

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Céline PASQUIER

Présentée et soutenue publiquement le 16 Juin 2014

**Le traitement du cancer du sein par la technique de
radiothérapie per-opératoire avec le système
INTRABEAM[®]**

Président : Professeur ROBERT Jean-Michel, Professeur de chimie thérapeutique
Membres du jury : Docteur PERROCHEAU Geneviève, Pharmacien des CLCC
Docteur LE BLANC-ONFROY Magali, Oncologue – Radiothérapeute

Remerciements

Au Professeur Jean-Michel ROBERT

Pour avoir accepté avec bienveillance la présidence du jury de ma thèse.

Pour sa sympathie et son humour tout au long de mes études.

Au Docteur Geneviève PERROCHEAU

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être la directrice de ma thèse.

Pour sa disponibilité, sa générosité, sa gentillesse et ses précieux conseils sans lesquels ce travail n'aurait pas abouti.

Au Docteur Magali LE BLANC-ONFROY

Pour son investissement dans le projet global. Pour l'honneur qu'elle m'a fait de superviser, de mettre en forme, de corriger ma thèse.

Pour m'avoir accueillie au bloc opératoire lors d'une opération avec le système INTRABEAM[®].

À mes parents

Pour tous les efforts qu'ils n'ont pas relâchés depuis tant d'années. Pour avoir toujours été à mes côtés, pour leurs sacrifices, leur confiance, leur écoute, leur soutien sans faille...

Qu'ils trouvent dans ce travail le témoignage de ma plus grande reconnaissance et de tout mon amour.

Table des matières

Liste des figures	1
Liste des tableaux	3
Liste des abréviations	4
Introduction	5
Partie I. État des lieux de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein	7
1. Définition du cancer	7
2. Épidémiologie	7
3. Histologie du cancer du sein	7
3.1 Histoire naturelle du cancer du sein	7
3.2 Classification histologique des cancers du sein	8
3.3 Classification TNM, pTNM	8
4. Dépistage	9
5. Diagnostic	10
6. Facteurs pronostiques	10
6.1 Facteurs de risques génétiques	10
6.2 Facteurs de risques épigénétiques	11
7. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein à faible risque	13
7.1 La chirurgie	13
7.2 La radiothérapie	15
7.3 Les traitements systémiques	28
Partie II. Technique de radiothérapie per-opératoire avec le système INTRABEAM®	30
1. Le système INTRABEAM®	30
1.1 Caractéristiques	30
1.2 Principe	31
1.3 Contrôle qualité de l'appareil	32
1.4 Avantages de la technique	34
2. L'étude TARGIT-A (Alone)	35
2.1 Intitulé et déroulement de l'étude	35
2.2 Les résultats escomptés	36
2.3 Historique	36
2.4 Sélection des patientes	36
2.5 Bilan d'inclusion	37

2.6 Au bloc opératoire	38
2.7 Bras RIOP	38
2.8 Bras RTE.....	44
2.9 Les résultats obtenus	47
2.10 Les arguments pour RIOP avec le système INTRABEAM®	50
Partie III. Les perspectives de l'essai TARGIT-A	52
1. Étude médico-économique RIOP INCa	52
1.1 Justification de l'étude	52
1.2 L'appel à projets de l'INCa.....	52
1.3 Intitulé de l'étude	53
1.4 Choix du site pilote de l'étude	53
1.5 Objectifs de l'étude	55
1.6 Design de l'étude RIOP	56
1.7 L'évaluation médico-économique	58
2. TARGIT-E (Elderly)	66
2.1 Intitulé.....	66
2.2 Schéma de l'étude	67
2.3 Objectifs.....	67
2.4 Calendrier de l'étude.....	68
3. TARGIT-B (Boost)	68
3.1 Intitulé.....	68
3.2 Schéma de l'étude	68
3.3 Objectif	70
4. D'autres utilisations.....	71
Conclusion.....	72
Bibliographie.....	73
Liste des annexes.....	81

