

S **n** **m**
news

Oncologie
dans le canton
de Neuchâtel
(2^e partie)

numéro 45
mars 2005

bulletin officiel
de la société
neuchâteloise
de médecine

viso



Feel'in

Leg concept

Nous avons développé notre gamme **Feel'in** Leg concept pour sa « sensation libre ».

Dès que vous portez **Feel'in** Leg concept (collants, bas cuisses avec dentelles, chaussettes dame et homme, etc., en plusieurs coloris mode), vous ressentez les bienfaits de sa texture douce et extensible. Cette texture exerce un massage ascendant qui stimule le réseau veineux et procure une sensation de fraîcheur et de légèreté.

Feel'in Leg concept est conseillé spécialement pour les voyages en **AVION**, en **TRAIN**, en **VOITURE** ainsi que pour les personnes travaillant debout toute la journée.

En vente dans les pharmacies

VISO MEDICAL SA
Innothera Suisse
Fabrique de bas médicaux et de soutien
CP 260, CH 2072 Saint-Blaise
Tél. 032/753 22 12
Fax 032/753 43 94
Fax vert 0800 55 75 20

ÉDITORIAL

Voulons-nous un Etablissement Hospitalier Multisite ?

Nous aurons à voter le 5 juin sur le projet de création d'un établissement hospitalier multisite. Il me semble nécessaire que les médecins neuchâtelois aient l'occasion de se familiariser avec ce sujet, car ils seront directement concernés par le résultat de la votation et devront également conseiller leur clientèle, selon toute vraisemblance.

La population neuchâteloise représente celle de Lausanne, les distances entre les hôpitaux sont courtes, le coût des hôpitaux neuchâtelois dépasse la moyenne suisse de 10% environ et nos hôpitaux principaux sont à 20 minutes l'un de l'autre. Cette situation explique que l'on cherche à mettre les hôpitaux sous une direction commune, à concentrer les soins techniques, à offrir une possibilité de réseau de soins entre les hôpitaux, à libérer les hôpitaux de la tutelle du service de la santé publique, et in fine à obtenir un coût des soins hospitaliers semblable à la moyenne suisse.

Sur le plan fédéral, le financement moniste des hôpitaux donnerait le pouvoir aux assureurs de choisir les hôpitaux avec lesquels ils travaillent, et le financement par prestation (ADPRG) rendra difficile le traitement d'une même affection sur plusieurs sites indépendants. Ces éléments sont également un aiguillon important pour rassembler les hôpitaux.

La solution retenue consiste à créer un établissement hospitalier multisite indépendant de l'Etat, dirigé par un conseil d'administration et une direction, comprenant

tous les hôpitaux de soins physiques neuchâtelois (à l'exception, notable, de l'hôpital de la Providence qui désire conserver sa spécificité). L'EHM achètera ou louera les bâtiments hospitaliers, reprendra le personnel et organisera les services avec un médecin-chef cantonal pour chaque département. Nous en avons quelques prémices actuellement avec le département cantonal d'oncologie dont il est question dans ce numéro.

Nous devons donc faire le deuil de directions locales des hôpitaux, de l'autonomie des chefs de services de chaque hôpital, et de soins possibles partout. Les cadres actuels des hôpitaux devront monter d'un échelon pour œuvrer en faveur de l'EHM dans son ensemble. Et certains habitants pourront craindre que leur hôpital de proximité perde des compétences et missions.

Nous voyons un avantage à la mise sur pied de départements cantonaux: on peut ainsi espérer que les actes très techniques pratiqués en hôpital soient concentrés en un point. Par exemple, les opérations thoraciques ne devraient être réalisées que sur un lieu. Il conviendrait également de considérer la possibilité de concentrer sur un site les soins à la mère et à l'enfant ou l'orthopédie élective, et la liste n'est pas exhaustive. Mais le point principal à notre sens est que la concentration des prestations techniques lourdes s'accompagne de la possibilité d'y trouver le matériel et le personnel les plus performants, et donc d'améliorer la qualité des soins. On peut aussi espérer qu'une telle structure soit

intéressante pour la formation des médecins, et reconnue comme telle par la FMH.

Ce projet a pour but de redonner aux acteurs, et notamment aux médecins, une responsabilité dans la gestion des hôpitaux, d'améliorer la qualité et de contenir le coût des hôpitaux neuchâtelois. C'est pourquoi je soutiens ce projet.

Dr J-F de Montmollin, Cressier

SOMMAIRE

| | |
|---|-------|
| Editorial | p. 3 |
| Dossier: | |
| Cancer du côlon héréditaire – A quoi sert l'instabilité des microsatellites | p. 4 |
| Chimiothérapie pour les cancers coliques | p. 8 |
| Chirurgie multimodale des métastases hépatiques | p. 14 |
| Carcinome pulmonaire: réalités et espoirs | p. 15 |
| Lobectomie pulmonaire video-assistée pour cancer stade I. Dix ans d'expérience à l'Hôpital de La Chaux-de-Fonds | p. 17 |
| Chirurgie de résection et reconstruction de la paroi thoracique | p. 19 |
| L'oncologie et la pathologie, de la précision diagnostique à la définition de thérapies plus ciblées | p. 22 |
| Les anticorps monoclonaux en oncologie médicale: un vieux rêve se réalise | p. 23 |
| La prostatectomie radicale laparoscopique | p. 25 |
| Résections abdominales polyviscérales pour cancers envahissant plusieurs organes ... | p. 26 |
| L'oncologie médicale de proximité: l'exemple du Val-de-Travers | p. 27 |
| Reflets de la SMSR | p. 30 |
| Actualités en droit de la santé .. | p. 31 |
| Santé et travail | p. 33 |
| Candidats à la SNM | p. 34 |
| Calendrier médical | p. 35 |

DOSSIERS

Cancer du côlon héréditaire – A quoi sert l’instabilité des microsatellites ?

Christian Monnerat, Service cantonal d’oncologie, Hôpital communal, 2300 La Chaux-de-Fonds

Hanifa Bouzourene, Institut de pathologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne

Le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer), maladie également connue sous la dénomination de syndrome de Lynch concerne particulièrement les cancers familiaux du côlon (sans polyposé) ainsi que ceux de l’utérus. En 2003, 105 nouveaux cas de cancers colorectaux ont été diagnostiqués dans le canton de Neuchâtel. On estime que 3 % à 5 % de ces cancers sont dus au syndrome HNPCC [OMIM: (#114500)]. De très importants progrès ont été réalisés ces dix dernières années dans la connaissance du syndrome HNPCC, tant sur le plan clinique que moléculaire. Néanmoins, les politiques de santé nécessaires à la mise en œuvre de ces connaissances peinent à se mettre en place. Le syndrome HNPCC reste donc une pathologie largement sous-diagnostiquée et de nombreux décès pourraient être évités. Aux USA par exemple, on estime qu’un screening systématique de l’instabilité des microsatellites chez les 140’000 nouveaux cas annuels de cancer du côlon permettrait d’identifier 21’000 nouveaux cas (patients atteints et apparentés) porteurs d’une mutation causale du syndrome HNPCC¹.

Cette revue va s’attacher à rappeler quelques éléments sur le syndrome HNPCC et l’instabilité des microsatellites, afin que chaque clinicien prenant en charge un patient avec un cancer du côlon soit à même de dépister les cas potentiellement

héréditaires et les référer dans les centres d’oncogénétiques.

Syndrome HNPCC – Critères d’Amsterdam 2

En 1990, lors d’une conférence à Amsterdam, un groupe de collaboration internationale (ICG-HNPCC) a défini un ensemble de critères cliniques définissant le syndrome de Lynch ou HNPCC². Il est cependant apparu que ces critères étaient trop stricts, notamment parce qu’ils ne prenaient pas en compte les tumeurs extra-coliques appartenant au spectre HNPCC, comme les cancers de l’endomètre, de l’uretère, des bassinets rénaux et de l’intestin grêle. C’est pourquoi une nouvelle définition du syndrome HNPCC doit être maintenant utilisée, il s’agit des critères d’Amsterdam 2 (voir tableau 1)³. Ces critères sont destinés à unifier la recherche clinique en oncogénétique, mais ils ne doivent pas interdire d’autres études avec des critères familiaux plus larges. De plus, ces critères seuls ne doivent pas exclure des familles d’une possible enquête génétique, voire d’un test génétique, particulièrement si les soupçons cliniques d’un syndrome HNPCC sont évocateurs, notamment pour des familles de petite taille ou celles dont une partie des apparentés a été perdue de vue³.

Les bases moléculaires de l’instabilité des microsatellites

Le syndrome HNPCC se caractérise par une réparation déficiente de l’ADN (déficient DNA mismatch repair) ou MMR. Jusqu’à ce jour, cinq, voire six gènes MMR ont été identifiés, mais seulement trois d’entre eux ont une fréquence cliniquement significative. Il s’agit des gènes MLH1, MSH2 et MSH6⁴. Le tableau 2 donne une estimation de la

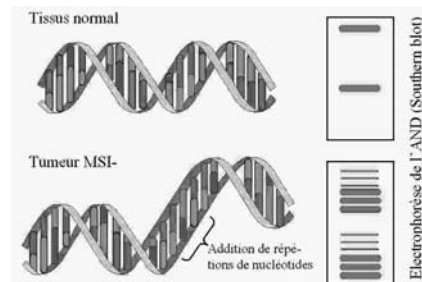
répartition des gènes MMR rapportés dans la base de données de l’International Collaborative Group on HNPCC jusqu’en l’an 2000 (voir tableau 2)⁴. L’ensemble de ces gènes code pour un complexe de protéines dont la fonction est de réparer les erreurs de réplication de la polymérase de l’ADN. En effet de nombreuses erreurs surviennent lors des réplifications de l’ADN au moment de la mitose, particulièrement dans les régions répétitives de l’ADN, comme des séries de mononucléotides (AAAAA...) ou encore des répétitions de di-nucléotides (CA)_n ou trinucleotides (CAG)_n. Ces régions répétitives sont en grande partie identifiées. On connaît leurs bornes (séquence du début et de fin) et des amorces spécifiques permettent de les identifier et de les amplifier. Cette cartographie a été en partie réalisée par le Génethon (1996 Génethon Microsatellite Maps)⁵. Ces séquences répétitives sont particulièrement fragiles et peuvent être rallongées ou raccourcies lors de la réplication de l’ADN, ce qui explique que ce sont des zones variables, et que chaque individu (sain) peut comporter un nombre différent de séquences répétitives au sein de son ADN, en principe deux, une pour chaque allèle. Ces microsatellites servent ainsi de marqueurs pour chaque individu, d’où leur surnom d’empreintes digitales de l’ADN (DNA finger-printing) et leur utilisation très large en médecine légale.

Un individu porteur d’une mutation d’un seul allèle d’un gène MMR ne présente pas d’instabilité des microsatellites. Mais, très tôt dans le processus de cancérogénèse, la fonction du gène va être perdue par l’altération du second allèle sain

(c'est la perte d'hétérozygotie ou LOH) et l'apparition d'une cellule avec une réparation déficiente de l'ADN (appelée MMR-). En l'absence de réparation post-répliquative efficace dans la tumeur (phénotype MMR-), les erreurs persistent et se transmettent lors de la réplication suivante entraînant l'émergence et la persistance d'allèles de taille différente. Par conséquent, dans les cellules tumorales MMR- (et déjà au sein d'un adénome), une série de mutations va s'accumuler dans le génome de la cellule tumorale. Une cellule MMR- présente 1000 fois plus de mutations qu'une cellule normale^{6,7}. Certaines de ces anomalies vont concerner des séquences codantes de l'ADN et induire d'autres mutations délétères qui vont poursuivre la cancérisation de la cellule vers des clones de plus en plus malins et biologiquement agressifs et constituer des cancers du spectre HNPCC⁴. Le complexe de réparation de l'ADN des cellules MMR- ne va plus pouvoir contrôler les erreurs de réplication dans les séquences répétitives des microsatellites, et donc, pour un même microsatellite, la fréquence de ces répétitions va varier au sein du tissu tumoral. Après amplification d'un microsatellite, le tissu sain montrera deux allèles distincts, alors que le tissu tumoral montrera plus de deux bandes, c'est l'instabilité des microsatellites ou MSI (microsatellite instability), qui est un marqueur d'une déficience d'un gène MMR (voir figure 1)⁴.

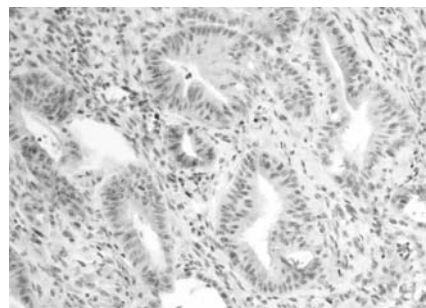
L'analyse des séquences microsatellites est le test le plus utilisé pour la détermination du phénotype MSI. Après microdissection d'un prélèvement frais ou fixé dans le formol et enrobé dans de la paraffine, l'ADN est extrait de la muqueuse normale et du tissu tumoral (pour parer à une éventuelle contamination tissulaire, deux échantillons tissulaires différents l'un normal et l'autre tumoral sont utilisés). Des amorces spécifiques permettent l'amplification par

Figure 1
L'instabilité des microsatellites



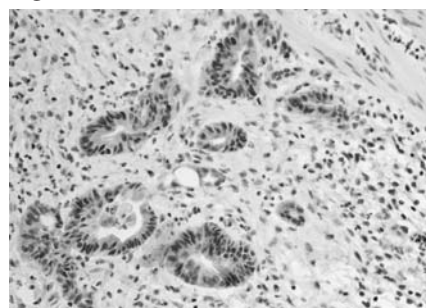
Après amplification d'un microsatellite, le tissu sain montre 2 allèles distincts, alors que le tissu tumoral montre plusieurs séquences issues de plusieurs cellules tumorales avec un nombre de répétitions des séquences ADN très variable, c'est l'instabilité des microsatellites ou MSI, qui est un marqueur d'une déficience d'un gène MMR.

Figure 2



Adénocarcinome bien différencié du côlon montrant une perte de l'expression nucléaire de la protéine du gène *hMLH1*. Cette perte de la fonction du gène de réparation du DNA *hMLH1* est liée à une instabilité microsatellite.

Figure 3



Adénocarcinome bien différencié du côlon montrant une forte expression nucléaire de la protéine du gène *hMSh2* témoignant d'une fonction normale de ce gène.

PCR de certaines séquences microsatellites. La détection d'un allèle de taille différente dans la tumeur comparée à celle du tissu normal témoigne de l'existence d'une instabilité microsatellite. En 1998, une conférence de consensus organisée par le NIH a proposé l'utilisation minimale de cinq marqueurs mononucléotidiques choisis pour leur spécificité et leur sensibilité (BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250) pour caractériser cette instabilité des microsatellites dans les cancers colorectaux⁸. L'utilisation de ce panel de référence a permis de distinguer trois phénotypes tumoraux : les tumeurs MSI-High (MSI-H) montrant une instabilité d'au moins deux de ces marqueurs, les tumeurs MSI-Low (MSI-L) présentant une instabilité au niveau d'un seul marqueur et les tumeurs avec stabilité des microsatellites (MSS). Seul le phénotype MSI-H est cliniquement significatif.

L'immunohistochimie dans la détection des gènes MMR déficients

La recherche du ou des gènes déficients dans la fonction de réparation du DNA est importante pour le dépistage de cancers chez les collatéraux d'un patient porteur d'un syndrome HNPCC. La détermination du phénotype MSI par analyse moléculaire des séquences microsatellites par PCR est une méthode fiable mais ne permet cependant pas de préciser le gène en cause. Seul un séquençage de l'ADN permet de démontrer l'existence de mutations dans les gènes codant pour les enzymes de réparation de l'ADN, de les identifier et de prouver leur caractère monoclonal. Cette méthode est cependant très longue et surtout très coûteuse. De récentes études ont montré que l'immunohistochimie pourrait constituer une méthode complémentaire pour la détermination du phénotype MSI. Les altérations les plus fréquentes des gènes codant pour les enzymes de réparation des bases de l'ADN sont des mutations inactivatrices. Il est donc possible

Tableau 1

Critères d'Amsterdam 2

Au moins 3 apparentés avec un cancer du spectre HNPCC (cancers du côlon, de l'endomètre, de l'uretère, des bassinets rénaux ou de l'intestin grêle.

Au moins un des cas est un apparenté du 1^{er} degré des deux autres.

Au moins deux générations sont affectées.

Au moins un des cas a été diagnostiqué avant 50 ans.

Le diagnostic de polypose adénomateuse familiale (FAP) doit être exclu.

Les diagnostics doivent être confirmés par un examen histologique.

Adapté depuis ³

Tableau 2

Répartition des gènes MRR et de leurs mutations délétères

| Gène MMR | Locus | N mutation (%) |
|----------|---------|----------------|
| MLH1 | 3p21-23 | 164 (49 %) |
| MSH2 | 2p21 | 125 (38%) |
| MSH6 | 2p21 | 30 (9 %) |
| MLH3 | 14q24.3 | 7 (2 %) |
| PMS2 | 7q22 | 5 (2 %) |
| PMS1 | 2q31-33 | 1 (0.3 %) |
| Total | | 322 (100 %) |

Adapté depuis ⁴

Tableau 3

Critères de Bethesda

1. Patient avec un cancer dans une famille remplissant les critères d'Amsterdam 2.
2. Patient avec deux cancers, synchrones ou métachrones, appartenant au spectre HNPCC^a.
3. Patient avec un cancer colorectal et un apparenté du 1^{er} degré avec un cancer colorectal et/ou un cancer du spectre HNPCC et/ou un adénome colorectal ; un de ces cancers diagnostiqué avant l'âge de 45 ans^b et l'adénome colique diagnostiqué avant l'âge de 40 ans.
4. Patient avec un cancer colorectal ou un cancer de l'endomètre diagnostiqué avant l'âge de 45 ans.
5. Patient avec un cancer du côlon droit avec un aspect indifférencié (solide, cribriforme) diagnostiqué avant l'âge de 45 ans.
6. Patient avec un cancer colo-rectal avec des cellules de type « bague à chaton » diagnostiqué avant l'âge de 45 ans.
7. Patient avec un adénome colique diagnostiqué avant l'âge de 40 ans.

^a Cancer colorectal, de l'endomètre, de l'ovaire, de l'estomac, des voies hépatobiliaires, de l'intestin grêle, cancer à cellules transitionnelles des bassinets rénaux ou des uretères.

^b L'association américaine de gastro-entérologie (AGA) fixe la limite d'âge à 50 ans.

Adapté depuis ¹²

par immunohistochimie de démontrer une perte d'expression des protéines codées par les gènes de réparation de l'ADN au sein des cellules tumorales par comparaison avec les cellules normales de voisinage. Trois protéines peuvent actuellement être détectées : hMLH1, hMSH2 et hMSH6. Les anticorps disponibles dans le commerce peuvent être appliqués sur des coupes de tissu fixé dans le formol. La paroi colique normale sert de témoin positif. Les noyaux des cellules épithéliales des cryptes et ceux des cellules des centre germinatifs des follicules lymphoïdes sont positifs. Dans les cancers sans instabilité microsatellite (MSS), le marquage nucléaire est présent sur l'ensemble des cellules tumorales alors que dans les cancers avec MSI il existe une perte d'expression de la protéine du gène MMR et absence de signal immunohistochimique.

