

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE  
PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu devant le Jury interrégional  
Le Jeudi 3 Octobre 2013  
Par Fanny PERROTTON-LOISY

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 06 Mai 1987 tient lieu de :

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

***EVALUATION DU COUT DE LA TECHNIQUE INNOVANTE OSNA  
DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN : Etude  
prospective sur 50 patientes***

Président du Jury : Pr Françoise BALLEREAU, PU-PH de Pharmacie Clinique et Santé  
Publique CHU de Nantes

Directeur de thèse : Dr Geneviève PERROCHEAU, Praticien Spécialiste des CLCC  
ICO René Gauducheau, Saint Herblain

Membres du jury : Pr Jean-Marc CLASSE, PU-PH en Cancérologie  
ICO René Gauducheau, Saint Herblain  
Pr Pascal LE CORRE, PU-PH Biopharmacie – Pharmacocinétique  
CHU de Rennes

## **REMERCIEMENTS**

### **Au Président du Jury**

Professeur Françoise BALLEREAU

PU-PH de Pharmacie Clinique et Santé Publique - CHU Nantes

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

En espérant que ce travail soit à la hauteur de votre confiance.

Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement reçu et vous prie de trouver ici l'expression  
de mon respect et de ma reconnaissance.

### **A ma Directrice de Thèse**

Docteur Geneviève PERROCHEAU

Praticien Spécialiste des Centres – ICO René Gauducheau, Nantes

Geneviève, merci d'avoir accepté de partager ce travail avec moi.

Merci de ta patience, de ta gentillesse et ta disponibilité malgré le travail très prenant à la Pharmacie. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi. Tu m'as permis de mieux comprendre le monde pharmaco-économique et je te souhaite plein de plaisir dans cette activité-là.

## Aux membres du Jury

Professeur Jean-Marc CLASSE

PU-PH en Cancérologie - ICO René Gauducheau, Nantes

Jean-Marc, merci d'avoir accepté de juger ce travail et de l'intérêt que vous lui portez. Je vous remercie de votre disponibilité et de vos conseils pour sa réalisation. En espérant que ce travail soit à la hauteur de ma considération et de ma profonde gratitude. Merci Jean-Marc de m'avoir ouvert les portes du bloc opératoire aussi simplement, de m'avoir proposé ce beau sujet et de l'avoir relu si attentivement.

Professeur Pascal LE CORRE

PU-PH en Biopharmacie et Pharmacocinétique - CHU de Rennes

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de l'intérêt que vous lui portez. Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement reçu. Je vous remercie de votre disponibilité et recevez le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## TABLE DES MATIERES

<b><u>1</u></b>	<b><u>INTRODUCTION</u></b>	<b><u>5</u></b>
<b><u>2</u></b>	<b><u>GENERALITES</u></b>	<b><u>6</u></b>
2.1	LE CANCER DU SEIN	6
2.1.1	PHYSIOPATHOLOGIE	6
2.1.2	LES TUMEURS MALIGNES	12
2.1.3	LES DIFFERENTS TRAITEMENTS DU CANCER DU SEIN	13
2.2	LE CURAGE AXILLAIRE (CA)	18
2.2.1	CONCEPT	18
2.2.2	MORBIDITE DU CURAGE AXILLAIRE	18
2.3	LE GANGLION SENTINELLE	19
2.3.1	CONCEPT	19
2.3.2	INDICATIONS DE LA TECHNIQUE DU GAS	22
2.3.3	DIFFERENTES METHODES D'ANALYSE DU GANGLION SENTINELLE	23
2.3.4	MORBIDITE DE LA TECHNIQUE DU GAS	34
2.4	ETUDES MEDICO-ECONOMIQUES	36
2.4.1	GENERALITES	36
2.4.2	LES ETUDES MEDICO-ECONOMIQUES APPLIQUEES A LA CHIRURGIE DU SEIN	38
<b><u>3</u></b>	<b><u>MATERIEL ET METHODES</u></b>	<b><u>43</u></b>
3.1	TYPE D'ETUDE	43
3.2	CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE	43
3.3	PRISE EN CHARGE DES PATIENTES	44
3.4	PARAMETRES ETUDIES ET STATISTIQUES	46
<b><u>4</u></b>	<b><u>RESULTATS</u></b>	<b><u>48</u></b>
4.1	ANALYSE DES DONNEES CLINIQUES	48
4.1.1	CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION	48
4.1.2	L'INJECTION DU RADIO-ISOTOPE EN MEDECINE NUCLEAIRE	50
4.1.3	L'INTERVENTION CHIRURGICALE	50
4.1.4	LA TECHNIQUE OSNA	53
4.1.5	LE CURAGE AXILLAIRE	55
4.1.6	L'HOSPITALISATION DES PATIENTES DURANT LA CHIRURGIE	56
4.1.7	LA RE-INTERVENTION CHIRURGICALE EN DEHORS DU SEJOUR D'HOSPITALISATION	57
4.1.8	LE SUIVI POST-OPERATOIRE	58
4.1.9	LE TRAITEMENT ADJUVANT	60
4.2	ANALYSE DES COUTS	61
4.2.1	SELON CE QUE DEPENSE LE CENTRE HOSPITALIER	61
4.2.2	SELON CE QUE PERÇOIT LE CENTRE HOSPITALIER	64
4.2.3	BALANCE ENTRE DEPENSES ET RECETTES	68
<b><u>5</u></b>	<b><u>DISCUSSION</u></b>	<b><u>69</u></b>
5.1	CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTES DE L'ETUDE	69
5.2	IMPACT ECONOMIQUE DE LA TECHNIQUE OSNA	73
5.3	LES AVANTAGES DE LA TECHNIQUE OSNA	76
5.4	LES INCONVENIENTS DE LA TECHNIQUE OSNA	77
5.5	LES LIMITES DE NOTRE ETUDE ET LE STIC SAGE POUR APPORTER DES REPONSES	79
<b><u>6</u></b>	<b><u>CONCLUSION GENERALE</u></b>	<b><u>80</u></b>
<b><u>7</u></b>	<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b><u>81</u></b>

## 1 INTRODUCTION

En l'absence de prévention primaire, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. En 2012, il a touché 48 763 femmes en France (1).

Dans le Plan Cancer 2009-2013, la prise en charge du cancer du sein fait l'objet d'une mesure phare : favoriser le dépistage organisé. C'est grâce notamment à ce dépistage organisé, généralisé en 2003, que dans 80 % des cas la découverte de formes précoces est faite au moment du diagnostic (2).

La prise en charge initiale des formes précoces de cancer du sein est basée sur la chirurgie dont le but est de pratiquer l'exérèse de la tumeur et l'analyse du ou des ganglions axillaires sentinelles (GAS) prélevés, afin de sélectionner les patientes nécessitant un curage complémentaire.

Actuellement, il existe 3 méthodes pour analyser le GAS et poser l'indication d'un curage axillaire, geste qui consiste en un retrait de la chaîne ganglionnaire lymphatique et ce afin d'éviter la dissémination des cellules tumorales au-delà du sein.

Parmi ces 3 méthodes, l'une d'entre elles repose sur la biologie moléculaire en extemporané tandis que les 2 autres reposent sur l'analyse anatomopathologique, en extemporané ou en post-opératoire. Ces 3 méthodes présentent à la fois des avantages et des inconvénients mais surtout ont leur propre impact économique.

L'intérêt de la méthode de biologie moléculaire, et qui en fait son atout, est qu'elle permet, grâce à une analyse en per-opératoire de la totalité du ou des GAS prélevés, d'obtenir une réponse précise et rapide de l'envahissement ou non du GAS. Dans le cas où le GAS est métastatique, un curage axillaire est pratiqué pour retirer la totalité de la chaîne ganglionnaire.

En parallèle, cette méthode de biologie moléculaire est une technique innovante et coûteuse qui nécessite une évaluation médico-économique par rapport aux autres méthodes classiques d'analyse du GAS. L'objectif de ce travail est d'évaluer le coût de cette technique de biologie moléculaire.

## 2 GENERALITES

### 2.1 Le cancer du sein

#### 2.1.1 Physiopathologie

Chaque sein contient une glande mammaire, elle-même composée de compartiments séparés les uns des autres par du tissu adipeux. Le tissu de soutien, formé par des vaisseaux sanguins, des fibres et de la graisse permet comme son nom l'indique de maintenir le sein dans sa posture. Chacun des compartiments de la glande mammaire est constitué de lobules et de canaux. Le lait, en période d'allaitement, est produit par les lobules et ensuite transporté vers le mamelon grâce aux canaux.

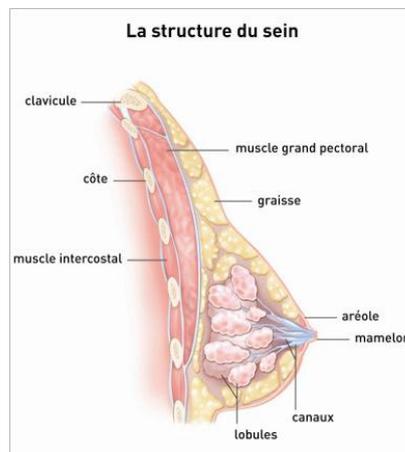


Figure 1 : La structure du sein (3)

Le sein est parcouru de vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques. Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques composent le système lymphatique qui aide à combattre les infections.

Les ganglions lymphatiques du sein sont principalement situés (Figure 2) :

- au niveau de l'aisselle ou creux axillaire, ce sont les ganglions axillaires
- au-dessus de la clavicule : les ganglions sus-claviculaires
- sous la clavicule : les ganglions sous-claviculaires (infra-claviculaires)
- à l'intérieur du thorax, autour du sternum : les ganglions mammaires internes.

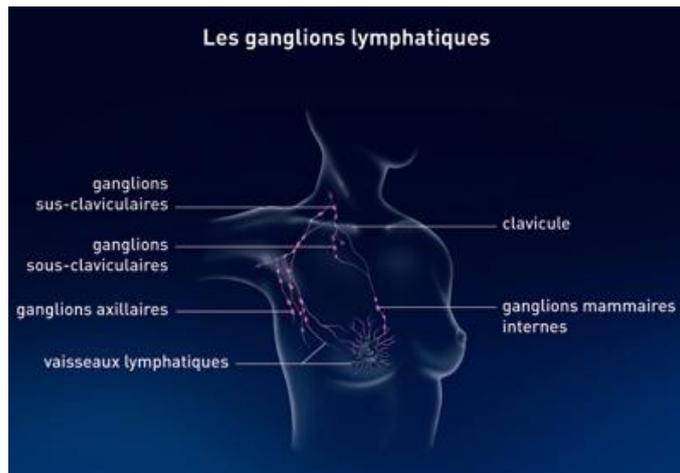


Figure 2 : Les ganglions lymphatiques (3)

Le mot « cancer » est un mot très général pour exprimer la reproduction anarchique des cellules accompagnée d'un phénomène d'infiltration, d'envahissement des tissus avec une diffusion métastatique. Le processus de cancérisation débute lorsque ces cellules se différencient sans régulation (Figure 3).

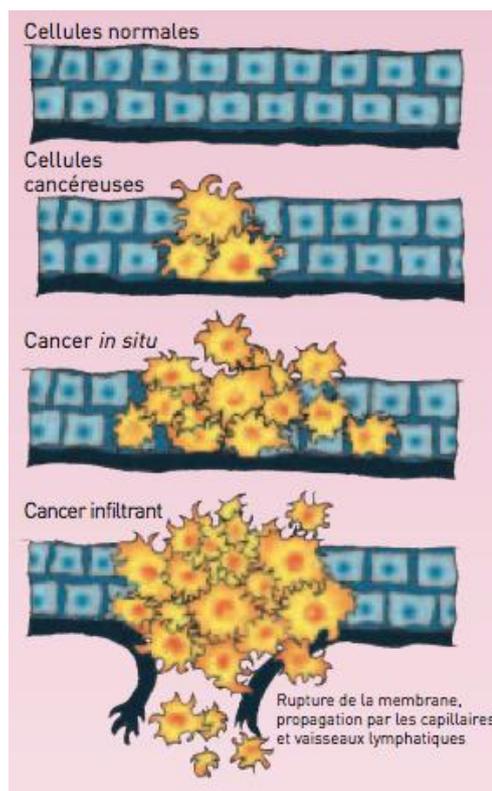


Figure 3 : Evolution des cellules cancéreuses (INCa, 2012)

Il existe de très nombreux types de cancers et ce nombre tend à augmenter plus les diagnostics sont précis, d'une part grâce à l'anatomopathologie qui permet notamment de différencier les types de cancers de manière plus précise qu'il y a quelques années mais aussi grâce à la biologie moléculaire.

En France, le cancer du sein est le plus fréquent des cancers touchant la femme. En 2012, 48 763 nouveaux cas de cancers ont été estimés (1) versus 53 000 en 2011 (4). Cette incidence est en nette diminution depuis les années 2005 et s'élève en 2012 à 88 pour 100 000 femmes (1). Avec une telle incidence, le cancer du sein représente 33% des nouveaux cas de cancers découverts chez la femme. Derrière le cancer du sein, les cancers colorectaux et pulmonaires sont les deux autres cancers dont les incidences sont les plus élevées avec respectivement 18 926 et 11 284 nouveaux cas estimés en 2012. En 2005, l'âge moyen de diagnostic du cancer du sein s'élevait à 61 ans versus 63 ans en 2012 (1).

Le cancer du sein représente la première cause de décès par cancer chez la femme. En effet, en 2012, alors que le nombre de décès liés au cancer colorectal ou au cancer du poumon est respectivement de 8400 et 8600, le cancer du sein en a causé 11 886, ce qui représente 18,8% des décès féminins liés à un cancer en 2012.

Alors que l'incidence des cancers du sein ne diminue que depuis 2005, le taux de mortalité, quant à lui, n'a cessé de diminuer depuis 1995, grâce notamment à la précocité des diagnostics, rendue possible via le dépistage généralisé mais aussi grâce à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse entre autre (Figures 4 et 5).

En 2012, ce taux de mortalité s'élève à 15,7 pour 100 000 femmes (1).

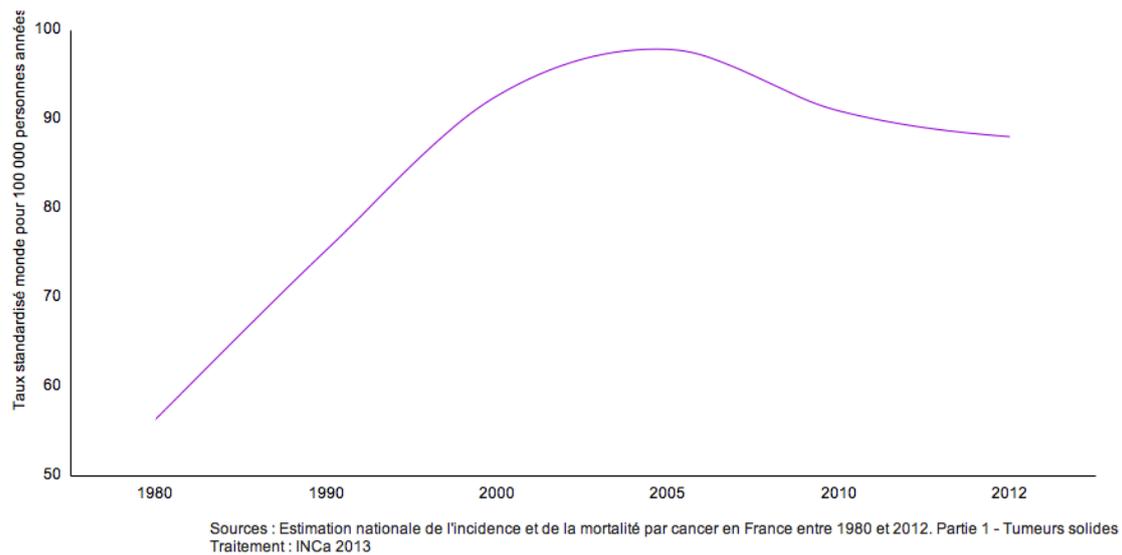


Figure 4 : Evolution de l'incidence du cancer du sein en France de 1980 à 2012

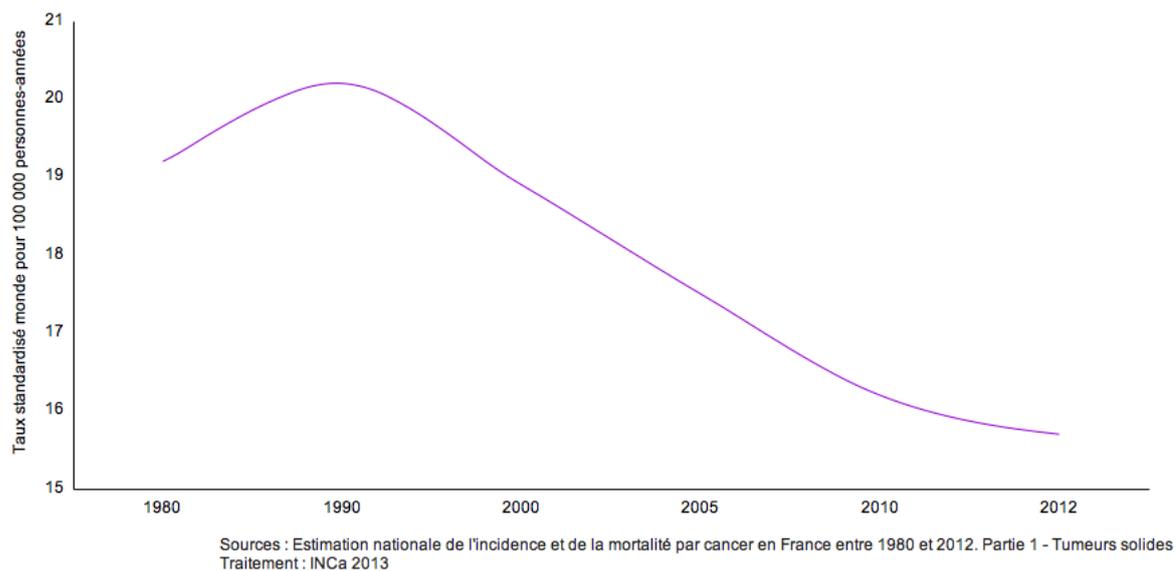


Figure 5 : Evolution de la mortalité du cancer du sein en France de 1980 à 2012

La forme la plus fréquente de cancer du sein est l'adénocarcinome. Il est généralement dépendant des œstrogènes. Le cancer du sein se développe d'abord « in situ », la lame basale est respectée, puis il devient invasif. Le risque métastatique persiste de façon prolongée pendant plus de 10 ans. Il existe une classification des cancers en fonction du stade et du grade qui permet d'émettre un pronostic. Le Stade donne une idée de l'envahissement ganglionnaire et de la présence ou non de métastases au moment du diagnostic :

- Stade 0 : on parle de cancer « in situ » (les cellules cancéreuses sont localisées dans un canal galactophore). Il n'a pas envahi les tissus situés autour. Une fois enlevées, les cellules ne se propageront pas.
- Stade 1 : tumeur de 2 cm ou plus. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions.
- Stade 2 : tumeur de 2 à 5 cm. Il atteint des ganglions lymphatiques voisins.
- Stade 3 : le cancer s'est propagé aux ganglions et peut-être aux tissus voisins du muscle ou de la peau.
- Stade 4 : le cancer a produit des métastases dans d'autres parties du corps.

Le score de Scarff Bloom et Richardson ou SBR comprend trois grades I, II et III. Il est obtenu par l'addition de trois critères, l'architecture, les atypies cytonucléaires et le nombre de mitoses (Tableau I). Ces trois critères sont cotés en 1, 2 ou 3. Le grade SBR est un grade histopronostique ; ce facteur pronostique ne s'applique pas aux carcinomes in situ mais seulement aux carcinomes infiltrants.

Tableau I : Corrélation entre score et grade SBR dans le cancer du sein

Grade SBR	Score
I	3, 4, 5
II	6, 7
III	8, 9

À ce jour, la classification pronostique des cancers du sein est de plus en plus fine. Les médecins diagnostiquent le cancer du sein et le classent morphologiquement à partir de l'analyse de certains critères : type histologique, taille de la tumeur, éventuel envahissement ganglionnaire, analyse de la présence de récepteurs hormonaux (œstrogènes et/ou progestérone), surexpression de la protéine HER2. Ces paramètres permettent ensuite de déterminer le traitement le plus adapté pour la patiente. Récemment, cette classification s'est affinée grâce à l'émergence des analyses génomiques et de leur application en clinique. Elles permettent ainsi de distinguer les types "luminal", basal-like, HER2+ (Figure 6), généralement en fonction de l'expression couplée de certaines protéines, essentiellement les récepteurs des œstrogènes et HER2 (5).

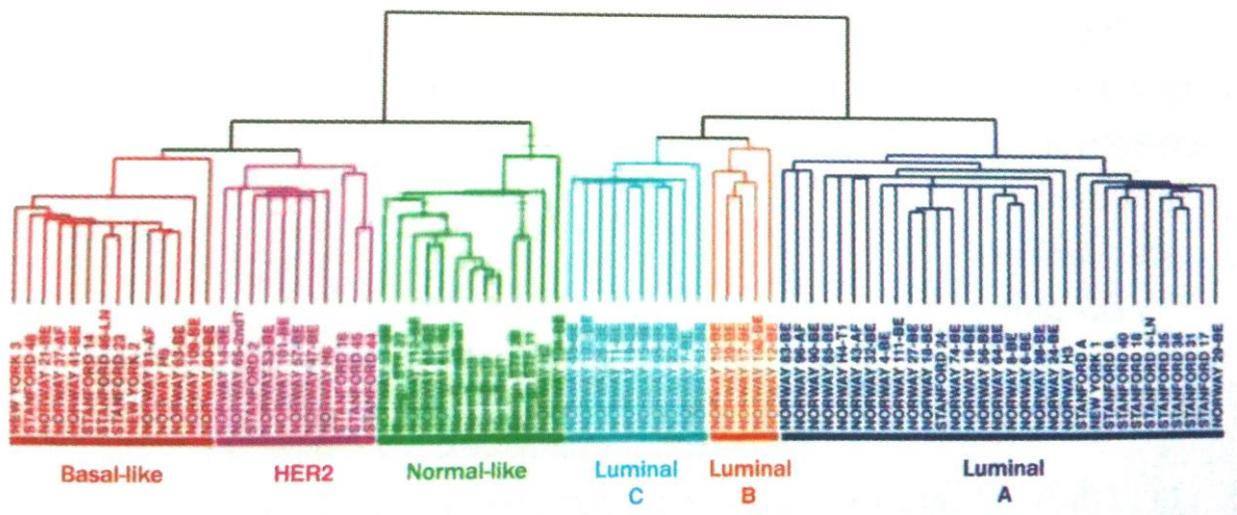


Figure 6 : Classification moléculaire du cancer du sein (6)

La découverte d'un cancer du sein vient le plus souvent à la suite du dépistage organisé, qui en France est soutenu par le Plan Cancer 2009-2013 initié par Jacques CHIRAC en 2003 (7). La toute première classification de l'état des seins se fait suite à la mammographie de dépistage (Figure 7).

## Classification des résultats de la mammographie\*

\*Système BI-RADS de l'American College of Radiology, 2002

ACR0	Des investigations supplémentaires sont nécessaires : échographie, agrandissement de calcifications...
ACR1	Mammographie normale
ACR2	Présence d'anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire
ACR3	Présence d'une anomalie probablement bénigne qui justifie une surveillance à court terme (tous les 6 mois)
ACR4	Présence d'une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique
ACR5	Présence d'une anomalie évocatrice d'un cancer

Figure 7 : Classification Bi-Rads des résultats de la mammographie

### 2.1.2 Les tumeurs malignes

Parmi les tumeurs malignes, la plus fréquente est le carcinome canalaire *in situ*. Le plus souvent, cette anomalie est découverte au décours d'une mammographie de dépistage.

On différencie plusieurs types de cancer du sein, le carcinome *in situ* et le carcinome infiltrant.

Dans les deux cas, les cellules cancéreuses peuvent se développer dans les canaux galactophores (carcinome canalaire), dans les lobules (carcinome lobulaire) ou parfois même dans les deux. Lorsque les cellules cancéreuses sont maintenues dans les canaux ou dans les lobules, on parle de carcinome canalaire ou lobulaire *in situ*. A l'inverse, dès lors que les cellules franchissent la membrane basale et que la prolifération atteint les tissus mammaires, on parle de carcinome canalaire ou lobulaire infiltrant.

Huit cancers du sein sur dix sont des carcinomes canaux infiltrant et huit cancers *in situ* sur 10 sont des carcinomes canaux *in situ* (8). Parallèlement, les carcinomes lobulaires *in situ* représentent environ 10 à 15% des cancers du sein *in situ* et approximativement 0,5 à 3,8% de l'ensemble des cancers du sein (9).

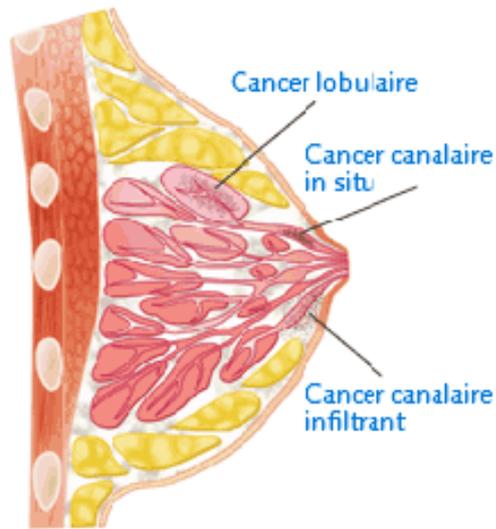


Figure 8 : Les différentes localisations de cancer

### 2.1.3 Les différents traitements du cancer du sein

L'arsenal thérapeutique qui s'offre aux médecins pour traiter un ou une patient(e) atteint(e) d'un cancer du sein est large. Les traitements retenus et validés suite à des essais cliniques qui les ont montrés supérieurs en termes d'efficacité par rapport à un autre, sont les traitements standard.

Ces traitements ne sont pas uniquement médicamenteux mais font appel à d'autres techniques telles que la chirurgie ou la radiothérapie. Les progrès de la recherche participent sans cesse à l'amélioration de la prise en charge des cancers du sein. Les principaux objectifs de ces traitements sont de guérir du cancer, de réduire le risque de récurrence, d'augmenter la durée de vie du ou de la patiente tout en améliorant sa qualité de vie ou en tous cas, non au détriment de celle-ci.

Les stratégies de prise en charge varient selon la taille, l'histologie, le caractère invasif du cancer et les facteurs pronostiques (Tableau II) (10).

Tableau II : Stratégie de prise en charge du cancer du sein

Type de cancer du sein	Stratégie thérapeutique
Cancer canalaire in situ	Chirurgie conservatrice
Cancer lobulaire in situ	Suivi+/- hormonothérapie en prophylaxie
Cancer invasif de petite taille (grade I ou II)	chirurgie+radiothérapie+chimiothérapie et/ou hormonothérapie
Cancer invasif de grande taille (grade III)	Chimiothérapie néoadjuvante+chirurgie+radiothérapie
Cancer métastatique	Stratégie palliative

D'une manière schématique, la chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux qui réduisent le risque de récurrence tandis que les traitements systémiques réduisent le risque de diffusion métastatique.

### 2.1.3.1 Prise en charge chirurgicale

La chirurgie représente généralement la première étape thérapeutique après un diagnostic de cancer du sein. Sauf dans certains cas où une chimiothérapie néoadjuvante est nécessaire pour permettre de réduire la taille de la tumeur. Selon les caractéristiques pronostiques du cancer et sa classification, le chirurgien peut procéder à une tumorectomie ou mastectomie partielle, chirurgie conservatrice au cours de laquelle la tumeur est retirée. Dans tous les cas, la pièce d'exérèse est analysée en anatomopathologie où le médecin s'assurera que les marges anatomopathologiques sont saines, c'est-à-dire exemptes de cellules cancéreuses (Figure 9). Si c'est le cas, la chirurgie est validée et il n'y aura pas besoin de seconde intervention pour une reprise des berges. Aujourd'hui, le chirurgien peut demander un examen extemporané de la pièce opératoire afin de s'assurer en per-opératoire, que les marges sont saines, afin d'éventuellement avoir à reprendre les berges au cours de la même intervention. En cas de lésion non palpable, une radiographie de la pièce opératoire permettra un contrôle qualité.