Liste des figures

Figure 1 : Modèle général de cancérisation d'une cellule [5].....	7
Figure 2 : Représentation des tissus retirés lors de la chirurgie conservatrice [29].....	14
Figure 3 : Transfert d'énergie linéique pour différentes particules [33].....	17
Figure 4 : Comparaison du pouvoir de pénétration des différents rayonnements [34]	17
Figure 5 : Mécanisme d'action des radiations ionisantes [36].....	18
Figure 6 : L'effet Compton [36].....	19
Figure 7 : L'effet photoélectrique [36].....	19
Figure 8 : L'effet direct ou indirect des rayonnements ionisants sur l'ADN [35].....	20
Figure 9 : Les lésions sur l'ADN [36]	21
Figure 10 : Processus de mort cellulaire différée ou immédiate [35]	22
Figure 11 : Processus de mort cellulaire programmée [35]	22
Figure 12 : L'effet différentiel [37]	23
Figure 13 : Le cycle cellulaire [38]	25
Figure 14 : Ganglions lymphatiques du sein [29]	28
Figure 15 : L'appareil INTRABEAM [®] [43]	30
Figure 16 : Les sphères adaptées à la taille de la tumeur [43]	31
Figure 17 : La sonde de l'INTRABEAM [®] [43]	31
Figure 18 : Représentation de l'irradiation sur le lit tumoral [44].....	32
Figure 19 : Les 3 éléments nécessaires à l'assurance qualité du système [43].....	33
Figure 20 : Le chariot avec l'écran de contrôle [43].....	33
Figure 21 : La console de contrôle [43]	34
Figure 22 : Schéma de l'étude TARGIT-A [46].....	35
Figure 23 : Représentation schématique de l'applicateur dans la glande [48]	39
Figure 24 : Photographies de la mise en place de l'applicateur [48]	40
Figure 25 : Photographie de la salle radioprotégée du bloc [48]	41

Figure 26 : Les 4 étapes du traitement par le système INTRABEAM® [43]	42
Figure 27 : Représentation de la technique de radiothérapie conventionnelle [48]	45
Figure 28 : Salle de radiothérapie externe conventionnelle [48]	45
Figure 29 : Arbre décisionnel [47]	56
Figure 30 : Liens entre santé et économie [53]	58
Figure 31 : Place de l'étude médico-économique [53].....	60
Figure 32 : Principes de base de l'étude médico-économique [54]	62
Figure 33 : Schéma de l'étude TARGIT-E [55]	67
Figure 34 : Chronologie de TARGIT-B en fonction de la randomisation [57].....	69
Figure 35 : Schéma de l'étude TARGIT-B [57]	70

Liste des tableaux

Tableau 1 : Évaluation de la toxicité de RIOP lors des consultations de suivi des patientes à l'ICO.....	48
Tableau 2 : Les composantes du coût [54]	61

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AIB : Analyse d'Impact Budgétaire

ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire

BRCA : Breast Cancer Linkage Consortium

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CMI : Chaîne Mammaire Interne

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CRC : Centre de Recherche Clinique

CRF : Case Report Form

GAS : Ganglion Axillaire Sentinelle

HDJ : Hôpital De Jour

HER : Human Epidermal growth factor Receptor

ICO : Institut de Cancérologie de l'Ouest

INCa : Institut National du Cancer

RH : Récepteurs Hormonaux

RIOP : Radiothérapie per-opératoire

RTE : Radiothérapie Externe conventionnelle

RX : Rayons X

SBR : grade histologique de Scarff Bloom et Richardson

TNM : Tumor, Node, Metastasis

TTT : Traitement

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VSL : Véhicule Sanitaire Léger

Introduction

Contrairement à un grand nombre de maladies qui sont dues à des circonstances ou à des agents extérieurs comme un accident de voiture, un poison ou un virus, le cancer est un ennemi intérieur, une trahison du corps.

Le cancer du sein en France représente, par sa fréquence, un problème de santé publique. Chaque année environ 50 000 femmes subissent une histoire à rebonds, avec à chaque phase, des mises en garde particulières, des obligations et des interdictions.

Les hôpitaux font de l'innovation thérapeutique une priorité pour les patientes à tous les stades de la maladie. Participer à un essai clinique, c'est faire progresser les connaissances médicales au bénéfice de toutes, c'est également avoir accès à un traitement innovant en particulier lorsqu'il n'en existe pas ou que ceux existants sont inefficaces ou mal tolérés.

Le traitement de la maladie du 21^e siècle nécessite de chercher et d'évaluer en permanence de nouveaux médicaments et modalités thérapeutiques.

Depuis les années 2000, la radiothérapie per-opératoire du cancer du sein a vu le jour. Elle est basée sur une constatation : 90 % des récurrences locales du cancer du sein surviennent dans le quadrant où se situait la tumeur opérée.

De façon pratique, on peut donc envisager pour les tumeurs à faible risque de rechute locale l'irradiation exclusive du lit opératoire comme un moyen de limitation de la récurrence locale.

La radiothérapie per-opératoire avec le système INTRABEAM[®] est une technique innovante dans le traitement du cancer du sein qui a été étudiée sur le plan international avec des résultats, à priori, comparables au traitement classique de radiothérapie mais qui, pour une application large en France, doit faire l'objet aussi d'une évaluation médico-économique.

Certaines questions restent ouvertes et constituent des enjeux actuels : peut-on affiner l'utilisation de la radiothérapie dans le traitement du cancer du sein pour la rendre moins contraignante pour les patientes ? Existe-t-il un intérêt médico-économique à promouvoir la radiothérapie per-opératoire par rapport à la radiothérapie externe ?

