

**Faculté de médecine d'ANNABA  
Département de pharmacie  
Laboratoire de pharmacologie**

**Cours de pharmacie clinique: 5<sup>ième</sup>  
année pharmacie**

***Chapitre IV :***  
**TRAITEMENT DES CANCERS  
BRONCHIQUE ET COLORECTAL, DU  
SEIN, DE L'OVAIRE**

1

Élaboré par Dr.MAKHLOUF  
Email: [akrmamakhlouf@outlook.fr](mailto:akrmamakhlouf@outlook.fr)

Année universitaire 2019 /2020

# LES CANCERS COLORECTAUX

## **Epidémiologie des cancers colorectaux**

Les cancers colorectaux représentent les cancers les plus fréquents tout sexe confondu (premier cancer chez la femme = cancer du sein, premier cancer chez l'homme = cancer de la prostate).

Age moyen au diagnostic = 70 ans

Les régions à risque élevé de cancers colorectaux comme le sont les autres pays d'Europe de l'Ouest, les USA et l'Australie.

Le taux d'incidence des cancers colorectaux a augmenté régulièrement jusqu'en 1990 et tend actuellement à se stabiliser.

Tout stade confondu le taux de survie à 5 ans est de 40 %.

## **Rappel histologique**

La paroi intestinale est constituée de 4 couches

- la muqueuse : l'épithélium qui s'invagine pour former les glandes de Lieberkühn et le chorion
- la sous-muqueuse : tissu conjonctif riche en vaisseaux
- la musculuse : couche circulaire interne et couche longitudinale externe
- la sous-séreuse et la séreuse

# LES CANCERS COLORECTAUX

## **Formes macroscopiques : aspects endoscopiques**

### **Siège des cancers colo-rectaux**

- 50 % rectosigmoïde
- 15 % caecum
- 15 % colon ascendant et angle colique droit
- 13 % colon descendant et angle colique gauche
- 8 % colon transverse

dans 2-5 %, il existe une seconde localisation colique.

**Taille:** 50 mm en moyenne

### **Aspect**

- ulcéro-infiltrante
- ulcéro-végétante avec un gros bourrelet tumoral en périphérie
- végétante pure rare
- linite colique

### **Variation en fonction du siège**

colon droit : tumeur volumineuse, bourgeonnante peu ulcérée

colon transverse, descendant et sigmoïde : tumeur circonférentielle en virole, sténosant, peu végétante mais très infiltrante.

# LES CANCERS COLORECTAUX

## Formes histologiques

### Adénocarcinome (= forme commune)

Les cancers colorectaux

- 80 % adénocarcinome lieberkühnien en fonction de degré de ressemblance avec les glandes de lieberkuhn de la muqueuse colique normale, évaluation du degré de différenciation.
- 10 % adénocarcinome mucineux ou colloïde muqueux : plages étendues de mucus.

### Formes histologiques particulières

- carcinome en bague à chaton
- carcinome épidermoïde
- carcinome adénosquameux
- carcinome à petites cellules
- tumeur maligne indifférenciée

**cancer anal : carcinome épidermoïde.**

# DIAGNOSTIC:

## Signes cliniques

Tableau **souvent peu spécifique** :

Les 3 symptômes les plus fréquents = douleur, troubles du transit et hémorragies.

## Bilan clinique initial

**Une perte de poids, de maladies associées, d'antécédents d'adénomes,**  
d'autres cas familiaux de cancer colorectal ou d'autres cancers

**Examen clinique : le toucher rectal** (pour une tumeur rectale) = permet  
d'évaluer sa taille, sa fixité, sa distance par rapport au sphincter.

Recherche d'adénopathies périphériques, d'une hépatomégalie.

## Bilan paraclinique

**Coloscopie** pour toutes les tumeurs et **rectoscopie** pour les tumeurs du rectum  
= examen de référence,

**Echoendoscopie rectale** : évaluer l'extension en profondeur de la tumeur et la  
présence d'adénopathie.

**Opacification colique (lavement)**

## Bilan d'extension

Radiographies pulmonaires, échographie abdominale + dosage de l'ACE.

# DIAGNOSTIC:

## Classification TNM (celle recommandée actuellement)

---

Tis : intra épithélial

---

T1 : envahit la sous muqueuse

---

T2 : envahit la musculuse

---

T3 : la sous séreuse et/ou le tissu péri-rectal

---

T4 : structure de voisinage

---

N1 : 1 à 3 ganglions régionaux

---

N2 : 4 ganglions ou plus

---

M0 : pas de méta

---

M1 : présence de métastase

---

# TRAITEMENTS DES CANCERS COLIQUES LOCALISÉS

## 1. La chirurgie

C'est le traitement **curatif**. La mortalité est inférieure à 1 % en électif (intervention à froid, avec bonne préparation),

La chirurgie repose sur l'exérèse de la tumeur (avec des marges de colon sain), des vaisseaux et du mésocolon contenant les canaux et les ganglions lymphatiques.

L'acte chirurgical doit être encadré par une antibioprophylaxie (risque infectieux++).

2 principes de cette chirurgie carcinologique sont à respecter :

- Les vaisseaux doivent être liés **en premier** avant la mobilisation de la tumeur pour prévenir le risque d'embols néoplasiques vers le foie.
- On applique le « **No touch** » = exclusion endoluminale et péritonéale de la tumeur (ligature de part et d'autre de la tumeur qui est entourée d'une compresse).

# TRAITEMENTS DES CANCERS COLIQUES LOCALISÉS

## **2 . La radiothérapie**

Elle n'a pas d'indication dans les cancers du colon.

## **3.La chimiothérapie adjuvante**

Elle n'a pour le moment montré son efficacité en terme de survie que dans les **stades C ou N1-N2** (= si envahissement ganglionnaire).

**Pour les stades B (sous séreuse atteinte ou dépassée) le bénéfice de la chimiothérapies est vraisemblable.**

Les études sont encore en cours, mais il n'y a pas, pour le moment, de bénéfice prouvé à faire un traitement adjuvant.

La chimiothérapie de référence est une association de **5-fluorouracile** et d'**acide folinique** par voie veineuse tous les 15 jours pendant 6 mois après la chirurgie..

# TRAITEMENTS DES CANCERS RECTAUX LOCALISÉS

## 1. La chirurgie

Seul **traitement curatif**.

Même préparation que pour le cancer colique.

La mortalité est inférieure à 5 %, le taux de morbidité spécifique (fistules, abcès) est de 5 à 15 %.

## 2. Place de la radiothérapie et de la chimiothérapie

**Pour les T3, T4 ou N+** : on débute par une radiothérapie ou une association de radio-chimiothérapie simultanée puis on opère à l'échoendoscopie, une radiothérapie est indiquée afin de diminuer le risque de récurrence locale.

La radiothérapie classique

en pré-opératoire délivre 50 Gy pendant 5 semaines (2 Gy par séance) au niveau du pelvis par 3 faisceaux avec un accélérateur de haute énergie.

La chimiothérapie classique en cas de traitement concomitant est le 5-Fluorouracile en perfusion continue pendant tout le temps de l'irradiation.

# TRAITEMENTS DES CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES

En phase métastatique, l'espérance de vie est de l'ordre de 2 ans et la chimiothérapie n'est que palliative.

- Les métastases ne sont pas opérables on propose une chimiothérapie qui comportera au moins:
- Une association de **5 Fluorouracile** et **d'acide folinique**. Afin d'augmenter les taux de réponses mais aussi la survie on y associe de **l'Oxaliplatine** ou de **l'Irinotecan**.
- Ces protocoles de chimiothérapie se font habituellement tous les 15 jours et on évalue la réponse tous les 3 mois.

# CANCER DU SEIN

## **Epidémiologie**

Il atteint environ une femme sur onze et est responsable de 18 % des décès par cancer chez la femme. Le nombre de cas diagnostiqués augmente d'environ 2 % par an mais le nombre de décès par cancer du sein n'augmente que de 1 %.

