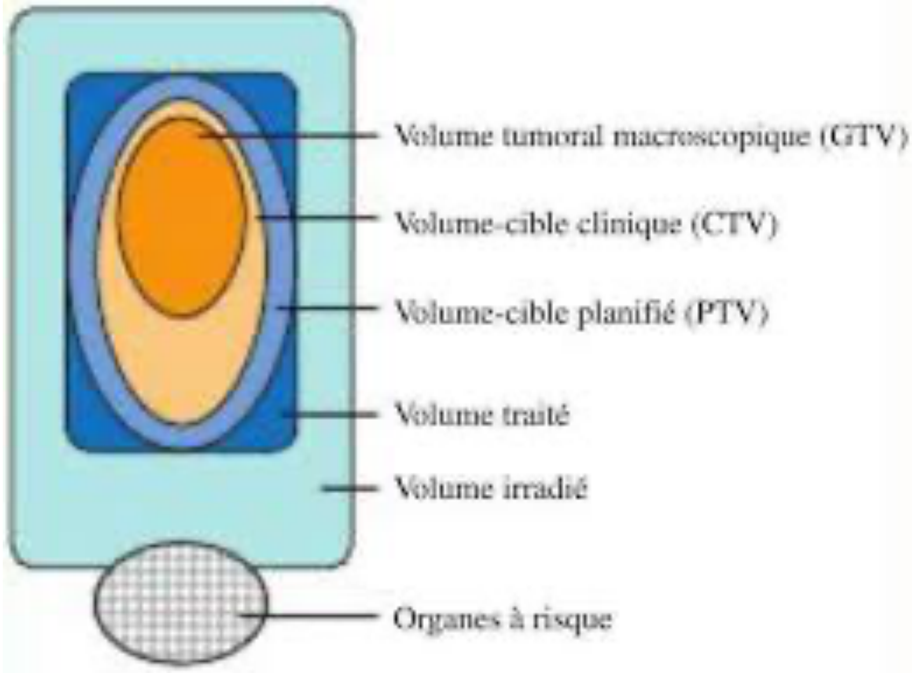
Cale-genoux



RETC

Contourage

- Transfert des images scanographiques de simulation sur la console de contourage
- C’est sur cette console que le Radiothérapeute identifie sur des coupes faites tous les 2,5 mm :
    - Le volume tumoral à détruire (GTV, CTV, PTV)
    - Les tissus sains à protéger (ou organes à risque)
- Objectif (défi) : conformer le volume irradié au volume planifié



Contourage des différents volumes

Ex. du cancer de prostate

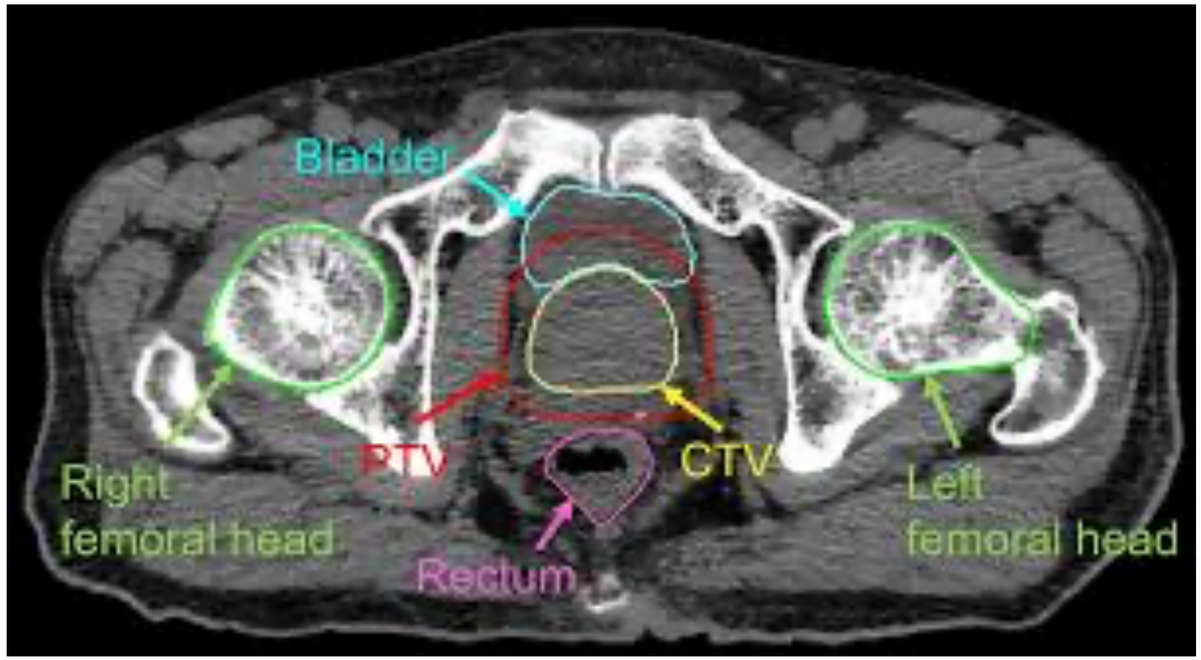
- Coupes TDM de L5 au bord inférieur des ischions
- GTV : volume tumoral macroscopique (révélé par l'imagerie TDM…)
- CTV ou volume cible clinique : GTV et autres foyers microscopiques adjacents, fréquents (la totalité de la glande prostatique)
- PTV : volume cible prévisionnel CTV + expansion de 5-10 mm.



Contourage

Appliqué au cancer localisé de prostate

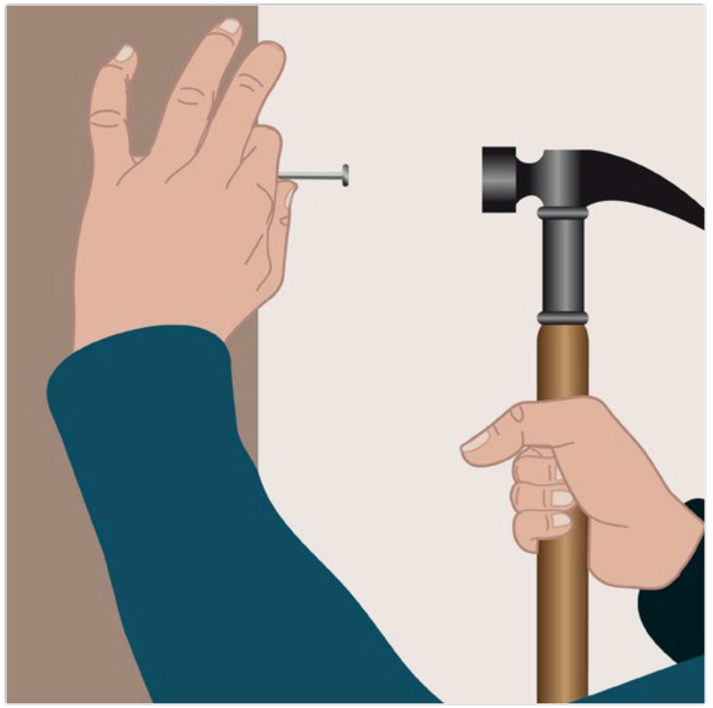
- PTV : CTV + expansion de 5 à 10 mm ; marge de sécurité prenant en compte :
  - Les mouvements de l'organe avec le niveau de remplissage vésical (qui idéalement devra être le même lors de la simulation et pendant les séances de traitement) et la respiration
  - Le repositionnement du Malade
  - Marge de + en + réduite avec l'imagerie embarquée
- Les OAR : vessie, rectum, têtes fémorales.



Les Manipulateurs veillent en particulier à la cohérence entre l'image-scanner de simulation et l'image-scanner sur la table de traitement

Dosimétrie

- Le Radiothérapeute remplit la carte de traitement :
  - Doses prescrites dans les différents volumes tumoraux
  - Contraintes de dose aux organes à risque (tissus sains adjacents)
- Et transfère le dossier en Radiophysique :
  - Objectif : concilier techniquement, concrètement les doses prescrites à la tumeur et les contraintes de dose aux OAR.



Taper sur le clou (T)
Sans se taper sur les doigts (OAR)

Dosimétrie prévisionnelle

Transfert des coupes scanographiques de la console de contourage sur la console de dosimétrie.

Cette console est équipée de logiciels et les Radio-physiciens chargés de la planification du traitement vont alors proposer un ou plusieurs plans de traitement :
- nombre de faisceaux
- faisceau(x) fixe(s) ou mobile(s) ; arc-thérapie
- taille, forme, poids de chacun d'eux

On parle conformation, modulation d'intensité (modulation d'intensité de chaque faisceau)



Dosimétrie

Pour un traitement personnalisé

- Planification du plan de traitement par le Radiophysicien
- Dosimétrie prévisionnelle préparée par les Dosimétristes
- supervisée par les Radiophysiciens qui vérifient et valident l’ensemble des paramètres du plan de traitement
- Validation conjointe Radiophysicien-Radiothérapeute.



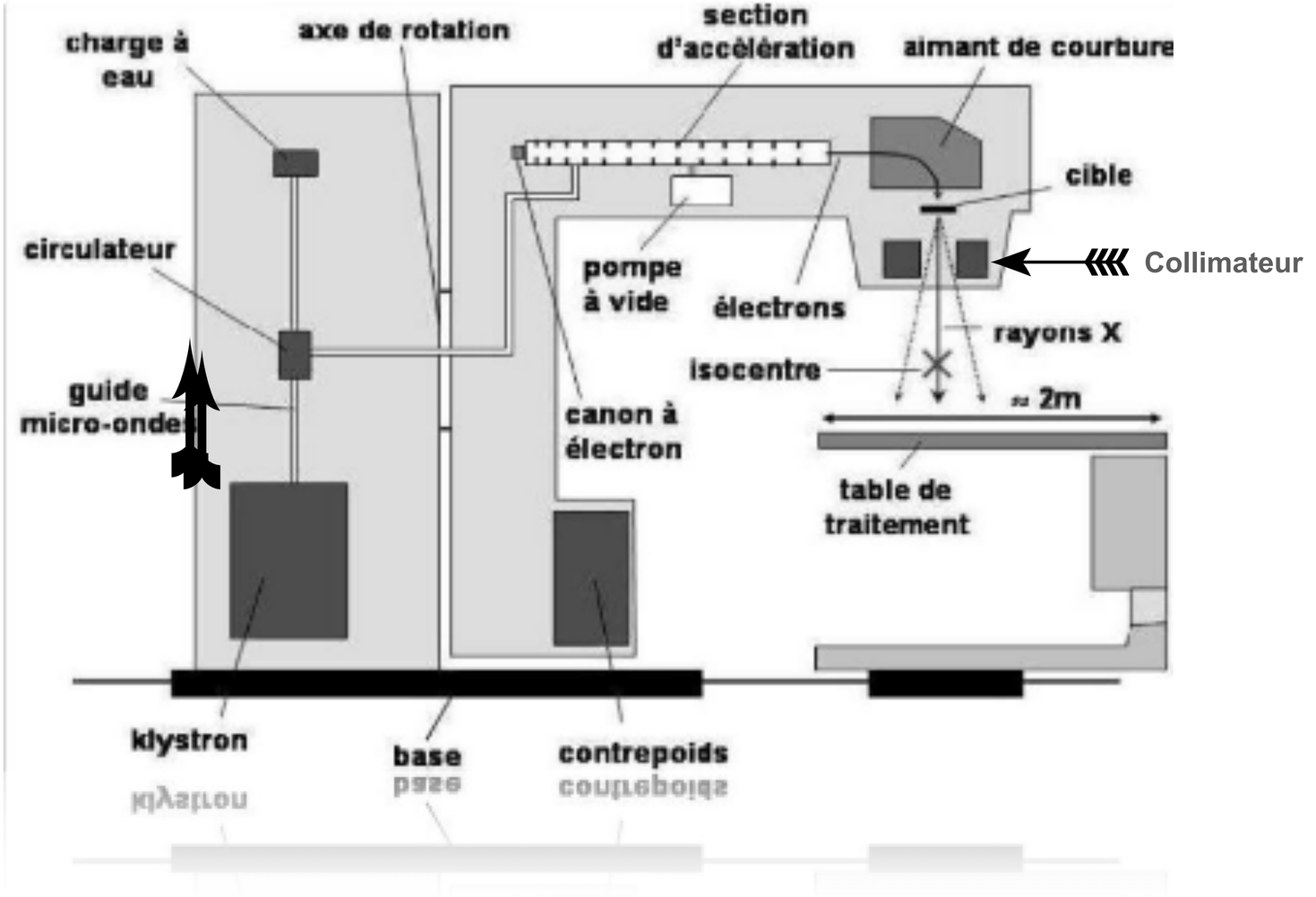
Objectif de la RETC

Un gradient de dose optimal entre tumeur et tissus sains

- Une dose FORTE à la tumeur pour la détruire
  - Une dose MINIME aux tissus sains pour les protéger
- 3 révolutions techniques pour y parvenir :
  - RTC : utilisation de faisceaux convergents sur la tumeur, visualisée en 3D
  - RCMI ou créer des gradients de dose significatifs entre volumes contigus
  - Irradiation en arc-thérapie, en sus des faisceaux fixes
- On parle imagerie **embarquée** et radiothérapie **guidée** par l'image.

Radiothérapie externe

Collimation



Radiothérapie standard, conformationnelle, conformationnelle avec modulation d'intensité

Évolution de la collimation



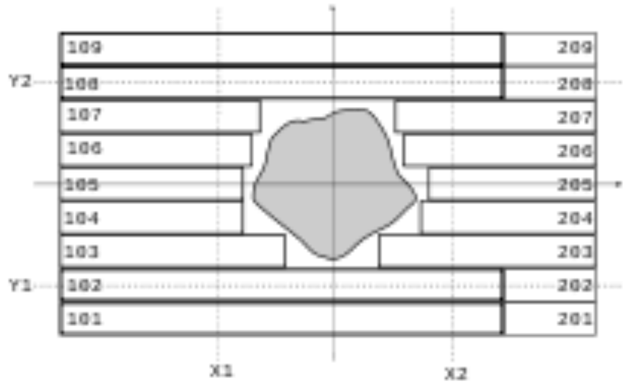
- 1. Collimateur standard (collimateur principal de forme carrée ou rectangulaire) de taille variable
- 2. Collimateur additionnel avec multilames fixes
- 3. Collimateur multilames dynamiques (les lames se déplacent pendant la séance)
  - Ce qui module l'intensité du faisceau
  - Permet l'escalade de dose (T) en diminuant la toxicité (OAR)

Accélérateur linéaire

Collimateur multilames fixes

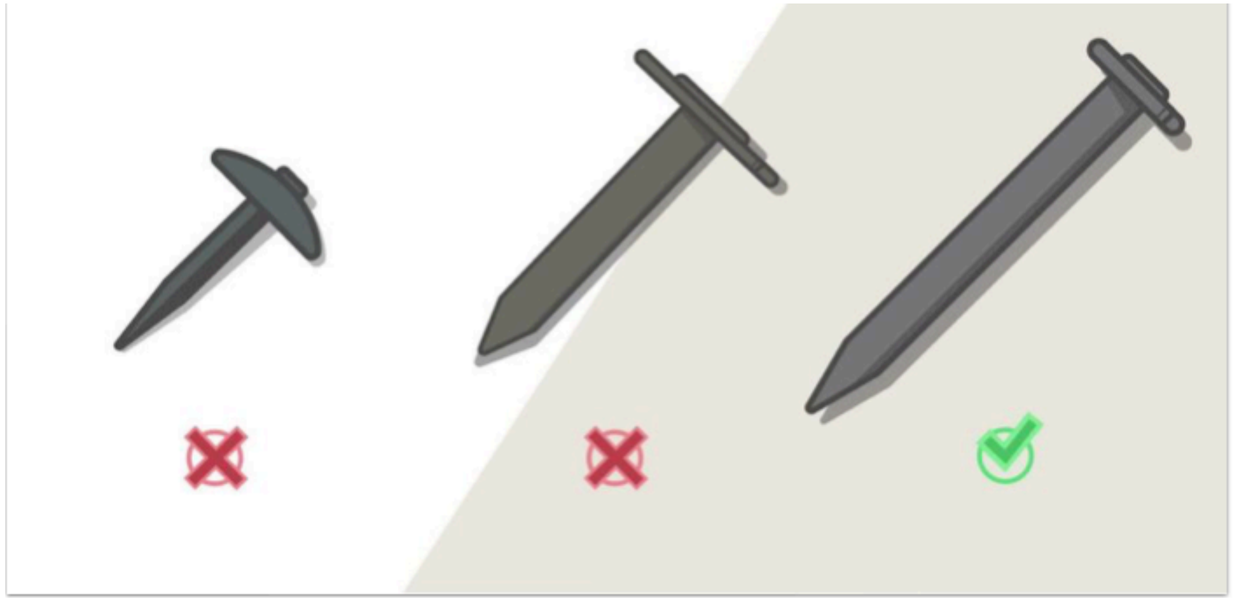


- Ou mise en forme du faisceau après son passage par le collimateur principal
- Collimateur multi-lames fixes (60 paires de lames indépendantes) pour générer des faisceaux complexes et conformer au plus près le volume irradié au volume planifié.
- Faisceaux fixes



RE conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

Ou comment concilier,
dans la même séance :
- des doses différentes aux 3 composantes du volume tumoral (GTV, CTV, PTV)
- les contraintes de doses propres aux OAR

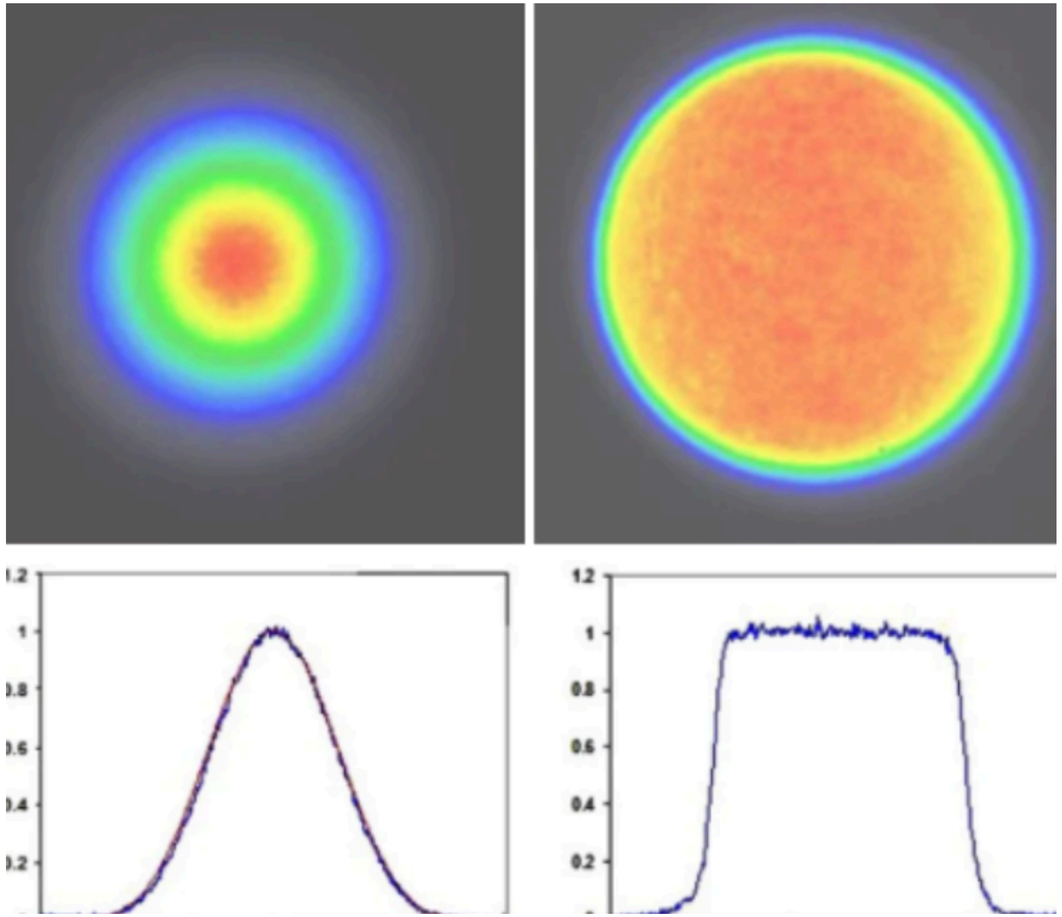


Collimateur multilames dynamiques et faisceaux mobiles

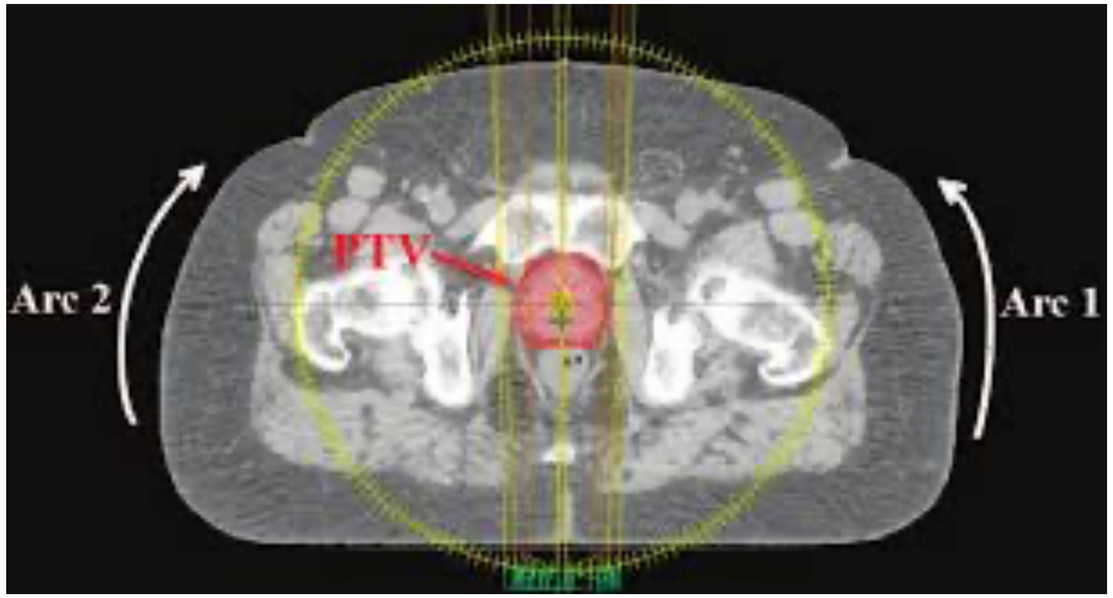
Les lames motorisées se déplacent pendant le passage du faisceau pour en moduler la forme et l'intensité en temps réel.
On génère ainsi des gradients de dose :
- dans les différents volumes (GTV, CTV, PTV)
- entre volume tumoral et OAR

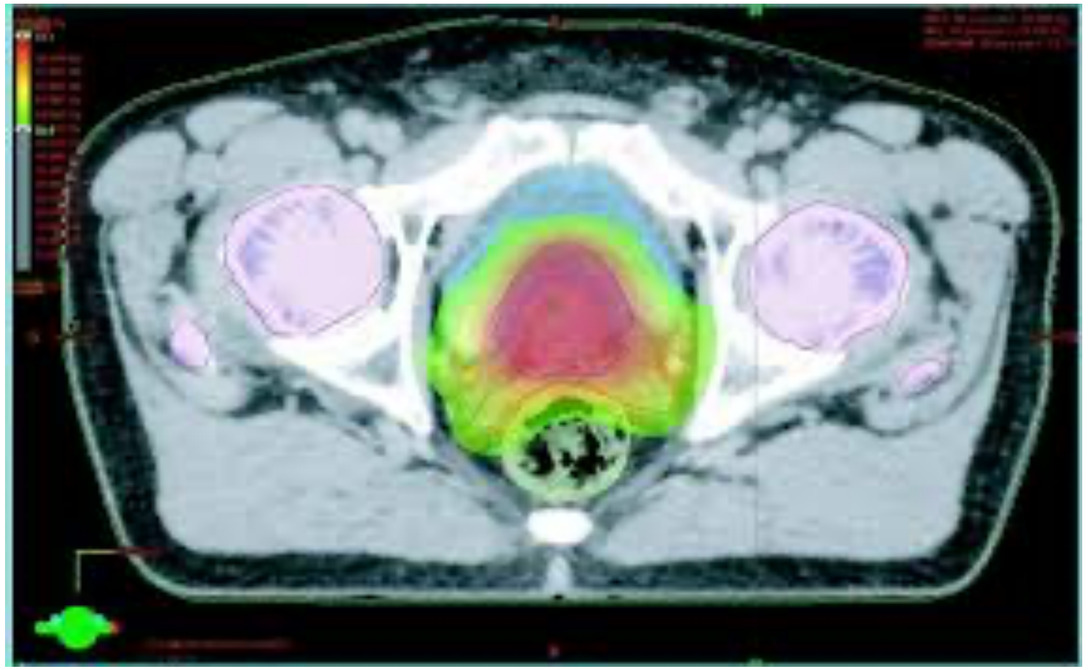


RCMI
Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

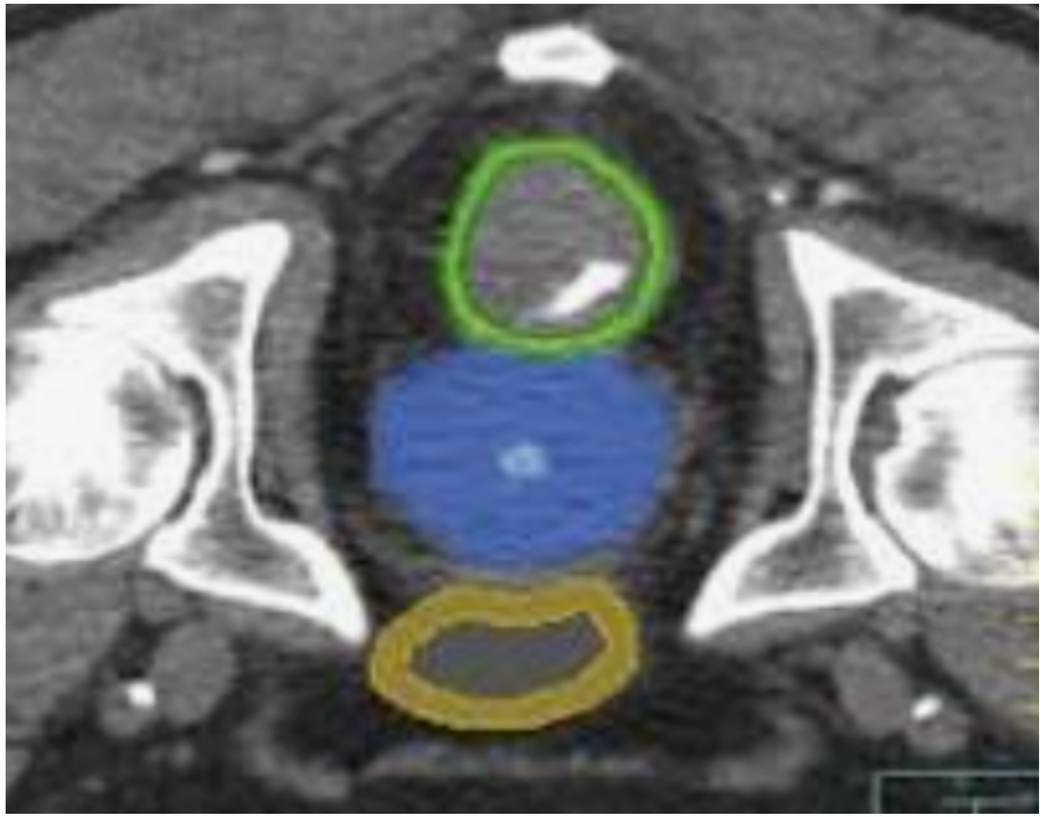


Le niveau de dose est ajusté en cours d'irradiation pour traiter la tumeur et protéger les tissus sains.
Les modulations du niveau de dose sont représentées par des couleurs différentes.


Arc 2
PTV
Arc 1



Cancer de prostate localisé
de risque faible
CTV : prostate seule
PTV = CTV + marge uniforme
de 7 mm (4 à 7 mm en arrière ?)
60 Gy en 20 fractions
5 fractions hebdomadaires



Contraintes aux OAR :
- rectum (contouré de l'anus à la jonction recto-sigmoïdienne) : V60 < 15%, V56 < 25%, V52 < 35%, V48 < 50%
- vessie : V60 < 25%, V56 < 35%, V52 < 50%
- bulbe pénien : Dmoy. ≤ 42 Gy.

Objectif de la RETC

La tumeur dans le champ de mire du faisceau : IGRT

- La radiothérapie guidée par l'image IGRT utilise les systèmes d'imagerie kv et Mv de l'accélérateur pour repositionner le PATIENT, la TUMEUR avant chaque séance de radiothérapie
- (Re)-Positionnement du Patient grâce à l'imagerie kv-kv (mode 2D) :
  - 2 clichés radiologiques orthogonaux du Patient installé sur la table sont acquis et comparés à ceux faits lors de la simulation.
  - Si nécessaire, déplacement de la table par le Manipulateur pour une coïncidence exacte de l'anatomie du Patient pendant le traitement avec l'anatomie acquise lors de la préparation du traitement (étape de simulation)

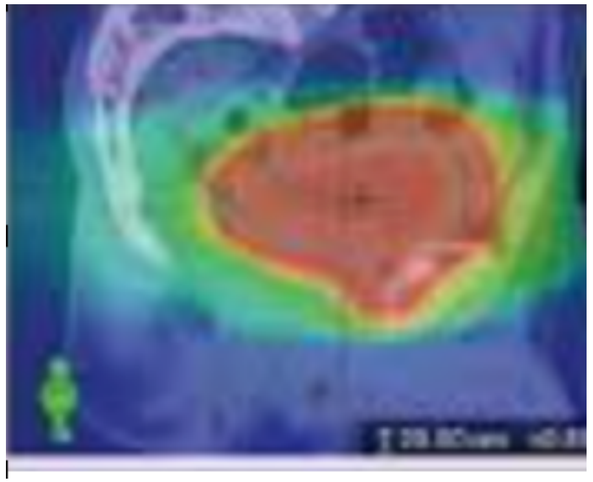
Objectif de la RETC

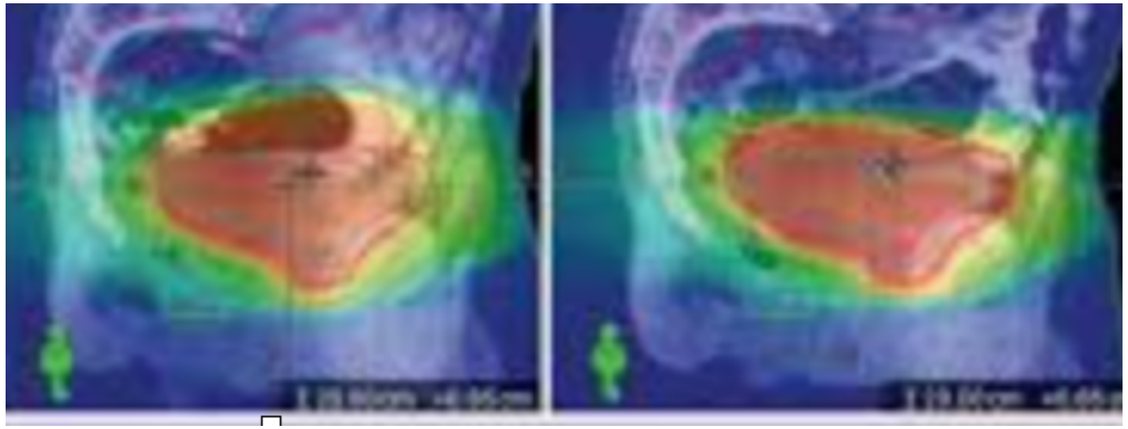
La tumeur dans le champ de mire du faisceau : IGRT

- Acquisition 3D (en Mv) du volume à traiter (non visible en imagerie conventionnelle),
  - Comparé à celui acquis au scanner de préparation, sachant que la tumeur et les tissus sains adjacents peuvent présenter :
    - des déplacements ou des déformations majeures durant les 5 à 7 semaines d'irradiation (interfraction) du fait de la fonte tumorale, de l'amaigrissement du Patient
    - des déplacements ou des déformations pendant l'irradiation (intrafraction) du fait de la respiration, de façon majeure en cas de localisation thoracique et dans une moindre amplitude en cas localisation abdomino-pelvienne (gaz digestifs) ; du remplissage vésical en cas de localisation pelvienne.
  - Pour un repositionnement précis, précieux (souvent millimétrique) du volume à traiter.

La RETC

Ou
Radiothérapie adaptative basée sur l'anatomie « du jour », l'anatomie en temps réel, grâce aux progrès en termes de :
- imagerie embarquée
-balistique des faisceaux
-dosimétrie
- intégration de l'IA





Sans adaptation

Après adaptation

La RETC

Aujourd'hui et demain…

- Le repositionnement du Malade et de sa tumeur, l'amélioration de la définition de la cible tumorale en temps réel ouvrent la voie à :
  - l'escalade de dose à travers l'hypofractionnement :
    - augmentation de la dose par séance (objectif thérapeutique)
    - et diminution du nombre total de séances (moins de déplacements, de fatigue)
- L'usage de radiosensibilisants, médicaments pris concomitamment à la radiothérapie et qui rend les cellules cancéreuses plus vulnérables aux rayons
  - L'immunothérapie est à l'étude.