L'objectif de ce travail est d'essayer de répondre à ces interrogations afin d'apporter la meilleure option thérapeutique aux patientes. La première partie concerne le cancer du sein en général. La seconde expose la technique de radiothérapie per-opératoire avec le système INTRABEAM[®] mise à l'œuvre dans l'étude internationale TARGIT-A. Enfin, la dernière explore les perspectives d'utilisation du système INTRABEAM[®].

Partie I. État des lieux de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein

1. Définition du cancer

"Sur le plan biologique, le cancer résulte de la survenue d'un dysfonctionnement au niveau de certaines cellules de l'organisme. Celles-ci se mettent à se multiplier de manière anarchique et à proliférer, d'abord localement, puis dans le tissu avoisinant, puis à distance où elles forment des métastases." [1]

Le cancer du sein est donc une prolifération anormale de cellules dans la glande mammaire. C'est le plus souvent un carcinome né de l'épithélium des glandes proprement dites ou de leurs canaux.

2. Épidémiologie

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins avec environ 50 000 nouveaux cas en France chaque année et également la première cause de décès par cancer chez les femmes. Une française sur dix sera atteinte par cette maladie. Tous sexes confondus, il se situe au 2^e rang de tous les cancers derrière celui de la prostate.

Ce cancer est rare avant 30 ans, mais plus fréquent entre 45 et 75 ans. La moitié des patientes atteintes ont plus de 70 ans. Détecté à un stade précoce, il a un bon pronostic avec une survie à 5 ans supérieure à 70 %. En France, cette dernière est la meilleure d'Europe. [2] [3] [4]

3. Histologie du cancer du sein

3.1 Histoire naturelle du cancer du sein

Elle comprend une étape préclinique, infraclinique (de l'hyperplasie épithéliale au cancer in situ), puis une étape clinique allant du carcinome invasif à la maladie métastatique (phase terminale). Chacune de ces étapes est caractérisée par l'acquisition d'altérations génétiques.

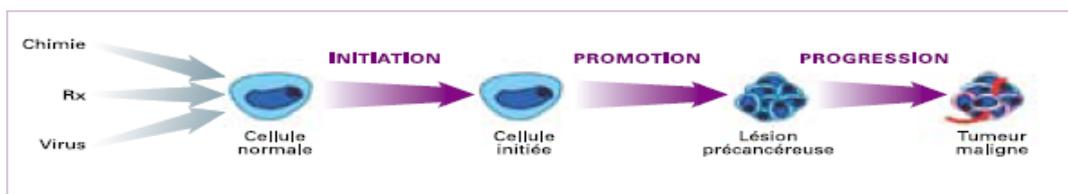


Figure 1 : Modèle général de cancérisation d'une cellule [5]

Le modèle général de cancérogenèse peut se décliner de la manière suivante :

- Étape d'initiation : processus irréversible et rapide par lequel une lésion définitive de l'ADN (Acide désoxyribonucléique) est produite et sera transmise aux cellules filles. Les molécules produisant cette initiation sont appelées génotoxiques.
- Étape de promotion tumorale : prolifération clonale des cellules initiées. L'accroissement du taux de division cellulaire augmente les risques de mutations.
- Étape de progression tumorale : acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée. Phase qui se prolonge dans le temps, par l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, notamment des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale, de la capacité métastatique, de la résistance aux antimétabolites.

3.2 Classification histologique des cancers du sein

Les carcinomes représentent 98 % des tumeurs du sein et sont composés essentiellement d'adénocarcinomes. Les formes les plus fréquentes sont les carcinomes canaux infiltrants (75 %) et les carcinomes lobulaires infiltrants (10 %). Ils se distinguent par le point de départ histologique de la tumeur. [6]

À ce jour, les médecins diagnostiquent le cancer du sein et le classent morphologiquement à partir de l'analyse de certains critères : le type histologique, la taille de la tumeur, le grade SBR, l'envahissement ganglionnaire, l'analyse de la présence de récepteurs hormonaux (RH) (œstrogènes et/ou progestérone), la surexpression de la protéine HER-2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2). 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*, HER-2+, généralement en fonction de l'expression couplée de certaines protéines, essentiellement les récepteurs des œstrogènes et HER-2. [7]

3.3 Classification TNM, pTNM

3.3.1 La classification TNM (Tumor, Node, Metastasis)

Publiée par Pierre Denoix et adoptée par l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) en 1953, la classification TNM est devenue la norme pour la répartition des tumeurs malignes par stade clinique et histologique.

Elle peut s'appliquer à toutes les localisations et détermine l'extension anatomique de la tumeur.