Plus de 50 % des cancers sont observés après 65 ans et près de 10 % avant 35ans. On diagnostique de plus en plus de cancers du sein dans tous les pays. Il s'agit d'un cancer dont la fréquence augmente partout.

Sa fréquence est cependant variable selon les pays. Elle est par exemple moins importante en Extrême-Orient. On attribue cela au fait que le volume moyen des seins est plus petit chez les femmes dans ces pays.

Dix pour 100 des cancers du sein sont bilatéraux mais rarement simultanément..

# CANCER DU SEIN

## Facteurs étiologiques

- Il existe d'abord des facteurs génétiques (des gènes connus BRCA 1, 2 ou 3 (BRCA de BREast CAncer)).
- Il s'agit d'un fait d'observation connu de longue date que l'existence de cancers du sein chez les ascendants et chez les collatéraux augmentait le risque d'apparition de cancer chez la femme.
- *Les facteurs hormonaux ; des règles précoces (avant 12 ans), une ménopause tardive (après 50 ans), l'absence de grossesse ou une grossesse tardive (après 35 ans).*
- *L'obésité et les facteurs alimentaires.*
- *Les mastopathies hyperplasiques épithéliales avec atypies cellulaires et non pas les mastoses fibrokystiques simples non proliférantes. Le risque relatif est de 4 à 5.*

# CANCER DU SEIN

## Place de l'anatomie pathologique

Quels sont les prélèvements que le pathologiste peut être amené à examiner ?

### \* **Cytologie (seules les cellules sont analysées) :**

Lors d'un écoulement mammaire.

### \* **Histologie**

#### a. Biopsie

Lors de la découverte d'un nodule du sein, une biopsie peut-être réalisée soit en consultation soit au bloc opératoire, il s'agit alors d'une biopsie chirurgicale de plus grande taille.

Intérêt : — diagnostic

#### b. Tumorectomie

Il s'agit d'un acte chirurgical, réalisé au bloc opératoire.

Indication :

— *microcalcifications.*

— *nodule palpable*

Deux analyses sont faites :

— l'une macroscopique (étude à l'état frais de la pièce) :

— l'autre histologique.

#### c. Mastectomie

#### d. Curage axillaire

# CANCER DU SEIN

## Types de cancer du sein

**Cancer in situ** : La prolifération épithéliale maligne est dans la lumière soit du canal galactophorique, il s'agit alors d'un carcinome intra-canalair. Soit des acini situés dans les lobules, il s'agit alors d'un carcinome intra lobulaire. Mais la membrane basale est toujours respectée. ABSENCE D'INFILTRATION.

## Cancer infiltrant

est un cancer envahissant le tissu mammaire, évoluant localement puis métastasant (premier relais : ganglions axillaires).

Différents types histologiques existent :

- adénocarcinome canalaire infiltrant (75 %).
- adénocarcinome lobulaire infiltrant
- adénocarcinome tubuleux
- carcinome mucineux ou colloïde muqueux
- carcinome adénoïde kystique
- carcinome apocrine
- carcinome médullaire
- une particularité : la maladie de Paget

# CANCER DU SEIN

## Place de l'anatomie pathologique

Quels sont les prélèvements que le pathologiste peut être amené à examiner ?

### \* **Cytologie (seules les cellules sont analysées) :**

Lors d'un écoulement mammaire.

### \* **Histologie**

#### a. Biopsie

Lors de la découverte d'un nodule du sein, une biopsie peut-être réalisée soit en consultation soit au bloc opératoire, il s'agit alors d'une biopsie chirurgicale de plus grande taille.

Intérêt : — diagnostic

#### b. Tumorectomie

Il s'agit d'un acte chirurgical, réalisé au bloc opératoire.

Indication :

— *microcalcifications.*

— *nodule palpable*

Deux analyses sont faites :

— l'une macroscopique (étude à l'état frais de la pièce) :

— l'autre histologique.

#### c. Mastectomie

#### d. Curage axillaire

# DIAGNOSTIC

## \* Circonstances de découverte

En général il s'agit de la découverte par la malade d'une tuméfaction non douloureuse d'un sein.

De plus en plus souvent il s'agit d'une découverte de mammographie systématique souvent réalisé à cause d'un facteur de risque particulier ou par principe ou dans le cadre d'une campagne de dépistage

## \* Diagnostic positif

### • Arguments cliniques

- Cette tuméfaction dure et indolore est un cancer s'il y a une rétraction cutanée visible spontanément ou provoquée par l'examen.
- Son association à une adénopathie axillaire, surtout si le ganglion est dur et mesure plus de 1 cm.
- Beaucoup plus rarement l'existence d'une poussée inflammatoire avec rougeur et chaleur locales associées à la tuméfaction ou l'existence d'un envahissement cutané (infiltration «en peau d'orange », ulcération).

# DIAGNOSTIC

## **\*\* Diagnostic positif**

### • Arguments radiologiques

- **La mammographie (3 incidences : face, profil, prolongement axillaire)**

- **L'échographie**

Elle peut donner des arguments en faveur du cancer devant certaines images mammographiques ambiguës.

- **L'IRM**

N'est pas utilisée en routine pour le diagnostic de cancer du sein. Elle permet de particulièrement bien définir la tumeur et ses contours.

### • Arguments cyto-histologiques

*La biopsie est l'élément de base du diagnostic. Elle est réalisée soit à l'aiguille (microbiopsies par aiguilles à biopsie) soit chirurgicalement en extemporané c'est-à-dire avec lecture immédiate et traitement chirurgical immédiat.*

## **Sur le plan biologique**

Le taux de récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone. On note le taux de CA15-3, qui peut être élevé en cas de tumeur importante ou déjà métastasée.

# DIAGNOSTIC

## **\*\* Diagnostic positif**

- Moyen de diagnostic Clinique
- Inspection:
  - Déformation, Asymétrique, Rétraction du mamelon, Sein inflammatoire, Peau d'orange, Ulcération, Ecoulement mamelonnaire.
- Palpation:
  - Auto palpation
  - Examen clinique: 1 x/ an, Nodule(Taille, topographie, mobilité), Revêtement cutanée, Empatement, Écoulement provoqué, Aréole, mamelon, Aires ganglionnaire, Croissance, Inflammation (Rougeur, douleur, chaleur).

# CLASSIFICATION TNM

**Tx** : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

**T1** : tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

**T1mic** : micro-invasion  $\leq 1$  mm dans sa plus grande dimension

- T1a :  $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$  dans sa plus grande dimension
- T1b :  $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension
- T1c :  $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T2** :  $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur  $> 5 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

## Ganglions lymphatiques régionaux pN

**Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

**N1mi** : micrométastases  $> 0,2$  mm et  $\leq 2$  mm

**N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

**N2** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire  $> 2$  mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

## Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

# MOYENS THÉRAPEUTIQUES

## **1. La chirurgie**

### **1.1 La chirurgie radicale**

La chirurgie radicale, non conservatrice, est représentée par la mastectomie simple type Patey.

### **1.2 La chirurgie conservatrice**

Le terme habituellement utilisé est celui de tumorectomie pour signifier qu'on enlève la tumeur et pas le sein. « quadrantectomie » ou « segmentectomie ». Cette chirurgie est possible jusqu'à 3 cm.

### **1.3 Le curage axillaire**

Il est associé à la mastectomie ou à la tumorectomie.

### **1.4 Pour les métastases**

La chirurgie orthopédique peut être nécessaire en cas de fracture et en cas de menace de fracture, la neurochirurgie en cas de compression médullaire ou de métastase cérébrale unique.

# MOYENS THÉRAPEUTIQUES

## 2 La radiothérapie

- réduit la fréquence des récurrences loco-régionales après chirurgie (fréquence divisée par 3 ou 4).
- permet les traitements conservateurs
- a une action modeste sur la survie (mais non négligeable : 5 à 10 % en plus à 5 ans si correctement faite)
- a un intérêt palliatif pour les métastases osseuses et cérébrales.