La méthode immunohistochimique pour la détection des anomalies des gènes de réparation est simple, rapide et peu coûteuse. De plus, il a été montré que c'est une méthode sensible (92.3 %) et très spécifique (10 %). La valeur prédictive d'un examen immunohistochimique normal pour un phénotype MSS/MSI-L est de 96.7 % et la valeur prédictive d'un examen immunohistochimique anormal est de 100 % pour un phénotype MSI-H⁹. Il faut cependant accepter que de rares cas de tumeurs MSI-H ne soient pas détectés si la méthode immunohistochimique est utilisée comme seul test de dépistage de MSI.

Screening de tous les cancers colorectaux par un test de l'instabilité des microsatellites

La meilleure stratégie d'identification des cas de syndrome de Lynch n'est pas clairement établie. Le rendement d'un screening de tous les cas de cancers colorectaux par un test de l'instabilité des microsatellites a été estimé dans une large étude finlandaise¹⁰. Un total de 509

patients avec un cancer colorectal ont été inclus. L'instabilité des microsatellites a été recherchée en utilisant 7 marqueurs (différents de ceux définis par le NCI) et retrouvé dans 63 tissus tumoraux (soit 12 % des tous les cas). Chez ces 63 patients, un séquençage de MLH1 et MSH2 a permis d'identifier 10 patients porteurs d'une mutation délétère, soit 2 % des 509 cas. Parmi ces 10 cas, 9 avaient un apparenté du premier degré avec un cancer colorectal ou de l'endomètre, 7 étaient âgés de moins de 50 ans et 4 avaient déjà présenté un cancer colorectal ou de l'endomètre (tumeur métachrone). Cette étude a permis d'estimer la fréquence des syndromes de Lynch parmi tous les cas de cancer colorectal, soit 2 %, mais a également montré que la majorité des cancers coliques ne présentent pas d'instabilité des microsatellites.

La fréquence de l'instabilité des microsatellites dépend des critères cliniques utilisés pour sélectionner les patients. Ainsi, on retrouve une instabilité des microsatellites chez 44 à 100 % des patients remplissant les critères d'Amsterdam, chez 26 à 50 % des patients avec des cancers colorectaux multiples, chez 32 % des patients avec un cancer colorectal avant l'âge de 30 ans, chez 31 à 50 % des patients avec un cancer colorectal à localisation droite, et finalement chez les 5 à 20 % des patients avec un cancer colorectal sporadique¹¹.

Utilité des critères de Bethesda

Afin d'améliorer le rendement du test de l'instabilité des microsatellites (MSI), des critères cliniques ont été définis pour sélectionner les cas avec une vraisemblance plus élevée de présenter une instabilité significative (MSI-H). Il s'agit des critères dit de Bethesda, établis par une conférence du NCI¹². Le tableau 3 montre ces sept critères cliniques. Une variante de ces critères a été définie par la société américaine de gastroentérologie (AGA), où l'âge au

diagnostic de cancer (colorectal ou endomètre) est plus élevé, soit 50 ans au lieu de 45 ans¹¹. Ces critères sélectionnent environ 15 à 20 % des patients avec un cancer colorectal et permettent ainsi de limiter le nombre de cas nécessitant une recherche de MSI. La sensibilité des cinq marqueurs mononucléotidiques définis par le NCI a été validée dans une étude américaine incluant 48 familles pour lesquelles les résultats de l'analyse des gènes MLH1 et MSH2 étaient connus¹³. Quatorze familles étaient porteuses d'une mutation d'un des deux gènes et 28 familles avaient une instabilité élevée des microsatellites (MSI-H). Tous les patients avec une mutation de MLH1 ou MSH2 avaient une instabilité élevée des microsatellites (MSI-H), soit une sensibilité des 5 marqueurs du NCI de 100 %. Contrairement à la large étude de Lindor portant sur des cas de cancers colorectaux sporadiques, citée précédemment⁹, l'analyse par immunohistochimie des protéines MLH1 et MSH2 n'a pas été utile pour prédire la présence d'une mutation du gène MMR. Dans cinq cas, malgré la présence d'une mutation délétère, l'immunohistochimie ne montrait pas d'anomalie du gène de réparation, ce qui est probablement dû à la présence d'une protéine tronquée permettant quand même le marquage par immunohistochimie. La valeur de l'immunohistochimie n'est donc pas encore complètement établie. En cas de forte suspicion clinique de HNPCC, si les résultats de l'immunohistochimie apparaissent peu fiables, il faut effectuer tout de même un examen par la biologie moléculaire.

La valeur des critères cliniques a été évaluée dans l'étude des 70 familles¹⁴. Dans ce travail, la sensibilité et la spécificité des critères d'Amsterdam 2 était de 78 % et de 61 %, ce qui veut dire que 22 % des familles n'auraient pas été diagnostiquées en appliquant strictement ces critères. Les critères de Bethesda

avaient une excellente sensibilité de 94 % et une spécificité de seulement 25 %, impliquant que trois familles sur quatre ne sont pas porteuses d'une mutation de MSH1 ou MLH2, ce qui représente un coût important. Ce manque de spécificité peut être amélioré en déterminant l'instabilité des microsatellites. Cette façon de procéder, soit la sélection des patients par les critères de Bethesda, suivie par la confirmation biologique d'une instabilité des microsatellites dans la tumeur, représente actuellement la manière la plus économique de dépister les cas de HNPCC15.

En pratique, chez un patient opéré d'un cancer colique avant 50 ans ou un adénome colique avant 40 ans, il y a lieu de vérifier si un des critères de Bethesda s'applique. Si c'est le cas, il est indiqué de demander au service d'anatomo-pathologie d'adresser le tissu tumoral à un laboratoire compétent pour détermination de l'instabilité des microsatellites. Si ce test revient positif, il y a lieu d'adresser le patient à une consultation d'oncogénétique pour discussion du cas en vue d'un éventuel test génétique.

Informations disponibles sur internet :

Numéro d'accès et liens contenus dans cet article :

HNPCC France :

<http://www.hnpcc.fr>

HNPCC International :

<http://www.nfdht.nl>

1996 Généthon Microsatellite

Maps :

http://www.genlink.wustl.edu/genethon_frame/

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM),

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

☎ HNPCC : (#114500 COLORECTAL CANCER, HEREDITARY NONPOLYPOSIS ; HNPCC)

Références

1. de la Chapelle A. 2002 William Allan Award Address. Inherited human diseases: victories, challenges, disappointments. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72(2) : 236-40.

2. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34(5): 424-5.

3. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116(6): 1453-6.

4. Peltomaki P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10(7): 735-40.

5. Dib C, Faure S, Fizames C, Samson D, Drouot N, Vignal A, et al. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites. *Nature* 1996; 380(6570): 152-4.

6. Parsons R, Li GM, Longley MJ, Fang WH, Papadopoulos N, Jen J, et al. Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells. *Cell* 1993; 75(6): 1227-36.

7. Bhattacharyya NP, Skandalis A, Ganesh A, Groden J, Meuth M. Mutator phenotypes in human colorectal carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(14): 6319-23.

8. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58(22): 5248-57.

9. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, et al.

Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 1043-8.

10. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998; 338(21): 1481-7.

11. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121(1): 198-213.

12. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(23): 1758-62.

13. Wahlberg SS, Schmeits J, Thomas G, Loda M, Garber J, Syngal S, et al. Evaluation of microsatellite instability and immunohistochemistry for the prediction of germ-line MSH2 and MLH1 mutations in hereditary nonpolyposis colon cancer families. *Cancer Res* 2002; 62(12): 3485-92.

14. Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber JE. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. *J Med Genet* 2000; 37(9): 641-5.

15. Ramsey SD, Burke W, Clarke L. An economic viewpoint on alternative strategies for identifying persons with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Genet Med* 2003; 5(5): 353-63.

recommandations éditée par la société américaine d'oncologie clinique (ASCO) soumis à publication en mai 2004 et publié en août 2004. Pourquoi cette précision de date ?

Dans l'intervalle entre ces deux dates, une étude de grande importance est présentée au congrès de l'ASCO (mais pas encore publiée à ce jour) : l'étude anglaise QUASAR qui montre que l'administration d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-fluorouracile permet d'obtenir une réduction du risque relatif de rechute à 5 ans de 22 % et du risque relatif de décès à 5 ans de 17 %, de façon statistiquement significative. De plus paraît à la même période, l'étude MOSAIC qui compare dans un cadre de traitement adjuvant pour les stades II (40 % des patients) et III (60 %), l'association LV5FU2 (tableau 3) à l'association FOLFOX4; cette étude montre pour les stades II que le FOLFOX4 réduit le risque relatif de rechute de 21 % par rapport au standard.

Pour reprendre les conclusions « spéculatives » du Pr Sobrero, présentées lors du dernier congrès ESMO, fin octobre 2004, si on admet

que le taux de rechute après chirurgie est de 20 % pour les stades II, le bénéfice supplémentaire absolu en survie globale à cinq ans pour le LVFU2 est 4 %, soit un patient traité par cette chimiothérapie sur vingt-cinq est guéri et un patient condamné à la rechute sur cinq est guéri; le même calcul pour le FOLFOX4 montre un bénéfice supplémentaire absolu en survie globale à cinq ans de 3 % (en plus de celui du LVFU2), soit un patient sur quatorze guéri et un patient condamné à la rechute sur trois guéris.

Mais que faire actuellement ? Il n'y pas encore de réponse. En effet, si les facteurs de mauvais pronostic sont connus dans les stades II (T4, faible nombre de ganglions prélevés, perforation colique, invasions veineuses et/ou lymphatiques, instabilité des micro-satellites...),

Chimiothérapie pour les cancers coliques

Généralités

Les cancers colo-rectaux représentent la seconde cause de décès par cancer dans les pays d'Europe de l'Ouest. 40 à 50 % des patients ne bénéficient que d'un traitement chirurgical dans une optique curative vont rechuter et décéder par diffusion métastatique.

Dans les formes non métastatiques, les facteurs pronostiques les plus importants sont le stade T de la tumeur, selon la classification TNM, et déterminée en fonction de l'épaisseur de l'infiltration tumorale dans la paroi colique, et le nombre de ganglions envahis (tableau 1, tableau 2).

Chimiothérapie adjuvante pour stade II

Il s'agit là d'un des sujets discutés du moment. En effet, la probabilité de guérison par chirurgie seule dans les

stades II est d'environ 80 %. Ce qui signifie que 20 % des patients opérés pour un cancer colique de stade II vont rechuter et mourir de ce cancer. Le gain théorique de réduction de risque de rechute à attendre d'un traitement adjuvant ne peut être dans ces conditions que limité.

Les divers essais thérapeutiques randomisés rapportés jusqu'en 2004 ne fournissent que des réponses contrastées à la question de l'apport en gain de survie et de survie sans rechute d'une chimiothérapie adjuvante pour les cancers coliques de stade II. De ce fait, les conférences de consensus ne recommandent pas l'emploi de chimiothérapie adjuvante dans cette situation par manque d'évidences directes, mais l'inclusion de ces patients dans des essais thérapeutiques. Cela est encore le cas dans l'article de

l'individualisation de sujets dits à « haut risque de rechute » parmi les patients atteints d'un stade II n'est pas encore réalisée au sein des essais pour permettre la définition d'une autre ligne de conduite que celle conseillée par l'ASCO

Chimiothérapie adjuvante pour stade III

Environ un tiers des patients chez qui un diagnostic de cancer colique est posé, présente une maladie tumorale avec une extension métastatique ganglionnaire régionale, donc un stade III. Après un traitement chirurgical à visée curative, 50% de ces patients présenteront une rechute métastatique en absence de traitement complémentaire. Les essais randomisés conduits dans les années 80 ont démontré que les chimiothérapies contenant le 5-fluorouracile permettaient de diminuer de 30 % le risque de décès, ce qui représente en terme de survie à cinq ans un gain absolu de plus de 10 %. Une conférence de consensus a recommandé cette approche thérapeutique en 1990 pour les cancers coliques opérés de stade III.

Après plusieurs années d'évolution, en 2003, la chimiothérapie adjuvante standard restait l'association Leucovorin et 5-fluorouracile (selon le schéma FUFOL type Mayo Clinic ou type Roswell Park, puis selon le schéma LV5FU2, où l'administration en perfusion continue du 5-fluorouracile permet de garder une efficacité similaire avec des toxicités moindres). En 2004, les données ont fondamentalement changées avec d'une part l'étude MOSAIC et d'autre part, la présentation au congrès annuel de l'ASCO de travaux utilisant certaines fluoropyrimidines orales.

L'étude MOSAIC montre que l'association FOLFOX4 administrée en traitement adjuvant pour les stades III permet de réduire de 25 % le risque de rechute par rapport au schéma LV5FU2, admis comme standard

international. En ce qui concerne les fluoropyrimidines orales, l'UFT (ou uracil-ftorafur) ne sera pas présentée : en effet, ce produit n'est pas disponible en Suisse, et sa commercialisation n'est pas prévue sous nos contrées. Par contre le Xeloda (ou capecitabine) retiendra notre attention : un essai randomisé, l'étude X-ACT, a montré que ce produit administré en adjuvant permettait d'obtenir une survie sans rechute significativement supérieure à celle obtenue après un traitement adjuvant de type FUFOL modèle Mayo Clinic (un des anciens standards), avec une survie globale prolongée de manière non significative : le Xeloda peut remplacer l'association leucovorine et 5-fluorouracile en traitement adjuvant du cancer colique de stade III.

Un élément important à relever dans ces études est l'âge moyen des patients autour de 60-62 ans avec des extrêmes allant jusqu'à 75 ans pour l'étude MOSAIC et 82 ans pour l'étude X-ACT.

En conclusion, pour les experts européens, actuellement, le schéma FOLFOX4 est le traitement adjuvant standard des cancers coliques de stade III ; l'emploi de fluoropyrimidines orales ne relève que du cas par cas (patients plus âgés ?).

Nouveaux médicaments

Une part importante de la recherche fondamentale en oncologie, depuis l'avènement de l'ère de la biologie moléculaire, est la description et l'étude des voies moléculaires intracellulaires impliquées dans la croissance tumorale et la progression métastatique. Des voies ont ainsi été identifiées comme cibles potentielles pour des nouveaux médicaments. Pour les cancers colo-rectaux, plusieurs types de produits sont actuellement dans des phases avancées de leur développement : inhibiteurs de la voie de l'EGFR (« epidermal growth factor receptor »), inhibiteurs de la voie du VEGF (« vascular endothelial growth

factor »), inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (COX-2).

Inhibiteurs de la voie de l'EGFR

L'EGFR est un récepteur de membrane cellulaire à tyrosine kinase appartenant à la famille ErbB ; il est anormalement exprimé et activé dans les cellules tumorales de plusieurs types de cancers dont le cancer colo-rectal. Sa stimulation par ses ligands naturels entraîne le déclenchement d'une cascade de réactions chimiques, par l'intermédiaire de signaux de transduction aboutissant à la promotion de la division cellulaire, la migration cellulaire et l'angiogénèse et l'inhibition de l'apoptose. Il existe une évidence solide que l'EGFR joue un rôle important dans la pathogenèse du cancer colo-rectal. Il est exprimé dans 72 à 82 % des cancers colo-rectaux. Il a été montré in vitro et in vivo que les agents capables de bloquer l'activité de l'EGFR peuvent bloquer la prolifération tumorale.

Deux groupes de médicaments sont représentés : les anticorps monoclonaux anti-EGFR (cetuximab commercialisé sous le nom d'Erbitux, matuzumab, pantumumab) et les inhibiteurs de tyrosine kinase (ou TKI) (gefitinib ou Iressa, erlotinib qui est commercialisé aux USA sous le nom de Tarceva).

Par manque de place, seul l'Erbitux (seul de ces produits commercialisé en Suisse pour l'indication de cancer colo-rectal métastatique) sera présenté dans ces lignes. Il est actuellement le produit le plus avancé de ce groupe. Après plusieurs phases II ayant montré la valeur de ce médicament administré seul chez des patients souvent lourdement pré-traités, avec les associations classiques comportant le 5-fluorouracile, l'Eloxatine et le Campto. Secondairement testé en association avec le Campto chez des patients présentant un même profil, les résultats sont alors plus encourageants. Les essais en phase II de l'Erbitux avec les associations classiques à base de

Campto (AIO, IFL, FOLFIRI) et d'Eloxatine (FOLFOX4) en première ligne s'avèrent très prometteurs avec des taux de réponse très élevés, mais ces résultats demandent la confirmation par des essais de phase III (randomisés). Pour l'instant, l'emploi le mieux étayé est celui en association avec le Campto chez des patients ayant déjà reçu plusieurs lignes de chimiothérapie, selon les résultats de l'étude BOND, publiée en juillet 2004, avec un taux de réponse de 17,5 %, un temps de progression médian de 4,1 mois et une survie globale de 8,6 mois. L'Erbix ne péjore pas les toxicités du Campto, quand ils sont donnés en association. Mais cet anticorps monoclonal possède un profil propre de toxicités, avec un rash cutané de type pseudo-acnéique, pour lequel est discuté l'existence d'une corrélation entre sa présence et d'une part la survie et d'autre part le taux de réponse (avec des réponses contradictoires selon les différentes études).

Les autres anticorps monoclonaux sont à des stades plus précoces de leur développement (phase II en monothérapie).

En ce qui concerne les inhibiteurs de tyrosine kinase, peu de données cliniques sont disponibles, comme les études de phase II Iressa en monothérapie ou en association présentées au congrès de l'ASCO cette année, qui n'ont pas montré de résultats encourageants.

Inhibiteurs de la voie du VEGF

Une nouvelle approche thérapeutique des cancers implique l'emploi d'agents qui inhibent le processus de néo-vascularisation de tumeur en croissance. Il existe des évidences solides établissant un lien entre la croissance tumorale et la progression métastatique avec les processus d'angiogénèse dans la plupart des tumeurs, dont les cancers colorectaux. D'autre part, il existe une corrélation démontrée entre la densité de micro-vaisseaux dans le tissu

tumoral observé en pathologie et la survie globale et la survie sans rechute pour les cancers colo-rectaux.

La formation d'un réseau vasculaire dans la croissance tumorale met en jeu différentes voies complexes incluant des facteurs angiogéniques, des récepteurs membranaires et des cascades de signaux de transduction conduisant à la formation de néo-vaisseaux. Le VEGF est un des facteurs angiogéniques les plus spécifiques et puissants ; son expression dans le cancer colo-rectal est corrélée avec les rechutes et le pronostic. Plusieurs stratégies ont été élaborées pour inhiber la voie du VEGF, la plus avancée est celle des anticorps anti-VEGF, avec actuellement huit molécules en cours de phase I/II, trois molécules en cours de phases II et III et le bevacizumab, produit bientôt commercialisé en Suisse sous le nom d'Avastin.

Après des travaux pré-cliniques prometteurs, le bevacizumab est rapidement essayé en phase II randomisée associée au FUFOL type Roswell Park versus FUFOL seul chez des patients métastatiques, permettant de montrer un taux de réponse et un temps médian jusqu'à progression statistiquement supérieurs pour le bras bevacizumab plus FUFOL. Depuis plusieurs essais randomisés sont devenus disponibles et de plus concernant des patients à un stade métastatique mais non pré-traités. Le plus important est celui de Hurwitz comparant l'association bevacizumab plus IFL avec le schéma IFL et le FUFOL associé au bevacizumab : le bras B-IFL montre par rapport à IFL un avantage statistiquement significatif en terme de taux de réponse, survie globale et survie sans progression, mais aussi pour les mêmes critères la supériorité du B-FUFOL par rapport à IFL. L'étude de Kabbinavar montre pour des patients métastatiques en première ligne de traitement un gain significatif en survie et survie sans progression si on ajoute le bevacizumab

au FUFOL par rapport à cette dernière association employée seule. D'autres résultats d'essai sont à venir les prochains mois, tel que celui comparant le FOLFOX associé au bevacizumab ou à un placebo et le bevacizumab seul.