- La lettre T détermine la taille de la tumeur primitive évaluée par l'examen clinique et l'imagerie.
- La lettre N est associée à la présence ou non de localisations ganglionnaires lymphatiques régionales (axillaire, mammaire interne ou sus claviculaire).
- La lettre M caractérise la présence ou non de métastases à distance de la tumeur primitive.

Dans le cas de tumeurs multiples dans le même sein, sera retenue la tumeur ayant la classification TNM la plus élevée. [6]

3.3.2 Le système pTNM

Il correspond à une classification histo-pathologique post-chirurgicale.

- pT détermine la taille de la tumeur, mais nécessite l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Les catégories pT correspondent à la lettre T précédemment citée.
- pN détermine l'envahissement ganglionnaire par la tumeur et nécessite l'exérèse et l'examen des ganglions axillaires inférieurs de niveau I. Un minimum de six ganglions sera nécessaire pour affirmer un statut N-. La catégorie pN1 est divisée en sous-catégories selon la localisation et le nombre de ganglions envahis.
- pM correspond aux catégories M cliniques. [8]

4. Dépistage

Seules quelques formes de cancers, dont le cancer du sein, de l'utérus, de la peau, du côlon, du rectum et de la prostate peuvent faire l'objet d'un dépistage. Les tests sont réalisés sur des personnes bien portantes qui n'ont à priori pas de symptôme. Ils permettent de déceler d'éventuelles lésions à haut risque de dégénérescence cancéreuse ou bien de très petites lésions cancéreuses.

Depuis 2001, la loi institue un dépistage gratuit du cancer du sein par mammographie tous les deux ans pour les femmes âgées de 50 à 74 ans. Ces politiques préventives sont fondamentales quand on sait que plus tôt le cancer est dépisté, plus les chances de guérison sont grandes ; 90 % des cancers du sein (inférieurs à 5 mm) guériront avec un traitement le plus souvent non mutilant et sans chimiothérapie. [9] [10]

5. Diagnostic

L'autopalpation peut faire suspecter un cancer chez les femmes qui la pratiquent dans les différentes positions (assise, debout, couchée). Une consultation permet alors de confirmer la présence d'une anomalie. Mais le plus souvent le diagnostic est fait lors d'une mammographie ou parce qu'un signe (rougeur, gonflement...) a inquiété. En cas de lésion, une ponction-biopsie est effectuée sous anesthésie locale, pour faire un prélèvement et déterminer au microscope s'il s'agit bien d'un cancer. En cas d'envahissement ganglionnaire, sera réalisé un bilan complet associant une radiographie des poumons, une scintigraphie osseuse, une échographie hépatique, un bilan biologique et éventuellement un scanner toracoabdomino-pelvien.

L'annonce du diagnostic va bousculer la vie de la patiente et celle de son entourage. Chacun va réagir de son côté, avec distance ou, au contraire, avec beaucoup de sollicitude. Le « dispositif d'annonce », mesure mise en place par le plan cancer 2003-2007, prévoit quatre temps de discussion et d'explication sur la maladie et les traitements adaptés qui seront prodigués par le protocole : le temps médical de l'annonce, le temps d'accompagnement soignant de l'annonce, l'accès à une équipe impliquée dans les soins de support, le temps d'articulation entre la médecine de ville et l'hôpital. [11]

6. Facteurs pronostiques

Leur détermination est essentielle, car elle permet de recueillir les informations disponibles caractérisant la tumeur afin de définir la meilleure stratégie thérapeutique possible. Ces facteurs pronostiques s'établissent au début de la maladie et sont associés à un taux de rechute et à un taux de mortalité.

6.1 Facteurs de risques génétiques

L'hérédité est un facteur mis en avant dans la survenue des cancers. Grâce aux progrès de la génétique moléculaire, les gènes dont les altérations conduisent à une augmentation des risques de développer un cancer ont été localisés et identifiés. Il s'agit des gènes BRCA1 (Breast Cancer Linkage Consortium) ou BRCA2. Il existe un risque familial de cancer du sein d'autant plus élevé qu'il existe des sujets atteints dans une même famille, que ces sujets ont des degrés de parenté proches et que l'âge de survenue du ou des cancers est précoce. [12]

Le risque de cancer du sein chez une femme porteuse d'une mutation identifiée de BRCA1 est de 50 % à l'âge de 50 ans et de 85 % à 70 ans avec un haut risque de second cancer du sein. Il existe une hétérogénéité dans le risque de cancer ovarien, en moyenne de 40 % à 70 ans mais variant selon les familles de 20 à 80 %. Les mutations de BRCA1 confèrent, par ailleurs, un risque plus élevé que dans la population générale de développer un cancer colique ou prostatique. [13]

Les altérations de BRCA2 confèrent un risque similaire de cancer du sein, le risque de cancer de l'ovaire est plus faible (environ 25 % au même âge). Il existerait dans ces familles un risque plus élevé de cancer pancréatique et prostatique. [14]