### *Technique*

#### • Pour le traitement locorégional

#### Les doses

- Pour la **maladie infraclinique**, dans le sein à distance du foyer tumoral, au niveau de la paroi thoracique après mastectomie, la dose est de 45 à 50 Gy en fractionnement classique de  $5 * 1,8$  à  $5 * 2$  Gy par semaine.
- Pour la maladie infraclinique à risque accru de récurrence à **savoir la zone de tumorectomie** la dose est de 60 Gy (45+15 ou 50+10)
- Pour la **maladie macroscopique** tumeur mammaire en place (T) et adénopathie clinique non opérée (Np), les doses sont de :  
T = 65 à 70 Gy  
Np = 65 Gy

# MOYENS THÉRAPEUTIQUES

## 3. Les traitements médicaux

### 3.1 Traitements médicaux spécifiques

- *La chimiothérapie*; Elle est utilisée dans 3 circonstances :
  - en situation métastatique
  - en adjuvant (après les traitements loco-régionaux)
  - en néo-adjuvant c'est-à-dire d'emblée, de première intention avant tout traitement local.
- Le protocole le plus standard en France, en l'absence de contre-indication cardiaque, est le FEC qui combine Fluoro-uracile, Epirubicine (Farmorubicine<sup>o</sup>) et Cyclophosphamide (ou Endoxan<sup>o</sup>).
- Aux Etats-Unis, l'Adriamycine (Adriblastine<sup>o</sup>) est souvent utilisé à la place de l'Epirubicine,
- En cas de risque cardiotoxique ou chez les sujets fragiles ou âgés, le protocole CMF est encore utilisé (substitution de l'anthracycline par du Méthotrexate).

Plus récemment, l'arrivée de la Vinorelbine (Navelbine) et surtout des taxanes (Paclitaxel ou Taxol<sup>o</sup> et Docétaxel ou Taxotère<sup>o</sup>) a modifié l'évolution en particulier dans les formes métastatiques.

Dans les tumeurs surexprimant l'oncogène C-erbB2 (soit environ 1 cancer sur 4), l'utilisation d'un anticorps monoclonal spécifique (Trastuzumab ou Herceptin<sup>o</sup>)

# MOYENS THÉRAPEUTIQUES

## 3. Les traitements médicaux

### 3.1 Traitements médicaux spécifiques

- L'hormonothérapie: Le but de l'hormonothérapie est d'empêcher la stimulation hormonale des cellules tumorales :
  - Diminution centrale et périphérique de la production hormonale
  - Blocage des récepteurs hormonaux (anti-hormones)
  - Cancers dits hormonosensibles (50 à 60 % des cas) : les récepteurs hormonaux (RH) cytoplasmiques et nucléaires aux œstrogènes (RE+) et/ou à la progestérone (RP+) ce qui est particulièrement le cas dans les tumeurs bien différenciées.

Ces RH interviennent comme des protéines régulatrices du tissu mammaire sur lequel les œstrogènes ont un effet prolifératif par l'intermédiaire d'une stimulation de la synthèse de divers facteurs de croissance (EGF, TGF, protéases, etc...).

### 3.2 Traitements médicaux non spécifiques

*Les bisphosphonates, Les antiémétiques type sétrons, Les facteurs de croissance*  
Les cytoprotecteurs l'Amifostine (Ethyol<sup>o</sup>) L'autre cytoprotecteur est le Dexrazoxane (Cardioxane<sup>o</sup>)

# INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES FORMES NON MÉTASTASÉES

## **1 Pour les tumeurs égales ou inférieures à 3 cm.**

- *Tumorectomie + curage axillaire (mais pas de curage si ou carcinome in situ) puis radiothérapie large. Puis radiothérapie de surdosage de la zone de tumorectomie*
  - Si résection «insuffisante » ou « limite » : reprise chirurgicale conservatrice ou non et surdosage par curiethérapie si traitement conservateur après.
- Idem si foyers multiples dans pièce opératoire.

## **2 Pour les tumeurs supérieures à 3 cm**

- Si poussée évolutive ou tumeur de grande taille (supérieure à 7 cm) = chimiothérapie 1ère plus ou moins hormonothérapie.
- En l'absence de poussée évolutive et en cas de tumeur égale ou inférieure à 7 cm = chimiothérapie 1ère plus ou moins hormonothérapie ou radiothérapie 1 ère plus ou moins hormonothérapie.
- La décision pour le traitement ultérieur dépend de la réponse observée :
  - Si le reliquat est supérieur à 3 cm = mastectomie + curage,
  - Si le reliquat est égal ou inférieur à 3 cm = tumorectomie + curage,
  - S'il n'y a pas de reliquat clinique = on termine par une radiothérapie exclusive (avec si possible un surdosage par curiethérapie).
- Une autre attitude consiste à mener la radiothérapie à son terme (précédée éventuellement de chimiothérapie et si possible avec curiethérapie de surdosage).

# INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES FORMES NON MÉTASTASÉES

On rappelle que l'attitude classique ancienne pour ces cas était la mastectomie + curage d'emblée (précédée de chimiothérapie, de radiothérapie ou des deux en cas de poussée évolutive ou de tumeur de grande taille) et suivie de radiothérapie en l'absence de radiothérapie pré opératoire.

## **3 Le traitement médical adjuvant**

### **3.1 La chimiothérapie**

Elle a progressivement pris une place considérable, puisque actuellement elle est indiquée chez la majorité des patientes. Ainsi une chimiothérapie adjuvante (anthracyclines, taxanes,...) doit bénéficier à toutes les patientes chez lesquelles ne se retrouvent pas associés plusieurs facteurs :

- tumeur < 1 cm ou in situ
- SBR 1
- N- (curage ganglionnaire négatif)
- RH+ (récepteurs hormonaux positifs)
- > 35 ans

### **3.2 L'hormonothérapie**

Elle s'adresse à toutes patientes avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et consiste en 5 ans de Tamoxifène à la dose de 20 mg par jour.

## FORMES MÉTASTASÉES

**L'hormonothérapie** est indiquée en cas de RH+ ou, en l'absence de renseignement sur les RH, chez les patientes dont la métastase est apparue tardivement avec une évolution lente.

Les indications sont les lésions cutanées ou ganglionnaires ou osseuses ; le Tamoxifène classiquement utilisé en premier est désormais supplanté par les anti aromatases, stéroïdiens (Arimidex<sup>o</sup>, Fémara<sup>o</sup>) plus efficaces et mieux ; en cas d'échappement, on utilisera, outre le Tamoxifène, l'Aromasine et les progestatifs.

**La chimiothérapie** est indiquée chez les patientes non-hormonosensibles (RH-) ou échappant à toutes les hormonothérapies.

En cas de chimiothérapie adjuvante par anthracyclines (FEC), sera plutôt utilisée une association à base de taxane et/ou vinorelbine ; le choix sera aussi fonction de l'état générale de la patiente et de ses constantes métaboliques. L'arrivée de chimiothérapies orales efficaces (**Capécitabine ou Xéloda, vinorelbine orale**) permet aussi des traitements à domicile privilégiant la qualité de vie.

**Les bisphosphonates** en association à la chimiothérapie (en perfusion) ou à l'hormonothérapie (per os) s'adressent aux hypercalcémies (qui sont devenues rares) et surtout aux métastases osseuses qu'elles soient lytiques ou condensantes

# INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES FORMES MÉTASTASÉES

S'il s'agit d'un **cancer d'emblée métastasé** le traitement locorégional associé au traitement général est entrepris secondairement et fait appel en général toujours à une radiothérapie exclusive.