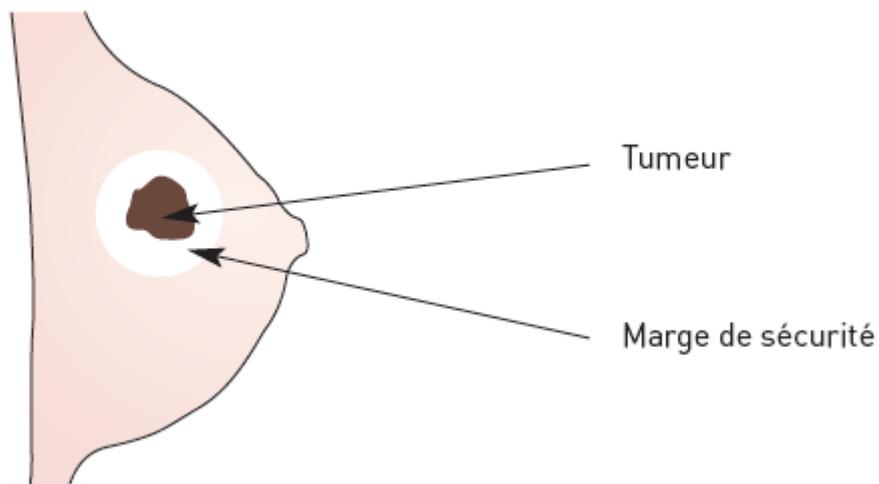


Figure 9 : Tumorectomie (INCa 2007)

Une autre intervention, non conservatrice cette fois-ci, appelée mastectomie ou mammectomie, consiste en un retrait de la totalité de la glande mammaire. Cette intervention est proposée lorsque le sein héberge plusieurs tumeurs, que le sein est inflammatoire, lorsque la tumeur est de taille importante  $> 3$  voire  $4$  cm (11) ou pour respecter le choix de la patiente.

Quand la taille de la tumeur est importante, il est parfois proposé une chimiothérapie néo adjuvante qui a pour objectif de réduire la taille de la tumeur pour que la chirurgie conservatrice soit possible.

La mastectomie est suivie d'une reconstruction mammaire si la patiente le souhaite avec pose de prothèse mammaire de volume semblable au deuxième sein.

### 2.1.3.2 Les traitements médicamenteux (Figure 10)

En fonction des facteurs pronostiques du cancer du sein, l'oncologue possède un arsenal thérapeutique diversifié. Ces facteurs sont le grade histologique de la tumeur, la taille, la présence de récepteurs hormonaux dans les cellules tumorales, les cellules cancéreuses circulant dans les vaisseaux (on parle d'embolies vasculaires), de l'expression de la protéine HER2, de l'envahissement ganglionnaire et enfin l'âge de la patiente. Selon ces critères, il pourra être proposé une chimiothérapie intraveineuse à la patiente.

Les molécules cytostatiques les plus fréquemment utilisées sont :

- la doxorubicine (Adriblastine®, Caelyx®, Myocet®) et l'épirubicine (Farmorubicine®)
- les taxanes (docétaxel Taxotère®, paclitaxel Taxol®)
- le cyclophosphamide (Endoxan®)
- le fluoro-uracile (5-Fluorouracile®)
- le méthotrexate (Méthotrexate®)

Les molécules ci-dessus sont systématiquement associées, on parle de protocoles de polychimiothérapie.

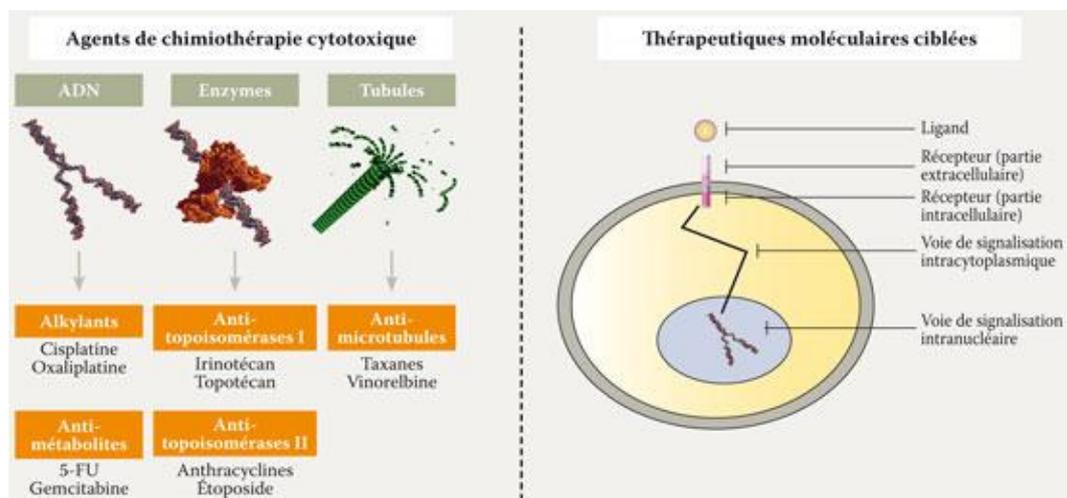


Figure 10 : Familles d'agents cytotoxiques et thérapie ciblée

La thérapie ciblée est une alternative dans la prise en charge du cancer du sein. Un quart des cancers infiltrants du sein expriment à la surface de leurs cellules des protéines type HER2 ou c-erb2. HER2 est un facteur de croissance qui stimule la production de cellules cancéreuses. Le Trastuzumab, anticorps monoclonal ciblant HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2), est la première thérapeutique ciblée à avoir été approuvée, en 1998, en association avec la chimiothérapie, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2. Le Trastuzumab (Herceptin®) est actuellement proposé aux patientes opérées d'un cancer du sein infiltrant et dont l'amplification de HER2 a été montrée lors d'un examen anatomopathologique (8).

Enfin, l'hormonothérapie est le troisième type de traitement médicamenteux du cancer du sein, traitement agissant aussi par voie systémique.

De la même manière que pour HER2 qui stimule la production de cellules cancéreuses, les hormones produites par les ovaires peuvent aussi stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Une hormonothérapie vise à empêcher l'action de ces hormones ou de diminuer leur sécrétion afin de ralentir la prolifération des cellules cancéreuses. Tous les cancers ne réagissent pas à l'hormonothérapie. Il est primordial de déterminer le statut des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et progestérone afin de classer le cancer comme hormonosensible ou non. Ce résultat est connu lors de l'examen anatomopathologique. Aujourd'hui, les médicaments d'hormonothérapie sont les antioestrogènes (Fulvestrant Faslodex®, Tamoxifene Nolvadex®, Toremifene), les antiaromatases (Anastrozole Arimidex®, Letrozole Femara®), les progestatifs ainsi que les inhibiteurs de la GnRH.

#### 2.1.3.3 La radiothérapie

La radiothérapie est une technique qui utilise les rayons X pour détruire les potentielles cellules cancéreuses qui persisteraient après l'intervention chirurgicale. Le but est donc de limiter le risque de récurrence locale et régionale en contribuant à réduire le risque de métastases secondaires. La dose moyenne minimum est de 50 Grays (Gy) répartis en 25 séances soit un traitement d'environ 5 semaines à raison de 5 séances par semaine. Les faisceaux sont orientés de façon à ce que l'ensemble du sein soit traité ainsi que la paroi thoracique ou la région ganglionnaire (8).

## 2.2 Le curage axillaire (CA)

La prise en charge initiale des formes précoces de cancer du sein est basée sur la chirurgie. Le but est de pratiquer l'exérèse de la tumeur et l'analyse du ou des GAS prélevés, afin de sélectionner les patientes nécessitant un curage complémentaire.

### 2.2.1 Concept

Le curage axillaire consiste en l'ablation d'un échantillon de la chaîne ganglionnaire de l'aisselle du côté du sein atteint par le cancer.

Le curage axillaire permet d'obtenir les informations nécessaires pour évaluer le pronostic de la maladie et adapter au mieux le traitement adjuvant. Aucun autre examen (radiographie, échographie, IRM, tomodensitométrie) ne permet d'obtenir avec autant de certitude le statut ganglionnaire.

L'envahissement ganglionnaire présente un impact sur la survie globale. En effet, l'atteinte des ganglions axillaires par des métastases constitue un risque augmenté de décès chez les patientes, par rapport à un non-envahissement des ganglions (12). Dans son étude, Wilking a montré que les patientes présentant un envahissement ganglionnaire axillaire avaient plus de risque de faire une récurrence loco-régionale ou à distance par rapport à une chaîne ganglionnaire indemne. Ce risque est d'autant plus élevé lorsque le nombre de ganglions axillaires atteints dépasse quatre.

Le risque de récurrence axillaire après curage axillaire pour une tumeur classée cliniquement T1-2, N0-1 est de 6% à 10 ans (13). Il semblerait donc que le curage axillaire participe à l'amélioration du contrôle local de la maladie.

### 2.2.2 Morbidité du curage axillaire

Malgré son intérêt dans la diminution du risque de récurrence, le curage axillaire entraîne une morbidité à court terme et à long terme. La première est caractérisée essentiellement par des lymphocèles, des douleurs, des hématomes et la seconde est caractérisée par une limitation des mouvements de l'épaule, une fatigabilité et un lymphoedème du membre

supérieur. Dans 15% des cas, les patientes ressentent une gêne ou une douleur du membre supérieur qui altère leur qualité de vie au quotidien (14).

Le lymphocèle, une des complications à court terme du curage axillaire, correspond à une accumulation de lymphes dans la cavité formée suite à l'intervention chirurgicale, notamment lorsqu'une brèche dans un vaisseau lymphatique s'est produite.

Une ou plusieurs ponctions évacuatrices sont alors pratiquées.

Le taux de lymphocèle axillaire après curage axillaire varie de 4 à 90% (15).

Quant au lymphoedème, complication tardive du curage axillaire, sa fréquence d'apparition varie entre 6 et 30% (16).

Le lymphoedème est un gonflement du membre supérieur, dans le cas d'un cancer du sein traité chirurgicalement, gonflement provoqué par la mauvaise circulation de la lymphe dans cette zone, liée à l'intervention chirurgicale. Pour remédier à cette complication tardive, des séances de kinésithérapie sont prescrites aux patientes, afin de mobiliser le plus rapidement possible le membre supérieur et permettre ainsi un rétablissement efficace de la circulation lymphatique dans la zone opérée.

Ces complications précoces ou tardives ont un impact négatif sur la qualité de vie des patientes (17). D'après l'étude de Velanovitch et al., les patientes ayant un lymphoedème ont des douleurs physiques plus intenses par rapport à la norme nationale ( $p=0,005$ ) et un état de santé inférieur comparé à la norme nationale ( $p=0,04$ ).

## 2.3 Le ganglion sentinelle

### 2.3.1 Concept

Le ganglion sentinelle est défini par le premier ganglion dans lequel se draine la tumeur primitive. Initialement utilisé dans le cancer des parotides, ce terme a été repris pour d'autres cancers notamment dans le cancer du sein un peu plus tard.

Ce terme est tout à fait récent puisque c'est Gould et al. en 1960, le premier auteur à avoir publié le concept du ganglion sentinelle dans un article intitulé « Observations on a « sentinel node » in cancer of the parotid » (18) puis en 1977, Cabanas a repris ce terme pour orienter le prélèvement ganglionnaire dans la prise en charge du cancer de la verge (19). Entre 1993 et 1994, Giuliano a publié les premières séries qui concernent le cancer du sein (20).

Le concept implique que l'envahissement ganglionnaire atteint obligatoirement le premier relais (ganglion sentinelle) avant d'envahir les autres ganglions. De ce fait, la négativité du ganglion sentinelle affirme que les autres ganglions de la chaîne axillaire sont indemnes de métastase.

Le concept du ganglion axillaire sentinelle appliqué au cancer du sein abouti à sélectionner les patientes susceptibles de ne pas avoir d'envahissement ganglionnaire axillaire afin de leur éviter un curage axillaire inutile. C'est une méthode de diagnostic.

La technique du ganglion sentinelle est très bien décrite et même largement protocolisée. Elle est la procédure standard de stadification du cancer du sein, en l'absence d'évidence clinique ou radiologique de métastases ganglionnaires pour les tumeurs de stade T0, T1 et T2 jusqu'à 3 cm.

La biopsie du GAS a pour objectif d'identifier ce(s) ganglion(s) à l'aide de l'injection d'un colorant et/ou d'un colloïde radioactif en vue de leur exérèse et la recherche de métastases.

La technique de détection du GAS repose sur deux types de repérage, les deux n'étant pas forcément réalisés systématiquement : le premier est l'injection d'un produit radiomarqué en péri-aréolaire. Cette injection est réalisée la veille ou quelques heures avant l'intervention par un personnel habilité. Le plus souvent, il s'agit d'un manipulateur en électro-radiologie médicale, sous la responsabilité d'un médecin spécialisé en médecine nucléaire. Le second type de repérage consiste en l'injection de 2 mL d'un colorant traceur bleu à proximité du site tumoral. Ce marquage est réalisé une fois le patient anesthésié, juste avant l'incision.

Le colorant traceur ayant l'AMM en France est le Bleu Patente (Guerbet, France). Quant à l'isotope radiomarqué injecté, le plus souvent il s'agit d'un colloïde marqué au Tc99m, le technetium 99, qui est un émetteur gamma.

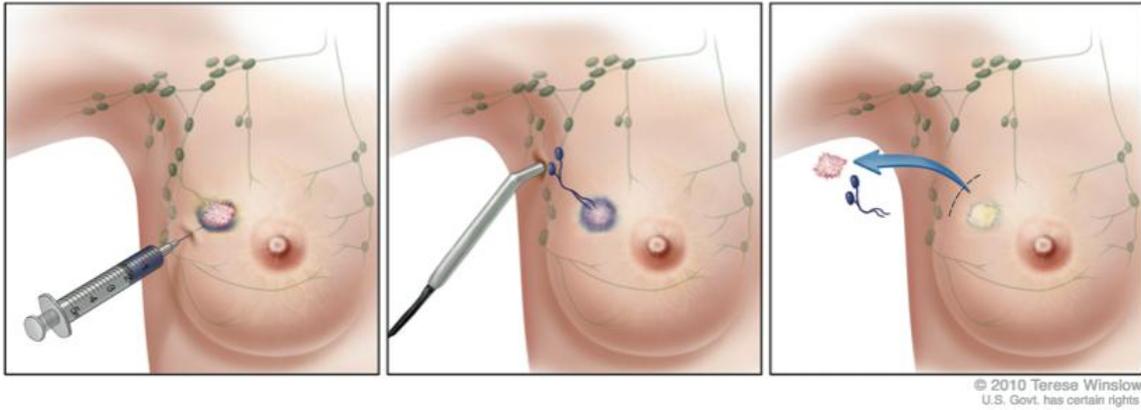


Figure 11 : Technique du ganglion sentinelle par radiomarquage

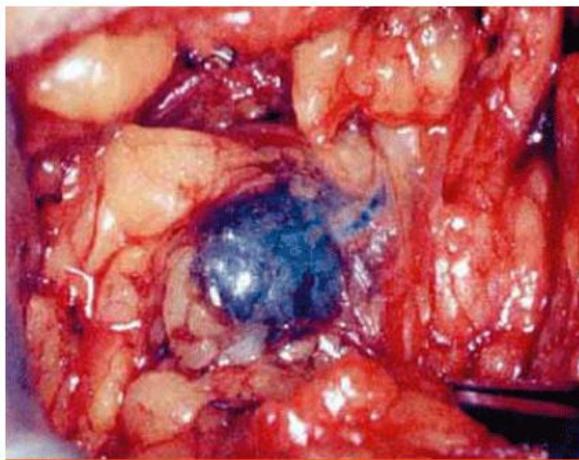


Figure 12 : Ganglion sentinelle "bleu"

La détection du GAS se fait ensuite au bloc, de manière visuelle avec le colorant et/ou de manière radioactive à l'aide d'une sonde Gamma (Néoprobe® ou Clerad®) qui permet de détecter l'activité de l'isotope radiomarqué et donc de localiser le GAS. Souvent les 2 techniques sont utilisées car elles sont complémentaires. Selon l'avis

d'experts, l'identification par ces 2 techniques combinées garantit une détection dans 86 à 100% des cas et le taux de faux négatifs est de 0 à 13% (21).

Dans l'étude de Goyal et al, le taux d'identification des ganglions sentinelles est de 85,6 % par le bleu Patente, de 85,6 % par le radio-isotope et de 96 % par les deux techniques combinées (22).

La technique du GAS est une alternative moins invasive que le curage axillaire d'emblée et le taux de morbidité liée à cette intervention est inférieur à celui du curage axillaire (23–25). Une autre étude montre l'absence de différence statistiquement significative sur la survie globale ou sans récurrence - locale et à distance – qu'il y ait ou non un CA lorsque le GAS est négatif. Il s'agit de l'essai NSABP B-32 de Krag et al. Cette étude montre que l'absence de CA lorsque le GAS est négatif n'est pas délétère sur la survie et le contrôle tumoral (26).

### 2.3.2 Indications de la technique du GAS

Selon les recommandations de Saint Paul de Vence 2011, la procédure du GAS s'adresse à toutes les tumeurs infiltrantes, unifocales, de taille T1 et T2 (<3 cm), N0, c'est-à-dire sans adénopathie cliniquement palpable. Il n'est pas recommandé en routine de pratiquer la technique du GAS chez les patients ayant une chimiothérapie néo-adjuvante, sauf dans le cadre du protocole d'essai clinique GANEA2. Les résultats permettront de savoir si la technique du GAS est recommandée à la suite d'une chimiothérapie néo-adjuvante. Pour pratiquer la technique du GAS, certaines règles doivent être respectées, notamment en ce qui concerne l'apprentissage du chirurgien vis à vis de la technique du ganglion sentinelle. Ce dernier doit valider une courbe d'apprentissage pour assurer les bonnes pratiques chirurgicales.

Les indications de curage axillaire complémentaire sont l'échec de détection ou un GAS atteint d'une métastase.

Le curage axillaire est réalisé dans le même temps opératoire lorsque l'envahissement du GAS est diagnostiqué en extemporané, ou dans un deuxième temps lorsque l'envahissement n'est connu qu'après la chirurgie initiale sur les résultats anatomopathologiques définitifs (27).

Dans le cas où une macrométastase est retrouvée, le curage axillaire est indiqué. A l'inverse, lorsqu'une micrométastase est retrouvée, un curage axillaire est en principe

indiqué mais c'est au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire que la nécessité de réaliser ce geste complémentaire est jugée.

En raison de la morbidité connue du CA, supérieure à celle du prélèvement isolé du GAS, le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles est faible et le risque de sous-traitement ou d'effet néfaste de l'omission du CA apparaît très faible (27).

### 2.3.3 Différentes méthodes d'analyse du ganglion sentinelle

Il existe trois méthodes d'analyse du ganglion sentinelle. La première, où l'évaluation du statut ganglionnaire est réalisée à partir de la méthode de biologie moléculaire OSNA en extemporané. La deuxième, où l'évaluation du statut ganglionnaire est réalisée à partir d'une analyse anatomopathologique définitive, sans examen extemporané. Enfin, la troisième méthode consiste en une évaluation du statut ganglionnaire à partir d'une méthode anatomopathologique par cryocoupe en extemporané, suivi d'une analyse anatomopathologique définitive (Figure 13).

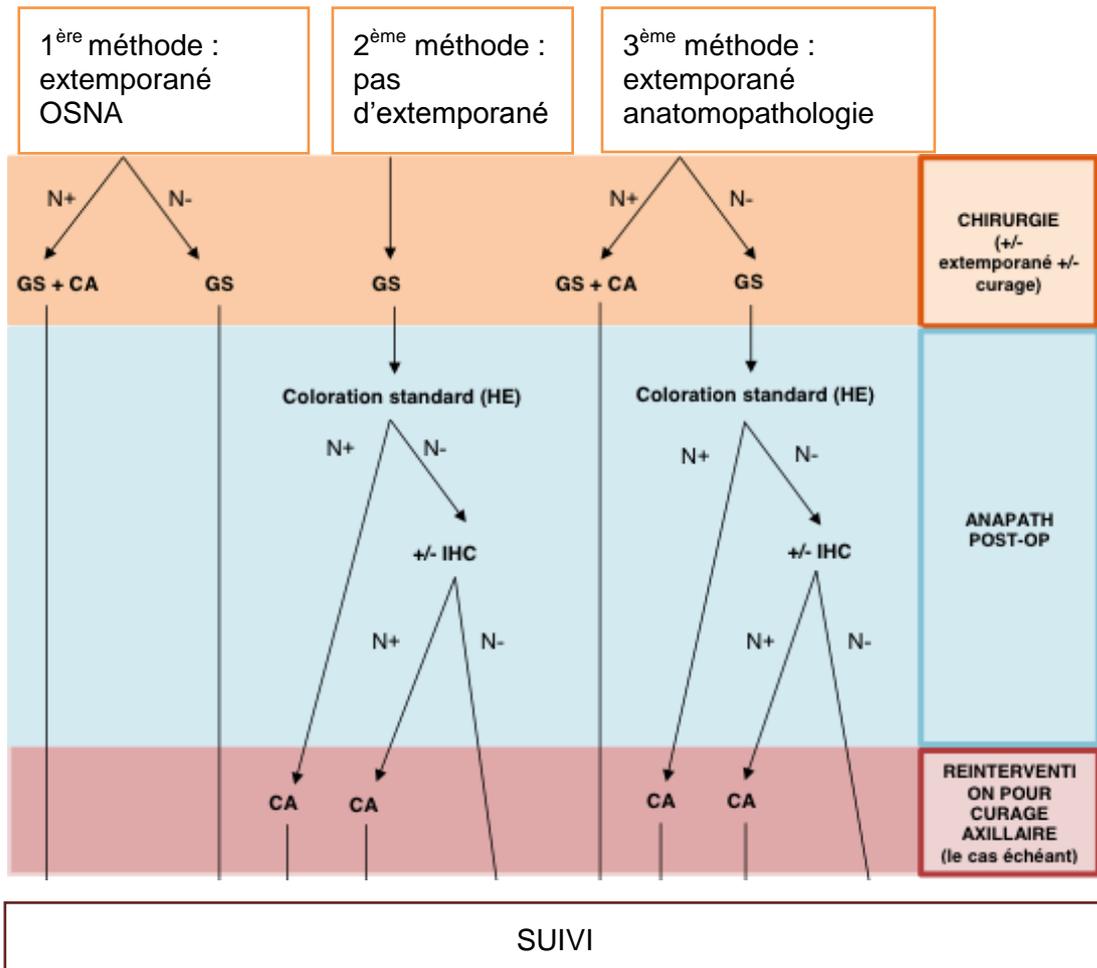


Figure 13 : Schéma des 3 méthodes d'analyse du GAS (extrait du synopsis STIC SAGE)

### 2.3.3.1 L'analyse anatomopathologique extemporanée ou définitive

L'anatomopathologie permet une analyse en extemporané ou définitive des prélèvements ganglionnaires grâce à un examen cytologique par empreinte ou par grattage, ou grâce à un examen histologique des coupes sériées de 250 µm et une coloration Hématoxyline-Eosine (H&E) complétée en cas de négativité par une analyse immunohistochimique. Ces techniques anatomopathologiques, malgré une excellente spécificité, ont une sensibilité qui peut varier entre 50 et 75% (28).

L'examen histologique sur coupes congelées est plus sensible que l'examen cytologique par empreinte mais représente un coût plus élevé (29).

### 2.3.3.2 L'analyse extemporanée avec la méthode OSNA

Grâce aux progrès scientifiques, la biologie moléculaire tient désormais une place considérable dans le diagnostic des cancers.

Différentes techniques de biologie moléculaire permettent de préciser le profil du cancer et ainsi de mieux comprendre la biologie tumorale. Le cancer du sein a bénéficié de ces avancées car sa classification moléculaire ne cesse de se préciser (Figure 6).

#### 2.3.3.2.1 Principe de la méthode OSNA

Récemment, en Europe, Sysmex a commercialisé le système OSNA (*On Site Nucleic Acid*) qui permet une analyse moléculaire peropératoire rapide du GAS. Cette méthode permet d'amplifier les ARNm du gène de la cytokératine 19 (CK19) par une procédure isothermique spécifique automatisée et sensible appelée RT-LAMP (*Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification*). L'amplification est suivie en temps réel. Les colorants bleus et les isotopes radioactifs utilisés pour l'identification des ganglions lymphatiques sentinelles n'interfèrent pas avec la réaction (30).

### 2.3.3.2.2 Origine de la méthode OSNA

La technologie d'amplification rapide d'acide nucléique appelée RT-LAMP utilisée dans la méthode OSNA est automatisée, rapide, semi-quantitative, exhaustive et fiable. Pour développer cette technique, 45 ARNm (ARN Messenger) marqueurs potentiels, normalement non exprimés dans les ganglions lymphatiques, ont été sélectionnés. Le taux d'expression de ces ARNm marqueurs a été évalué par QRT-PCR sur des ganglions lymphatiques histopathologiquement métastatiques ou indemnes (Figures 14-15).

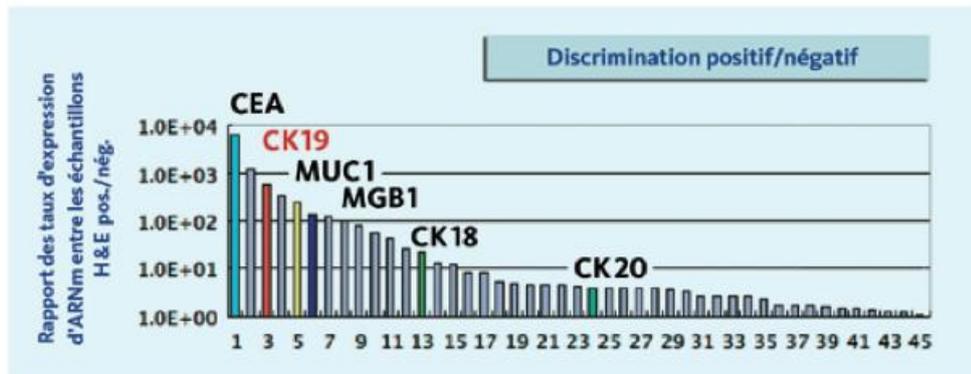


Figure 14 : Taux d'expression d'ARNm entre les ganglions N- ou N+

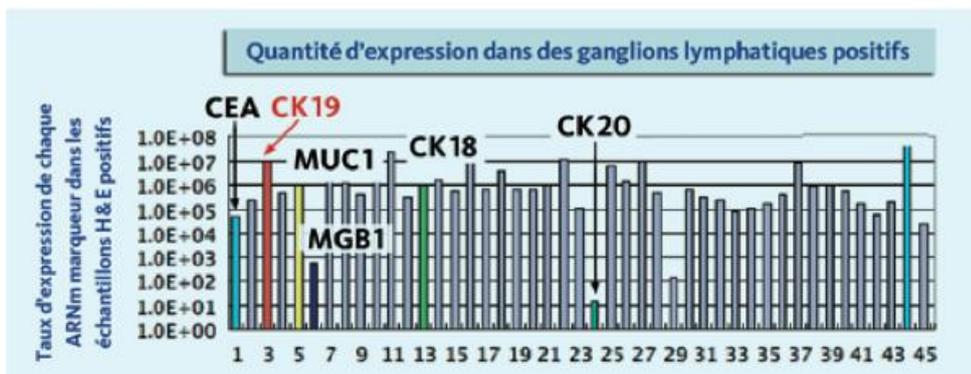


Figure 15 : Taux d'expression d'ARNm dans les ganglions N+

La figure 14 permet de constater un taux important de CK19 dans les ganglions métastatiques en comparaison avec des ganglions indemnes, ainsi que d'autres marqueurs comme l'ACE et la mammoglobine. De plus, d'après la figure 15, le taux d'expression de CK19 dans les ganglions métastatiques est particulièrement élevé. Ce marqueur a donc été identifié comme offrant le plus grand potentiel en termes de sensibilité. Enfin, la CK19 est exprimée quelque soit le type histologique de la tumeur initiale (31). La CK19 est un marqueur relativement léger, puisque son poids n'excède pas les 40 kDa. Ce marqueur, situé à la surface des cellules épithéliales est normalement absent dans les ganglions axillaires et dans les cellules lymphatiques (32). Moins de 2% des patients n'expriment pas de CK19 à la surface de leurs cellules (31). La technique OSNA n'aura pas d'intérêt chez ces patients-là.