6.2 Facteurs de risques épigénétiques

6.2.1 Le sexe

Le cancer du sein est un cancer qui touche essentiellement la femme. Il est cent fois moins fréquent chez l'homme. [15]

6.2.2 L'âge

Le cancer du sein est rare avant 30 ans et son incidence augmente jusqu'à l'âge de 75 ans. Il est important de noter qu'au-delà de 50 ans, la croissance est moins importante. 95 % des cancers du sein surviennent après 40 ans. [16]

6.2.3 Les facteurs relatifs à la vie génitale

L'ensemble des facteurs suivants sont liés à la surexposition aux œstrogènes.

a) L'âge de la puberté

L'apparition précoce des règles induit un surrisque de cancer du sein. [17]

b) La durée du cycle menstruel

Les femmes qui présentent des cycles longs et irréguliers ont moins de risques de développer un cancer du sein. En effet, l'exposition aux œstrogènes semble moins importante que celle de leurs homologues qui présentent un cycle court.

c) Le nombre de parité et l'âge de la première grossesse

Une femme multipare bénéficie d'une protection par rapport aux femmes nullipares ; mais elle est variable en fonction de l'âge de la première grossesse car une femme enceinte âgée de plus de 35 ans présente plus de risque de développer un cancer qu'une femme nullipare.

Plus une femme a eu ses enfants jeune, plus elle semble être protégée contre la maladie.

D'autre part, un avortement survenant avant la première grossesse à terme chez une femme présentant des antécédents familiaux de cancer du sein, favorise le développement d'une tumeur. [18]

Ce rôle protecteur de la grossesse ne concerne que les cancers survenant après la ménopause.

d) L'allaitement

L'allaitement long de plus de deux ans (reflet du nombre d'enfants) est présenté comme un facteur protecteur. Ceci s'explique par plusieurs hypothèses :

- Au niveau hormonal, on note une augmentation du taux de prolactine et une diminution de la production d'œstrogènes ce qui diminue la durée d'exposition globale à ces derniers ;
- L'allaitement diffère la reprise de l'ovulation et réduit le nombre de cycles ovulatoires ;
- L'allaitement nécessite une différenciation complète de la glande mammaire et cette différenciation la mettrait ainsi à l'abri des carcinogènes. [18] [19]

e) La ménopause

La ménopause survenue à un âge avancé ressort comme facteur de risque d'apparition de cancer du sein.

De plus, 10 à 20 ans après une ovariectomie, on retrouve un rôle protecteur de celle-ci notamment si elle a été pratiquée avant 35 ans. [20] [21]

6.2.4 Les facteurs environnementaux

On ne recense à priori aucun lien entre les ondes électromagnétiques, les produits organophosphorés et le cancer du sein. [22]

6.2.5 Les pathologies bénignes du sein

La maladie fibrokystique associée à une hyperplasie proliférative avec atypies cellulaires présente le risque le plus élevé de développer un cancer du sein. [23]

7. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein à faible risque

Les traitements sont décidés dans le cadre d'une concertation entre chirurgiens, radiothérapeutes, anatomopathologistes et oncologues médicaux. Ils sont adaptés à chaque patiente. Cinq types de traitements existent, seuls ou associés : chirurgie (mastectomie ou tumorectomie), chimiothérapie, radiothérapie (curiethérapie et radiothérapie externe), hormonothérapie et traitements ciblés.

À l'avenir, la possibilité de réaliser de véritables « cartes génétiques tumorales individuelles » grâce aux techniques d'analyse moléculaire à grande échelle devrait améliorer l'adaptation des stratégies thérapeutiques à chaque patiente et le développement de thérapies moléculaires ciblées.

Le traitement du cancer du sein a beaucoup évolué au cours de ces dernières années. Sa prise en charge thérapeutique est pluridisciplinaire. [24]

7.1 La chirurgie

L'exérèse chirurgicale constitue la phase essentielle du traitement du cancer du sein car elle permet de guérir la plupart des tumeurs. Elle est indiquée d'emblée pour les tumeurs localisées.

La chirurgie a plusieurs objectifs :

- Établir un diagnostic histologique si ce dernier n'a pas été réalisé par biopsie pré-opératoire ;
- Assurer le contrôle locorégional de la maladie cancéreuse ;
- Permettre l'établissement d'un pronostic et d'un projet thérapeutique.

7.1.1 Chirurgie de la tumeur mammaire

Quelle que soit la technique utilisée, la chirurgie au niveau du sein doit assurer le contrôle de la maladie par une résection emportant toute la tumeur.