Le plus souvent **les métastases apparaissent secondairement** :

- **La radiothérapie** est indiquée en cas de métastases osseuses dans un but antalgique ou plastique

# CAT

## Carcinomes in situ

- Chirurgie
- Exérèse: - Tumorectomie, zonectomie, mastectomie partielle, mastectomie
- Pas de recherche de ganglion
- Pas de bilan d'extension
- Pas de chimiothérapie
- Radiothérapie: - Si traitement conservateur;
  - Normalement pas de radiothérapie si mastectomie
- Place de la reconstruction si mastectomie
  - Oui
  - A proposer
  - Immédiate
  - Différée

## Carcinome infiltrant; En fonction du stade

- Chirurgicale avec exploration des ganglions
  - Chirurgie de la tumeur
  - Tumorectomie, Mastectomie
- Exploration des ganglions
  - Ganglion sentinelle
  - Curage axillaire
- Chimiothérapie, Radiothérapie, Hormonothérapie

# CAT

## Chimiothérapie

- Adjuvante; Réduire le taux de récurrence
- Néoadjuvante; Volumineuse tumeur, Réduire la taille pour permettre une chirurgie 2aire
- Décision RCP
- Différents protocoles
- Tous les éléments
  - Clinique, biopsie, CR anatomopathologique définitif, récepteurs
  - Bénéfice / Risques

## Radiothérapie

- But : diminuer le taux de récurrence locale
- Radiothérapie externe; Sur sein restant ou après mastectomie
- Pour un cancer du sein, quatre zones du corps peuvent être traitées par radiothérapie :
  - la glande mammaire (après chirurgie conservatrice) ;
  - le lit tumoral, c'est-à-dire la région du sein où se trouvait la tumeur avant l'intervention chirurgicale (après chirurgie conservatrice) ;
  - la paroi thoracique (après chirurgie non conservatrice) ;
  - les ganglions de la chaîne mammaire interne et ceux situés au-dessus de la clavicule (dits sus-claviculaires) et ce quel que soit le type de chirurgie

# CAT

## Thérapies Ciblées

- Traitement sur un mécanisme de la cellule cancéreuse
- Trastuzumab (Herceptine®)
- Anti HER2 –bloque la division de la cellule
- Ac monoclonaux
- Toutes les 3 semaines 12
- BEVACIZUMAB (AVASTIN®)
- Ac monoclonaux
- Métastique–perf

## Hormonothérapie

- Tumeur hormono-sensible
- Diminuer taux de récurrence
- Adjuvant
- Métastase
- Tamoxifène
- Anti aromatase: Fémara, Arimidex, Aromasine
- Généralement 5 ans
- Attention aux contre-indications
- Effets secondaires

# CAT

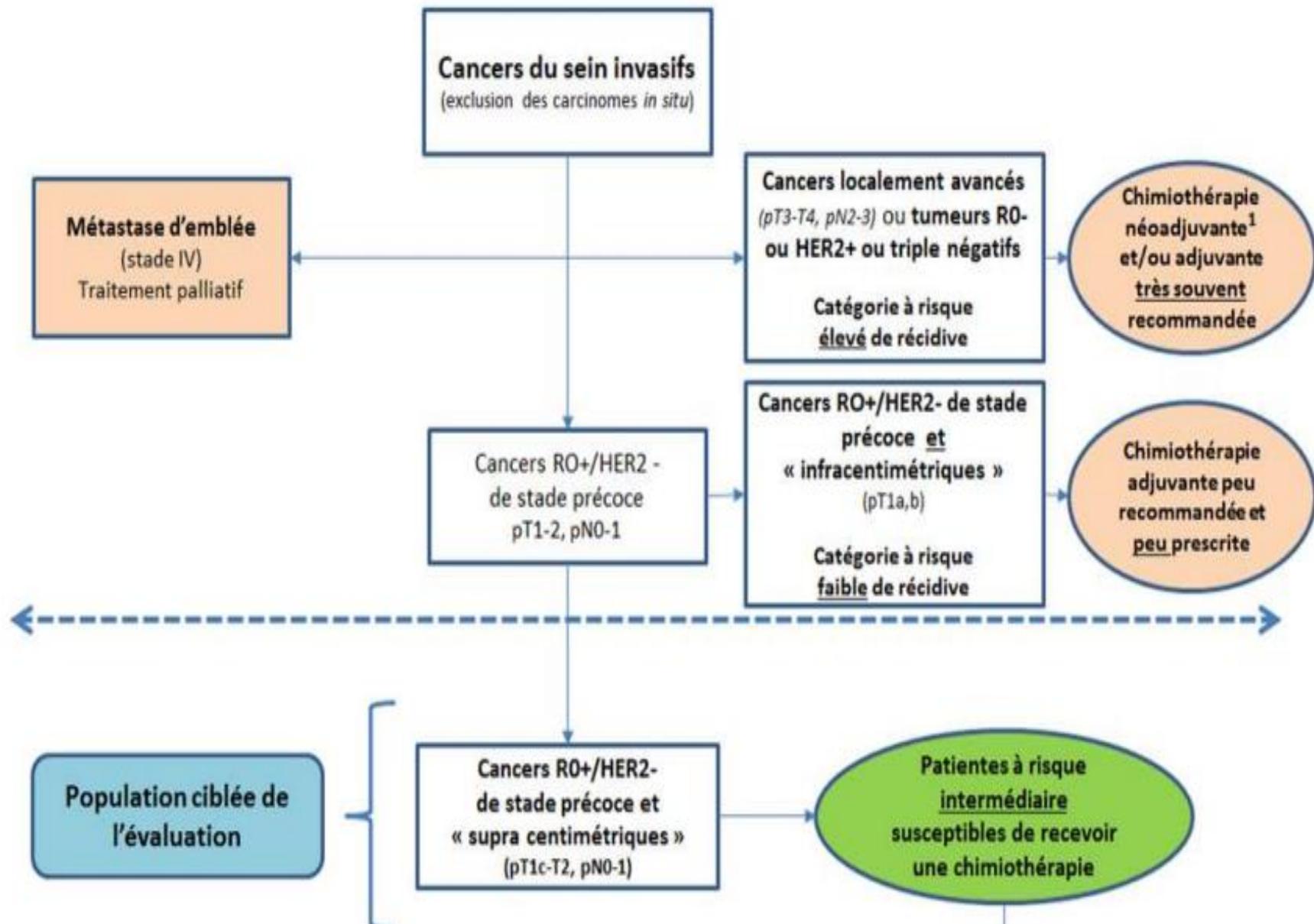
## Pronostic

- Age jeune
- Taille
- Atteinte ganglionnaire
- Type histologique
- Grade III
- Signes inflammatoires
- L'absence de récepteurs hormonaux
- Statut HER2 +
- Présence d'embols

# CLASSIFICATION DES MAMMOGRAPHIES

Catégorie	Diagnostique
ACR 0	Lésion mise en évidence à l'occasion d'un dépistage mais en attente de bilan complémentaire d'imagerie
ACR 1	Mammographie normale
ACR 2	Présence d'anomalies bénignes, ne nécessitant ni examen complémentaire, ni surveillance.
ACR 3	<p>Anomalies probablement bénignes : en dehors de tout facteur de risque particulier, elles relèvent d'une surveillance à court terme.</p> <p>La codification ACR 3 implique d'inscrire de façon précise dans le compte-rendu les modalités et le rythme de surveillance.</p> <p>Si les conditions de surveillance d'une anomalie de statut ACR 3 ne sont pas réunies, la conduite relève alors d'une lésion de statut ACR 4.</p>
ACR 4	Lésion indéterminée ou suspecte : elle entraîne de fait la réalisation d'un prélèvement cytologique et/ou biopsique.
ACR 5	La lésion évocatrice de cancer : elle implique systématiquement une biopsie ou une exérèse.
ACR 6	Cancer prouvé histologiquement

Figure : Population ciblée préalablement pour l'évaluation susceptible de recevoir de la CTA



# LE CANCER DE L'OVAIRE

## Généralités, épidémiologie

- Les tumeurs de l'ovaire sont :

— Au cinquième rang des néoplasies féminines (incidence moyenne 10/100 000 dans les pays industrialisés) avec un pic de fréquence chez les femmes de 60 à 70 ans.

— La troisième cause de décès par cancer chez la femme.

On leur reconnaît :

- Les facteurs de risque suivants :

- Antécédents familiaux de cancer de l'ovaire (RR=2 à 3,5)

- Antécédent personnel de cancer de l'ovaire (RR=4)

- Antécédent personnel de cancer du sein (RR=4)

- Nulliparité

- Les facteurs protecteurs suivants :

- Multiparité

- Prise de contraceptifs oraux

- Alimentation riche en végétaux

# LE CANCER DE L'OVAIRE

## Généralités, épidémiologie

- Les tumeurs de l'ovaire sont :

— Au cinquième rang des néoplasies féminines (incidence moyenne 10/100 000 dans les pays industrialisés) avec un pic de fréquence chez les femmes de 60 à 70 ans.