Le test OSNA utilise 6 amorces d'ARNm différentes synthétisées spécifiquement afin d'éviter l'amplification de pseudogènes de CK19 ou de leurs transcrits pouvant générer des résultats faussement positifs. Ces 6 amorces permettent l'utilisation de l'unique marqueur CK19. En effet, ces 6 amorces augmentent la spécificité et la vitesse de la réaction (33). Par ailleurs, l'utilisation d'une méthode isothermique constante à 65°C empêche l'amplification indésirable de l'ADN génomique, évitant ainsi des résultats faussement positifs. De plus, le fait de travailler à température isothermique est un avantage car lorsqu'une réaction nécessite plusieurs paliers de températures différents, cela rallonge le temps de la procédure.

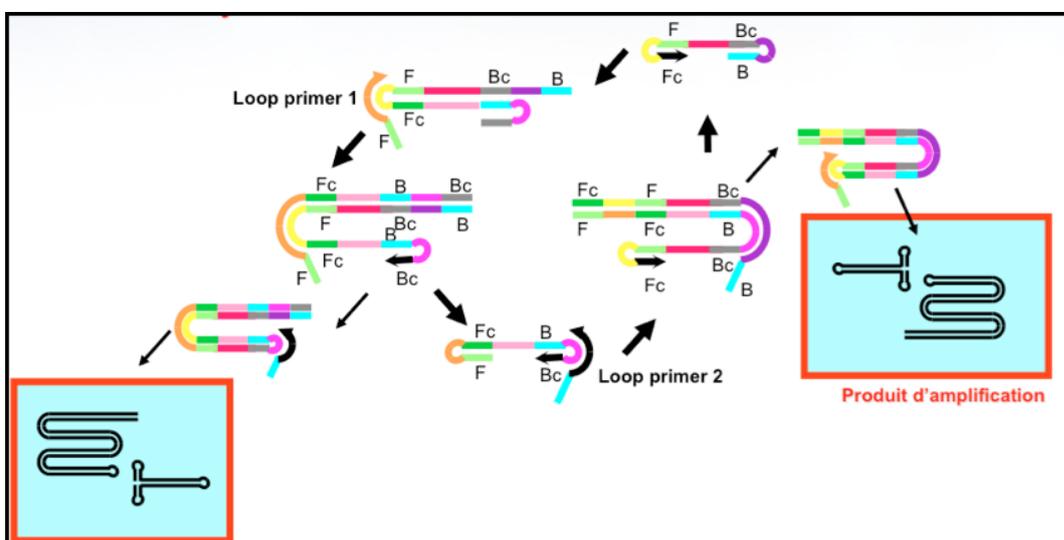


Figure 16 : Amplification des amorces par RT-LAMP (extrait du guide de formation Sysmex-2012)

### 2.3.3.2.3 Déroutement de la méthode OSNA en pratique

Les ganglions sont homogénéisés manuellement et directement soumis à amplification sans extraction préalable d'ARNm. Les échantillons purs et dilués au 1/10ème sont analysés simultanément dans un automate, RD-100i (Figure 17), pour la quantification du gène de la CK19. Les produits d'amplification sont détectés par le suivi en temps réel de la turbidité due à une augmentation de la concentration de pyrophosphate de potassium produit au cours de la réaction d'amplification.

Dans le détail, le tampon de lyse (Lynorhag® Sysmex) dans lequel a lieu la réaction, contient des sels de magnésium. La réaction d'amplification, suite à l'incorporation des bases dNTPs pour la fabrication des brins d'ADN, relargue du pyrophosphate. La turbidité vient donc de la combinaison du pyrophosphate aux sels de magnésium, qui donne du pyrophosphate de magnésium.



Figure 17 : Automate RD-100i (extrait du Guide de formation Sysmex-2012)

Le test OSNA mesure donc quantitativement l'expression d'ANRm de CK19, cette quantité étant corrélée directement à la taille du foyer métastatique. OSNA permet donc de manière précise de détecter des métastases dont la taille est  $\geq 0,2$  mm.

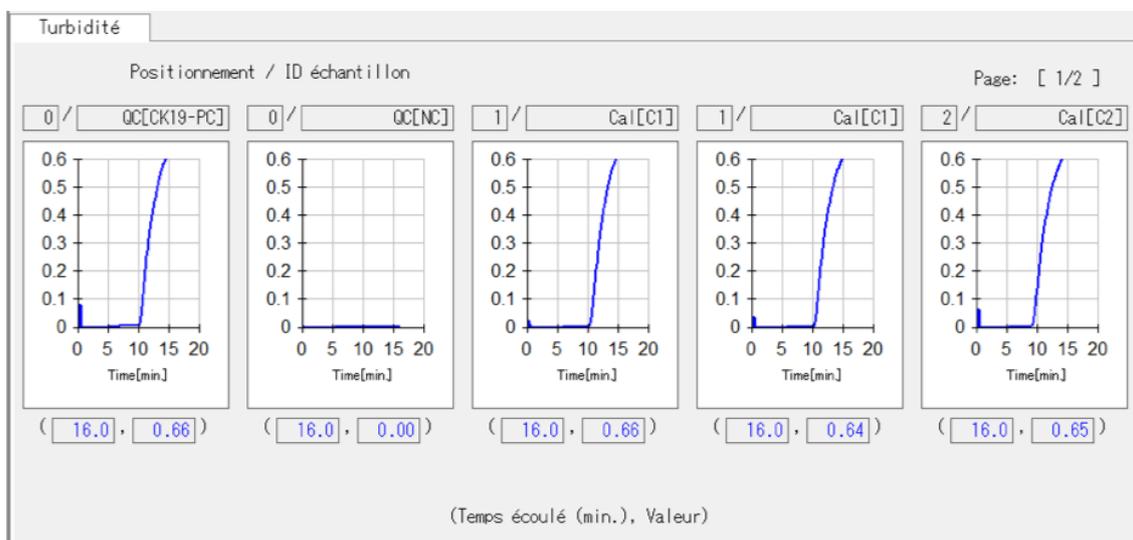


Figure 18 : Quantification en temps réel de la turbidité au sein d'un témoin positif, négatif puis de l'échantillon de lysat (extrait du logiciel Sysmex)

#### 2.3.3.2.4 Interprétation des résultats de la méthode OSNA

Des seuils ont ainsi pu être déterminés (Tableau III). Les résultats sont présentés ainsi : (++) pour les macrométastases, (+) pour les micrométastases et (-) en l'absence de métastase ou cellules tumorales isolées. La définition de l'atteinte métastatique du ganglion sentinelle se base sur la 7<sup>ème</sup> édition de la classification TNM de UICC/AJCC (Annexe 1).

Dans 5% des cas d'analyse de GAS, il se produit un phénomène d'inhibition. Ce phénomène s'explique par le fait que certaines molécules non identifiées (vraisemblablement des protéines) vont avoir pour effet d'inhiber les enzymes (polymérase) nécessaires à l'amplification génique. Le fait de diluer l'échantillon va mécaniquement diluer les inhibiteurs, ce qui va libérer les enzymes pouvant ainsi jouer leur rôle de polymérase. Ainsi l'échantillon pur ne présente pas de réaction d'amplification alors que l'échantillon dilué au 1/10<sup>ème</sup> conduit à une amplification « résultat positif par levée d'inhibition » : +(I). L'interprétation des résultats est alors possible (Tableau III). Des travaux sont entrepris afin de tenter d'identifier ces inhibiteurs.

Résultat qualitatif	Nombre de copies d'ARNm de CK19 par µL dans l'échantillon pur	Nombre de copies d'ARNm de CK19 par µL dans l'échantillon dilué	Taille des métastases (mm)	Réponse au chirurgien
(+)	Entre 250 et 5000	/	> 2	Micrométastase
(++)	> 5000	/	Entre 0,2 et 2	Macrométastase
-	< 250	/	< 0,2	Négatif
-(L)	Entre 100 et 250	/	/	Négatif (bruit de fond)
+(I)	< 250	Entre 250 et 5000	/	En faveur d'une micrométastase
+(I)	< 250	> 5000	/	Macrométastase
+(I)	Entre 250 et 5000	> 5000	/	Macrométastase

Tableau III : Classification semi-quantitative de l'atteinte ganglionnaire selon OSNA

### 2.3.3.2.5 Validation de la méthode OSNA par rapport à l'anatomopathologie

Afin de valider la cohérence de la technique OSNA avec les techniques d'anatomopathologie actuelles, de nombreuses études ont été réalisées. Elles se basent toutes sur le même protocole (Figure 19).

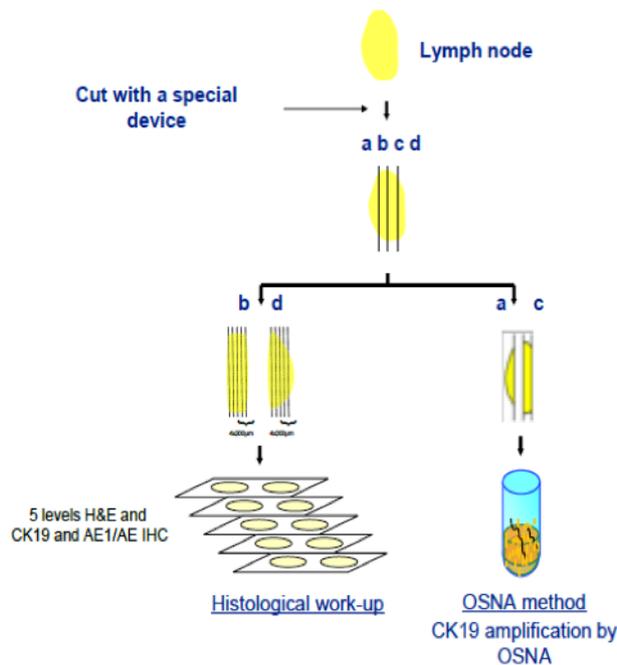


Figure 19 : Protocole de l'étude du ganglion sentinelle

On compte 10 études publiées sur la concordance entre la méthode OSNA et l'examen anatomopathologique définitif. Ces études portent sur un total de plus de 3600 ganglions sentinelles (Tableau IV). Elles montrent toutes une excellente concordance entre les deux techniques avec un taux moyen de 96,1% (de 95 à 98,8%), une sensibilité et une spécificité moyennes respectivement de 92,7 et de 96,2% (34).

Ces méthodes présentent l'inconvénient d'un biais d'échantillonnage puisque chaque échantillon du GAS est soumis à l'une ou l'autre des deux techniques.

Tableau IV : Etudes publiées sur la concordance entre OSNA et examen anatomopathologique définitif

Références	Année	Nombre de patientes	Nombre de ganglions	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Concordance (%)
Tsujimoto (35)	2007	101	323	95,6	99,3	98,8
Visser (36)	2008	32	339	95,3	97,1	96,8
Schem (37)	2008	93	330	98,1	90,8	91,8
Tamaki 1 (38)	2009	34	124	95,0	97,1	96,8
Tamaki 2 (38)	2009	164	440	97,2	94,6	95,0
Bernet (33)	2009	Non précisé	174	97,1	98,6	98,3
Feldman (28)	2010	196	1044	82,7	97,7	95,8
Snook (39)	2011	203	412	91,7	96,9	95,9
Le Frère Belda (40)	2012	233	481	91,1	97,2	96,5
Wang (41)	2012	552	Non précisé	83,7	92,9	Non précisé
<b>Au total</b>		<b>Non précisé</b>	<b>Non précisé</b>	<b>92,7</b>	<b>96,2</b>	<b>Non précisé</b>

#### 2.3.3.2.6 Les avantages de la méthode OSNA

Les avantages d'OSNA sont nombreux par rapport à l'examen anatomopathologique. Il n'y a pas d'extraction d'ARN nécessaire, l'analyse se réalise en per-opératoire, les résultats sont rapides, la technique est automatisée donc reproductible. La sensibilité est supérieure à celle de l'analyse histologique, permettant ainsi d'éviter une seconde intervention chirurgicale (40), seconde opération qui peut être techniquement plus compliquée à cause des adhésions, de la fibrose et de l'œdème post-opératoire qui peuvent subsister après la première intervention axillaire (42). Éviter une seconde intervention permet d'une part à la patiente de bénéficier d'un traitement adjuvant plus rapidement (43,44) et d'autre part de permettre à une nouvelle patiente d'entrer dans la boucle de prise en charge chirurgicale puisque la première patiente ne mobilisera un bloc ainsi qu'une équipe soignante que le temps d'une intervention au lieu de deux. Le fait de débiter la chimiothérapie adjuvante dans les 21 jours suivant l'intervention chirurgicale aurait un impact positif sur la survie globale ou sans récurrence (45). En Juillet 2012, la seule recommandation qui existe à ce sujet est que la chimiothérapie adjuvante doit débiter dans les 3 mois après la chirurgie (9).

OSNA est une méthode extemporanée très précise qui permet d'analyser le ganglion lymphatique complet en un seul test, contrairement aux examens anatomopathologiques conventionnels qui nécessitent d'effectuer des coupes de ganglions. Cette nécessité en anatomopathologie ne fournit des résultats que sur un échantillon, une partie du prélèvement. Il peut y avoir des biais de localisation, où les cellules métastatiques ne se situeraient non pas dans les coupes analysées mais dans la partie non observée par l'anatomopathologiste. OSNA permet de déceler plus de micrométastases par rapport à l'examen cytologique classique, 8,7% versus 4,5% (28,46). OSNA décèle aussi plus de micrométastases par rapport à l'examen cytologique classique, 52,8% versus 25,0% (47). Il n'y a pas de différence, par contre, en ce qui concerne la détection des macrométastases quelque soit la technique.

Il existe actuellement sur le marché une autre technique de biologie moléculaire permettant également d'analyser en per-opératoire les prélèvements ganglionnaires et de connaître leur statut métastatique, la technique GeneSearch® BLN Assay. Cette

technique est commercialisée par Veridex LLC mais à la différence d'OSNA, elle nécessite au préalable une étape de purification de l'ADN avant de passer les tubes dans l'automate, ce qui rallonge d'autant plus le temps de l'analyse. Cette technique GeneSearch® repose également sur l'amplification de l'ARNm de CK19 et de la mammaglobine. Il est à noter que cette technique n'est actuellement plus commercialisée depuis fin 2009.

#### 2.3.4 Morbidité de la technique du GAS

Dans l'étude randomisée ALMANAC, publiée en 2006, 1031 patientes ont été randomisées pour subir soit un curage axillaire de principe (n=516 patientes), soit la technique du ganglion sentinelle avec anatomopathologie classique (n=515 patientes, suivie d'une réintervention en cas de ganglion positif). À 12 mois, le taux de lymphœdème est de 13 % dans le groupe du curage axillaire de principe, et de 5 % dans le groupe avec la technique du ganglion sentinelle. Le risque d'engourdissement est de 31 % dans le groupe curage et 11 % dans le groupe ganglion sentinelle. Les auteurs notent aussi une amélioration de différents autres paramètres : temps opératoire, utilisation de drains, temps d'hospitalisation, retour à l'activité (25). Dans cette même étude, la qualité de vie a aussi été observée et il a été trouvé une différence significative de qualité de vie en faveur de la technique du ganglion sentinelle ( $p < 0,003$ ). Il en est de même dans l'étude nationale STIC GAS 2004, où la qualité de vie des patientes dans le groupe ganglion sentinelle est significativement supérieure à celle dans le groupe curage axillaire. Un mois après la chirurgie, la douleur est de 14,2 points plus élevée dans le groupe CA par rapport au groupe GAS et la fatigue 8,5 points plus élevée. Deux mois après l'intervention chirurgicale, les patientes du groupe GAS récupèrent leur qualité de vie par rapport à la situation initiale, alors qu'il faut attendre huit mois pour les patientes du groupe CA (48).

Dans cette étude, 822 patientes ont bénéficié de la technique du ganglion sentinelle voire d'un curage axillaire de complément, dans le même temps opératoire (95 patientes) ou au cours d'une seconde intervention (132 patientes). Cent quarante six patientes ont bénéficié d'un curage axillaire seul d'emblée.

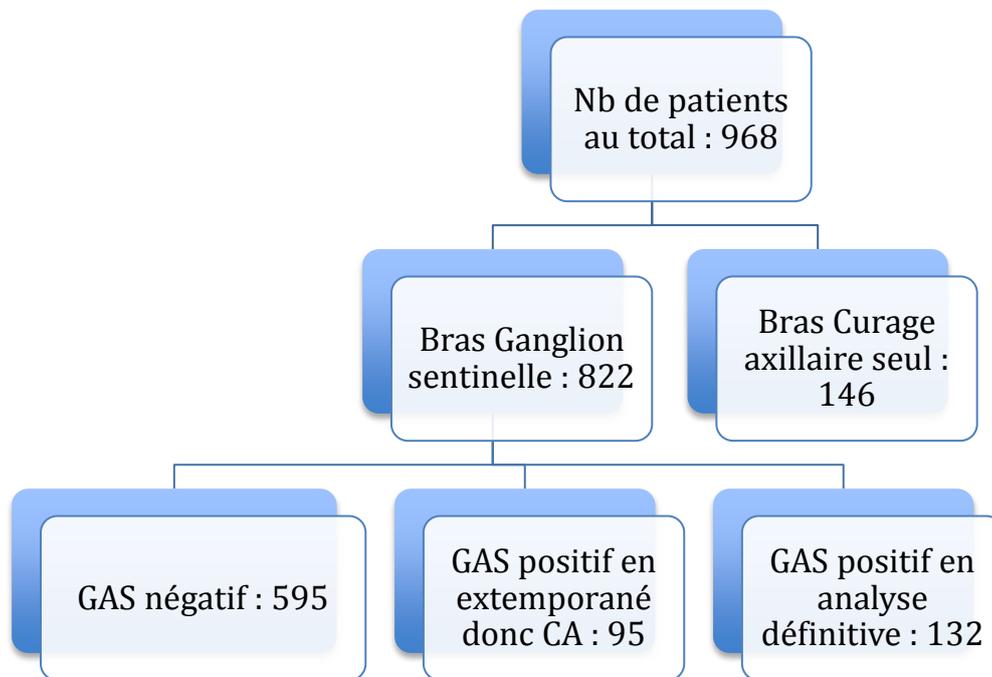


Figure 20 : Schéma des inclusions des patientes dans les 2 bras de l'étude STIC GAS

Il a été montré aussi que le taux de complications dans le groupe CA était supérieur à celui dans le groupe GAS : respectivement 29% et 16% ( $p=0,001$ ) (48). Ces complications sont principalement des lymphocèles, pris en charge grâce à une ponction évacuatrice.

En conclusion, de nombreuses études ont comparé la morbidité du curage axillaire et de la technique du ganglion sentinelle. Toutes montrent que cette morbidité est moindre avec la technique du ganglion sentinelle, tant sur la morbidité à court terme qu'à long terme. Cependant, cette technique présente une morbidité qui n'est pas nulle (25).

## 2.4 Etudes médico-économiques

### 2.4.1 Généralités

Les études médico-économiques ont une place prépondérante en 2013 mais aussi dans l'avenir. L'enjeu est tel que la HAS a créé en 2008 une Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique dont l'objectif est d'évaluer le rapport coût-efficacité des produits de santé en prenant en compte leurs dimensions éthique, sociale ou organisationnelle.

Régulièrement, la HAS organise des colloques pour rappeler l'importance de ces évaluations médico-économiques dans la prise en charge médicale des patients. En ces temps de difficulté financière et de budget alloué à la santé de plus en plus maigre, les études médico-économiques viennent aussi renforcer et argumenter le choix de telle technique par rapport à une autre. Le Professeur Jean Luc Harousseau, Président de la HAS, a posé, durant le colloque de Novembre 2012, la question suivante pour tenter de définir l'évaluation médico-économique : « comment concilier l'intérêt individuel du patient, qui aspire légitimement à la meilleure prise en charge possible, et l'intérêt collectif de la société sur le long terme ? ». Dans cette question se trouve toute la difficulté de la santé d'aujourd'hui. La meilleure prise en charge est peut-être la plus coûteuse, or pour la société, il faudrait qu'elle soit la moins onéreuse possible.

Les études médico-économiques (appliquées aux programmes de santé et la classe des dispositifs médicaux) et pharmaco-économiques (appliquées aux médicaments) identifient, mesurent, comparent et relient les coûts (ressources consommées) aux conséquences cliniques, coûts liés à l'utilisation des produits pharmaceutiques. En d'autres termes, ces études analysent les coûts et les conséquences cliniques de stratégies de santé.

L'analyse économique en santé ne doit plus se focaliser de manière unidimensionnelle à la comparaison des coûts d'acquisition de médicaments ou de dispositifs médicaux, ni au suivi des budgets pharmaceutiques d'une année sur l'autre.

La disparité créée entre les établissements publics et les établissements privés à but non lucratif d'une part, les établissements privés à but lucratif d'autre part, rendait plus

complexes les dispositifs de contrôle des financements et difficile toute comparaison des coûts entre les 2 secteurs.

La loi du 27 juillet 1999 portant création de la CMU permet le lancement d'une expérimentation, à compter du 1er janvier 2000 et pour une durée de 5 ans, de nouveaux modes de financement des établissements de santé, publics et privés, basés sur une tarification à la pathologie. Cet objectif a été repris en 2002 dans le plan « Hôpital 2007 ». Depuis, la T2A constitue le mode unique de financement pour les activités de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) des établissements publics et des établissements privés.

Désormais, les ressources sont calculées à partir d'une mesure de l'activité produite conduisant à une estimation de recettes. Le prix de chaque activité est fixé chaque année par le ministre chargé de la santé via le mécanisme des GHS / GHM.

Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) permet de classer le séjour de chaque patient au sein d'un « groupe homogène de malades » (GHM) auquel est associé un (ou parfois plusieurs) « groupe(s) homogène(s) de séjour » (GHS). Ceux-ci conditionnent le tarif de prise en charge par les régimes d'assurance maladie.

Le PMSI a donc comme objectifs de permettre d'établir un lien entre le financement et l'activité hospitalière et de lutter contre les inégalités de répartition des enveloppes budgétaires.

Pour le champ d'hospitalisation dans les services de Médecine, Chirurgie et Obstétrique (MCO), le patient, à partir du Résumé d'Unités Médicales (RUM) et du Résumé de Sortie Standardisé (RSS), est groupé et classé par l'intermédiaire d'un algorithme dans un Groupe Homogène de Malades (GHM). Cet algorithme de décision allant du RSS à un GHM unique est basé sur une série de tests s'appuyant pour l'essentiel sur un codage standardisé :

- Pour les diagnostics : Classification Internationale des Maladies (CIM) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : CIM 10
- Pour les actes médico-techniques : depuis 2003, la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

Chaque mois, les centres hospitaliers envoient la liste des Résumés de Sortie Anonyme (RSA) à la Sécurité Sociale. Chaque RSS se transforme automatiquement en RSA car la transmission d'informations médicales s'opère de manière anonyme.

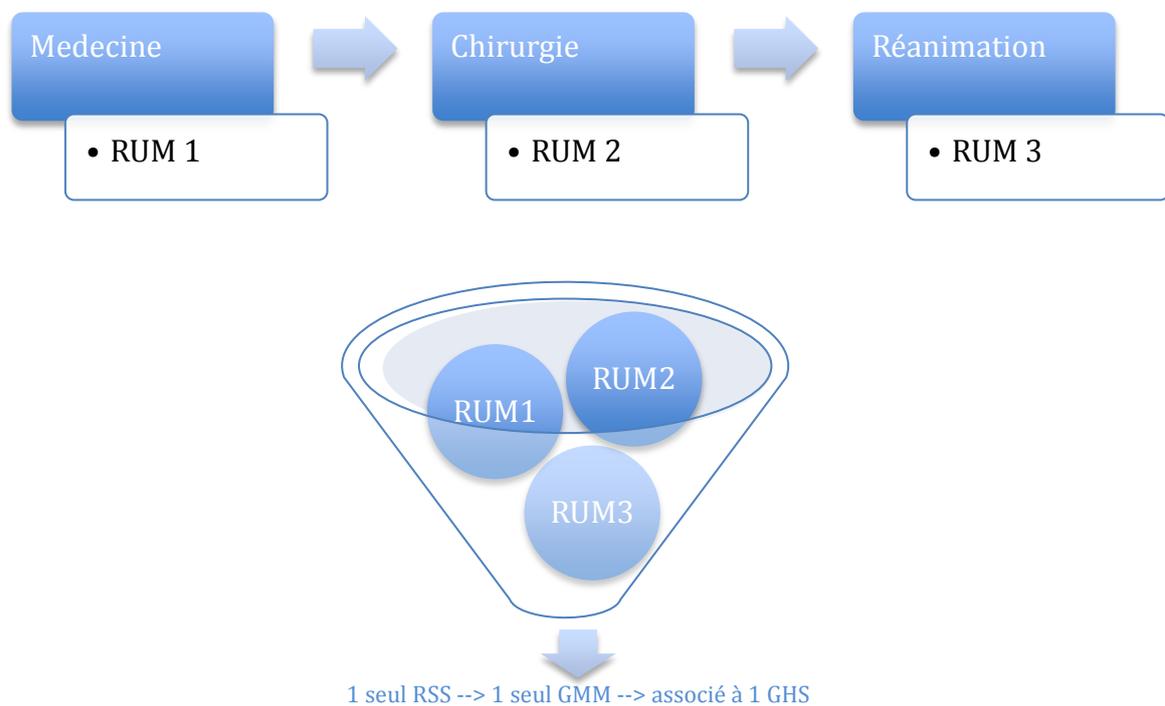


Figure 21 : Du séjour d'hospitalisation au GHS

#### 2.4.2 Les études médico-économiques appliquées à la chirurgie du sein

Le curage axillaire est une intervention qui ne met en jeu que des outils chirurgicaux simples. Chaque ganglion est analysé avec des méthodes anatomopathologiques conventionnelles telles qu'un examen histologique sur coupes congelées ou examen cytologique par empreinte.

La technique du GAS est plus complexe. Elle fait appel à la médecine nucléaire pour la préparation, le contrôle et l'injection du radio-isotope. La détection du GAS nécessite

une sonde spécifique au bloc. Après le prélèvement, les méthodes d'analyse anatomopathologiques sont plus complexes, notamment avec la coloration à l'hématoxyline et éosine (H&E) et à l'immunohistochimie (anticorps anti-CK19 ou anticorps pancytokeratine AE1/AE2).

Au premier abord, la technique du GAS semble mobiliser plus de ressources et de moyens. De nombreuses études ont évalué le réel impact médico-économique de la technique du GAS comparée à celle du curage axillaire et de l'analyse du GAS en extemporané ou définitive. Ces études évaluent le coût mais aussi l'impact sur la qualité de vie des patients.

#### 2.4.2.1 Etudes monocentriques prospectives

La prise en compte des QALY (Quality Adjusted Life Year) peut être utilisée pour évaluer l'intérêt de certains actes thérapeutiques, en fonction de leurs effets escomptés à la fois sur l'espérance de vie et la qualité de vie. Jeruss en 2006 a proposé un modèle dans un centre qui a conclu que l'analyse en extemporané avait un coût par QALY plus avantageux que l'analyse anatomopathologique définitive, sans examen extemporané (49).