En fonction de la taille et de la localisation de la tumeur, ainsi que la taille du sein, la chirurgie sera :

- a) Conservatrice (tumorectomie)

Le traitement chirurgical conservateur est essentiellement proposé devant une tumeur unifocale, non inflammatoire, de taille cohérente avec le volume mammaire dans la perspective d'un résultat cosmétique satisfaisant et d'une exérèse en marges saines, chez une

patiente sans contre-indication à la radiothérapie post-opératoire. Le taux de chirurgie conservatrice en France est actuellement estimé entre 70 et 75 % avec une disparité selon les régions et les praticiens (63 % à 79 %). Celle-ci peut être liée à la fois à des contre-indications carcinologiques au traitement conservateur, au choix de la patiente et à l'équipe chirurgicale qui la prend en charge. [25]

- Limites liées à la chirurgie

L'objectif du traitement chirurgical conservateur est d'obtenir une exérèse de la tumeur avec des marges saines. L'absence de marges saines est un facteur favorisant de récurrence locale et ce d'autant plus que le suivi est long. [26]

- Limites liées à la tumeur

Les recommandations actuelles étendent les indications de traitement conservateur aux tumeurs comprises entre 3 et 5 cm, si une chirurgie conservatrice en berges saines est réalisable sans déformation majeure du sein. Les techniques d'oncoplastie ont un rôle majeur dans ces indications car elles permettent d'augmenter le volume des exérèses tumorales tout en garantissant un résultat cosmétique satisfaisant. Le rapport entre le volume de la lésion et le volume mammaire constitue donc la meilleure approche pour poser une indication de traitement conservateur, l'approche centimétrique est à abandonner. [27]

- Limites liées à la patiente

Le jeune âge de la patiente (35-40 ans) ne constitue pas une contre-indication au traitement conservateur, mais la patiente doit être informée du risque accru de récurrence locorégionale et doit bénéficier d'une surveillance adaptée.

Les antécédents tels qu'une radiothérapie du thorax (maladie de Hodgkin), des atteintes coronaires et cardiaques (sein gauche), une insuffisance respiratoire, certaines formes de sclérodémie ou de lupus peuvent contre-indiquer la radiothérapie et amener à proposer une chirurgie radicale. [28]

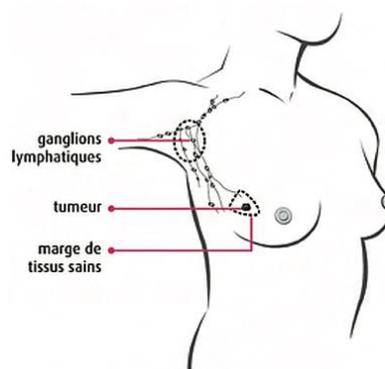


Figure 2 : Représentation des tissus retirés lors de la chirurgie conservatrice [29]

b) Radicale (mastectomie)

Le traitement conservateur améliore l'image de soi par rapport à la mastectomie. Cependant il n'apporte pas la preuve d'une amélioration de la qualité de vie, de la vie familiale ou de la sexualité. Près d'un tiers des patientes qui participent au choix du traitement chirurgical et qui pourraient avoir un traitement conservateur optent pour la mastectomie par crainte de la récurrence et des effets de la radiothérapie. [30]

7.1.2 Chirurgie des aires ganglionnaires

La connaissance du statut ganglionnaire est indispensable pour établir le stade de la maladie, poser un pronostic et proposer un éventuel traitement adjuvant. Actuellement, il existe principalement deux techniques chirurgicales :

a) Le ganglion axillaire sentinelle (GAS)

C'est le premier relais lymphatique susceptible d'être envahi par une métastase à partir d'une tumeur mammaire. Cette technique présente l'avantage d'éviter le curage axillaire si le ganglion sentinelle n'est pas envahi et de réduire ainsi le risque de complications éventuelles du membre supérieur du côté traité.

b) Le curage ganglionnaire

Il est réalisé après la constatation d'un envahissement du ganglion sentinelle par la tumeur, ou d'emblée s'il existe une atteinte clinique (N1) des ganglions axillaires. Le curage ganglionnaire concerne les ganglions axillaires de niveau I et II avec un minimum de sept ganglions enlevés. [31]

7.1.3 Chirurgie reconstructrice

La reconstruction mammaire est un des éléments de la prise en charge du cancer du sein primitif. Elle peut être immédiate ou différée et utilise plusieurs techniques (prothèse rétromusculaire, lambeau de grand dorsal, prothèse synthétique, injection de graisse...).

7.2 La radiothérapie

7.2.1 Objectifs

La radiothérapie vient compléter la chirurgie dans le traitement local du cancer du sein primaire. Elle permet de détruire des cellules dormantes porteuses d'anomalies qui pourraient être le précurseur d'une récurrence. Elle diminue ainsi le risque de récurrence locorégionale de l'ordre de 70 % et augmente la survie des patientes.