— La troisième cause de décès par cancer chez la femme.

On leur reconnaît :

- Les facteurs de risque suivants :

- Antécédents familiaux de cancer de l'ovaire (RR=2 à 3,5)

- Antécédent personnel de cancer de l'ovaire (RR=4)

- Antécédent personnel de cancer du sein (RR=4)

- Nulliparité

- Les facteurs protecteurs suivants :

- Multiparité

- Prise de contraceptifs oraux

- Alimentation riche en végétaux

# LE CANCER DE L'OVAIRE

## Anatomopathologie

### Rappel histologique

L'ovaire est revêtu par un épithélium pavimenteux ou cubique simple.

L'ovaire comprend deux zones : la corticale et la médullaire.

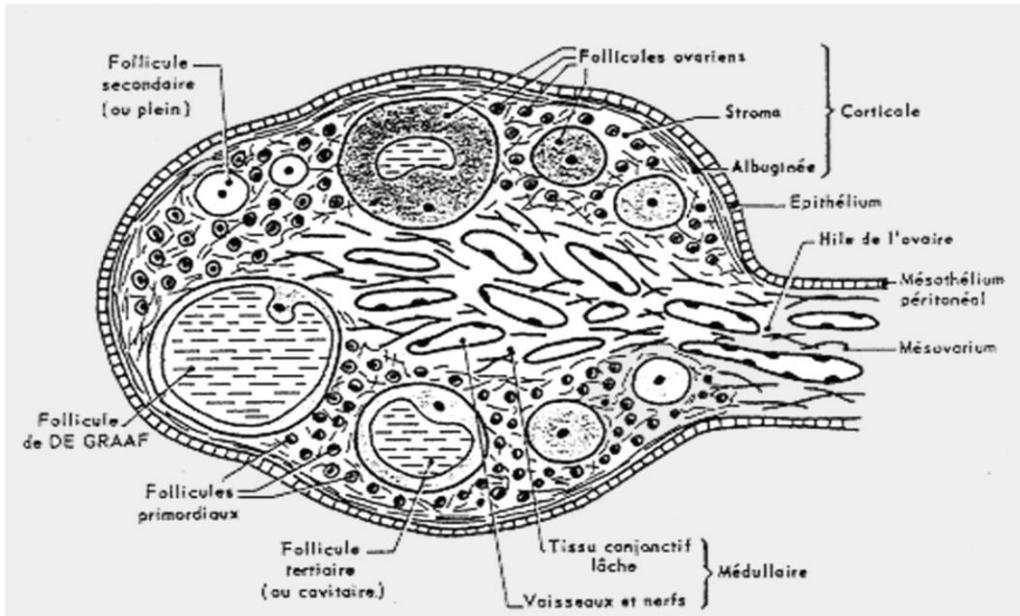
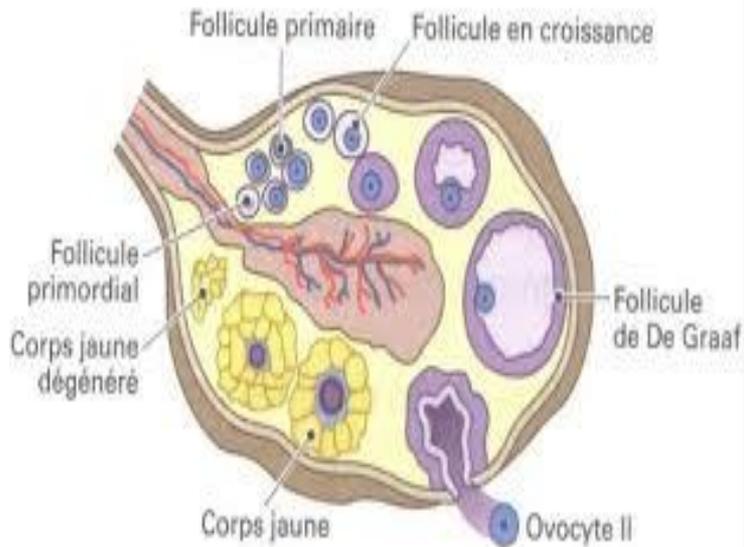
### Zone corticale

épaisse, située à la périphérie, elle comporte :

- \* des follicules ovariens contenant les ovocytes
- \* le stroma ovarien

### Zone médullaire

située au centre de l'ovaire, faite d'un tissu conjonctif lâche. Elle contient des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques.



# LE CANCER DE L'OVAIRE

## **Classification histologique des tumeurs ovariennes**

La complexité des tumeurs ovariennes tient à la multiplicité des types lésionnels rencontrés, conséquences d'une embryogenèse complexe.

La classification histologique de l'OMS est la plus utilisée.

## **Tumeurs épithéliales communes**

- Les tumeurs séreuses
- Les tumeurs mucineuses
- Les tumeurs endométrioïdes
- Les adénocarcinomes à cellules claires
- Les tumeurs de Brenner
- Les tumeurs mixtes épithéliales
- Les carcinomes indifférenciés

## **Tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels**

- Les tumeurs à cellules de la Granulosa et stromales

### A. Tumeurs de la Granulosa

### B. Tumeur du groupe fibro-thécal

- Les tumeurs de Sertoli-Leydig
- Tumeur des cordons avec tubules annelés
- Gynandroblastome

# LE CANCER DE L'OVAIRE

## Classification histologique des tumeurs ovariennes

### Tumeurs germinales

- Le dysgerminome
- La tumeur du sinus endodermique
- Le carcinome embryonnaire
- Le polyembryome
- Le choriocarcinome
- Le tératome immature
- Le tératome mature
- Le tératome monodermique

A. goitre ovarien

B. carcinoïde

- Les tumeurs germinales mixtes
- Les tumeurs germinales associées à des éléments du mésenchyme et des cordons sexuels.

# LE CANCER DE L'OVAIRE

## \* Tumeurs épithéliales

Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes des tumeurs ovariennes : elles représentent 2/3 des tumeurs ovariennes primitives.

Macroscopiquement, il s'agit de tumeur kystique et papillaire, volontiers bilatérales.

## \* Tumeurs séreuses

1. *Cystadénome papillaire séreux à la limite de la malignité (tumeur borderline).*

Bilatéraux dans 30 % des cas.

Variété tumorale particulière à l'ovaire, ces tumeurs se situent entre les lésions morphologiquement bénignes et les tumeurs malignes.

2. *Tumeurs séreuses malignes*

Ce sont des adénocarcinomes ou des cystadénocarcinomes habituellement papillaires.

Ces tumeurs sont souvent bilatérales, volumineuses, partiellement kystiques, tapissées de végétations et fréquemment remaniées par des phénomènes nécrotiques et hémorragiques.

Ce sont des tumeurs infiltrantes ou invasives.

# LE CANCER DE L'OVAIRE

## \* Tumeurs mucineuses

Ces tumeurs sont caractérisées par une prolifération de cellules mucosécrétantes, rappelant l'épithélium endocervical ou intestinal.

Elles sont moins fréquentes que les tumeurs séreuses.

1. Tumeurs mucineuses à la limite de la malignité ou Cystadénome papillaire à la limite de la malignité (borderline).

Elles correspondent au même concept que leurs homologues séreuses. Le pronostic est bon.

2. Tumeurs mucineuses malignes

Moins fréquentes que les tumeurs séreuses malignes, les adénocarcinomes et cystadénocarcinomes mucineux ne diffèrent en rien macroscopiquement de ceux-ci.

Ils réalisent le plus souvent une tumeur mi-kystique, mi-solide, remaniée par des zones de nécrose et d'hémorragie.

L'aspect histologique est celui

d'une tumeur maligne, infiltrante, mucosécrétante.