Le bevacizumab pose le problème relativement rare mais grave de complications de type thromboemboliques artérielles (de tout type : infarctus myocardique, accident ischémique transitoire, accident vasculaire ischémique cérébral...) et digestives : perforations digestives (dix-sept cas rapportés dont six mortels!).

Inhibiteurs de COX-2

La COX-2 joue un rôle important dans la pathogénèse du cancer colorectal, par inhibition d'apoptose, stimulation d'angiogénèse, immunosuppression, augmentation du potentiel invasif et augmentation de la mutagenèse. La COX-2 est indétectable dans le tissu colique normal et sur-exprimée dans 40 % des adénomes et plus de 85 % des cancers coliques ; cette sur-expression est de plus un facteur de mauvais pronostic associé à des risques de survie plus courte.

Les inhibiteurs de COX-2 diminuent le nombre et la taille des polypes et peuvent prévenir la progression des polypes adénomateux en cancer : effets prouvés dans des essais cliniques de prévention, surtout pour le celecoxib (ou Celebrex), qui a reçu aux USA l'indication pour le traitement des polypes dans le cas de polyposse adénomateuse familiale. En raison de la constatation de données expérimentales et cliniques tendant à montrer que l'administration d'inhibiteur de COX-2 et de chimiothérapie pourrait réduire les toxicités de cette dernière et en augmenter l'efficacité, plusieurs essais randomisés comparant l'administration de chimiothérapie seule ou en association avec le celecoxib vont être lancés, ainsi que des essais de chimio-prévention secondaire où

le celecoxib sera administré après la chirurgie et le traitement adjuvant classique. Les résultats ne seront disponibles que dans quelques années...

Chimiothérapie pour formes métastatiques

Ce chapitre est placé après la présentation des nouvelles molécules qui perturbent les données récemment établies. Le cadre de cet article ne permet pas de présenter les différentes possibilités de traitement de ces formes métastatiques, ni leur développement. Aucun standard n'existe à ce jour, mais plusieurs classiques. Deux grands groupes sont représentés par la combinaison de l'association de leucovorine et 5-fluorouracile avec l'oxaliplatine (FOLFOX...) ou l'irinotecan (IFL, FOLFIRI...). Ces différentes associations ont fait leur preuves dans des essais de phase III face aux anciennes combinaisons reposant sur le 5-fluorouracile.

Actuellement, l'emploi de FOLFOX et de FOLFIRI ou IFL en première ligne de forme métastatique est solidement étayé. Mais lequel de ces schémas doit être utilisé en première ligne et par suite, lequel en seconde ligne ? Des derniers essais ressort la valeur de l'administration du 5-FU en perfusion et non plus en bolus, faisant conserver le FOLFIRI et non plus l'IFL. Faut-il employer en premier une association avec oxaliplatine ou irinotecan ? la controverse fait rage depuis deux ans, sans réponse nette, certains auteurs retiennent comme arguments de choix le type de toxicité (alopécie, asthénie marquée et risque de neutropénie fébrile de l'irinotecan contre la neurotoxicité de l'oxaliplatine) et leur moment de survenue (aigu ou retardé), la saison de mise en œuvre de ce traitement (été versus hiver, où le risque de dysesthésies au froid liées à l'oxaliplatine est majeur), et la possibilité de réséquer les métastases (argument en faveur de l'oxaliplatine).

Tableau 1 : classification TNM par stade

| STADE | T | N | M |
|--------------|--------|--------|----|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 T2 | N0 | M0 |
| II A | T3 | N0 | M0 |
| II B | T4 | N0 | M0 |
| III A | T1 T2 | N1 | M0 |
| III B | T3 T4 | N1 | M0 |
| III C | Tout T | N2 | M0 |
| IV | Tout T | Tout N | M1 |

Tableau 2 : définitions

Tumeur primaire T

T0 absence d'évidence de tumeur primaire

Tis carcinome in situ

T1 tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 tumeur envahissant la musculature propre

T3 tumeur envahissant, à travers la musculature propre, la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux

T4 tumeur envahissant directement d'autres organes ou structures voisines, et/ou perforant le péritoine viscéral

Ganglions régionaux N

N0 absence de ganglions régionaux métastatiques

N1 1 à 3 ganglions régionaux métastatiques

N2 4 ganglions régionaux métastatiques

Métastases à distance M

M0 absence de métastases à distance

M1 présence de métastases à distance

D'autres questions sont actuellement sans réponse encore définitive : quelle durée doit avoir un traitement de chimiothérapie pour une forme métastatique ? Jusqu'à quel âge traiter ces patients ?

Fin 2004, les schémas conseillés sont :

1^{re} ligne FOLFIRI

2^e ligne FOLFOX

3^e ligne Erbitux + Campto

ou

1^{re} ligne FOLFO

2^e ligne FOLFIRI

3^e ligne Erbitux + Campto.

Dès la mise sur le marché de l'Avastin, ces schémas devraient se modifier (selon aussi la prise en charge de ce médicament !).

Conclusion et futur ?

Après une trop longue période sans progrès visible, la prise en charge médicale des patients atteints de cancer colique bénéficie des développements d'emploi de cytotoxiques présents sur le marché depuis peu d'années et de l'apport de médicaments présentant des modes d'action nouveaux, plus fins et plus ciblés. Les gains permettent déjà de disposer de traitements adjuvants plus efficaces et d'améliorer la survie des patients atteints de formes métastatiques.

Plusieurs questions restent : traitement adjuvant dans le stade II, durée de traitement adjuvant plus court que six mois, traitement adjuvant supérieur au FOLFOX, place et type

TRANSTEC 35 µg/h,
TRANSTEC 52,5 µg/h,
TRANSTEC 70 µg/h.

Information brève:

Analgésique opiacé (principe actif buprénorphine) dans un système thérapeutique transdermique (TTS) matriciel; soumis à la Loi fédérale sur les stupéfiants et substances psychotropes. Consulter le Compendium Suisse des Médicaments avant d'utiliser Transtec®.

Indications:

Douleurs prolongées modérées à fortes, ou efficacité insuffisante des analgésiques non opiacés et des opiacés faibles. **Posologie:** Patients jamais encore traités par opiacés: mise en route du traitement par Transtec® 35 µg/h. Patients déjà traités par opiacés: passage à Transtec® selon table de conversion (voir information scientifique).

Contre-indications:

Hypersensibilité à l'égard de la buprénorphine ou des adjuvants contenus dans le TTS; insuffisance hépatique avérée; fonction respiratoire fortement réduite; traitement par inhibiteurs de la MAO dans les 2 semaines précédentes; intoxication alcoolique aiguë.

Précautions: L'obligation de minutie est présumée lors de l'utilisation d'opiacés puissants dans le traitement de la douleur.

Effets indésirables: Effets indésirables typiques des opiacés tels que nausée, vertige, fatigue, vomissement, constipation, et réactions cutanées locales telles qu'érythème et prurit.

En cas de surdosage, retirer le patch et surveiller en continu. Une dépression respiratoire suite à un surdosage de buprénorphine ne peut être que partiellement antagonisée par de hautes doses de naloxone.

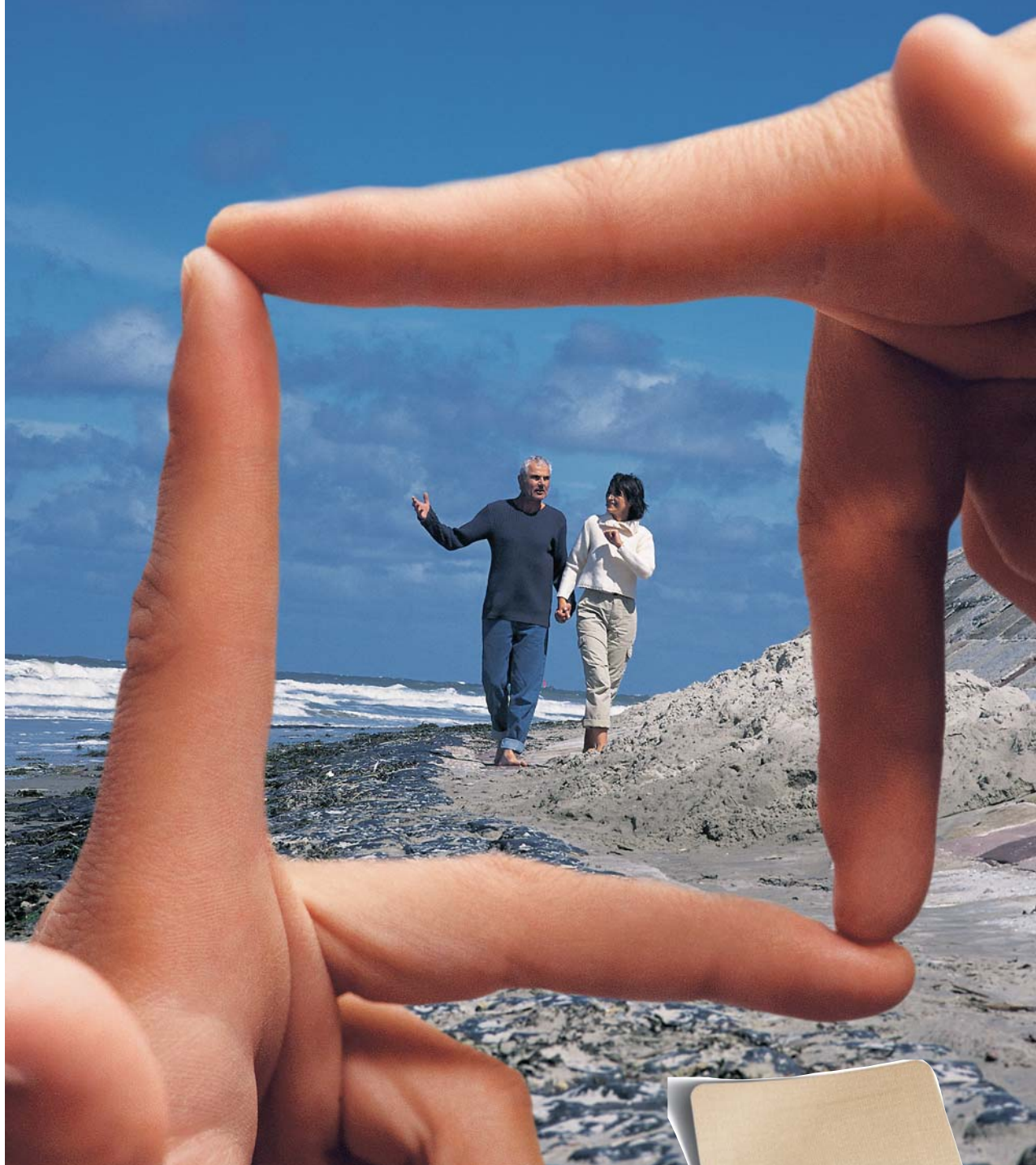
Présentations: 5 et 10 TTS (patches) à 35 µg/h; 52,5 µg/h; 70 µg/h de buprénorphine

A†

Pour les informations complètes, consulter le Compendium Suisse des Médicaments.

Distribution

Grünenthal Pharma SA,
8756 Mitlödi



Transtec®

3 jours de contrôle de la douleur à coller

- Analgésie assurée pendant 3 jours
- substance éprouvée buprénorphine
- 3 dosages: 35µg/h, 52,5µg/h et 70µg/h



Tableau 3 : schémas de chimiothérapie

| Protocole régime | Dose et administration | Reprise |
|--------------------|--|------------|
| FUFOL Mayo Clinic | 5-FU 425 mg/m ² /j J1 à J5 Fol 20 mg/m ² /j J1 à J5 | J 28 |
| FUFOL Roswell Park | 5-FU 600 mg/m ² J1, J8, J15, J22, J29, J35 Fol 500 mg/m ² J1, J8, J15, J22, J29, J35 | 8 semaines |
| LV5FU2 | Fol 200 mg/m ² J1 et J2 puis 5-FU 400 mg/m ² bolus puis 600 mg/m ² en perfusion de 22 heures J1 et J2 | |
| FOLFOX 4 | Oxaliplatine 85 mg/m ² J1 Fol 200 mg/m ² J1 et J2 puis 5-FU 400 mg/m ² bolus puis 600 mg/m ² en perfusion de 22 heures J1 et J2 | J15 |
| FOLFOX 6 | Oxaliplatine 100 mg/m ² J1 Fol 200 mg/m ² J1 puis 5-FU 400 mg/m ² bolus puis 2, 4 à 3 g/m ² en perfusion de 46 heures | J15 |
| IFL | Irinotecan 125 mg/m ² J1, J8, J15, J22 Fol 20 mg/m ² J1, J8, J15, J22 5-FU 500 mg/m ² J1, J8, J15, J22 | 6 semaines |
| FOLFIRI | Irinotecan 180 mg/m ² J1 Fol 200 mg/m ² J1 puis 5-FU 400 mg/m ² bolus puis 2, 4 à 3 g/m ² en perfusion de 46 heures | J15 |

5-FU : 5-fluorouracile

Fol : acide folinique LEUCOVORINE

Oxaliplatine : ELOXATIN

Irinotecan : CAMPTO

de traitement adjuvant pour patients d'âge avancé, stratégie optimale d'emploi des nouvelles molécules, pour ne citer que les plus importantes.

De nombreux essais sont actuellement en cours ou sur le point d'être ouverts pour répondre à ces ques-

tions. Les connaissances évoluent vite et les traitements et stratégies actuels sont appelés à changer probablement à cours terme. Mais un problème majeur, en terme de santé publique, se dessine : le prix exorbitant de ces nouveaux médicaments...

Thème du prochain numéro :

Le NHP

*Numéro spécial sur le
Nouvel Hôpital Pourtalès*

Délai rédactionnel : 30 mai 2005

Bibliographie sélective

Traitement adjuvant stade II

Benson AB., Schrag D., Somerfield MR. et al. : *American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer*. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3408-3419.

Gray RG., Barnwell J., Hills R. et al. *QUASAR: a randomized study of adjuvant chemotherapy vs observation including 3238 colorectal cancer patients*. Proc ASCO 2004 Abs. 3501.

André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. et al. *Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer*. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2343-2351.

De Gramont A., Boni C., Navarro et al. *Oxaliplatin/5FU/LV in stage II and III colon cancer: updated results (as of January 2004) for efficacy and neurotoxicity of the MOSAIC trial*. Proc ESMO 2004 Abs

Sobrero A., Guglielmi A. *Current controversies in the adjuvant therapy of colon cancer*. Ann Oncol 2004 ; 15 ; supplement 4, 39-41.

Traitement adjuvant stade III

Cassidy J., Scheithauer J., McKendrick H., et al. *Capecitabine (X) vs bolus 5-FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of a phase III trial*. Proc ASCO 2004 Abs. 3509.

Nouveaux médicaments

Tabernero J., Salazar R., Casado E. et al. *Targeted therapy in advanced colon cancer: the role of new therapies*. Ann Oncol 2004 ; 15 ; supplement 4 ; 55-62.

Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al. *Cetuximab monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med 2004 ; 351 : 337-345.

Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. *Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2335-2342.

Kabbinavar F., Schulz J., McCleod M. et al. *First-line Bevacizumab (Avastin) with 5-fluorouracil/leucovorin prolongs progression-free survival in metastatic colorectal (mCRC) patients who are not optimal candidates for irinotecan therapy*. Proc ESMO 2004, Abs. 2610.

Traitements pour formes métastatiques

Köhne C.-H., Folprecht G. *Current perspectives in the treatment of metastatic colorectal cancer*. Ann Oncol 2004 ; 15 ; supplement 4 ; 43-53.

Chirurgie multimodale des métastases hépatiques

M. Merlini

La chirurgie des métastases hépatiques (en particulier du cancer colorectal) a pris un essor considérable ces dernières années. Il y a dix ans seulement, la présence de plus de quatre métastases dans le parenchyme hépatique contraindiquait un traitement chirurgical. Les patients opérés représentaient donc une minorité de cas et le pronostic, dans les cas les plus favorables, était de 20 % de survie à cinq ans.

Evolution

Le foie est peut-être l'un des organes qui a été, cette dernière décennie, le plus étudié, peut-être en raison de la chirurgie de pointe que constitue la transplantation hépatique. L'anatomie hépatique et la segmentation précise du foie, avec son apport artériel et porte modal, son drainage veineux sus-hépatique et son anatomie biliaire ont été précisés depuis les premiers travaux de Couinaud (1, 2). La réserve fonctionnelle du foie sain et cirrhotique est maintenant connue. On sait ainsi que la résection de 75 % de parenchyme sain peut être réalisée sans insuffisance hépatocellulaire (3, 4). La tomographie permet de réaliser facilement la volumétrie hépatique. Le concept de la destruction locale de métastases, a, de nos jours, démontré son efficacité : faite il y a quelques années par alcoolisation per-opératoire, elle a ensuite été réalisée par cryothérapie (5). Cette technique était coûteuse et nécessitait une infrastructure encombrante. La radio-fréquence, c'est-à-dire l'ablation des métastases par élévation locale de la température hépatique, marque maintenant un nouveau progrès (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). De plus, on connaît la capacité de régénération du parenchyme hépatique et le phénomène de l'hypertrophie compensatrice hétéro-latérale lors de l'obstruction naturelle ou provoquée d'une branche de la veine porte

(13). Finalement, le concept de traitement pluridisciplinaire associant chimiothérapie et chirurgie s'est aussi imposé : la chimiothérapie permet la fonte métastatique dans un premier temps. L'abord chirurgical est facilité dans une seconde étape.

L'assimilation de l'ensemble de ces principes permet actuellement le traitement efficace de situations avancées, exclues auparavant d'un traitement curatif (14, 15, 16, 17). Disons cependant qu'il ne s'agit pas de tomber dans l'acharnement thérapeutique chez des patients présentant une situation multimétastatique, raisonnablement dépassée. Cependant, des cas sélectionnés, discutés en colloque multidisciplinaire, peuvent bénéficier d'une belle amélioration de leur pronostic avec une bonne qualité de vie.

Schématiquement, la chirurgie multimodale des métastases hépatiques recouvre deux situations différentes.

Chirurgie multimodale en un temps

Dans le même temps opératoire, une partie du foie est réséquée et l'autre bénéficie de l'excision ou de la destruction de métastases. Par résection, on entend en général une lobectomie hépatique droite (segments IV, V, VI, VII, VIII), une lobectomie gauche (segments II, III), une hépatectomie droite (segments V, VI, VII, VIII), une hépatectomie gauche (segments IV, II, III). La résection est effectuée sur la partie du foie qui contient le plus de métastases. Elle emportera ces lésions en ménageant le parenchyme du côté le moins atteint. Par destruction, on entend l'ablation de lésions isolées dans le parenchyme résiduel sain. Celle-ci peut se faire simplement par excision (métastasectomie) avec une marge de parenchyme normal. Actuellement, nous la pratiquons par radio-fréquence. Une aiguille gainée est introduite sous échogra-

phie dans la lésion. L'âme de cette aiguille contient des filaments qui se déploient jusqu'à la périphérie de la lésion. Connectée à un générateur, l'aiguille élève la température de la métastase à plus de 100° C et la nécrose. Le processus est suivi sous échographie.