En 2010, Canavese et al. ont publié une analyse portant sur des coûts théoriques de deux stratégies avec et sans examen extemporané. 118 patientes présentant un cancer du sein stade T1a-T1b n'ont pas bénéficié d'une analyse extemporanée de GAS. Dans le groupe de référence, 126 patientes présentant un cancer de stade T2 ont bénéficié d'une analyse extemporanée histologique sur coupes congelées. Lorsque l'analyse du GAS n'est pas réalisée en per-opératoire, la durée de l'intervention chirurgicale est réduite de 34 % par rapport à une analyse de GAS en extemporané suivie d'un curage axillaire dans le même temps opératoire. La durée de l'intervention chirurgicale est réduite de 23% par rapport à l'analyse extemporanée du GAS avec un résultat négatif. Cette réduction du temps opératoire est au prix d'une réintervention pour curage axillaire dans 11,6% des cas. Leur étude de coûts montre que ne pas pratiquer d'analyse extemporanée du GAS permet de réaliser une économie de 9,8%, soit environ 70000 € pour les 395 patientes de l'étude. Cependant, cette étude comporte des biais de sélection puisque les patientes

de stade T2 ont été exclues et font parties du bras de référence. Ce biais fait chuter le nombre de curage axillaire secondaire dans le bras de l'essai (50). Aussi, la conclusion des auteurs est que peut-être, le choix de réaliser ou non l'analyse extemporanée du GAS revient au patient et que c'est à lui d'en décider.

En 2010, Cutress et al. ont estimé en prospectif le coût par patient selon trois modèles de traitements (modèle 1 : patients avec curage axillaire d'emblée, modèle 2 : patients avec ganglion sentinelle, analyse histopathologique ultérieure et réintervention pour curage axillaire si le GAS est positif, modèle 3 : patients avec ganglion sentinelle et examen extemporané avec GeneSearch®). Ils concluent à un coût par patient plus élevé pour le modèle 3 par rapport aux modèles 1 avec curage d'emblée et 2 sans curage. Par contre, ce coût est inférieur à celui du modèle 2 avec curage axillaire (respectivement 2833£ par patiente versus 2891£) . Le modèle 3 permet malgré tout d'éviter 28% de curages axillaires inutiles. Dans cette étude, la comparaison des modèles ne prend en compte ni les coûts d'analyse histologique extemporanée, ni les coûts de la reprise chirurgicale pour curage axillaire (51).

#### 2.4.2.2 Etude monocentrique rétrospective

Dans l'étude de Holm et al. en 2008, l'examen histologique extemporané dans l'analyse du ganglion sentinelle peut conduire à réduire les taux de ré-interventions axillaires de 8,8%. Cette étude montre un bénéfice économique à la pratique de l'analyse extemporanée histologique du GAS, avec un gain de coût global d'environ 40% par rapport à l'analyse histologique définitive (52).

#### 2.4.2.3 Etudes multicentriques prospectives

Les résultats du STIC GAS publiés en 2009 (48) montrent que :

- 16 % (89/562) des patientes ayant un ganglion sentinelle avec examen extemporané négatif ont des ré-interventions axillaires ;
- 19 % (37/190) des patientes ayant un ganglion sentinelle sans examen extemporané ont des ré-interventions axillaires.

Le coût moyen par heure d'utilisation du bloc a été reconstitué à partir des données de la comptabilité analytique hospitalière des 16 Centres de lutte contre le cancer participant à l'étude pour aboutir à un coût unitaire moyen de 522 € par patiente. Dans le STIC GAS, la durée moyenne d'occupation du bloc opératoire pour la technique du GAS suivi du curage axillaire est d'environ 101 minutes alors qu'elle est d'environ 106 minutes lorsque le curage est réalisé d'emblée (48).

Le coût d'une journée d'hospitalisation en chirurgie sénologique a été calculé et s'élève à 338 € par patiente.

Ce qui contribue à faire que la technique du ganglion sentinelle est économiquement plus avantageuse, ce sont les coûts de l'hospitalisation. Grâce à la technique du GAS, le temps d'hospitalisation est réduit de manière significative, en passant de 6,4 jours en moyenne dans le groupe curage axillaire à 5,8 jours dans le groupe GAS avec curage axillaire dans le même temps opératoire et à 3,5 jours dans le groupe GAS sans curage axillaire ( $p=0,001$ ) (53). Globalement, les coûts hospitaliers entre les deux groupes restent très proches : 3776€ pour le groupe GAS versus 3868€ pour le groupe curage axillaire ( $p=0,62$ ). Le point essentiel concerne l'étude des sous-groupes. La prise en charge d'une patiente pour un curage axillaire d'emblée, sans recherche de GAS, reviendra à 3331€ alors qu'il baissera à 2947€ chez une patiente qui bénéficie de la technique du GAS, sans curage axillaire lorsque l'analyse extemporanée du GAS est négative ( $p=0,0001$ ) (53).

Les coûts de la phase de suivi entre les deux groupes diffèrent mais de manière non significative. En effet, dans le groupe GAS, le coût du suivi hospitalier à 1 mois s'élève à 768€ alors qu'il est de 528€ dans le groupe curage axillaire. Ceci s'explique par le plus grand nombre de ré-hospitalisations pour ré-interventions dans le groupe GAS. Comme déjà énoncé auparavant, 16% (89/562) des patientes ayant un ganglion sentinelle avec examen extemporané négatif ont des ré-interventions axillaires.

En conclusion de cette étude, la technique du ganglion sentinelle permet d'éviter un curage axillaire inutile, de diminuer la morbidité immédiate et les séquelles tardives au niveau du bras sans augmenter les coûts.

Dans l'étude de Baranzelli et al en 2010, une étude de coûts a été réalisée au Centre Oscar Lambret de Lille. Elle a montré que le surcoût lié à la méthode GeneSearch® est estimé à environ 356€ par patiente (54). Cette étude de coût prend en compte les frais supplémentaires de personnel et de matériel ainsi que les frais de mise en place de la

méthode. Ce surcoût ne tient pas compte ni de la qualité de vie des patientes, ni des coûts évités concernant les complications post-opératoires ou la ré-intervention chirurgicale.

Selon les études, entre 70% et 72% des patientes ayant eu une biopsie du ganglion sentinelle pourraient ainsi éviter le curage axillaire et les complications qui lui sont liées (48,51,54).

La technique du ganglion sentinelle serait une procédure susceptible de réduire les risques pour les patientes tout en diminuant les coûts et la consommation de ressources.

L'objectif de notre étude est de déterminer le coût de la stratégie d'analyse du ganglion sentinelle par la technique de biologie moléculaire OSNA dans la prise en charge des patientes atteintes d'un carcinome mammaire infiltrant. Cette évaluation du coût s'applique au système de santé français.

### 3 MATERIEL ET METHODES

#### 3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique concernant les patientes ayant bénéficié de la technique OSNA dans la prise en charge d'un carcinome mammaire entre le 1<sup>er</sup> Avril et le 31 Mai 2013 au Centre ICO René Gauducheau à Nantes.

Notre travail est basé sur l'évaluation économique et financière de la technique de biologie moléculaire OSNA dans l'analyse du GAS. Le point de vue retenu est celui de l'hôpital.

#### 3.2 Caractéristiques de l'étude

Dans notre étude prospective, les patientes chez qui le diagnostic de carcinome mammaire infiltrant a été histologiquement prouvé et pour qui une intervention chirurgicale constitue le premier geste dans la prise en charge sont incluses. Intervention chirurgicale au cours de laquelle l'analyse du ganglion sentinelle sera réalisée selon les recommandations de Saint-Paul-de-Vence 2011 (27).

Les critères d'inclusion sont donc les suivants :

- Carcinome mammaire infiltrant histologiquement prouvé (canaulaire, lobulaire...)
- unifocal
- T < 3cm (clinique)
- N0 axillaire clinique, ce qui signifie pas de ganglion axillaire palpable cliniquement
- Détection du GAS par méthode isotopique ou combinée
- Age > 18ans

Le critère d'exclusion est le suivant :

- Aucun GAS visualisé par le chirurgien, dans ce cas-là, il y a curage axillaire d'emblée.

Les patientes répondant aux critères d'inclusion sont programmées pour une chirurgie + OSNA et les différentes informations nécessaires à l'évaluation du coût de la méthode sont compilées puis analysées.

### 3.3 Prise en charge des patientes

La consultation pré-opératoire est réalisée par le chirurgien. Elle a lieu le plus souvent 15 jours avant l'intervention et permet au chirurgien d'expliquer à la patiente les détails de l'intervention qu'elle s'apprête à subir, les possibles complications ainsi que la suite de la prise en charge en fonction d'une part des résultats de OSNA et d'autre part des résultats anatomopathologiques définitifs de la tumeur. La décision finale concernant la suite de la prise en charge de la patiente est prise de manière concertée au cours d'un staff.

Les modalités de la prise en charge chirurgicale sont décidées en fonction des résultats d'imagerie (échographie, mammographie, IRM mammaire), d'anatomopathologie et de l'examen clinique réalisé par le chirurgien. La décision étant finalement validée par l'ensemble des médecins au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, regroupant des chirurgiens, oncologues, anatomopathologistes, onco-généticiens ou encore radiothérapeutes.

La prise en charge chirurgicale peut consister en une chirurgie conservatrice avec tumorectomie ou zonectomie, une chirurgie conservatrice avec oncoplastie ou une chirurgie radicale, qui correspond à une mastectomie plus ou moins reconstruction immédiate.

Accompagné en salle d'un anesthésiste, d'un IADE, d'une ou deux IBODE, le chirurgien débute l'intervention par le repérage du ou des GAS au niveau axillaire par une technique combinée : la coloration au bleu d'une part (méthode colorimétrique) et la détection de radioactivité grâce au radiomarquage d'autre part (méthode isotopique). La méthode colorimétrique se détecte visuellement tandis que la méthode isotopique nécessite l'utilisation d'une Gamma-caméra (Neoprobe® ou Clerad®) pour détecter toute trace de radioactivité.

Tous les ganglions « bleus », « chauds et bleus » et « chauds » sont prélevés et considérés comme ganglions sentinelles.

Les prélèvements ganglionnaires sont dégraissés puis envoyés au laboratoire de biologie moléculaire pour une analyse extemporanée par la technique OSNA. Dès l'envoi de prélèvements ganglionnaires, le bloc prévient par téléphone le laboratoire.

Dans le laboratoire de biologie moléculaire, les ganglions sentinelles réceptionnés sont pesés (analyse possible pour un ganglion pesant entre 50 et 600 milligrammes), broyés, dilués et analysés dans l'automate RD-100i Sysmex®.

Les ganglions ayant un poids inférieur à 50 mg sont automatiquement renvoyés au bloc car non analysables. Ils seront ensuite envoyés en anatomopathologie en fin d'intervention avec la pièce opératoire.

Les ganglions ayant un poids supérieur à 600 mg sont découpés en autant de fragments nécessaires pour pouvoir être analysés. Si le nombre d'échantillons pour une patiente dépasse 4, nombre maximum de fragments pouvant être analysés en un run, alors le laboratoire de Biologie Moléculaire demande au Chirurgien ce qu'il souhaite faire. Il est possible d'envoyer les « ganglions en trop » en anatomopathologie, pour une analyse définitive, c'est-à-dire non extemporanée, ou alors de réaliser 2 runs successifs avec l'automate RD-100i, ce qui signifie un temps d'attente allongé. Dans tous les cas, le résultat est ensuite rendu par téléphone au chirurgien afin qu'il adapte la suite de son intervention : soit le chirurgien complète son geste par un curage axillaire limité aux deux premiers étages de Berg (Annexe 2) si le GAS est positif (au moins une macrométastase ou au moins deux micrométastases), soit la chaîne ganglionnaire lymphatique est préservée si le résultat de OSNA est négatif ou positif (seulement une micrométastase) (27).

Les patientes sont hospitalisées d'emblée selon le mode ambulatoire (entrée et sortie le même jour) ou selon le mode conventionnel (hospitalisation au cours de laquelle il y a au moins une nuit d'hébergement) si la patiente présente des critères de non indication à une hospitalisation ambulatoire ou si la patiente refuse de sortir le jour même de l'intervention. D'après les recommandations émises par la SFAR en 2009, l'anesthésiste juge de l'état du patient en se basant sur le tryptique « acte-patient-structure » et en tenant compte des critères médicaux, chirurgicaux, psychosociaux et environnementaux du patient (55). Les patients éligibles à une hospitalisation ambulatoire doivent avoir bien compris la démarche, notamment la conduite à tenir en cas de complications éventuelles apparaissant au domicile. Les notions d'éloignement et de non-accompagnant au lieu de résidence post-opératoire ne sont pas des facteurs d'exclusion à l'hospitalisation ambulatoire à condition que la balance bénéfice-risque soit bien évaluée.

La consultation post-opératoire a lieu dans les 21 jours suivant l'intervention. Le chirurgien réalise un examen clinique et surveille les éventuelles complications post-opératoires qu'aurait subies la patiente, par exemple des complications retardées telles que des lymphœdèmes persistants ou lymphocèles, un hématome, une cicatrisation difficile...

C'est au décours d'un staff multidisciplinaire ou réunion de concertation pluridisciplinaire que d'une part la chirurgie est validée et que d'autre part la suite de la prise en charge est décidée : chimiothérapie adjuvante, radiothérapie, hormonothérapie ou surveillance.

La chirurgie est validée si la patiente ne subit pas de réintervention pour une reprise des berges, en cas d'atteinte de celles-ci. Avec la technique OSNA, les seules réinterventions possibles sont dans le cas où les berges de sécurité de la pièce opératoire sont atteintes (Figure 8).

C'est après cette consultation de suivi à environ un mois post opératoire que notre étude de coût s'achève.

### 3.4 Paramètres étudiés et statistiques

Le but de cette étude est de connaître le coût « réel » de la technique OSNA pour le Centre et de le comparer aux tarifications existantes.

Pour ce faire, un certain nombre de variables ont fait l'objet d'un recueil (Annexe 3).

L'ensemble des données, cliniques et financières, sont saisies dans un fichier Excel® puis sont analysées avec l'aide d'un biostatisticien du Centre. Une étude descriptive de la population est réalisée. Les coûts inhérents à chaque étape sont calculés afin de connaître le coût moyen de la méthode OSNA.

Le calcul des coûts s'appuiera essentiellement sur une approche de type microcosting, même si certains éléments de coûts seront obtenus par une approche plus globale, de type « grosscosting », telle que le coût des hospitalisations pour chirurgie axillaire initiale.

Le coût de l'intervention chirurgicale sera approché par le coût du personnel et à partir des données de la comptabilité analytique hospitalière de 16 Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC). Le coût unitaire moyen d'une journée d'hospitalisation en chirurgie

sénologique a également été reconstitué à partir des données de la comptabilité analytique hospitalière de 16 CLCC. Les coûts des consultations post-opératoires ainsi que des consultations plaie et cicatrisation seront calculés grâce au temps personnel dédié à ces activités. Le coût de l'analyse en biologie moléculaire sera évalué en s'appuyant sur le montant d'achat de l'équipement, de la maintenance, du coût des réactifs et consommables et du coût du personnel. Enfin, les coûts relatifs à l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire voire des ganglions du curage axillaire seront calculés grâce à la valeur d'un PHN et actes CCAM d'anatomopathologie.

La tarification des hôpitaux étant basée sur la T2A, les recettes du Centre pour une hospitalisation seront évaluées via les GHM/GHS transmis par le Département de l'Information Médicale (DIM). La consultation post-opératoire est rattachée au GHM de l'hospitalisation lorsqu'elle est réalisée dans les 15 jours suivant l'intervention. Toute autre consultation constitue un acte supplémentaire, facturé en tant qu'acte médical (CCAM). Quant aux actes d'analyse OSNA et d'anatomopathologie, ceux-ci sont considérés comme hors nomenclature c'est-à-dire qu'ils ne font pas l'objet d'une tarification. Ils ne sont pas remboursés directement mais à travers les enveloppes MIGAC et MERRI versées au Centre l'année n+1 voire n+2.

Ainsi, la plupart des données de coûts seront obtenues à partir de l'observation détaillée, pour chaque patiente incluse dans l'étude, des quantités de ressources consommées. Des coûts moyens par patiente seront calculés.

Sur le plan statistique, les paramètres quantitatifs sont décrits par la moyenne (minimum-maximum). Les paramètres qualitatifs sont décrits par la fréquence des modalités. Les groupes d'intérêt sont comparés par le test de Student (ou Mann-Whitney si nécessaire) pour les variables continues et par le test du Chi<sup>2</sup> de Pearson (ou de Fisher si nécessaire) concernant les variables qualitatives. Les tests sont effectués en formulation bilatérale avec un *p* de significativité établi à 5%. Le logiciel utilisé est Stata SE 10.1 (StataCorp, College Station, Texas 77845 USA).

## 4 RESULTATS

### 4.1 Analyse des données cliniques

#### 4.1.1 Caractéristiques générales de la population

Toutes les patientes de l'étude sont des femmes dont l'âge moyen est de 61 ans. Les données cliniques plus détaillées sont présentées ci-dessous (Tableau V).

Tableau V : Caractéristiques générales de la population étudiée

<b>Caractéristiques globales (n=50)</b>		
Age (année)	61 (33-85)	
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> )	25 (18-39)	
Activité professionnelle	Oui	21 (42%)
	Non	29 (58%)
Antécédent de cancer	Oui	8 (16%) *
	Non	42 (84%)
Tabagisme	Oui	9 (18%)
	Non	41 (82%)
Statut hormonal	Réglée	9 (18%)
	Ménopausée	41 (82%)
Tour de poitrine (cm)	85	8 (22,2%)
	90	9 (25%)
	95	14 (38,9%)
	100	3 (8,3%)
	105	1 (2,8%)
	110	1 (2,8%)
Taille du bonnet	A	5 (13,9%)
	B	14 (38,9%)
	C	15 (41,6%)
	D	1 (2,8%)
	E	1 (2,8%)
<b>Caractéristiques cliniques de la tumeur</b>		
Méthode de diagnostic	Macrobiopsie	2 (4%)
	Microbiopsie	48 (96%)
Sein atteint	Droit	23 (46%)
	Gauche	27 (54%)
Zone du sein atteinte	QIE	3 (6%)
	QII	4 (8%)
	QSE	16 (32%)
	QSI	2 (4%)
	UQE	7 (14%)
	UQI	4 (8%)
	UQS	10 (20%)
	Rétro-aréolaire	4 (8%)
Masse palpable	Oui	20 (40%)
	Non	30 (60%)
Taille clinique	T0	30 (60%)
	T1	17 (34%)
	T2	2 (4%)
	T4	1 (2%)
<b>Caractéristiques anatomopathologiques</b>		
Type histologique de la tumeur	CCI	26 (52%)
	CLI	6 (12%)
	CCIS	4 (8%)
	CCI+CCIS	11 (22%)
	Autres	3 (6%)
Grade SBR de la tumeur pour carcinome infiltrant	I	17 (37,8%)
	II	20 (44,4%)
	III	8 (17,8%)
Expression récepteurs hormonaux	Progestérone positif	36 (78%)
	Œstrogène positif	41 (89%)
Expression HER2	0	35 (76%)
	1+	7 (15,2%)
	2+	2 (4,4%)
	3+	2 (4,4%)

\* dont 3 patientes ayant déjà un antécédent de carcinome mammaire.

#### 4.1.2 L'injection du radio-isotope en médecine nucléaire

Avant l'intervention, les 50 patientes reçoivent le marqueur radioactif (Nanocoll marqué au Technetium99) en 2 injections péri-aréolaires. L'activité moyenne injectée s'élève à 43,5 mBq (26,9-73,6).

#### 4.1.3 L'intervention chirurgicale

Dans 64 % des cas, les patientes ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice. Pour les autres patientes, les résultats sont détaillés ci-dessous (Figure 22).

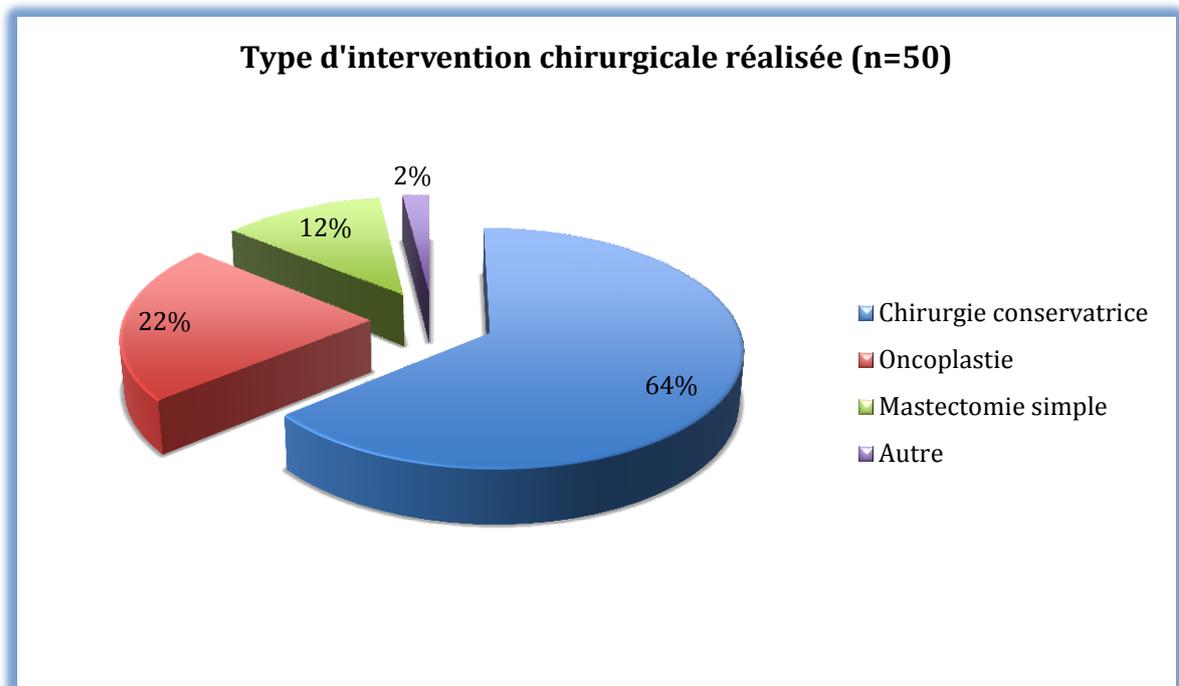


Figure 22 : Type d'intervention chirurgicale réalisée

Pour ces 50 interventions chirurgicales pratiquées dans le cadre de notre étude, les temps moyens passés au bloc opératoire par chacun des personnels sont présentés dans le tableau VI.

Tableau VI : Temps personnel moyen pour une intervention chirurgicale

Personnel médical	Temps moyen (en minutes)	Min-Max (en minutes)
<b>Au bloc opératoire</b>		
Anesthésiste	103	26-180
IADE	123	64-232
Chirurgien	80	40-155
IBODE 1	123	69-232
IBODE 2	100	0-170
<b>En Soins de Suite Post Interventionnels (SSPI)</b>		
IADE	89	48-256
IBODE	89	48-256

En ce qui concerne l'IBODE 2, elle est présente au bloc opératoire pour 42 des 50 patientes de notre étude. Dans les 8 cas restants, il n'y a que l'IBODE 1 dans la salle opératoire.

Quant au patient, il reste en moyenne 119 minutes (69-185) au bloc opératoire et 89 minutes (48-256) en SSPI.

Le temps de bloc opératoire est allongé lorsque la patiente bénéficie d'un curage axillaire dans le même temps opératoire (Tableau VII).

Tableau VII : Temps moyen passé au bloc opératoire en fonction de la réalisation ou non d'un curage axillaire

	N (nb de patientes)	Temps moyen de bloc opératoire (min)
Sans curage axillaire	42	116,8
Avec curage axillaire	8	134,4
p=0,1347		

Le repérage du GAS avec la méthode combinée est réalisé dans 98% des cas. Pour une seule patiente, l'injection du colorant n'a pas été faite en raison d'une allergie connue au Bleu Patente.

Le plus souvent, ce sont 2 GAS ou plus qui sont prélevés par patiente et 1 ou 2 GAS qui sont analysés par patiente (Figure 23).

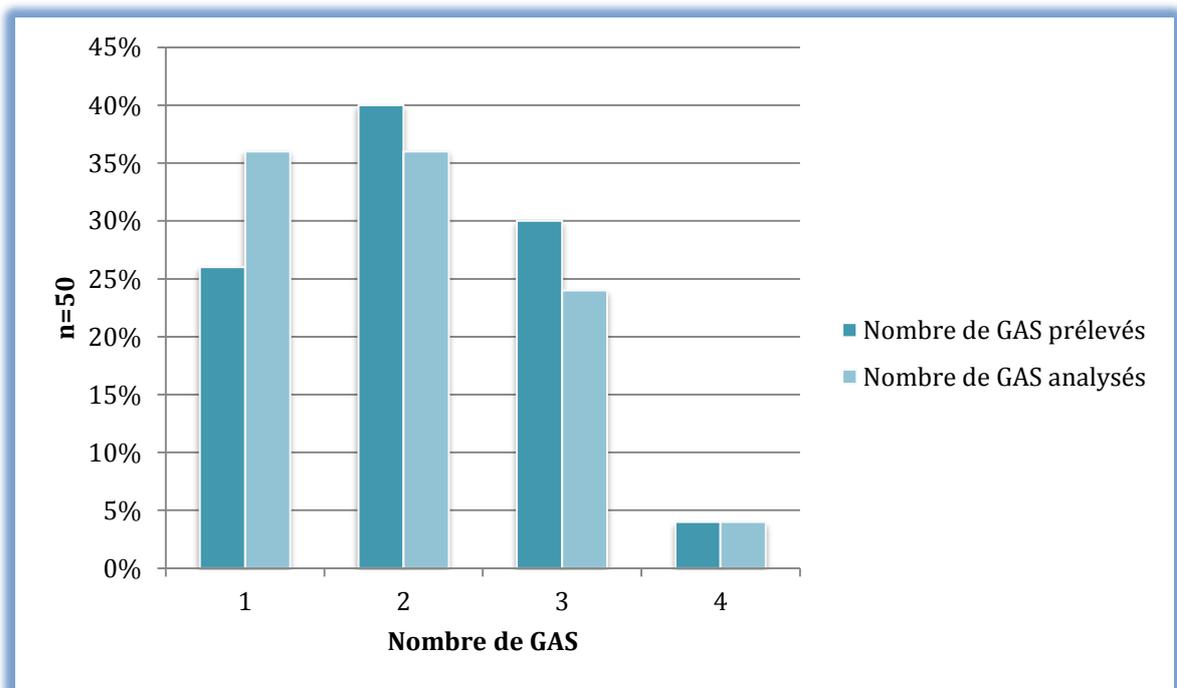


Figure 23 : Nombre de GAS prélevés et analysés

#### 4.1.4 La technique OSNA

Le délai moyen d'attente des résultats au bloc opératoire est de 45 minutes (32-78) à compter du départ des échantillons en direction du laboratoire jusqu'à l'annonce des résultats par téléphone. Le temps moyen d'analyse, sans tenir compte du broyage et de la préparation s'élève à 26 minutes (21-57) (Figure 24).