# LE CANCER DE L'OVAIRE

## \* **Tumeurs endométrioides**

Cette variété de tumeurs regroupe toutes les tumeurs dont la morphologie ressemble aux tumeurs de l'endomètre.

La majorité des tumeurs endométrioides de l'ovaire sont des tumeurs malignes. Ces adénocarcinomes et cystadénocarcinomes sont des tumeurs de la femme âgée.

Elles sont bilatérales dans 30 % des cas.

Histologiquement, la tumeur est identique à un adénocarcinome de l'endomètre.

Dans 20 % des cas, il s'y associe un adénocarcinome de l'endomètre.

## \* **Tumeurs indifférenciées**

Ce sont des tumeurs malignes épithéliales trop peu différenciées pour permettre de les inclure dans une des variétés précédentes.

# LE CANCER DE L'OVAIRE

## \* Facteurs pronostiques

Le stade

Le type histologique

Le grade histologique basé sur l'architecture et les atypies cytonucléaires.

## \* Circonstances de découverte. Bilan paraclinique initial

Les signes cliniques initiaux les plus fréquents sont :

- L'apparition d'une ascite
- Une douleur pelvienne
- La perception d'une masse pelvienne
- Plus rarement, un syndrome occlusif

Les critères échographiques de malignité d'une masse ovarienne sont :

- Masse tissulaire
- Paroi épaissie ou irrégulière pour les masses kystiques
- Contenu hétérogène
- Végétations intra- ou extra-kystiques
- Aspect multiloculé

# LE CANCER DE L'OVAIRE

## \* Classification. Pronostic

La classification de référence est celle de la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique (FIGO), qui est une classification clinique **per-opératoire**.

### Stade Description

I Tumeur limitée aux ovaires

I A Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte

I B Tumeur des 2 ovaires avec capsules intactes

I C Rupture capsulaire, ou végétation(s) tumorale(s) à la surface ovarienne

Ou cytologie du liquide d'ascite ou de lavage péritonéal positif

II Tumeur étendue au pelvis

II A Extension à l'utérus et/ou aux trompes

II B Extension aux autres organes pelviens

II C Extension pelvienne avec cytologie du liquide d'ascite ou de lavage

péritonéal positif

# LE CANCER DE L'OVAIRE

## \* Classification. Pronostic

III Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies

Métastatiques régionales

III A Métastases péritonéales microscopiques

III B Métastases macroscopiques inférieur ou égal 2 cm

III C Métastases macroscopiques > 2 cm et/ou adénopathies métastatiques

Régionales

IV Métastases à distance

Pour décrire au mieux la maladie on y adjoint une classification jugeant de la qualité d'exérèse, facteur pronostique important :

Exérèse complète : pas de résidu macroscopique

Exérèse optimale : résidu de moins de 2 cm

Exérèse suboptimale : résidu de plus de 2 cm

Simple biopsie.

Le pronostic est fonction du stade FIGO :

Survie à 5 ans

Stade I 75 %

Stade II 50 %

Stade III 20 %

Stade IV 5 %

# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

## 1. Chirurgie

La chirurgie est indiquée dans tous les cas :

- à visée diagnostique
- à visée pronostique
- à visée thérapeutique : réduction tumorale la plus complète possible, le résidu tumoral postopératoire étant corrélé à la probabilité de survie.

Cette chirurgie première avec réduction tumorale constitue un consensus.

Elle est discutée :

- en cas de stade I A bien différencié donc après une chirurgie complète de stadification en cas de désir de grossesse : on peut proposer une chirurgie plus limitée conservant l'utérus et l'annexe.
- en cas de carcinose péritonéale massive ne permettant pas une chirurgie optimale en raison des multiples adhérences : on peut alors débuter la séquence thérapeutique par une chimiothérapie, suivie d'une chirurgie de réduction tumorale dans un second temps.

# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

## 2 Chimiothérapie

Elle est indiquée dans presque tous les cas. Seules les tumeurs de stade I A et bien différenciées (grade 1) ne relèvent pas de ce traitement.

La chimiothérapie

— doit débuter moins de 1 mois et demi après la chirurgie

— doit comporter un sel de platine

— est administrée en IV pour un minimum de 6 cycles à 21 jours d'intervalle.

La référence est actuellement un taxane, le Paclitaxel (nom commercial : Taxol) et un sel de platine, le Carboplatine (Paraplatine), le Paclitaxel ayant remplacé le cyclophosphamide (Endoxan)

La surveillance durant chimiothérapie se fait par le dosage de CA 125 et par scanner abdominopelvien en cas de résidu macroscopique.

Le cancer de l'ovaire est très chimio-sensible.

En cas de rechute, une nouvelle chimiothérapie

sera entreprise, à base de platine

en cas de rechute

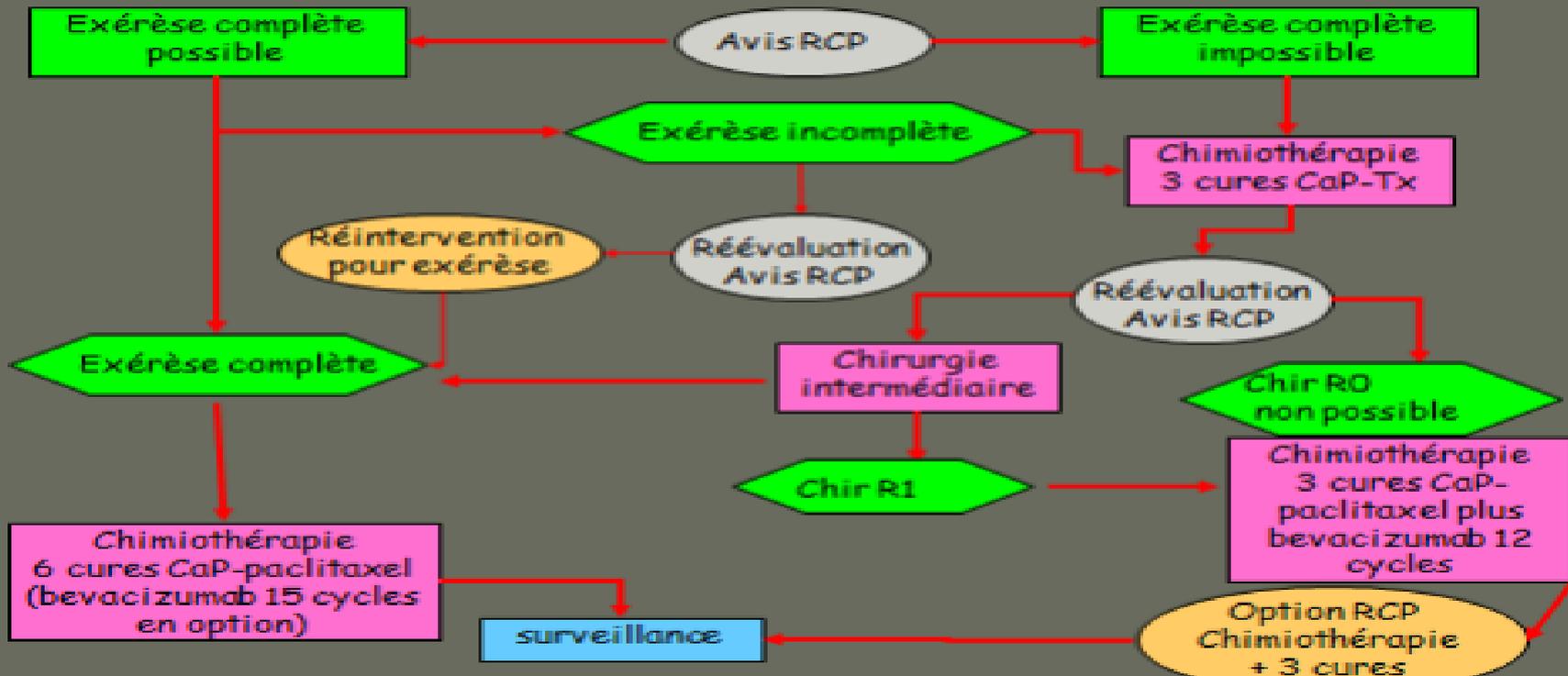
à plus de 6 mois, sans platine en cas de rechute précoce. Ces rechutes sont par contre plus chimiorésistantes,

# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

## 3 Autres traitements

La place de la radiothérapie est très réduite. La radiothérapie abdominale totale parfois pratiquée ne peut être utilisée qu'à doses faibles pour ne pas être toxique (irradiation des structures digestives). Ces doses ont une efficacité réduite. Comme dans toute maladie cancéreuse, de nouveaux traitements sont à l'essai (vaccinothérapie, nouvelles molécules de chimiothérapie, etc...). Ces approches sont pour l'instant en évaluation.