Chirurgie multimodale en deux temps

La chirurgie des métastases en deux temps est un concept récent et se base sur la faculté de régénération du foie. En cas de métastases bilatérales, lorsque l'on prévoit que le parenchyme hépatique résiduel après résection sera inférieur à 50 %, on peut envisager de provoquer l'hypertrophie de la partie (droite ou gauche) du foie la moins atteinte. Pratiquement, la ligature ou l'embolisation thérapeutique d'une branche de la veine porte va entraîner l'atrophie homo-latérale du foie et l'hypertrophie hétéro-latérale. Citons un cas d'espèce que nous avons rencontré à plusieurs reprises récemment : un patient présente des métastases bilatérales, plus volumineuses ou plus nombreuses dans la partie droite que dans la partie gauche du foie. Le lobe gauche est naturellement plus petit que le lobe droit et ne représente que 35 % du volume hépatique. L'hépatectomie droite associée à la métastasectomie gauche peut alors paraître hasardeuse et ne laissera éventuellement pas suffisamment de parenchyme sain. La tactique multimodale en deux temps sera alors la suivante : dans un premier temps, la ligature ou l'embolisation de la branche droite de la veine porte provoquera l'atrophie du foie droit (et de ses métastases) et l'hypertrophie compensatrice du lobe gauche. Celle-ci prendra quelques semaines et permettra une augmentation de volume de 128 à 188 ml (13). Dans un deuxième temps, on procédera alors à l'hépatectomie droite et à la

destruction par radio-fréquence des métastases du côté gauche.

Casuistique

C'est en 2000 que la première cryoablation de métastases hépatiques s'est faite au Service de chirurgie de l'hôpital de La Chaux-de-Fonds. Entre 2000 et 2001, cinq patients ont ainsi été traités, plusieurs d'entre eux, de façon multimodale. Avec l'avènement de la radio-fréquence, notre expérience dans le traitement multimodal s'est agrandi. Entre 2002 et 2004, dix-sept patients ont bénéficié de cette thérapeutique. Avant d'entrer dans ce programme, les cas sont systématiquement discutés avec nos collègues du Service d'oncologie et de radiothérapie et sont suivis après l'opération par ces deux services.

Conclusion

La chirurgie multimodale des métastases hépatiques semble pouvoir transformer la survie des patients présentant des métastases de cancer colorectal. Cependant, plus que jamais, la sélection raisonnable des cas, l'attitude modeste à l'égard des progrès techniques, la prise en charge et le suivi pluridisciplinaire des patients présentant un cancer avancé apparaît nécessaire.

Références

- Couinaud C. *Lobes et segments hépatiques: notes sur l'architecture anatomique et chirurgicale du foie*. Presse Med 1954; 62: 709.
- Skandalakis JE., Skandalakis LJ., Skandalakis PN., Mirilas P. *Hepatic surgical anatomy*. Surg Clin N Am 2004; 84: 413-35.
- Tanaka K., Uemoto S., Tokunaga Y., Fijita S., Sano K., Nishizawa T. *Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation*. Ann Surg 1993; 217: 82-91.
- Bismuth H., Castaing D., Borie D. *Conduite générale des hépatectomies*. Encycl Méd Chir. Techniques chirurgicales, appareil digestif. Elsevier, Paris 1997; 40-761: 1-18.
- Blumgart LH., Fong Y. *Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer*. Curr Problems Surg 1995; 32 (5): 333-428.
- Kuvshinoff BW., Ota DM. *Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size*. Surgery 2002; 132: 605-11.
- Curley SA., Cusack JC., Tanabe KK., Ellis LM. *Advances in the treatment of liver tumors*. Curr Problems Surg 2002; 39 (5): 449-572.
- Nordlinger B., Rougier P. *Nonsurgical methods for liver metastases including cryotherapy, radiofrequency ablation and infusional treatment: what's new in 2001?* Curr Opin Oncol 2002; 14: 420-3.
- Musaerts EL., Van Coevorden F., Krause R., Borel Rinke IH., Strobbe LJ., Prevo W., Tollenaar RA., Van Gullik TM. *Initial experience with radiofrequency ablation for hepatic tumors in the Netherlands*. Eur J Surg Oncol 2003; 29: 731-4.
- Kosari K., Gomes M., Hunter D., Hess DJ., Greeno E., Sielaff TD. *Local intrahepatic and systematic recurrence patterns after radiofrequency ablation of hepatic malignancies*. J Gastrointest Surg 2002; 6: 255-63.
- Parikh AA., Curley SA., Fornage BD., Ellis LM. *Radiofrequency ablation of hepatic metastases*. Semin Oncol 2002; 29: 168-82.
- Curley SA., Izzo F., Delrio P., Ellis LM., Granchi J., Vallone P., Fiore F., Pignata S., Daniele B., Bremona F. *Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients*. Ann Surg 1999; 230: 1-11.
- Broering DC., Hillert C., Krupski G., Fisher L., Mueller L., Achilles EG., Schulte am Esch J., Rogiers X. *Portal vein embolization vs portal vein ligation for induction of hypertrophy of the liver remnant*. J Gastrointest Surg 2002; 6: 905-13.
- Curley SA., Vecchio R. *New trends in the surgical treatment of colorectal cancer liver metastases*. Tumori 1999; 84: 281-8.
- Farges O., Denys A. *Portal vein embolization prior to hepatectomy. Techniques, indications and results*. Ann Chir 200; 126: 836-44.
- Venook AP. *Colorectal metastases confined to the liver: a unique opportunity?* Semin Oncol 2003; 30 (4 suppl 15): 34-9.
- Bentrem DJ., DeMatteo RP., Blumgart LH. *Surgical therapy for metastatic disease to the liver*. Annu Rev Med 2004 (in press).

Carcinome pulmonaire : réalités et espoirs

Béatrice Zimmerli Schwab, médecin adjoint, service cantonal multisite d'oncologie, Hôpital des Cadolles, Neuchâtel. E-mail: beatrice.zimmerli-schwab@ne.ch

Dans cet article, j'ai tenté de faire le point de la situation neuchâteloise en ce qui concerne le carcinome pulmonaire. Je vous signale d'emblée deux biais fondamentaux à savoir que je ne parle que des résultats du bas du canton et surtout que j'utilise la lorgnette de l'oncologue.

Les tumeurs pulmonaires sont un domaine particulièrement frustrant pour la plupart des soignants impliqués mais il y a peut-être du changement en perspective.

Voici quelques pistes:

Tout d'abord les chiffres du service d'oncologie de l'Hôpital des Cadolles. J'ai revu la liste des nouveaux patients souffrant de tumeurs pulmonaires qui nous ont été présentés en 2000, 2001, 2002 et 2003. Ces nombres n'ont aucune prétention scientifique mais me semblent utiles pour situer le problème.

Carcinome pulmonaire à petites cellules

30 cas au total.
Age moyen: 65 ans.
Rapport femme / homme: 11 / 19.
Survie médiane: 8 mois.
Survie à une année: 33 %.
Survie à 2 ans: 11 %.

Ces chiffres ne sont pas tirés d'un textbook d'oncologie mais bien de notre expérience. Et pourtant, ils sont totalement superposables!

Le carcinome à petites cellules est une tumeur très agressive et de mauvais pronostic avec une survie médiane de 2 mois sans traitement. Il s'agit, cependant, d'une maladie très chimiosensible, ce qui permet souvent une bonne qualité de vie durant la courte période de rémission. Les patients atteints d'une maladie limitée au thorax sont traités à visée curative avec une association radio-chimiothérapie et une irradiation prophylactique du système nerveux central. Le diagnostic précoce est cependant rare puisque aucun patient ne correspondait aux critères limités durant la période d'observation.

Carcinome pulmonaire non à petites cellules

Il faut comprendre, par cette définition, les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes bronchioalvéolaires. Ils sont analysés conjointement car tant sur le plan « pronostic » que sur le plan « thérapeutique », les différences sont minimales.

Durant les quatre années d'observation nous retrouvons :

Nombre total de cas : 142.

Rapport homme / femme : 96 / 46 soit deux tiers / un tiers.

Age moyen de 65 ans pour les hommes et 64 ans pour les femmes.

Stade précoce soit les patients traitables à visée curative : 39.

Stade avancé soit les patients traités à visée palliative : 93.

Survie médiane de tous les patients : 10 mois avec 41 % de survie à 1 an et 22 % à 2 ans.

Survie médiane des patients avec un stade avancé : 7,2 mois.

Comme on le constate, la plupart des patients sont diagnostiqués avec une maladie d'emblée incurable et la durée médiane de survie est très courte (7 à 8 mois).

Quels espoirs pour le futur proche ?

L'incidence n'est pas un facteur porteur d'espoir car si la courbe s'est stabilisée chez les hommes, elle prend l'ascenseur chez les femmes. Un effet pervers de l'égalité !

Le dépistage est peu prometteur. Les radiographies du poumon ont été abandonnées et les études de dépistage de la population globale avec un scanner tous les deux ans ne montrent pas de bénéfice de survie.

Le dépistage ciblé, s'adressant à la population à haut risque (fumeurs de plus de 50 ans) avec un scanner spirale, semble indiquer un bénéfice modeste (données immatures) mais constitue un problème de ressource. Avant d'observer un effet du dépistage, il faudra abattre de

nombreuses barrières tant financières que psychologiques.

C'est du côté du traitement que les progrès s'annoncent avec une intensification de la prise en charge multimodale.

L'époque où un patient opérable ne voyait que le chirurgien est révolue. De même, il se peut que l'oncologue s'associe au radiothérapeute pour appeler le chirurgien à la rescousse. Un patient jugé initialement inopérable peut le devenir après avoir bénéficié d'un traitement néoadjuvant.

En 2004, trois études montrant un effet positif de la chimiothérapie adjuvante ont été présentées ou publiées et, désormais, un tel traitement est proposé au patient opéré radicalement sous réserve de l'âge et du score de performance. Seuls les stades 1A (tumeurs de moins de 3 cm de diamètre, sans invasion de la bronche souche et sans atteinte ganglionnaire) restent dévolus au chirurgien seul. L'effet attribué au traitement adjuvant est positif mais modeste. L'étude la plus représentative est celle dite IALT (NEJM 2004 ; 350 : 351-60) qui comprend 1867 patients de stade 1B à 3A et qui montre une augmentation absolue de survie de 4 %. Ceci équivaut à cent patients traités avec trois à quatre cycles de chimiothérapie comprenant un dérivé des platines pour en « guérir » quatre !!! Le bénéfice semble plus important si l'on ne considère que les stades 1B à 2. Il n'y a pas d'indication pour la radiothérapie adjuvante dans les stades précoces.

En cas d'atteinte locorégionale avancée (atteinte des ganglions médiastinaux, contact étroit avec les structures vasculaires ou cardiaques), les trois modalités sont utilisées (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie) selon un ordre encore à définir.

Ceci montre bien l'importance d'une consultation multidisciplinaire préopératoire et la nécessité de faire des

études cliniques associant chirurgiens, radiothérapeutes et oncologues.

Je mentionnerai aussi l'importance des pneumologues, tout d'abord, pour le diagnostic mais aussi dans les soins palliatifs. Les traitements endobronchiques sont de plus en plus utilisés en cas d'obstruction symptomatique. La photo-coagulation se pratique en ambulatoire et les poses de stent se multiplient.

Autre espoir d'un meilleur diagnostic avec, en particulier, l'émergence du PET voire du PET-CT (examen métabolique couplé avec les images anatomiques ce qui augmente la performance « diagnostic »). Cet examen est utilisé afin d'exclure une maladie d'emblée métastatique et d'éviter une opération inutile. Il pourra également préciser la nature d'une lésion, par exemple surrenalienne, afin de ne pas refuser une intervention à visée curative en cas de lésion bénigne. La sensibilité et la spécificité du PET, en cas de tumeur pulmonaire, sont nettement supérieures au CT. Il s'agit d'un examen coûteux mais pris en charge dans cette indication.

En conclusion

Les carcinomes pulmonaires sont malheureusement fréquents, difficiles à diagnostiquer précocement, et nos moyens thérapeutiques sont limités.

Des progrès s'annoncent mais nécessitent une collaboration multidisciplinaire optimale.

Lobectomie pulmonaire video-assistée pour cancer stade I.

Dix ans d'expérience à l'Hôpital de La Chaux-de-Fonds

M. Merlini

La résection de parenchyme pulmonaire pour cancer bronchique est une chirurgie classique qui avait relativement peu évolué au cours des dernières décennies. Jusqu'à ces dernières années, les progrès en chirurgie thoracique étaient à mettre sur le compte du développement des techniques d'anesthésie, de ventilation artificielle et de réanimation. La technique chirurgicale avait certes progressé et l'apport des agrafeuses mécaniques linéaires avait fait diminué le taux de fistules bronchiques. Du point de vue oncologique, le concept du curage ganglionnaire bronchique, inter-trachéo-bronchique et trachéal a, bien sûr, été un apport pronostique majeur.

Le développement des techniques mini-invasives a marqué la dernière décennie dans tous les domaines de la chirurgie. L'explosion de la chirurgie endoscopique a permis d'adapter un certain nombre de méthodes à la cavité thoracique: c'est ainsi qu'est née la thoracoscopie. D'abord diagnostique, elle est rapidement devenue thérapeutique, permettant la pleurectomie et la wedge resection de lésions parenchymateuses périphériques.

Progrès

Dans le domaine oncologique, la vidéo-médiastinoscopie est un progrès de ces dernières années. Cette méthode rend possible la biopsie de tous les territoires lymphatiques latéro-trachéaux et inter-trachéo-bronchiques en cas d'agrandissement ganglionnaire isolé ou associé à un cancer pulmonaire (1). Techniquement, la vidéo-médiastinoscopie nécessite une colonne d'endoscopie standard et une instrumentation spécifique. Elle a l'avantage d'offrir une vision parfaite du médiastin

antérieur grâce à l'effet d'agrandissement d'images du système numérique. Elle permet aussi à l'ensemble de l'équipe chirurgicale de suivre l'évolution de l'opération.

La résection formelle de parenchyme pulmonaire pour cancer bronchique par voie mini-invasive a également évolué. Les grandes incisions classiques de thoracotomie postéro-latérale que nous avons apprises lors de notre formation appartiennent un peu au passé. Elles donnent certes un jour magnifique sur tout un héli-thorax, mais sont délabrantes et entraînent souvent des séquelles douloureuses. L'incision de thoracotomie a donc eu tendance à se faire plus antérieurement sur le thorax et à se raccourcir. De plus, le muscle grand dorsal, systématiquement sectionné autrefois, est davantage ménagé de nos jours.

A l'inverse de la grande thoracotomie, est apparue, au début des années 1990, la résection pulmonaire par voie thoracoscopique pure. Cette méthode a marqué un progrès technique remarquable. Elle avait l'inconvénient d'être une longue opération, nécessitant finalement une mini-thoracotomie pour extraire le lobe pulmonaire réséqué.

Technique actuelle

De nombreuses équipes ont trouvé leur équilibre en développant la résection pulmonaire vidéo-assistée. Celle-ci a été mise au point en Europe par Giudicelli au milieu des années 1990 (2). Nous l'avons rapidement adoptée dans notre service pour certaines indications opératoires dès 1994 (3, 4, 5, 6, 7, 8): il s'agit essentiellement du cancer non à petites cellules au stade I A et I B (T1 N0 M0, T2 N0 M0).

Pratiquement, cette technique associe une petite incision de thoracoto-

mie (5 cm) au cinquième espace intercostal latéral et deux trocarts de thoracoscopie. L'opération est conduite à la fois par l'incision et par voie endoscopique. L'opération est réalisable sans pneumothorax car l'auvent costal empêche la paroi thoracique de s'effondrer sur le médiastin. La technique fait appel à une instrumentation particulière et à l'habitude de travailler à distance des structures, sans leur contact manuel immédiat. Elle nécessite la manipulation des agrafeuses linéaires thoraciques. Elle comporte à la fois les avantages de la thoracotomie (vision directe, rapidité d'exécution) et de la thoracoscopie (suites opératoires simples). Le lobe pulmonaire réséqué est extrait par la mini-thoracotomie, sans contamination de la paroi.

Les suites opératoires sont extrêmement simples, rapides et peu douloureuses. Pour certaines équipes, cette nouvelle technique a permis d'élargir les indications de la chirurgie thoracique au-delà de l'âge de 80 ans (9). Les séries récentes montrent que le pronostic à long terme est le même que celui de la thoracotomie classique (4).

Casuistique

Entre 1994 et 2004, 34 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules, stade I, ont bénéficié d'une lobectomie pulmonaire vidéo-assistée au Département de chirurgie de l'Hôpital de La Chaux-de-Fonds. La durée opératoire moyenne a été de 150 minutes. Un seul patient a nécessité une conversion en thoracotomie classique, en raison d'un status opératoire peu clair par thoracoscopie. Après l'intervention, les patients ont été hospitalisés 48 h en moyenne dans l'unité de soins intensifs. La durée d'hospitalisation a été de six jours.

Conclusion

Pour le cancer bronchique stade I, non à petites cellules, la lobectomie pulmonaire formelle par voie vidéo-assistée est un progrès notable. Dans notre centre, les cas sont strictement sélectionnés. Cela nous a permis d'acquérir la technique sans complications ni morbidité. Les suites opératoires ont été simples et le pronostic superposable à la chirurgie de résection classique.

Professeur Dr M. Merlini, FACS, FCCP
Service de chirurgie
Hôpital de La Chaux-de-Fonds
Tél. 032 967 25 30

Références

1. Leschber G., Holinka G., Linder A. *Video assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) - a method for systematic mediastinal lymphnode dissection.* Eur J Cardiothorac Surg 2003; 24 : 192-5.
2. Giudicelli R., Thomas P., Longon T. *Major pulmonary resection by video-assisted minithoracotomy. Initial experience in 35 patients.* Eur J Cardiothorac Surg 1994; 8 : 254-8.
3. Ludwig C., Zeitoun M., Stoelben E. *Video-assisted thoracoscopic resection of pulmonary lesions.* Eur J Surg Oncol 2004; 30 : 1118-22.
4. Roviario G., Varoli F., Vergani C., Nucca O., Maciocco M., Grignani F. *Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer.* Chest 2004; 126 : 725-32.
5. Szwerc MF., Landrenau RJ., Santos RS., Keenan RJ., Murray GF. *Mini-thoracotomy combined with mechanically stapled bronchial and vascular ligation for anatomical lung resection.* Ann Thorac Surg 2004; 77 : 1904-10.
6. Ohtsuka T., Nomori H., Horio H., Naruke T., Suemasu K. *Is major pulmonary resection by video-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer?* Chest 2004; 125 : 1742-6.
7. Tatsumi A., Ueda Y. *Video-assisted thoracic surgery for lung cancer: is it a feasible operation for stage I lung cancer?* Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 51 : 646-50.
8. Garagozloo F., Tempesta B., Margolis A., Alexander EP. *Video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I lung cancer.* Ann Thorac Surg 2003; 76 : 1009-14.
9. Koizumi K., Haraguchi S., Hirata T., Hirai K., Mikami I., Fukushima M., Okada D., Yamagishi S., Enomoto Y., Nakayama H., Tanaka S. *Lobectomy by video-assisted thoracic surgery for lung cancer patients aged 80 years or more.* Ann Thorac Cardiovasc Surg 2003; 9 : 14-21.



Nouvelles du centre fiduciaire des médecins romands

Ctésias, le plus grand Trustcenter de Suisse !

Avec 1540 clients au premier mars 2005, dont 282 neuchâtelois soit les 82 % des médecins neuchâtelois pratiquant à charge de la LAMaI, Ctésias maintient sa première place des Trustcenters suisses. Au total plus de 7000 cabinets privés sont reliés à un Trustcenter sur le plan suisse.