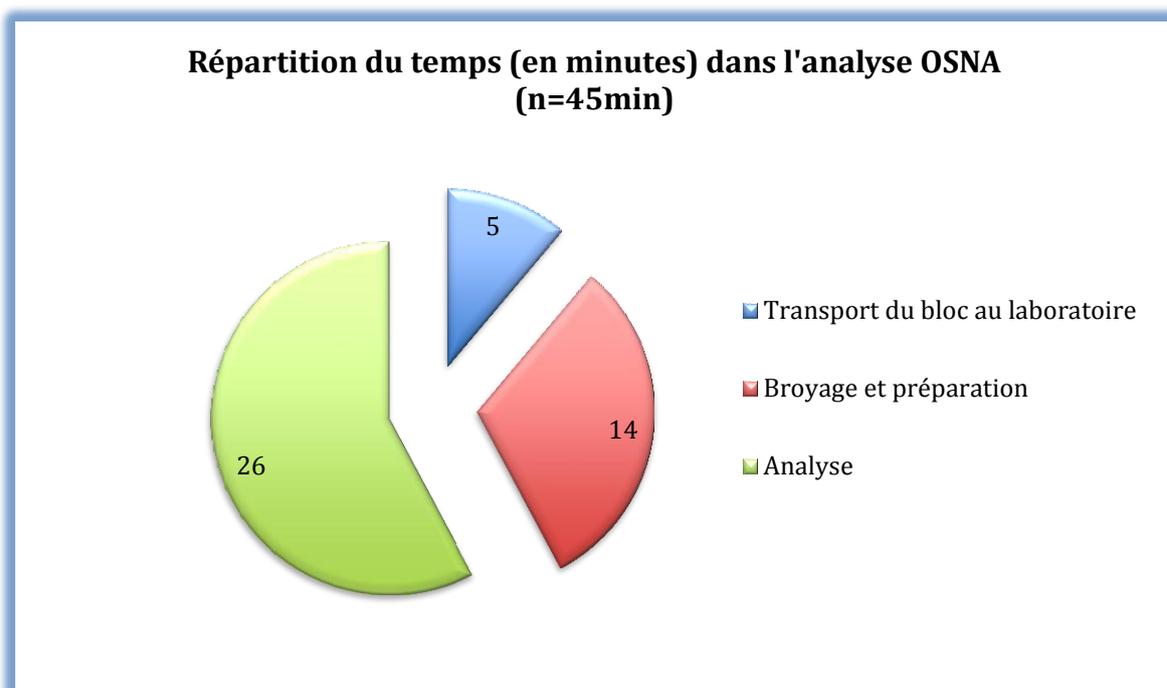


Figure 24 : Temps moyen (en minutes) dédié à chacune des étapes de traitement du GAS

Le temps moyen d'analyse des échantillons ganglionnaires varie en fonction du nombre de compartiments (ou cellules de l'appareil) à analyser (Tableau VIII).

Tableau VIII : Temps moyen d'analyse OSNA en fonction du nombre de cellules occupées

Nombre de cellules à analyser (max 4 par run)	Temps moyen (minutes)
1	22
2	25
3	27
4	35

Dans 100% des cas, l'analyse est réalisée jusqu'à l'obtention des résultats et l'envahissement ou non du GAS est connue au terme de l'analyse.

Les résultats sont énoncés dans le tableau suivant (Tableau IX).

Tableau IX : Résultat global de l'analyse OSNA

Négatif	Micrométastase	Macrométastase
(-)	(+)	(++)
32 (64%)	12 (24%)	6 (12%)

Dans deux tiers des cas, il n'y a pas d'atteinte des GAS lors de l'analyse OSNA.

Dans un tiers des cas, une atteinte ganglionnaire est détectée. Les résultats sont détaillés dans la figure ci-dessous (Figure 25).

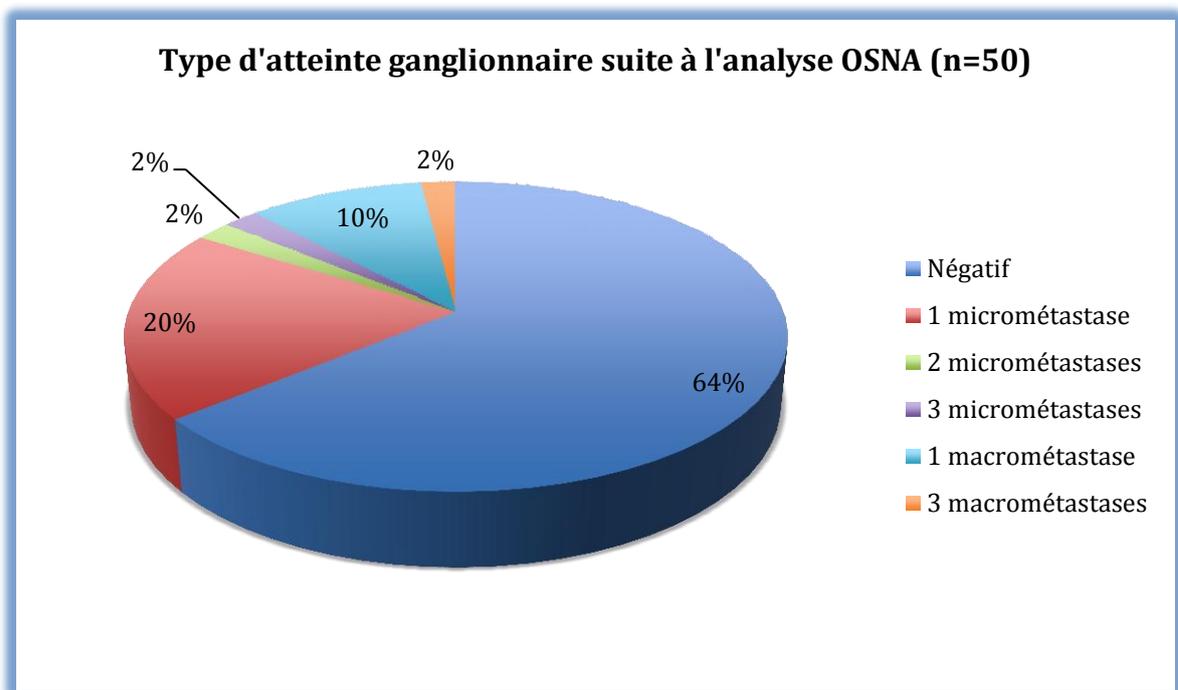


Figure 25 : Résultats de l'analyse OSNA

#### 4.1.5 Le curage axillaire

Le curage axillaire est réalisé chez 8 patientes sur le groupe de 50 patientes étudiées. Ces 8 patientes présentent un envahissement ganglionnaire avec au moins 2 micrométastases ou au moins 1 macrométastase.

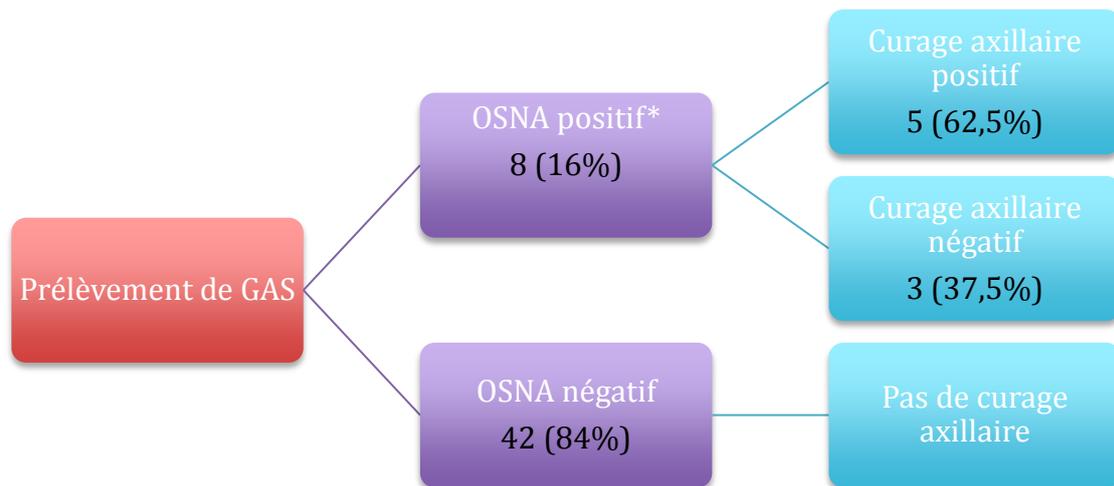


Figure 26 : Schéma de prise en charge chirurgicale des 50 patientes

\*OSNA positif signifie ici au moins 2 micrométastases ou 1 macrométastase donnant donc lieu à un curage axillaire dans le même temps opératoire.

Les 5 patientes ayant un curage axillaire positif ont entre 1 et 3 ganglions non sentinelles (GNS) envahis par une métastase sur la totalité de la chaîne ganglionnaire axillaire prélevée, celle-ci variant de 5 à 13 GNS.

#### 4.1.6 L'hospitalisation des patientes durant la chirurgie

Dans 78% des cas, les patientes sont hospitalisées dans le service de chirurgie conventionnelle et restent en moyenne 2,78 jours (2-7) soit 2 nuits d'hébergement.

Dans 22% des cas, les patientes sont hospitalisées en ambulatoire. Deux patientes ayant subi un curage axillaire sont hospitalisées en ambulatoire.

La durée d'hospitalisation en nombre de jours varie donc de 1 à 7 jours selon la répartition suivante (Figure 27).

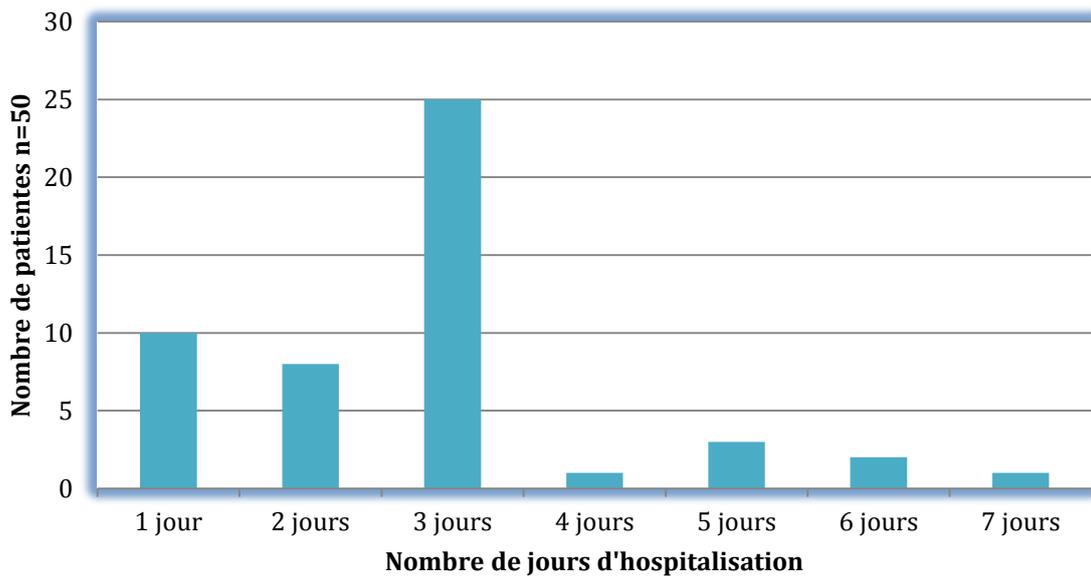


Figure 27 : Durée du séjour d'hospitalisation pour chirurgie

Durant l'hospitalisation qui suit l'intervention chirurgicale, 70% des patientes n'ont pas de complications (Figure 28). Pour les 30% des patientes qui en ont au moins une, dans 20% des cas, il s'agit d'une complication au niveau du sein opéré et plus particulièrement un hématome du sein. En effet, 1 patiente sur 2 ayant une complication post-opératoire au niveau du sein, a un hématome.

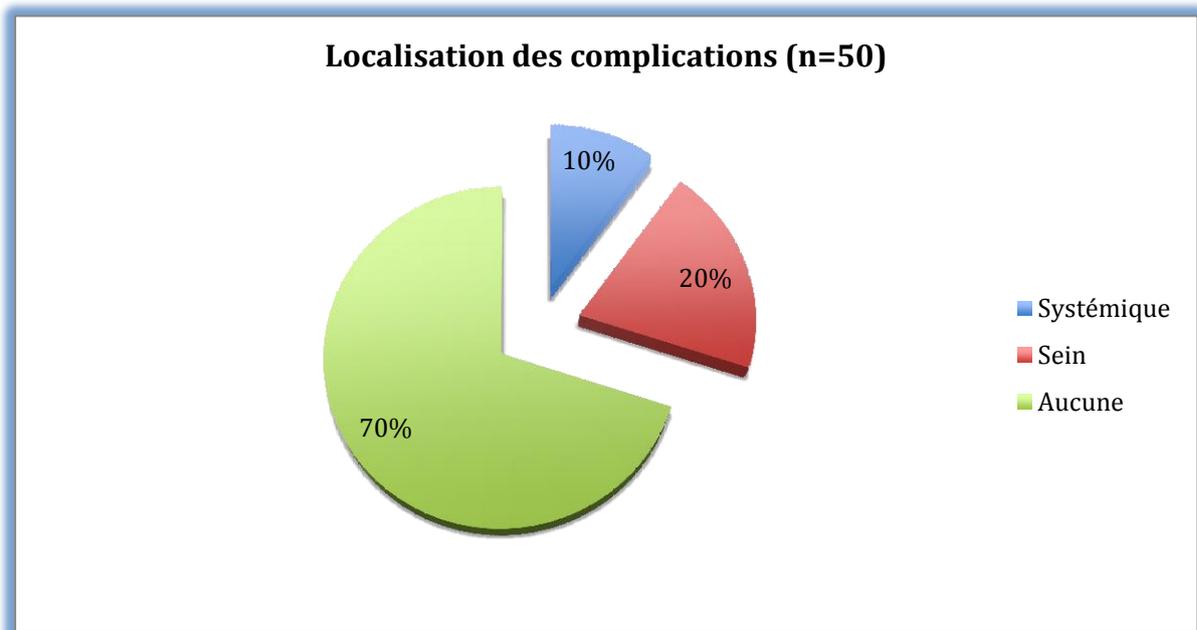


Figure 28 : Localisation des complications post-opératoires

Concernant les complications qui se produisent au niveau systémique, ce sont des nausées et vomissements dans 60% des cas, désagréments qui cessent spontanément ou après la prise de Zophren® (Ondansétron).

Sur les 50 patientes observées, 3 ont subi une ré-intervention durant leur séjour d'hospitalisation, en cause un hématome qu'il fallait évacuer.

Une patiente a eu cette reprise chirurgicale dans le même temps opératoire tandis que les 2 autres ont bénéficié de cette reprise lors d'une seconde intervention réalisée le même jour.

#### 4.1.7 La ré-intervention chirurgicale en dehors du séjour d'hospitalisation

Grâce à la technique OSNA, il n'y a en théorie pas de ré-intervention chirurgicale pour curage axillaire car celui-ci est réalisé lors de la première intervention s'il doit avoir lieu. Cependant, certaines patientes bénéficieront malgré tout d'une ré-intervention chirurgicale (Figure 29) pour reprise des berges ou mastectomie. Ces actes supplémentaires sont indépendants de la technique OSNA puisque c'est l'analyse anatomopathologique définitive qui permet de renseigner l'atteinte ou non des marges de la pièce opératoire.

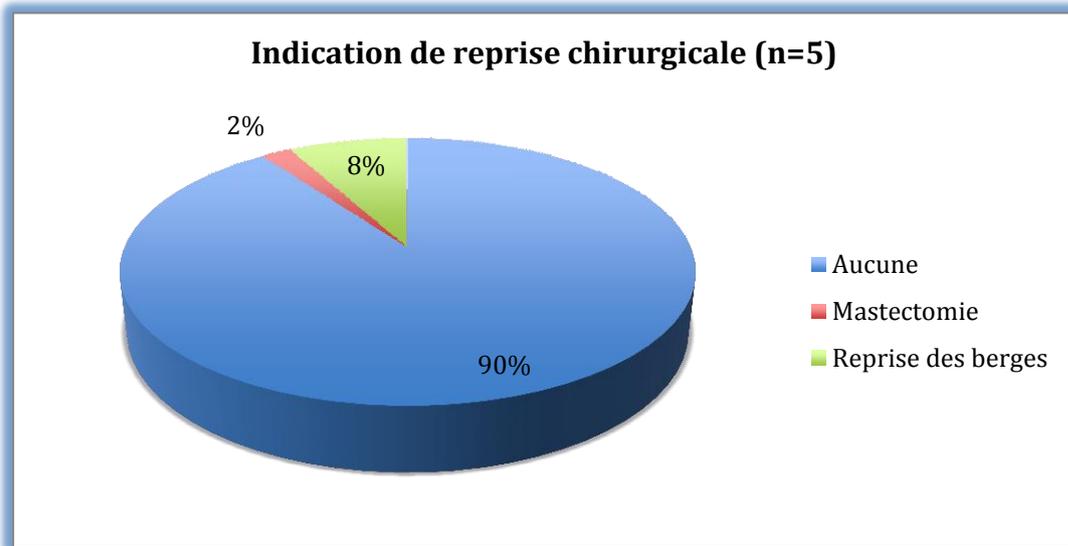


Figure 29 : Indication de reprise chirurgicale

#### 4.1.8 Le suivi post-opératoire

Le délai moyen qui sépare la chirurgie axillaire de la consultation post-opératoire est en moyenne de 16 jours (11-21) avec une médiane à 15 jours.

Vingt-deux patientes sur 50 (44 %) ont présenté au moins une complication en post-opératoire. Pour ces patientes-là, dans 91 % des cas, il s'agit de complications qui se situent au niveau du sein (Figure 30).

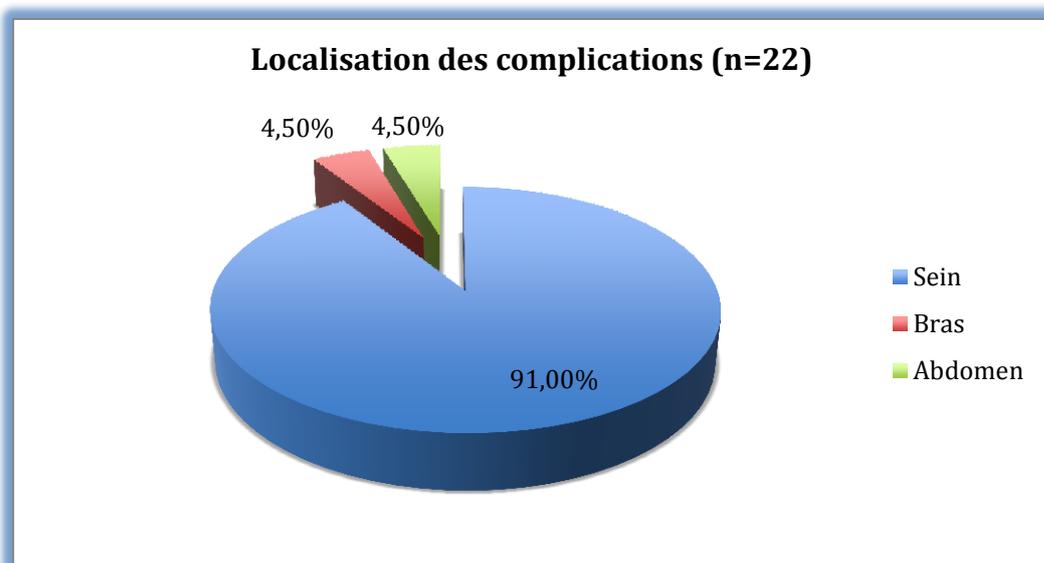


Figure 30 : Principales localisations des complications post-opératoires

Une patiente a présenté une complication au niveau de l'abdomen à type de douleurs péri-ombilicales. Les complications qui se situent au niveau du sein sont détaillées ci-dessous (Figure 31).

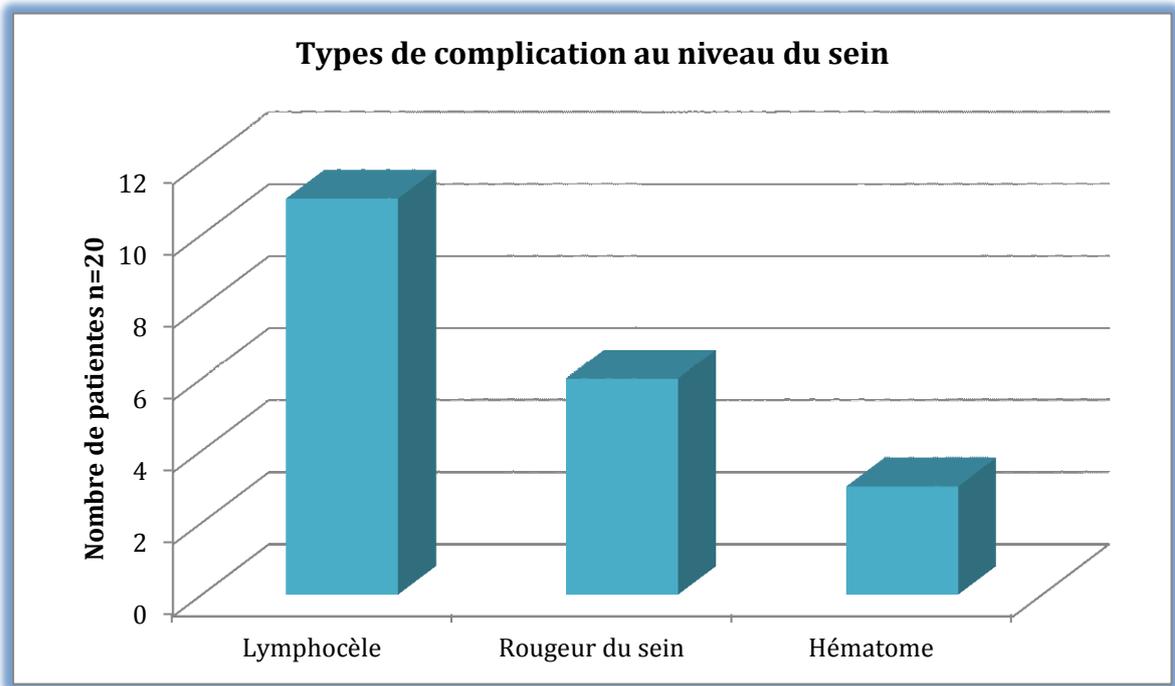


Figure 31 : Types de complication au niveau du sein

Lors de cette consultation post-opératoire, 7 patientes ont bénéficié d'une ponction de lymphocèle réalisée par le chirurgien lui-même.

En plus de la consultation post-opératoire, 5 patientes sont venues au Centre pour une Consultation Plaie et Cicatrisation (CPCI) et 3 patientes en ont eu deux à 5 jours d'intervalle.

Le délai moyen entre l'intervention chirurgicale et la consultation plaie et cicatrisation pour les patientes concernées est de 11 jours (5-23 jours).

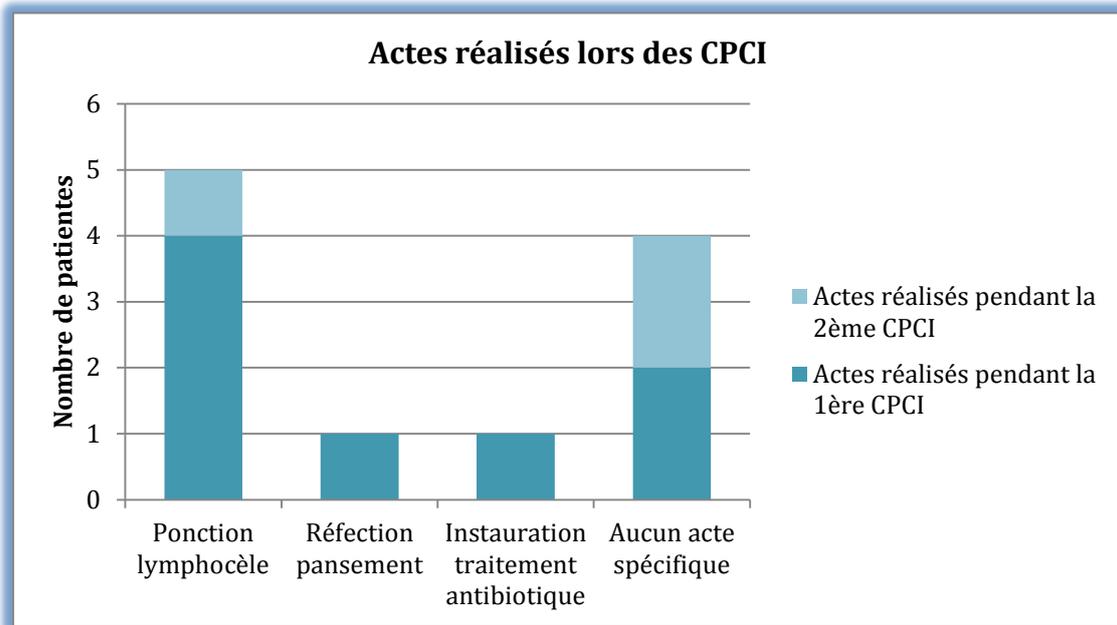


Figure 32 : Actes réalisés lors des CPCI

#### 4.1.9 Le traitement adjuvant

A la suite de l'intervention chirurgicale, les patientes débutent un traitement adjuvant (Figure 33). Dans 40% des cas il s'agit d'une stratégie alliant radiothérapie et hormonothérapie.

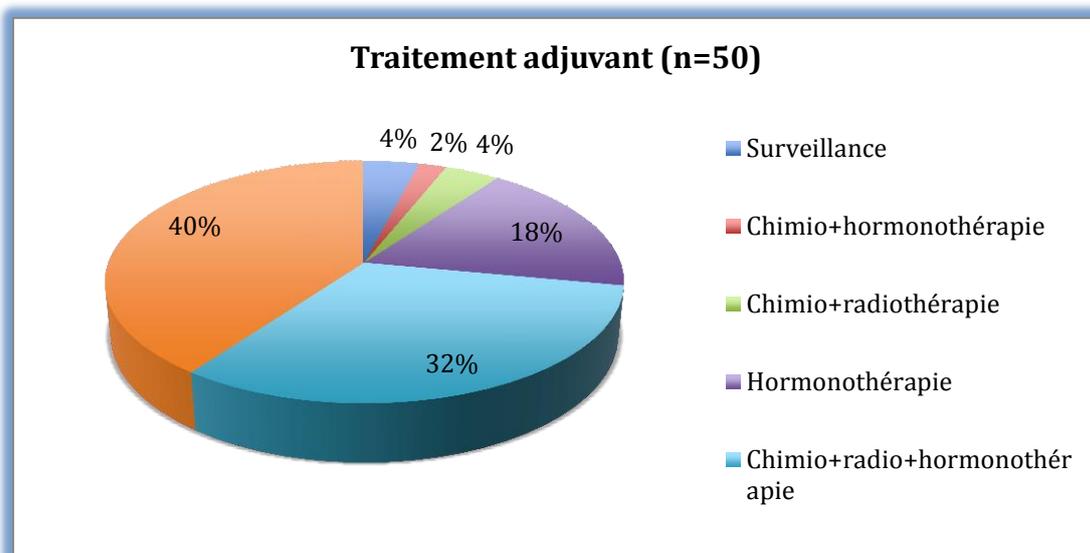


Figure 33 : Types de traitement adjuvant instaurés chez les patientes de l'étude

Le délai d'instauration du traitement adjuvant varie entre 11 et 93 jours après la chirurgie. En moyenne, ce délai est de 42 jours.

## 4.2 Analyse des coûts

### 4.2.1 Selon ce que dépense le Centre Hospitalier

#### 4.2.1.1 Phase de bloc opératoire et hospitalisation post-chirurgicale

Les coûts en personnel au bloc opératoire et SSPI s'élèvent à 574€ en moyenne par patiente (Tableau X).

Tableau X : Coût moyen du personnel pour une intervention chirurgicale

Personnel au bloc opératoire	Temps d'occupation (min)	Coût horaire (€/min)	Coût total (€)
IADÉ	211,76	0,56	117,73
IBODE	311,74	0,50	157,30
Anesthésiste	103,24	1,63	168,33
Chirurgien	80,38	1,63	131,06
<b>Total : 574,42 €</b>			

A la sortie du bloc opératoire, les patientes restent en moyenne 2,78 jours hospitalisées dans un service de chirurgie. En tenant compte du coût d'une journée d'hospitalisation en service de chirurgie évalué grâce à la comptabilité analytique de 16 CLCC (338€/jour), le coût moyen de l'hospitalisation post-opératoire s'élève à 940€ (Figure 34).