Évolutions

Ex. dans le cancer de la Prostate, les métastases osseuses

- Tumeur primitive :
  - schéma « ancien » : 76-78 Gy/38-39 fractions (2 Gy/séance ou fraction et 5 fractions/semaine)
  - schéma qui s'impose progressivement à l'heure de la RCMI : 60 Gy/20 fractions (3 Gy/f.)
  - Récidive locale post-chirurgicale : radiothérapie stéréotaxique 30 Gy/5 fractions. On parle d'un traitement radio-ablatif, de radio-chirurgie.
- Métastases osseuses et RT antalgique :
  - Volume important : 30 Gy en 10 fractions et 2 semaines
  - Petit volume : 35 Gy en 5 fractions (Tt 1 jour sur 2)

Radiothérapie et réactions tissulaires

Toxicité aigüe/tardive

- Les réactions aigües ou précoces (pendant et ≤ 2 mois après la fin de la RT) sont liées préférentiellement à une atteinte des muqueuses ; beaucoup plus rarement à une atteinte cutanée
- Les réactions tardives s'exercent à travers le tissu conjonctif (fibroblastes, vaisseaux, nerfs). Il convient alors de prendre en compte :
  - les co-morbidités comme le diabète
  - Les ATCD : multiples laparotomies et RT abdomino-pelvienne
  - Les associations concomitantes RT - radiosensibilisants
  - La dose par séance (< ou > 2 Gy)
  - Certains traitements (anti-coagulants)

Radiothérapie/réactions aigües

- Prise en charge rapide pour ne pas compromettre un état général déjà fragilisé par la maladie cancéreuse sous-jacente

- Dépendent du site et du volume irradiés :
  - Un érythème et une pigmentation cutanés légers
  - Mucite aéro-digestive supérieure dans les cancers ORL
  - Oesophagite dans les irradiations thoraciques
  - Réactions muqueuses coliques mais surtout de l'intestin grêle dans les irradiations pelviennes (coliques, diarrhée)
  - Urètrites, ano-rectites dans les irradiations pelviennes basses

Radiothérapie/Réactions aigües

Traitement

- De base : anti-inflammatoires
  - Antalgiques de niveau III

- Spécifique à la localisation irradiée :
  - Bains de bouche avec eau bicarbonatée, xylocaïne, solumédrol, fungizone dans les mucites bucco-pharyngées
  - Anti-reflux et anti-ulcéreux dans les oesophagites
  - Alpha-bloquants dans les urétrites

Radiothérapie (RT)/toxicité tardive

- Les effets tardifs, apparaissant en zone irradiée, peuvent être de plusieurs types :
  - Peau : perte de souplesse, oedème, hyperpigmentation
  - Sphère ORL : hyposialie
  - Douleurs neuropathiques
  - Sein : lymphoedème du membre supérieur homolatéral
  - Sphère pelvienne : fibrose et sécheresse vaginales (gel et lubrifiant) ; cystite (syndrome de la petite vessie) ; rectite
- Le risque potentiel de cancer radio-induit, aujourd'hui exceptionnel
- La fatigue, fréquente, multifactorielle : le diagnostic, les traitements associés, les déplacements répétés (séances de rayons) ; une anémie…

Cancer du sein/Association radio-chirurgicale

Toxicité tardive/Prévention

- Douleurs neuropathiques dans 15 à 30% des cas, de durée imprévisible ; amplitudes articulaires réduites
- Lymphoedème du membre supérieur homolatéral à la chirurgie ganglionnaire et prévention :
  - 20% après curage axillaire (de circonférence ≤ 2 cm dans la majorité des cas) ;
  - 5% après ganglion sentinelle et minime
    - Blessure, infection de la peau peuvent être des facteurs déclenchants : à traiter rapidement
  - après GS : prise de sang et de TA sur le bras homolatéral restent possibles
  - En revanche, après curage axillaire : respect des mesures d'évitement +/- port nocturne, prophylactique, d'un manchon de contention.

Cancer de Prostate

Toxicités tardives de la RE

- Cystites et urétrites avec difficultés et douleurs à la miction +/- hématuries
- Rectites : douleurs, rectorragies
- Troubles de l’érection de survenue progressive, 12 à 18 mois après le traitement
- Toxicités de grade ≤ 2
- Incidence a significativement chuté :
  - De 20 à < 10%



7.3 Chimiothérapie

Cytotoxique

Anti-cancéreuse



La Chimiothérapie

Les agents cytotoxiques ont 3 propriétés communes

- Le site d'action : ADN, ARN ou des enzymes nécessaires à leur bon fonctionnement avec blocage de la division et de la multiplication cellulaires
- Un effet maximal lorsque les cellules sont engagées dans le cycle cellulaire (l'ADN est alors plus vulnérable)
- Un manque de spécificité, c'est-à-dire un impact non seulement sur les cellules cancéreuses (efficacité) mais aussi sur les cellules saines appartenant aux tissus à renouvellement rapide (toxicité)
    - Nous pointons là l'index thérapeutique ou rapport efficacité/toxicité
        - Rapport étroit pour les cytotoxiques.

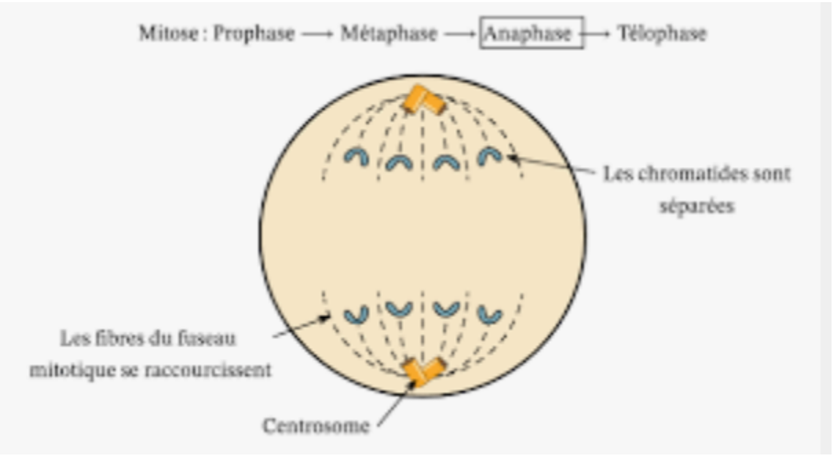
Classes de cytotoxiques

Ou antimitotiques

- Les Alkylants :
  - Moutarde à l’azote : Cyclophosphamide (endoxan)
  - Sels de platine : Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine
  - Nitroso-urées : Témodal, Muphoran
- Les Antibiotiques :
  - Adriamycine, Farmorubicine
  - Mitomycine C
- Les inhibiteurs de topo-isomérases :
  - Irinotécan (Campto), Topotécan (hycamtin), Étoposide

Classes de cytotoxiques ou antimitotiques

- Antimétabolites :
  - 5 Fluoro-uracile (5FU), Xeloda (sa forme orale)
  - Méthotrexate
  - Gemcitabine (gemzar)
  - Alimta
- Agents tubulo-affines ou poisons du fuseau mitotique :
  - Oncovin, Navelbine
  - Taxanes : Taxol et Taxotère
  - Éribuline



Chimiothérapie : mono ou poly ?

- L’emploi d’un seul antimitotique permet exceptionnellement d’obtenir la guérison ou le contrôle durable de la tumeur. Cet échec est dû au développement spontané ou précoce d’une résistance à l’agent utilisé.
- L’association d’antimitotiques augmente la fréquence, l’importance et la durée de la rémission.
- Le concept de poly-chimiothérapie repose sur un meilleur index thérapeutique, comparativement à une mono-chimiothérapie.
    - C’est la recherche d’un gain d’efficacité sans cumul des effets indésirables (E.I).

Chimiothérapie

Index thérapeutique

- Paramètres à prendre en compte :
  - Objectif thérapeutique : curatif ou palliatif
  - Action ubiquitaire de la chimiothérapie sur les 3 compartiments de cellules saines à développement rapide : moelle osseuse, muqueuses, peau et phanères
  - Toxicité propre au médicament. Ex. : anthracyclines et toxicité cardiaque ; pas d'administration sans bilan cardio-vasculaire (Cs spécialisée/FEV gauche)
  - Métabolisme d'élimination des médicaments (fonctions rénale et hépatique en particulier)
  - Statut OMS (état général), albuminémie et co-morbidités
- Globalement, cet index est étroit.

Chimiothérapie

Indications (à mettre en // avec l'index thérapeutique)

- Générales : type de cancer, stade (étendue), grade (agressivité)
- Dans un cancer localisé, en première intention, pour en réduire la taille et le rendre plus accessible au traitement local (en règle la chirurgie) : on parle de chimiothérapie **néo-adjuvante**
- Après traitement local si l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire fait craindre une évolution métastatique : degré d'extension dans les tissus, atteinte ganglionnaire, embols vasculaires. On parle de chimiothérapie **adjuvante**. Le bilan d'extension est négatif mais le risque métastatique est suffisamment élevé (en règle > 10%) pour valider la chimiothérapie.
- En association avec la radiothérapie dans un cancer localement avancé (non accessible d'emblée à une exérèse complète) : association radiochimiothérapie concomitante (**ARCC**)
- La maladie métastatique (chimiothérapie majoritairement **palliative**).
    - À ne pas confondre avec la maladie oligo-métastatique (nous y reviendrons).

Avant d’initier une chimiothérapie

On parle de…

- Fertilité et contraception
- D’intégrité des barrières anatomiques que sont la peau et les muqueuses :
  - Hygiène corporelle et bucco-pharyngée soigneuse
- Mode d’administration :
  - Per os
  - Voie veineuse centrale (majoritairement)



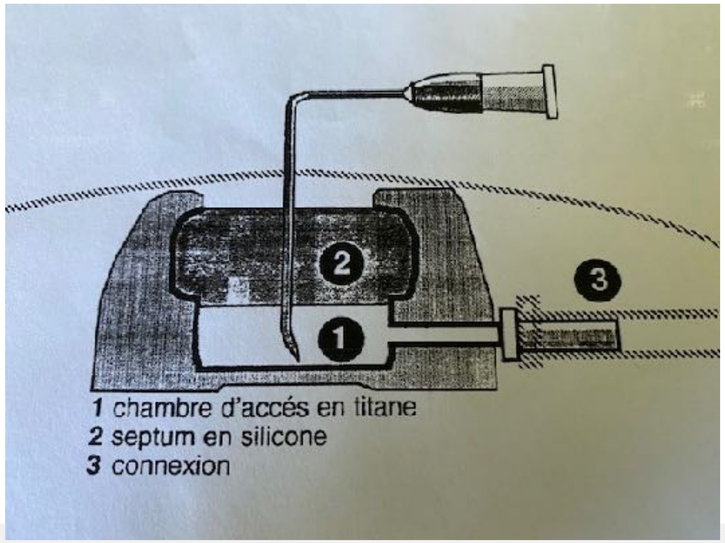
Chambre implantable

Voie veineuse centrale : KT en veine sous-clavière ou jugulaire ; chambre sous-cutanée.

Confortable : patch anesthésiant placé 1h avant de piquer
Hors utilisation : autonomie complète

Préservation du capital veineux périphérique (pour les contrôles sanguins)





Cathéter à chambre implantable C.C.I

Dispositif introduit en France en 1983

- Dispositif médical de longue durée, entièrement implanté dans le tissu cellulo- graisseux sous-cutané du Patient
  - Une chambre d'injection (boitier) en titane
  - Une membrane en silicone (septum) en évitant de la ponctionner toujours en son milieu, d'un diamètre de 12,7 mm chez l'Adulte et 9 mm chez l'Enfant
  - Un cathéter en silicone ou en polyuréthane, radio-opaque, dont l'extrémité est placée à proximité de l'oreillette droite
  - Profondeur de pénétration de l'aiguille : 14,6 mm
- Cathéter mis en place par ponction percutanée sous AL
  - Voie d'abord : veine sous-clavière ou veine jugulaire interne

Chambre implantable

Accessoires spécifiques

- Aiguille de Huber type 2
- Un prolongateur simple et un plateau en mousse reposant sur la peau du Patient et facilitant sa fixation sur la chambre
- La longueur de l’aiguille est adaptée à la profondeur de la chambre et à la corpulence du Patient
  - de 15 à 35 mm.



Voie veineuse centrale

- Sécurité : on transforme un accès veineux profond en une simple ponction percutanée
- Risques (à ne jamais sous-estimer) :
  - Risque infectieux potentiellement grave (septicémie) : 1 KT/10
  - Risque d’extravasation (anthracyclines, sels de platine, navelbine, oncovin)
- Sa présence est un facteur de gravité d’une neutropénie fébrile (cf. + loin)

- ASEPTIE RIGOUREUSE +++ (nous n’insisterons jamais assez)



La chambre implantable (C.I)

De son bon usage

- Injection, perfusion, héparinisation et rinçage : aiguille à biseau tangentiel de 0,7 mm de diamètre
    - Nutrition parentérale et dérivés sanguins : aiguille de 0,9 mm de diamètre
- Après injection ou perfusion ou tentative : ne jamais réutiliser les mêmes aiguilles ou seringues
- La C.I est obligatoirement rincée avec du sérum physiologique après toute injection médicamenteuse ou nutrition parentérale
    - Retirer l’aiguille en exerçant une pression positive (inj. de 10 ml de sérum physiologique de manière pulsée).

La chambre implantable

Avantages et inconvénients

- Avantages :
  - Confort physique et psychologique
  - Soins locaux peu contraignants
  - Système clos : moins de risques infectieux
- Inconvénients :
  - Intervention médicale plus lourde à la pose qu’au retrait
  - Formation indispensable pour Infirmier(ère)

La chambre implantable

Indications de bon fonctionnement

- Reflux veineux franc
- Absence de douleurs spontanées ou à l'injection
- Injection à la seringue facile et bon débit de perfusion
- Absence d'inflammation au point de ponction ou sur le trajet de tunnélisation du cathéter
- Absence d'oedème cervical ou brachial au niveau de la chambre
    - Absence de l'un de ces indicateurs : examen clinique par un Professionnel de santé.

Chambre implantable

Indications

- L’administration de cytotoxiques
  - Par voie générale
  - Par voie loco-régionale (intra-péritonéale, intra-artérielle hépatique…)
- Antibiothérapie
- Antalgiques (morphiniques, pompe PCA {analgésie contrôlée par le Patient})
- Nutrition parentérale prolongée
- Transfusions sanguines
- Produits de contraste pour l’imagerie

Voie veineuse périphérique

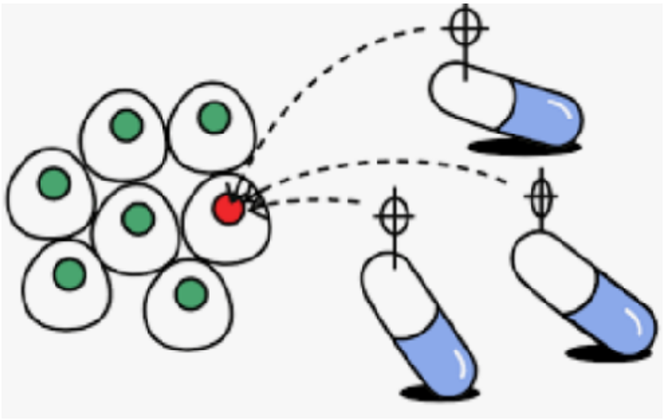
Prélèvements

- Progression de bas en haut
- Éviter les ponctions en regard des articulations
- Bras controlatéral au curage axillaire
    - Ponction possible sur le bras homolatéral au ganglion sentinelle



Chimiothérapie orale

- Moins contraignante
- Citons :
  - 5FU (Xeloda) notamment dans les ARCC
  - Endoxan
  - Temodal
- INCa accompagne leur développement, notamment en proposant des recommandations pour la prévention et la gestion des EI, recommandations déclinées en fiches pratiques pour les Professionnels de santé et pour les Patient(e)s.



Effets indésirables des traitements médicaux spécifiques

Classification OMS

- Traitements spécifiques : chimiothérapie, immunothérapie…..
- Chaque effet indésirable est précisément décrit : mucite, leucopénie…;
- Globalement :
  - Grade 0 = rien
  - Grade 1 = léger
  - Garde 2 = tolérable, de courte durée (< 7 jours)
  - Grade 3 = sévère, réversible
  - Garde 4 = grave, rebelle

Chimiothérapie

Complications hématologiques

- Rappel : la moelle osseuse est un tissu à renouvellement rapide, donc sensible aux effets de la chimiothérapie

- Anémie possible mais l'impact est :
  - limité : le globule rouge n'a pas de noyau
  - ou différé car sa durée de vie est de 120 jours

- Neutropénie (chute des polynucléaires neutrophiles/PN) et neutropénie fébrile.
  - Les PN sont notre première ligne de défense.

- Thrombopénie

Neutropénie et neutropénie fébrile (NF)

Définitions

- Neutropénie :
  - PN < 1000/mm^3 (grade 3)
  - PN < 500/mm^3 (grade 4)
  - Courte (en moyenne 4 jours).
- Fièvre :
  - Une seule détermination de la température > 38.5°C ou 2 déterminations > 38°C sur une période de 3 heures
  - Une hypothermie < 36°C justifie la même prise en charge
- Une neutropénie non fébrile sous corticoïdes = NF

Neutropénie

Étiologie de la fièvre

- Fièvre d’origine indéterminée = 60% des cas

- Fièvre cliniquement documentée dans 10% des cas ; avec 3 foyers principaux :
  - Appareil respiratoire (Radiographie thoracique systématique)
  - Peau, tissus sous-cutanés et voie veineuse centrale
  - Le tube digestif (de la cavité buccale jusqu’au périnée)

- Fièvre microbiologiquement documentée dans 30% des cas
  - Prélèvements systématiques (sang et urines en particulier)

Neutropénie fébrile

Fièvre et PN < 500/mm3 = urgence thérapeutique

- Anamnèse : nature du cancer, date de la dernière cure de CX, traitements en cours…
- Examen clinique : volontiers pauvre, donc trompeur
  - Constantes : pouls, TA, température, fréquence respiratoire, conscience, diurèse
  - Signes de gravité : choc septique
  - Recherche d’un foyer infectieux
- Examens complémentaires :
  - NFP, hémostase, fonction rénale, bilan hépatique, bilan inflammatoire (CRP)
  - Hémoculture, coproculture, ECBU, prélèvement de gorge
  - Rx thorax systématique

Neutropénie fébrile

4 groupes à risque décroissant

- G1 : Patient déjà hospitalisé lorsque survient la neutropénie fébrile
- G2 : Patient à domicile mais porteur d'une comorbidité (diabète, cirrhose, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire chronique) ou sous corticothérapie
- G3 : Patient à domicile, sans comorbidité, avec cancer progressif
- G4 : Patient à domicile
    - Sans comorbidité
    - Sans progression tumorale
    - NF non profonde, de durée prévisible < 7 jours
    - Antibiothérapie par amoxicilline/ac. clavulanique + ciprofloxacine
        - Fièvre persistant > 48H : hospitalisation dans le service référent.

Thrombopénie

- Risque hémorragique +++
  - Attention si céphalées, constipation ; voire à leur association +
  - Examen des téguments, du voile du palais et de la face interne des joues (pétéchies)
- ≤ 10000/mm^3 : transfusion plaquettaire (1 concentré pour 10 kg de poids)
- ≤ 20000/mm^3 et fièvre : transfusion plaquettaire
- 20000 à 50000/mm^3
  - Avec facteurs de gravité comme la prise d'anti-coagulants, une tumeur cérébrale en place, des signes hémorragiques : hospitalisation
  - Sans facteur de gravité : surveillance quotidienne clinique et biologique.

Effets secondaires de la chimiothérapie

Troubles digestifs : nausées, vomissements.

- Potentiellement fréquents, ils affectent la tolérance, la qualité de vie et l'observance au traitement
- 70 à 80% des Malades les subissent en l'absence de traitement correcteur
- Avant l'avènement des nouveaux anti-émétiques, 10% des Malades arrêtaient leur traitement pour nausées-vomissements
- Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) débutent souvent le soir ou le lendemain de la perfusion et ne durent généralement pas plus de 3 jours!



NVCI et facteurs favorisants FF

Chronologie par rapport à l'administration de la chimiothérapie

- Aigus : dans les 24 heures qui suivent
  - FF : âge < 45 ans ; sexe féminin ; personnalité anxieuse
- Retardés : entre 1 jour et 1 semaine
  - FF : mauvais contrôle des NVCI aigus ++ ; protocole hautement émétisant
- Anticipés : dans les 24 heures qui précèdent
  - FF : cure précédente mal tolérée.

Grade des NVCI

Et classes des cytotoxiques selon leur potentiel émétisant

- Grades selon le nombre d'épisodes dans les 24 heures :
  - 0 ; 1 : 1 épisode ; 2 : 2 à 5 épisodes ; 3 : 6 à 10
  - 4 : > 10 ou déshydratation ou nécessité d'un soutien parentéral
- Classes des cytotoxiques selon leur potentiel émétisant (PE) ou % des Patient(e)s qui éprouveraient des NVCI sans l'utilisation des anti-émétiques :
  - Classe 1 : PE sévère (> 90%) ; classe 2 : PE modéré (30 à 90%)
  - Classe 3 : PE faible (10 à 30%) ; classe 4 : PE très faible (< 10%)

Agents cytotoxiques et niveau de risque

Règles

- La molécule la plus émétisante définit le niveau global du protocole de chimiothérapie
- Les niveaux émétisants ne s'additionnent pas : 2 molécules moyennement émétisantes donnent un protocole moyennement émétisant
- Si le protocole s'étale sur plusieurs jours : chaque jour est considéré comme un J1



Cytotoxique monothérapie

et potentiel émétisant (PE)

- PE sévère : Carboplatine et Cisplatine, Eloxatine et Adriamycine
- PE modéré : Farmorubicine, Endoxan, Méthotrexate, Topotécan, Gemzar, Irinotecan
- PE faible : Endoxan PO, Témodal
- PE très faible : taxol, taxotère, navelbine



Chimiothérapie cytotoxique

Pourquoi, comment provoque-t-elle nausées et vomissements (NV)

- Les agents cytotoxiques stimulent différents récepteurs du tube digestif et du système nerveux central (SNC).
    - Les fibres du nerf vague (X) dans la partie haute du tractus gastro-intestinal
    - Différents récepteurs du SNC, dans la zone chimioréceptive (à proximité du IV^{ème} ventricule)
    - Cette zone est connectée au centre du vomissement via le faisceau solitaire
- Les neuromédiateurs, faisant le lien entre ces différents récepteurs et ainsi impliqués dans les mécanismes centraux des NV, sont pour les principaux :
    - La dopamine via le récepteur D2, la sérotonine via le récepteur 5-HT3 et la substance P qui se lie au récepteur de la neurokinine 1

Les différentes classes thérapeutiques

Anti-Émétisantes

- Anti-dopaminergiques : Primpéran, Plitican, Motilium, Vogalène
- Antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine (les sétrons) : Kytril, Zophren
- Antagoniste des récepteurs NK-1 de la substance P : Emend
- Corticoïdes : Solupred, Solumédrol. Efficaces, régulièrement utilisés ++ mode d’action ??

Potentiel émétisant et recommandations

Quelques exemples

- PE très faible : anti-dopaminergique
- PE faible :
  - J1 : par voie IV, antidopaminergique, corticoïde, sétron IV
  - J2 et J3 : sétron per os +/- corticoïde per os
- PE modéré :
  - J1 : par voie IV, antidopaminergique, corticoïde, sétron IV
  - J2 et J3 : sétron per os + corticoïde per os
- PE sévère :
  - J1 : emend per os et par voie IV anti-dopaminergique, corticoïde, sétron
  - J2 et J3 : emend per os
  - J2 à J5 : sétron +/- corticoïde per os
- NVCI anticipés : anxiolytique J-1, J1.



Potentiel émétisant

Autres options

- Options douces :
  - Gingembre : 1 gélule à 500 mg X3/j. en cas de nausées récalcitrantes
  - Non médicamenteuses : acupuncture, hypnose, auriculothérapie, sophrologie
- Astuces :
  - Préférez les petits repas (5-6X/j.), à température ambiante ou froids (pour diminuer les odeurs)
  - Restez debout 30 mn après chaque repas
  - Bien s’hydrater : 1,5l/j. (eau, infusions, jus de pomme…)
  - Bains de bouche fréquents, spécialement après chaque vomissement

Contrôle anti-émétique

globalement
< 10% en 1978
85% en 2008
> 95% aujourd’hui



Diarrhée chimie-induite (DCI)

Grade et facteurs favorisants

- Grade 1 : par rapport à l'état initial, + 1 à 4 selles quotidiennes
  - grade 2 : + 5 à 6 selles quotidiennes
  - Grade 3 : + ≥ 7 selles quotidiennes, incontinence, hospitalisation requise
  - Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital, prise en charge en urgence
- Facteurs favorisants :
  - ATCD de radiothérapie abdomino-pelvienne ou de résection digestive
  - Radiochimiothérapie concomitante pour tumeur pelvienne (rectum, canal anal, utérus, vessie)
  - Traitements associés : anti-inflammatoires et antibiotiques (Augmentin)

Diarrhée chimio-induite : CAT

grade, symptômes

- Diarrhée de grade 1 ou 2, sans autre symptôme :
  - Traitement par Lopéramide (Imodium) et mesures diététiques :
  - Régime pauvre en fibres ; privilégier riz, pâtes, pain, bananes et compotes de pommes ; fractionner les repas ; boire 1,5 à 2 litres d'eau/j. ; arrêt de l'alcool.
- Diarrhée grave :
  - Diarrhée fébrile, sanglante ou sévère (≥ 8 selles/j.), diarrhée durant plus de 2 jours
  - Associée à des vomissements de grade ≥ 2 ; des douleurs abdominales ;
    - +/- neutropénie, thrombopénie
  - Diarrhée de grade 3 ou 4 ; incontinence ; selles nocturnes
    - direction



Stomatite

Prévention et Traitement

- Remise en état de la dentition avant traitement
- Régulièrement (3x/j.) : nettoyage des dents, bain de bouche antiseptique
  - Plaquettes > 30000 : brossage souple
  - Plaquettes < 30000 : coton-tige et hydropulseur
- Grade 1 : à la demande, bains de bouche avec eau bicarbonatée, fungizone, procaïne et solumédrol
- Grade 2 : antalgiques de niveau 2 ou 3 ; dispositif transdermique
- Grades 3 et 4 : hospitalisation pour hydratation, nutrition parentérale et traitement d'une infection surajoutée (fongique, herpétique, streptococcique)

Toxicité neurologique

Les neuropathies périphériques

Les atteintes des nerfs crâniens

Les atteintes du système nerveux central



Les neuropathies périphériques

Facteur limitant le + fréquent après la toxicité hématologique

- Tous les nerfs périphériques peuvent être atteints
- Polynévrite distale à prédominance sensitive ou sensitivo-motrice
  - Fourmillements des extrémités (mains, pieds), douleurs spontanées à type de brûlure volontiers majorées par le froid
  - Crampes, faiblesse musculaire, iléus paralytique
- Facteurs aggravants : éthylisme, diabète
- Nécessitent une Cs spécialisée avec EMG…
- Régressives (lentement !) à l'arrêt du traitement

Neurotoxicité périphérique

Grade. Cytotoxiques responsables. Traitement….préventif.

- Grade 1 : paresthésies légères et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux
    - Grade 2 : paresthésies modérées, plus durables et/ou faiblesse musculaire (gestes fins : boutons de chemise, stylo…)
    - Grade 3 : paresthésies intolérables et/ou déficit moteur marqué
    - Grade 4 : paralysie générale
- En cause : les poisons du fuseau, les taxanes, les sels de platine
- Traitement préventif :
    - Dose cumulative (à na pas atteindre) associée à une neuro-toxicité (sans neuropathie pré-existante) : CDDP (400 à 600 mg/m^2) ; Oxaliplatine (750 à 900 mg/m^2) ; Taxol (1000 mg/m^2).
    - Arrêt du traitement cytotoxique dès lors que la toxicité est de grade 2
    - Traitements symptomatiques : vitaminothérapie B, antalgiques, kinésithérapie - écharpe et gants. Massages des extrémités à l'huile camphrée (en particulier massage systématique des pieds avant de se mettre au lit)

Neurotoxicité centrale

Diagnostic différentiel

- Symptomatologie plurielle :
  - Confusion, comitialité
  - Vertiges, syndrome cérébelleux
  - Troubles des fonctions cognitives
- En cause :
  - Les anti-métabolites : 5FU, MTX
  - Le Paclitaxel
- Diagnostic différentiel :
  - Éliminer une évolution cérébrale de la maladie cancéreuse



Neurotoxicité centrale

Troubles des fonctions cognitives

- L’atteinte des fonctions intellectuelles est possible, fortement corrélée au degré de fatigue, un état dépressif.
- Incidence : 20 à 30%, voire plus (70%)
- Troubles de la mémoire, de l’attention, de l’organisation
- En cause :
  - En général : toute chimiothérapie
  - En particulier : 5FU, Endoxan
- Amélioration à distance du traitement.



Les atteintes des nerfs crâniens

- Ototoxicité : 8ème nerf crânien
  - Déficit auditif progressif (cumul de dose)
  - CDDP (cisplatine)
- Atteinte ophtalmique : 2ème nerf crânien
  - Névrite ophtalmique rétrobulbaire
    - Sels de platine, 5FU
  - Paralysies oculomotrices
    - Oncovin, ifosfamide, 5FU, CDDP



Cardiotoxicité



- Spécifique de certains médicaments : anthracyclines, étoposide, endoxan, 5FU, paclitaxel
  - Herceptine (thérapie ciblée)
  - Anthracyclines, endoxan, 5FU, Herceptine sont prescrits dans les cancers du sein
- Le plus souvent retardée (mais < 1 an) et cumulative
- Facteurs aggravants : HTA, ATCD cardiaques, âge, radiothérapie médiastinale
- Traitement : celui de l'insuffisance cardiaque

Cardiotoxicité

Surveillance

- Clinique : tachycardie, prise de poids rapide, dyspnée…
- ECG de référence
- Fraction d’éjection ventriculaire gauche échographique ou isotopique (FEVG)
  - Patients à risque :
    - Chute de plus de 10 points
    - Chute en dessous de 50%
- Rythme de surveillance de la FEVG :
  - Avant traitement
  - Tous les 3 mois
  - À la demande si suspicion clinique
  - 1 an après l’arrêt ; et jusqu’à 5 ans (voire plus) chez les Enfants



Alopécie

Redoutée pour son impact certain sur le bien-être physique et psychologique

- Elle débute 10 à 20 jours après l'initiation de la chimiothérapie, avec un effet maximal vers le 2ème mois ; brutale ou progressive
    - Cils et poils pubiens peuvent également tomber.
- Toujours réversible :
    - La repousse peut demander plusieurs semaines à plusieurs mois
    - Avec modification possible de la texture et de la couleur
- Agents :
    - Très alopéciants : anthracyclines, taxanes, étoposide
    - Moyennement alopéciants : navelbine, topotécan, irinotécan, endoxan
    - Peu alopéciants : 5FU, sels de platine.



Alopécie

Comment limiter la chute des cheveux ?!

- Le jour de la cure : ne pas brosser les cheveux
- Pendant les 8 jours qui suivent : traiter les cheveux avec précaution (lavage à l'eau tiède, shampoing doux, brosse à poils souples)
- Entre les cures : éviter les teintures, les mises en plis, les brushings, les permanentes
- Dans les chimiothérapies très alopéciantes : se raser les cheveux avant qu'ils ne tombent totalement permettrait de limiter le caractère désagréable de leur chute.
- Le casque réfrigérant : proposé pendant la chimiothérapie pour limiter l'alopécie (pour son effet vasoconstricteur).
    - Son efficacité dépend du produit perfusé ; elle est également variable selon les personnes



Remède très souvent le plus efficace

Ongles et chimiothérapie

- Les ongles peuvent devenir cassants, striés ou ondulés et finir parfois par tomber
- Pendant la perfusion (taxotère en particulier) : il est possible d'enfiler moufles et chaussettes réfrigérantes (en recherchant une vasoconstriction)
- La pose d'un vernis au silicium peut empêcher les ongles de devenir cassants
- Quelques mesures préventives :
  - Utiliser des gants pour les travaux ménagers ou le jardinage
  - Crème hydratante protectrice sur les mains et les pieds
  - protéger les extrémités du froid
  - Couper ses ongles court afin d'éviter qu'ils se fissurent ou se soulèvent.





Toxicité cutanée

Syndrome mains-pieds : potentiellement grave

- Rougeurs, xérose, acné
- Syndrome mains-pieds ou érythrodysesthésie palmo-plantaire avec picotements, oedème, puis rougeur, engourdissements voire desquamation, phlyctènes et ulcérations. Médicaments incriminés : 5FU, Docétaxel
- En règle réversible en 2 à 3 semaines avec ré-épithélialisation complète en 6 à 8 semaines
- La prévention repose sur des mesures simples :
  - Évitez les savons agressifs (préférer un pain sur-gras)
  - Crème hydratante, émolliente (qui relâche les tissus) au moins 2X/j.
  - Éviter l'exposition de la peau à la chaleur (les bains chauds)
  - Porter des vêtements amples.



Chimiothérapie

Toxicité particulière : déficit en DPD

- Les fluoropyrimidines exposent à une diarrhée, en particulier chez les Malades présentant un déficit enzymatique en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase)
- La DPD est la principale enzyme permettant l'élimination des médicaments à base de fluoropyrimidine
- Cette diarrhée s'intègre souvent à d'autres toxicités majeures comme un syndrome mains-pieds, un syndrome cérébelleux, une mucite digestive extensive, une coronaropathie
- Toxicités sévères chez 1 Patient sur 5 ; voire décès (entre 1 Patient sur 100 et 1 sur 1000)
- Médicaments commercialisés : 5FU injectable (surtout en infusion continue), Xeloda
- Recherche obligatoire de ce déficit, par simple prise de sang, avant une 1ère administration de 5FU (dosage de l'uracilémie) ++

Toxicités particulières - cumulatives

Petite piqûre de rappel

- Toxicités particulières :
  - 5FU et spasme coronarien
  - Eloxatine et dysesthésies distales, péri-orales lors de l'exposition au froid :
    - Par temps hivernal, pas de sortie de la chambre de chimiothérapie sans gants et écharpe
- Toxicités cumulatives :
  - Anthracyclines et myocarde
  - Bléomycine et capacité respiratoire
  - Cisplatine et toxicité rein - oreille
  - Cisplatine, éloxatine, paclitaxel et oncovin : neurotoxicité.



Chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein et poids

Attention aux idées reçues, notamment en pré-ménopause

- Cette chimiothérapie a plutôt tendance à faire grossir : le tissu adipeux augmente et la masse musculaire fond
  - Observation faite dans 50 à 60% des cas, un an après la fin du traitement
  - ≥ 10% du poids du corps
- Facteurs de risque : sédentarité, mal-être psychologique, ménopause chimio-induite
- Quelques conseils : alimentation saine et variée, activité physique douce (comme le yoga) mais régulière

Jeûne thérapeutique en cancérologie

Mythe ou réalité ?



- Non recommandé
- Absence d’études cliniques
- Aggravation de la dénutrition

La fatigue

Je suis fatigué(e) de la fatigue qui me fatigue.
C'est fatigant !

- Invitée d'office, qu'on retrouvera à des degrés divers (en fréquence et intensité) avec les autres traitements généraux
- Cancer et fatigue : une constance, un duo infernal ; même si on a pris soin de rechercher (et corriger) une anémie, une hypothyroïdie…
- fatigue et mal-être psychologique : l'envie, le désir ; des abonnés de plus en plus absents !
- Difficile à amadouer avec des mesures hygiéno-diététiques (activité physique, hydratation…)



La fatigue

pregnante



- Sourde à nos injonctions : attention que nos encouragements (allez, on se lève ; il faut marcher un peu) ne soient pas entendus comme des « ordres ».
- Muette sauf à répéter inlassablement les mêmes mots : lit, canapé !
- CAT : l'analyser (souffrance physique, détresse morale), l'apprivoiser, l'accepter.