L'envoi électronique des factures

Afin de disposer d'une base de données hautement fiable TrustX exige un très haut niveau de conformité au standard XML des factures qu'il doit traiter. Ces exigences drastiques mais primordiales ont donné beaucoup de fils à retordre aux développeurs de programmes de facturation, occasionnant de nombreux retards dans le transfert des factures. Néanmoins régulièrement de nouveaux fournisseurs de logiciels de facturation franchissent avec succès les tests de validation leur permettant de transmettre rétroactivement les factures Tarmed émises depuis janvier 2004. La liste des fournisseurs de logiciels validés se trouve à l'adresse : http://www.trustx.ch/f/agenda_integration.asp.

Analyses des données

Plus de 1'350'000 factures valides sont enregistrées à fin février 2005, avec un rythme de 130'000 par mois. NewIndex analyse en continu ces données et fournit des chiffres extrêmement fiables, correspondant réellement à la facturation, avec plusieurs semaines d'avance sur ceux relevés par les assureurs. Disposant ainsi d'outils d'analyse performants les groupes de pilotage Tarmed cantonaux et le bureau de neutralité des coûts peuvent anticiper l'évolution des coûts, valider ou corriger les chiffres des assureurs et émettre des recommandations ciblées.

Le miroir du cabinet

Beaucoup de questions parviennent à Ctésias concernant l'interprétation des chiffres affichés dans le miroir du cabinet. Les principes statistiques utilisés dans les calculs et les choix de données correspondants aux chiffres fournis ne sont pas toujours faciles à comprendre. Pour mémoire, toute la méthodologie statistique et le mode d'emploi du miroir du cabinet sont décrits en détail dans le manuel d'utilisateur disponible à l'adresse : <http://www.ctesias.ch/fr/pdf/Manueldutilisateur.pdf> (65 pages!).

La transmission électronique des factures aux assureurs

La transmission électronique des factures aux assureurs est nécessaire à la levée des limitations de certaines positions tarifaires (ex : 00.0020, 00.0050, 00.0410, etc.). Elle sera obligatoire dès 2006.

Les factures validées déjà transmises à Ctésias sont d'emblée disponibles pour leur transfert. Les tests de validation de toute la chaîne des transferts, du cabinet médical à l'assureur, ont abouti, permettant de planifier la phase de transferts à grande échelle pour le premier semestre 2005.

Dr P. Schläppy

Chirurgie de résection et reconstruction de la paroi thoracique

Professeur Dr M. Merlini
Hôpital de La Chaux-de-Fonds

Les progrès dans la chirurgie du sein se font dans le sens de la découverte de tumeurs de plus en plus précoces et de petite taille, parfois non palpables, et du traitement peu invasif et multimodal de celles-ci.

Il n'est cependant pas rare de devoir traiter des cancers avancés, envahissant la paroi thoracique. Le traitement de ces lésions est alors régi par les principes oncologiques de la chirurgie du sein et ceux de la chirurgie de résection de la paroi thoracique.

Diagnostic

Lorsqu'une tumeur du sein est fixée en profondeur, l'imagerie, au moment du diagnostic et après chimiothérapie, permet d'envisager l'étendue de la résection à proposer. L'IRM du tronc est l'examen de choix que souhaite le chirurgien thoracique. Elle montre l'infiltration des muscles (grand et/ou petit pectoral), de la paroi thoracique (côtes et muscles intercostaux), de la plèvre pariétale et éventuellement du parenchyme pulmonaire. Elle donne aussi des renseignements sur l'extension tumorale dans le creux axillaire et éventuellement l'envahissement vasculaire ou plexuel.

Principe chirurgical

L'un des principes de base de la chirurgie oncologique est l'ablation de la lésion cancéreuse in toto avec des marges saines. Ce principe très général est applicable à la résection de la paroi thoracique. Cela signifie qu'une couche saine doit être comprise dans la pièce opératoire. Ainsi, en cas d'envahissement du thorax osseux, en profondeur, un plastron de paroi costale doit être réséqué et la plèvre pariétale doit être indemne de lésion. En surface, une côte saine, en-dessus et en-dessous de la tumeur, appartient également à la

pièce opératoire. Il apparaît donc qu'une résection de la paroi thoracique pour cancer du sein peut emporter jusqu'à cinq arcs costaux latéraux ou antérieurs et laisser ainsi une perte de substance cutanée, sous-cutanée, costale et pleurale d'environ 100 cm² (1,2). La reconstruction n'est alors pas envisageable par fermeture directe : elle implique le rétablissement de la continuité costale et de la mécanique ventilatoire, de même que la couverture des parties molles par des structures vitalisées (3).

Technique chirurgicale

Contrairement à la chirurgie classique du sein, le patient est installé en décubitus latéral, sur le côté opposé à la lésion (Fig. 1). Cela permet l'abord large de la paroi thoracique envahie, le curage axillaire, la mobilisation musculaire ou myocutanée de couverture.



Fig. 1 : Position du patient en décubitus latéral. La tumeur est excisée avec la paroi thoracique.

Résection

L'intervention commence par le dessin de l'incision au large de la tumeur. L'incision entourant la lésion se poursuit immédiatement par l'abord du plan profond et la section costale interne ou sternale sur plusieurs niveaux. Lorsque la côte saine en-dessus et en-dessous de la

tumeur est atteinte, l'espace intercostal est ouvert horizontalement. Les arcs latéraux sont ensuite sectionnés et le volet thoracique est enlevé en bloc avec la tumeur et le sein (Fig. 2). Si un curage ganglionnaire est indiqué, il est pratiqué à ce moment.

Reconstruction pariétale

Le large défaut pariétal est fermé par suture d'une plaque semi-rigide, appliquée sous légère tension. Notre préférence va à la plaque épaisse de Goretex®. Elle est solide et résistante à l'infection. Elle établit une solution de continuité stable entre les arcs costaux antérieurs et postérieurs.

Couverture des parties molles

Par une seconde incision verticale, le muscle grand dorsal est mobilisé complètement de ses attaches costales postérieures et rachidiennes (Fig. 3). Ce muscle reçoit sa vascularisation de son pédicule axillaire et celui-ci est délicatement ménagé (Fig. 4). Le muscle est mobilisé seul ou avec un îlot cutané dorsal sus-jacent. Une rotation lui permet de venir au contact du sternum, de couvrir la plaque de reconstruction et de combler le défaut des parties molles (Fig. 5, 6). Si le lambeau est simplement musculaire, une greffe de peau mince grillagée est appliquée immédiatement.

Discussion

La chirurgie du cancer du sein avancé, envahissant en profondeur, nécessite à la fois la maîtrise des techniques de chirurgie du sein et de la chirurgie thoracique. La prise en charge est pluridisciplinaire, dans la mesure où le traitement commence par la chimiothérapie. Du point de vue chirurgical, le principe de la résection in toto, en tissu sain, sans tenir compte du défaut pariétal créé, est la clé du succès oncologique. L'étape de la reconstruction est possible par stabilisation de la paroi et

Glucovance[®] lors d'un diabète de type 2 – double action en un seul comprimé



- Sulfonylurée (glibenclamide) et metformine dans un seul comprimé.
- Meilleur contrôle de la glycémie grâce à une galénique innovante.^{1,2}
- Meilleure observance par rapport aux associations thérapeutiques.³
- Efficacité à long terme avérée et continue.^{4,5}
- Tolérance avantageuse.¹
- Rapport coût-efficacité excellent.⁶



Glucovance[®] / Glucovance[®] mite (Metformine/Glibenclamide). I: Diabète de type 2. P: Dose initiale: en cas d'échec de l'approche régime alimentaire/exercice physique: 1 comp./j de Glucovance[®] mite (250mg/1.25mg); en remplacement d'une monothérapie par sulfonylurée ou metformine: 1 comp./j de Glucovance[®] (500mg/2.5mg); en remplacement d'une bi-thérapie par metformine et sulfonylurée: 1 à 2 comp./j de Glucovance[®] (500mg/2.5mg). En fonction des résultats glycémiques, la posologie peut être adaptée par palier de 1 comprimé toutes les 1 à 2 semaines. La dose maximale de Glucovance[®] (500mg/2.5mg) est de 4 comprimés/j. CI: Hypersensibilité à l'un des composants, insuffisance rénale, insuffisance hépatique et cardiaque, hypoxie tissulaire, alcoolisme, pancréatite, allaitement. PC: La créatinine sérique doit être mesurée avant l'instauration du traitement et régulièrement surveillée par la suite, compte tenu du risque d'acidose lactique. Grossesse et allaitement: catégorie de grossesse X. EI: Troubles gastro-intestinaux, le plus souvent à l'instauration du traitement; des réactions d'hypersensibilité, une allergie croisée peut survenir avec les sulfonylurées et leurs dérivés; les altérations hématologiques sont rares; élévation du taux des enzymes hépatiques, hypoglycémie. IA: Certaines substances peuvent provoquer une augmentation ou une diminution de l'effet hypoglycémiant. Suspendre le traitement en cas d'intervention chirurgicale ou d'examen radiologique avec injection i.v. de produits de contraste iodés. E: Glucovance[®] (500mg/2.5mg): 60* et 120*; Glucovance[®] mite (250mg/1.25mg) 60* et 120*. Catégorie de vente B. *Admis aux caisses-maladie.

Pour des informations plus détaillées, veuillez consulter le Compendium Suisse des Médicaments.

Références

1. Garber AJ. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88:3598-3604.
2. Howlett H et al. The development of an oral antidiabetic combination tablet: design, evaluation and clinical benefits for patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2003;19:218-225.
3. Melikian C, White TJ, Vanderplas A et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002;24(3):460-467.
4. Garber AJ et al. Durability and efficacy and long-term safety profile of glyburide/metformin tablets in patients with type 2 diabetes mellitus: an open-label extension study. *Clin Ther* 2002;24:1401-1413.
5. Blonde L et al. Durable antidiabetic effect of glyburide/metformin tablets as second-line therapy for type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2004;58(9):820-826.
6. Liste de spécialités de l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP), situation au 1.11.2004

Merck CardioMetabolic Care

grâce aux possibilités remarquables de rotation et de surface qu'offre le muscle grand dorsal.

Adresse de l'auteur :
Prof. Dr M. Merlini, FACS, FCCP
Service de chirurgie
Hôpital de La Chaux-de-Fonds
Tél. 032 967 25 30
Marco.Merlini@ne.ch

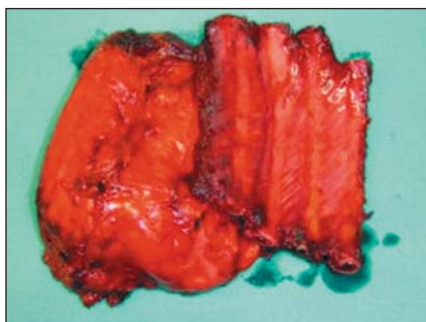


Fig. 2: Volet de paroi thoracique vu du côté pleural.



Fig. 3: Préparation du grand dorsal, désinséré de ses attaches rachidiennes.



Fig. 4: Grand dorsal mobilisé.



Fig. 5: Transposition antérieure du grand dorsal.



Fig. 6: Grand dorsal couvrant la plaque de Goretex®

Références

1. Chapgar A., Langstein HN., Kronowitz SJ., Singletary SE., Ross MI., Buchholz TA., Hunt KK., Kuerer HM. *Treatment and outcome of patients with chest wall recurrence after mastectomy and breast reconstruction.* Am J Surg 2004; 187: 164-9.
2. Mansour KA., Thourani VH., Losken A., Reeves JG., Miller JL., Carlson GW., Jones GE. *Chest wall resections and reconstructions: a 25 year experience.* Ann Thorac Surg 2002; 73: 1720-6.

3. Chang RR., Mehrara BJ., Hu QY., Disa JJ., Cordeiro PG. *Reconstruction of complex oncologic chest wall defects: a 10 year experience.* Ann Plast Surg 2004; 52: 471-9.

**Site
de la SNM
www.snm.ch**

Secrétaire médicale avec expérience,

actuellement en formation d'assistante médicale
(diplôme juin 2005)

cherche emploi/remplacement

du 17 mai au 15 juillet à 100 % ou à convenir.

Ouverte à toutes propositions.

Sarah Haldimann
Industrie 15
2316 Les Ponts-de-Martel

032 937 15 52
ou 079 636 82 93
le soir

L'oncologie et la pathologie, de la précision diagnostique à la définition de thérapies plus ciblées

La collaboration entre l'oncologie et la pathologie est de longue durée, mais cette relation a beaucoup progressé ces dernières années. Auparavant, les pathologues se contentaient surtout de pratiquer des autopsies et ne donnaient des informations que sur les succès ou les échecs des traitements oncologiques.

De nos jours, la pathologie est aussi présente dans la prise en charge d'un patient atteint d'une néoplasie. Nous effectuons le diagnostic morphologique d'une maladie oncologique par différentes méthodes :

- Les techniques cytologiques, principalement les ponctions à l'aiguille fine, sont des mesures diagnostiques bon marché, rapides et très efficaces. La cytologie est aussi très efficace pour établir les diagnostics morphologiques dans les cas de récurrence tumorale ou des métastases. Son apport est parfois limité, comme pour établir un diagnostic précis d'un sous-type de lymphome.

- Les analyses histopathologiques se font sur les petites biopsies endoscopiques, les ponctions à l'aiguille de type tru-cut, mais aussi sur les pièces de résections chirurgicales. Le pathologue essaie surtout de définir le type histologique du cancer et de faire une catégorisation oncologique, comme le grade reflétant l'agressivité clinique d'un cancer. Plus spécialement dans le diagnostic des lésions mammaires, une biopsie par tru-cut nous permet d'une part de poser le diagnostic de cancer et de définir les lésions bénignes. Des analyses immunohistochimiques sont faites également directement sur ces biopsies pour établir le status hormonal. Pour les pièces de résection tumorale, le pathologue ne définit pas seulement la taille et la forme de la tumeur mais également le stade tumoral et le grade histomorphologique. Ceci permet à l'onco-

logue d'adapter la thérapie par rapport au stade et au grade de la tumeur.

Les exigences de l'oncologie et ses thérapies de plus en plus sophistiquées, demandent au pathologue d'adapter ses techniques d'analyses. Il y a des années, un curage axillaire était pratiqué de routine, et on analysait les ganglions qui étaient assez grands pour être facilement mis en évidence. Par la suite, on nous a demandé d'échantillonner le plus grand nombre possible de ganglions et de les compter, ce qui change la technique de prélèvement. Actuellement, on pratique la technique des ganglions sentinelles où l'analyse d'un ganglion spécifique est beaucoup plus complexe avec de nombreuses coupes en profondeur et colorations immunohistochimiques pour la recherche des micro métastases ou/et de cellules tumorales individuelles.

Depuis quelques années, la collaboration entre les oncologues et les pathologues s'est encore développée. Nous avons maintenant des marqueurs immunohistochimiques qui permettent d'analyser la sensibilité d'une tumeur à un médicament particulier. Depuis plus de vingt ans, on sait que la présence de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sont prédictifs de la réponse à un traitement hormonal comme le tamoxifène. Plus récemment, l'Hercep-test que nous effectuons sur le tissu de cancer du sein permet d'analyser la sensibilité tumorale pour un nouvel anticorps, le trastuzumab (Herceptin®). Ainsi, environ 20 % des cancers du sein surexpriment le récepteur HER2 mis en évidence par l'Hercep-test et répondent bien à une association de chimiothérapie et d'Herceptin. Ainsi, ce médicament extrêmement coûteux n'est administré qu'aux patientes qui en ont réellement besoin. De

même, on peut maintenant déterminer la présence de l'EGFR dans les carcinomes coliques et prédire la réponse au cetuximab (Erbix®). Le marqueur C-kit qui est utilisé principalement pour les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) permet d'établir la sensibilité à un traitement d'imatinib (Glivec®).

Le futur se situera surtout dans l'analyse génétique des tumeurs malignes. Il y a de plus en plus de techniques génétiques (PCR, FISH, puce à ADN) qui permettent d'analyser les caractéristiques spécifiques de certaines tumeurs. Pour le moment, ces méthodes sont techniquement très exigeantes et limitées aux universités ou laboratoires de recherche. La méthode FISH semble être une nouvelle technique qui est encore en développement et qui pourra dans l'avenir être une méthode d'analyses génétiques utilisable dans un petit institut comme l'INAP. Les analyses génétiques permettront d'utiliser des thérapies de plus en plus ciblées contre des changements spécifiques d'une cellule maligne. Les analyses par puce à ADN permettront probablement de définir le type de chimiothérapie le plus adapté, comme le permet aujourd'hui l'antibiogramme en infectiologie. C'est une recherche très importante et très intéressante qui permettra aux oncologues de traiter leurs patients avec des traitements plus adaptés et moins toxiques.

Dr Brigitte Christen, médecin-chef de l'institut neuchâtelois des tumeurs (INAP)

Dr Christian Monnerat, médecin-chef du service cantonal d'oncologie

Les anticorps monoclonaux en oncologie médicale : un vieux rêve se réalise

Dr D. Piguet

« Une substance – une seule cible, et sans effets secondaires, s.v.p... ».

Voilà bien l'idéal que devrait réaliser l'outil thérapeutique en oncologie médicale. Hélas, la majorité des substances employées dans les traitements des cancers (cytostatiques; agents antihormonaux) sont grevées d'effets secondaires parfois délétères contrariant le but escompté et mettant même parfois la vie du patient en danger.

L'invention de la technologie permettant de produire une protéine unique dirigée contre une cible unique a mis plus de vingt ans à se concrétiser sous forme d'agents pharmacologiques employés de manière routinière dans le traitement des tumeurs malignes.

L'introduction d'anticorps monoclonaux à usage thérapeutique apporte une nouvelle ouverture aux traitements oncologiques; un enrichissement, mais aussi une variation par rapport aux cytostatiques classiques.

Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique reprennent la structure fonctionnelle bien connue des anticorps: deux chaînes légères et deux chaînes lourdes associées dans une forme à Y. Deux régions: l'une, constante, définit la classe et module la réponse immunitaire; l'autre, variable, permet le lien spécifique avec l'antigène.

La majorité des anticorps ont une structure «chimérique»: on préserve une part majoritaire constante «humanisée», correspondant à la structure que l'organisme reconnaît comme propre à lui-même, et on y rajoute une partie unique, variable, spécifique, d'origine murine, responsable de reconnaître l'antigène unique contre lequel la substance est dirigée.

On dispose actuellement d'anticorps monoclonaux pour le traitement des

pathologies suivantes: lymphomes non-Hodgkin à cellules B, leucémies lymphatique chronique à cellules B, cancer du sein positif à l'Hercep-test, cancer colorectal, leucémie aiguë CD33+.

Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique sont synthétisés de manière biologique grâce au génie génétique. On fait appel à des techniques complexes de cultures cellulaires lesquelles sont programmées à fabriquer une protéine unique qui sera récoltée par une sorte d'écrémage du bouillon de culture industriel.

Le mode d'action est souvent complexe: ce sont principalement la neutralisation pur et simple de l'antigène grâce au lien spécifique antigène-anticorps et une cytotoxicité médiée par le complément qui interviennent.

La difficulté qu'il y a à produire des anticorps actifs dans l'organisme humain est liée aux possibles réactions croisées, à l'apparition d'une réaction immunitaire de l'hôte contre l'anticorps administré et à l'absence d'un effet cytotoxique suffisant dans le corps.