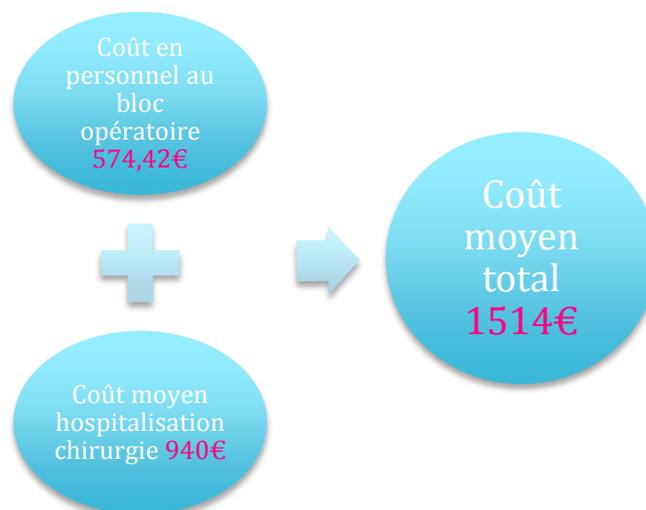


Figure 34 : Coût moyen total de la chirurgie et de l'hospitalisation

Le coût horaire d'occupation du bloc opératoire obtenu grâce à la comptabilité analytique des 16 CLCC s'élève à 522€/heure de bloc. Ce coût englobe à la fois le personnel, les instruments, le matériel, l'équipement, la structure, les locaux. L'utilisation du bloc opératoire dure en moyenne 119 minutes par patiente. Le coût moyen du bloc opératoire s'élève donc à 1035€ par patiente. Le coût réel de revient d'une chirurgie ainsi que de l'hospitalisation s'élève alors à 1975€, sans la biologie moléculaire ni l'examen anatomopathologique.

#### 4.2.1.2 Phase de biologie moléculaire

Le coût des réactifs et consommables payés à la Société Sysmex s'élève à 290€ par patiente.

Pour l'équipement, son coût total est de 83564,40€ amorti sur 5 années. Pour une prise en charge annuelle en moyenne de 335 patientes, cela donne un coût moyen de 50€ par patiente.

La maintenance représente un montant total de 7320€ par an soit environ 22€ par patiente (7320€ / 335 patientes).

Ces résultats sont compilés ci-dessous (Figure 35).

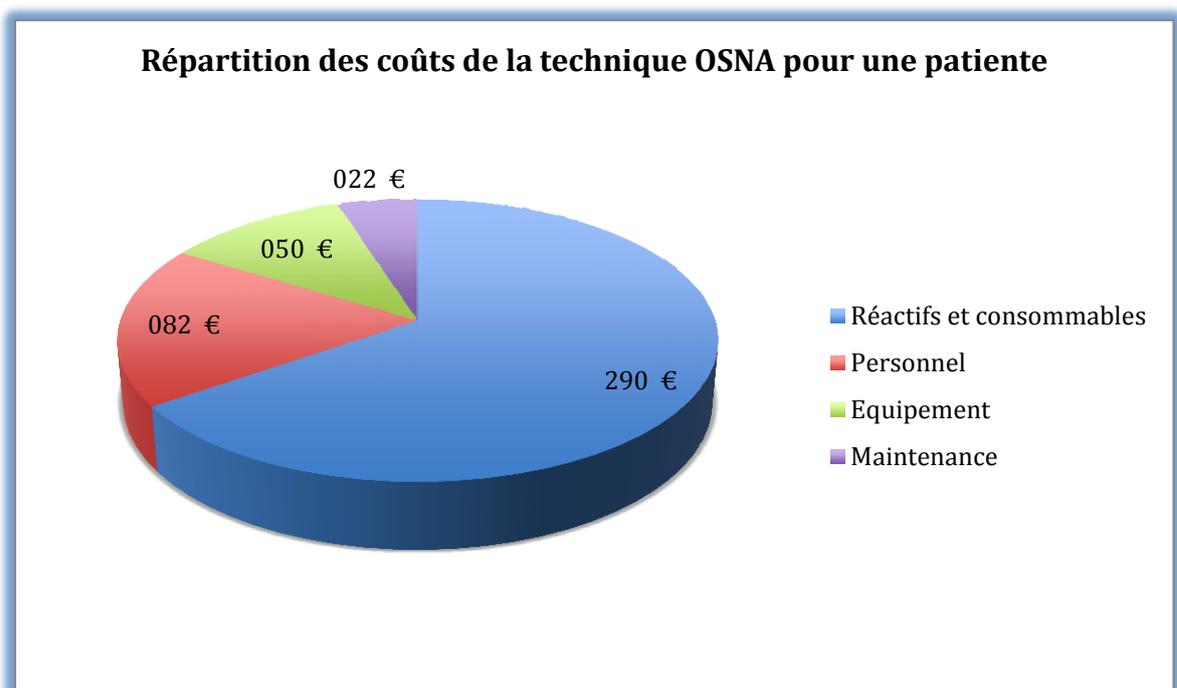


Figure 35 : Répartition des coûts de la technique OSNA pour une patiente

Le coût horaire du personnel pour la technique OSNA pour une patiente s'élève à 81,62€, charges patronales et salariales comprises (Tableau XI).

Tableau XI : Coût personnel moyen pour l'analyse OSNA au laboratoire

Personnel	Coût horaire chargé (€)	Coût pour une analyse de 40 min en moyenne (€)
Technicien de laboratoire	24,61	16,40
Biologiste	97,83	65,22
<b>TOTAL : 81,62 €</b>		

Soit un coût moyen total de 445€ par patiente pour une analyse OSNA.

#### 4.2.1.3 Phase d'anatomopathologie

Le Centre faisant appel à un laboratoire d'anatomopathologie extérieur, les coûts d'anatomopathologie supportés par le Centre correspondent aux coûts facturés par le laboratoire. Il s'agit des actes cotés CCAM et des Actes Hors Cotation (AHC) ou Hors Nomenclature (PHN). En moyenne le coût des actes CCAM est plus élevé que celui des actes hors nomenclature (Tableau XII).

Tableau XII : Coûts moyens de l'analyse anatomopathologique

	Coût moyen (€)	Min-Max (€)
Actes CCAM	166	61,6 - 369,6
Actes hors nomenclature	37,2	13,8 - 82,8
<b>TOTAL</b>	<b>203,2</b>	<b>75,4 - 452,4</b>

D'après le test de Mann-Whitney, il n'y a pas de différence significative entre le coût moyen de l'examen anatomopathologique avec ou sans curage. Malgré le fait qu'aucune différence statistique ne soit mise en évidence, l'analyse histologique avec curage coûte en moyenne plus chère que lorsqu'aucun curage n'est réalisé. Cette différence vient du fait de la facturation de l'analyse histologique des ganglions issus du curage ganglionnaire.

#### 4.2.1.4 Phase de suivi post-opératoire

Le temps moyen par consultation post-opératoire est de 15 minutes.

En tenant compte du coût du personnel, cela revient en moyenne à 25€ par patiente.

Pour les patientes qui reviennent pour une consultation au cours de laquelle il y a une ponction de lymphocèle, il faut ajouter au coût de la consultation, le coût d'un set à usage unique pour ponction de lymphocèle soit 7,20€ TTC. Dans notre étude, 12 ponctions ont été réalisées soit 86,40€.

Quant aux consultations plaie et cicatrisation, 8 patientes en ont bénéficiées dont 3 à 2 reprises. En s'appuyant sur le temps personnel dédié à cette activité, ces CPCI coûtent au total 79,20€.

Finalement, le coût réel moyen concernant le suivi des patientes en post-opératoire s'élève à 30€ par patiente.

#### 4.2.2 Selon ce que perçoit le Centre Hospitalier

##### 4.2.2.1 Prise en charge du GHS

Dans notre étude, les 50 patientes entrent dans un des GHM ci-dessous pour mastectomie (Tableau XIII).

Tableau XIII : Liste des différents GHM de mastectomie

GHS	GHM	Libellé
3324	09C041	Mastectomie totale pour tumeur maligne, niveau 1
3325	09C042	Mastectomie totale pour tumeur maligne, niveau 2
3326	09C043	Mastectomie totale pour tumeur maligne, niveau 3
3328	09C051	Mastectomie subtotale pour tumeur maligne, niveau 1
3329	09C052	Mastectomie subtotale pour tumeur maligne, niveau 2
3330	09C053	Mastectomie subtotale pour tumeur maligne, niveau 3
3332	09C05J	Mastectomie subtotale pour tumeur maligne, en ambulatoire

Dans 68 % des cas, les patientes sont inscrites dans le GHM intitulé Mastectomie subtotale de niveau 1. Les autres patientes sont réparties dans les GHM comme ci-dessous (Figure 36).

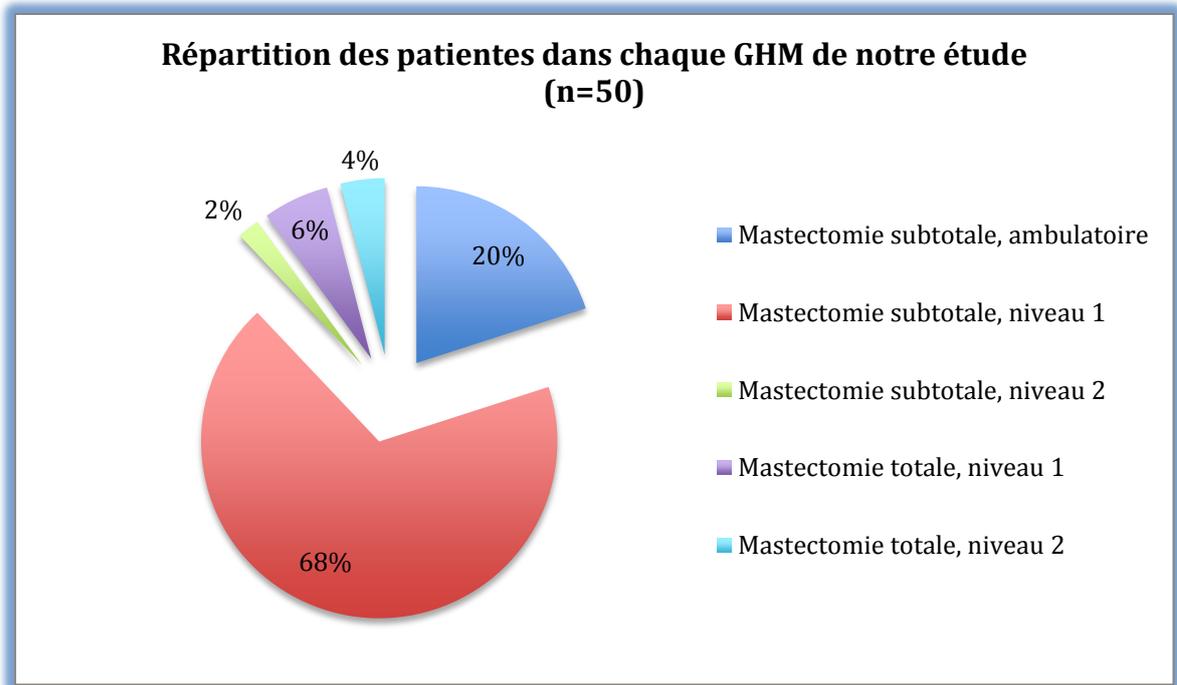


Figure 36 : Répartition des patientes dans chaque GHM de notre étude

Pour les 50 patientes de l'étude, la somme générée par les GHS s'élève à 124 909,10€ soit un coût moyen du GHS de 2498,20€ (1362,91-4853,55).

Par groupe de GHS, le coût moyen varie également (Figure 37).

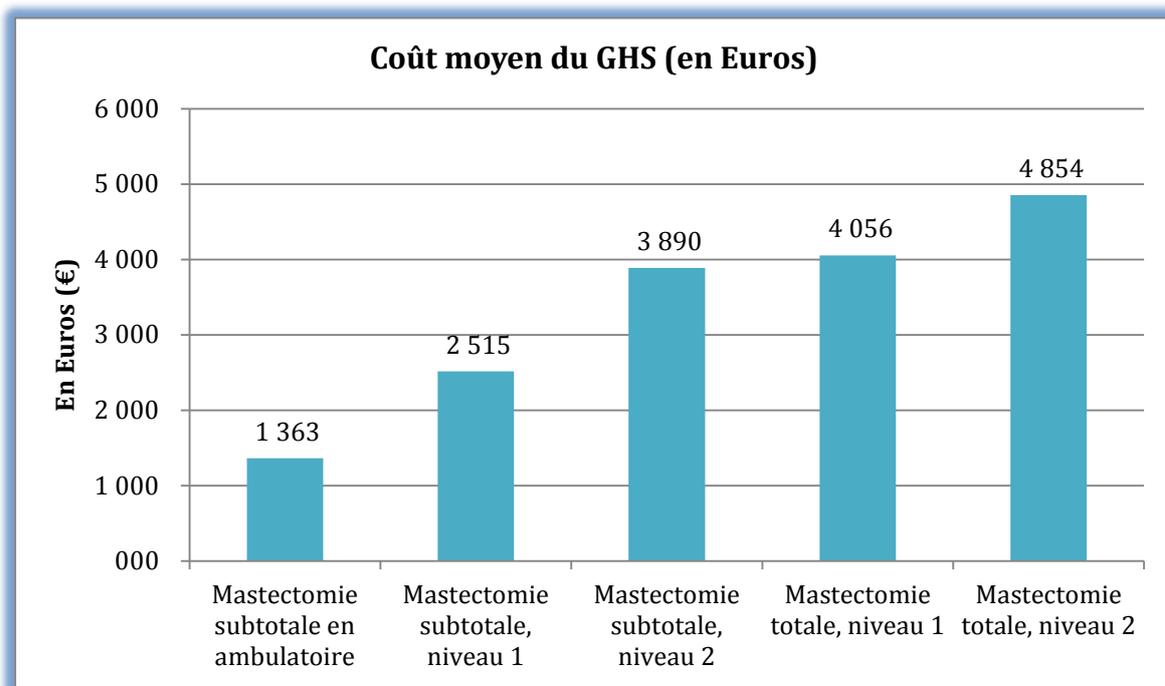


Figure 37 : Coût moyen par GHS

#### 4.2.2.2 Prise en charge des actes CCAM

Les actes CCAM sont les actes réalisés en dehors du GHM pour mastectomie, quelque soit le niveau. Ils sont réalisés au Centre et leur cotation permet une prise en charge de ces frais par l'Assurance Maladie (Tableau XIV).

Tableau XIV : Liste des actes CCAM de notre étude et leur remboursement par la Sécurité Sociale

Actes CCAM	Montant versé par la Sécurité Sociale (€)
AMI Acte médical infirmier	3,15
CS Consultation Spécialiste	23
MCS Majoration consultation spécialiste	3
QZJB002 Ponction Lymphocèle	23,59
200 B Prélèvement bactériologique	54
ZCQM005 Echographie abdominale	75,6

Les consultations post-opératoires réalisées dans les 15 jours après l'intervention entrent dans le GHS. Dans notre étude, 29 patientes reviennent dans les 15 jours qui suivent l'intervention chirurgicale. Pour les autres, leur venue constitue donc un nouvel acte qui est coté et qui donne lieu à une recette pour le Centre : CS+MCS soit 26€.

En tenant compte de la totalité des actes réalisés entre la fin de la chirurgie et la consultation post-opératoire, le montant versé par la Sécurité Sociale s'élève en moyenne à 27,80€ par patiente (Tableau XV).

Tableau XV : Montant perçu par le Centre pour les actes hors GHS

Raison de la venue au Centre	Montant total perçu par le Centre (€)
Consultation post-opératoire	801,80
Consultation Plaie et cicatrisation	388,60
Autres*	201,60
<b>TOTAL</b>	<b>1392,00</b>
<b>Moyenne par patiente</b>	<b>27,80</b>

\*Consultation en urgence au Centre, échographie abdominale, prélèvement bactériologique

#### 4.2.2.3 Prise en charge des examens hors nomenclature via les MIGAC et MERRI

Il semble difficile de connaître la part de prise en charge de la technique OSNA dans les enveloppes MIGAC et MERRI. D'une part les enveloppes sont attribuées chaque année sans détail particulier mais elles ne sont pas réévaluées en fonction du déclaratif d'actes hors nomenclature. D'autre part, l'acte OSNA, coté hors nomenclature, n'est pas le seul acte qui engendre des MIGAC donc il n'est pas possible de savoir exactement quel montant l'ARH verse au Centre pour rémunérer l'acte OSNA.

#### 4.2.3 Balance entre dépenses et recettes

Si l'on prend en compte les coûts moyens assumés par le Centre pour la prise en charge d'une patiente bénéficiant de la technique OSNA et si on les compare à la tarification existante, il en ressort une différence de 129 euros par patiente en défaveur du Centre (Figure 38).

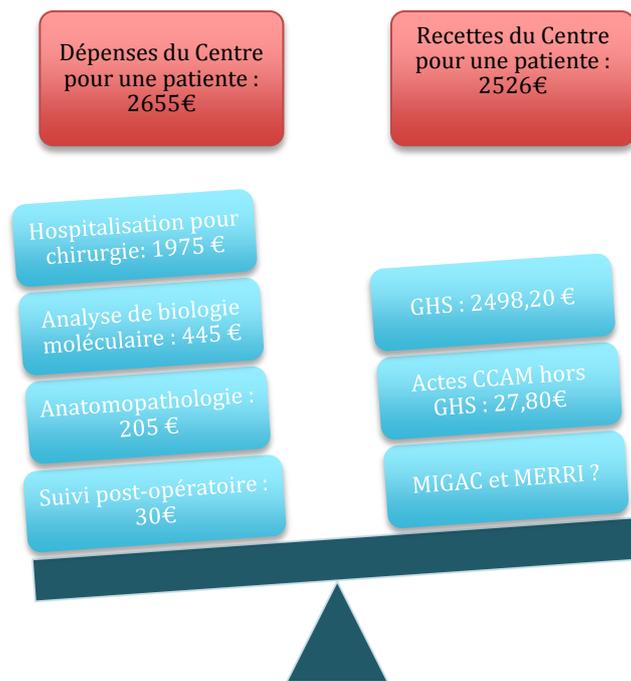


Figure 38 : Balance recettes et dépenses par patiente pour la technique OSNA

## 5 DISCUSSION

### 5.1 Caractéristiques cliniques des patientes de l'étude

La population type de notre étude décrit le plus souvent une femme de 60 ans d'âge moyen, sans activité professionnelle, sans antécédent de cancer, non fumeuse et ménopausée.

D'un point de vue clinique, l'atteinte mammaire concerne dans la plupart des cas le quadrant supéro-externe. La masse n'est pas palpable et la stadification clinique est TONO.

Au niveau histologique, en moyenne les patientes présentent un carcinome canalaire infiltrant, de grade SBR II avec des récepteurs hormonaux positifs et récepteur HER2 négatif.

Bien que l'hospitalisation ambulatoire soit la plus économique, la majorité des patientes de notre étude restent hospitalisées en service de chirurgie sénologique, en moyenne 3 jours. Le type d'hospitalisation se fait par choix de la patiente ou du fait d'une contre-indication formulée par l'anesthésiste.

Il est important de noter qu'il n'y a pas de lien entre le type d'hospitalisation et le type d'intervention. Les patientes qui bénéficient d'un curage axillaire peuvent être hospitalisées en ambulatoire.

Plus des deux tiers des patientes ne présentent aucune complication précoce en post-opératoire. Les complications observées sont principalement des hématomes qui se sont formés suite à l'intervention, hématomes qui nécessitent une ré-intervention pour les évacuer.

Lors de la première chirurgie axillaire, il s'agit le plus souvent d'une chirurgie conservatrice, consistant soit en une zonectomie ou quadrantectomie.

Le temps d'intervention, en moyenne de 119 minutes, est allongé en cas de curage axillaire réalisé au décours de la même intervention de détection et analyse des GAS.

Cet allongement de temps opératoire, de 17 minutes, n'est pas statistiquement significatif. Il est cohérent avec l'allongement retrouvé par Cutress et al, c'est-à-dire de 14 minutes en moyenne (51). D'après les résultats du STIC GAS, le temps moyen de bloc pour l'analyse du GAS extemporanée en anatomopathologie et curage axillaire dans le même temps opératoire était de 101 minutes. Selon Cutress et al, un curage

axillaire dans le même temps opératoire après un GAS positif c'est 14 minutes de bloc opératoire supplémentaire alors qu'un curage axillaire réalisé dans un second temps c'est 100 minutes de bloc opératoire et une anesthésie générale supplémentaire (51).

Les IBODE au bloc opératoire sont au nombre de 1 ou de 2 lors d'une intervention. Lorsqu'il y en a 2, l'une est instrumentiste, habillée en stérile, tandis que la deuxième est panseuse et approvisionne l'instrumentiste en matériel. Cette situation, bien que la plus fréquente dans notre centre n'est pas obligatoire pour la spécialité chirurgie sénologique. En temps normal et face à l'augmentation de l'activité, les opérations se déroulent sans instrumentiste mais avec une seule IBODE en salle, qui met à disposition du chirurgien tout ce dont il a besoin pour l'intervention chirurgicale.

Le nombre de GAS analysés par patiente est en moyenne inférieur au nombre de GAS prélevés. La principale cause de non analyse d'un GAS est que le poids minimum de ce prélèvement n'est pas atteint : 50 mg.

En moyenne, l'automate OSNA analyse 1,96 GAS par patiente, correspondant à 2,2 cellules occupées par run. Cette différence entre les 2 chiffres s'explique par le fait que les GAS prélevés pèsent parfois plus de 600 mg. Ils sont donc divisés en 2 fragments de poids inférieur, nécessitant 2 cellules d'analyse au lieu d'une seule. Plus il y a de cellules à analyser au cours d'un run (4 cellules au maximum pour un run), plus le temps d'analyse augmente. Il est cependant difficile de parler d'un temps moyen d'analyse de 35 minutes pour 4 cellules à analyser lorsque seulement 2 patientes sont concernées par ce type d'analyse.

L'analyse qui a duré le plus longtemps (57 minutes), a été marquée par un incident technique sur la quatrième cellule. Aussi, d'autres analyses ont été rallongées du fait d'une arrivée d'échantillons alors que la calibration de l'automate n'était pas tout à fait terminée ou encore qu'une analyse de GAS d'une autre patiente était déjà en cours.

Bien que le temps d'analyse du ganglion sentinelle par biologie moléculaire soit plus long qu'un examen anatomopathologique classique (32), ce délai permet au chirurgien de réaliser pendant ce temps-là l'exérèse de la tumeur et d'analyser les marges de manière plus précise.

Dans notre étude, le délai d'attente au bloc est en moyenne de 45 minutes. Sagara et al trouvent en moyenne 36 minutes de temps d'attente (32). Cette différence s'explique peut-être par la proximité de l'automate RD-100i pour réaliser l'analyse. Dans notre cas, le transport représente 11% du temps d'attente au bloc.

L'analyse avec la technique OSNA requiert une technicienne ainsi qu'un biologiste pour chaque analyse.

Dans un souci de rapidité de rendu des résultats, il est important qu'il n'y ait pas plusieurs analyses à réaliser simultanément. De ce fait, le nombre de patientes programmées par jour au bloc opératoire pour OSNA ne peut dépasser 5. Cela nécessite donc une programmation minutieuse du planning de bloc pour que les patientes ne soient pas opérées au même moment.

Le temps d'analyse des prélèvements ganglionnaires au laboratoire de biologie moléculaire est également un temps important à comparer avec la technique classique d'anatomopathologie. Nous venons de parler ci-dessus du temps opératoire plus ou moins allongé entre OSNA et la technique classique ; et bien ce temps de bloc opératoire est conditionné par la durée de l'analyse de biologie moléculaire. Que ce soit avec OSNA ou en anatomopathologie classique, les deux types d'analyse extemporanée ne se réalisent pas directement au bloc mais elles nécessitent un transport, finalement la localisation de l'anatomopathologiste ou de l'automate RD-100i vis-à-vis du bloc opératoire influence ce temps d'analyse. Concernant le temps, à proprement parlé, de la recherche d'envahissement du GAS, plusieurs équipes ont calculé ces délais en fonction du nombre de prélèvements analysés. De manière générale, le temps d'analyse varie entre 30 et 40 minutes pour une patiente (36). De manière plus précise, Snook et al ont calculé qu'en moyenne, l'analyse d'un ganglion durait 32 minutes, 42 minutes pour 2 ganglions, 51 minutes pour 3 ganglions et 62 minutes pour 4 ganglions (39).

Sur les 8 patientes ayant bénéficié d'un curage axillaire en per-opératoire, du fait d'un envahissement des GAS à l'analyse OSNA, 5 possèdent également un envahissement métastatique des ganglions non sentinelles, soit 10% si l'on considère les 50 patientes de l'étude. Cette proportion d'atteinte des ganglions non sentinelles est en accord avec l'article de Houvenaeghel et al. qui décrit un envahissement des ganglions non sentinelles chez 94 des 700 patientes de l'étude soit 13,4% (56).

L'hospitalisation post-opératoire dure en moyenne un peu moins de 3 jours pour les patientes de notre étude. Vingt-deux % des patientes sont hospitalisées en ambulatoire. Cette durée d'hospitalisation, plus courte que celle observée dans le STIC GAS lorsque le GAS est analysé en extemporané par l'anatomopathologiste, reste plus

longue comparée à la durée moyenne d'hospitalisation donnée par Guillen-Paredes et al qui est de 1,54 jours dans le groupe OSNA (57). Cette différence vient peut-être du fait que l'hospitalisation en ambulatoire est plus fréquente, ce qui tend à diminuer la durée moyenne d'hospitalisation.

Lors de la consultation post-opératoire, 44% des patientes ont présenté une complication suivant l'intervention. Dans la moitié des cas, il s'agit d'un lymphocèle qu'il faut alors ponctionner. Si l'on regarde les chiffres du STIC GAS, 16% des patientes du groupe GAS avaient des complications à type de lymphocèle. Dans notre étude nous sommes à 22%, là encore, sur un échantillon de faible puissance statistique. En plus de la consultation post-opératoire, 8 patientes reviennent pour une consultation plaie et cicatrisation pour réaliser, là encore dans la majorité des cas, une ponction de lymphocèle.

Indépendamment du curage axillaire, certaines patientes de l'étude (10%) subissent une reprise chirurgicale pour reprise des berges. L'intérêt d'OSNA est qu'aucune patiente sur les 50 n'a subi de reprise chirurgicale pour un curage axillaire secondaire. De façon plus générale, il peut arriver un problème technique lors de l'analyse qui empêche le bon déroulement de la quantification de CK19. Dans ce cas-là, sur décision du chirurgien, l'intervention se termine et le curage axillaire est réalisé ultérieurement, en cas de GAS positif.

Pour les 50 patientes de l'étude, la technique OSNA a permis de débiter un traitement adjuvant en moyenne 42 jours après l'intervention chirurgicale ; dans tous les cas, l'instauration a eu lieu dans les 3 mois post-chirurgie, comme le recommande l'INCa (9). Le délai maximum observé de 93 jours concerne une patiente dont le dossier a été présenté à 2 reprises en staff pluridisciplinaire pour juger d'une reprise des berges ou mastectomie après chimiothérapie en cas d'absence de contre-indication à réaliser cette dernière.

## 5.2 Impact économique de la technique OSNA

La technique OSNA impacte le temps d'occupation du bloc opératoire puisque le temps d'analyse des GAS peut varier, donc le coût.

Guillen-Paredes et al montrent que pour un coût de bloc opératoire évalué à 9,93€/minute, la technique OSNA permet d'effectuer une économie de 157,49€ sur la durée d'occupation du bloc opératoire par rapport au groupe : Analyse du GAS en post-opératoire (57).

En 2011, Sagara et al ont montré que le délai d'attente au bloc opératoire du résultat de l'analyse du GAS était significativement plus long avec la technique OSNA qu'avec l'analyse histologique sur coupes congelées avec coloration H&E. Les délais sont respectivement de 36 minutes avec OSNA versus 20 minutes avec l'histologie (32).

En effet, dans notre étude, sans avoir comparé avec l'examen histologique conventionnel, le délai d'attente du résultat au bloc s'élève à 45 minutes en moyenne. Ce délai, bien qu'allongé par rapport aux autres études, permet tout de même avec une meilleure sensibilité d'éviter un curage axillaire inutile.

L'automate RD-100i (Sysmex®) ainsi que sa maintenance, ses réactifs et consommables, son personnel formé représentent un coût non négligeable mais rappelons que l'analyse extemporanée anatomopathologique coûtent aussi à l'établissement.

D'après une étude réalisée au Centre ICO de Nantes en 2009, l'analyse histologique des GAS reviendrait à environ 500€ par patiente. A cette époque, les analyses de GAS étaient réalisées en extemporané en anatomopathologie. Finalement, le surcoût engendré par l'achat de l'équipement OSNA n'est pas plus cher. Surtout si l'on rajoute à cela la supériorité de la technique d'un point de vue de la sensibilité d'analyse.