La radiothérapie à visée curative peut permettre chez certaines patientes de rendre opérable des tumeurs initialement inaccessibles à la chirurgie.

Dans certaines situations, la radiothérapie est utilisée à visée palliative (action antalgique, décompression médullaire, reconsolidation osseuse, réduction tumorale). En effet, elle peut parfois être exclusive pour les cancers inopérables (personnes âgées, morbidité très élevée).

C'est une technique qui a plutôt mauvaise presse aujourd'hui : les rayons guérissent, certes, mais ils brûlent et l'idée de « destruction » de son corps est souvent mal acceptée. De plus, les patientes se réfèrent aux derniers accidents de sur-irradiation qui ont eu lieu à Epinal et à Toulouse et sont inquiètes. [32]

7.2.2 Mécanismes et cibles de la radiothérapie

a) Les rayonnements ionisants

Un rayonnement est une propagation d'énergie à travers l'espace. Les rayonnements ionisants sont les rayonnements capables de produire des ionisations et des excitations durant leur absorption par les tissus biologiques.

Ils comprennent :

- Les rayonnements électromagnétiques de haute énergie qui se propagent à la vitesse de la lumière dans le vide et traversent aisément les tissus humains. Ils déposent leur énergie en profondeur. Parmi eux, on distingue les photons gamma émis naturellement par les noyaux des atomes radioactifs tels que le Cobalt et les photons X produits artificiellement par le bombardement d'un métal lourd par un faisceau d'électrons.
- Les rayonnements particuliers qui comprennent des particules chargées telles que les électrons produits par les accélérateurs de particules qui sont rapidement arrêtés dans l'organisme, les protons produits par des cyclotrons, les ions lourds produits par des synchrotrons ayant les avantages biologiques des neutrons et les atouts balistiques des protons. Parmi les rayonnements particuliers, on distingue également les particules non chargées, les neutrons, produits par les cyclotrons et qui ont un parcours rectiligne dans la matière et une efficacité biologique trois fois plus élevée que celle des rayonnements électromagnétiques.

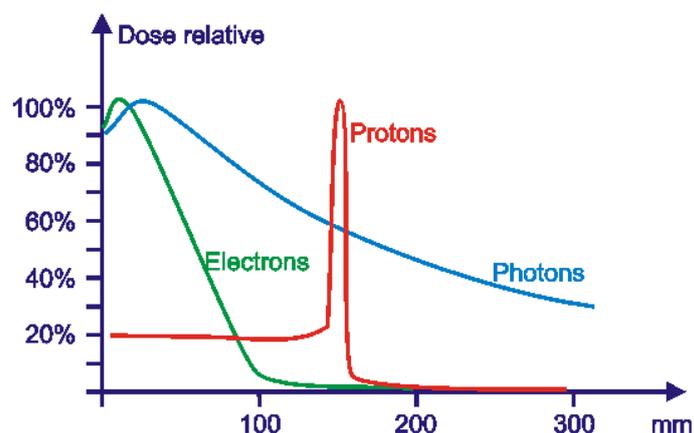


Figure 3 : Transfert d'énergie linéique pour différentes particules [33]

L'effet biologique résulte de l'aboutissement d'une chaîne de phénomènes déclenchés par l'interaction des rayonnements ionisants avec les tissus traversés.

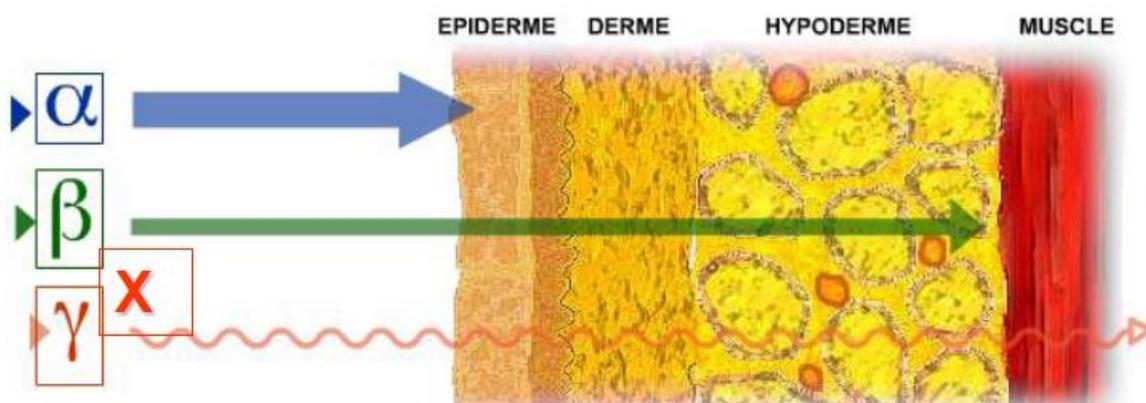


Figure 4 : Comparaison du pouvoir de pénétration des différents rayonnements [34]

b) Le mécanisme d'action des radiations ionisantes

Le mécanisme (radiobiologie cellulaire) de l'action des rayonnements ionisants est la décomposition (radiolyse) de l'eau, aboutissant à la création d'éléments toxiques (radicaux libres), en particulier en présence d'oxygène. La principale cible de l'irradiation est la cellule, en particulier son ADN créant des lésions plus ou moins sévères pour elle (dysfonctionnement ou mort immédiate ou différée de la cellule). [35]