Pour que les traitements par AM fonctionnent, l'antigène cible sur la cellule tumorale doit être exprimé fortement et de manière constante dans le temps, aussi bien sur la tumeur primaire que sur les métastases. La liaison doit se faire de manière spécifique et avec une haute affinité et sur des sites de fixation extracellulaires.

Les expériences cliniques dans le traitement avec AM seuls rapportent un taux de réponse entre 10 % et 20 % dans les tumeurs solides, supérieur à 50 % dans les lymphomes et la LLC. L'intérêt se situe surtout dans l'association AM/chimiothérapie, qui permet d'augmenter significativement l'importance du taux de réponse et surtout la durée dans le temps.

Enfin, un développement plus récent consiste à charger un AM soit avec une charge radioactive (iode ou yttrium) soit avec une toxine cellulaire (calicheamycine) dans le traitement des lymphomes malins ou de certaines leucémies myéloïdes. Ainsi se voit réalisée l'idée du «magic bullet» qui a vu le jour dans les années soixante.

L'espace à disposition ne permet guère que d'évoquer les possibilités thérapeutiques actuellement réalisées.

La star: le Rituximab (Mabthera), anticorps monoclonal anti-lymphocytes B (CD20+), utilisé dans le lymphome malin non-Hodgkin de bas degré de malignité et dans les lymphomes agressifs. AM utilisé depuis plus de sept ans et ayant apporté la preuve que l'association à la chimiothérapie améliore le pronostic à long terme. La notion de traitement d'entretien est également nouvelle; l'administration répétée à intervalles réguliers sur une durée d'une à deux ans prolonge significativement la durée de la rémission dans le lymphome peu agressif. Le Rituximab est également efficace dans le traitement d'autres hémopathies malignes telles que LLC, maladie de Waldenström et les leucémies à tricholeucocytes récidivantes.

Le Mabthera radioactif fait son entrée dans la clinique, actuellement surtout sous forme de traitement de consolidation chez des patients avec masse lymphomateuse résiduelle après traitement conventionnel.

L'herceptin, un atout considérable dans les cancers du sein métastatiques exprimant à la surface cellulaire le récepteur du facteur de croissance épidermique (hEGFR2). Peu efficace en monothérapie, il améliore clairement les taux de

réponse en association avec la chimiothérapie conventionnelle et est en investigation clinique pour les traitements adjuvants dans le cancer du sein Hercep2+ (« l'Herceptest » est le test de laboratoire permettant de prédire une éventuelle réponse).

Mabcampath, AM de niche, efficace dans le traitement de la LLC (B ou T), n'est utilisé que par les hématologues spécialisés dans ce domaine, car les risques infectieux liés à son emploi sont assez élevés.

Il est dirigé contre le marqueur de surface lymphocytaire CD52, présent aussi bien sur les lymphocytes B que T.

L'Erbix (Cetuximab), dirigé contre l'EGFR (epidermal growth factor receptor) a permis de rattraper des situations où des patients souff-

rant de cancer colorectal métastatique ne répondaient plus à la chimiothérapie. L'adjonction de l'Erbix permet d'obtenir à nouveau des réponses antitumorales, souvent avec exactement les mêmes substances. Effet secondaire très particuliers: atteinte cutanée acnéiforme. Les patients présentant cette complication semblent mieux répondre au traitement...

Avastin (Bevacizumab), le dernier venu sur le marché des AM, est utilisé en première ligne dans le cancer du colon métastatique. Il s'agit d'un AM qui neutralise le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) et sera dès lors testé dans d'autres pathologies. C'est en inhibant la formation de nouveau vaisseaux, indispensables à la nutrition et à la croissance de la tumeur, que les cellules

tumorales sont censées partir en apoptose.

Effet secondaire le plus craint: perforation d'organe.

D'autres AM sont en voie de développement, en particulier dans les domaines cancer de la prostate, de l'ovaire et des lymphomes.

Ce bref aperçu poursuit le but modeste de dire que les choses bougent en oncologie, en plus de manière originale, et que des pathologies jusqu'alors réfractaires aux traitements retrouvent une sensibilité thérapeutique. Pour l'oncologue et les patients atteints de tumeurs métastatique, ces innovations ouvrent de nouvelles voies dans le sens d'une amélioration de l'efficacité et d'une diminution des effets secondaires, donc d'un meilleur respect de la qualité de vie.



L'aide au diagnostic par l'analyse médicale

Exabio, laboratoire d'analyses médicales, est installé au cœur de Neuchâtel depuis 1990. Exabio s'est bâti une réputation de sérieux auprès des médecins grâce à son organisation et à ses équipements tout en établissant des contacts privilégiés et personnalisés avec ses clients-partenaires.

**Exabio vous fait bénéficier des dernières technologies.
La rigueur des analyses, les services en plus.**

Exabio

20, rue de l'Hôpital
2000 Neuchâtel
Tél. 032 722 16 80

Heures d'ouverture:
Lundi à vendredi: 8h/18h non-stop
Samedi: 8h/12h

Centre de prélèvements

67, rue de la Serre
2300 La Chaux-de-Fonds
Tél. 032 913 20 21

Heures d'ouverture:
Lundi à vendredi: 8h/10h - 15h/16h30



Laboratoire d'analyses médicales

La prostatectomie radicale laparoscopique

*Dr Jean-Emmanuel Lalive,
Dpt de chirurgie,
Hôpital de La Chaux-de-Fonds*

Les indications d'une chirurgie radicale ne sont pas encore définies avec certitude, pour différentes raisons qui dépassent quelque peu le cadre de cet article. En bref, l'indication idéale pourrait être définie comme un cancer significatif (contrairement au cancer du pathologue), localisé à la glande chez un patient ayant au moins dix ans d'espérance de vie.

La chirurgie radicale de la prostate a longtemps été considérée comme difficile et délabrante.

Sombre réputation

Elle doit cette sombre réputation, parfaitement justifiée à l'époque, à la situation cachée de la prostate, difficile d'accès au fond d'un trou étroit, accolée au rectum, soudée à la vessie et richement vascularisée et innervée. Ce type de chirurgie n'a pour ainsi dire aucun lien de parenté avec la chirurgie endoscopique, ni trans-vésicale, de l'adénome prostatique.

Depuis quelques années, elle est devenue de plus en plus « populaire » suite aux travaux de Walsh, qui nous ont permis de mieux connaître les différents rapports anatomiques. En effet, il n'y a pas de place pour l'approximation, ne serait-ce que de quelques millimètres, car :

les bandelettes neuro-vasculaires sont accolées sur les faces postéro-latérales et garantent non seulement d'une bonne fonction sphinctérienne, mais aussi des futures compétences sexuelles ;

le rectum n'est séparé de la prostate que par un espace virtuel, le fascia de Denonvillier ;

enfin, le sphincter urétral, clé de la continence, est adjacent à l'apex de la glande.

Historiquement la voie d'abord a été périnéale malgré les délabrements

possibles sur la fonction ano-rectale. Seul quelques irréductibles continuent dans cette voie, probablement par amour pour l'histoire de la médecine.

Par la suite, la voie rétro-pubienne est devenue le standard. Elle le reste encore de nos jours, mais se trouve en présence de concurrents sérieux, telle la chirurgie par voie laparoscopique et, dans une moindre mesure, les traitements thermo-ablatifs en cours d'évaluation.

La laparoscopie à La Chaux-de-Fonds

A La Chaux-de-Fonds, la laparoscopie est devenue progressivement la méthode de choix depuis la fin des années 90. Les raisons qui ont conduit dans cette direction sont nombreuses :

- facilité des suites opératoires immédiates ;
- diminution du port de la sonde urinaire ;
- temps d'hospitalisation plus court ;
- moins de saignement per- et post-opératoire ;
- présence d'un urologue aguerri à cette technologie.

Et de façon plus anecdotique :

- possibilité pour tous les intervenants de voir la procédure sur l'écran TV ;
- possibilité d'enregistrer une cassette vidéo pour le patient (élément délicat dans l'éventualité d'une action en justice par exemple).

Bien évidemment, il y a aussi quelques inconvénients :

- une courbe d'apprentissage difficile, nécessitant un long compagnonnage ;
- un temps opératoire plus long de presque un tiers ;

- la présence de deux opérateurs habitués à la laparoscopie ;
- l'éviction des assistants du champ opératoire.

Des questions sans réponse

Finalement, il y a encore des questions sans réponse. Le résultat oncologique par exemple, sujet controversé, où les données sont encore insuffisantes pour permettre des conclusions valables. En effet, la localisation des marges tumorales positives diffère entre la voie ouverte et la voie fermée. Elle est pourtant un des témoins de la qualité chirurgicale. Malheureusement, il faudra probablement encore quelques années pour mieux comparer ces deux techniques compte tenu de la lenteur des tumeurs prostatiques et de leurs récurrences cliniques.

Autre sujet de controverse, le coût. A notre connaissance, il n'y a pas de bonnes études suisses sur ce thème.

La chirurgie laparoscopique pourrait pourtant être en mesure de franchir une étape de plus dans le souci permanent de diminuer les suites opératoires à court, moyen et long terme.

Les urologues ont été particulièrement sensibles à ce chant des sirènes à travers le monde, ceci d'autant plus qu'ils ont l'habitude de travailler avec deux dimensions, c'est-à-dire sans profondeur de champ, lors des nombreuses opérations endoscopiques.

De manière intéressante, nos confrères de l'Hexagone n'ont pas eu, à leur réunion annuelle des urologues de 2004, de débats entre avantages et inconvénients de la voie ouverte versus laparoscopique, comme si cette dernière s'était imposée.

Meilleure récupération

A La Chaux-de-Fonds, sans avoir (encore ?) fait une étude rétrospective

de nos propres cas, nous avons l'impression que la technique laparoscopique donne, en plus des avantages précités, une meilleure récupération de la continence et surtout une récupération plus rapide. En effet, l'apex de la glande est magnifié par la caméra, permettant une plus grande précision pour la dissection et la suture entre la vessie et l'urètre en avant du sphincter.

Les suites sont effectivement plus courtes et plus simples.

Changer de voie. Vraiment ?

Mais faut-il vraiment que les urologues qui maîtrisent une voie d'abord changent au prix d'une longue et difficile courbe d'apprentissage ?

Quel est le rôle de l'effet de mode du mini-invasif dans le corps médical et dans la population ?

C'est un débat délicat où les arguments subjectifs et émotionnels passent souvent avant le dialogue rationnel ?

Cet article ne se veut une propagande ni pour l'une, ni pour l'autre des techniques, mais une présentation simple et honnête de ce qui peut se faire dans le canton.

Résections abdominales polyviscérales pour cancers envahissant plusieurs organes

*Professeur Dr M. Merlini
Hôpital de La Chaux-de-Fonds*

La biologie des cancers des viscères abdominaux est variable. Leur évolution naturelle peut se faire par métastatisation lymphatique, hémotogène ou vers une carcinose péritonéale. Un mode de croissance non exceptionnel est l'envahissement des organes du voisinage. Lorsque cette situation se présente, le cancer est alors classé T4 et est généralement appelé « cancer avancé (advanced cancer) ». Le Service de chirurgie de l'Hôpital de La Chaux-de-Fonds a acquis, au cours de toutes ces dernières années, la maîtrise de ces situations et un ouvrage de technique chirurgicale est en préparation (1).

Le message de cet article est de familiariser le médecin généraliste avec le principe qu'une tumeur au stade T4 par envahissement des organes de voisinage ne représente plus une lésion oncologiquement dépassée. En effet, pour les cancers de l'estomac, du pancréas, du côlon ou du rectum, par exemple, l'envahissement d'organes adjacents portent le même pronostic que les tumeurs ayant simplement dépassé la séreuse (2), dans la mesure où une chirurgie adéquate est pratiquée. Cette notion a mis de nombreuses années à s'imposer, même dans le milieu chirurgical.

Il est certain que les progrès techniques en chirurgie ne sont pas les seuls facteurs favorisant l'amélioration du pronostic des patients présentant une tumeur viscérale T4. Les progrès des moyens diagnostiques permettent de cerner la tumeur et ses relations avec les organes de voisinage. Ainsi, l'IRM, l'angioCT et les reconstructions bi- ou tridimensionnelles ont été un apport majeur de la dernière décennie.

Le concept du traitement pluridisciplinaire est aussi un facteur déterminant. En particulier, la chimiothérapie pré-opératoire délimite les lésions envahissantes ou agit sur une éventuelle carcinose péritonéale débutante (3).

Il est bien sûr impossible de relater ou d'envisager, dans ce bref article, toutes les possibilités d'envahissement tumoral. Quelques généralités sont ici rapportées.

Principes

La chirurgie de résection multiviscérale est basée sur un premier principe qui est l'ablation en bloc de l'organe d'où part le cancer et de tous les organes (ou parties d'organes) envahis. La tentative de libérer des adhérences tumorales ou pseudotumorales aboutit à un échec local certain et à une récurrence de la tumeur. Pratiquement, cela signifie que l'abord (dès la laparotomie) doit

se faire au large de la tumeur, en tissu sain. Le deuxième principe réside dans le fait que les organes ou parties d'organes laissés en place doivent garder une vascularisation adéquate. Ainsi, la limite des résections polyviscérales est souvent l'anatomie vasculaire. Le troisième principe est le curage ganglionnaire du ou des organes réséqués.

Situations et exemples

Étage sus-mésocolique

Les cancers gastriques peuvent envahir le diaphragme, la rate, le corps du pancréas, le méso-côlon transverse, le lobe gauche du foie. Dans toutes ces situations, une résection curative peut être réalisée. A l'étage sus-mésocolique, le facteur limitant l'exérèse est l'envahissement du tronc coeliaque et de l'artère hépatique commune.

Étage sous-mésocolique

Les cancers coliques peuvent envahir la paroi abdominale, le duodénum, le rétropéritoine, l'intestin grêle. Dans ces circonstances, une résection est possible. L'envahissement de la racine du mésentère et du tronc de l'artère mésentérique supérieure rend cependant la résection tactiquement difficile.

Petit bassin

Les tumeurs rectales peuvent envahir la vessie, l'utérus, le sacrum. Les techniques d'exentération pelvienne sont bien décrites et connues. A ce

niveau, l'invasion du plexus sacré rend cependant l'exérèse déraisonnable.

Rétropéritoine

Les tumeurs rétro-péritonéales peuvent prendre des dimensions énormes et envahir les gros vaisseaux, les reins et leur système excréteur. Dans ce compartiment, l'invasion vasculaire majeure (veine iliaque, veine cave inférieure) ne contre-indiquent pas une résection.

Conclusion

Les techniques de résection multiviscérales et leurs limites sont maintenant standardisées (1). Il s'agit-là d'un progrès technique remarquable. Grâce à l'imagerie, les cancers T4 sont bien étudiés avant l'opération. La prise en charge multimodale met le chirurgien dans les meilleures conditions opératoires. La connaissance des tactiques et des principes chirurgicaux donnent la possibilité d'envisager des résections curatives et une excellente qualité de vie après l'intervention.

Références :

1. Merlini M., Martin R. (eds). *Surgical Techniques for Abdominal Multiorgan Resections*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2005.
2. Kobayashi A., Nakagohri T., Konishi M., Inoue K., Takahashi S., Itou M., Sugitou M., Ono M., Saito N., Kinoshita T. *Aggressive surgical treatment of gastric cancer*. J Gastrointest Surg 2004 ; 8 : 464-70.
3. Yano M., Yasuda T., Fugiwara Y., Takiguchi S., Miyata H., Monden M. *Preoperative intraperitoneal chemotherapy for patients with serosa-infiltrating gastric cancer*. J Surg Oncol 2004 ; 88 : 39-43.

L'oncologie médicale de proximité : l'exemple du Val-de-Travers

Dr Dominique Piguet
Spécialiste oncologie-hématologie
FMH

Une vallée accessible par une route autrefois très sinueuse, dont l'entrée est marquée par la vue sur l'impressionnant cirque du Creux-de-Van et qui souvent, en automne, s'élève au-dessus des brouillards de la plaine. Des mines d'asphaltes abandonnées, mondialement connues dans le bon vieux temps, le berceau de la machine à tricoter Dubied – tristement disparu dans l'ouragan de la mondialisation – et quelques fleurons qui survivent tels les montres Parmiggiani, Chopard et une branche du lycée cantonal qui continue à affirmer sa volonté de former la jeunesse...

La vallée est en quelque sorte un creuset idéal pour une communauté qui, un peu éloignée du monde par les curiosités de la géologie, s'est forgée un sens communautaire marqué par la solidarité.

C'est dans ce contexte qu'en 1990, à l'initiative des médecins de la vallée, s'est créée une consultation d'oncologie médicale dont la base de travail est l'hôpital du Val-de-Travers à Couvet. Edifice moderne dont la taille se calque de manière idéale sur les besoins locaux, l'hôpital entretient un service de lits de médecine, de chirurgie générale et de gynécologie-obstétrique (pour un total de 50 lits). Doté d'un laboratoire d'analyses médicales complet et d'un service de radiologie conventionnelle, il offre toutes les prestations indispensables à un climat de sécurité nécessaire à l'administration de chimiothérapies.

La collaboration médecin-traitant – consultation d'oncologie

La consultation est organisée de telle sorte que tout patient domicilié dans le Val-de-Travers et environs (par ex. : La Brévine) et ayant besoin

d'un suivi ou d'un traitement d'oncologie médicale, puisse être pris en charge ambulatoirement dans les locaux de l'hôpital de Couvet.

La secrétaire du service de médecine, cheville ouvrière de la consultation, reçoit les demandes de prise en charge de la part des médecins traitants ou des spécialistes (chirurgien, gynécologue) et agenda des rendez-vous de consultation.

Les patients ayant besoin d'une chimiothérapie adjuvante, curative ou palliative, bénéficient de tous les moyens nécessaires pour poser un diagnostic précis : biopsies, imageries, diagnostic histopathologique ou moléculaire. Dernier « gadget » dans la panoplie diagnostique : le PET-CT, récemment mis en marche en ville de Genève.

Les contrôles biologiques ont lieu, pour la plupart, au cabinet médical du médecin traitant, ce qui permet à celui-ci d'être constamment à jour sur les dernières valeurs de laboratoire.

Préparation et administration de la chimiothérapie

A l'exception de quelques schémas à hautes doses qui requièrent une hospitalisation et des soins d'infirmières spécialisées, tout type de chimiothérapies peut être administré dans le contexte de la consultation de Couvet.

Les hôpitaux de la Ville de Neuchâtel ayant renoncé à préparer les chimiothérapies pour l'administration décentralisée, force a été de s'adresser à un partenaire privé, en l'occurrence la pharmacie de l'Orangerie à Neuchâtel. Son pharmacien, le Dr A. Wildhaber, dans un effort d'initiative personnelle, a installé dans sa pharmacie la seule installation à flux laminaire (conditions d'asepsie de qualité salle blanche) en pharmacie privée en Suisse et a obtenu la certification ISO et QMS (recertification 2005). Ainsi, les prescriptions



Ambulances ROLAND

Différents types de transport de patients



Ambulances

Le SIS (Service d'Incendie et de Secours) de la Ville de Neuchâtel, officiellement responsable du service de l'ambulance pour les districts de Neuchâtel, Boudry et du Val-de-Ruz délègue par convention une partie de son activité. Le SIS assure toutes les interventions urgentes et, depuis le 1^{er} janvier 1986, les ambulances Roland assument tous les transports inter-hôpitaux ainsi que les hospitalisations non urgentes dans ces régions.