Les surcoûts de la technique OSNA lus dans les études proviennent du fait qu'à l'heure actuelle cet acte n'est pas codé et ne génère aucune recette pour le Centre, sauf via les enveloppes annuelles mais la correspondance entre le déclaratif en actes hors cotation (Ex : OSNA) et le montant des MIGAC et MERRI n'est pas retrouvée.

D'après l'étude économique réalisée par le Laboratoire Sysmex pour le Centre ICO René Gauducheau, il en ressort un bénéfice réalisé de 159€ par patiente en préférant la technique OSNA à l'anatomopathologie classique extemporanée. Ces résultats sont en contradiction avec ceux de l'étude médico-économique sur la technique OSNA réalisée par le CLCC de Toulouse. Celui-ci a montré que d'une manière générale, l'anatomopathologie classique crée un déficit par rapport aux coûts réels engendrés de 171€ par patiente, là où OSNA en crée un de 578€ par patiente. Il est toutefois important de noter que ces calculs tiennent compte des recettes générées par chacun des actes, or OSNA, en l'absence de cotation par la CCAM, ne génère aucune recette.

En 2011, Guillen-Paredes et al. ont comparé en rétrospectif le coût de la méthode OSNA à celui de la méthode conventionnelle d'analyse anatomopathologique définitive, chez respectivement 35 et 45 patientes ayant un cancer du sein et concluent à un coût moins élevé pour la méthode OSNA, réduisant le nombre de ré-hospitalisations et conduisant à un gain par patient de plus de 400€ (57). Guillen-Paredes et al ont également comparé le coût du laboratoire, entre la technique OSNA et l'analyse définitive histologique sur coupes congelées alliant coloration H&E et immunohistochimie ; il en ressort que la différence de coût de 162€ est en faveur de la technique OSNA. OSNA coûterait 190€ par patiente au lieu de 352€ par patiente avec l'anatomopathologie.

L'étude montre aussi que les patientes du groupe OSNA restent moins longtemps hospitalisées que celles du groupe analyse définitive anatomopathologique. Le temps d'hospitalisation moyen est respectivement de 1,54 jours pour le premier groupe versus 2,44 jours pour le second groupe. En terme économique, en utilisant le coût moyen d'une journée d'hospitalisation à 133,29€, la différence de coût est statistiquement significative entre les 2 groupes.

La détermination du statut ganglionnaire engendre ainsi des coûts très variables et mal évalués selon les centres. Ces différentes approches peuvent avoir des impacts significatifs sur la qualité de vie associée à la santé des patients, compte tenu des différents taux de reprise chirurgicale et traitements mis œuvre. Une étude rétrospective monocentrique portant sur 45 patientes traitées avec OSNA versus 35 patientes traitées avec analyse anatomopathologique définitive, a montré que la technique OSNA

permettait d'épargner des dépenses grâce à son impact sur les ré-hospitalisations pour curage complémentaire (57).

En Belgique, en 2012, une analyse coût-efficacité de la technique OSNA dans le cancer du sein a été réalisée. D'après le modèle belge, le coût de la technique OSNA s'élève à 470€ par patiente pour une moyenne de 2 échantillons de ganglion lymphatique analysés, ce qui conduit à une économie nette de 156€ par rapport à l'examen extemporané cytologique et à une économie de 167€ par rapport à l'examen extemporané histologique. Quelque soit le scénario étudié, leur étude montre que la technique OSNA est la plus rentable de toutes les technologies actuelles. En plus des économies réalisées, les réductions en termes de coûts et de ressources sont associés à une diminution du nombre de ré-interventions donc des économies au niveau du bloc opératoire et moins de complications per- et post-opératoires (58).

Dans notre étude, nous n'avons pas réalisé l'évaluation médico-économique de la technique OSNA par rapport aux autres techniques d'analyse du GAS. Notre comparatif de coûts nous permet par contre de dire que les coûts engendrés par la technique OSNA ne sont pas entièrement couverts par les recettes générées.

Si l'on reprend, les coûts réels moyens dépensés par le Centre pour la prise en charge d'une patiente grâce à la technique innovante OSNA s'élèvent à 2655€ alors que le montant versé par la Sécurité Sociale en moyenne pour une patiente est de 2526€, soit un écart de 129€ par patiente.

Dans notre étude, nous nous sommes arrêtés à la consultation post-opératoire et n'avons pas tenu compte de l'impact sur la qualité de vie plus ou moins bénéfique qu'a sur la patiente la technique OSNA. Dans le STIC SAGE (Stratégies d'Analyses du Ganglion sEntinelle) (Annexe 4), c'est un élément supplémentaire qui entrera en ligne de compte. En effet, les questionnaires QLQ-C30 et BR23, de l'EORTC, seront utilisés afin de comparer l'inconfort ou le confort moral que procure chacune des techniques d'analyse du GAS. Un carnet de suivi sera également remis aux patientes afin qu'elles notent toutes les consultations auprès du médecin traitant ou kinésithérapeute dont elles peuvent avoir besoin en post-opératoire.

Les coûts évités de la technique OSNA par rapport à l'analyse histologique traditionnelle sont ceux liés à la morbidité qui accompagne un curage axillaire qui aurait été réalisé inutilement. Ou encore les coûts liés à une seconde intervention axillaire qui nécessite une consultation chirurgicale, une consultation pré-anesthésique ainsi qu'un passage au bloc opératoire monopolisant une salle et une équipe. Cette seconde intervention procure un stress supplémentaire à la patiente (28). En effet, les résultats de l'examen anatomopathologique définitif sont connus au bout de 5 à 10 jours. Cette période constitue un inconfort moral non négligeable pour la patiente.

Les intérêts de la méthode OSNA en termes de médico-économie seront identifiés dans le STIC SAGE mais une chose est certaine, tant que la demande de reconnaissance de cet acte technique ne sera pas octroyée par la Sécurité Sociale, l'utilisation de l'automate OSNA ne sera pas coté et les centres pourraient être réticents à acquérir cette technique innovante.

La méthode OSNA est aujourd'hui utilisée en routine clinique dans plus de 12 centres Français spécialisés dans la prise en charge du cancer du sein. L'impact économique et financier de cette technique reste aujourd'hui à évaluer, notamment au regard des différentes alternatives et standards. Le coût par patient de la méthode OSNA s'élèverait en première approximation entre 400 et 500€ selon les données industrielles et les données hospitalières.

### 5.3 Les avantages de la technique OSNA

Cette méthode d'analyse faisant appel à la biologie moléculaire est tout aussi sinon plus sensible que l'analyse anatomopathologique classique. En plus d'être une technique automatisée donc reproductible, fiable, rapide et exhaustive, elle permet d'éviter une ré-intervention pour curage axillaire.

Cette technique est bénéfique pour la patiente notamment grâce aux effets indésirables évités. Par contre elle n'évite pas les reprises chirurgicales pour marge d'exérèse atteinte. De manière générale, OSNA permet de diminuer de manière significative le nombre de réinterventions chirurgicales par rapport à l'histologie standard (respectivement 9% versus 38,8%) (59). Cet avantage constitue pour la patiente un

stress moindre dans sa prise en charge. Le confort de la patiente est primordial dans ce type de pathologie.

Au lieu de ces réinterventions, il est donc possible d'opérer de nouvelles patientes et donc de réduire les délais de prise en charge. De nouvelles patientes qui entrent dans le circuit sont autant de nouveaux séjours créés donc de recettes générées pour le Centre. Comme l'étude médico-économique de Toulouse le montre, la technique OSNA coûte moins chère pour le Centre par rapport à la technique habituelle anatomopathologique. Cela vient du fait que malgré les surcoûts liés à la technique innovante, le plus grand nombre de reprise au bloc pour curage axillaire génère plus de dépenses pour le Centre. Etant donné que ces ré-interventions engendrent également des recettes, du fait d'un nouveau GHM, l'intérêt financier d'OSNA est occulté.

Grâce à OSNA, le traitement adjuvant débute plus rapidement après la chirurgie, ce qui est bénéfique dans la prise en charge globale de la patiente.

#### 5.4 Les inconvénients de la technique OSNA

Hormis le fait que cette technique d'analyse nécessite des ressources supplémentaires de personnel comme les techniciens et le biologiste, OSNA présente d'autres inconvénients. Des résultats faux positifs peuvent apparaître lorsque le CK19 est exprimé également à la surface des cellules épithéliales du sein, la technique OSNA détecte un GAS positif alors que ce ne sont que des artefacts (33).

Les faux négatifs, quant à eux, sont la conséquence des patientes n'exprimant pas ou ayant une faible expression du CK19 (31,33). D'après Vilardell, il serait préférable de tester la patiente et savoir si ces cellules expriment la CK19 avant toute intervention nécessitant l'utilisation de la technique OSNA (60,61). Mais étant donné le faible pourcentage de patientes n'exprimant pas le marqueur CK19, moins de 2% des patientes, cette recherche pré-opératoire ne se révèle pas être indispensable.

L'évaluation de l'envahissement du GAS est certes plus sensible avec la technique OSNA qu'avec l'anatomopathologie traditionnelle mais le médecin perd l'évaluation morphologique des lésions avec la technique de biologie moléculaire (33).

Un autre type d'inconvénient, à prendre en compte selon Tamaki et al. , concerne les problèmes techniques liés à la machine. En effet, l'automate RD-100i est un appareil qui peut tomber en panne, « bugger » ou s'interrompre en plein milieu d'un run (62).

Dans ces cas-là, l'analyse per-opératoire des prélèvements ganglionnaires se fait lors d'un second run sur l'automate, à condition qu'il soit à nouveau fonctionnel, ou alors par une analyse classique anatomopathologique. Ces contretemps allongent d'autant plus la durée de l'intervention.

La technique de biologie moléculaire présente donc quelques limites notamment en ce qui concerne la détection des cellules tumorales isolées (CTI). Ces cellules tumorales dont la taille est inférieure à 0,2 mm, sont difficilement décelables en biologie moléculaire. Cela vient du fait que l'automate n'est pas calibré pour une telle détection. Cette limite n'est pas propre à la biologie moléculaire puisque les CTI sont également difficilement décelables à l'examen extemporané classique, que ce soit avec la coloration H&E ou l'immunohistochimie (36). L'immunohistochimie est malgré tout la technique la plus propice pour détecter les CTI (36). D'autre part, à l'heure actuelle il n'y a pas de consensus concernant les CTI (36,54).

L'incertitude existe aussi en ce qui concerne le rationnel de l'analyse du GAS. En effet, l'essai ACOSOG Z0011 (63), a montré que le curage axillaire ne se révèle, à priori, non nécessaire même lorsque le GAS est positif. L'essai Z0011 de l'American College of Surgeons Oncology Group suggère que pour les patients ayant un nombre limité de ganglion sentinelle métastatique (un ou deux) et traités par chirurgie conservatrice et chimiothérapie, le curage axillaire n'apporte pas de bénéfice en termes de survie. Le curage axillaire pourrait être évité chez presque 75% des patientes ayant un GAS métastatique (64).

La technique OSNA est aujourd'hui prise en charge à l'hôpital dans le cadre d'activités hors nomenclature. Pour l'instant cet acte n'existe pas aux yeux de la sécurité sociale donc n'a pas de cotation CCAM. Au centre ICO, cette activité est cotée 1300 BHN (B Hors Nomenclature). Comme la sécurité sociale ne prend pas en charge les actes hors nomenclature, les centres qui déclarent ce type d'activité, se voient verser chaque année une enveloppe MIGAC dont le montant serait influencé par le nombre d'actes hors nomenclature déclaré.

Du fait de ce codage hors nomenclature, certaines équipes ont fait le choix de ne pas pratiquer cette technique de biologie moléculaire, par manque d'intérêts financiers, bien que cette technique soit bénéfique pour les patientes et qu'elle permette l'entrée de nouvelles patientes dans le circuit de soins, notamment pour une prise en charge chirurgicale. Dans l'étude de Cutress et al, même si l'étude concerne la technique de biologie moléculaire GeneSearch® et non OSNA, ils précisent que l'hôpital pense

perdre de l'argent du fait d'éviter une seconde intervention, seconde intervention qui elle, est identifiée et quotée (51).

## 5.5 Les limites de notre étude et le STIC SAGE pour apporter des réponses

Au Centre René Gauducheau à Nantes, où notre étude est réalisée, toutes les patientes concernées bénéficient de la technique innovante OSNA. Nous avons donc évalué le coût de la technique OSNA et l'avons comparé aux tarifications existantes. Du fait du caractère monocentrique de notre étude, nous ne pouvons évaluer les coûts des 2 autres techniques d'analyse du GAS, ni les comparer à nos résultats.

L'analyse des coûts de la technique OSNA que nous avons réalisée ne tient pas compte de l'impact sur la qualité de vie des patientes.

Enfin, notre groupe de 50 patientes n'a pas une puissance statistique élevée.

Pour préciser ces résultats, le STIC SAGE a débuté au courant de l'été 2013. Son but est l'évaluation médico-économique des 3 stratégies d'analyse du GAS afin de déterminer laquelle représente l'intérêt le plus important en termes de santé publique.

Pour rappel, les 3 stratégies d'analyse du GAS sont l'extemporanée par OSNA, l'extemporanée par anatomopathologie classique et enfin l'absence d'extemporanée mais l'analyse anatomopathologie classique définitive (Figure 13).

Le STIC SAGE est une étude nationale, multicentrique (17 Centres), qui prévoit d'inclure 920 patientes au total réparties dans une des 3 méthodes d'analyse du GAS. Les résultats définitifs sont attendus dans une dizaine d'années sous réserve d'analyses intermédiaires.

## 6 CONCLUSION GENERALE

Pour conclure, OSNA est une technique rapide, fiable, reproductible qui permet de connaître le statut du ganglion sentinelle en per-opératoire pour décider de l'utilité de la réalisation, ou non, d'un curage axillaire dans la même intervention. L'avantage de ce résultat extemporané est que, d'une part, il évite à la patiente une reprise chirurgicale ultérieure pour curage axillaire et d'autre part, un plus grand nombre de patientes sont opérées par an grâce à la réalisation d'une seule intervention au lieu de deux par patiente. L'éviction d'une seconde intervention entraîne une baisse de la morbidité ainsi que l'instauration de traitement adjuvant plus rapide. Pour la patiente, c'est un confort mental et un stress moindre qui sont bénéfiques dans sa prise en charge.

Tous ces avantages se calculent en coûts évités et bien que la technique OSNA se révèle être coûteuse et que la prise en charge de cette activité ne soit pas encore reconnue par le Sécurité Sociale, il semblerait que cette technique soit moins onéreuse par rapport à l'anatomopathologie classique. L'objectif principal du STIC SAGE sera de comparer le coût et l'impact médico-économique des 3 méthodes d'analyse du GAS en vue de connaître la plus avantageuse. Notre étude nous a permis de connaître le coût de la technique OSNA au sein du Centre et de constater que les tarifications existantes pour une telle prise en charge ne couvrent pas les frais réels. Le déficit généré s'élève au minimum à 129€ par patiente, déficit qui sera peut-être comblé dans le futur lorsque l'acte OSNA sera coté par l'Assurance Maladie. Cependant, d'un point de vue clinique, deux récentes études ont remis en doute l'utilité même de pratiquer un curage axillaire alors que les GAS sont atteints. De ce fait, ces études, qui restent à confirmer, annuleraient l'intérêt de la technique OSNA ainsi que des autres techniques d'analyse du GAS. Néanmoins, la technique de biologie moléculaire OSNA, après avoir montré son intérêt dans la prise en charge du cancer du sein, apparaît être toute aussi intéressante dans la prise en charge du cancer colorectal, pour juger de l'envahissement ou non du ganglion sentinelle (65,66), mais aussi dans les cancers de l'endomètre et du col utérin, des tumeurs ORL ou encore dans les mélanomes. La biologie moléculaire a un avenir qui semble prometteur dans les différents types de cancer tant que le curage axillaire reste recommandé.

## 7 BIBLIOGRAPHIE

1. Epidémiologie du cancer du sein en France métropolitaine. Incidence et mortalité. INCa; 2013 Jan. Available from: <http://lesdonnees.e-cancer.fr>
2. Évaluation clinique de la numérisation en mammographie pour le diagnostic et le dépistage du cancer du sein. Paris: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé; 2000 Décembre.
3. L'anatomie du sein. [cited 2012 Dec 17]. Available from: <http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chir-sein/anatomie-sein.html>
4. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Hospices civils de Lyon, INCa, Inserm, InVS, Francim; 2011 Juillet.
5. Dossier d'information: Cancer du sein. Available from: [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr). 2012.
6. Soria J-C, Vignot S, Massard C, Mir O. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. John Libbey Eurotext. 2012.
7. Cinquième rapport d'étape au Président de la République. Plan Cancer. 2012 Juin. Rapport N°5.
8. Comprendre le cancer du sein. INCa; 2007 Jan.
9. Cancer du sein infiltrant non métastatique-Questions d'actualités-Synthèse. Boulogne-Billancourt: INCa; 2012 Juillet.
10. Daly-schweitzer N. Suivi médical du patient traité pour un cancer. Elsevier Masson. 2008; 35-36.
11. Morère J-F. Thérapeutique du cancer. Springer. 2<sup>ème</sup> édition. 2011; 12-13.
12. Wilking N, Rutqvist LE, Carstensen J, Mattsson A, Skoog L. Prognostic significance of axillary nodal status in primary breast cancer in relation to the number of resected nodes. Stockholm Breast Cancer Study Group. *Acta Oncol.* 1992;31(1):29–35.
13. Osborne MP, Ormiston N, Harmer CL, McKinna JA, Baker J, Greening WP. Breast conservation in the treatment of early breast cancer. A 20-year follow-up. *Cancer.* 1984 Jan 15;53(2):349–55.
14. Nano MT, Kollias J, Farshid G, Gill PG, Bochner M. Clinical impact of false-negative sentinel node biopsy in primary breast cancer. *Br J Surg.* 2002 Nov;89(11):1430–4.
15. Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma following breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2003 Nov;29(9):711–7.
16. Petrek JA, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer.* 1998 Dec 15;83(12 Suppl American):2776–81.
17. Velanovich V, Szymanski W. Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am. J. Surg.* 1999 Mar;177(3):184–187; discussion 188.
18. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960 Feb;13:77–8.
19. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977 Feb;39(2):456–66.
20. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* 1994 Sep;220(3):391–398; discussion 398–401.
21. ANAES. La technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. 2002 Oct.
22. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE, ALMANAC Trialists Group. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006 Sep;99(2):203–8.
23. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, Scalco G, Barutta L, Carraro P, et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2008 May;34(5):508–13.
24. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003 Aug 7;349(6):546–53.
25. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006 May 3;98(9):599–609.

26. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010 Oct;11(10):927–33.
27. Recommandations pour la Pratique Clinique: Nice-Saint Paul de Vence 2011. *Oncologie*. 2011 Nov;13(10-11).
28. Feldman S, Krishnamurthy S, Gillanders W, Gittleman M, Beitsch PD, Young PR, et al. A novel automated assay for the rapid identification of metastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes. *Cancer*. 2011 Jun 15;117(12):2599–607.
29. Layfield DM, Agrawal A, Roche H, Cutress RI. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg*. 2011 Jan;98(1):4–17.
30. Alran S. Chirurgie sénologique: quoi de neuf? *Réalités en gynécologie-Obstétrique*. 2009 Mai;(137):1–5.
31. Alvarenga CA, Paravidino PI, Alvarenga M, Dufloth R, Gomes M, Zeferino LC, et al. Expression of CK19 in invasive breast carcinomas of special histological types: implications for the use of one-step nucleic acid amplification. *J. Clin. Pathol*. 2011 Jun;64(6):493–7.
32. Sagara Y, Ohi Y, Matsukata A, Yotsumoto D, Baba S, Tamada S, et al. Clinical application of the one-step nucleic acid amplification method to detect sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *Breast Cancer*. 2011 Dec 28;
33. Bernet L, Cano R, Martinez M, Dueñas B, Matias-Guiu X, Morell L, et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: a reproducible molecular method: a multicentric Spanish study. *Histopathology*. 2011 May;58(6):863–9.
34. Tamaki Y. One-step nucleic acid amplification assay (OSNA) for sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer*. 2012 Aug 9;
35. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin. Cancer Res*. 2007 Aug 15;13(16):4807–16.
36. Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink AATP, Pol RP, Van Diest P, et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int. J. Cancer*. 2008 Jun 1;122(11):2562–7.
37. Schem C, Maass N, Bauerschlag DO, Carstensen MH, Löning T, Roder C, et al. One-step nucleic acid amplification—a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients; results of the German study group. *Virchows Arch*. 2009 Feb;454(2):203–10.
38. Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, Kaneko T, Tsuda H, Sato K, et al. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin. Cancer Res*. 2009 Apr 15;15(8):2879–84.
39. Snook KL, Layer GT, Jackson PA, De Vries CS, Shousha S, Sinnott HD, et al. Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Br J Surg*. 2011 Apr;98(4):527–35.
40. Le Frère-Belda M-A, Bats A-S, Gillaizeau F, Poulet B, Clough KB, Nos C, et al. Diagnostic performance of one-step nucleic acid amplification for intraoperative sentinel node metastasis detection in breast cancer patients. *Int. J. Cancer*. 2012 May 15;130(10):2377–86.
41. Wang Y, Ou-yang T, Wu J, Liu Y, Cao X, Sun X, et al. Comparative study of one-step nucleic acid amplification assay, frozen section, and touch imprint cytology for intraoperative assessment of breast sentinel lymph node in Chinese patients. *Cancer Sci*. 2012 Nov;103(11):1989–93.
42. Benson JR, Wishart GC. Is intra-operative nodal assessment essential in a modern breast practice? *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2010 Dec;36(12):1162–4.
43. Godey F, Leveque J, Tas P, Gandon G, Poree P, Mesbah H, et al. Sentinel lymph node analysis in breast cancer: contribution of one-step nucleic acid amplification (OSNA). *Breast Cancer Res. Treat*. 2012 Jan;131(2):509–16.
44. Klingler S, Marchal F, Rauch P, Kenouchi O, Chrétien AS, Genin P, et al. Using one-step nucleic acid amplification (OSNA) for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients avoids second surgery and accelerates initiation of adjuvant therapy. *Ann. Oncol*. 2013 May 9;
45. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. *The International Breast Cancer Study Group. J. Clin. Oncol*. 2000 Feb;18(3):584
46. Osako T, Iwase T, Kimura K, Yamashita K, Horii R, Yanagisawa A, et al. Intraoperative molecular assay for sentinel lymph node metastases in early stage breast cancer: a comparative analysis between one-step nucleic acid amplification whole node assay and routine frozen section histology. *Cancer*. 2011 Oct 1;117(19):4365–74.

47. Chen J-J, Chen J-Y, Yang B-L, Yang W-T, Shao Z-M, Wang Y-S, et al. Comparison of molecular analysis and touch imprint cytology for the intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in primary breast cancer: Results of the China Breast Cancer Clinical Study Group (CBCSG) 001c trial. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Feb 25;
48. Classe JM, Livartowski A, Baffert S. Evaluation médico-économique de la technique du ganglion sentinelle comparé au curage axillaire dans les cancers du sein opérables d'emblée. *INCa*; 2009.
49. Jeruss JS, Hunt KK, Xing Y, Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Cantor SB, et al. Is intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer cost effective? *Cancer.* 2006 Nov 15;107(10):2328–36.
50. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Carli F, et al. Intra-operative evaluation of the sentinel lymph node for T1-N0 breast-cancer patients: always or never? A risk/benefit and cost/benefit analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Aug;36(8):737–44.
51. Cutress RI, McDowell A, Gabriel FG, Gill J, Jeffrey MJ, Agrawal A, et al. Observational and cost analysis of the implementation of breast cancer sentinel node intraoperative molecular diagnosis. *J. Clin. Pathol.* 2010 Jun;63(6):522–9.
52. Holm M, Paaschburg B, Balslev E, Axelsson CK, Willemoe GL, Flyger HL. Intraoperative immunohistochemistry staining of sentinel nodes in breast cancer: clinical and economical implications. *Breast.* 2008 Aug;17(4):372–5.
53. Classe JM, Baffert S, Sigal-Zafrani B, Fall M, Rousseau C, Alran S, et al. Cost comparison of axillary sentinel lymph node detection and axillary lymphadenectomy in early breast cancer. A national study based on a prospective multi-institutional series of 985 patients “on behalf of the Group of Surgeons from the French Unicancer Federation”. *Ann. Oncol.* 2012 May;23(5):1170–7.
54. Baranzelli M-C, Penault-Llorca F, Revillon F, Portefaix G, Mishellany F, Chauvet M-P, et al. [Intraoperative determination of axillary node metastasis by RT-PCR]. *Bull Cancer.* 2010 Mar;97(3):349–55.
55. Recommandations formalisées d'experts “Prise en charge anesthésique des patients en hospitalisation ambulatoire”. *SFAR*; 2009.
56. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006 Apr 20;24(12):1814–22.
57. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Cháves-Benito A, Campillo-Soto A, Carrillo A, Aguayo-Albasini JL. [One-step nucleic acid amplification (OSNA) assay for sentinel lymph node metastases as an alternative to conventional postoperative histology in breast cancer: A cost-benefit analysis]. *Cir Esp.* 2011 Sep;89(7):456–62.
58. Hellinckx H. Analyse coût-efficacité et une analyse d'impact budgétaire d'un diagnostic moléculaire du cancer du sein. *MDnews.* 2012 Oct;16–22.
59. Klingler S. L'examen extemporané des ganglions sentinelles par biologie moléculaire dans le cancer du sein. *Nancy*; 2011; 43.
60. Vilardell F, Matias-Guiu X. CK19 expression should be tested prior to OSNA analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Virchows Arch.* 2013 Jan;462(1):121.
61. Vilardell F, Novell A, Martin J, Santacana M, Velasco A, Díez-Castro MJ, et al. Importance of assessing CK19 immunostaining in core biopsies in patients subjected to sentinel node study by OSNA. *Virchows Arch.* 2012 Jun;460(6):569–75.
62. Tamaki Y, Sato N, Homma K, Takabatake D, Nishimura R, Tsujimoto M, et al. Routine clinical use of the one-step nucleic acid amplification assay for detection of sentinel lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter study in Japan. *Cancer.* 2012 Jul 15;118(14):3477–83.
63. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011 Feb 9;305(6):569–75.
64. Yi M, Kuerer HM, Mittendorf EA, Hwang RF, Caudle AS, Bedrosian I, et al. Impact of the american college of surgeons oncology group Z0011 criteria applied to a contemporary patient population. *J. Am. Coll. Surg.* 2013 Jan;216(1):105–13.
65. Güller U, Zettl A, Worni M, Langer I, Cabalzar-Wondberg D, Viehl CT, et al. Molecular investigation of lymph nodes in colon cancer patients using one-step nucleic acid amplification (OSNA): a new road to better staging? *Cancer.* 2012 Dec 15;118(24):6039–45.
66. Croner RS, Schellerer V, Demund H, Schildberg C, Papadopoulos T, Naschberger E, et al. One step nucleic acid amplification (OSNA) - a new method for lymph node staging in colorectal carcinomas. *J Transl Med.* 2010;8:83.