7.4 Thérapies ciblées

Ou l’entrée dans la médecine de précision

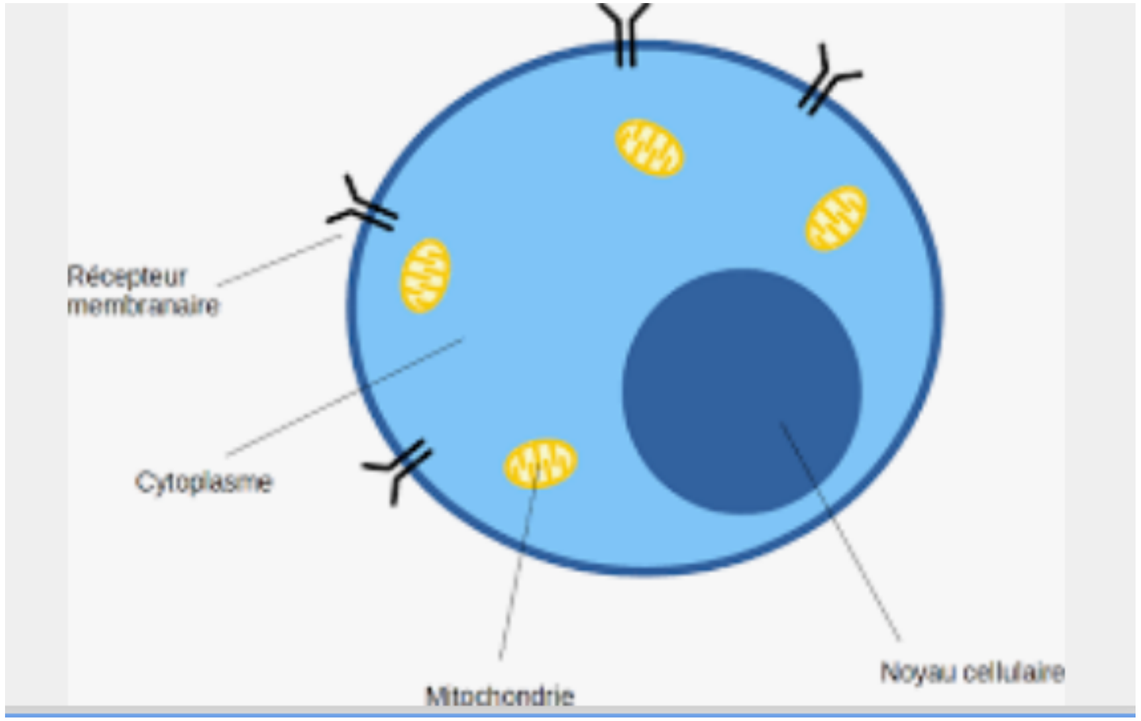
- Thérapies ciblées :
  - La plus ancienne : l’hormonothérapie
  - Les grandes molécules actives
    - Dont les anti-angiogéniques
  - Les petites molécules actives
    - Grandes ou petites, c’est proposer au Malade un traitement dirigé contre des anomalies moléculaires spécifiques de **sa** tumeur



Un cancer sur deux est guéri par l'arsenal thérapeutique : CHI./RT./CX.
Mais la cellule cancéreuse peut devenir sourde à nos injonctions

s'emballer,
se cacher derrière des anomalies moléculaires

Aujourd'hui, 1 médicament anticancéreux sur 3 est une thérapie ciblée.



7.4.1 Hormonothérapie

La liaison hormone - récepteur membranaire stimule la division cellulaire

Il faut appauvrir cette pression hormonale pour réduire la croissance tumorale

T. Potentiellement concernées :

Sein (2/3 des cancers sont hormono-sensibles)

Prostate (100%)

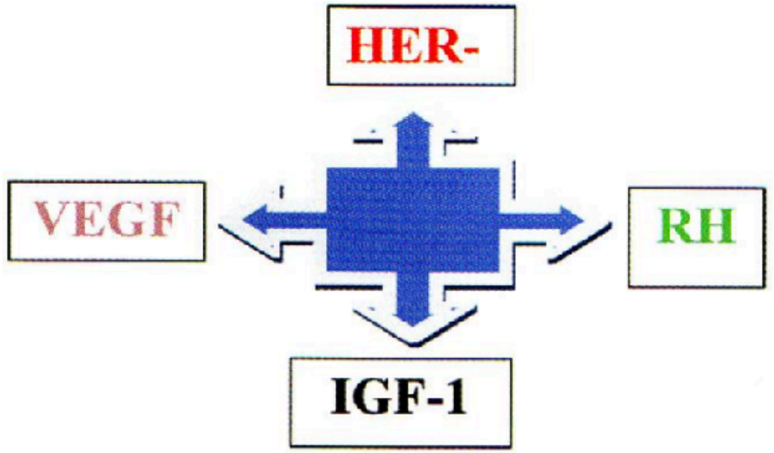
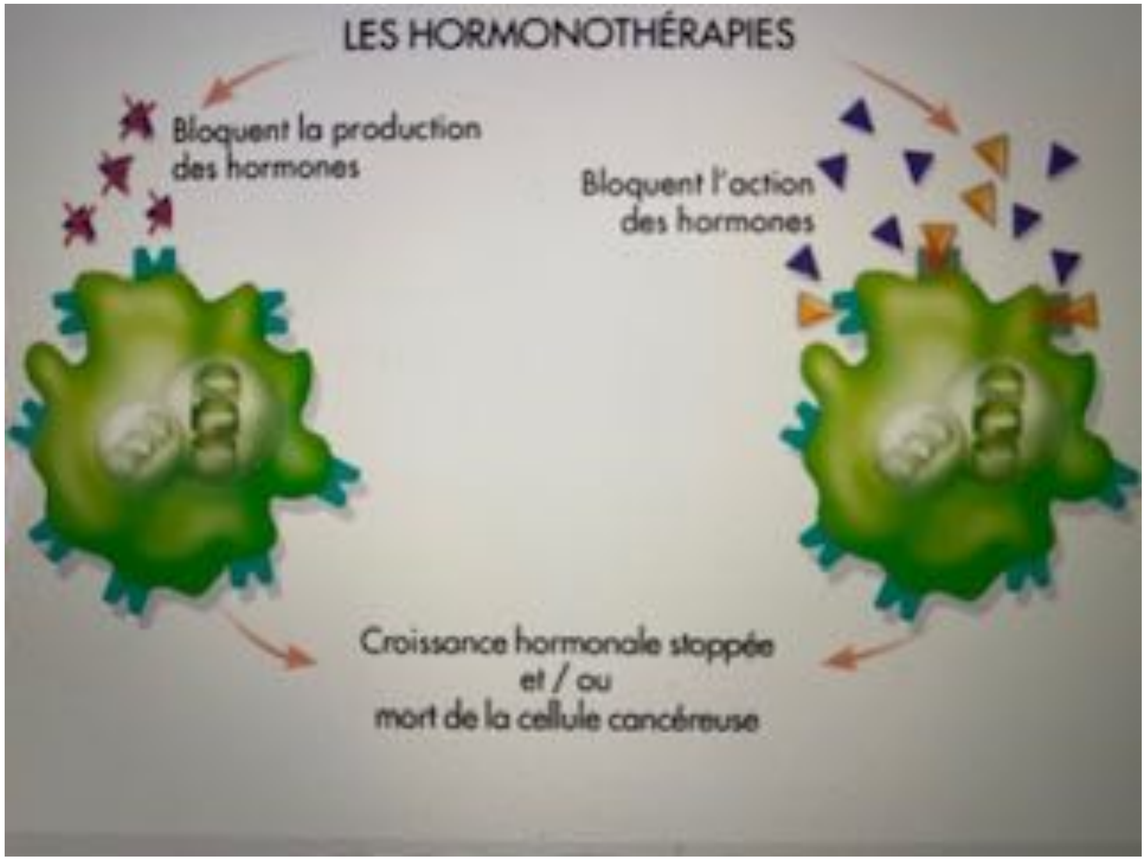


Figure 1. Les différentes cibles possibles.

Hormonothérapie

- 2 stratégies pour stopper cette stimulation tumorale par les hormones
- Bloquer la synthèse des hormones sexuelles
- Bloquer l’action des hormones directement au niveau de la tumeur



Hormonothérapie

Bloquer

- La synthèse des hormones :
  - Chirurgie : ovariectomie et pulpectomie
  - Chez la Femme :
    - Les analogues LH-RH d'action centrale (axe hypothalamo-hypophysaire) [ex. Enantone]
    - Les anti-aromatases empêchent la fabrication d'oestrogènes à partir des androgènes surrénaliens (chez la Femme ménopausée)
  - Chez l'Homme :
    - Les analogues LH-RH bloquent la synthèse de testostérone [ex. Eligard, Zoladex, Enantone, Décapeptyl]
- l'action des hormones directement au niveau tumoral :
  - Anti-oestrogène : Tamoxifène
  - Anti-androgène : Zytiga, Xtandi

ES des hormonothérapies

Chez la Femme

- Anti-oestrogènes :
  - Bouffées de chaleur, pertes vaginales blanchâtres surtout les 3 premiers mois
  - Cancer de l'endomètre : le risque passe de 2 à 3 pour 1000 (surtout au-delà de 5 ans d'utilisation). Echographies pelviennes régulières ou si saignement.
  - Risque thromboembolique
- Anti-aromatases :
  - Asthénie, somnolence, vertiges, bouffées de chaleur
  - Arthralgies, myalgies ++ ,ostéoporose
  - Troubles du métabolisme lipidique, prise de poids
- Chute de la libido, sécheresse vaginale

ES de l’hormonothérapie

Chez l’Homme

- Dépendent du type d’HT, de la dose, du médicament employé
- Troubles sexuels : chute de la libido, dysfonctionnement érectile, réduction de taille des testicules et du pénis
- Bouffées de chaleur, sautes d’humeur (andropause), difficultés à se concentrer
- Gynécomastie
- Prise de poids, perte de masse musculaire et de force physique, fatigue
- Ostéoporose
- Diarrhée
- Troubles cardiaques

7.4.2 Les Thérapies ciblées : grandes et petites molécules actives.

De quoi parle-t-on ?

Comment agissent-elles ?

Sont-elles nombreuses ?



7.4.2.1 TC : grandes et petites molécules actives

Bloquent spécifiquement un mécanisme impliqué dans la cellule cancéreuse

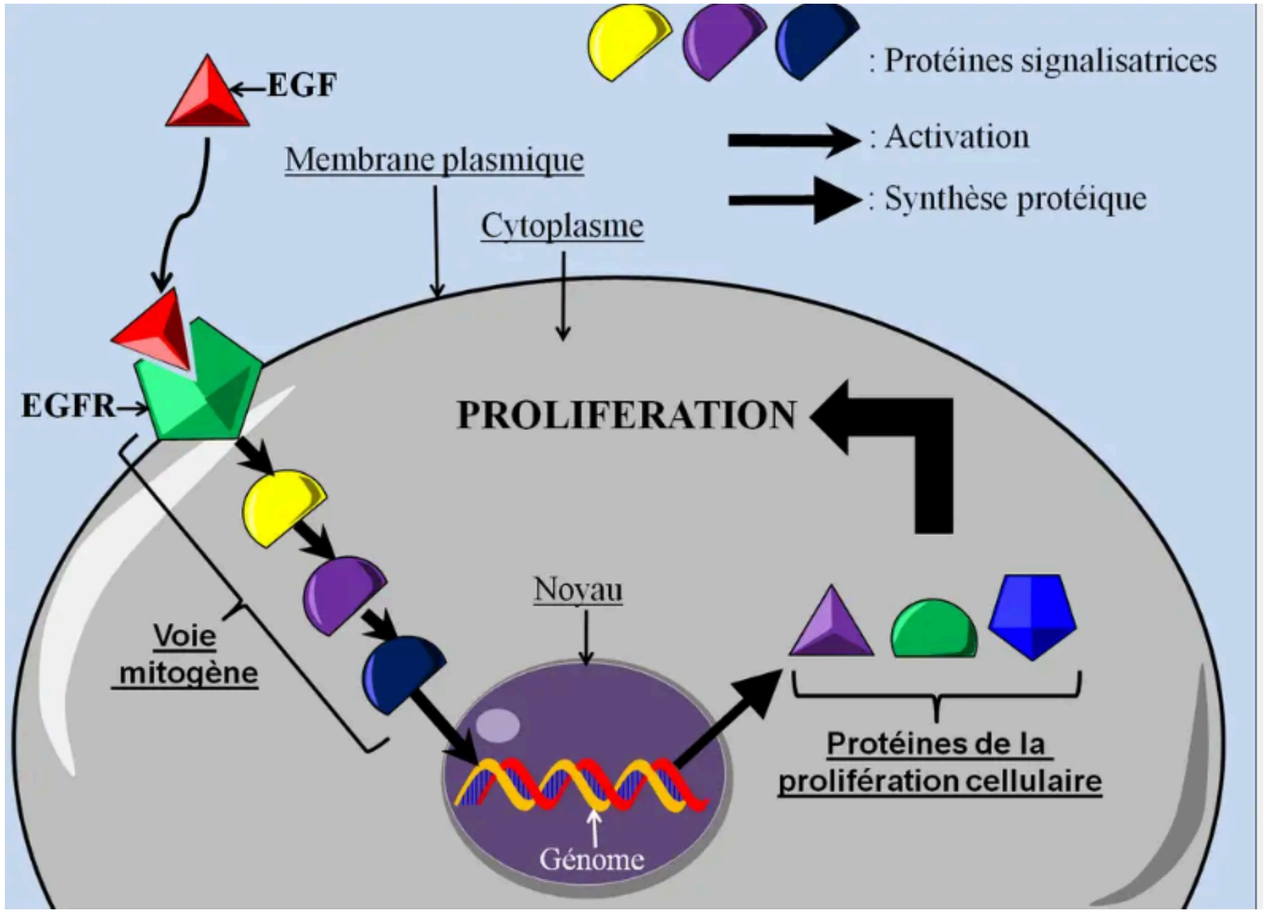
- Souvent ce mécanisme (cette cible) impliqué dans la cellule cancéreuse est déjà présent dans les cellules normales, mais en bien moindre quantité (c'est pourquoi on dit que les TC agissent **principalement** sur les cellules cancéreuses)
- Les grandes molécules actives, incapables de traverser la membrane cellulaire, se fixent sur un messager (dans l'environnement cellulaire) ou sur un récepteur (situé sur la membrane)
- Les petites molécules actives, capables de traverser la membrane, se fixent sur une cible à l'intérieur de la cellule.

Thérapies ciblées

Et protéines impliquées dans la prolifération des cellules cancéreuses

- Une cellule se cancérise suite à des mutations qui altèrent la fonction de protéines impliquées dans la mort ou la division cellulaire : messager (à l'extérieur de la cellule), récepteur (sur la membrane) ou autre cible à l'intérieur de la cellule. Ces protéines anormales poussent la cellule à se multiplier de façon incontrôlée.

- La thérapie ciblée va bloquer ces protéines mutées.



Les grandes molécules actives

Il s’agit principalement d’anticorps monoclonaux (ACM) produits en laboratoire

- Les ACM extra-cellulaires se fixent à leur cible sur la membrane cellulaire (Ex. EGFR)
  - Leur nom se termine en « mab » : trastuzumab, rituximab, ipilimumab, nivolumab, panitumumab…
- Les ACM qui ciblent (plus largement) l’environnement de la cellule cancéreuse
  - La tumeur, pour croître, va fabriquer des néo-vaisseaux sanguins dans lesquels s’alimenter. On parle de néo-angiogénèse.
  - Les inhibiteurs de la néo-angiogénèse : bévacizumab
  - Les anti-angiogéniques font l’objet d’une information spécifique (ci-dessous)
- Les ACM s’administrent par voie injectable.

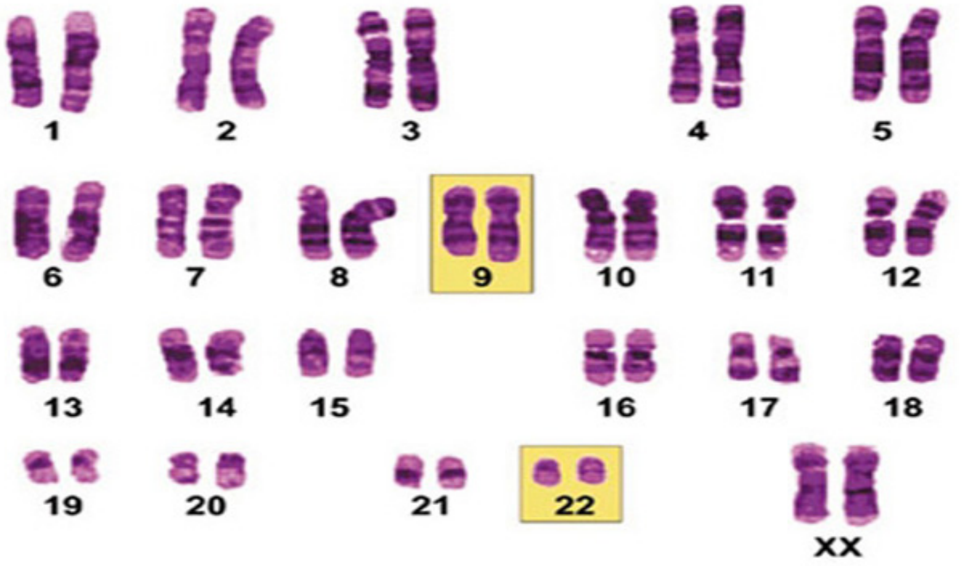
Les petites molécules actives

Ou petites molécules inhibitrices

- Bloquent une fonction déterminée dans la cellule cancéreuse
- Plusieurs groupes en fonction du processus cellulaire bloqué. Les inhibiteurs de :
  - Tyrosine kinase dont le nom se termine par tinib : imatinib, erlotinib, géfitinib..
  - PARP (poly-ADP-ribose-polymérase) dont le nom se termine en parib : olaparib
  - Cyclines, protéines régulatrices permettant le passage d'une phase du cycle cellulaire à la suivante ; dont le nom se termine en ciclib : palbociclib
  - Protéasome dont le nom se termine par zomib : bortezomib
- Prises le plus souvent sous forme de comprimés

Leucémie myéloïde chronique (LMC)

- La LMC est liée à une translocation t(9,22), à l'origine d'une protéine kinase activée en permanence et responsable du phénotype tumoral.
- L'imatinib (ou Glivec*), commercialisé en 2001, en a révolutionné le traitement.
- Ce cancer est aujourd'hui une maladie chronique avec laquelle il est possible de vivre de très nombreuses années !



Petite molécule active, inhibitrice du cycle cellulaire

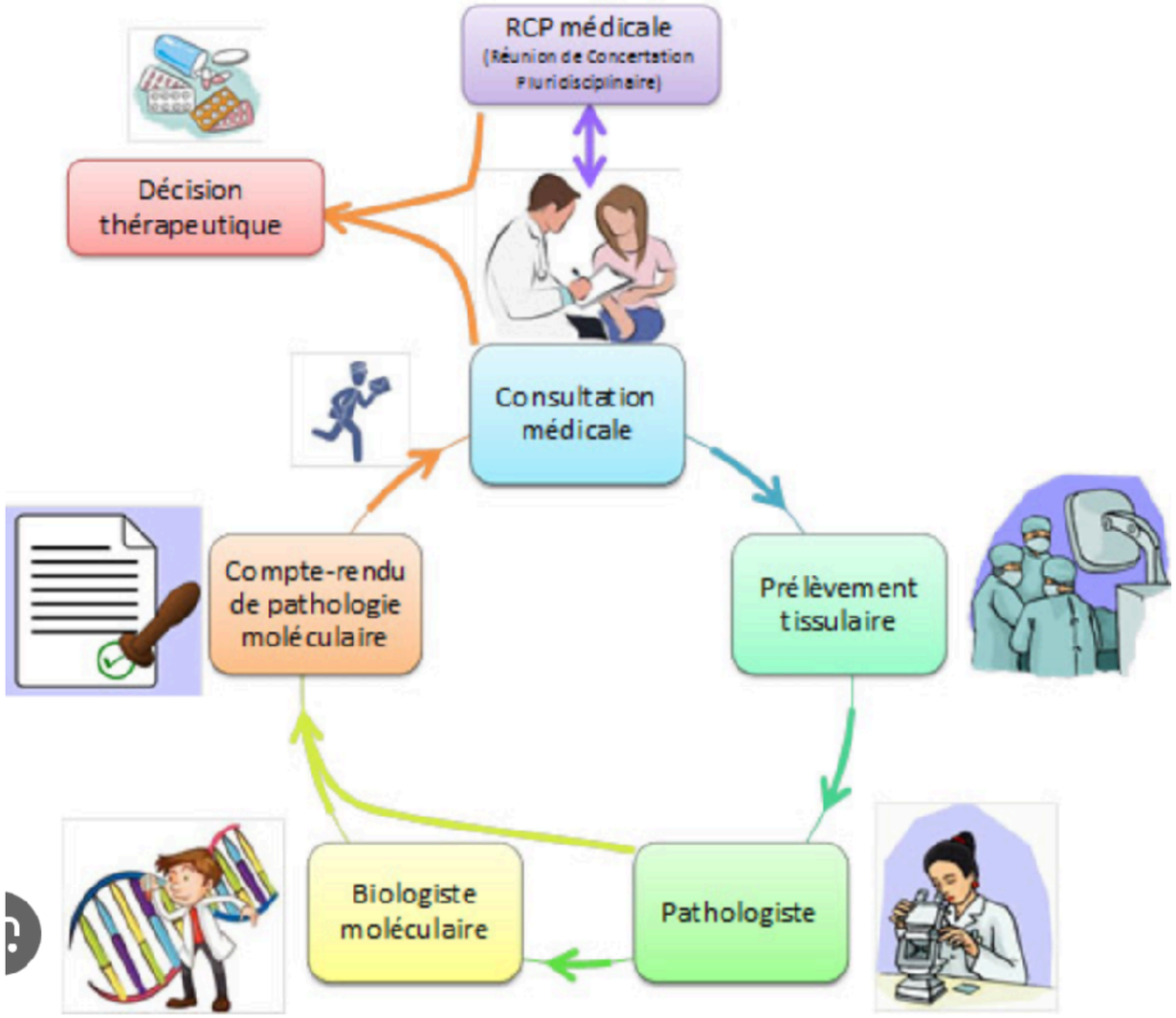
- Le cycle cellulaire se déroule en 4 phases
- Il fait l'objet d'un contrôle strict par des kinases dépendantes de cyclines CDK
- Dans les cancers du sein hormono-résistants, il y a surexpression de cycline D
  - Inhibition de la cycline D par prescription de Palbociclib (Ibrance*)
- Effets indésirables (≥ 10%, tous grades confondus) :
  - Leucopénie, thrombopénie, anémie
  - Fatigue, nausées, stomatite, infections, diarrhée
  - Alopécie
- Administration per os, 3 semaines sur 4
  - Contrôle de l'hémogramme avant chaque réintroduction du médicament.

L’éligibilité à une thérapie ciblée

Repose sur la mise en évidence, dans les cellules tumorales ou leur environnement, des « fameux » messagers extra-membranaires, recepteurs membranaires et cibles intra-cellulaires ; identifiables par des tests moléculaires

Nécessite donc une analyse de l’ADN des cellules tumorales (analyse des bio-marqueurs en génétique somatique), collecté par biopsie tumorale ou prélèvement sanguin (biopsie liquide)

28 plateformes de génétique moléculaire assurent un maillage territorial



Au-delà des tests moléculaires, le traitement éligible doit être validé par des essais cliniques



Vémurafénib :

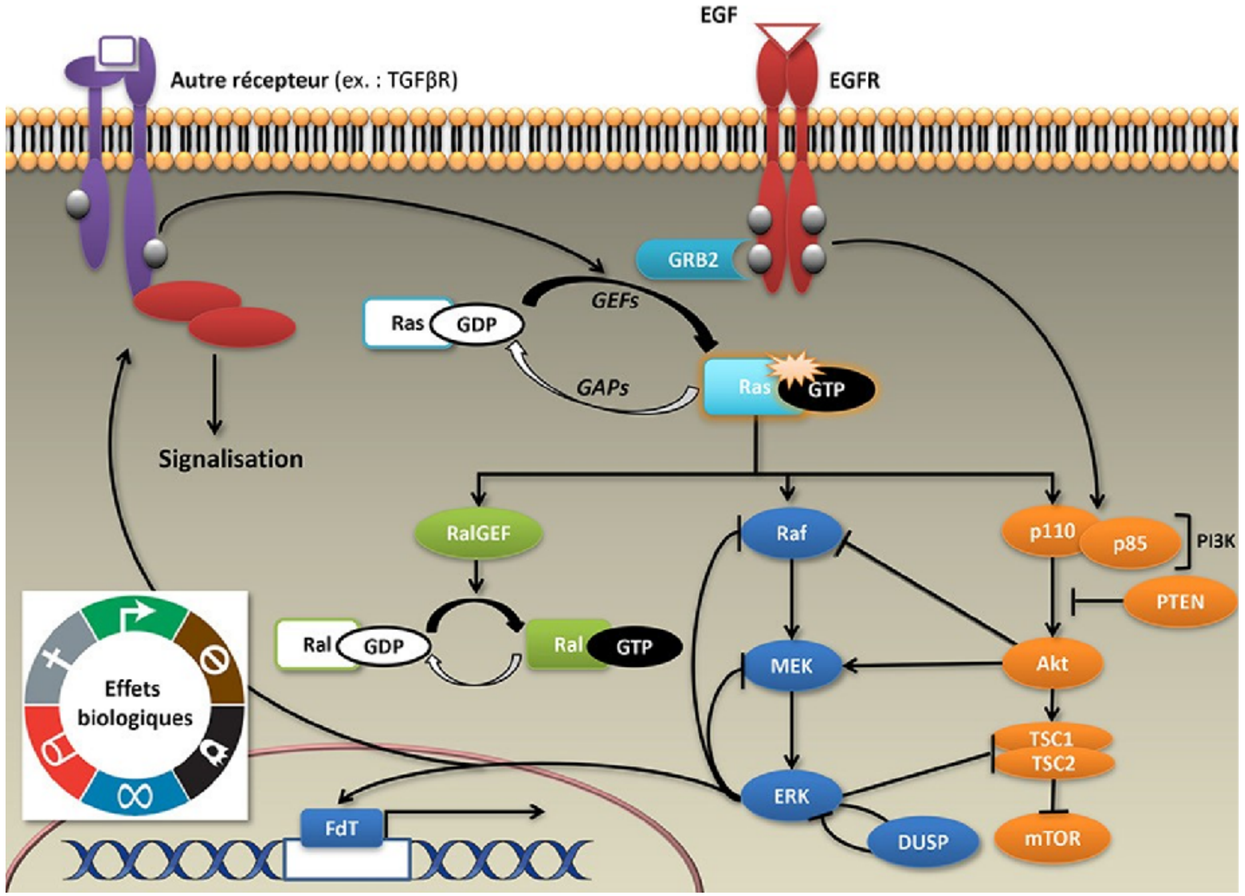
- Efficace dans le CCR avec mutation BRAF

- Inefficace dans le mélanome malin métastatique avec la même mutation!

Expression de EGFR

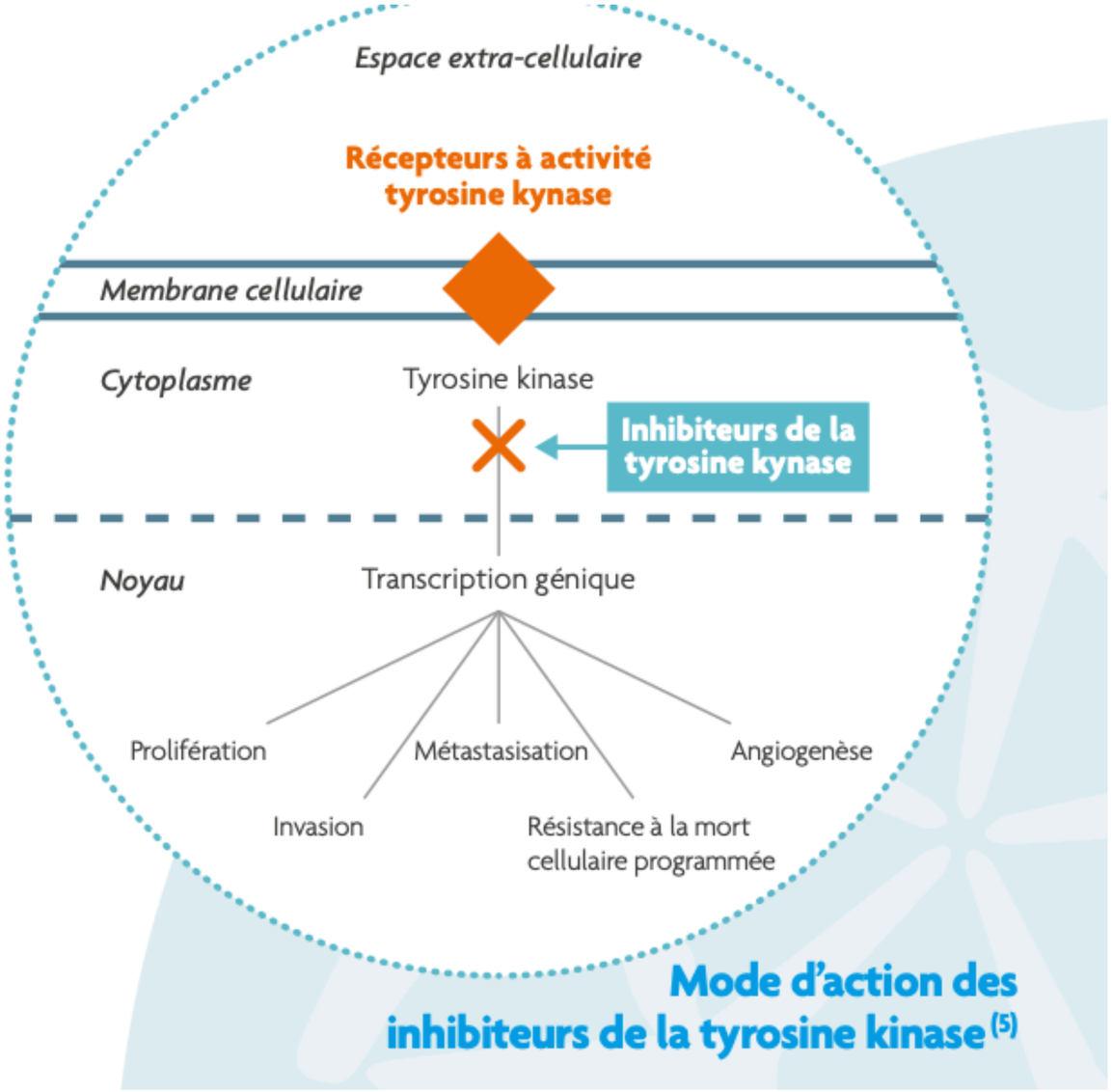
Dans certains cancers

- Cancer pulmonaire non à petites cellules : 40 à 80%
- Cancer malpighien ORL : 80 à 100%
- Cancer colo-rectal : 72 à 86%
- Cancer pancréatique : 30 à 50%
- Cancer du sein (HER-2) : 20%
- Cancer de l’estomac (HER2) : 15%



Ex. de EGFR
Protéine à activité tyrosine-kinase

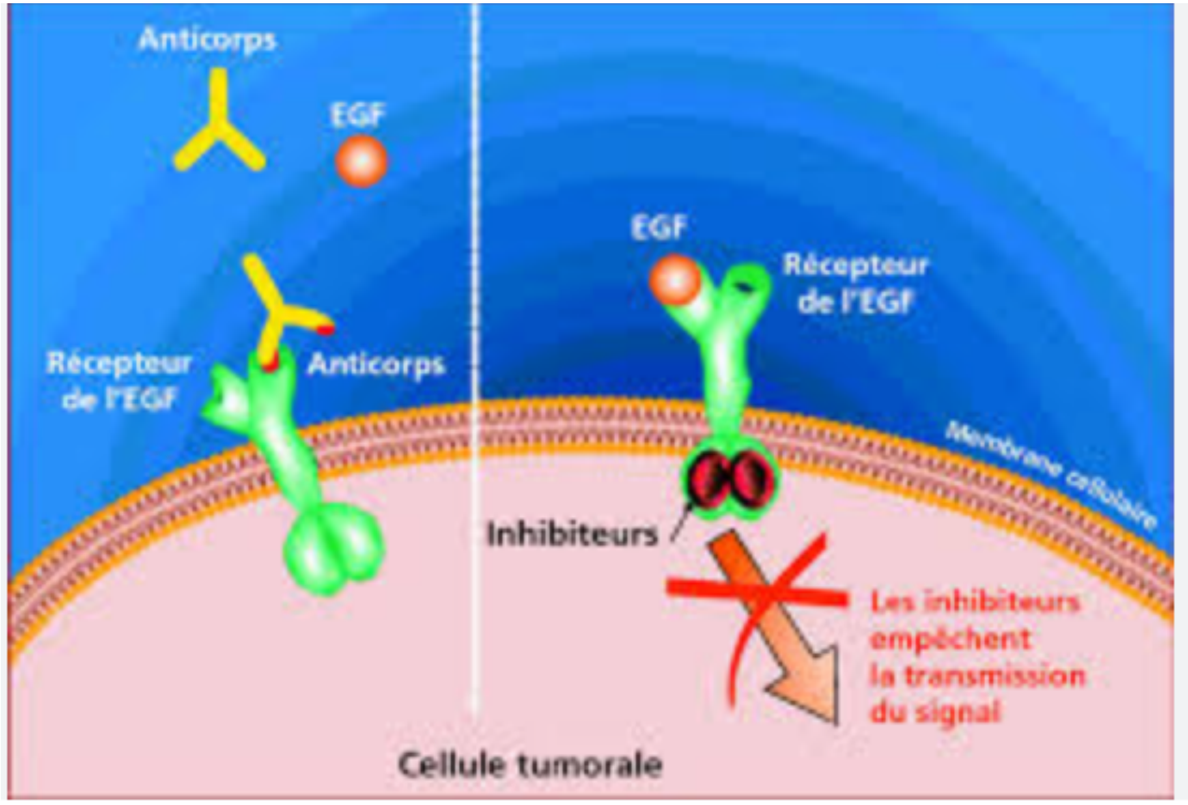
- Les mutations de ce récepteur sont donc retrouvées dans plusieurs types de cancer
- Traitement soit par :
  - des petites molécules : géfitinib, erlotinib, afatinib…
  - des grosses molécules ou ACM chimériques : cétuximab, panitumumab
- Dans le cancer du sein:
  - Trastuzumab (Herceptine), lapatinib.
- Dans le mélanome malin métastatique :
  - Inhibition intra-cellulaire de BRAF, mutée dans 60% des cas



Cancer bronchique non à petites cellules

Osimertinib (Tagrisso) TKI-EGFR

- En monothérapie, dans les cancers de stades IB-IIIA, en résection complète et mutation activatrice EGFR
- En monothérapie, en 1ère ligne, dans les CBNPC localement avancés ou métastatiques avec mutations activatrices EGFR
- En association avec une chimiothérapie, en 1ère ligne dans les CBNPC métastatiques avec mutations activatrices EGFR.



Thérapies ciblées

Viennent renforcer les options thérapeutiques

Les thérapies ciblées, supposées épargner les tissus sains, ne sont pas dépourvues d’effets indésirables (EI) ; majoritairement réversibles. (quelques photos ci-dessous)



Cancer du sein avec HER2 surexprimé

Association de TC ou changement pour une petite molécule active

- Homologation de l'association Pertuzumab (Perjeta) - Trastuzumab (Herceptine) et Taxotère dans les cancers du sein avec HER2 surexprimé :
  - En situation néoadjuvante
  - En première ligne métastatique
- Homologation de l'association Xeloda (5FU oral) - Lapatinib (Tyverb voie orale) :
  - Lapatinib bloque la tyrosine kinase associée au récepteur HER2
  - Chez les patientes réfractaires, ayant déjà reçu anthracycline, taxane, trastuzumab

Cancer du sein localisé avec HER-2 surexprimé

Essai Katherine : quel traitement pré-opératoire ?