Complémentaires, ces services collaborent tant au niveau de leurs activités que de la formation des ambulanciers.

* * *

Toutes nos ambulances sont équipées conformément à la loi cantonale.

Nos véhicules sont tous munis de la climatisation de la cellule sanitaire, d'un chauffage d'appoint et de stationnement et, pour les fourgons, d'un système de suspension sophistiqué pour le brancard, ce qui procure un grand confort pour le patient.

Les patients sont accompagnés par nos soins. En cas de besoin l'hôpital nous renforce par une équipe médicale.

L'équipage se compose soit de deux ambulanciers soit d'un ambulancier et d'une infirmière ou d'une assistante médicale, diplômées, et formées aux mesures d'urgence, selon les directives de notre médecin responsable, le docteur Reza Kehtari.

Ce service fonctionne 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7.



Véhicule Sanitaire Léger (VSL) et Transport Handicap (TH)

Minibus confortable, climatisé, conduit par l'un de nos ambulanciers, ce véhicule est équipé du matériel de base de réanimation et dispose de moyens de communication permettant l'appel aux secours sanitaires en cas de besoin (ambulance, SMUR ou REGA).

Destiné aux patients stables et non médicalisés (**sans perfusion et autre appareillage**) devant être traités dans un établissement spécialisé, ce service garantit la prise en charge du patient dans le service de l'hôpital de départ jusqu'au service de l'hôpital de destination; le rôle de l'ambulancier, outre la surveillance, sera avant tout de rassurer le patient et de régler les problèmes administratifs, liés à sa sortie et à sa nouvelle admission.

Le patient sera habillé de ses effets personnels et capable de se déplacer par ses propres moyens, ou en chaise roulante (non fournie par notre service), l'admission ne passant pas par l'entrée des ambulances et les urgences, mais par le hall d'entrée de l'hôpital de destination.

Ce service fonctionne de 7 h 00 à 18 h 00 du lundi au vendredi. La nuit et le week-end, sur réservation durant les heures de desserte.



Le numéro pour commander un de ces services est le :

Ambulances Roland: 032 725 26 26

URGENCES ☎ 144



Centr'Alarm



Maintien à domicile – Rompre l'isolement La solution : Téléalarm et Centr'Alarm !

De quoi s'agit-il ?

Le téléalarm est un appareil loué chez SWISSCOM qui se branche sur la ligne téléphonique avec le téléphone. Le client porte sur lui un bracelet ou un collier émetteur muni d'un gros bouton. En cas de problème, de malaise ou de chute, le client presse sur le bouton et une alarme est transmise à notre service. La centrale téléphonique **Centr'Alarm** peut à ce moment-là avoir un contact téléphonique direct avec le client, même si celui-ci ne peut pas décrocher son téléphone, grâce à un micro et un haut-parleur incorporés dans le téléalarm. Si aucun contact ne peut être établi ou en cas de réponse positive à un appel de détresse, **Centr'Alarm** dépêche sur place une ambulance.



S11



S10

Centr'Alarm

Centr'Alarm est une permanence téléphonique créée par les Ambulances Roland pour la réception d'appels à l'aide, provenant du Téléalarm.

Centr'Alarm est à l'écoute 24 heures sur 24 et 365 jours par an pour tout appel à l'aide provenant de ses abonnés.

En cas d'appel, **Centr'Alarm** dépêche une équipe au domicile de l'abonné pour lui administrer des premiers secours qualifiés. Les intervenants possèdent un dossier sur l'abonné, la clef de son domicile, l'adresse de son médecin et les coordonnées des proches.

Centr'Alarm favorise le maintien à domicile des personnes seules, âgées ou handicapées et leur apporte sécurité et certitude d'être entendues en cas de malheur et rassure les proches, en leur permettant de s'absenter sans inquiétude.

Centr'Alarm couvre les districts de Boudry, de Neuchâtel et du Val-de-Ruz.

Tarifs et contact

L'abonnement est annuel, son prix est de Fr. 240.-. L'intervention de secours sans transport à l'hôpital revient à Fr. 100.-. En cas de transport, seul ce dernier est facturé selon le tarif cantonal.

Nous demandons en outre Fr. 60.- pour l'ouverture du dossier-contrat.

Pour tout renseignement, veuillez contacter notre responsable au :
079 449 29 29

Ambulances Roland
Battieux 40
2000 Neuchâtel



Centr'Alarm, renseignements et contrats :

079 449 29 29

Ambulances Roland :

032 725 26 26

formulées sur Word et contresignées par l'oncologue sont transmises au pharmacien le jour avant l'administration et livrées le lendemain au Val-de-Travers. Les conditions d'asepsie et de temps de conservation sont strictement respectées.

Au début, les chimiothérapies étaient administrées par les infirmières du service d'oncologie de l'hôpital des Cadolles, puis, suite à leur désistement, par les infirmières des soins à domicile du Val-de-Travers, spécialement formées en oncologie.

Cette manière de faire permet une sécurité optimale quant à la dose véritablement préparée, l'asepsie et la stabilité des produits. Un système d'étiquettes à détacher de la préparation et collées dans le dossier du malade garantit la parfaite traçabilité du produit. La pharmacie se charge également de l'élimination des perfusions vides.

Grâce à cette manière d'agir, les patients du Val-de-Travers bénéficient des traitements conventionnels tout comme des derniers progrès thérapeutiques (anticorps monoclonaux tels que Avastin/Erbix; Velcade, etc.). Certains patients sont traités dans le cadre de protocoles coopératifs (IBSCG, SAKK).

En bientôt quinze ans d'activité, aucune dose de chimiothérapie n'a été perdue !

Les dangers et les risques

Les effets secondaires potentiels des chimiothérapies sont bien connus. Tous sont prévisibles mais malheureusement parfois très dangereux.

Par conséquent, des contrôles hématologiques appropriés sont prévus chez les médecins installés qui participent ainsi à la prise en charge des traitements oncologiques.

En cas de cytopénies, les mesures appropriées sont immédiatement prises: cytokines en cas de neutropénie, transfusions d'érythrocytes ou de concentrés plaquettaires, administration intraveineuse rapide

d'un antibiotique à large spectre en cas d'agranulocytose fébrile.

Toutes ces mesures peuvent être mises en route sans délai grâce au bon fonctionnement de l'hôpital du Val-de-Travers qui assure un service 24 h/24.

Grâce à l'excellente collaboration entre tous les acteurs: médecin traitant, hôpital, infirmières des soins à domicile, oncologie, un patient est certain d'obtenir l'aide qu'il lui faut dans les plus brefs délais.

Conclusion

La consultation spécialisée d'oncologie, décentralisée, du Val-de-Travers est un modèle de fonctionnement de médecine communautaire:

- recours aux acteurs déjà présents et fortement motivés;

- recours aux services appropriés d'un hôpital communautaire, dépositaire du dossier complet du patient et fonctionnant 24h/24;
- pas de frais d'investissement supplémentaire, la préparation des traitements est facturée directement aux caisses maladie;
- taux de satisfaction élevé chez les intervenants;
- sens de la solidarité et de contentement très élevé dans la population, que ce soit le patient, sa famille ou son cercle d'amis.

Depuis le 1^{er} décembre 2004, la consultation d'oncologie dépend administrativement de l'hôpital du Val-de-Travers et le soussigné en assume, comme par le passé, la responsabilité.

REFLETS DE LA SMSR

Le 10 mars, la SMSR a tenu son assemblée générale statutaire, « l'assemblée des délégués ». Comptes et rapport de gestion ont été adoptés à l'unanimité, de même que le budget. Cela n'allait pas forcément de soi parce que les comptes 2004 bouclaient avec un bénéfice de 35'000 francs, et que le budget 2005 proposait des comptes équilibrés avec une cotisation inchangée, 20'000 francs alloués à des actions de promotion de l'abonnement à la Revue médicale suisse et 20'000 francs prévus pour des actions professionnelles.

Or, bien sûr, la SMSR n'a pas vocation de réaliser des bénéfices et, du côté des actions professionnelles, force est de constater qu'un certain nombre d'activités sont déléguées à des instances satellites de la FMH telles que le G7 ou NewIndex, instances qui grèvent les budgets des sociétés cantonales par leurs factures. Néanmoins, le Comité a convaincu les délégués présents qu'il n'était pas temps de baisser la garde. Tant que les travaux de révi-

sion de la LAMal peuvent déboucher sur des dispositions inacceptables réclamant d'importants moyens pour être combattues, la SMSR doit disposer d'un trésor de guerre !

En outre, la SMSR est en train de mettre sur pied une manifestation d'envergure en partenariat avec le Groupe Mutuel Assurances et doit éviter de se mettre en situation de dépendance en participant autrement que symboliquement à son financement. Il s'agit d'une journée « forum » sur le thème des relations entre médecine et économie, faisant appel à des orateurs et spécialistes de dimension nationale pour communications et animation d'ateliers. Elle aura lieu à Montreux le 9 février 2006. Réservez déjà cette date, ce sera votre journée !

Enfin, sur le plan tarifaire, est-on sûr de sortir du tunnel à l'issue de la période de neutralité des coûts ? La SMSR entend, dans tous les cas, rester le lieu d'échange privilégié des préoccupations des sociétés cantonales de médecine de Suisse romande.

ACTUALITÉS EN DROIT DE LA SANTÉ

Jean Perrenoud,
Institution de droit à la santé,
Neuchâtel

Recherche médicale et développement

Le système actuel de recherche médicale et de développement ne parvient pas à faire bénéficier les plus pauvres des progrès de la médecine, car les nouveaux médicaments qui arrivent sur le marché sont trop chers et les besoins sanitaires des populations locales sont ignorés. De plus, la production de nouveaux médicaments est un quasi-monopole du secteur privé, peu motivé par des impératifs de santé publique. Selon l'organisation non gouvernementale Médecins sans frontières, les gouvernements doivent rapidement prendre leurs responsabilités concernant leur politique de recherche et développement en matière de santé.

Embryons surnuméraires et loi fédérale sur les cellules souches embryonnaires

Une investigation menée par l'Office fédéral de la santé publique auprès des cantons a montré qu'en 2003 environ 200 embryons sont «devenus surnuméraires», c'est-à-dire que ces embryons n'ont pas pu être utilisés pour induire la grossesse comme prévu pour différentes raisons: le développement anormal de l'embryon, un changement d'avis, une maladie, un accident ou le décès de la femme. De plus, cette enquête a recensé pour la première fois les embryons transférés, mais qui étaient voués à la fatalité (environ 300) et les embryons qui avaient cessé de se développer dans les éprouvettes (environ 200).

La loi relative à la recherche sur les cellules souches et l'ordonnance qui s'y rattache entreront en vigueur le

1^{er} mars 2005. Les projets en cours devront être annoncés à l'OFSP dans les trois mois suivant cette date, tandis que les nouveaux projets seront soumis à la procédure d'autorisation et de consentement des intéressés prévue par la loi.

Pour mémoire, suite à l'obtention de l'autorisation de l'autorité de régulation de la bioéthique britannique (HFEA), une équipe britannique de scientifique va effectuer pour la première fois en Europe un clonage d'embryons humains «à des fins thérapeutiques». Le clonage thérapeutique est légal en Grande-Bretagne depuis 2002, mais aucune demande n'avait encore été déposée. Le clonage reproductif est par contre interdit et passible d'une peine de dix ans d'emprisonnement. Le premier clonage d'embryons humains a eu lieu en février 2004 en Corée du Sud et des expériences similaires sont entreprises aux Etats-Unis. Dans le même temps, la HFEA a accordé de nouveaux pouvoirs aux parents désireux de sélectionner les embryons à transplanter afin de créer un bébé pouvant être un donneur de tissus compatible avec un enfant malade déjà né. La décision assouplit les règles édictées par l'autorité en 2001 en ce qui concerne le diagnostic pré-implantatoire.

Promotion Santé Suisse

Le Conseil fédéral a répondu à une motion demandant de permettre à la fondation Promotion Santé Suisse de soutenir sur la durée des projets, notamment de prévention de la santé. Il y a répondu partiellement négativement en estimant que le financement à long terme entraînerait une concentration indésirable des ressources sur certains projets. La Fondation est cependant actuellement soumise à une évaluation externe dont les résultats serviront de base aux mesures qui pourraient

s'avérer nécessaires pour changer sa pratique.

Loi fédérale sur les professions médicales universitaires

La Feuille fédérale contient, dans son numéro du 18 janvier 2005, le projet de loi fédérale sur les professions médicales universitaires, qui fait suite au message du Conseil fédéral du 3 décembre 2004 sur cette même question. La Commission de la sécurité sociale et de la santé publique (CSSS) a commencé le 7 février l'examen par article de la loi sur les professions médicales universitaires (LPMéd) en approuvant la plupart des propositions du Conseil fédéral.

Loi fédérale sur le marché intérieur

La Feuille fédérale a publié, le 25 janvier, le Message relatif à la révision de la loi sur le marché intérieur (LMI) du 24 novembre 2004.

Cette révision devrait permettre notamment de faire bénéficier les professionnels de la santé suisse du même statut que les professionnels d'origine étrangère désirant s'implanter en Suisse qui bénéficient déjà des accords européens sur la libre circulation des personnes. La Comco sera mieux à même d'intervenir que par les seules recommandations non contraignantes actuelles.

Les professions de la santé et les médecins sont la catégorie la plus touchée par les contraintes actuelles.

Un extrait du message est plus particulièrement évocateur de l'esprit dans lequel la loi a été révisée: « (...) l'ouverture favorise, grâce à une meilleure mobilité professionnelle, l'innovation, laquelle résulte souvent du choc entre le connu et le nouveau. Un arrêt du Tribunal

fédéral s'appuyant sur la LMI a ainsi favorisé la combinaison de méthodes d'acupuncture et de médecine traditionnelle (ATF 125 I 335).»

Assurances sociales et protection des données

Le Conseil fédéral a adopté à l'intention du Parlement, le 23 février, un rapport intitulé «Lacunes dans la réglementation de la protection des données médicales dans les assurances sociales». Le rapport estime que les lois en vigueur ne présentent pas de lacunes, mais que leur application devrait être améliorée. Ces améliorations concernent par exemple la sous-traitance de tâches par les assureurs et le traitement des données contenues dans les factures médicales. Il insiste sur la nécessité pour les assurés d'être suffisamment informés de la manière dont leurs données médicales sont traitées. Ce rapport se veut une base de discussion pour l'élaboration de mesures concrètes.

Mise en œuvre de la carte santé

Le Conseil fédéral, répondant à un postulat, a confirmé qu'il poursuit la procédure d'évaluation des bases légales qui permettront la mise en œuvre de la carte dite d'assuré. Celui-ci fera en sorte de tenir au courant les parlementaires des objectifs et de la démarche de l'Office responsable (OFSP) et de l'éventuelle création d'une commission pluridisciplinaire d'experts. L'expérience acquise dans les cantons du Tessin et de Genève notamment sera également prise en considération. Il veillera à la compatibilité de la carte santé suisse avec les normes européennes et vérifiera que le modèle mis en place ne soit pas un fiasco coûteux. Le financement sera l'un des chapitres importants du projet. Pour mémoire, cette nouvelle tâche de l'Exécutif est basé sur l'adoption de l'article 42a de la LAMal, entrée en vigueur le 1^{er} janvier.

Assurance maladie

Le Conseil fédéral a adopté et a transmis au Parlement le 16 février le message sur le financement des soins. Celui-ci reprend des parties des deux modèles de financement mis en consultation sans qu'aucune des variantes proposées précédemment n'aient recueilli de majorité. Ainsi les soins de traitement seront dorénavant intégralement remboursés par l'assurance obligatoire des soins de la LAMal. Par ailleurs, celle-ci versera une contribution fixe en francs pour les soins de base. L'assurance obligatoire remboursera intégralement les soins de traitement (changement de pansement, administration d'une injection, etc). En outre, l'assurance-maladie verse une contribution fixe en francs pour les prestations de soins dévolus aux actes de la vie ordinaire, par exemple, l'aide prodiguée pour faire sa toilette, se vêtir ou manger.

Pour les soins à domicile, ils donneront droit à une allocation pour impotent de l'AVS pour les cas d'impotence de faible degré. Pour les pensionnaires d'EMS, il est prévu de supprimer le plafond annuel des prestations complémentaires, actuellement fixé à 30'000 francs environ.

Caisse unique : initiative aboutie

La Feuille fédérale du 25 janvier signale que l'initiative populaire fédérale «Pour une caisse maladie unique et sociale» a abouti, les 100'000 signatures valables exigées par l'art. 139, al. 1, de la constitution ayant été recueillies.

AVS : plusieurs mécanismes de flexibilité envisagés

Depuis l'échec de la onzième révision de l'AVS, l'Office fédéral des assurances sociales travaille sur différents mécanismes de flexibilité dont le but est de permettre à certaines catégories de la population de prendre une retraite anticipée à des conditions favorables. Le premier

correctif imaginé est lié au revenu. Le deuxième mécanisme repose sur la prise en compte des années de cotisation, pour les personnes exerçant un travail pénible. L'OFAS examine aussi la mise sur pied d'un Fonds permettant de financer des retraites anticipées à certaines conditions.

Absinthe...

Le Conseil fédéral a enfin fixé la levée de l'interdiction de l'absinthe au 1^{er} mars 2005 et adopté les modifications nécessaires de l'ordonnance.

Parallèlement, aux fins de protéger la santé des consommateurs, le Département fédéral de l'intérieur limite la teneur en thuyone autorisée de la même manière que les autres boissons spiritueuses amères et en conformité avec les dispositions européennes. La question de savoir si la définition de l'absinthe dans l'ordonnance sur les denrées alimentaires ne préjuge pas du caractère générique de cette désignation doit encore faire l'objet d'études approfondies (!) pour pouvoir être objectivement évaluée.

IMPRESSUM

Président

Jean-Pierre Walker
Maison de Santé de Préfargier
2074 Marin
Tél. 032 755 07 55

Rédaction - Secrétaire médical

Dr R. Kehtari
Hôpital des Cadolles, 2000 Neuchâtel
Tél. 032 722 92 09
E-mail : reza.kehtari@ne.ch

Secrétaire SNM

Etude Walder et Klausner
Grand-Rue 7, 2108 Couvet
Tél. 032 863 21 71

Photocomposition et impression

Imprimerie Zwahlen SA
Plage 12, 2072 Saint-Blaise
Tél. 032 756 97 97
Fax 032 756 97 90
E-mail : iz@span.ch

Parution : 4 fois par année

SANTÉ ET TRAVAIL

Le travail de nuit : une affaire médicale et légale

Différents horaires de travail sont pratiqués dans nos sociétés. Le plus fréquemment et fort heureusement, le travail est effectué pendant la journée. Ce sont les classiques horaires normaux. Cependant, on peut constater que dans la majorité des secteurs professionnels, des personnes doivent travailler la nuit.

Le travail posté est l'ensemble des travaux effectués par des équipes successives pour répondre à des exigences de production, de coût ou de sécurité particulières. Le plus souvent, les 24 heures de la journée sont divisées en trois tranches de 8 heures. Trois équipes alternent les postes du matin, d'après-midi et de nuit. On distingue les équipes fixes qui font toujours les mêmes horaires et les équipes alternantes où chaque travailleur ou travailleuse fait à tour de rôle plusieurs horaires. Ainsi, le travail de nuit est défini en Suisse comme toute activité qui s'étend entre 23 h et 6 h, avec une flexibilité d'une heure, sans excéder neuf heures ou dix heures pauses incluses. Dans certaines exceptions, la durée de travail peut être de 10 heures, dans un espace de 12 heures.