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : LA STRUCTURE DU SEIN (3).....	6
FIGURE 2 : LES GANGLIONS LYMPHATIQUES (3).....	7
FIGURE 3 : EVOLUTION DES CELLULES CANCEREUSES (INCA, 2012).....	7
FIGURE 4 : EVOLUTION DE L'INCIDENCE DU CANCER DU SEIN EN FRANCE DE 1980 A 2012.....	9
FIGURE 5 : EVOLUTION DE LA MORTALITE DU CANCER DU SEIN EN FRANCE DE 1980 A 2012.....	9
FIGURE 6 : CLASSIFICATION MOLECULAIRE DU CANCER DU SEIN (6).....	11
FIGURE 7 : CLASSIFICATION BI-RADS DES RESULTATS DE LA MAMMOGRAPHIE.....	12
FIGURE 8 : LES DIFFERENTES LOCALISATIONS DE CANCER.....	13
FIGURE 9 : TUMORECTOMIE (INCA 2007).....	15
FIGURE 10 : FAMILLES D'AGENTS CYTOTOXIQUES ET THERAPIE CIBLEE.....	16
FIGURE 11 : TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE PAR RADIOMARQUAGE.....	21
FIGURE 12 : GANGLION SENTINELLE "BLEU".....	21
FIGURE 13 : SCHEMA DES 3 METHODES D'ANALYSE DU GAS (EXTRAIT DU SYNOPSIS STIC SAGE).....	24
FIGURE 14 : TAUX D'EXPRESSION D'ARNM ENTRE LES GANGLIONS N- OU N+.....	26
FIGURE 15 : TAUX D'EXPRESSION D'ARNM DANS LES GANGLIONS N+.....	26
FIGURE 16 : AMPLIFICATION DES AMORCES PAR RT-LAMP (EXTRAIT DU GUIDE DE FORMATION SYSMEX-2012).....	27
FIGURE 17 : AUTOMATE RD-100I (EXTRAIT DU GUIDE DE FORMATION SYSMEX-2012).....	28
FIGURE 18 : QUANTIFICATION EN TEMPS REEL DE LA TURBIDITE AU SEIN D'UN TEMOIN POSITIF, NEGATIF PUIS DE L'ECHANTILLON DE LYSAT (EXTRAIT DU LOGICIEL SYSMEX).....	29
FIGURE 19 : PROTOCOLE DE L'ETUDE DU GANGLION SENTINELLE.....	31
FIGURE 20 : SCHEMA DES INCLUSIONS DES PATIENTES DANS LES 2 BRAS DE L'ETUDE STIC GAS.....	35
FIGURE 21 : DU SEJOUR D'HOSPITALISATION AU GHS.....	38
FIGURE 22 : TYPE D'INTERVENTION CHIRURGICALE REALISEE.....	50
FIGURE 23 : NOMBRE DE GAS PRELEVES ET ANALYSES.....	52
FIGURE 24 : TEMPS MOYEN (EN MINUTES) DEDIE A CHACUNE DES ETAPES DE TRAITEMENT DU GAS.....	53
FIGURE 25 : RESULTATS DE L'ANALYSE OSNA.....	54
FIGURE 26 : SCHEMA DE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES 50 PATIENTES.....	55
FIGURE 27 : DUREE DU SEJOUR D'HOSPITALISATION POUR CHIRURGIE.....	56
FIGURE 28 : LOCALISATION DES COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES.....	57
FIGURE 29 : INDICATION DE REPRISE CHIRURGICALE.....	58
FIGURE 30 : PRINCIPALES LOCALISATIONS DES COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES.....	58
FIGURE 31 : TYPES DE COMPLICATION AU NIVEAU DU SEIN.....	59
FIGURE 32 : ACTES REALISES LORS DES CPCI.....	60
FIGURE 33 : TYPES DE TRAITEMENT ADJUVANT INSTAURES CHEZ LES PATIENTES DE L'ETUDE.....	60
FIGURE 34 : COUT MOYEN TOTAL DE LA CHIRURGIE ET DE L'HOSPITALISATION.....	61
FIGURE 35 : REPARTITION DES COUTS DE LA TECHNIQUE OSNA POUR UNE PATIENTE.....	62
FIGURE 36 : REPARTITION DES PATIENTES DANS CHAQUE GHM DE NOTRE ETUDE.....	65
FIGURE 37 : COUT MOYEN PAR GHS.....	66
FIGURE 38 : BALANCE RECETTES ET DEPENSES PAR PATIENTE POUR LA TECHNIQUE OSNA.....	68

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : CORRELATION ENTRE SCORE ET GRADE SBR DANS LE CANCER DU SEIN .....	10
TABLEAU II : STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN .....	14
TABLEAU III : CLASSIFICATION SEMI-QUANTITATIVE DE L'ATTEINTE GANGLIONNAIRE SELON OSNA.....	30
TABLEAU IV : ETUDES PUBLIEES SUR LA CONCORDANCE ENTRE OSNA ET EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DEFINITIF .....	32
TABLEAU V : CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION ETUDIEE .....	49
TABLEAU VI : TEMPS PERSONNEL MOYEN POUR UNE INTERVENTION CHIRURGICALE.....	51
TABLEAU VII : TEMPS MOYEN PASSE AU BLOC OPERATOIRE EN FONCTION DE LA REALISATION OU NON D'UN CURAGE AXILLAIRE.....	51
TABLEAU VIII : TEMPS MOYEN D'ANALYSE OSNA EN FONCTION DU NOMBRE DE CELLULES OCCUPEES .....	53
TABLEAU IX : RESULTAT GLOBAL DE L'ANALYSE OSNA .....	54
TABLEAU X : COUT MOYEN DU PERSONNEL POUR UNE INTERVENTION CHIRURGICALE.....	61
TABLEAU XI : COUT PERSONNEL MOYEN POUR L'ANALYSE OSNA AU LABORATOIRE .....	63
TABLEAU XII : COUTS MOYENS DE L'ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	63
TABLEAU XIII : LISTE DES DIFFERENTS GHM DE MASTECTOMIE .....	64
TABLEAU XIV : LISTE DES ACTES CCAM DE NOTRE ETUDE ET LEUR REMBOURSEMENT PAR LA SECURITE SOCIALE.....	66
TABLEAU XV : MONTANT PERÇU PAR LE CENTRE POUR LES ACTES HORS GHS .....	67

## LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Classification TNM 7ème édition UICC/AJCC 2009

ANNEXE 2 : Anatomie du creux axillaire. Les étages I à III de Berg

ANNEXE 3 : Exemple de fiches navette pour le recueil de données

ANNEXE 4 : Synopsis protocole STIC SAGE

ANNEXE 1 : Classification TNM 7ème édition UICC/AJCC 2009

***Tumeur primitive (T)***

(cT pour un classification clinique ou radiologique et pT pour une classification anatomopathologique)

Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis(DCIS)	Carcinome intracanalair <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif et/ou <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension
T1a	Tumeur > 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau
T4a	Extension à la paroi thoracique
T4b	Œdème cutané y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
T4c	A la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire

### ***Adénopathie régionale (N)***

(Déteecté à l'examen clinique ou radiologique)

Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires ou ganglions mammaires internes
N2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires fixés entre eux ou à d'autres structures
N2b	Métastases cliniquement déteectables uniquement dans les ganglions mammaires internes
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires +/- envahissement ganglionnaire axillaire ou métastase ganglionnaire mammaire interne
N3a	Métastases ganglionnaires sous-claviculaires
N3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires
N3c	Métastases ganglionnaires sus-claviculaires

### ***Métastase à distance (M)***

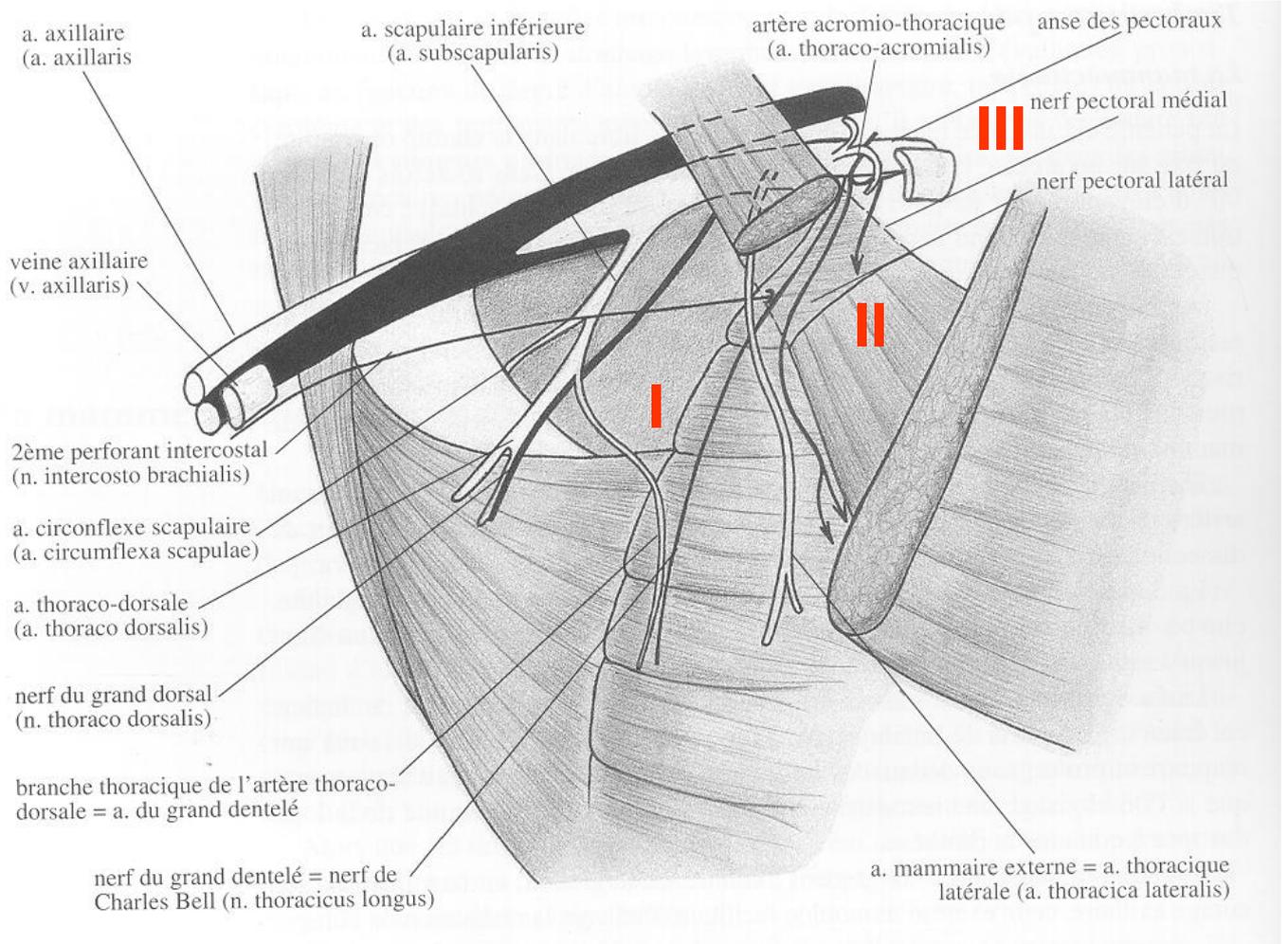
Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

### *Adénopathies régionales (pN)*

Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et le problème des micrométastases

pNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
pN0	Pas d'envahissement des ganglions régionaux
pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires ou mammaires internes détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN1mi	Micrométastases (de plus de 0,2 mm et/ou de plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2 mm dans sa plus grande dimension)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
pN1b	Métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN1c	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires ou mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires ou mammaires internes cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont une au moins mesure plus de 2 mm
pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN3	Métastases dans une des situations suivantes :
pN3a	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une > 2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires
pN3b	Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes cliniquement apparents en présence de ganglions axillaires positifs, ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases micro- ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle
pN3c	Métastases ganglionnaires sus-claviculaires homolatérales

**ANNEXE 2 : Anatomie du creux axillaire. Les étages I à III de Berg**





## RESUME

<b>Titre de l'étude</b>	« Etude multicentrique nationale, prospective, comparative, non randomisée, évaluant l'impact médico-économique de trois stratégies d'analyse du ganglion sentinelle dans le cancer du sein opérable d'emblée » - Etude STIC SAGE : Stratégies d'Analyse du Ganglion sEntinelle -
<b>Mots clés</b>	Cancer du sein, Ganglion Sentinelle, extemporané, OSNA
<b>Promoteur de l'étude</b>	<b>ICO René Gauducheau</b>
<b>Investigateur coordonnateur</b>	Dr Virginie BORDES Service de chirurgie Oncologique ICO René Gauducheau Tel : 02 40 67 99 00 Fax : 02 40 67 97 59 Email : virginie.bordes@ico.unicancer.fr
<b>Nombre de centres prévus</b>	Une 20 <sup>aine</sup> de centres français
<b>Type d'étude</b>	Etude médico-économique de type coût-conséquence
<b>Planning de l'étude</b>	Durée totale : 84 à 86 mois Période de recrutement : 24 mois Durée de traitement/ exposition à la méthode par patients : 1 mois Durée de suivi par patient : 5 ans
<b>Design de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etude médico-économique de type cout-conséquence,</li> <li>• Etude multicentrique nationale,</li> <li>• Etude ouverte,</li> <li>• Etude comparative,</li> <li>• Etude non randomisée,</li> <li>• Etude prospective.</li> </ul>
<b>Objectifs de l'étude</b>	<p><b>Objectif principal</b> : Evaluer le coût et l'impact médico économique des différentes stratégies d'analyse du ganglion sentinelle (analyse anatomopathologique ou par biologie moléculaire) dans la prise en charge des patientes traitées pour un carcinome mammaire infiltrant.</p> <p><b>Objectifs secondaires</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer le taux de ré-intervention pour envahissement du GS.</li> <li>• Evaluer les délais moyens de ré-intervention si GS métastatique et de mise en place de thérapeutiques adjuvantes.</li> <li>• Estimer les proportions : <ul style="list-style-type: none"> <li>- de micro-métastases,</li> <li>- de macro-métastases,</li> <li>- et pour les 2 bras avec examen anatomopathologique définitif, le nombre de patientes présentant des cellules isolées : étude mono puis multifactorielle dans la perspective d'élaboration d'un score décisionnel.</li> </ul> </li> <li>• Constituer une cohorte de patientes non réopérées pour curage axillaire complémentaire malgré la présence d'une atteinte du GS, dans le but d'observer la fréquence de cette pratique et le suivi à long terme de cette cohorte, concernant notamment la récidence axillaire.</li> <li>• Evaluation de la qualité de vie des patientes complétée par une échelle spécifique au cancer, autour de la période chirurgicale, de l'éventuelle ré intervention axillaire secondaire en utilisant l'échelle proposée par l'EORTC QLQ C30, et son module complémentaire Br 23.</li> </ul>
<b>Nombre de cas prévisionnel</b>	920 dont 306 pour chaque méthode comparée dans cette analyse médico-économique, sur une 20aine de centres investigateurs ne faisant chacun qu'une seule technique dans le cadre de l'étude (soit 54 patients par centre).
<b>Calendrier des différentes visites et des différents examens</b>	<p><b>Consultation préopératoire</b> Signature du consentement éclairé. Lors de cette consultation, les examens suivants devront être effectués :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clinique</li> <li>- Poids, taille</li> <li>- Revue des antécédents (personnel et familiaux)</li> <li>- Tabagisme</li> <li>- Statut ménopausique</li> </ul> <p>Remise du carnet de bord permettant le recueil médico-économique et contenant l'ensemble des questionnaires de qualité de vie à chaque patiente.</p>

	<p><b><u>Inclusion</u></b> Après vérifications de l'ensemble des critères de sélection, l'inclusion des patientes se fera directement en ligne via l'eCRF. <i>NB : L'incrémentation des n° de patient se fera de façon compétitive entre l'ensemble des centres participant.</i></p> <p><b><u>Au bloc opératoire</u></b> <i>NB : Le délai maximum autorisé entre la signature du consentement et la chirurgie est de 6 semaines</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Chirurgie axillaire (T0)</i></li> </ul> <p>Au moment de la chirurgie, la patiente sera prise en charge selon les pratiques standards de l'équipe chirurgicale, telles que définies initialement dans le cadre du protocole SAGE :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Groupe A</b> : évaluation du statut ganglionnaire à partir de la méthode de biologie moléculaire OSNA en extemporané,</li> <li>- <b>Groupe B</b> : évaluation du statut ganglionnaire à partir d'une analyse anatomopathologique définitive, sans examen extemporané,</li> <li>- <b>Groupe C</b> : évaluation du statut ganglionnaire à partir d'une méthode anatomopathologique par cryocoupe en extemporané, suivi d'une analyse pathologique définitive</li> </ul> <p>La mise en place ou non d'un drainage axillaire sera réalisée en fonction des équipes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Analyse en extemporané (Groupe A et Groupe C)</i></li> </ul> <p>En cas d'analyse en extemporané, la patiente sera prévenue de l'éventualité d'un curage axillaire. La patiente sera également prévenue de l'éventualité d'un curage axillaire en cas d'échec de détection du GS.</p> <p><b><u>Analyse anatomopathologique définitive</u></b> L'analyse anatomopathologique des GS sera réalisée selon les recommandations nationales, avec ou sans immunohistochimie. Les résultats seront donnés en cohérence avec la nouvelle classification de l'atteinte ganglionnaire en fonction de la taille de la métastase, macro, micro ou cellules isolées. L'analyse des ganglions du curage, le cas échéant, sera réalisée en cohérence avec les recommandations nationales.</p> <p><b><u>Consultation post-opératoire et suivi</u></b> Après leur sortie de l'hôpital, les patientes seront revues en consultation post opératoire dans les 21 jours suivant l'intervention. Les différents traitements adjuvants ou ré-interventions seront prescrits, réalisés, et les patientes seront suivies selon les recommandations. Un recueil de données médico-économiques sera à effectuer aux visites suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 mois après sortie d'hospitalisation (T1)</li> <li>- 3 mois après sortie d'hospitalisation pour reprise chirurgicale ou axillaire (T1bis)</li> <li>- 9 mois après sortie d'hospitalisation pour le dernier acte chirurgicale (T2)</li> </ul> Un suivi carcinologique sera à effectuer, jusqu'à progression, aux visites suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1, 2, 3, 4 et 5 ans post-chirurgie.</li> </ul> </p>
<p><b>Critères principaux de sélection, d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion</b></p>	<p><b><u>Critères d'inclusion</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carcinome mammaire infiltrant histologiquement prouvé (canaulaire, lobulaire, ...)</li> <li>2. Unifocal,</li> <li>3. T &lt;3 cm (clinique), palpable, en place,</li> <li>4. N0 axillaire clinique,</li> <li>5. Chirurgie conservatrice,</li> <li>6. Détection du GS par méthode isotopique ou combinée,</li> <li>7. Age ≤ 60 (car plus fréquemment en activité), et &gt;18 ans.</li> <li>8. Sans reprise des marges d'exérèse</li> <li>9. Protection sociale</li> <li>10. Obtention du consentement éclairé signé et ce, avant toute procédure de pré-sélection spécifique à l'essai.</li> </ol> <p><b><u>Critères d'exclusion</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Récidive du carcinome mammaire,</li> <li>2. Antécédent de chirurgie de réduction mammaire homolatérale,</li> <li>3. Chirurgie radicale.</li> <li>4. Indication de reprise des marges d'exérèse</li> <li>5. Chimiothérapie néo-adjuvante</li> <li>6. Multi-focalité</li> <li>7. Hormonothérapie néo-adjuvante</li> <li>8. Patientes mineures</li> <li>9. Patiente enceinte ou allaitante ou en âge de procréer sans contraception efficace,</li> <li>10. Incapacité légale ou capacité légale limitée. Conditions médicales ou psychologiques ne permettant pas au sujet de comprendre l'étude et signer le consentement (art.</li> </ol>

	<p>L.1121-6, L.1121-7, L.1211-8, L.1211-9).</p> <p><b>NB :</b> Les patientes incluses dans cette étude peuvent éventuellement participer à un autre essai, sous condition que ce dernier n'entrave pas le traitement et le suivi requis dans le cadre du STIC SAGE.</p>
<b>Indication cible</b>	Femmes ayant entre 18 ans 60 ans (c'est-à-dire susceptibles d'être en activité professionnelle), ayant un cancer du sein opérable d'emblée, de stade précoce.
<b>Bras de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bras A :</b> stratégie selon laquelle l'évaluation du statut ganglionnaire se fait exclusivement à partir de la méthode de biologie moléculaire OSNA en extemporané (stratégie dite « innovante »),</li> <li>• <b>Bras B :</b> stratégie selon laquelle l'évaluation du statut ganglionnaire se fait exclusivement à partir d'une analyse anatomopathologique définitive, sans examen extemporané (stratégie observée dans les centres)</li> <li>• <b>Bras C :</b> stratégie selon laquelle l'évaluation du statut ganglionnaire se fait à partir d'une méthode anatomopathologique par cryocoupe en extemporané suivi d'une analyse pathologique définitive (stratégie dite « de référence »).</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Les coûts (coût induits et coûts évités) associés à chacune des 3 stratégies étudiées seront évalués, de façon prospective, depuis l'intervention chirurgicale axillaire jusqu'à 9 mois post opératoires.</p> <p>Plusieurs phases seront distinguées pour reconstituer et comparer le coût de chacune des stratégies :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase d'intervention chirurgicale (et de ré-intervention axillaire éventuelle et de complications éventuelles),</li> <li>- Phase d'hospitalisation,</li> <li>- Phase de suivi.</li> </ul>
<b>Critère(s) de jugement secondaire(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer le taux de ré-intervention pour envahissement du GS.</li> <li>• Evaluer les délais moyens de ré-intervention si GS métastatique et de mise en place de thérapeutiques adjuvantes.</li> <li>• Estimer les proportions de micro-métastases, de macro-métastases, et pour les 2 bras avec examen anatomopathologique définitif, le nombre de patientes présentant des cellules isolées : étude mono puis multifactorielle dans la perspective d'élaboration d'un score décisionnel.</li> <li>• Constituer une cohorte de patientes non réopérées pour curage axillaire complémentaire malgré la présence d'une atteinte du GS, dans le but d'observer la fréquence de cette pratique et le suivi à long terme de cette cohorte, concernant notamment la récurrence axillaire.</li> <li>• Evaluation de la qualité de vie des patientes complétée par une échelle spécifique au cancer, autour de la période chirurgicale, de l'éventuelle ré intervention axillaire secondaire en utilisant l'échelle proposée par l'EORTC QLQ C30, et son module complémentaire Br 23.</li> </ul>
<b>Analyse statistiques</b>	<p><b>Justification du nombre de patients</b></p> <p>L'estimation du nombre de patients à prévoir dans l'étude doit être suffisante pour bénéficier d'une bonne puissance en vue d'estimer la stratégie la moins onéreuse.</p> <p>La précision des moyennes de coût devra être suffisante. En absence de données préliminaires sur la valeur de leur variance, il faut s'assurer que l'effectif permettra d'obtenir une précision égale au plus à 1/8ème (12,5%) de l'écart-type.</p> <p>La loi des grands nombres, avec la précision à 95% de l'Intervalle de Confiance de la moyenne, nous donne la formule suivante :</p> $N = z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \frac{s^2}{e^2} = z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \frac{s^2}{\frac{s^2}{8^2}} = z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \times 8^2 = 1.96^2 \times 8^2 = 245$ <p>Avec s = écart-type, N = taille de l'échantillon, e = précision, <math>Z(1-\alpha/2) = 1.96</math> pour <math>\alpha=5\%</math></p> <p>Il sera alors nécessaire d'inclure 245 patientes dans chaque bras de l'étude. En prenant compte d'un taux de 10% de données non exploitables, le nombre de patientes nécessaires par bras est estimé à 270 patientes.</p> <p>Au total, le nombre de patientes à inclure dans l'étude serait de 810. Compte tenu qu'aucune modification des pratiques locales ne sera imposée dans le cadre de cette étude, de l'importante variabilité observée dans le précédent STIC, et des données d'activité en termes de détection du GS de chaque centre ayant donné son accord, nous avons porté le nombre total de patientes incluses par centre à 54. Dans l'hypothèse de 17 centres participants, le nombre total d'inclusions, 920, permettra de répondre dans les temps impartis à la question du coût des stratégies). Chaque centre recrutera des patientes dans un seul des trois bras de l'étude. Il convient de noter que le recrutement du précédent STIC Ganglion sentinelle avait abouti à l'inclusion de près de 1 000 patientes dans les temps impartis.</p>

## GLOSSAIRE

A.C.R	American College of Radiology
A.N.S.M	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AHC	Acte Hors Cotation
AJCC	American Joint Cancer Committee
AS	Aide-Soignant
CA	Curage Axillaire
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CCI	Carcinome Canalaire Infiltrant
CCIS	Carcinome Canalaire In Situ
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CLI	Carcinome Lobulaire Infiltrant
CLIS	Carcinome Lobulaire In Situ
CPCI	Consultation Plaie et Cicatrisation
CTI	Cellules Tumorales Isolées
CTN	Chimiothérapie Néo-Adjuvante
DIM	Département d'Information Médicale
EORTC	Organisation Européenne de la Recherche et du Traitement de Cancer
GAS	Ganglion Axillaire Sentinelle
GHM	Groupe Homogène de Malade
GHS	Groupe Homogène de Séjour
GNS	Ganglion Non Sentinelle
IADE	Infirmier Anesthésiste Diplômé d'Etat
IBODE	Infirmier de Bloc Opératoire Diplômé d'Etat
mBq	millibecquerel
MERRI	Mission d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation
MIGAC	Mission d'Intérêt Général et à l'Aide à la Contractualisation
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
OSNA	One Step Nucleic Acid Amplification
PHN	P Hors Nomenclature
RSA	Résumé de Sortie Anonyme
RSS	Résumé de Sortie Standardisée
RUM	Résumé d'Unité Médicale
S.T.I.C	Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses
SSPI	Soins de Suite Post Interventionnels
T2A	Tarifcation A l'Activité
Tc99m	Technetium 99 métastable
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

**Nom-Prénom :** PERROTTON-LOISY Fanny

**Titre du Mémoire-Thèse :** EVALUATION DU COÛT DE LA TECHNIQUE INNOVANTE OSNA DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN : ETUDE PROSPECTIVE SUR 50 PATIENTES

---

**Résumé du Mémoire-Thèse :**

Objectif : La prise en charge chirurgicale du cancer du sein nécessite l'analyse des ganglions sentinelles pour décider de la réalisation ou non d'un curage axillaire en cas d'atteinte métastatique de ceux-ci. OSNA est une technique innovante qui permet l'analyse des ganglions. L'objectif de cette étude est d'évaluer le coût de la technique OSNA pour le Centre et de le comparer aux tarifications existantes.

Matériels et méthode : Dans cette étude prospective, 50 cas de patientes ayant bénéficié de la technique OSNA ont été analysés. Dans un premier temps, une description clinique de la population est réalisée puis dans un second temps, les différents coûts sont calculés, de l'intervention chirurgicale jusqu'au suivi post-opératoire.

Résultats : Les 50 patientes sont atteintes dans 52% des cas d'un carcinome canalaire infiltrant. Le temps d'occupation du bloc opératoire est en moyenne de 119 minutes. Un peu moins de 2 GAS par patiente sont analysés en un délai moyen d'attente des résultats au bloc de 45 minutes. 36% des patientes ont un OSNA positif mais 8 patientes bénéficient d'un curage axillaire dans le même temps opératoire. Les coûts réels calculés s'élèvent à 1975€ pour l'intervention chirurgicale et l'hospitalisation, 445€ pour l'analyse OSNA, 205€ pour l'anatomopathologie et 30€ pour le suivi post-opératoire soit 2655€ en moyenne par patiente. Grâce aux GHS et actes CCAM, le Centre perçoit la somme de 2526€ en moyenne par patiente.

Conclusion : La technique OSNA, bien qu'innovante et coûteuse, permet dans notre étude d'obtenir un résultat en per-opératoire systématiquement. Les coûts engendrés par une telle technique sont supérieurs à ceux récoltés car cet acte n'est pas encore reconnu par les instances, par conséquent n'entre pas dans le GHS.

---

**Mots clés :** Coûts, OSNA, Ganglion sentinelle, Métastase, Cancer du sein

---

**Jury :**

**PRESIDENT :** Pr Françoise BALLEREAU, PU-PH de Pharmacie Clinique et Santé Publique, CHU de Nantes

**ASSESEURS :** Dr Geneviève PERROCHEAU, Praticien Spécialiste des CLCC, ICO René Gauducheau, Saint Herblain  
Pr Jean-Marc CLASSE, PU-PH en Cancérologie, ICO René Gauducheau, Saint Herblain  
Pr Pascal LE CORRE, PU-PH Biopharmacie – Pharmacocinétique, CHU de Rennes

---

**Adresse de l'auteur :** Mme PERROTTON-LOISY Fanny  
11 Boulevard Michelet – 44000 NANTES