- 1486 Patientes. T1-T4, N0-N3, HER-2 surexprimé ; T1aN0 et T1bN0 exclus
  - CX néo-adjuvante (taxane) + trastuzumab, ≥ 9 semaines
  - Rtésidu tumoral invasif sur pièce opératoire : randomisation trastuzumab (T) vs trastuzumab emtansine TDM1 (T + DM1cytotoxique) pendant 14 semaines
- Suivi médian de 101,4 mois
  - SV sans maladie invasive à 7 ans : 80,8% dans le bras TDM1 vs 67,1% dans le bras Trastuzumab.

Thérapies ciblées (TC)

Suivi et gestion des effets indésirables/considérations générales

- Temps d'Accompagnement Soignant TAS

- Plan de prise ou carnet de suivi remis au Patient

- Communiquer au Patient, aux professionnels de santé de ville de premier recours (médecin traitant, IDE et pharmacien d'officine) les Contacts à joindre en Cancérologie



- Il est recommandé que les médecins prenant en charge le Patient pour d'autres pathologies (Ophtalmologiste, Cardiologue….) soient informés que celui-ci reçoit une TC

EI des TC

Définitions ou langage commun

- Très fréquents : affectent > 10 Pts sur 100 exposés au traitement
- Fréquents : 1 à 10 sur 100
- Peu fréquents : 1 à 10 sur 1000
- Rares : 1 à 10 sur 10000
- Très rares : < 1 sur 10000



Effets indésirables (EI)

- Les plus couramment observés :
  - Fatigue, nausées +/- vomissements : fréquents à très fréquents (> 10%)
  - Diarrhée
  - Toxicités cutanées, cardiaques ou hématologiques
- Certains EI (rénaux, cardiaques par ex.) ne sont pas immédiats. Dès lors, un suivi particulier, en complément du traitement, est d'emblée mis en place.
- D'autres s'effacent lentement après l'arrêt du traitement
- Certains dépendent de la cible visée par la TC, comme la toxicité ophtalmique

Les symptômes ci-dessous nécessitent une Cs sans délai

Médecin généraliste +/- Médecin spécialiste

- Oculaires : yeux rouges, douleurs, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue. La toxicité oculaire est fréquente.
- Dyspnée et oedèmes des membres inférieurs pour écarter une insuffisance cardiaque
- Éruptions cutanées : photos ci-dessous. La toxicité cutanée est fréquente
- Dyspnée, toux +/- fièvre
- Diarrhée de grade ≥ 2
- Stomatites : rougeur, douleur, aphtes. Les stomatites sont fréquentes.

Toxicités des TC

Mesures préventives +/- consultation spécialisée préalable ou au moindre doute

- Oculaires : hydrater les yeux avec des larmes artificielles ; si allongement des cils : coupe recommandée pour prévenir une irritation oculaire.
    - Le port de lentilles de contact est un facteur de risque aggravant
- Cardio-vasculaires : Cs spécialisée si sujet âgé (≥ 75 ans) ou porteur d'une maladie cardio-vasculaire
- Cutanées : peau propre et protégée ; éviter les crèmes grasses, les traumatismes locaux (chaussures serrées et/ou à talons, bricolage à risque)
    - Et soleil : fuir le soleil de midi, protection vestimentaire et port d'un chapeau, crème solaire avec indice de protection élevé ≥ 30 toutes les 2 heures
    - Prescription d'une tétracycline

Toxicité des TC

Mesures préventives +/- Cs spécialisée systématique ou au moindre doute

- Unguéales : coupe droite des ongles ; éviter les ongles trop courts. Éviter pédicurie et manucurie personnelles.
- Bucco-pharyngées :
  - Brosse à dents à poils doux
  - Utilisation d’eau bicarbonatée et de bains de bouche sans alcool
  - Soins dentaires adaptés
- Diarrhées : anti-diarrhéique à débuter si besoin ; dans tous les cas, hydratation régulière ≥ 2 l/j.

Folliculites

- Précoces (8-10 jours après le début du traitement)
- ± suppuratives
- Prise en charge :
  - Locale
  - Générale

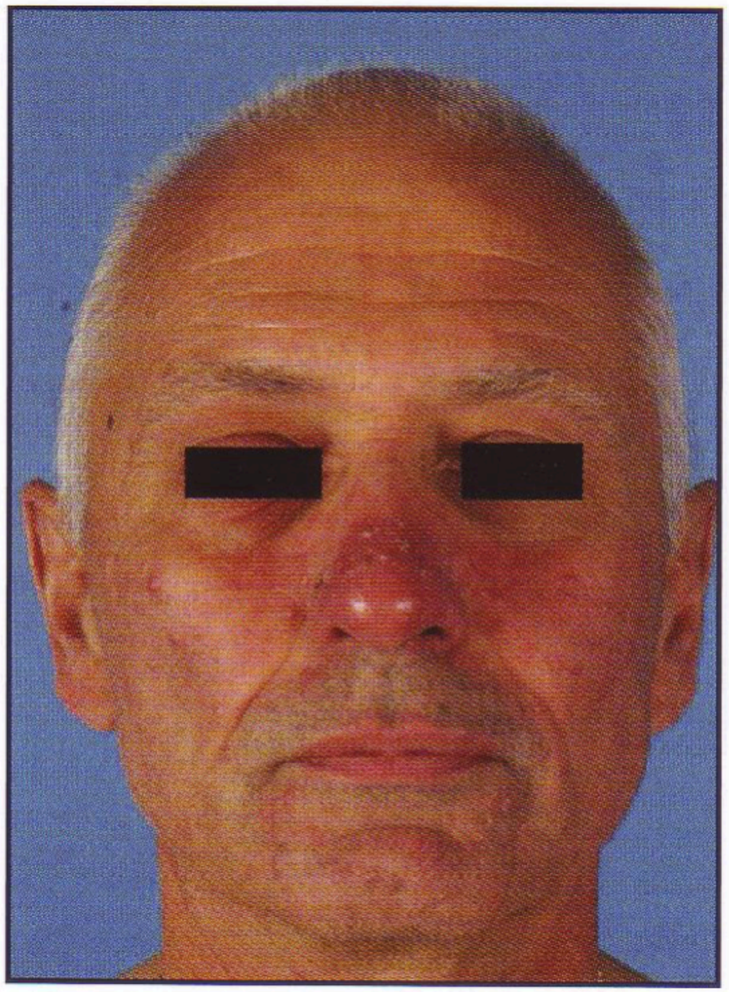


Figure 2 - Folliculite des zones séborrhéïques de faible intensité.

Folliculites

Prise en charge locale

- Antibiotiques : érythromycine (pommade ou gel)
- Toilette avec pain surgras
- Crèmes à base de cuivre ou de zinc
- dermocorticoïdes



Figure 3 - Folliculite des zones séborrhéïques avec éruption profuse.

Folliculites

Prise en charge générale

- Antibiothérapie :
  - Macrolide
  - Contemporaine de l'introduction de la TC
- Psychologique ++

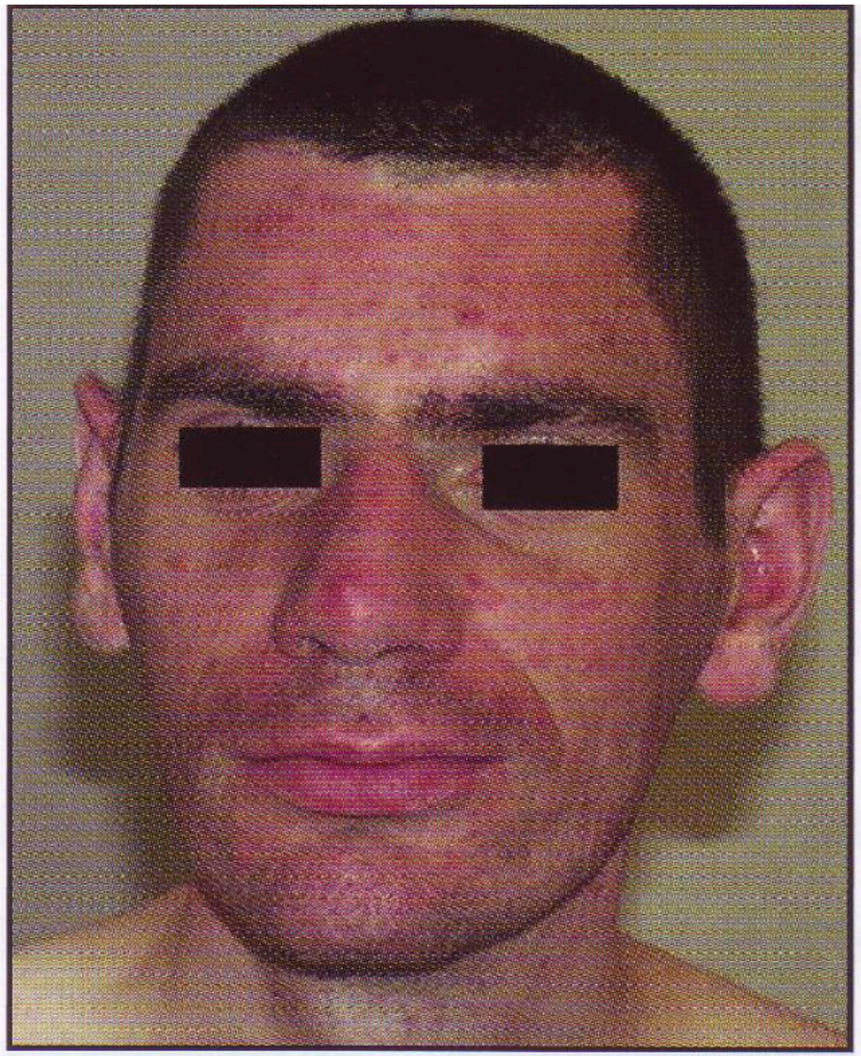
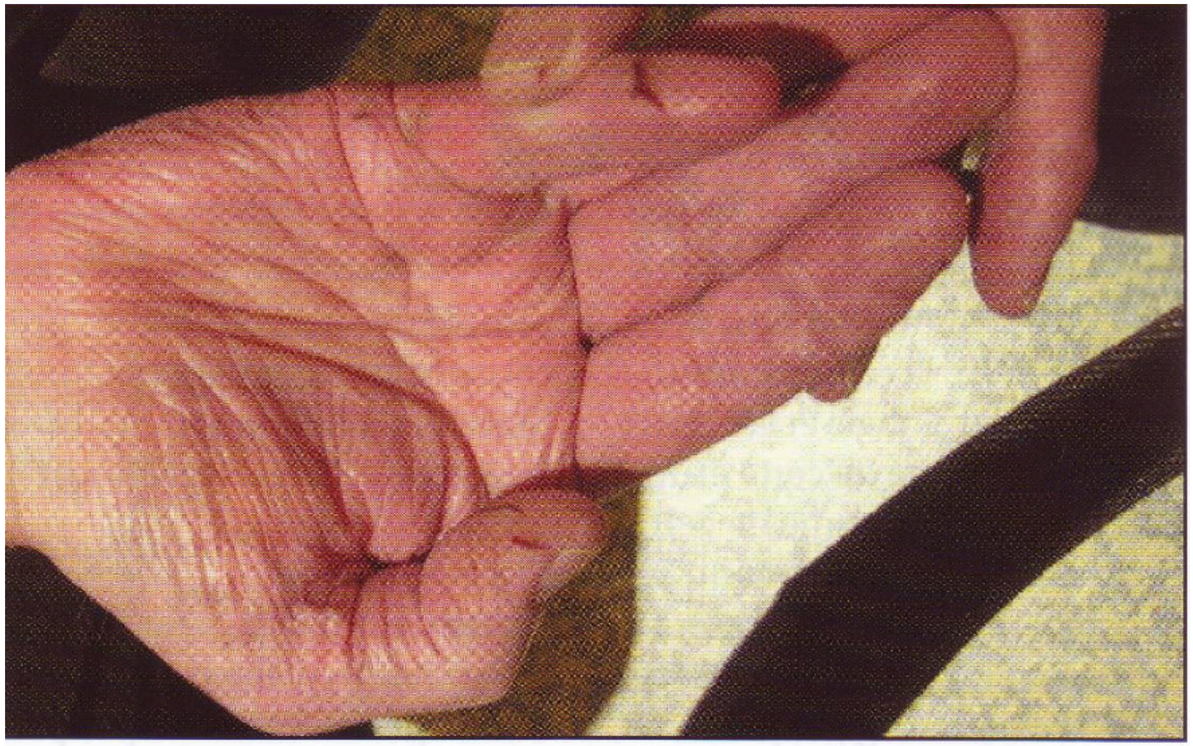


Figure 4 - Erythème du visage, souvent associé à la folliculite.

Xérose

Prise en charge

- Émollients (huile, baume)
- Pommade à base de vitamine A
- Dermocorticoïdes



igure 5 - Xérose au niveau de la main.

Paronychies

Traitement difficile, volontiers spécialisé

- 10 à 25% des Patients après 1 mois de traitement
- Inflammation des replis autour des ongles
- Impact souvent majeur dans la vie quotidienne : activités manuelles, port des chaussures
- Prise en charge :
  - Préventive : éviter (!) traumatisme, frottement ; opter pour le port de chaussures larges, ouvertes.



Figure 6 - Paronychie des ongles des orteils.

Modification des poils et cheveux

- Alopécie :
  - Après 2 à 3 mois de traitement
  - Dite « en bandeau »
  - Cheveux fins, secs, cassants

- Hypertrichose (pilosité envahissante) du visage, trichomégalie ciliaire (longs cils bouclés, rigides)

- Incidence : 90% au-delà de 6 mois de traitement

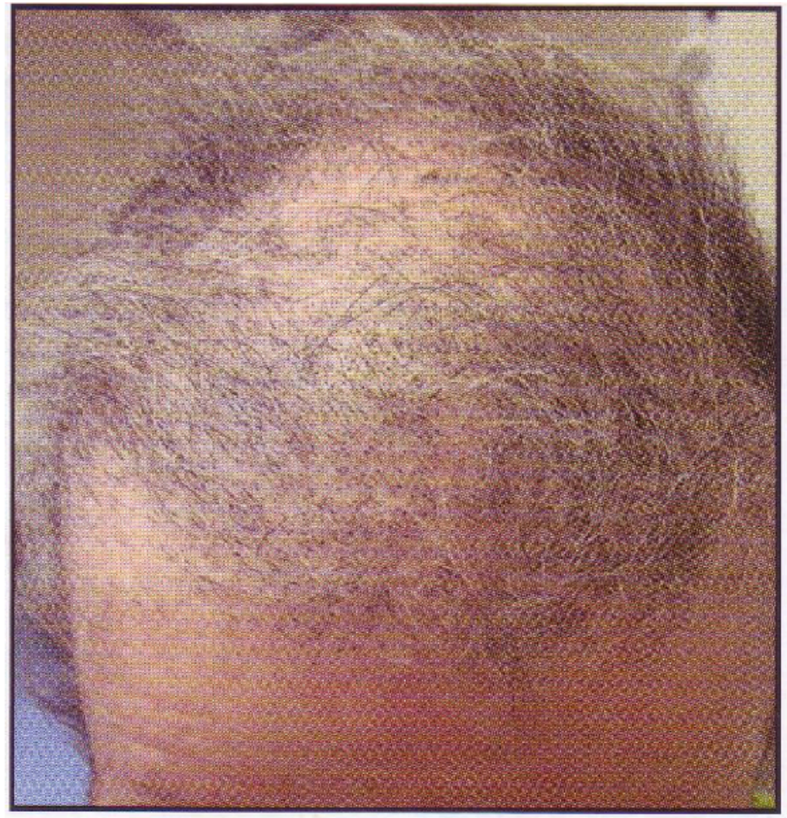
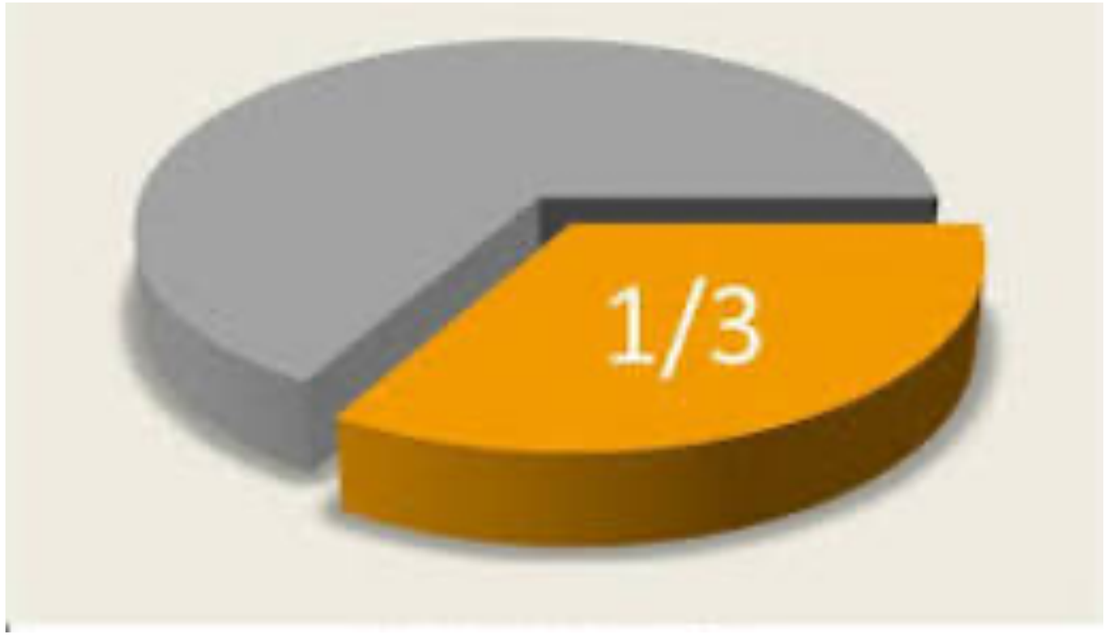


Figure 7 - Alopécie avec modification de la texture des cheveux.

Thérapies ciblées

Leur développement ne faiblit pas

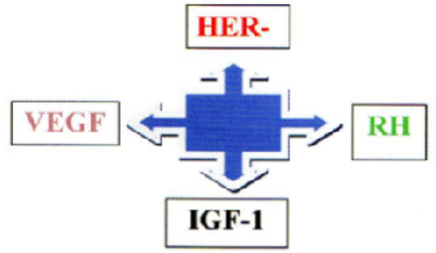
- Les premières thérapies ciblées sont arrivées dans les années 2000
  - Le trastuzumab dans le cancer du sein métastatique HER-2+
  - L’imatinib ou Glivec commercialisé en 2001
- 2020 : une cinquantaine
- 2024 : 1 médicament anti-cancéreux sur 3 est une TC



7.4.2.2 Les anti-angiogéniques

Angiogénèse physiologique et néo-angiogénèse

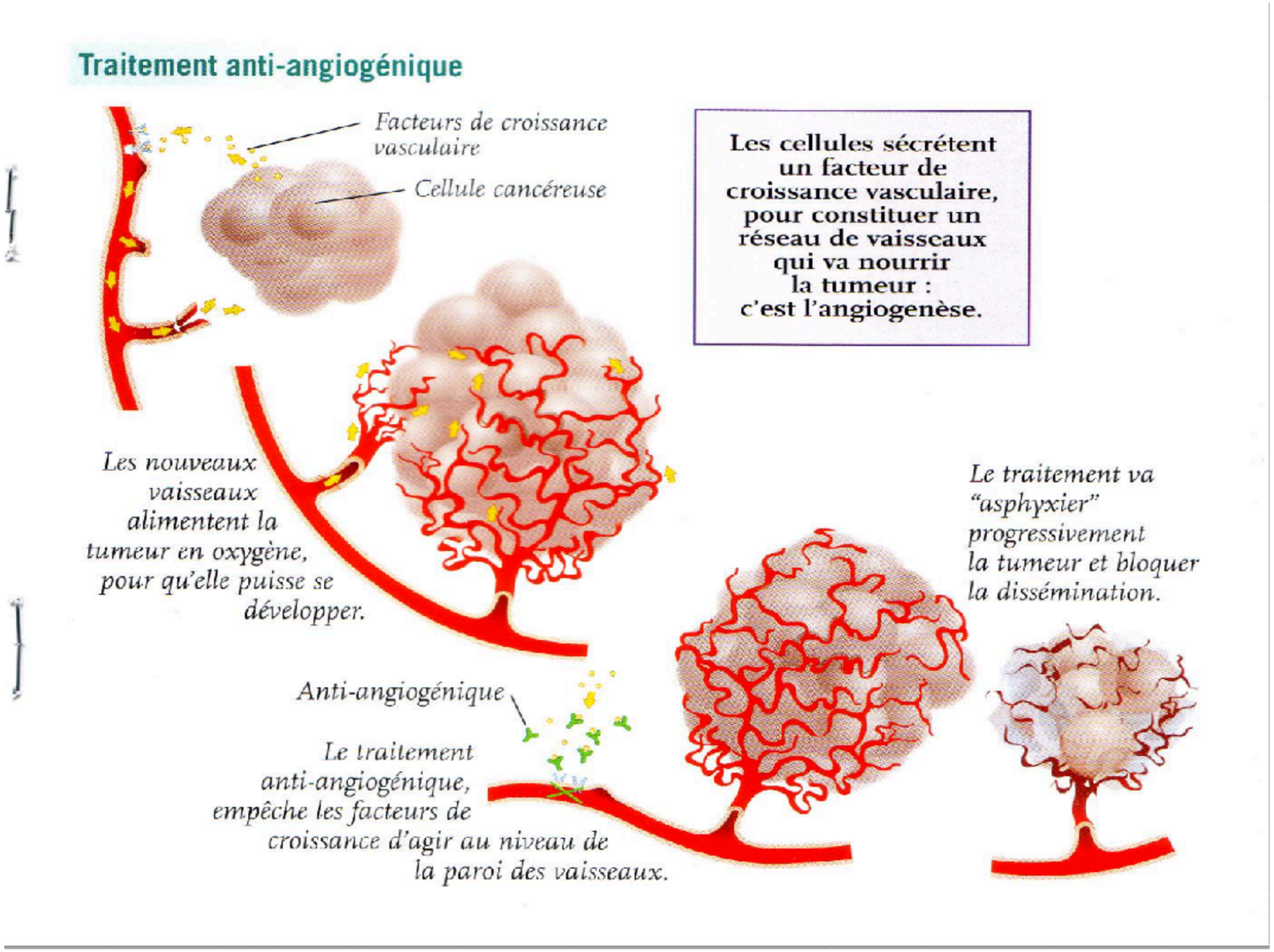
- L’angiogénèse ou développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux pré-existants
  - Processus normal dont le rôle est limité chez l’adulte sain, fondamental dans l’embryogénèse et le développement post-natal précoce.
- La néo-angiogénèse, hypervascularisation tumorale connue depuis plus d’un siècle
  - Indispensable au développement tumoral : croissance et métastases (J. Folkman 1971)
  - Néo-vascularisation sanguine et lymphatique, quantitative et qualitative (vaisseaux franchement anormaux)
  - Un médiateur-clé : le VEGF



Le VEGF

Le switch angiogénique et au-delà

- Jusqu'à 1-2 mm, la tumeur obtient ses nutriments par simple diffusion à partir des vaisseaux (Vx) sanguins et lymphatiques ; mais l'hypoxie pointe
- Au-delà, c'est le switch angiogénique, déclenché par l'hypoxie tumorale ; la cellule tumorale secrète du VEGF qui :
  - Assure la promotion des néo-Vx à partir de la circulation de voisinage
  - Facilite prolifération et dissémination métastatique
- Au niveau de la cellule tumorale : activation d'oncogènes, de voies de signalisation, mutation de gènes suppresseurs (p53) et appauvrissement en cytokines inflammatoires (impliquées dans la réponse immunitaire).



Les anti-angiogéniques bloquent le VEGF

Les anti-angiogéniques

Avastin

- Indications : plusieurs cancers métastatiques comme sein, ovaire, côlon…
- Administration IV : toutes les 2 ou 3 semaines
- Précautions d'emploi (1/2 vie de 17 à 21 jours) :
  - Délai ≥ 28 jours après chirurgie et cicatrisation complète
  - Arrêt du traitement ≥ 6 semaines avant chirurgie planifiée
  - Risque accru :
    - de perforation gastro-intestinale si diverticulite, ulcère gastro-duodénal, tumeur en place, carcinose péritonéale ou ATCD de RT abdomino-pelvienne.
    - d'accident thromboembolique artériel si âge > 65 ans et/ou ATCD d'accident thromboembolique.

Avastin

Effets secondaires/complications

- Perforation gastro-intestinale (2%)
- Hémorragie liée à la tumeur (10%) ; hémorragie mineure (épistaxis) fréquente
- Retards de cicatrisation
- HTA : jusqu'à 40%
- Syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible
- Protéinurie (recherche systématique)
- Thrombo-embolies artérielles (y compris AIT, IDM, AVC) : 4,5%

Autres anti-angiogéniques

- Aflibercept (Zaltrap*) : VEGF-trap, homologué dans le CCRM en association avec une Cx de type FOLFIRI
- Sorafénib (Nexavar*) : action anti-angiogénique et inhibiteur multikinase
  - Indications : cancer du rein et CHC
  - ES : fatigue, mucite et diarrhée, rashs cutanés et syndrome mains-pieds, HTA, hypoglycémies, retards de cicatrisation et hémorragies
- Sunitinib (Sutent*) :
  - GIST, pTNE, cancer du rein avancé
- Attention aux interactions médicamenteuses

Anti-angiogéniques et chimiothérapie

Pourquoi ?

- La néo-angiogénèse se traduit par une artériolisation des néo-vaisseaux avec une pression sanguine intra-tumorale élevée et ses 2 conséquences :
  - Expulsion des cellules cancéreuses de la tumeur
  - Entrave à l'entrée de la chimiothérapie
- Les anti-angiogéniques créent « une fenêtre de normalisation vasculaire » qui facilite l'imprégnation de la tumeur par la chimiothérapie cytotoxique :
  - Effet « normalisateur » de l'angiogénèse puis véritable effet anti-angiogénique
  - D'où leur association initiale à la chimiothérapie (pour une meilleure diffusion intra-tumorale) puis leur utilisation en monothérapie (de maintenance) afin d'éviter la repopulation tumorale.

Chimiothérapie/biothérapies

Pourquoi ?

- Les modalités de croissance tumorale sont multiples
- Ces modalités sont de mieux en mieux reconnues, analysées
- Nous avons les moyens aujourd'hui de « ratisser large »
- L'union fait la force



7.5 Immunothérapie



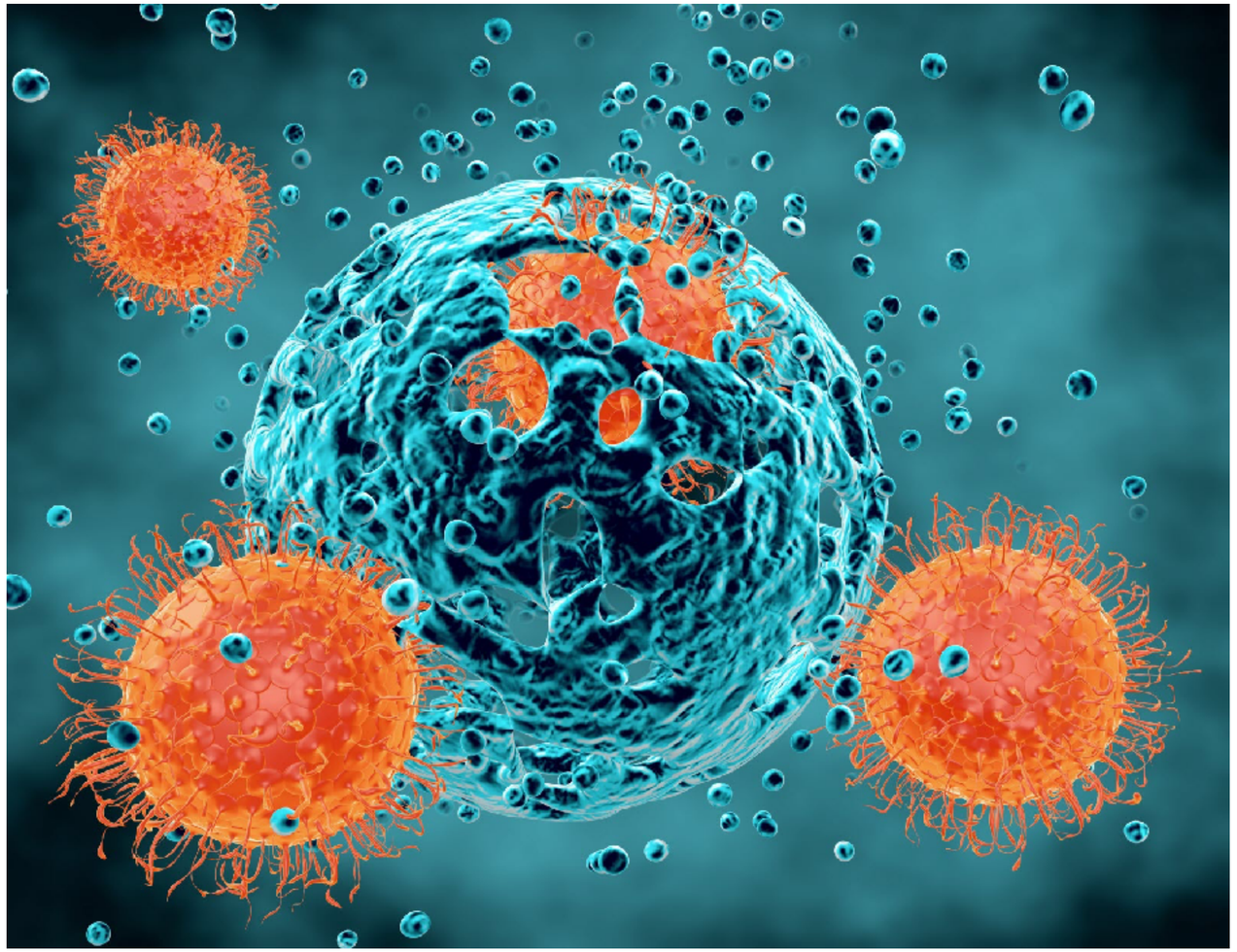
Libérer notre système immunitaire
- du cancer
- puis contre le cancer
sachant que « les cellules cancéreuses brouillent les signaux du système immunitaire »

Le cancer : la tumeur, son environnement dans l’organisme, ses interactions avec le système immunitaire

Immunothérapie

Système immunitaire :
Fonctionnement normal
Arguments en faveur du SI
Élimination, équilibre, échappement

Voies empruntées par les cellules cancéreuses
Réponses thérapeutiques



Notre système immunitaire

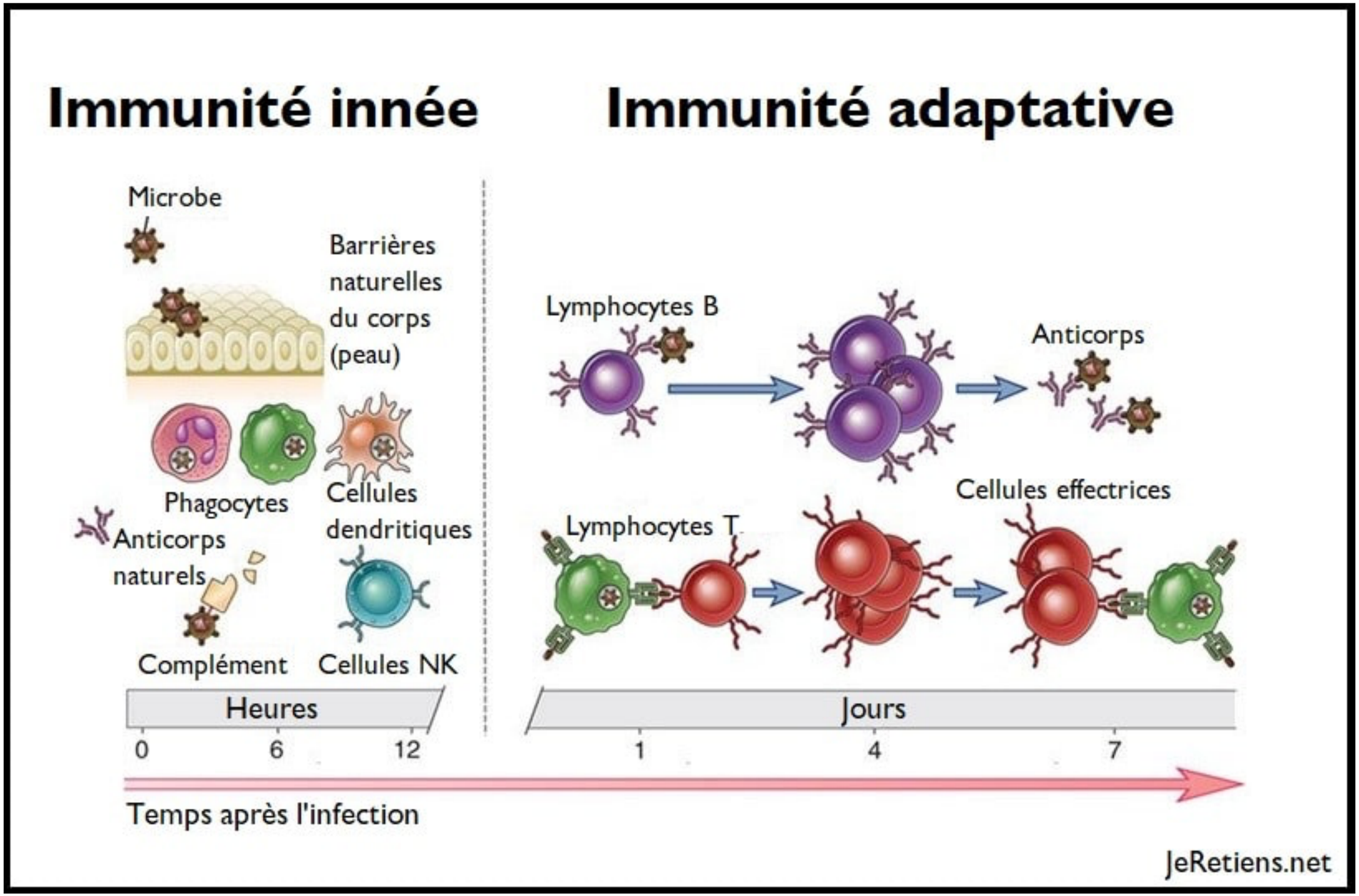
Fait la distinction entre :

- Les cellules et molécules qui appartiennent à notre organisme (« le moi »)
- Les cellules et molécules qui proviennent d'autres organismes (« corps étrangers ») contre lesquelles il doit se défendre
    - Sa première réponse est immédiate, non spécifique : c'est l'immunité innée
    - La deuxième vague, défensive, est plus ciblée, plus durable : c'est l'immunité adaptative.

Chronologie de la réponse immunitaire

À une agression par un agent pathogène (virus, cellule tumorale…)

- L’agent pathogène franchit la 1ère ligne de défense de l’organisme (peau, muqueuses)
- Les macrophages, les polynucléaires neutrophiles (PN) repèrent les intrus sur le lieu de l’assaut et tentent de les éliminer en les avalant (phagocytose) : c’est l’immunité innée. Macrophages et PN communiquent entre eux pour « appeler des renforts », si nécessaire, via des messagers chimiques (cytokines et chimiokines)
- Les cellules dendritiques, un autre type de cellules sentinelles, repèrent aussi les intrus et les emmènent dans les ganglions pour les présenter aux lymphocytes B et T.
- Ces derniers sont désormais activés de manière spécifique contre cet agent pathogène. C’est l’immunité acquise ou adaptative.