Le rythme biologique de chacun change entre la nuit et le jour. Ce rythme vital, appelé rythme circadien ou nyctéméral, gère notamment la température du corps, la sécrétion et la libération d'hormones nécessaires au système cardio-vasculaire, à la reproduction, au métabolisme, à la vigilance et au rythme veille-sommeil. C'est ce rythme qui doit s'adapter à l'activité des travailleurs de nuit. On peut donc comprendre que toute désynchronisation de ce rythme peut entraîner différentes pathologies. On peut citer, entre autres, des troubles du sommeil et des performances, une atteinte à la santé mentale (irritabilité, anxiété, névrose), des troubles du métabolisme (poids, diabète, thyroïde, cholestérol), des troubles cardio-vasculaires (HTA,

infarctus du myocarde), des troubles digestifs (douleurs abdominales, flatulences, constipation, ulcère, gastrite chronique, colite) et des troubles de la reproduction (cancer du sein, perturbation du cycle, complication médicale des grossesses).

Le travail de nuit provoque également un changement au niveau des habitudes alimentaires et une surconsommation d'excitants (café, tabac) et de somnifères. Chez les actifs de la nuit, le repas le plus consistant de la journée est consommé la nuit. Ce type d'alimentation peut ne pas convenir à tout le monde. Certaines personnes souffrent de maladies et doivent suivre des régimes alimentaires spéciaux. Pour d'autres, ce sont des phobies qui peuvent se manifester.

D'après la loi sur le travail (LTr), les travailleurs qui sont occupés au moins 25 nuits par année civile ont droit à un examen médical et aux conseils qui s'y rapportent. Ils peuvent faire valoir leur droit une fois tous les deux ans s'ils ont moins de 45 ans et une fois par année à partir de 45 ans.

Pour certaines catégories de travailleurs, l'examen médical est obligatoire. Les entreprises dont le personnel est soumis à l'examen obligatoire reçoivent les directives du Secrétariat d'Etat à l'économie (seco). C'est à l'entreprise d'organiser les examens médicaux, mais le travailleur est libre de consulter le médecin de son choix. L'employeur ne peut que lui proposer le médecin d'entreprise s'il en existe un. En cas d'examen obligatoire, le médecin doit remplir une feuille d'aptitude établie par le seco. Il en remettra un exemplaire au travailleur, un à l'employeur et un au seco.

Les frais d'examen sont à la charge de l'employeur. On entend par frais d'examen, les frais relatifs à la consultation (anamnèse, examen et évaluation du contexte psychosocial) et aux examens complémentaires s'ils s'avèrent nécessaires à la décision d'aptitude, à savoir en général, ECG et radio-

graphie thoracique. Les autres examens onéreux ne seront pas à la charge de l'employeur et s'ils s'avèrent nécessaires à la décision, un dialogue entre le médecin et l'employeur est alors souhaitable pour la prise en charge de ces frais.

En cas de doute sur l'aptitude d'une personne à travailler la nuit, on peut donner une aptitude provisoire et revoir le travailleur à sa convenance. Le médecin peut aussi donner une aptitude sous certaines conditions. Là aussi, pour éviter tout conflit entre l'employeur et l'employé, le dialogue avec l'employeur est judicieux soit directement, soit par l'intermédiaire du médecin-inspecteur du travail. De plus, pour pouvoir proposer des mesures destinées à modifier les conditions de travail, le médecin peut être libéré du secret médical par le travailleur à l'égard de l'employeur.

L'article 17d de la loi sur le travail (LTr) établit que l'employeur doit, chaque fois que cela est réalisable, affecter le travailleur déclaré inapte au travail de nuit pour des raisons de santé à un travail de jour similaire auquel il est apte. Cependant, ceci n'est pas toujours réalisable et un licenciement pour inaptitude suit souvent cet avis ; c'est pourquoi, il est important de peser le pour et le contre d'un avis d'inaptitude.

A l'embauche, doivent être déclarées inaptes les personnes porteuses d'affections organiques chroniques, susceptibles de poussées évolutives, altérant les capacités de résistance et d'adaptation (comme les troubles du sommeil sévères, les troubles psychiatriques décompensés, les troubles endocriniens non stables, des traitements continus par psychotropes mal équilibrés...). Il faut rechercher toute prise médicamenteuse, s'enquérir sur la qualité du sommeil, les conditions de logement, de transport, la situation de famille, le temps consacré aux loisirs...

Différents facteurs peuvent être à l'origine d'une adaptation plus difficile au travail posté, comme l'âge supérieur à

50 ans, l'existence d'un deuxième travail ou de travaux domestiques importants, être plutôt du type « matinal » ou être long dormeur, avoir une faible amplitude de la variation circadienne de la température corporelle ou une dissociation de la sécrétion de mélatonine et de cortisol, être atteint de pathologies associées (psychiatriques, alcoolisme, troubles gastro-intestinaux, cardio-vasculaires, épilepsie, diabète, rhumatologique). Dans ces cas, l'aptitude provisoire semble indiquée afin de revoir le travailleur plus fréquemment.

Au cours de l'examen médical, le médecin doit également donner des conseils destinés à sauvegarder la santé des travailleurs. Ils porteront, en particulier, sur l'hygiène veille-sommeil même pendant les repos (se coucher dès le retour à la maison, le temps de repos dépendant de la personne), faire une sieste de courte durée, vers 16h, sauf s'il n'y a pas de travail de nuit à suivre), sur l'environnement et la qualité du sommeil pendant la journée (pièce fraîche et sombre, rituels...), sur les repas (3 normaux et 2 petits encas, pause longue et repas chaud au milieu de la nuit, nourriture légère pour la nuit, pas de caféine, ni de théine en deuxième partie de nuit, pas d'alcool dans le régime alimentaire, pas de somnifères ou d'excitants, prendre au moins un repas/jour en famille).

Les deux sites Internet suivants apportent des informations tant médicales que juridiques sur le travail de nuit :

<http://www.seco.admin.ch/themen/arbeit/seiten/00108/index.html?lang=fr>
<http://www.svs81.org>

CANDIDATS À LA SNM



SAN MIGUEL MALLET Aurélie

Depuis le 1^{er} décembre 2002, la Dresse San Miguel travaille au service d'inspection et de la santé au travail, à Peseux, comme médecin-inspectrice.

Elle est née à Bordeaux le 19 mars 1974. Durant sa scolarité, elle obtient un baccalauréat scientifique à Bordeaux, assure sa première formation en externat de médecine à Bordeaux. Elle poursuit sa formation dans un cursus d'internat en médecine du travail à Paris et obtient le diplôme d'études spécialisées en médecine du travail. Elle soutient sa thèse de Docteur en médecine à Paris.

De 1992 à 1998, durant ses stages d'externat à Bordeaux, elle suivra une formation de cardiologie, de médecine interne, d'hématologie, de chirurgie viscérale et thoracique. Elle travaillera également aux urgences et dans le service des grands brûlés. Ces stages d'externat ont lieu dans les hôpitaux Haut-Lévêque, St-André et Pellegrin. De 1999 à 2002, elle assure son stage d'internat à Paris.

Elle suit ensuite une formation de médecine interne à orientation toxicologique à l'Hôpital Widal pendant six mois, six mois de médecine interne à l'Hôpital St-Germain en Laye, six mois de médecine du travail à la Faculté de Paris VI^e, six mois de médecine du travail à l'Hôpital Cochin, huit mois dans le Centre anti-poison de Paris, Hôpital Widal, six mois de médecine légale à l'Hôpital Poincaré, six mois aux services des urgences à l'Hôpital de Tenon et six mois de service interentreprises de médecine du travail, CIAMT.

Mariée, elle est mère d'une petite fille de un an et demi.

Elle aime se promener, surtout depuis son arrivée en pays neuchâtelois.



FLAMINIO HOTTINGER Patricia

Après avoir obtenu son diplôme de médecine au près de l'Université de Lausanne en 1986, la Dresse Flaminio Hottinger, originaire de Lausanne, travaille dans les services de chirurgie et de médecine de l'Hôpital de Saint-Loup. Elle effectue sa spécialisation en anesthésie aux Hôpitaux Universitaires de Genève, en intercalant une année d'anesthésie cardio-vasculaire et de soins intensifs dans le service du Prof. M. Lamy du CHU de Liège (Belgique). Depuis 1996, elle travaille en tant que cheffe de clinique aux HUG et, par la suite, en qualité de médecin-chef coresponsable du service d'anesthésie de l'Hôpital Sud Fribourgeois. La Dresse Flaminio Hottinger a obtenu son titre FMH en 1997. Elle a récemment effectué les cours ATLS et ACLS. Elle est engagée depuis mars 2002 en tant que médecin-adjointe au service d'anesthésiologie des Hôpitaux de la Ville de Neuchâtel. Elle est mariée et mère de deux enfants.



FELLRATH Jean-Marc

Né à Neuchâtel, il y passe son enfance, sa scolarité et sa maturité, puis gagne Genève où il obtient son diplôme fédéral de médecin. Sa formation post graduée, accomplie en Suisse et à l'étranger, l'amène à acquérir les titres FMH en médecine interne, en allergologie et immunologie clinique et en pneu-

mologie. Sa thèse est effectuée dans le domaine de l'immunologie clinique (signification clinique de l'élévation extrême de la vitesse de sédimentation). Sa formation pneumologique couvre les diverses facettes de la pneumologie générale, hospitalière et ambulatoire.

En réfléchissant aux diverses orientations qu'il souhaite donner à sa nouvelle activité professionnelle à Neuchâtel, il évoque les priorités suivantes :

- une consultation de pneumologie générale avec approche multidisciplinaire en oncologie thoracique et somnologie;
- la création d'un programme de réadaptation respiratoire sur un mode ambulatoire en collaboration avec l'équipe des physiothérapeutes hospitaliers et le Dr Clottu;
- une consultation spécialisée de pneumopathies interstitielles, d'hypertension pulmonaire, de transplantation pulmonaire et de mucoviscidose, ces deux dernières en collaboration étroite avec le Dr P. Kaeser.

A côté de son activité de pneumologue consultant aux Hôpitaux de la Ville de Neuchâtel, le Dr Fellrath ouvrira un cabinet à Neuchâtel et gardera une activité hospitalière dans le service de pneumologie du CHUV à Lausanne. A partir du 1^{er} janvier 2005, il assumera, en tant que médecin-adjoint du Département de médecine, les consultations de pneumologie dans les Hôpitaux de la Ville de Neuchâtel.



TZAUT Albin

Depuis octobre 2004, le Docteur Tzaut ouvre sa consultation de médecin généraliste, partageant le cabinet des Docteurs Bourgeois et Collaud à Bevaix.

Né en 1965 à La Chaux-de-Fonds, originaire de Bottens (VD), notre confrère, après une scolarité avec baccalauréat scientifique, obtient son diplôme de médecine en 1993 à Lausanne.

En 1999, il réussit l'examen de spécialiste en psychiatrie et psychothérapie (première partie).

En 2001, il réussit l'examen théorique et pratique en médecine générale et obtient formellement son FMH de médecine généraliste en 2004.

Son expérience pratique commence en 1994 par deux mois de remplacement de notre confrère, le Docteur Rothen, aux Verrières. Il assure ensuite un remplacement de médecine interne à l'Hôpital de Morges durant un mois, puis quatorze mois de médecine interne à l'Hôpital du Locle. En 1996, un an de chirurgie à l'Hôpital du Locle, puis six mois à l'Hôpital de La Chaux-de-Fonds. Il poursuit sa formation par cinq mois de psychiatrie gériatrique à l'Hôpital de Perreux avec le Docteur Renard, puis un an et demi de psychiatrie adulte avec le Docteur Barrelet. Il revient à la médecine interne, travaille dix-huit mois à La Chaux-de-Fonds avec le Professeur De Torrenté.

De septembre 2001 à mars 2002, c'est le premier contact comme assistant au cabinet médical, avec les Docteurs Bourgeois et Collaud à Bevaix.

Depuis janvier 2002, pendant deux ans et demi, il travaille en infectiologie à l'Hôpital de La Chaux-de-Fonds, avant de s'installer.

Célibataire, avec sa compagne, ils ont deux filles, trois ans et huit mois.

Il adore le piano.

CALENDRIER MÉDICAL DU CANTON DE NEUCHÂTEL

HÔPITAL DE LA CHAUX-DE-FONDS

DÉPARTEMENT DE CHIRURGIE

Colloques à la salle de conférence 4.274 (4^e étage) le mercredi de 17 h à 18 h (sauf la pathologie à la salle polyvalente au 2^e étage).

Mercredi 6 avril

Pseudarthrose : traitement actuel par inducteurs biologiques SYNTHES®
Dr M. Ould/M. D. Richner

Mercredi 13 avril

Tuberculose cervicale
Dr P. Kurmann

Mercredi 20 avril

Confrontation anatomo-clinique

Mercredi 27 avril

La dysfonction sexuelle chez l'homme
Dr N. Curtius

Mercredi 4 mai

Lésions cutanées : prise en charge et traitement actuel
Dr S. Dhayat

Mercredi 11 mai

L'hémorroïdectomie selon Milligan Morgan avec Liga Sure Precise®
Dr X. Delgadillo

Mercredi 18 mai

Confrontation anatomo-clinique

Mercredi 25 mai

La maladie du reflux gastro-oesophagien : GERD
Dr Ph. Jornod

Mercredi 1^{er} juin

L'historique de la prothèse totale de la hanche - PTH
Dr M. Paul

Mercredi 8 juin

Congrès Suisse de Chirurgie - SSC

Mercredi 15 juin

Confrontation anatomo-clinique

Mercredi 22 juin

Trauma et réanimation
Dr D. Abrazhda

Mercredi 29 juin

Physiothérapie du plancher pelvien

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

Colloques des spécialités à la salle de colloque 763 (7^e étage) le mercredi de 8 h à 9 h.

Formation post-graduée en médecine interne.

Renseignements auprès du secrétariat de médecine, tél. 032 967 27 28

Demi-journées de formation continue, à la salle polyvalente (2^e étage) un jeudi par mois de 8 h 45 à 12 h 15

Jeudi 28 avril

Actualités en hématologie

Jeudi 23 juin

Neuropathies périphériques

Renseignements auprès du Dr D. Genné, tél. 032 967 28 70.

SERVICE DE GYNÉCOLOGIE

Colloques à la petite salle du restaurant (2^e étage), de 19 h à 20 h

Renseignements auprès du secrétariat du Dr P. Tolck, tél. 032 967 26 22

HÔPITAL DU LOCLE

Réunions chaque 2 mois à la salle de conférence de l'Hôpital à 20 h.

Renseignements auprès du secrétariat du Dr F. Kundig, tél. 032 933 61 90.

HÔPITAL DES CADOLLES

DÉPARTEMENT DE CHIRURGIE

Colloques au Grand auditorio des Cadolles le vendredi de 8 h à 9 h (pathologie à l'INAP). Renseignements auprès du secrétariat du Dr I. Bruschweiler, tél. 032 722 95 13

Vendredi 1^{er} avril

Journal Club

Vendredi 8 avril

Les entorses du poignet et de la main

Y. Degiorgis/M. Oestreicher

Vendredi 15 avril

Allergologie pour le chirurgien

P. Käeser

Vendredi 22 avril

Colloque de pathologie

Vendredi 29 avril

Suivi post-op. de l'opéré abdominal II

V. Della Santa

Vendredi 6 mai

Le syndrome de loge

J. Pazos

Vendredi 13 mai

Anticoagulation en chirurgie

D. Danzer

Vendredi 20 mai

Toxidermies médicamenteuses

G. John/D. Guggisberg

Vendredi 27 mai

Les traumatismes du coude

C. Locherbach

Vendredi 3 juin

Colloque de pathologie

Vendredi 10 juin

Congrès Suisse de Chirurgie - SSC

Vendredi 17 juin

Accidents de plongée

S. Mazouzi/D. Margalith

Vendredi 24 juin

Cancer du poumon

R. Schneider

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

Colloques au Grand auditorio des Cadolles Formation post-graduée en médecine interne, chaque mardi de 8 h 15 à 9 h 15.

Demi-journées de formation continue, un jeudi par mois de 8 h 30 à 12 h

Jeudi 14 avril

Situations d'urgences en neurologie

Jeudi 12 mai

Pneumologie

Jeudi 9 juin

Douleur chronique et sa prise en charge

Renseignements : Dr Réza Kehtari,

tél. 032 722 92 09

HÔPITAL DE LA BÉROCHE

Colloques mensuels à la salle de conférence le dernier mercredi du mois de 11 h 30 à 12 h 30.

Renseignements auprès du Dr J. Epiney, tél. 032 836 42 91

Mercredi 27 avril

Le traitement de l'arthrose

Prof. D. Van Linthoudt

Mercredi 25 mai

Le médecin praticien face aux troubles du comportement alimentaire

Dr J. Epiney

Mercredi 29 juin

Le côlon vieillissant

Prof. P. Michetti

HÔPITAL POURTALÈS

SERVICE D'ORTHOPÉDIE

Colloques à la salle de cours N° 3 le vendredi de 8 h à 9 h.

Renseignements : secrétariat d'orthopédie, tél. 032 713 35 27, le matin.

HÔPITAL DE LA PROVIDENCE

Lunch-meeting dès 12 h 15 à la cafétéria puis colloque un mercredi par mois de 13 h à 14 h à la salle de conférence, 4^e étage.

Renseignements auprès du secrétariat du Dr G. Guelpa, tél. 032 720 30 77 l'après-midi.

Mercredi 20 avril

Zona et autres infections cutanées

Dr Laffite

Mercredi 18 mai

AINS, aspirine et maladies ulcéreuses, autres affections digestives : le point de vue du gastro-entérologue

Dr Thorens

Mercredi 22 juin

Thème en discussion

CERFASY NEUCHÂTEL Beaux-Arts 19, 2000 Neuchâtel

Séminaire au CERFASY un vendredi par mois de 9 h à 17 h et un samedi par mois de 9 h à 12 h 15.

Renseignements et inscription au tél. 032 724 24 72

Vendredi et samedi 29 et 30 avril

L'utilisation du langage métaphorique : une implication active de l'enfant dans la thérapie familiale

M. P. Rober

Vendredi et samedi 27 et 28 mai

Le professionnel face aux enfants victimes de maltraitance

Mme T. Bertotti/M. S. Cirillo

Vendredi et samedi 3 et 4 juin

La consultation : un modèle de collaboration entre professionnel de la santé, famille et psychothérapeute

Mme E. Tilmans

Vendredi et samedi 17 et 18 juin

Le professionnel face aux enfants victimes de maltraitance

Mme T. Bertotti/M. S. Cirillo

OFFICE MÉDICO-PÉDAGOGIQUE Rue de l'Écluse 65-67, Neuchâtel

Conférences à la gare CFF de Neuchâtel, 1^{er} étage (escalier dans le hall de la gare, à droite du magasin de fleurs) un lundi par mois de 10 h 15 à 11 h 45

Lundi 18 avril

Développement des relations

Prof. D. Buergin

Lundi 30 mai

Développement d'une situation à trois

Prof. D. Buergin

Lundi 27 juin

Adolescence : transition entre l'âge d'enfant et l'âge adulte

Prof. D. Buergin

**Pour que votre budget-santé
reste sans nuage!**

mepha



Okay avec les génériques Mepha

**Demandez les médicaments
génériques Mepha, qui sont jus-
qu'à 50% plus avantageux
que les originaux!**

mepha



Okay avec les génériques Mepha

Mepha Pharma SA, 4147 Aesch/BL
www.mepha.ch