Cancer de l'ovaire Stade IIB-IV



FAMILLE	CHEF DE FILE	ANALOGUE	CIBLE	EFFETS SECONDAIRES	INDICATION	RESISTANCE	REMARQUE
Anthracyclines	Adriamycine	Farmorubicine	ADN (intercalation) Toposomérase II	Cardiotoxicité Neutropénie Alopécie	Sein Autres	↑ réparation ADN ↑gp 170 modification de la Topoisomérase II	Dose Max. < 500 mg/m2
Alkylant	Cyclophosphamide	Ifosfamide	ADN	Neutropénie Toxicité vésicale	Sein Poumon	↑réparation de l'ADN	
Sels de Platine	Cisplatine	Oxaliplatine Carboplatine	ADN (Alkylation) Protéines cytoplasm. Mitochondrie	Néphrotoxicité Neuropathie périph. Anémie Nausées-Vomissements	Très large  Oxaliplatine : can- cer colique	Multifactorielle	Oxaliplatine et Carboplatine : non néphrotoxiques
Vinca-alcaloïdes	Vincristine	Vinorelbine	Tubuline : inhibe la polymérisation	Neurotoxicité	Poumon, Sein	Mutation sur la tubu- line	
Taxanes	Paclitaxel	Docetaxel	Tubuline : inhibe la dépolymérisation	Neurotoxicité Alopécie Neutropénie	Sein Ovaire	Mutation sur la tubu- line	
Inhibiteurs de Topoisomérase I	CPT-11		Topoisomérase I	Diarrhées	Colon	Mutation sur Topo I	
Inhibiteurs de Topoisomérase II	Etoposide		Topoisomérase II	Neutropénie	Poumon Testicule	Mutation sur Topo II ↑gp 170	
Antimétabolites	5FU  Methotrexate	Capecitabine	Inhibe la TS  Inhibe la DHFR	Mucite Diarrhées  Mucite Neutropénie Néphrotoxicité	Colon Sein  Sein Ostéosarcome	↑ TS  Mutation et ↑ DHFR	
Nitosourées	BCNU	CCNU Fotémustine	Alkylation	Thrombopénie	T. Cérébrales Mélanome	↑ réparation	
Divers	Bléomycine		Intercalant	Toxicité Pulmo- naire	Poumon, testicule		Dose Max. < 150 mg/m2

# PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Les principaux effets secondaires de la chimiothérapie sont les suivants :

## **Nausées, vomissements**

Les vomissements aigus, notamment lié au cisplatine, sont actuellement bien contrôlés grâce à l'administration d'anti-HT3 (Sétron) et des corticoïdes. Les nausées/vomissements tardifs survenant vers le troisième-quatrième jour, sont malheureusement difficile à contrôler (prescription de corticoïdes).

## **Toxicité hématologique**

- *La neutropénie survient en général vers le 8<sup>ème</sup>-10<sup>ème</sup> jour. un risque infectieux. Administration de G-CSF, par voie sous cutanée pendant 5 à 10 jours au décours immédiat de la chimiothérapie. Une neutropénie fébrile nécessite une hospitalisation en urgence, pour la réalisation de prélèvement infectieux (hémoculture, ECBU) et la mise en route d'une antibiothérapie intraveineuse à large spectre.*

*Devant une neutropénie sans fièvre , un maintien à domicile est le plus souvent possible, avec une surveillance médicale répétée associée à une antibiothérapie orale.*

- *L'anémie : elle peut être prévenue par l'administration d'érythropoïétine associée à une supplémentation en fer et en acide folinique. En cas d'anémie sévère et mal tolérée, une transfusion globulaire est nécessaire.*

# PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

## **Toxicité hématologique**

- *La thrombopénie : elle entraîne un risque vital en cas de thrombopénie inférieure à 20.000/mm<sup>3</sup>. Elle nécessite alors une hospitalisation pour transfusion plaquettaire. Il n'existe pas de facteur de stimulation de la lignée plaquettaire.*

## **Toxicité muqueuse**

Elle peut survenir sous forme de mucite et de stomatite, mais peut toucher l'ensemble du tube digestif. Le traitement repose sur l'administration de bains de bouche associant bicarbonate, antiseptique et antifongique. Un traitement anti-herpétique et anti-fongique est souvent associé. En cas de dysphagie sévère, le patient doit être hospitalisé pour une réhydratation et renutrition parentérale.

## **Toxicité cardiaque**

La toxicité myocardique est liée essentiellement aux anthracyclines. Elle survient pour une dose cumulée d'environ 500 mg/m<sup>2</sup> d'Adriamycine. Elle nécessite une surveillance répétée de la fraction d'éjection ventriculaire par échographie cardiaque ou fraction d'éjection isotopique.

Il convient de ne pas dépasser cette dose cumulée, ou d'utiliser des médicaments cardio-protecteurs en association.

# PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

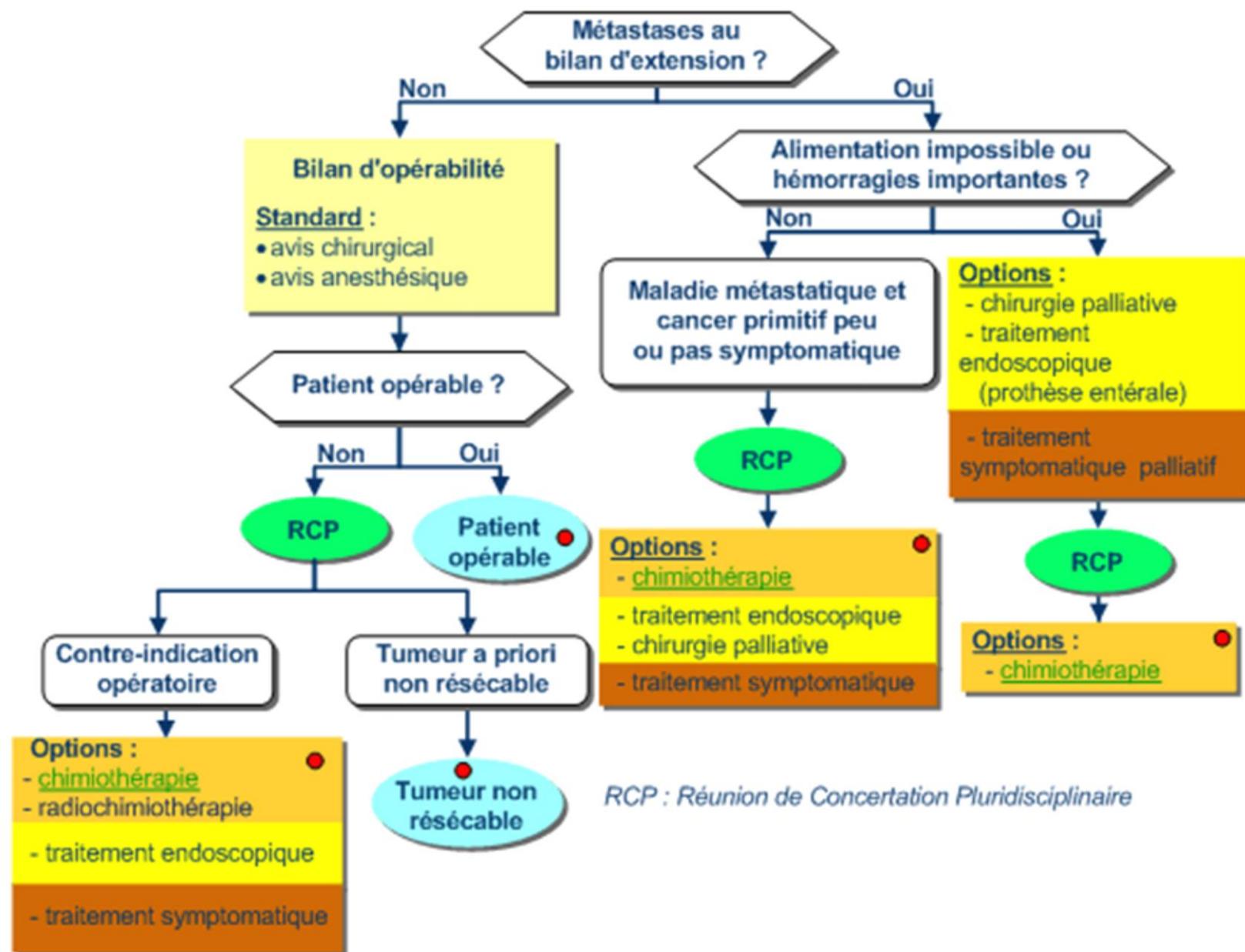
## **Toxicité neurologique**

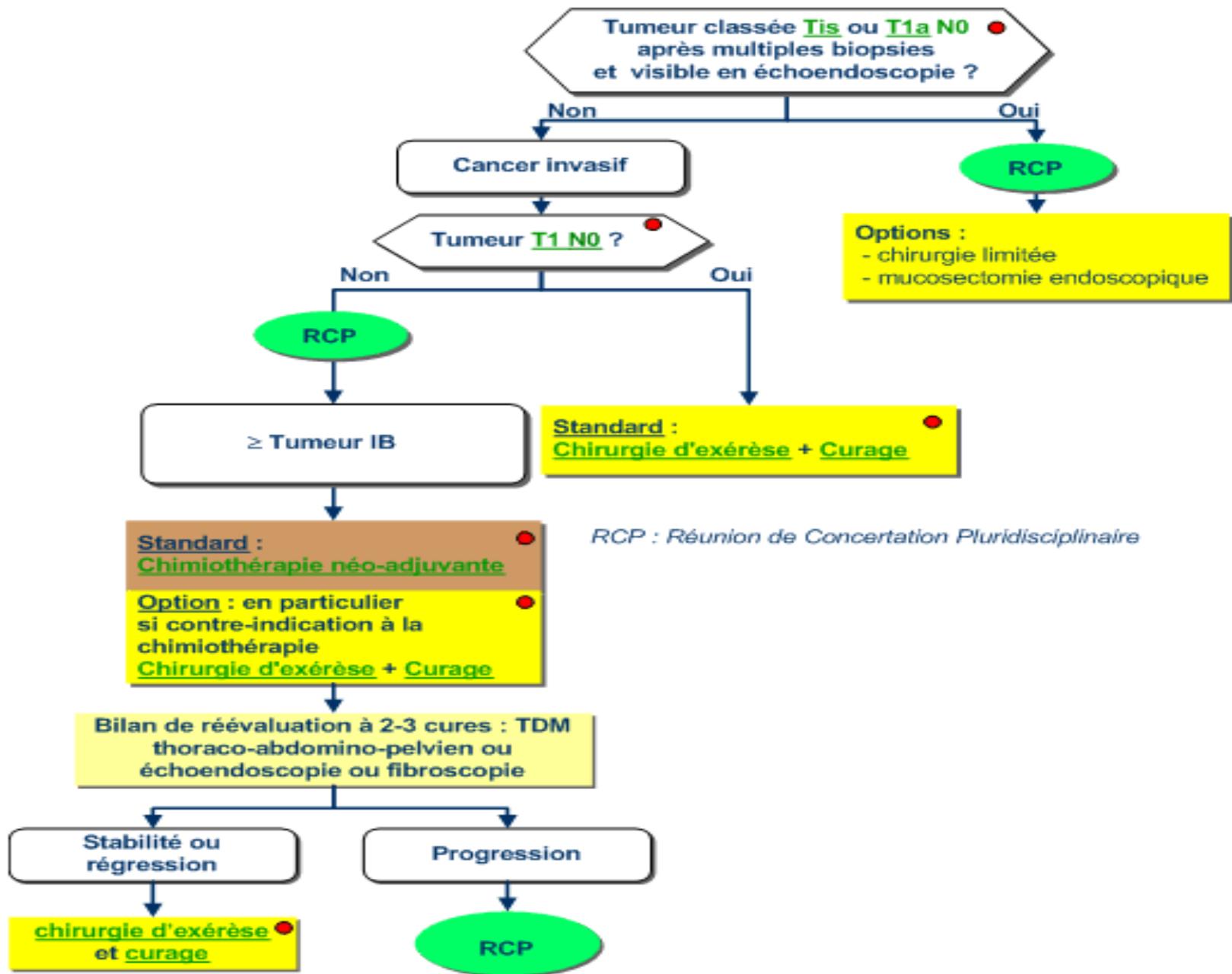
Il s'agit essentiellement d'une neuropathie périphérique, liée au cisplatine, aux taxanes et aux vinca-alcaloïdes. Il convient de pratiquer une surveillance clinique régulière éventuellement associée à un électromyogramme. Il n'existe pas de traitement préventif ni curatif de cette toxicité et le médicament en cause doit être arrêté.

## **Toxicité rénale**

Elle est principalement liée à l'administration du cisplatine. Il convient d'associer une hyperhydratation lors d'administration de ce médicament, de maintenir au décours de la chimiothérapie un bon état d'hydratation et de ne pas associer d'autres médicaments néphrotoxiques.

Les autres toxicités sont plus rares.





RCP pour discussion options

**Options :**

- laparoscopie, lavage péritonéal et biopsies, puis décision thérapeutique
- chimiothérapie néoadjuvante

Régression tumorale ?

Non

Oui

**Options :**

- traitement symptomatique
- traitement endoscopique
- chimiothérapie 2ème ligne

**Standard :**

Tentative d'exérèse chirurgicale

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

# Principes généraux de la thérapeutique des cancers selon leurs stades

Cancers localisés (SI), localement avancés (SII)



Traitement curatif de première intention  
(chirurgie\* et/ou radiothérapie)

\*: traitement complémentaire en pré et/ou post chirurgical :

- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- Thérapie ciblée
- Hormonothérapie

# Principes généraux de la thérapeutique des cancers selon leurs stades

- Cancer locorégional (SIII)  traitement curatif
- Selon le cas :
  - Soit le même type de schéma que le cancer localisé
  - Soit une association radiothérapie-chimiothérapie concomitantes (**cancer trop avancé pour une chirurgie**)

*Pour agir sur les multiples lésions possibles, la chimiothérapie est quasiment nécessaire lorsqu'il y a atteinte des ganglions*

# Principes généraux de la thérapeutique des cancers selon leurs stades

- Cancer métastatique  traitement palliatif :
  - La chirurgie est souvent inutile
  - Le traitement repose sur la chimiothérapie ou la radiothérapie, l'objectif:
    - Un gain de survie (durée)
    - Améliorer la qualité de vie (maîtrise des symptômes)

## Résistance à la chimiothérapie

- La **résistance** des cellules cancéreuses est responsable de l'**incurabilité** du cancer traité :
  - **Résistance acquise** : les cellules cancéreuses deviennent résistantes à la chimiothérapie à la **fin** du traitement
  - **Résistance de novo** : les cellules cancéreuses sont résistantes à la chimiothérapie au **début** du traitement

## Résistance acquise à la chimiothérapie

- Diminution du transport
- Augmentation de l'inactivation
- Augmentation de la réparation des lésions de l'ADN

## Résistance de novo à la chimiothérapie

- Existence de **sanctuaires pharmacologiques** qui sont des **barrières empêchant** les médicaments cytotoxiques d'atteindre leurs cibles :
  - **Faible** irrigation sanguine
  - **Empilement** des cellules en couches jointives
  - **Acidose** extracellulaire