Immunité innée
Immunité adaptative
Microbe
Barrières naturelles du corps (peau)
Phagocytes
Cellules dendritiques
Anticorps naturels
Complément
Cellules NK
Heures
0
6
12
Lymphocytes B
Anticorps
Lymphocytes T
Cellules effectrices
Jours
1
4
7
Temps après l'infection
JeRetiens.net

Arguments quant au rôle du SI

Avant l’ère de l’immunothérapie

- Dans le contrôle de la prolifération tumorale

- Arguments :
  - Expérimentaux
  - Épidémiologiques
  - Anatomo-cliniques



Arguments expérimentaux

La fréquence accrue de tumeurs spontanées chez les souris déficientes en cellules ou molécules clés de l'immunothérapie :
- adaptative : lymphocytes T/B, IFN…
- innée : les cellules NK



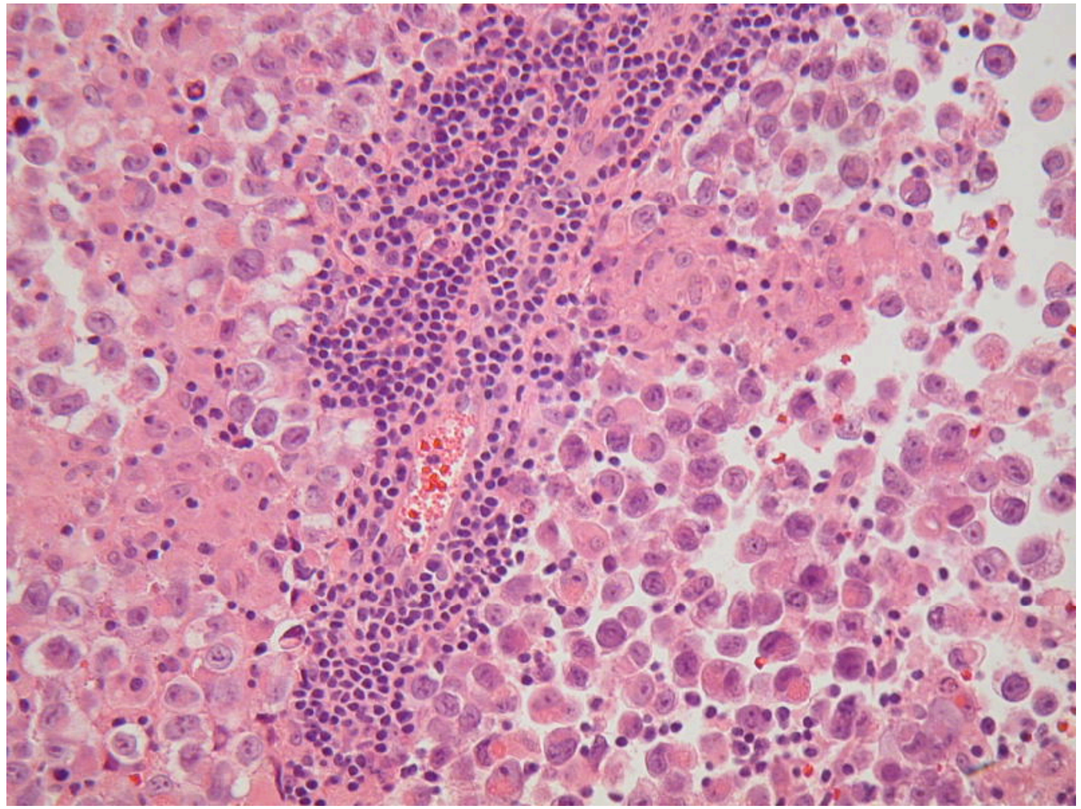
Arguments épidémiologiques

Chez les Patient(e)s présentant un déficit immunitaire :
- primaire : trisomie 21, ataxie - télangiectasie
- acquis : SIDA, Traitements immunosuppresseurs
→ incidence accrue de cancers viro-induits ou non.



Argument anatomo-clinique

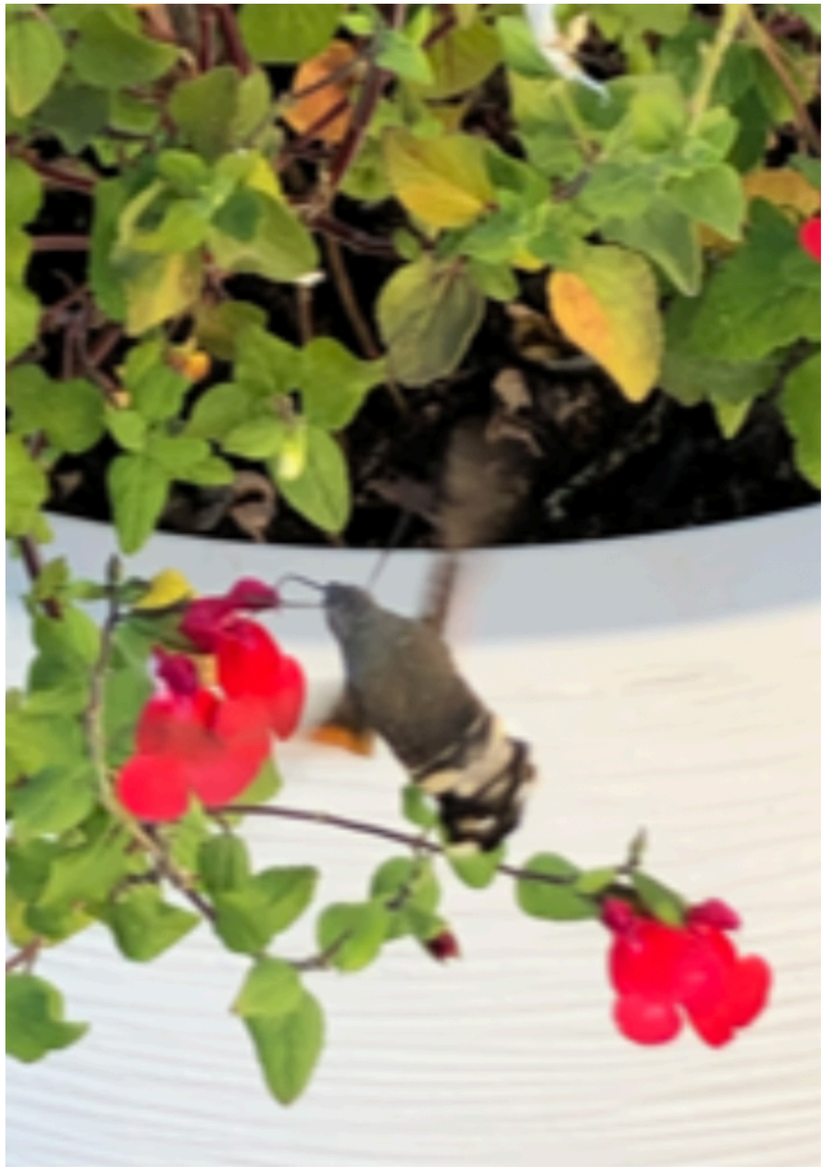
La corrélation, dans certaines tumeurs, entre l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire (immunitaire) péritumoral [TIL] et le bon pronostic.



Interactions

Cellules immunitaires - cellules cancéreuses

- Élimination
- Équilibre
- échappement



Élimination

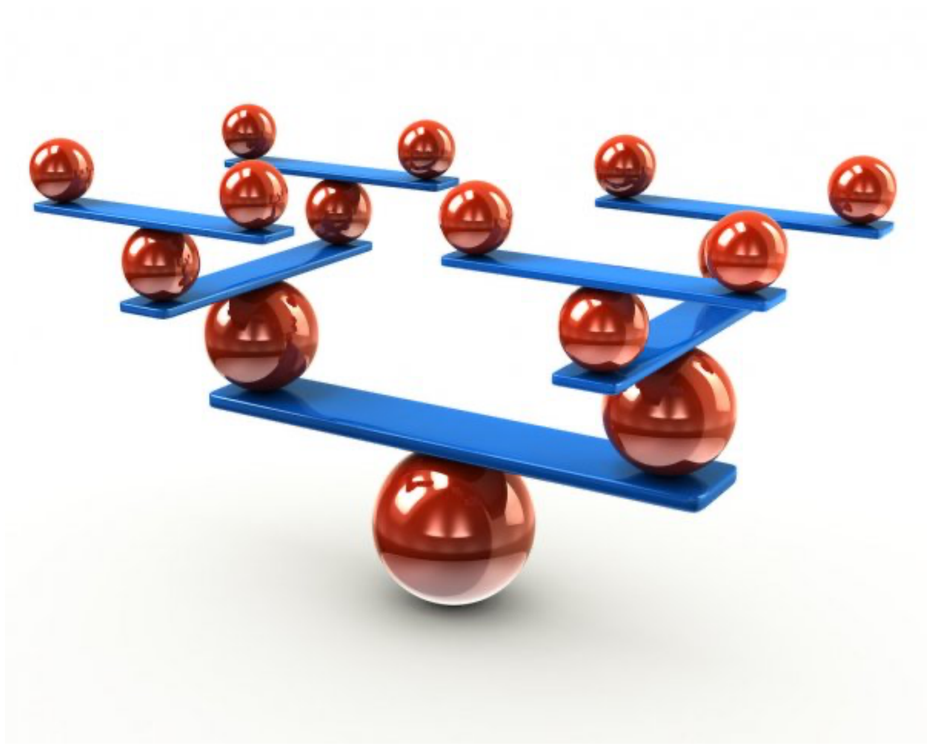
- Phase cellulaire infra-clinique : le SI détecte la présence de cellules tumorales et les élimine précocement, avant qu'elles ne deviennent cliniquement apparentes



- Si elles ne sont pas éliminées, on rentre dans la phase suivante dite d'équilibre

Équilibre

- Le SI maîtrise la prolifération des cellules tumorales, sans pour autant pouvoir les éliminer
- Le SI en exerçant, sur ces cellules, une pression sélective favorise l'émergence de clones faiblement immunogéniques (« cellules rebelles, roublardes, qui avancent masquées »)
- Cet état de latence peut durer des années avant qu'une tumeur devienne détectable.
    - Ne l'oublions jamais.



Échappement

- Les cellules tumorales acquièrent de nouvelles propriétés. Elles paralysent le SI empêchant leur reconnaissance, leur destruction

- Avec, à terme, l’émergence d’une tumeur cliniquement détectable.



Stratégies développées par la cellule tumorale pour échapper au contrôle immunitaire ?

- Non présentation de l'AG tumoral (interné dans la cellule)
- Production de protéines immuno-suppressives : TGFß, IL10, BCL2
- Expression d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI), protéines situées à la surface du lymphocyte T et qui régulent son activité en intensité et durée.
  - 2 sont particulièrement visés : CTLA-4 et PD-1



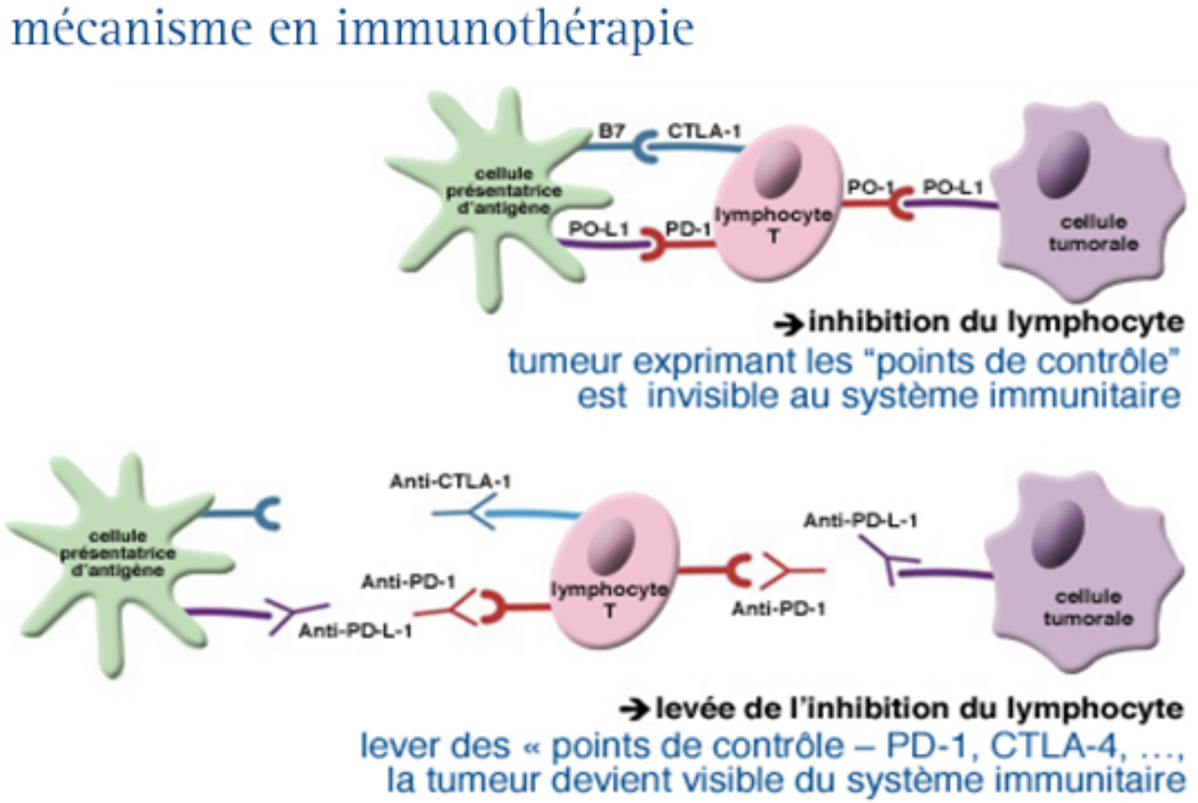
Stratégies d’activation des défenses de l’organisme

Ou comment « reprendre la main »

- L’immunothérapie non spécifique stimule, via des cytokines, l’activité du système immunitaire (sans cibler spécifiquement la tumeur) :
  - IL2 et cancer du rein avancé
  - Interféron alpha 2b et certaines formes de leucémies, lymphomes, mélanomes
  - Administration locale du BCG dans les cancers de vessie.
- La thérapie cellulaire ou injecter au Malade certaines de ses cellules immunitaires préalablement prélevées et manipulées en laboratoire pour agir contre les cellules cancéreuses. Ces cellules modifiées ou CAR-T sont utilisées :
  - Dans certains types de leucémies et lymphomes
  - D’autres indications sont en cours d’étude
- Les immunomodulateurs

Les immunomodulateurs

Ou comment lever l'inhibition exercée par les cellules cancéreuses sur le lymphocyte T par le développement d'anticorps monoclonaux particuliers



Les immunomodulateurs

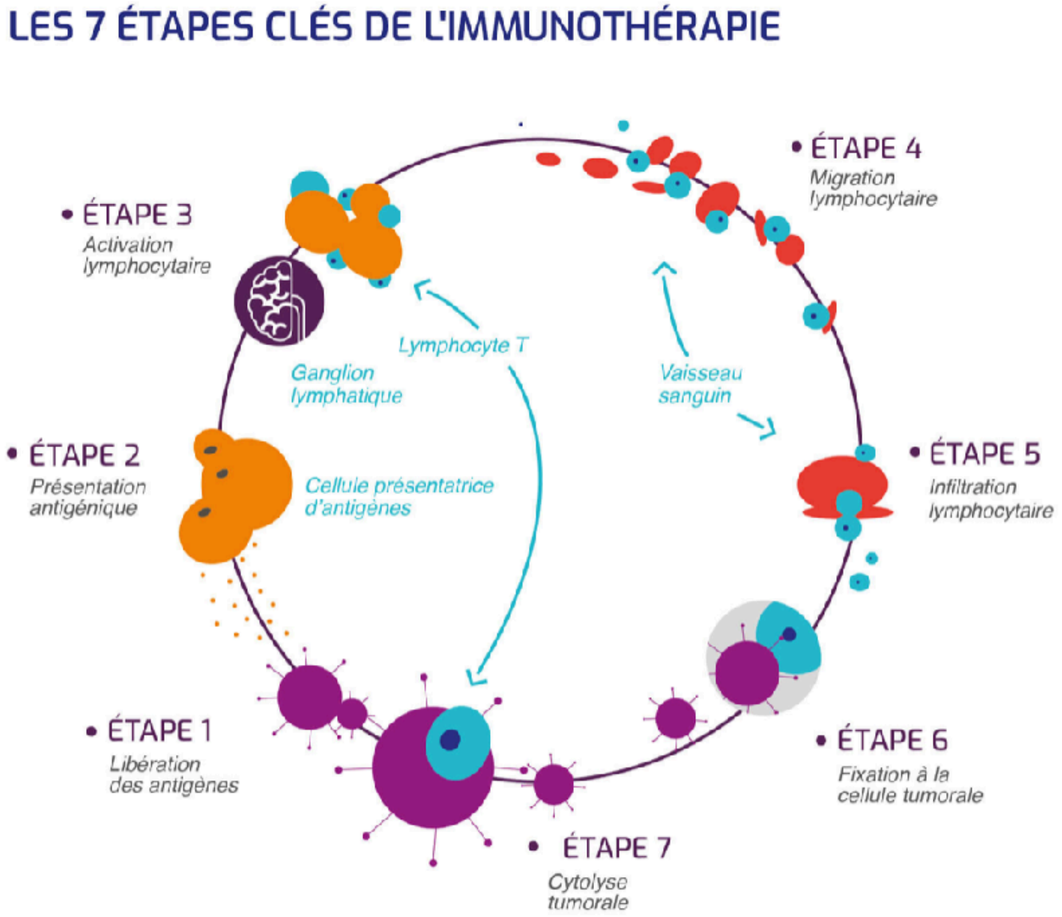
Le rétablissement des capacités fonctionnelles des lymphocytes T se traduit par une amélioration très importante de la maladie chez 20-30% des Malades souffrant de mélanomes avancés, certains cancers pulmonaires, de cancers du rein, de cancers colo-rectaux et des voies urinaires, de cancers ORL ou de cancers du sein « triple négatif »



Les immunomodulateurs

Pour en citer quelques-uns…

- Ipilimumab : inhibiteur de CTLA-4
- Nivolumab et Pembrolizumab : anti—PD-1
- Azetolizumab et Avelumab : anti-PDL1



Tolérance globale

Toxicité de grades 3-4 : 10%
Arrêts de traitement pour effets indésirables (EI) : 5%
EI volontiers imprévisibles, à tout moment pendant le traitement, voire après.
Réversibles par corticothérapie.



Les manifestations indésirables

De nature immunologique (IRAE)

- Touchent 30 à 90% des Patients traités ; potentiellement graves et imprévisibles
- Surviennent dès l'instauration du traitement jusqu'à plusieurs mois après sa fin
- L'activité immunitaire associée à ces traitements entraîne une perte de tolérance immunitaire qui ne se limite pas à la tumeur ; avec apparition de manifestations inflammatoires, pouvant toucher tous les organes
  - Le plus souvent : peau (rash, prurit, vitiligo), glandes endocrines (thyroïdite et hypophysite), côlon et foie, poumon (pneumopathie), appareil locomoteur (polyarthrite, myosite)
  - Plus rarement : système nerveux (encéphalite, méningite, neuropathie), reins, coeur (myocardite), yeux (uvéite)

Immunothérapie et manifestations indésirables

CAT et cas particulier des myocardites

- Grade 1 : surveillance +/- traitement symptomatique
- Grade 2 : corticothérapie à fortes doses
- Gardes 3-4 : arrêt temporaire ou définitif du traitement
- Cas particulier des myocardites : incidence 1% mais mortalité 40-50%
  - Généralement précoces par rapport à la mise en route du traitement
  - Y penser devant des signes cardio-vasculaires (dyspnée, douleur thoracique, syncope, lipothymie) ou musculaires (ptosis, myosite, myasthénie)
    - Hospitalisation urgente.

Immunothérapie

Aujourd’hui

- Dans les cancers avancés
- À des stades plus précoces :
  - En association à un autre traitement, comme une chimiothérapie
- Et demain : dans tous les cancers et à tous les stades (même les plus précoces) ?



7.6 Soins de Support

Définitions

- Ou le soutien apporté au Malade, dans son parcours personnel
  - Différents des Soins palliatifs
- Les soins de support reposent sur des expertises paramédicales coordonnées par le Cancérologue
- Les soins palliatifs supposent d'intégrer une seconde expertise médicale, complémentaire de celle de l'Oncologue



Soins de support

Définitions

- Ou une prise en charge optimisée, gage d'une meilleure observance aux traitements spécifiques :
  - Correction des effets indésirables (ex. Cs d'algologie…..)
  - Amélioration de l'hygiène de vie, de la santé physique et mentale
  - Réduction des inégalités psycho-sociales

- Ou l'ouverture d'une nouvelle voie thérapeutique en s'intéressant davantage au Patient (« la Proie ») et pas seulement à la tumeur (« le Prédateur »)

- Mais encore…

Soins de support

Définitions

- Sont aussi un traitement spécifique du cancer comme en témoignent les bénéfices validés en termes de Survie de l'activité physique adaptée ou de l'adaptation nutritionnelle

- Sortons du « tout médicament »

- Mieux traiter le cancer (Prévention secondaire) et la Personne malade (prévention tertiaire) tout en respectant ses valeurs et préférences.



Soins de support

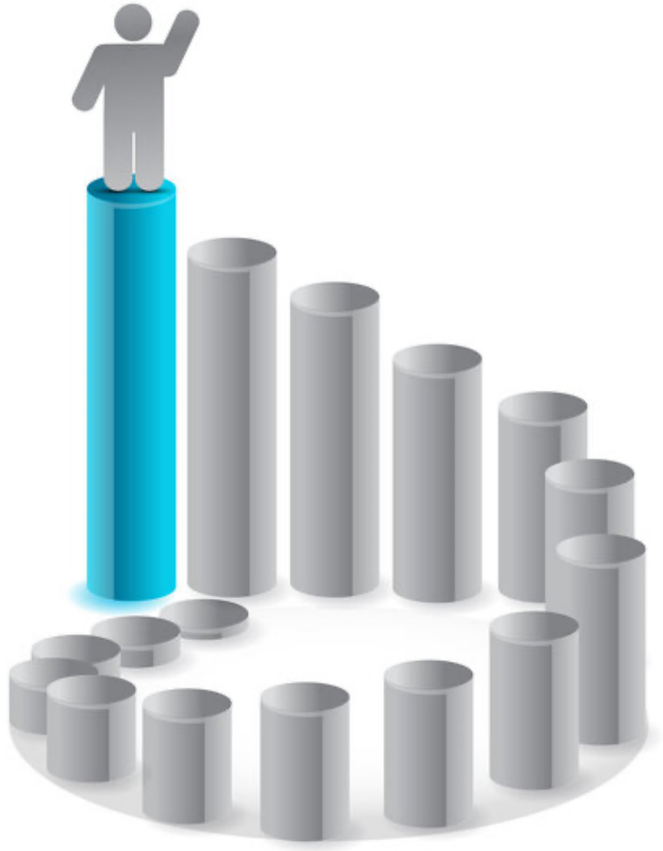
Qu’y-a-t-il dans ce panier ?

- Prise en charge de la douleur
- Prise en charge diététique et nutritionnelle
- Prise en charge psychologique
- Prise en charge sociale, familiale et professionnelle
- Activité physique adaptée
- Onco-fertilité
- Onco-sexualité



Socle des soins de support défini par la DGOS en 2017

- Prise en charge de la douleur, nutritionnelle, sociale et psychologique
- Activité physique adaptée, le soutien psychologique des Proches, l'oncosexologie et les techniques antalgiques de recours
- Socle ainsi déployé dans les établissements traitant les cancers.



Les progrès en soins de support ont suivi ceux de l'oncologie

7.6.1 La douleur « n’est jamais loin »

Ses causes

- La tumeur : par contact, compression ou envahissement d’une zone anatomique sensible
- Les examens médicaux et soins nécessaires au diagnostic et au suivi de la maladie : prélèvements, injections, pansements…
- Les traitements spécifiques eux-mêmes, locaux ou généraux.



Prise en charge de la douleur : CONSTANTE

Mécanismes

- Douleurs nociceptives, déclenchées par une agression de l'organisme (traumatisme, infection, inflammation, maladie…). Les nocicepteurs sont présents dans tout l'organisme. Sollicités par une action nocive pour l'organisme, ils transmettent le message au système nerveux central.
    - Traitement antalgique classique avec ses 3 paliers (1= paracétamol, 2= codéine, 2.5= tramadol, 3= morphine)
- Douleurs neuropathiques, consécutives à des lésions du système nerveux périphérique (par exemple : section d'un nerf, neuropathie diabétique) ou central (traumatisme de la moelle épinière, hernie discale) ; parfois séquellaires d'un traitement du cancer
    - Brûlures, décharges électriques, picotements, fourmillements
    - Sensibles aux anti-dépresseurs, anti-convulsivants ; aux antalgiques de palier 3 (Oxycontin)
- Douleurs psychogènes : douleurs non classables dans les deux premières catégories, non expliquées par des investigations médicales poussées.

Prise en charge de la douleur

Évolution dans le temps

- Aigüe : courte durée (quelques heures à quelques semaines).
  - Disparition à l'élimination de la cause
- Chronique :
  - Durée ≥ 3 mois, même sous traitement antalgique
  - Persistance possible malgré la disparition de la cause
- Les douleurs nociceptives peuvent être aigües ou chroniques. Les douleurs neuropathiques sont souvent chroniques.
- Le recours à un Algologue est généralement nécessaire
- La lutte contre la douleur doit rester une priorité à toutes les phases de la maladie, y compris les phases de surveillance et « d'après cancer ».

Les douleurs au-delà du cancer

Des mois voire des années après la guérison : à forte composante neurogène.

- Le système nerveux central amplifie la douleur en réponse à des stimuli normalement non douloureux
- Rançon de traitements spécifiques de + en + actifs, avec une prévalence de 30% chez les Patients guéris de leur cancer ; douleurs modérées à fortes dans 25% des cas
- À ne pas banaliser car sources de détresse psychologique, de diminution des activités et relations sociales, de perte de motivation.

7.6.2 Nutrition et cancer

La dénutrition est un problème :

- Fréquent : ≥ 40% des Patients atteints de cancer sont dénutris, avant même le début des soins
- Grave : cause majeure de morbidité et mortalité
- 20% = le % de Patients dénutris dont la dénutrition est la seule cause de décès
- Jusqu'à 80% des Personnes atteintes des formes de cancers les plus avancées et de certains cancers (comme les cancers ORL) peuvent être dénutries



Sa prise en compte est capitale devant :

- L'augmentation de la population âgée
- L'intensité des soins
- La durée croissante de la prise en charge

Facteurs de dénutrition

Multiples, +/- associés

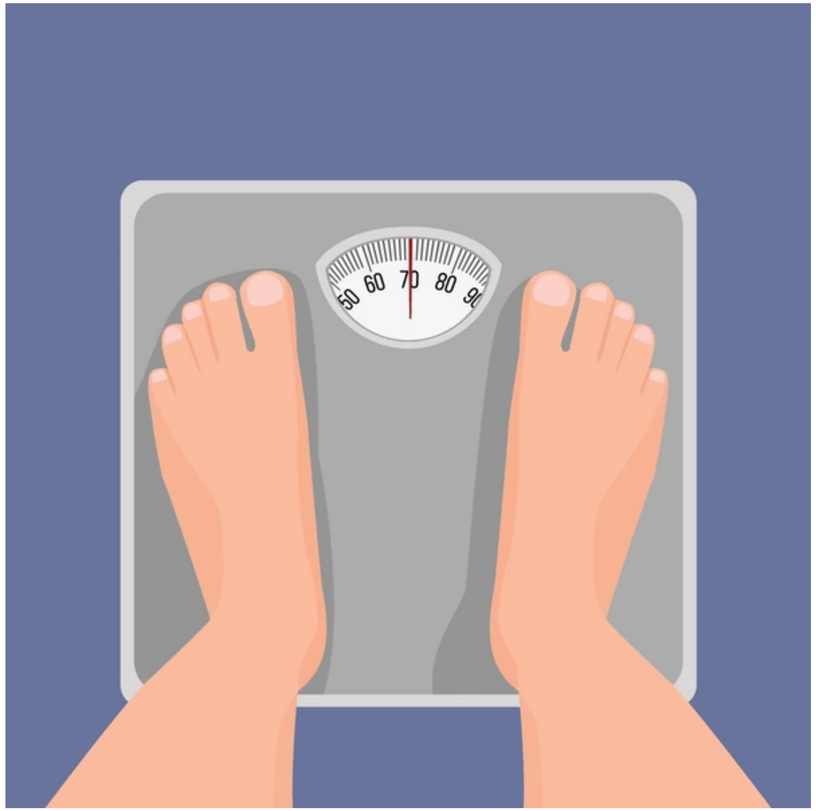
- Réduction des apports alimentaires : perte d'appétit, du goût en lien avec la maladie (atteinte hépatique), le traitement
- Augmentation des dépenses énergétiques liée à l'inflammation qui accompagne la croissance tumorale
- Problèmes bucco-dentaires (ORL)
- État dépressif réactionnel et « décrochage » familial, social.



Risques

Liés à la dénutrition

- Gêner le bon déroulement du traitement spécifique
- Augmenter la toxicité des traitements et le risque de complications post-opératoires
- Syndrome dépressif
- Augmenter la morbidité (infections) et la mortalité

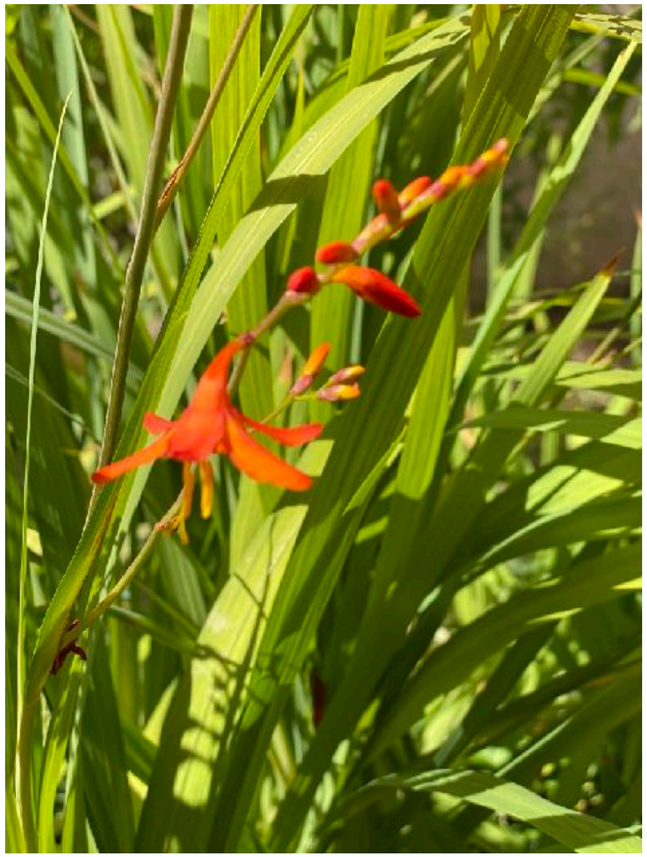


Le maintien d’un équilibre protidique,
dont l’albuminémie est un excellent reflet,
est essentiel à une bonne distribution pharmacologique des médicaments

Diagnostic de dénutrition

Paramètres d'évaluation

- Perte pondérale (PP) : poids habituel (kg) - poids actuel (kg)/pois habituel (kg)
  - Indice de masse corporelle (IMC) = poids (kg)/taille (m^2)
- Dénutrition modérée (≥ 1 des paramètres suivants) :
  - PP ≥ 5% et ≤ 10% en 1 mois ou ≥ 10% et ≤ 15% en 6 mois par rapport au poids habituel avant la maladie
    - 17 < IMC < 18,5
- Dénutrition sévère :
  - PP > 10% en 1 mois ou > 15% en 6 mois par rapport au poids habituel avant la maladie
    - IMC ≤ 17



Prise en charge spécifique par Diététicien(ne) +/- Médecin nutritionniste

7.6.3 Prise en charge psychologique

Objectifs

Accompagner le(a) Malade face à la maladie

Le(a) soutenir dans les difficultés individuelles et familiales qu'il traverse

Elle fait partie intégrante de l'offre de soins

Assurée par des Spécialistes : Psychiatres, Psychologues

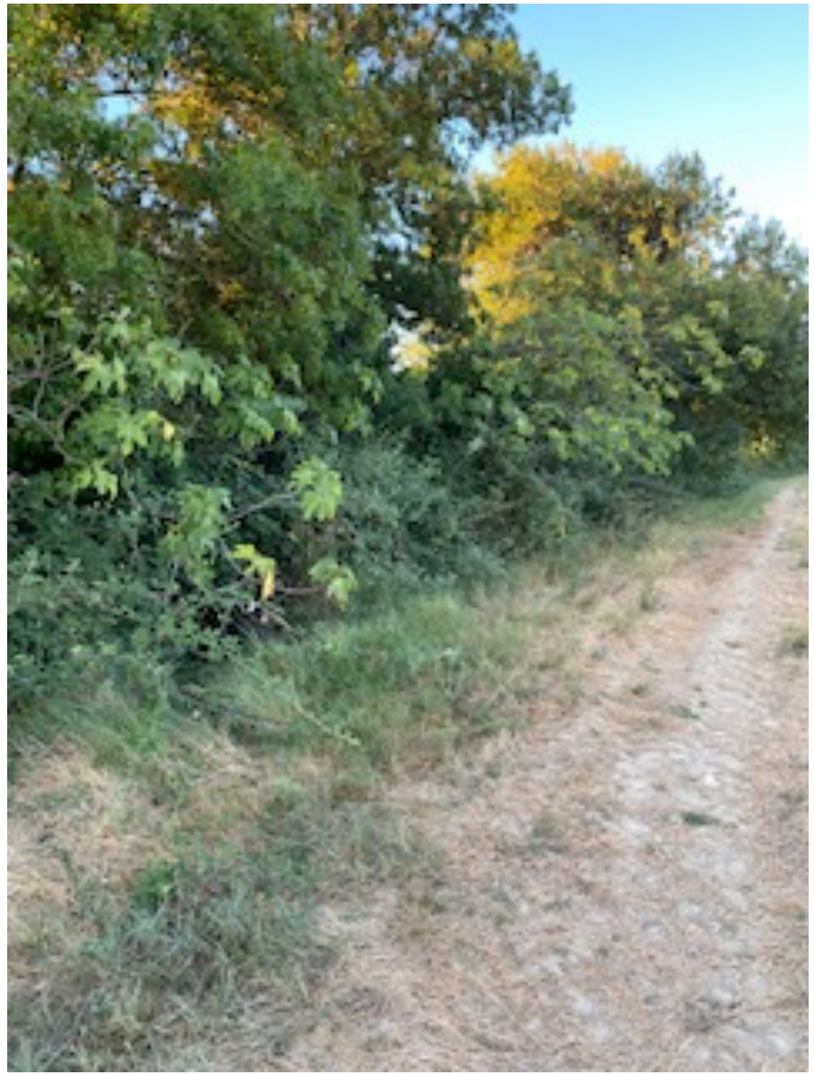


Portée par Chaque Soignant(e)

Prise en charge psychologique

Soulager les souffrances psychiques
- angoisses
- dépression
- détresse
- désarroi
- peurs

Le soutien psychologique s’adresse aussi aux Proches (Enfants en particulier), aux Aidants et aux Soignants.



Prise en charge psychologique

Vision prospective + large

- Face au cancer, il n’y a pas de bonnes ou de mauvaises façons de réagir, de penser, d’être
  - En tant que Soignants
    - gardons- nous de savoir, d’interpréter, de juger
    - sachons Écouter, Entendre



7.6.4 Prise en charge familiale, sociale et professionnelle

Nécessaire

Incontournable

Présentée dans le cadre du PPS

Le Malade, « isolé », ne peut faire face à la maladie (Il doit bénéficier de Soutiens).



Prise en charge sociale

Plan Cancer 2009-13 mesure 26

- Le service social de l’établissement vient en appui de l’équipe soignante

- Les Assistant(e)s social(e)s interviennent sur différentes problématiques :
  - Problèmes administratifs
  - Reconnaissance potentielle du cancer comme maladie professionnelle
  - Aspects financiers
  - Maintien ou préparation du retour à domicile
  - Orientation en soins de suite après hospitalisation
  - Démarches concernant la situation professionnelle



Prise en charge socio-familiale

Et professionnelle

- La maladie peut modifier les liens familiaux et sociaux, poser des problèmes financiers, remettre en cause des projets de vie en cours ou à venir
- Les Malades et leurs Proches peuvent se faire accompagner dans leurs démarches par le Service social de l'établissement, en ville via les CCAS (CCAS = Centre Communal d'Action Sociale)
- Des informations sont disponibles dans les Espace de Rencontres et d'Informations (ERI) ou auprès des Espaces Ligue qui sont en capacité d'aider les Malades et leurs Familles
- Le maintien dans l'emploi ou l'accès aux revenus de remplacement en cas d'arrêt maladie sont inscrits dans les Plans Cancer.

7.6.5 Activité physique (AP)

AP réduit les risques de cancer : avant, pendant et après la maladie

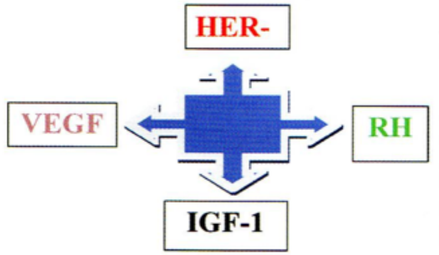
AP est présente à tous les échelons de la prévention (primaire, secondaire ou tertiaire)

AP est bonne pour le moral



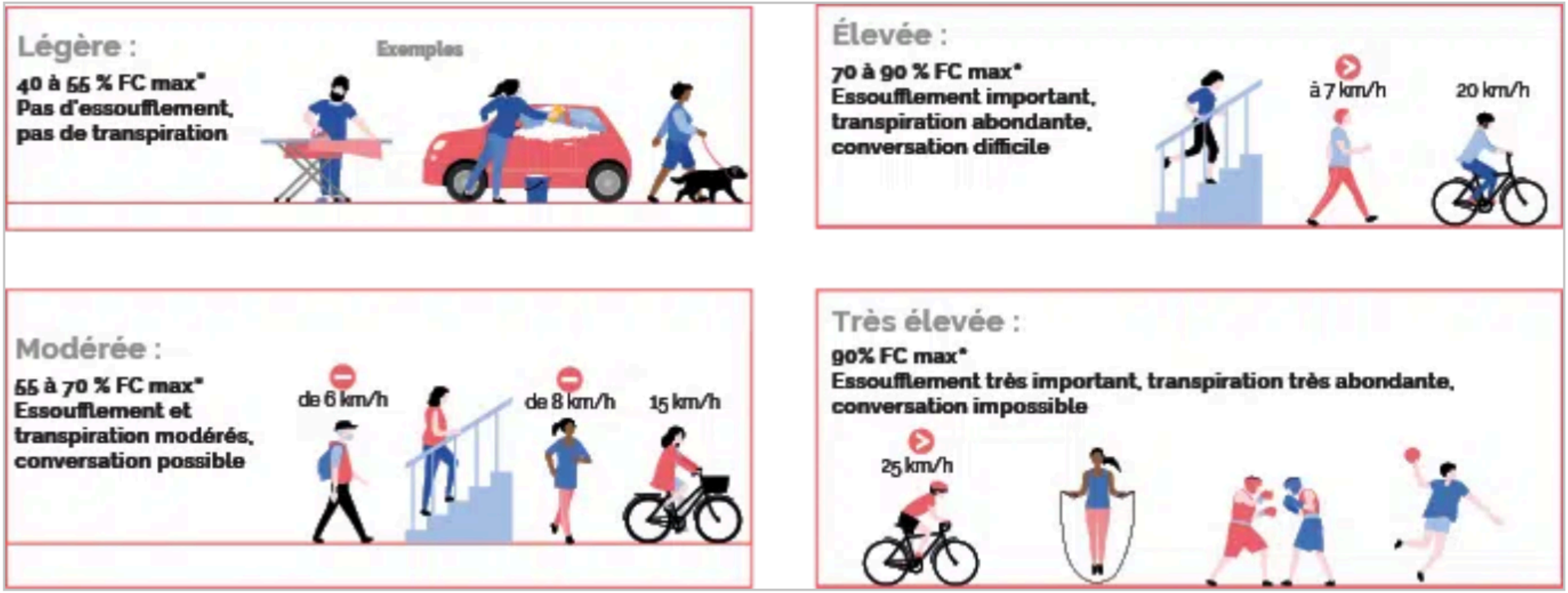
Activité physique (AP)

Définition et modes d'action



- Inclut tous les mouvements qui produisent une augmentation de la dépense énergétique par rapport à celle du repos. Ne se réduit pas à la seule pratique sportive.
- Prévient surpoids et obésité qui favorisent cancer et récidive
  - Module la production de certaines hormones ou facteurs de croissance, comme l'insuline (IGF-1) ; de la leptine et l'adiponectine, secrétées par les cellules graisseuses
    - Qui interviennent dans la croissance tumorale
- Stimule notre système immunitaire, nos défenses naturelles contre le cancer
- Accélère le transit intestinal, réduisant l'exposition de la muqueuse digestive aux agents cancérigènes issus de notre alimentation.

Les degrés d'intensité de l'activité physique. HAS 2022.



* ***Fréquence cardiaque (FC) maximale en battements par minute = 220 – âge (en années)***

Prévention primaire

On parle d'activité physique (AP)

- Recommandations OMS 2020 chez l'Adulte âgé de 18 à 64 ans
  - Au moins 150 à 300 mn d'AP d'intensité modérée ou au moins 75 à 150 mn d'AP élevée, ou une combinaison équivalente des deux, chaque semaine, pour en retirer des bénéfices substantiels sur le plan de la santé.
    - Et plus, c'est mieux !
  - Limiter le temps de sédentarité et réduire le temps total quotidien passé en position allongée ou assise (en dehors du temps sommeil et de repas)
  - ≥ 2 heures d'affilée en position assise ou allongée : marcher, s'étirer, mobiliser ses articulations

Prévention primaire

Chez les Séniors

- Chaque jour : AP d'intensité modérée d'une durée de 30 mn ou d'intensité élevée d'une durée de 15 mn
- Les exercices de souplesse (yoga, étirements, ménage…) ≥ 10 mn et ≥ 2x par semaine
- Travailler son équilibre ≥ 2X/semaine pour être actif et prévenir les chutes
- ≥ 2 heures consécutives en position assise ou couchée : faire une activité physique d'au moins 5 mn ; meilleur moyen de lutter contre la sédentarité.
- Bien s'hydrater, même en l'absence de sensation de soif.

Prévention primaire

Adultes et Séniors



- Il n'y a pas d'âge pour commencer ou reprendre une AP régulière
- Les bénéfices d'une AP régulière, tout au long de la vie, ont été largement démontrés quels que soient l'âge et l'état de santé des Personnes
  - l'AP est associée à une réduction de la mortalité précoce, toutes causes comprises, de 30 à 40%
  - l'AP diminue le risque de cancer de 17%, tous cancers confondus.
  - Le manque d'activité physique est pointé dans 12 à 25% des CCR, endomètre, sein, oesophage, poumon, rein et vessie
  - L'inactivité physique favorise surpoids et obésité, facteurs de risque de cancer du sein et CCR
  - 57% des 50 ans et 50% des plus de 70 ans ont pratiqué une AP au cours des 12 derniers mois
    - Restons sereins : ne mettons pas la barre trop haut ; mais cherchons à mieux faire !

Les recommandations et bénéfices

De l’activité physique pendant et après le cancer

- Freiner l’évolution de la maladie
- Réduire les séquelles des traitements
- et les risques de rechute



On parle Activité Physique Adaptée (APA)

La fatigue

Je suis fatigué(e) de la fatigue qui me fatigue.
C'est fatigant !

- Invitée d'office, qu'on retrouvera à des degrés divers (en fréquence et intensité) selon le type de cancer, le stade, le traitement spécifique en cours
- Cancer et fatigue : une constance, un duo infernal ; même si on a pris soin de rechercher (et corriger) une anémie, une hypothyroïdie…
- fatigue et mal-être psychologique : l'envie, le désir ; des abonnés de plus en plus absents !
- Difficile à amadouer avec des mesures hygiéno-diététiques (activité physique, hydratation…)



La fatigue….

APA et qualité de vie

- Vécu pénible, subjectif, physique, émotionnel et/ou cognitif, lié au cancer ou à son traitement
- Vécu non proportionnel à l'activité récente
  - Je fais rien et je suis fatigué(e)
- Elle touche entre 60 et 100% des Patients atteints de cancer
  - Symptôme le plus fréquent, le plus redouté et le plus sévère
- Effet statistiquement significatif de l'APA sur la fatigue :
  - Réduction de 25% reconnue en cours et après traitement du cancer.

Activité physique adaptée

À chaque Patient selon ses souhaits et ses capacités

- L'HAS a reconnu, en 2011, l'APA comme une option thérapeutique non médicamenteuse
  - justifiant son intégration dans le parcours de soins
  - prise en charge par l'Assurance maladie
- L'article 144 de la loi 2016-41 du 26/01/2016 autorise la prescription d'une AP adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical du Patient dans le cadre du Parcours de soins de Patients atteints d'une affection longue durée (ALD)
  - Le décret d'application a été publié le 31/12/2016
  - L'instruction interministérielle du 3/3/2017 porte guide sur les conditions de dispensation de l'APA prescrite par le Médecin traitant.

APA. Rapport INCa 2017

Bénéfices à plusieurs niveaux

- Pendant le traitement : meilleure qualité de vie, réduction de la fatigue et des épisodes dépressifs, protection des fonctions cognitives, amélioration du sommeil et de l'image corporelle.
- Pendant et après le traitement (dans le long terme) :
  - Meilleure tolérance aux traitements (moindre toxicité)
  - Moindre déconditionnement physique (musculaire en particulier)
  - Renforcement des liens sociaux
    - C'est bon pour le moral +++

Une APA, régulière

Réduit la mortalité liée au cancer, le risque de récidive

Organes concernés : sein, côlon, rectum, prostate.

Idéalement 150 mn hebdomadaires (30 mnX5/sem.)

Renforcement musculaire ; entretien mobilité/équilibre

Réduction du temps de sédentarité « activité écran »



7.6.6 Onco-fertilité
Préservation de la fertilité

- S’adresse à une population précise :
  - Enfants, Adolescents, Femmes < 45 ans et Hommes < 60 ans
  - Atteints de cancers pelviens traités par chirurgie et/ou radiothérapie
  - Ou quelque soit le site du cancer, par traitement médical :
    - chimiothérapie
    - hormonothérapie, immunothérapie, thérapies ciblées
- Le parcours « onco-fertile » se fait vers les centres régionaux de procréation médicalement assistée, déjà identifiés et accrédités.

Préservation de la fertilité

Des solutions sont possibles avant d'initier les traitements anticancéreux

- Le recueil et la conservation par congélation de cellules reproductrices (gamètes ou tissus germinaux, cad tissu testiculaire ou ovarien) dans des établissements spécialisés appelés Cecos

- Si un Enfant est traité pour cancer, la conservation du tissu germinal est envisageable quel que soit l'âge ; la conservation d'ovocytes et de sperme quand la puberté est installée.

Préservation de la fertilité

Onco-fertilité

- Informer tout Enfant, Adolescent (et leurs Représentants légaux), Adulte du parcours « onco-fertile » dès la Cs d'annonce du diagnostic et/ou de la proposition thérapeutique

- La conservation des gamètes ou du tissu germinal nécessitent le consentement de l'Intéressé ou, à défaut, du Titulaire de l'autorité parentale.



Préservation de la fertilité (PF)

- 10 à 15% des cancers du sein (cancer féminin le plus fréquent) sont diagnostiqués avant la ménopause
- Avec le recul de l'âge à la 1ère grossesse, de nombreuses patientes n'auront pas achevé leur projet parental à l'annonce du diagnostic
- Aussi est-il recommandé de proposer de façon systématique une consultation de préservation de la fertilité pour toute Patiente (< 38-40 ans) devant recevoir une chimiothérapie gonado-toxique (endoxan, busulfan, thiotepa sont des agents alkylants à haute toxicité ovarienne)

Toxicité des Protocoles

- Le cyclophosphamide, agent alkylant, a un très fort potentiel gonadotoxique
- Etudes récentes (incluant l'usage des Taxanes) : le taux d'insuffisance ovarienne prématurée après chimiothérapie est de 60 à 80%

- Le tamoxifène, prescrit 10 ans (au moins 5 ans) en situation adjuvante, dans les cancers du sein hormono-dépendants, améliore la survie globale. Mais il pourrait entraîner des mutations dans l'ADN des gamètes.
  - Il faut ainsi attendre non plus 3 mais 9 mois après son arrêt avant d'envisager une grossesse (ANSM 04/2021), le temps que les ovocytes potentiellement endommagés soient éliminés au cours du processus naturel de folliculogénèse.
  - Alternative à cette attente : une combinaison d'anti-aromatase et d'agoniste de la GnRH. Il n'y a pas de délai avec ces traitements avant d'envisager une grossesse ; il faut juste attendre que les cycles reprennent après leur arrêt !

7.6.7 Onco-sexualité

Les mots/les maux

- Le cancer, ses traitements peuvent avoir des conséquences physiques, psychologiques, temporaires mais parfois durables sur la vie intime et la sexualité.
    - La sexualité, au-delà des rapports sexuels, englobe l'intimité, la tendresse, la parole…
- Ces conséquences sur la sexualité vont moduler la prise en charge
    - Qui fait partie intégrante des soins oncologiques de support
        - Instruction DGOS du 23 février 2017.

Onco-sexualité

- Divers symptômes physiques peuvent être induits par la maladie cancéreuse et interférer dans la vie intime et sexuelle :
  - Fatigue, douleurs, troubles du sommeil…
- Certains symptômes psychiques ou émotionnels peuvent s'associer :
  - Détresse, peur de la mort ou de la récidive, culpabilité, perte de l'estime et de la confiance en soi. Ces symptômes n'épargnent pas le (la) partenaire…
- Enquête VICAN 2 (la vie 2 ans après le diagnostic de cancer) révèle que plus d'un Patient sur deux souffrent de perturbations physiques de l'envie sexuelle (libido), indépendantes du sentiment amoureux, quelle que soit la localisation du cancer (poumon, prostate, sein, utérus, thyroïde…)

Être en couple

- Être en couple a un effet protecteur avec un bénéfice en termes de survie
- Le cancer renforce les Couples plus qu'il ne les sépare
- Le Partenaire ne doit jamais être négligé : en difficulté ou ressource de grande aide
- Il nous faut entendre, aborder les difficultés sexuelles (sans exclure « les Vieux »)



Troubles de l’image corporelle, de l’estime de soi

Difficultés relationnelles et conjugales

- Le cancer, les traitements anti-cancéreux (souvent invasifs) peuvent :
  - avoir des conséquences physiques, psychologiques, souvent temporaires, parfois définitives
  - altérer l’image corporelle, l’estime de soi, la sexualité (qui ne se limite pas aux seuls rapports)
  - Provoquer perte de la pilosité, alopécie, ménopause induite ; nécessiter ablations d’organe, stomies, cicatrices
- La survenue d’un cancer peut induire une détresse émotionnelle chez le Malade mais aussi chez son/sa Partenaire
- 3 niveaux d’intervention en lien avec les besoins du Malade :
  - Information
  - Conseil
  - Thérapie



Aborder la sexualité lors de la survenue d'un cancer

Une nécessité

- 2 ans après le diagnostic, plus de la moitié des Patient(e)s rapportent des séquelles dans leur vie sexuelle
- Ces séquelles ne sont plus considérées comme un dommage collatéral du cancer et/ou des traitements
- Des facteurs altèrent la qualité de vie, l'envie de s'engager dans un rapport sexuel : la fatigue, les douleurs, les symptômes dépressifs associés au diagnostic
    - la sécheresse vaginale et le dysfonctionnement érectile : des traitements existent.

Oncosexualité

Information : 1er niveau d'intervention

- AFSOS : « 1/3 des Patient(e)s disent que la sexualité n'est pas ou plus leur préoccupation » ; pour autant…
- Informer les Patient(e)s afin qu'ils sachent que le cancer, ses traitements peuvent avoir des conséquences sur leur vie sexuelle
- Ce premier niveau concerne tous les Professionnels de santé :
  - Faire de la santé sexuelle un aspect de la qualité de vie comme les autres.



Oncosexualité

Conseil : 2ème niveau d'intervention

- 1/3 des Patient(e)s présente des troubles dont le traitement est relativement facile, surtout s'ils sont abordés précocement ; en respectant le cadre de la relation Soignant-Soigné
- Entendre la plainte, les craintes
  - Et évoquer d'autres sujets : la contraception, les prothèses, les soins corporels, l'hygiène de vie, la relation du couple
- Beaucoup de craintes - relativement simples - peuvent facilement être désamorcées
  - Utiliser les supports d'information : brochures des sociétés savantes, des associations…

Oncosexualité

Thérapie : 3ème niveau d'intervention

- 1/3 des Patient(e)s souffre de troubles plus complexes, mais qui peuvent, pour tout ou partie, être solutionnés
- C'est le niveau de la thérapie :
  - Psychothérapie ou sexothérapie (appel à un Conseiller conjugal ayant un DIU)
  - Traitement médicamenteux
  - Traitement chirurgical

Cancer et sexualité

Quels que soient l'âge et l'idée que le Soignant peut se faire de la sexualité d'Autrui

- Référentiels dédiés « Cancer et sexualité » de l'AFSOS (afsos.org)
- Médecin généraliste, Oncologue, Psychologue, Psychiatre, Soignants, réseaux territoriaux, associations de Patients
- Supports passifs : brochures Ligue ou autres…

7.7 Médecines alternatives et complémentaires (MAC).

Non conventionnelles ; comme soins efficaces (hors soins de support)

- Réparties en 3 grandes catégories
  - Biologiques
  - Pratiques corps et esprit
  - MAC avec fondements théoriques propres (comme acupuncture, homéopathie)
    - Non reconnues par la médecine conventionnelle par manque de preuves scientifiques de leur efficacité et/ou de leur innocuité.

Médecines alternatives et complémentaires (MAC)

Plus de 30% des Patients atteints de cancer y ont recours

- Certaines MAC sont déjà accessibles dans les établissements de santé en France : acupuncture, homéopathie, phytothérapie, médecine traditionnelle chinoise, les techniques corps-esprit (art-thérapie, hypnose, APA, yoga, psychologie…)
- La HAS reconnaît certaines MAC selon leur niveau de preuve scientifique :
  - Élevé : hypnose, EMDR (rappel mental du souvenir traumatique et stimulation sensorielle bi-alternée)
  - Intermédiaire : acupuncture, yoga
- Traitement anti-cancéreux supplémentaire pour de nombreux Malades, qui y voient une aide à devenir Acteurs pendant et après la prise en charge spécifique.

7.8 Les soins palliatifs

Le vrai défi de la fin de vie (ou l'alternative à légaliser une aide active à mourir)

« Une main tendue, une caresse sur le front, quelques paroles consolatrices, une présence peuvent parfois suffire à rompre l'effrayante solitude de la nuit ».



La vie malgré la mort

Les Soins Palliatifs

Je partage

- La sédation profonde et continue jusqu'au décès est très différente de la sédation **proportionnée**, réversible et graduée utilisée en Soins palliatifs
  - pour que la Personne se repose
  - pour maintenir le lien le plus longtemps possible
- Si le médecin qui me soigne peut « m'euthanasier », cette approche susciterait, pour le moins, une ambiguïté qui fragilise notre relation.
- Il ne s'agit pas d'un acte médical
- Je suis attaché à ce que soient préservées **les valeurs inconditionnelles de l'engagement soignant**
- On a plus que jamais besoin d'humanité et d'une responsabilité partagée qui s'élabore dans le temps.

La fin de vie

En Cancérologie

- L’équipe mobile de Soins palliatifs est la Référence
- Directives anticipées
- Propos empruntés au Professeur Didier SICARD :
  - Fin de vie et acharnement thérapeutique



Directives anticipées

Document écrit, daté et signé, par lequel une Personne rédige ses volontés quant au parcours de soins qu'elle veut ou ne veut pas, dans le cas où elle serait dans l'incapacité d'exprimer sa volonté.



La fin de vie en Cancérologie

- De ce que la Médecine ne peut corriger, particulièrement aux stades ultimes de la vie, naît un sentiment d'échec
- Ce sentiment d'échec conduit fréquemment à adopter des attitudes aussi désespérantes qu'inhumaines.
- Attitudes « inadaptées » :
  - L'acharnement thérapeutique ou l'obstination déraisonnable est la + fréquente
  - La fuite
  - Le transfert, dans les derniers jours, en soins palliatifs
  - L'envie d'une coupure radicale

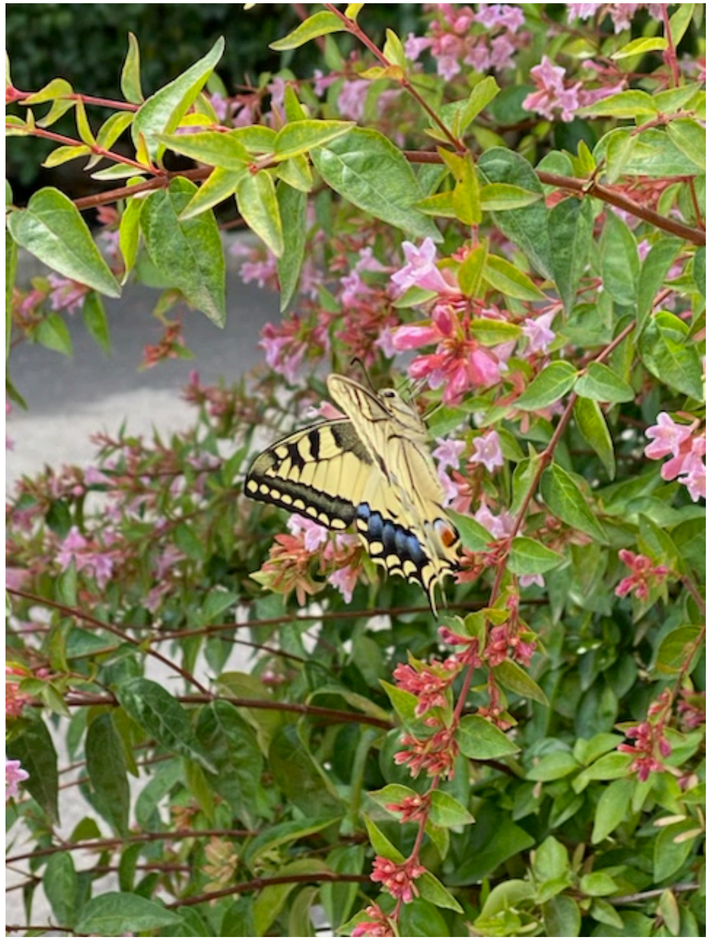
Acharnement thérapeutique

- Ou l’angoisse de ne pas répondre par une nouvelle proposition thérapeutique

- Qui fait l’économie de la rencontre des Personnes en fin de vie

- Pour répondre à une demande familiale, voire à un conflit, où celui qui réclame une attitude proactive semble toujours l’emporter

- De la perfusion comme une évidence visible du soin.



8. Les Recommandations thérapeutiques

- Reposent sur des niveaux de preuve issus d'essais cliniques promus par la Recherche clinique :
  - Grade A : preuve scientifique établie
  - Grade B : présomption scientifique
  - Grade C : niveau de preuve faible



- Validées en RCP (réunions de concertation multidisciplinaires) avec élaboration d'un PPS (programme personnalisé de soins)

- Soumises aux volontés d'un Malade clairement informé

8.1 Paramètres discriminants

Liés au Malade

Liés à la maladie, à la tumeur



Pour une prise en charge de + en + personnalisée
Médecine dite de « précision »

Le malade

Principal/Seul Interlocuteur

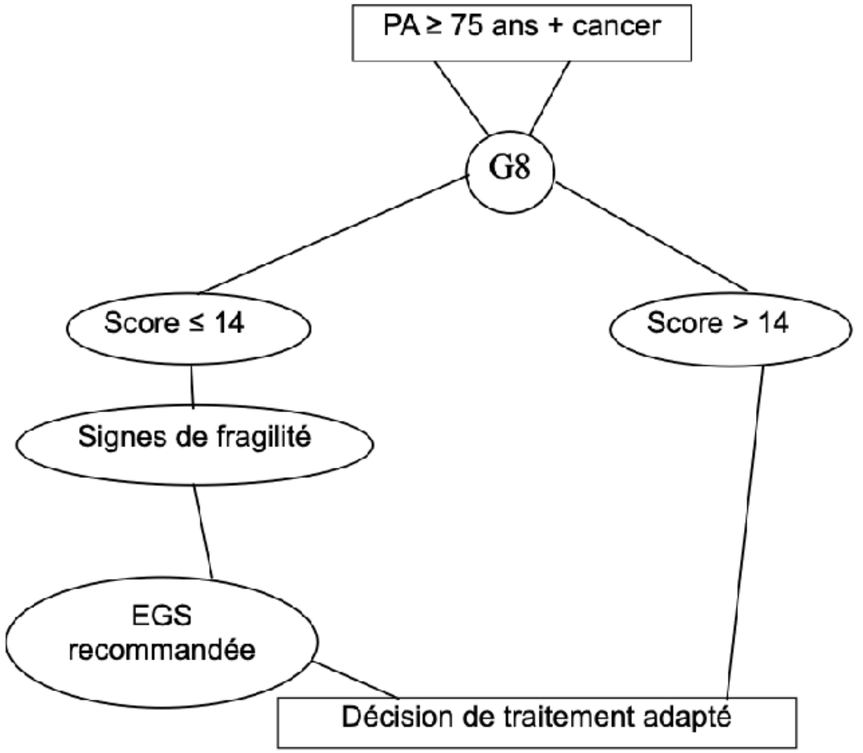
- Âge (≥ 75 ans = sujet âgé) ; le curseur est souvent placé à 70-75 ans et l'âge physiologique est plus important que l'âge civil
- ATCD personnels, voire familiaux. Co-morbidités +++ cardio-respiratoires, métaboliques, rénales….
- Traitement en cours (on oublie volontiers de parler des traitements pris depuis longtemps !)
- Contexte socio-familial (Aidants ?)
- Histoire de la maladie :
    - Qu'est-ce qui vous amène ? Quels examens avez-vous déjà réalisés ? Chirurgie récente ?
- Examen clinique complet +++, poids et taille, statut OMS
    - Sujet âgé, fragile : questionnaire G8
        - +/- évaluation gériatrique spécialisée
- Examens complémentaires éventuels
        - Classification TNM

DATE DU DEPISTAGE : _____
NOM : _ _____**PRENOM** : _____
DATE DE NAISSANCE : ___/___/_____
PATHOLOGIE : _____
LIEU : _____
EFFECTUEE PAR :(fonction) _____
G8 avant Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) OUI □ NON □

QUESTIONS	REPONSES POSSIBLES	SCORE
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	0 1 2
Perte de poids (< 3 mois)	Perte de poids > 3kg Ne sait pas Perte de poids entre 1 et 3kg Pas de perte de poids	0 1 2 3
Motricité	Du lit au fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	0 1 2
Problèmes neuropsychologiques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de problèmes psychologiques	0 1 2
Indice de Masse Corporelle IMC = [poids] /[taille]²en kg par m² Poids = kg Taille = m IMC = [ ]/[ ]² =	IMC < 19 19 ≤ IMC ≤ 21 21 ≤ IMC ≤ 23 IMC ≥ 23	0 1 2 3
Prend plus de 3 médicaments	Oui Non	0 1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	Moins bonne Ne sait pas Aussi bonne Meilleure	0 0,5 1 2
Age	> 85 ans 80-85 ans < 80ans	0 1 2
SCORE/17		

Outil d'évaluation simple et rapide coté de 0 à 17, pouvant être rempli par du personnel médical ou paramédical en consultation, dans les services de soins ou en extra hospitalier.

Si le résultat du G8 est inférieur ou égal à 14, il est recommandé de demander une EGS (Evaluation Gériatrique Standardisée)



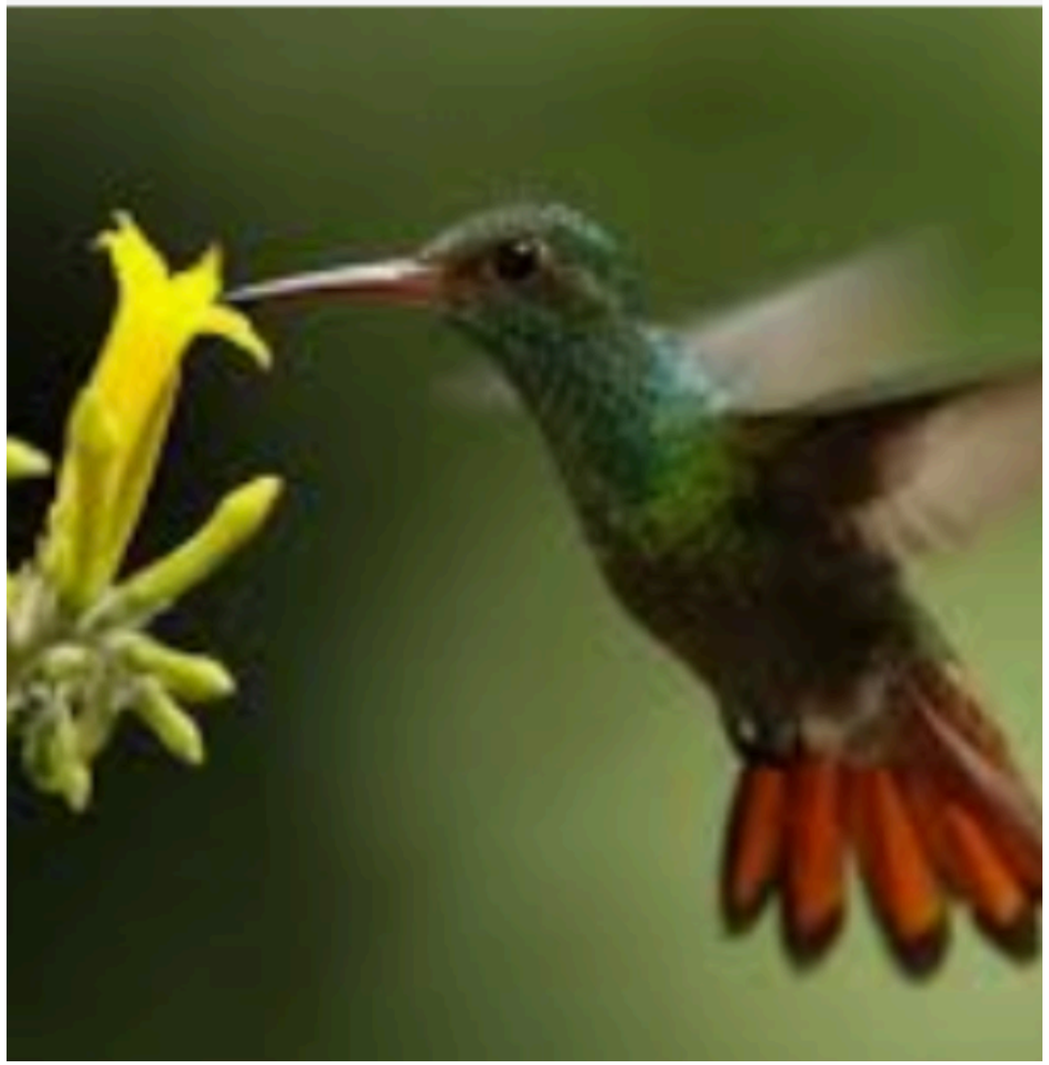
Attention
Si le score obtenu est inférieur ou égal à 14, une évaluation gériatrique approfondie peut être effectuée.

EGS DEMANDEE : OUI □ NON □

La Tumeur

Signature histologique enrichie de données :

- moléculaires
- génomiques



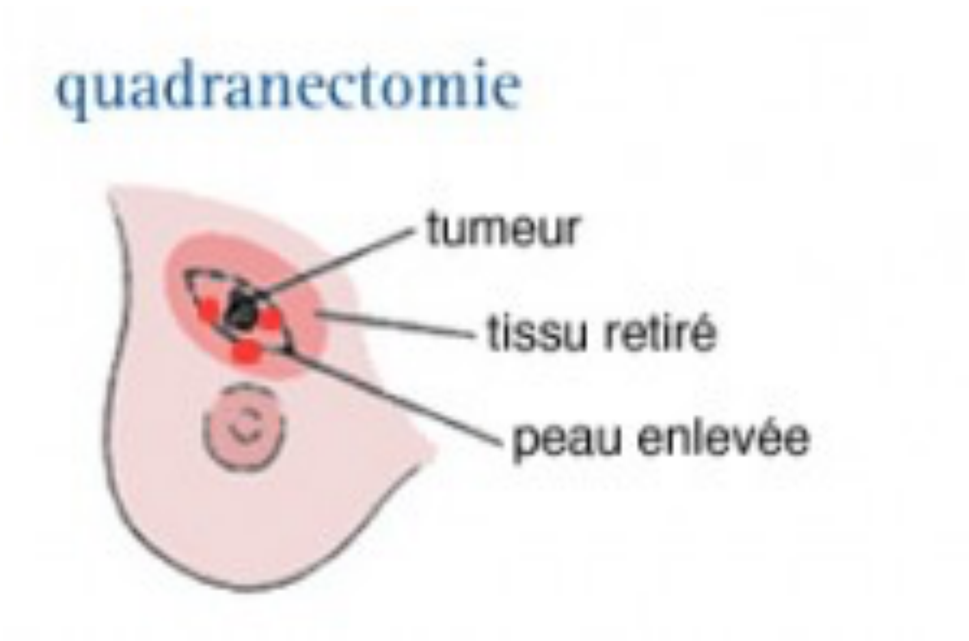
8.2 Les objectifs thérapeutiques

- Curatif :
  - Malade en bon état général (OMS 0-1-2) maladie localisée, moyens thérapeutiques validés
- Moins ambitieux « palliatif » :
  - Malade fragile, maladie avancée, thérapeutiques d'efficacité réduite.
  - Les traitements spécifiques ont une place : en première ligne, le meilleur traitement symptomatique est volontiers un traitement anti-cancéreux « adapté ».
  - Les soins de support sont nécessaires

OT dans un cancer localisé

Exérèse complète

- Enlever « largement » le visible (tumeur + liseré de sécurité)
- Procéder à une exérèse macroscopiquement complète R0, R1
- Éviter autant que possible les exérèses macroscopiquement incomplètes R2



OT dans un cancer localisé

La Guérison mais aussi Détruire l'invisible : rôle des traitements (néo-)adjuvants

- Localement : après une Chirurgie conservatrice et c'est la place de la Radiothérapie. Ex. du cancer du sein
- La maladie métastatique infra-clinique si le potentiel est élevé (à l'analyse histologique de la pièce opératoire) en faisant appel aux traitements systémiques. Ex. de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers du sein, coliques..
- Avec un contrôle logo-régional le moins mutilant possible et c'est un objectif supplémentaire des traitements néo-adjuvants :
  - Augmenter le taux de conservation d'un organe (Ex : cancer du sein T3 non accessible à une chirurgie conservatrice d'emblée)
  - Augmenter le taux de conservation de la fonction (Ex. du cancer du larynx)

OT dans un cancer localement avancé

Être le moins mutilant possible
en exploitant la concomitance



- Biothérapie (anti-EGFR) et RT dans les cancers ORL
- Chimiothérapie et radiothérapie (ARCC), association validée dans les cancers ORL, Bronches, oesophage, vessie….
- Hormonothérapie et RT dans les cancers de prostate localement avancés

Objectif thérapeutique

Cancer généralisé

- Qualité de vie : une survie aussi longue que possible dans les meilleures conditions physiques et psychiques.
- Rémission, réponse (partielle, objective), stabilisation, progression
- Les traitements systémiques sont prioritaires (garde-fou : la qualité de vie)
- Traitement local d’appoint, quelquefois curatif (+)
  - Chirurgie symptomatique préventive (ostéolyse d’un on long, du rachis)
  - Radiothérapie antalgique
  - Cancer oligo-métastatique (≤ 5M et ≤ 3 sites secondaires) : priorité aux traitements généraux (« ratisser large ») puis traitements locaux (« finition »)

La maladie métastatique

Évaluation pluridisciplinaire des risques

- Avis pharmaceutique sur les interactions médicamenteuses
- Avis gériatrique sur la vulnérabilité d'une Personne âgée fragile
- Évaluation de l'état nutritionnel (prédictif de la toxicité)
- Avis de spécialistes médecins concernant les co-morbidités (diabète, obésité, maladies cardiovasculaires)
- Avis de l'équipe mobile de soins palliatifs concernant la souffrance du Malade, des symptômes de contrôle difficile, ses directives anticipées
    - ☞ penser une organisation nouvelle pour faciliter l'intervention rapide des Experts nécessaires.

Traitements systémiques (Thérapies ciblées, chimiothérapie, immunothérapie)

Indications

- Générales : type de cancer, stade (étendue), grade (agressivité)
- Avant traitement local pour en réduire la taille et le rendre plus accessible au traitement local (en règle la chirurgie) : on parle de traitement néo-adjuvant (chimiothérapie majoritairement)
- Après traitement local si l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire fait craindre une évolution métastatique : degré d'extension dans les tissus, atteinte ganglionnaire, embols vasculaires. Le bilan d'extension est négatif mais le risque métastatique est suffisamment élevé (en règle > 10%) pour valider un traitement systémique adjuvant : chimiothérapie, thérapie ciblée.
- La maladie métastatique : chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie. Sans oublier que le traitement spécifique reste souvent le meilleur traitement symptomatique.

La maladie métastatique et oligo-métastatique

La maladie métastatique : 5 nouveaux défis en Cancérologie. F. Goldwasser

La maladie oligo-métastatique



La maladie métastatique

1er défi

- Comment penser la prise en charge globale, dans la durée, d'une maladie « chronique » ?
- La vraie vie est plus complexe que celle relatée dans les études cliniques
- L'énoncé binaire de l'objectif thérapeutique, curatif ou palliatif, est dépassé
- « Vivre avec le cancer » suppose, à la fois, deuil de la guérison et éloignement de la menace de décès.



La maladie métastatique

2ème défi

- Expertise en génétique somatique
- Caractérisation de cibles moléculaires

- Comment les intégrer dans la vraie vie ?



La maladie métastatique

3ème défi

- Comment appréhender l'enjeu nutritionnel et musculaire ?
- Dénutrition et masse musculaire ont une valeur pronostique et prédictive de toxicité des agents anti-tumoraux
- Gérer un équilibre vital entre croissance tumorale à maîtriser d'une part, état nutritionnel et musculaire à préserver d'autre part
- Intérêt de la diététique et de l'APA



La maladie métastatique

4ème défi

- L’allongement de la vie en situation métastatique expose à des situations inédites
  - Cancers hormono-dépendants, thérapies ciblées de dernière génération et atteinte métastatique cérébro-méningée
- Épuisement des options thérapeutiques fondées sur des preuves
  - Expérience clinique, rapport bénéfice-risque au cas par cas, décision collégiale.



La maladie métastatique

5ème défi

- D’un côté, l’expertise technique du Clinicien ; de l’autre, une prise en charge holistique, capable d’appréhender avec humanité et empathie la Personne malade et ses Proches, dans leur globalité.
    - Le Malade exprime sa volonté
    - Le Médecin aménage son action en l’intégrant
        - Pour construire ensemble le parcours de soins



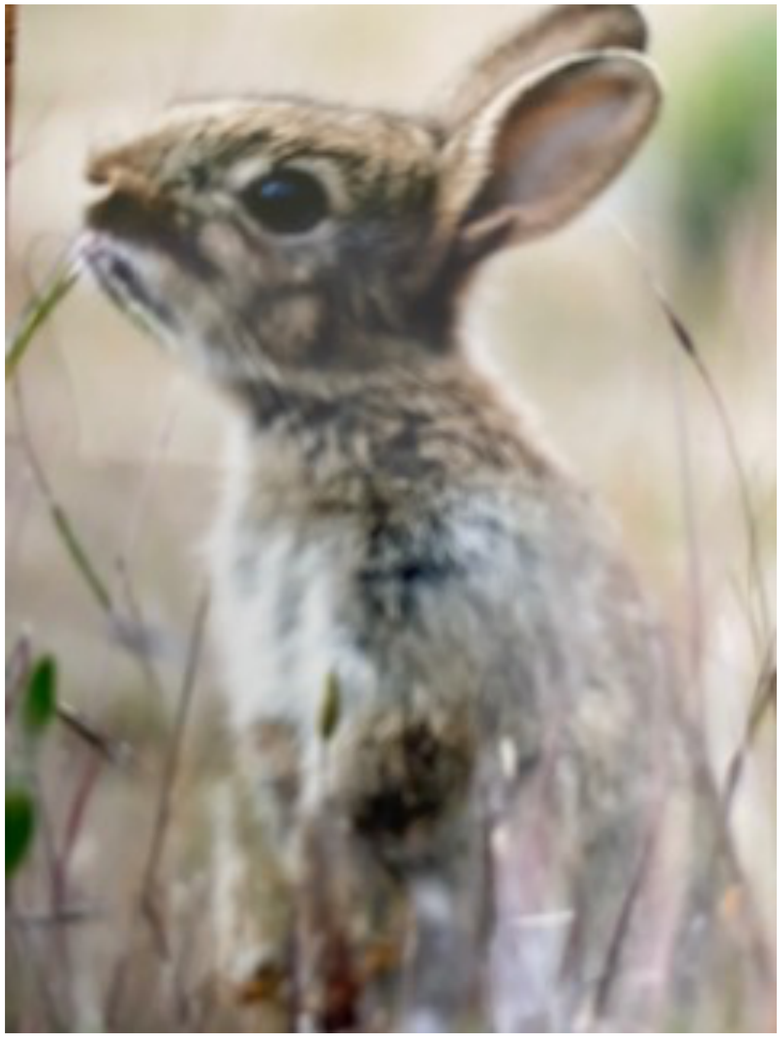
La maladie oligo-métastatique

≤ 5 métastases et ≤ 3 sites secondaires

- Une entité à reconnaître de façon à l'appréhender de manière curative
  - Objectif atteint dans 15 à 20% des cas
- Stratégie :
  - Priorité aux traitements généraux (« ratisser large ») : chimiothérapie, thérapies ciblées et immunothérapie
  - Puis traitements locaux comme la chirurgie, la radiothérapie stéréotaxique…(« finition »)

8.3 Quelques résultats

En situation adjuvante
En situation métastatique



Quelques résultats en situation adjuvante

- Cancer du pancréas opéré : PFS (survie sans progression) médiane de 7 mois
  - + GMZ adjuvant : PFS médiane de 14 mois
  - Trithérapie aujourd'hui : FOLFIRINOX. SSR à 3 ans de 40% (Prodige 24)
- Cancer bronchique opéré (NSCLC) stades II et IIIA :
  - MS (médiane de survie) : 44 mois.
  - + CDDP/NVB en adjuvant : MS de 65,8 mois
- Cancer du sein opéré (chirurgie conservatrice) :
  - + RT : gain en contrôle local de 70%.
- Cancer du sein N-/N+M0 HER-2+ (étude HERA)
  - TT loco-régional et 4 cycles de chimiothérapie +/- Herceptine 1 an
  - Avec Herceptine : réduction du risque de décès de 44%

Cancer de vessie infiltrant le muscle cT2-T4a NO/1 M0

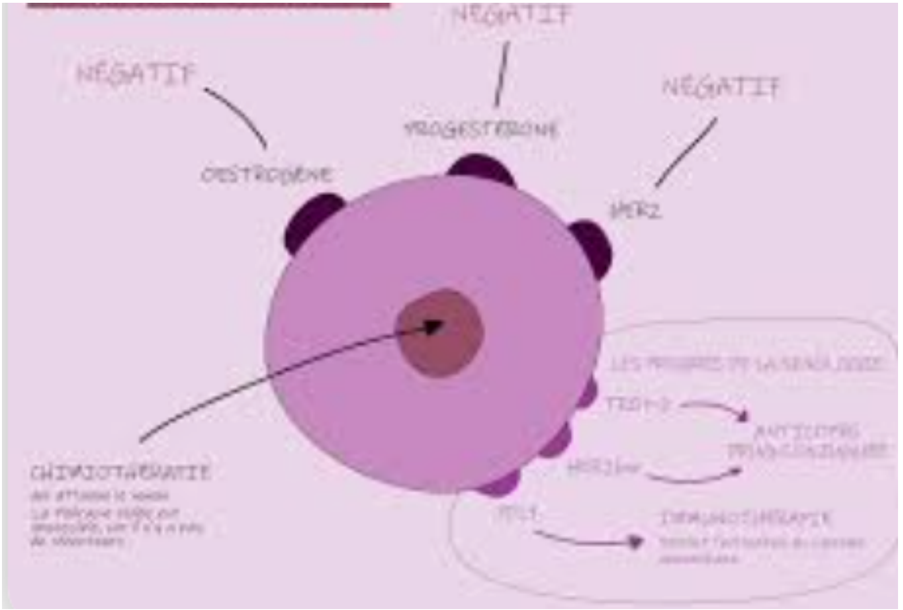
Étude de phase III Niagara : 1063 Patients. Données 09/2024

- Traitement néo-adjuvant :
  - Chimiothérapie par Cisplatine et Gemcitabine + Immunothérapie par Durvalumab (4 cures) puis cystectomie totale et reprise de l'immunothérapie (8 cures)
  - Versus chimiothérapie (4 cures) puis cystectomie totale
- À 2 ans, dans le bras avec immunothérapie :
  - Risque de récidive et de progression réduits de 32% ; de décès de 25%
  - Survie à 2 ans : 67,8% versus 59,8%

Cancer du sein à un stade précoce

Triple négatif (ne répondant ni à l'hormonothérapie ni à un traitement anti-HER2)

- Étude de phase III Keynote 522 (1145 Patientes)
- Chimiothérapie (avec Platine) + Pembrolizumab (immunothérapie) - chirurgie - reprise de l'immunothérapie
- Versus chimiothérapie - chirurgie
- La survie globale à 5 ans, dans le bras immunothérapie, passe de 81,2 à 86,6% ; augmentation significative.



Résultats 09/2024

CCR de stade III

Étude du CALGB 89803 : 992 Pts; durée médiane de suivi 7 ans

- Dans tous les cas : Chirurgie et chimiothérapie adjuvante (bras standard)
- Bras à l'étude : adhésion optimale aux recommandations d'hygiène de vie
  - Activité physique régulière
  - Alimentation riche en fruits, légumes et fibres
  - Consommation quotidienne de vin (≤ 2 verres chez l'Homme, ≤ 1 chez la Femme, ≤ 5 jours sur 7)
  - Gain significatif en SG/SSM et une réduction absolue de 9% de la mortalité à 5 ans.

Quelques résultats en situation métastatique

Cancer du sein HER-2+ , 1ère ligne métastatique

- Étude CLEOPATRA avec un suivi de 50 mois
- Traitement administré à toutes les Patientes : Docétaxel + Trastuzumab (Herceptine)
- Randomisation : placébo versus Pertuzumab (2ème médicament anti-HER-2)
- La survie globale passe de 40 à 56 mois
  - bénéfice d'une ampleur exceptionnelle
- L'association Docétaxel + Trastuzumab + Pertuzumab est devenue le traitement de référence en 1ère ligne métastatique chez les Patientes HER-2+

Mélanome malin non résécable ou métastatique

Apport des thérapies ciblées et/ou de l'immunothérapie

- Thérapies ciblées : anti-BRAF et anti-MEK
  - Immunothétapies : Nivolumab, Pembrolizumab ou Ipilimumab
- Essai CheckMate 067 chez 945 Pts naïfs de traitement (résultats 09/2024) :
  - Essai testant la combinaison Nivo + Ipi versus Nivo + placébo vs Ipi + placébo
  - SV globale à 10 ans Nivo + Ipi : 43%, Nivo : 37%, Ipi : 19%
  - Mediane de SV globale : délai dans lequel la moitié des individus d'un échantillon est encore vivante
    - Nivo + Ipi : 71,9 mois, Nivo : 36,9 et Ipi : 19,9
    - SV globale médiane : 6 ans +++
      - Avant Immunothérapie : 12 mois !

Cancer pulmonaire non à petites cellules, M1

Étude de phase 2, présentée par l'Institut Curie (Pr N. Girard) 09/2024

- Étude RELATIVITY-104
- Évaluation d'une association de chimiothérapie et de deux immunothérapies :
  - Le Nivolumab (Ac anti-PD1)
  - Le Relatlimab (Ac anti-lag3)
- Inocuité du traitement ; diminution de près de 50% du risque de rechute avec la triple association ; bénéfice en termes de taux de réponse et de survie sans progression
  - Cette étude invite à lancer une investigation + approfondie de phase 3.

Tumeurs trophoblastiques gestationnelles TTG

1 grossesse sur 1000 en France. HCL données 09/2024.

- Initialement bénigne, la TTG ressemble à une grossesse débutante ; mais l'embryon ne se développe pas et seul le placenta prolifère.
  - Dans 20% des cas, elle se transforme en TTG à bas risque, souvent métastatique et potentiellement dangereuse
- Monochimiothérapie par Méthotrexate (MTX) IM : 70% de guérison
  - MTX + Avélumab (immunothérapie - essai clinique Trophamet) : 96% de guérison (25 Patientes sur 26)

8.4 Soigner Pour guérir

La Recherche Clinique

même après 70 ans
même dans le Gard
(Preuve à l'appui)



Recherche clinique

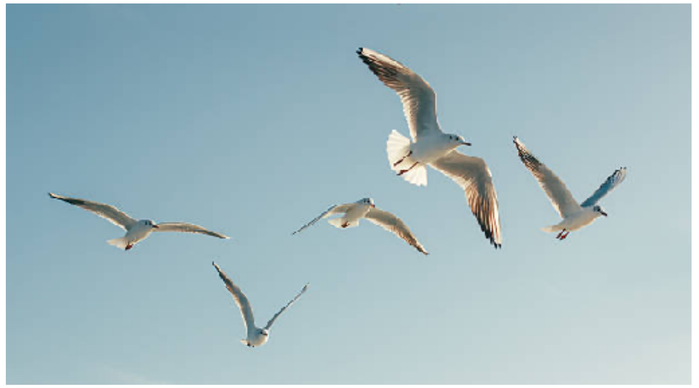
Essais cliniques : définitions ; chez les Personnes âgées

- Phase I : cerner la toxicité du traitement, chez des Volontaires sains
  - Phase II : définir l'efficacité du traitement ; et définir, alors, la dose optimale
  - Phase III : comparer l'efficacité du nouveau médicament au placébo ou au médicament de référence, s'il existe.
- La Recherche clinique chez les PA débute réellement fin des années 90
  - Je citerai 2 leaders français dont la pertinence des essais cliniques est mondialement reconnue :
    - Le groupe GINECO et la FFCD.

La Recherche en Cancérologie

Enjeu essentiel

- Une meilleure structuration de la recherche pour encourager l'innovation :
  - Coopération inter-régionale et internationale
  - Soutiens financiers
    - INCa y consacre, chaque année, > 50% de son budget.
- Des programmes de recherche :
  - Ambitieux : recherche fondamentale et clinique
  - Innovants : essais cliniques pour Adultes et Enfants
- Une recherche d'excellence sachant que son développement est un enjeu majeur de la lutte contre le cancer. Propulser une vision nationale et internationale indispensable pour une recherche de qualité en cancérologie.



Recherche Clinique

Définition - Cadre

- Études scientifiques réalisées sur la Personne humaine pour développer des connaissances biologiques ou médicales
- Recherches prospectives qui impliquent le suivi de Patients ou de Porteurs sains
- Recherches indispensables pour mieux comprendre les maladies, mieux les traiter et identifier des facteurs de risque potentiels
- En France, la Recherche clinique est encadrée par la loi Jardé

La Recherche Clinique

Essais cliniques, mais encore….

- Essais cliniques : visent à évaluer un nouveau médicament, un dispositif médical ou une biothérapie
- Identifier des mécanismes moléculaires ou cellulaires impliqués dans des maladies et qui permettent à leur tour d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques
- Identifier des facteurs de risque génétiques
- Comparer plusieurs approches diagnostiques ou thérapeutiques disponibles

Femmes âgées

1° ligne

General poster. Abstract 876. ASCO 2001

MULTIDIMENSIONAL GERIATRIC ASSESSMENT (MGA) PREDICTS FEASIBILITY OF STANDARD CARBOPLATIN (CB)-CYCLOPHOSPHAMIDE (CY) IN WOMEN OVER 70 WITH ADVANCED OVARIAN CARCINOMA (AOC): A GINECO STUDY. G.Freyer, B.Weber, M.Mousseau, JP. Jacquin, M.Combe, S.Lavau-Denes, O.Gisserot, M.Flesch, J.Cretin, V.Trillet-Lenoir, G.Ganem, D.Paraïso, E.Pujade-Lauraine, France.

A majority of women over 70 with AOC are under-treated for fear of excessive treatment toxicity. The GINECO has investigated the possibility that MGA could help in selecting those elderly patients (pts) who can tolerate without threatening toxicity (TTox) 6 courses every 4 weeks of a standard Cb (AUC 5)-Cy (600 mg/m^2) regimen. From 07/1998 to 10/2000, 76 patients (pts) with a median age of 76 yrs (range = 70-90 yrs) and a FIGO stage III-IV AOC were included. Pts characteristics were serous histology (72%), histologic grade 2-3 (87%), stage III (77%), ascite (66%), optimal surgery (19%), PS 0 (40%). The following geriatric covariates were studied: comorbidities, comedications, cognitive functions (mini-mental test), nutritional status, autonomy, social environment and well-being (VAS). Ten out of 61 currently evaluable pts (16%) experienced TTox defined by an episode of febrile neutropenia and/or an early treatment stopping or hospitalization lasting more 7 days related to severe toxicity. Among medicalized nursing home pts, 4 out of 7 experienced TTox whereas among the other 40 pts, TTox occurred in only 3 (p=.004). Elderly pts with anemia (p=.05) and hypertension (p=.07) were also more prone to TTox. Conclusion: these results suggest that autonomy and comorbidity criteria of the MGA can help to define which elderly patients with AOC are able to tolerate a conventional Cb-based chemotherapy.

Published Ahead of Print on March 4, 2013 as 10.1200/JCO.2012.42.9894
The latest version is at http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2012.42.9894

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Geriatric Factors Predict Chemotherapy Feasibility: Ancillary Results of FFCD 2001-02 Phase III Study in First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer in Elderly Patients

Thomas Aparicio, Jean-Louis Jouve, Laurent Teillet, Dany Gargot, Fabien Subtil, Valérie Le Brun-Ly, Jacques Cretin, Christophe Locher, Olivier Bouché, Gilles Breysacher, Jacky Charneau, Jean-François Seitz, Mohamed Gasmi, Laetitia Stefani, Mohamed Ramdani, Thierry Lecomte, and Emmanuel Mitry

ABSTRACT

Purpose
Elderly patients form a heterogeneous population. Evaluation of geriatric factors may help evaluate a patient's health status to better adapt treatment.

Patients and Methods
Elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC) were randomly assigned to receive fluorouracil (FU) -based chemotherapy either alone or in combination with irinotecan (IRI) in the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) 2001-02 study. Sites participating in the geriatric substudy completed geriatric screening tools to perform prognostic factor analyses for treatment safety during the first 4 months after treatment initiation.

Results
The geriatric score was calculated in 123 patients (44%). Median age was 80 years (range, 75 to 91 years). The Charlson comorbidity index was ≤ 1 in 75%, Mini-Mental State Examination (MMSE) score was ≤ 27/30 in 31%, and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) showed impairment in 34% of the patients. Seventy-one patients (58%) had grade 3 to 4 toxicity, 41 (33%) had a dose-intensity reduction of more than 33%, and 54 (44%) had at least one unexpected hospitalization during the first 4 months after starting treatment. In multivariate analysis, significant predictive factors for grade 3-4 toxicity were IRI arm (odds ratio [OR], 5.03), MMSE ≤ 27/30 (OR, 3.84), and impaired IADL (OR, 4.67); for dose-intensity reduction of > 33%, the significant predictive factors were alkaline phosphates > 2 × upper limit of normal (OR, 4.16) and IRI arm (OR, 6.85); and for unexpected hospitalization, significant predictive factors were MMSE ≤ 27/30 (OR, 4.56) and Geriatric Depression Scale ≤ 2 (OR, 5.52).

Conclusion
Geriatric factors (MMSE and IADL) are predictive of severe toxicity or unexpected hospitalization (MMSE) in a randomized prospective phase III study in mCRC. These results suggest that cognitive function and autonomy impairment should be taken into account when choosing a regimen for chemotherapy.

J Clin Oncol 31. *© 2013 by American Society of Clinical Oncology*

8.5 Oncogériatrie

Place aux Jeunes

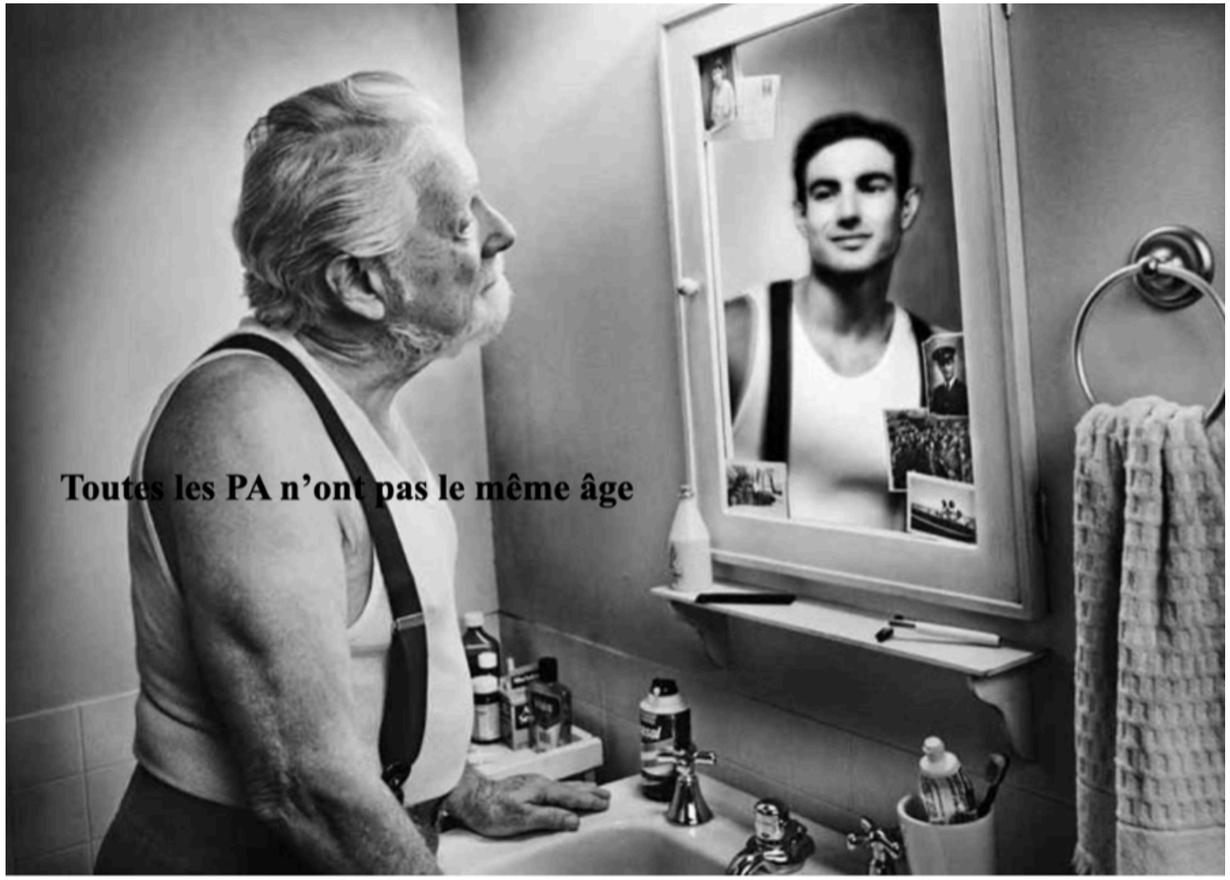
- En 2024, les Personnes âgées (PA) de :
  - > 65 ans constituent 21,5% de la population française
  - > 75 ans : 10,4%



Onco-gériatrie

Oncologie appliquée aux Personnes âgées (cad ≥ 75 ans)

Tous sexes confondus, 1/3 des cancers sont diagnostiqués après 75 ans :
- 17,8% d'Hommes
- 14% de Femmes



Personnes âgées

L’âge, paramètre thérapeutique…ou les objectifs de l’évaluation gériatrique

- Évaluer l’espérance de vie individuelle
- Hiérarchiser l’importance pronostique des différentes pathologies en présence
- Évaluer les réserves fonctionnelles afin de prédire les toxicités des traitements
- Résoudre les situations difficiles : dénutrition, dépression, isolement…

À 86 ans, vous ne pensez quand même pas à me faire opérer

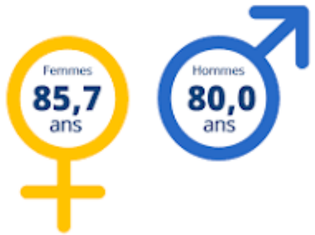


Et si Mignonne ! Me disant qu’on n’arrive pas à votre âge par hasard

Espérance de vie moyenne (années)

Femmes - Hommes. Chiffres 2024.

- À la naissance :
  - 85,7 ans pour les Femmes
  - 80 ans pour les Hommes
- À 75 ans : 14,97 et 12,11
- À 80 ans : 11,2 et 8,98
- À 85 ans : 7,89 et 6,26
- À 95 ans : 3,47 et 2,86





PA/une population particulière

Une réponse médicale à adapter

- Attention au retard au diagnostic devant des symptômes à priori banals, comme la fatigue, un amaigrissement, des troubles digestifs…
- Des Patients aux pathologies multiples : maladie cardio-vasculaire, métabolique, d'Alzheimer ; qui compliquent la prise en charge
- Avant l'Onco-gériatrie, les PA ,atteintes de cancer, étaient traitées plus en fonction de leur âge que de leur état général ; avec 2 risques :
  - De sous-traitement, en considérant qu'à cet âge, le cancer évolue moins vite
  - De sur-traitement, dû à l'agressivité de certains traitements
    - Dans cette population, le cancer n'est pas moins agressif : aussi, Cancérologues et Gériatres ont choisi de travailler ensemble. D'où l'essor de l'Onco-gériatrie.

PA/une population particulière

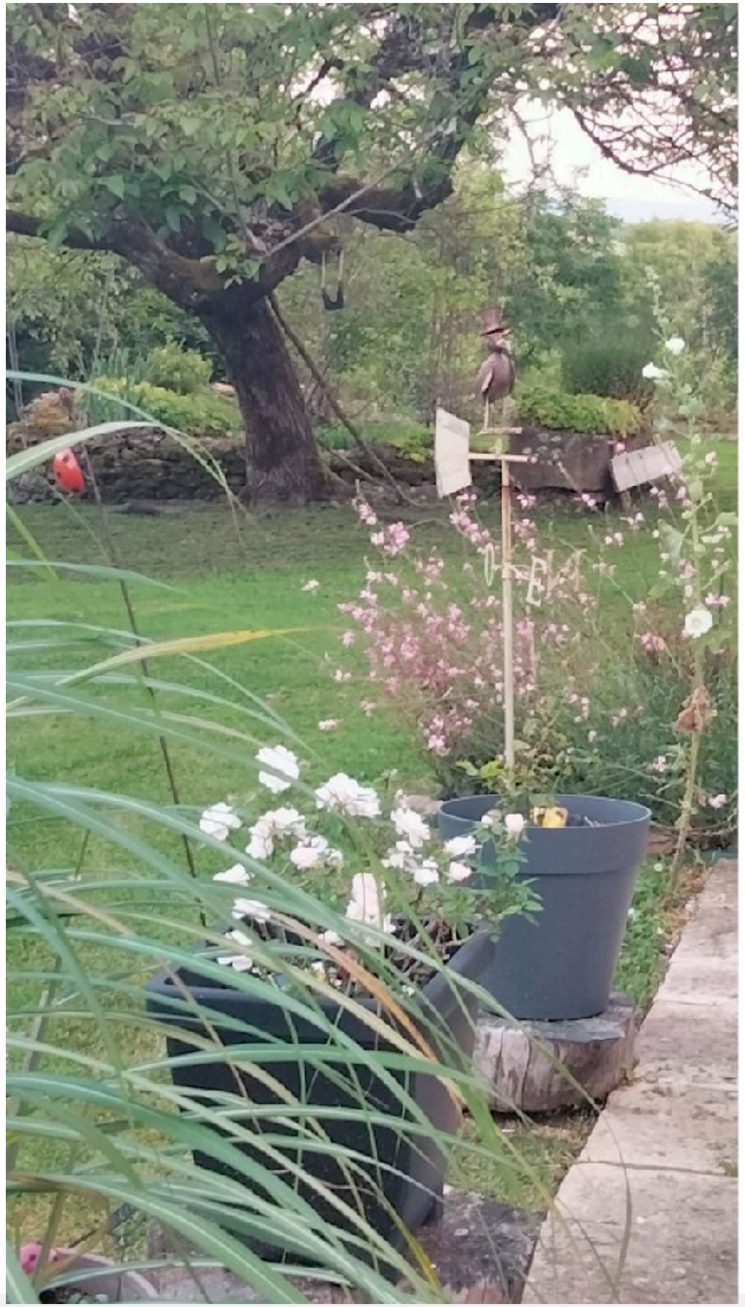
Une évaluation multidimensionnelle, médico-psycho-sociale.

- Faire le point sur :
  - La sévérité de la pathologie (rôle du Cancérologue)
  - L'autonomie et l'environnement du Malade (rôle du Gériatre)
  - Les troubles liés à son âge (rôle du Gériatre)
- En RCP, les 2 approches se complètent :
  - Le Cancérologue présente la thérapie la + efficace
  - Le Gériatre apporte des informations intimement liées au Malade
  - Pour une prise en charge « adaptée » : la meilleure réponse entre bénéfices et risques, traitement et confort de vie.



Évaluation gériatrique dans sa globalité

- Statut OMS : notoirement insuffisant
- Grille Oncodage G8
  - Score < 14 (sur 17)
    - EGA : évaluation gériatrique approfondie
- Ajouter la localisation et le stade de la maladie cancéreuse



Évaluation gériatrique en Cancérologie

Conjuguer traitement et vieillissement : EGA

- Le vieillissement est marqué par des difficultés progressives d'adaptation au stress, un déclin des fonctions de divers organes (coeur, cerveau…), une prévalence élevée de co-morbidités (HTA, diabète, dépression…) entraînant une perte progressive d'autonomie.
- Ce processus de vieillissement, très variable selon les individus et l'âge (> 75 ans), est un critère insuffisant pour évaluer l'état physiologique d'une Personne.
    - Évaluation gériatrique approfondie (EGA) explore divers domaines ; le but étant de proposer une prise en charge gériatrique appropriée.
        - Quels sont ses outils ?

Évaluation gériatrique approfondie

Évaluation sociale (socio-économique)
Co-morbidités et risque iatrogénique (médicaments)
Autonomie pour les activités de la vie quotidienne
État nutritionnel
Évaluation des fonctions supérieures (état cognitif) : MMSE, test de l'horloge
Évaluation de l'humeur
Risque de chute (station unipodale, vitesse de marche..)
Évaluation sensorielle (vue, audition)



EGA
Autonomie, mobilité

- Activités quotidiennes (ADL) : manger, se laver, s'habiller…
- Activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) : téléphoner, faire les courses, utiliser les transports en commun…
- Test de marche : temps nécessaire pour se lever d'une chaise, marcher 3 mètres, tourner de 180°, revenir à la chaise et s'asseoir.
  - > 14 secondes : risque de chute accru.



Risque de chute

Équilibre ; force musculaire ; mobilité.

- L’appui unipodal ou la posture pieds en tandem (le talon du pied antérieur touchant le gros orteil du pied postérieur) tenus ≥ 10 secondes signent l’absence de troubles de l’équilibre.
- Enchaîner 5 fois l’acte de se lever de sa chaise sans les mains en ≤ 14 secondes dénote l’absence d’altération de la force musculaire des membres inférieurs ; force musculaire nécessaire pour éviter de chuter en cas de déséquilibre
- Le test de marche
  - Risque de chute annuel : > 65 ans, 30% ; ≥ 80 ans, 50%



Évaluation des fonctions supérieures

MMSE : Mini-Mental State Examination

Test de l’horloge



Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

1. En quelle année sommes-nous ? ..... ☐
2. En quelle saison ? ..... ☐
3. En quel mois ? ..... ☐
4. Quel jour du mois ? ..... ☐
5. Quel jour de la semaine ? ..... ☐

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? ..... ☐

(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)

7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? ..... ☐
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? ..... ☐
9. Dans quelle région est situé ce département ? ..... ☐
10. À quel étage sommes-nous ici ? ..... ☐

Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare ..... ☐
12. Fleur ..... ☐
13. Porte ..... ☐

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93 ..... ☐
15. 86 ..... ☐
16. 79 ..... ☐
17. 72 ..... ☐
18. 65 ..... ☐

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare ..... ☐
20. Fleur ..... ☐
21. Porte ..... ☐

Langage

22. Montrer un crayon. *Quel est le nom de cet objet ?* ..... ☐
23. Montrer votre montre. *Quel est le nom de cet objet ?* ..... ☐
24. *Ecoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"* ..... ☐
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : *Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :*
    Prenez cette feuille de papier avec la main droite ..... ☐
26. Pliez-la en deux ..... ☐
27. Et jetez-la par terre ..... ☐
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :

"Fermez les yeux" et dire au sujet : *Faites ce qui est écrit* ..... ☐

29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
    Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.
    Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens. ☐

Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
    "Voulez-vous recopier ce dessin ?" ☐

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.
SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel).

Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Au nom du groupe de recherche sur l'évaluation cognitive (GRECO). Le Mental-State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle. Presse Méd. 1999;28:1141-8.

Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRECO. Rev Neuropsycol 2003 ;13(2) :209-36.

Mini-Mental State

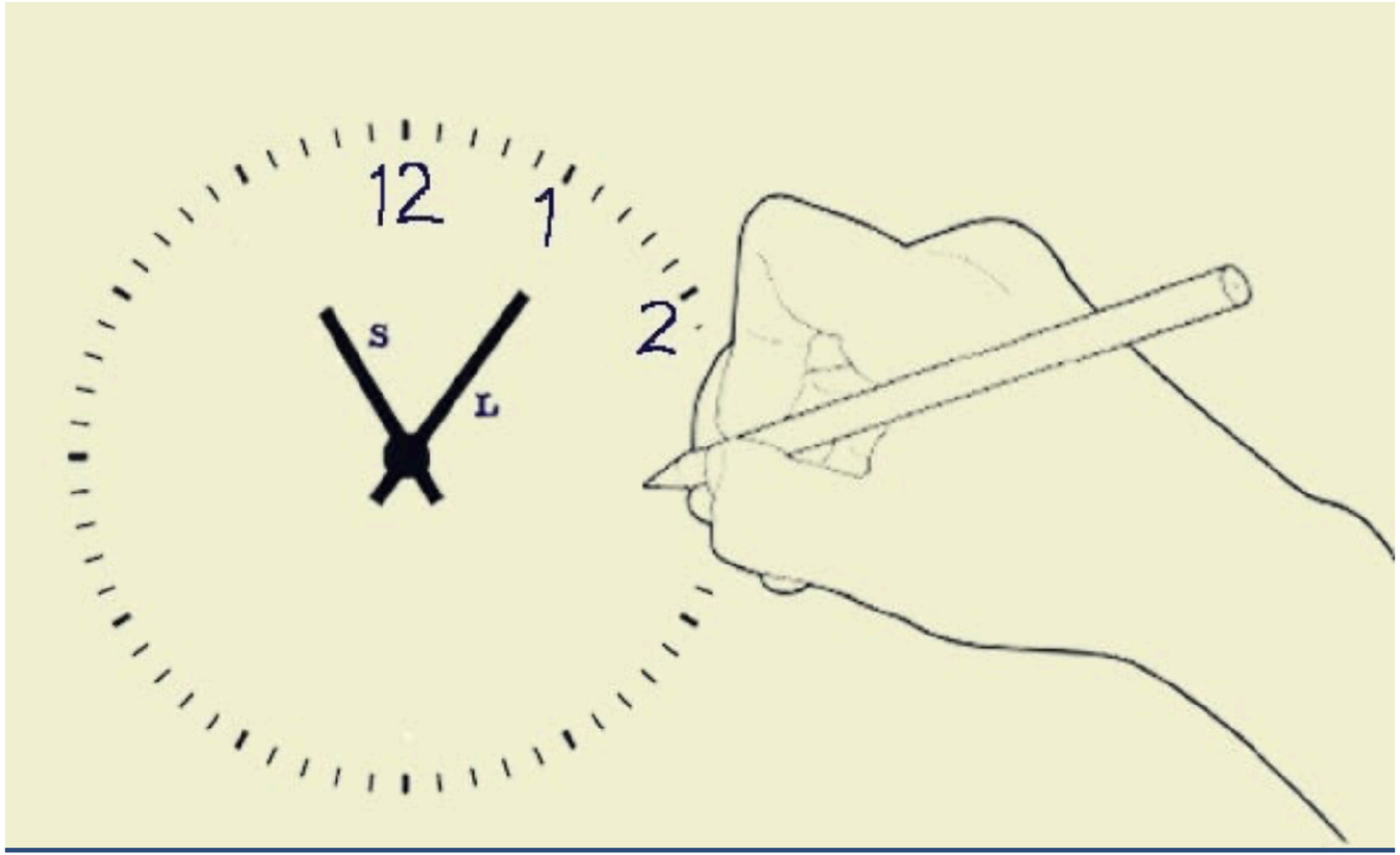
Interprétation

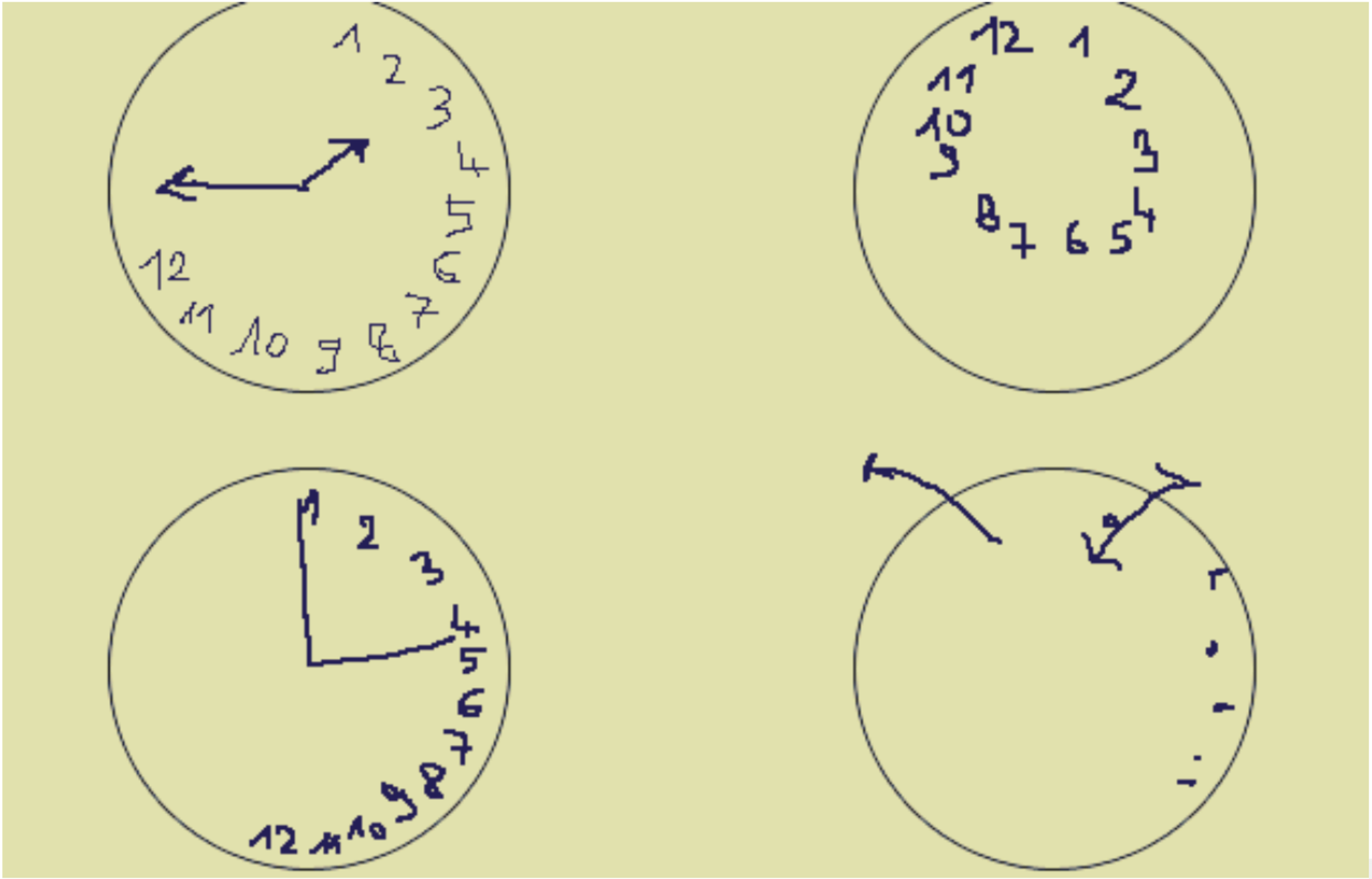
- 30 questions → 30 points
- Le degré de sévérité de la démence est considéré :
    - Léger avec un score > 20
    - Modéré entre 10 et 20
    - Sévère en-dessous de 10



Le test du dessin de l'horloge pour diagnostiquer les maladies et les troubles mentaux

02 octobre, 2019





Syndromes gériatriques

- Affections, fréquemment retrouvées chez les Personnes âgées, qui peuvent avoir plusieurs causes sous-jacentes

- Citons :
  - Troubles visuels ou auditifs
  - Incontinence urinaire ou fécale
  - Dépression
  - Fractures spontanées



8.6 De la biologie moléculaire à la thérapeutique

Synthèse

Ex. du cancer du sein



Rôle essentiel de l'Anatomo-pathologiste

- La mise en évidence de cellules malignes est la première étape de la prise en charge de la maladie :
  - Cytologie : étude de cellules
  - Histologie : étude d'un fragment de tissu
    - CIM (classification internationale des maladies)
- L'anatomopathologie est la charnière entre suspicion et certitude.
- L'information recueillie :
  - étendue à la **biologie moléculaire** et à la **génétique** (sur des échantillons de + en + petits)
  - de + en + dynamique
  - impacte fortement sur la thérapeutique (en particulier le choix du traitement systémique)

La classification anatomo-pathologique intègre des données de biologie moléculaire

Données appliquées au cancer du sein

- Le grade
- L’index KI-67
- La recherche du facteur de croissance HER2
- Les récepteurs hormonaux
- Les tests génomiques à visée théranostique



Évolutions vers la chirurgie conservatrice

À propos du cancer du sein

- Mastectomie radicale de Halsted : exérèse en monobloc de la totalité du sein, des muscles pectoraux, des ganglions axillaires de drainage (3 niveaux de Berg) avec « squelettisation » de la paroi thoracique (fin du XIXème siècle)
- Mastectomie selon Patey avec résection du muscle petit pectoral et curage des niveaux 1 et 2 de Berg (décrite en 1948)
- Tumorectomie, curage et radiothérapie sur le tissu mammaire conservé (années 80)
- Technique du(es) ganglion(s) sentinelle(s) (années 90)

Cancer du sein

Maladie hétérogène

- Les caractéristiques moléculaires, en situation métastatique, peuvent changer en cours d'évolution :
  - Vigilance : RE-biopsies en cas de progression tumorale
- Parmi ces caractéristiques moléculaires, nous citerons :
  - Récepteurs hormonaux (RO/RP), statut HER-2 (modulation de l'expression de HER-2)
  - Statut BRCA
  - Récepteurs androgéniques
- Cancer du sein triple négatif (RO-, RP-, HER-2-), PDL1+ (avec un score CPS ≥ 10) : Chimiothérapie et Immunothérapie (Pembrolizumab)

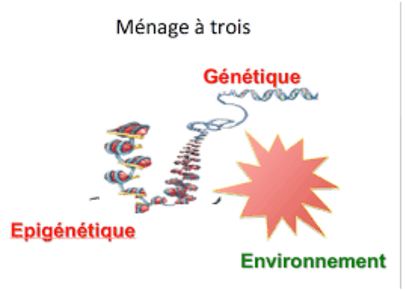
9. Génétique et Épigénétique

Le cancer, maladie génétique : défis du XXI^{ème} siècle, de la médecine personnalisée

- 2022 : 1er génome complet d'un même individu ; 19969 gènes codants
- Le cancer, maladie de nos oncogènes ou de nos gènes suppresseurs de tumeurs. Depuis les années 80, des milliers d'altérations génétiques ont été répertoriées, impliquant plus d'une centaine de gènes.
- l'Épigénétique désigne des phénomènes transmis héréditairement, qui modulent l'activité du génome sans changer sa séquence : la manière dont nos gènes sont lus est sans doute plus importante que le code génétique lui-même.
    - Des facteurs épigénétiques expliquent ainsi l'apparition ou le renforcement de maladies comme le cancer
        - Le cancer : maladie génétique ET épigénétique



Épigénétique chez l'Homme, chez l'Animal



Génome - Épigénome

- Même si toutes nos cellules contiennent la même information génétique (un seul et même génome), elles ne l'expriment pas de la même façon. Par exemple, une cellule nerveuse n'a pas la même identité cellulaire qu'une cellule cardiaque, même si elles dérivent de la même cellule fondatrice appelée « zygote ».
    - Le processus de différenciation cellulaire indispensable au stade embryonnaire n'implique aucun changement de la séquence d'ADN. Il implique en revanche des mécanismes épigénétiques opérant « au-dessus » de nos gènes. Il confirme la proximité entre épigénome et génome.
- Un même génome va ainsi s'exprimer différemment en fonction de modifications « étiquettes » épigénétiques, sensibles à notre environnement :
    - qui agissent comme des interrupteurs permettant d'allumer, moduler, éteindre l'activité de chaque gène (beaucoup, un peu, pas du tout) sans pour autant modifier sa structure.
    - Capables d'affecter le fonctionnement de certaines cellules qui nous composent ; parfois sur plusieurs générations !

Étiquettes épigénétiques

L’épigénétique : ou la façon dont le génotype (le génome, nos gènes) est modulé pour créer un phénotype

Sur le même clavier (génome), selon les touches enfoncées (étiquettes épigénétiques), la musique (le phénotype ou expression du patrimoine génétique) ne sera pas la même !



Étiquettes épigénétiques

Épigénétique

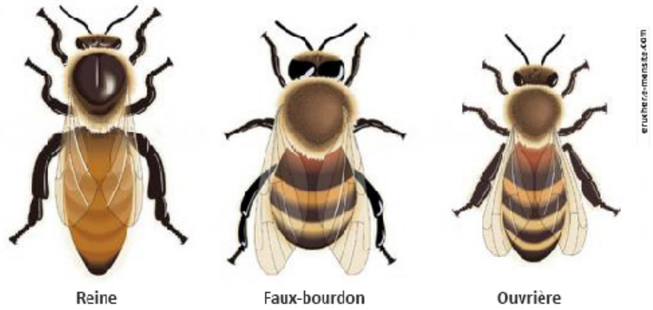
À l’interface Organisme-environnement

- Chaque cellule reçoit ainsi, en permanence, toutes sortes de signaux l’informant sur son environnement
- Elle répond à ces signaux (microbe, nourriture, pollution….) par des modifications épigénétiques adaptées, permettant ainsi au corps humain de fonctionner :
  - À des signaux amicaux : une réponse harmonieuse
  - À des signaux rebelles +/- constants (harcèlement) : une réponse forte
    - Mais qui peut s’épuiser (se dégrader qualitativement) dans le temps
    - Dégradation qui peut devenir pérenne : les modifications épigénétiques perdent alors leur réversibilité.



Épigénétique chez l'animal

Les abeilles domestiques



- 3 types d'individus : la reine, les ouvrières et les faux bourdons ; 3 phénotypes différents pour un même génome
- À J1-J2 : toutes les larves sont nourries avec de la gelée royale
- À partir de J3, les larves nourries exclusivement à la gelée royale donneront des reines ; celles nourries avec un mélange gelée royale-pain d'abeille deviendront des ouvrières

- Ces évènements sont en lien étroit avec l'alimentation



Épigénétique

Le maternage chez les souris

- Mais d’autres signaux environnementaux peuvent modifier l’épigénome
  - comme le maternage au-delà de l’utérus :
  - Les bébés souris souvent léchés par leur mère sont plus calmes
  - Le gène NRC31 contribue à diminuer la concentration de cortisol (hormone du stress) dans l’organisme.
  - En l’absence de léchage, l’interrupteur lié au gène NRC31 est défectueux et la cortisolémie élevée : le stress chez les jeunes souris est constant.



Épigénétique et tortues



Un même oeuf de tortue peut donner un mâle ou une femelle en fonction de la température.
La détermination du sexe, l'utilisation des gènes codant soit l'un soit l'autre, dépend donc d'un phénomène épigénétique.



Épigénétique chez l'animal

Synthèse

- Ces événements sont en lien étroit avec l'alimentation, ou d'**autres signaux environnementaux** qui peuvent modifier l'épigénome

- Une caractéristique de l'épigénétique : sa **réversibilité**. L'épigénétique confère à la société d'abeilles, de souris, une plasticité comportementale leur permettant de **réagir aux aléas de l'environnement**.

- La question des effets de la pollution environnementale sur l'expression génétique, non seulement chez l'abeille ou l'**Homme**, mais sur **tout le vivant**, mérite d'être posée +++



Épigénétique chez l'Homme

Modulation (plasticité) harmonieuse

- Embryogénèse
- Différenciation cellulaire : cellule musculaire, cellule intestinale…au cours du développement
- La cellule ajuste son activité à la situation : cicatrisation après une plaie…

- La répartition des étiquettes épigénétiques (petits signaux envoyés à nos gènes) sur notre génome varie **au fil du temps**, ne cessant d'évoluer



Épigénétique chez l’Homme

Modulation (plasticité) anarchique

- Soupçonnée ou très étudiée
- Maladies neuro-dégénératives comme Alzheimer, Parkinson
- Maladies métaboliques : obésité, diabète de type 2
- Maladies cancéreuses



Épigénétique Chez l'Homme



La Maman

Le Papa

Les maladies humaines

Épigénétique et grossesse

L’Épigénétique conditionne bien plus que la santé future du Bébé.

Aux prémices de la grossesse, il se forme, en effet, une véritable interaction entre la Maman et l’Embryon.



Épigénétique et grossesse

S’applique aussi au futur Papa

- L’âge du Papa a été documenté comme facteur de risque de troubles mentaux (schizophrénie, autisme, troubles bipolaires) chez sa descendance
- L’obésité paternelle est un facteur de risque de diabète pour l’enfant
- Un régime alimentaire équilibré du futur Papa dès l’adolescence réduit les risques de maladies cardio-vasculaires dans sa descendance.



7 informations à connaître pour stimuler l'Épigénome

Avant et pendant la grossesse

- L'obésité et le surpoids peuvent entraîner des modifications épigénétiques sur les ovules et les spermatozoïdes, favorisant la survenue de maladies métaboliques comme le diabète de type 2 et l'obésité, des maladies neuro-dégénératives et cardio-vasculaires et certains cancers.
    - Avant et pendant la grossesse, un soin particulier doit être apporté aux repas. C'est vrai pour Maman et Papa.
- Alcool en période de conception et de grossesse :
    - En période de conception, Mesdames et Messieurs, prudence ! L'alcool diminue la fertilité et allonge le délai de conception
    - Pendant la grossesse, il augmente le risque de fausse couche et de malformation des organes (en particulier le cerveau)
    - Abstinence chez la maman comme chez le Papa : 3 mois avant la conception.

7 informations à connaître pour stimuler l'Épigénome

Avant et pendant la grossesse

- Pendant la grossesse, le stress se transmet de la Maman à l'Enfant sous forme de troubles du langage, irritabilité, hyper-activité. Dès que possible, faire tomber la pression.
- Une pratique sportive régulière avant la grossesse, **adaptée** pendant la grossesse (limiter autant que possible la sédentarité) participe chez l'Enfant à la formation des muscles et aux processus immunologiques.
- Limiter les toxiques. Privilégier l'usage de produits ménagers traditionnels comme le bicarbonate de soude ou le vinaigre d'alcool ; une alimentation bio (éviter les plats transformés) ; fuir la fumée du tabac et aérer régulièrement le logement
- Les troubles du sommeil pendant la grossesse peuvent entraîner des complications à la naissance : petit poids, prématurité. En informer son Médecin traitant.

L’Épigénétique chez l’Homme

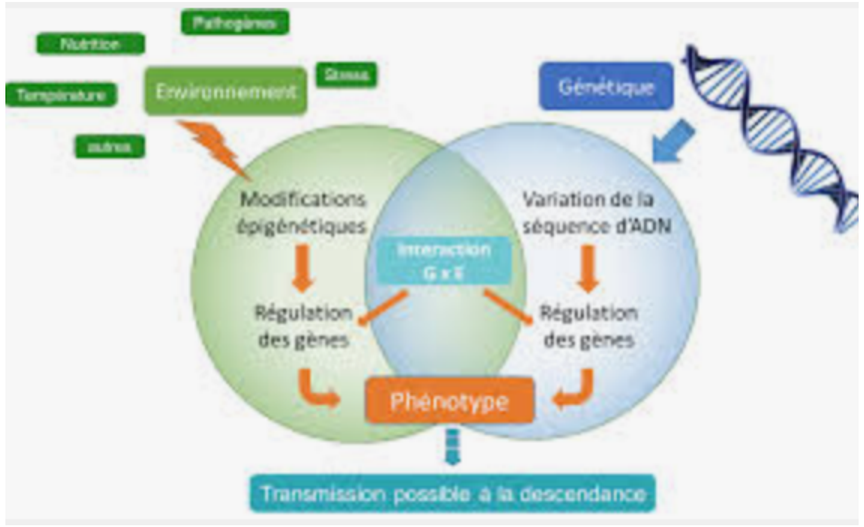


- S’invite dans la transmission
- Nous accompagne au fil du temps : très sensible à notre environnement (celui que nous nous créons comme celui que nous subissons) et capable de moduler l’expression de nos gènes. Dès lors, il devient possible de combattre par la Prévention nos propres vulnérabilités et de nous fabriquer une meilleure santé tout au long de la vie
- Nous (sou)tient dans les moments difficiles comme la maladie neuro-dégénérative, métabolique, cancéreuse…
    - L’Épigénome veille.

Bilan épigénétique complet

À partir d'une simple prise de sang

- Au-delà de la méthylation de l'ADN
- L'approche est aujourd'hui plus complète :
  - Accessibilité de la chromatine
  - Modification des histones
    - Principaux constituants protéiques des chromosomes
  - Transcriptome codant et non codant
    - Totalité des ARN présents dans une cellule à un instant donné
  - Petits ARN
- Scruter tous les niveaux de l'Épigénétique pour comprendre quels changements moléculaires ont réellement un impact sur le fonctionnement du génome.



L'Épigénétique ou les fondements d'une médecine personnalisée.

L’Épigénétique est longtemps réversible Aussi :

Il n’est jamais trop tard à l’échelle :

Individuelle : pour mieux être
Collective : pour mieux faire

Un pas que nous sommes invités à franchir…
Je signe pour les 5 piliers d’une « bonne santé durable »



Une « Bonne Santé durable »

1. Une alimentation variée et sans excès

- Fruits et légumes : au moins 5 par jour
- Pain, céréales, pommes de terre et légumes secs : à chaque repas, selon l'appétit
- Lait et produits dérivés (yaourt, fromage) : 2X/j. < 55 ans ; 3-4X/j. > 55 ans
- Viande : privilégier la volaille et limiter les autres viandes à 500g/semaine
- Poisson : au moins 2X/semaine
- Oeufs : 1/j. Mais prendre en compte ceux qui font partie des préparations.
- Matières grasses (MG) : privilégier les MG d'origine végétale (huiles d'olive, de colza, de noix..). Limiter la charcuterie à 150g/semaine. Limiter les graisses d'origine animale (beurre, crème)
- Attention aux boissons sucrées, aux aliments gras et sucrés (pâtisseries, crèmes dessert, chocolat, glaces)
    - L'équilibre est au rendez-vous dans de nombreux plats méditerranéens.
- Bien s'hydrater : idéalement 1,5 à 2 litres d'eau/j. majoritairement en dehors des repas.

Une « Bonne Santé durable »

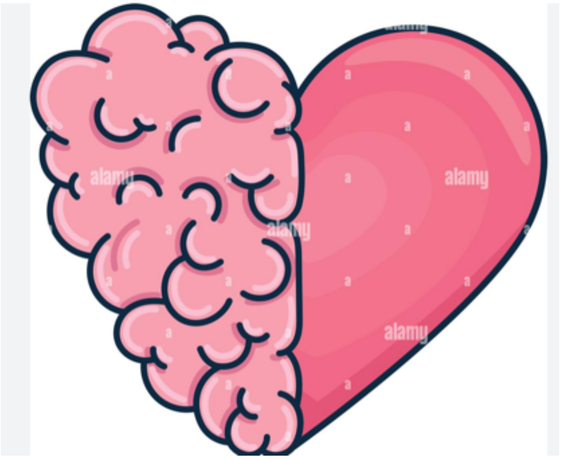
2. Activité physique (AP) soutenue - 3. Réduction du stress

- 2) Activité soutenue tout au long de la vie :
  - Pour un réseau vasculaire plus dense, une stimulation du système immunitaire, une sécrétion d'endorphine
  - ≥ 30-40 mn d'AP soutenue/j. (Marche, vélo, montée d'escaliers…)
  - Bien dormir : notre système cardio-vasculaire se repose
- 3) Réduction du stress :
  - Je suis en retard, je réponds vite à 2-3 mails
  - La méditation en pleine conscience, le yoga y concourent.
  - Des expériences de neurosciences montrent que la méditation régulière ou la cohérence cardiaque modifient l'épigénome de façon à mieux résister au stress.

La cohérence cardiaque

Principe

- La cohérence cardiaque s'intéresse à la variabilité du rythme cardiaque qui est l'une des manifestations physiologiques de nos sentiments et de nos émotions.
- 3X/j. 6 respirations par minute, pendant 5 mn. Il suffit d'inspirer sur 5 secondes et expirer sur 5 secondes.
- Position debout ou assise, mais pas couchée.
- Marqueur puissant de l'activité du système nerveux autonome et de son équilibre. Le coeur et le cerveau interagissent en permanence.



Une « Bonne Santé durable »

4. Une place laissée au plaisir

Savourer les émotions agréables, leur accorder toute l'importance qu'elles méritent car elles nourrissent notre bonheur

Prenons-en pleinement conscience, sinon les bons moments de la vie ne seront que de banals instants de bien-être



Une « Bonne santé durable »

5. Recherche d’une harmonie relationnelle

L’harmonie dans les relations familiales, amicales et professionnelles sont des données essentielles pour notre santé physique et mentale.

L’isolement est, dans toutes les prisons du monde, la pire des punitions.



L’Épigénétique
Une invitation
(et non une injonction)

Sachons raison garder
et souvenons-nous que :

- si l’âge est le principal facteur de risque de cancer ; facteur difficilement négociable
- notre espérance de vie ne cesse d’augmenter



Conjuguons nos forces et nos faiblesses

Épigénétique et prévention

Pour Hippocrate, au 5ème siècle avant JC, la maladie est déjà un processus corporel sous l'influence de l'air, de l'eau, des lieux où l'on habite, combiné avec l'alimentation et les habitudes de vie

L'environnement, nos comportements comme déterminants de notre santé, reviennent en force aujourd'hui avec l'Épigénétique.



Quel Visionnaire !

Épigénétique



- Nous héritons de nos gènes pour toute notre vie **mais** nous pouvons modifier notre épigénome :
  - Très sensible à notre environnement (celui que nous nous créons comme celui que nous subissons)
  - **Et capable de modifier l'expression de nos gènes**
- Il est possible de combattre par la **Prévention** nos propres vulnérabilités et de nous fabriquer une meilleure santé tout au long de la vie +++
  - Les modifications épigénétiques sont longtemps **réversibles**.

Intelligence artificielle (IA)

Processus d'imitation de l'intelligence humaine qui repose sur la création et l'application d'algorithmes exécutés dans un environnement informatique dynamique.
Son but : permettre à des ordinateurs de penser et d'agir comme des êtres humains.



Intelligence artificielle (IA) et cancers

Un mariage de raison célébré en 2019

- De l'imagerie médicale à l'analyse de prélèvements effectués, l'IA associée au savoir-faire humain permet d'atteindre des niveaux de précision inédits.
- L'enjeu est de taille vue l'incidence des cancers en France +++
- De la simple détection à la proposition de véritable diagnostic - dédié au Patient - l'outil technologique constitue un partenaire de choix pour le Professionnel de santé, aussi expérimenté soit-il :
  - au moment de lire un examen radiologique, une lame
    - Le Spécialiste reste néanmoins « maître du jeu » en contrôlant la cohérence du résultat de l'algorithme 👍

Intelligence artificielle (IA) et cancers

Les algorithmes

- Grâce à des méthodes d'apprentissage profond, l'algorithme de l'IA est aujourd'hui capable en radiologie d'identifier plus de 50 caractéristiques mammaires spécifiques
  - L'apprentissage profond, ce sont 18 Spécialistes et plus de 2 millions d'images
- En anatomo-pathologie, l'analyse des lames de biopsies se fait non plus au microscope, mais sur écran :
  - Les lames des prélèvements tissulaires sont numérisées grâce à des scanners très puissants
  - Avec évaluation du degré de gravité, prédiction de réponse aux divers traitements
    - Pour optimiser la prise en charge et améliorer le pronostic.

Et demain un vaccin **personnalisé** pour éradiquer, éviter les rechutes

L’IA détecte plus vite, en plus grand nombre, différentes mutations spécifiques aux cellules d’une tumeur donnée.
L’objectif et l’espoir sont de créer un vaccin thérapeutique - sur mesure - dirigeant notre système immunitaire sur ces (nos) cellules tumorales.



Et si….. la véritable

Chaque Personne est unique et le Malade atteint de cancer aussi

Apprendre de chaque « profil » métabolique, immunologique, génomique……bien sûr

Apprendre de chaque Personne cachée derrière chaque Patient….aussi

C'est dans cette double approche que se trouve la Véritable (R-)évolution de la Cancérologie et de la Médecine en général. ASCO 2019.



La maladie cancéreuse est

Potentiellement grave

- Elle nécessite une mobilisation de tous les Acteurs de santé
  - Réunir les compétences pour optimiser les soins
- Sa prise en charge va de la prévention primaire à la mise en place de soins palliatifs. Elle doit être multidisciplinaire (plurielle, ouverte…)
- « Des Chercheurs qui cherchent, on en trouve ; des Chercheurs qui trouvent, on en cherche » chantait Julos Baucarne !
  - l'Arme de la révolution, c'est la Recherche. La Recherche clinique : moteur de progrès médical.
  - À notre niveau, il faut être **Acteur(-trice)** de cette **Recherche Clinique +++**

N’oublions pas que cette maladie peut générer, laisser différentes souffrances physiques, psychiques, sociales, voire spirituelles « Cruciales »

À nous de les entendre et de les accompagner.

Ce projet thérapeutique
Ce geste invasif
Ont-ils toujours un sens ?

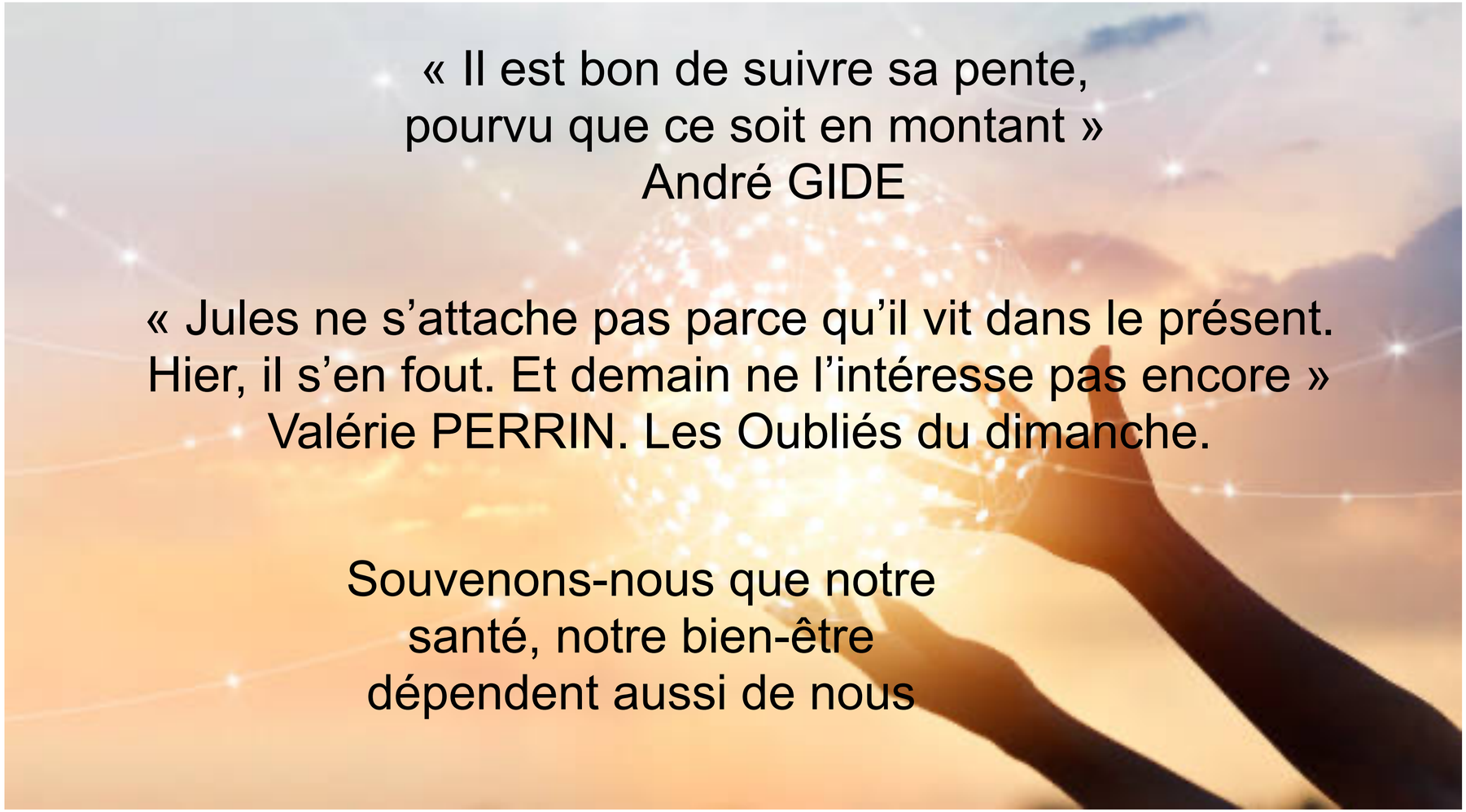
Savoir, à chaque instant,
être là ; serviteur
« Soignant »
apparemment inutile…



« Christine, pour bien vieillir,
pensez à deux choses :
- continuez à bouger
- gardez des relations régulières
(ne vous isolez pas)
C’est important ».



Bonne route à Tou(te)s



« Il est bon de suivre sa pente,
pourvu que ce soit en montant »
André GIDE

« Jules ne s'attache pas parce qu'il vit dans le présent.
Hier, il s'en fout. Et demain ne l'intéresse pas encore »
Valérie PERRIN. Les Oubliés du dimanche.

Souvenons-nous que notre
santé, notre bien-être
dépendent aussi de nous

Bonne route à Tou(te)s

« Parce qu'il y a aussi de belles réussites et de beaux moments de bonheur
3 ans après…Merci »

« Ce cancer, ça aura été une belle rencontre »





Le soleil se couche toujours trop tôt



Mais regardons ce ciel c(r)iblé d’étoiles

À Vous qui prendrez soin de nous demain



Merci

02-06-2025