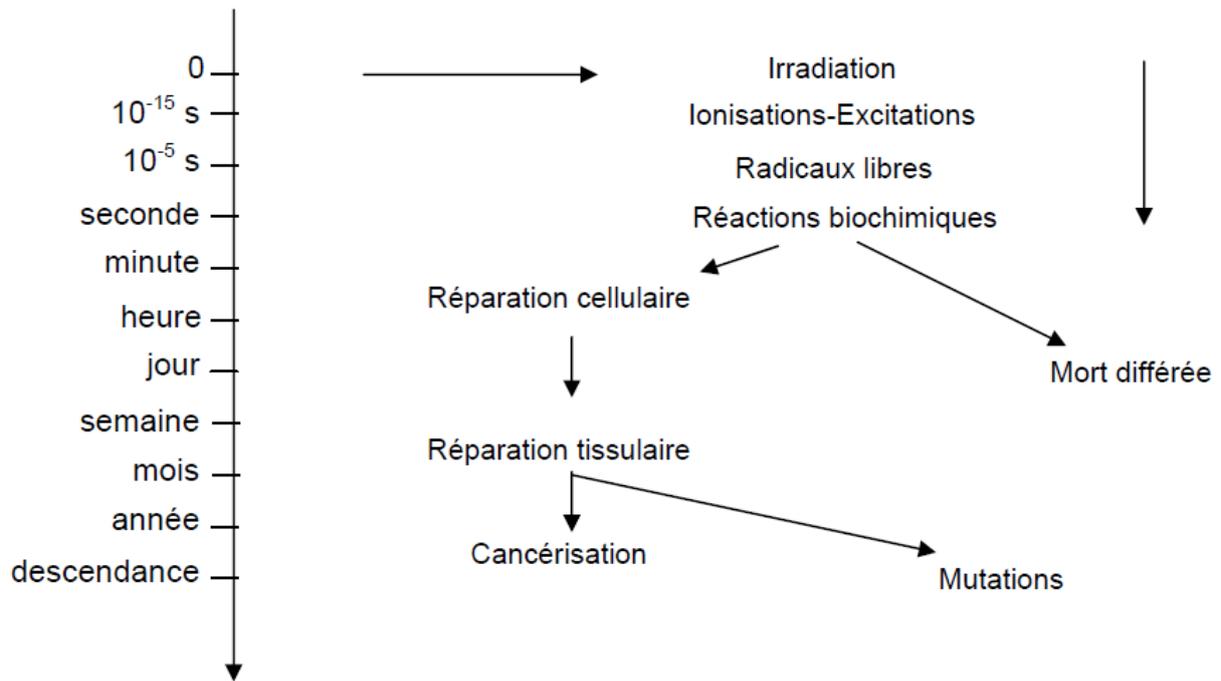


Figure 5 : Mécanisme d'action des radiations ionisantes [36]

On distinguera successivement quatre phases consécutives détaillées ci-après.

i) Étape physique (atomique)

Elle correspond aux événements physiques initiaux (ionisations, excitations) déclenchés par l'interaction des rayonnements incidents avec les atomes des molécules cellulaires. Ces événements se produisent avec une extrême rapidité (de l'ordre de 10^{-15} à 10^{-16} secondes).

Elle comprend les interactions photons-matière et les interactions électrons-matière.

- Les interactions photons-matière

Le rayonnement incident, appelé rayonnement primaire est dit directement ionisant lorsqu'il est chargé (électrons, protons, ions lourds) ou indirectement ionisant lorsqu'il est électriquement neutre (photons, neutrons). Lors de l'effet Compton, lorsqu'un photon incident interagit avec un atome du milieu (tissu traversé), une partie de son énergie est transmise à un électron arraché à une couche périphérique d'un atome et à un photon dit « diffusé ». Les électrons primaires ou secondaires (électrons libérés) provoquent des excitations qui correspondent au passage d'un électron d'une orbitale interne à une orbitale externe. L'énergie incidente du rayonnement est transformée en dommage thermique et chimique avec une réaction en chaînes responsable de l'effet biologique, défini par la rupture de liaisons chimiques.

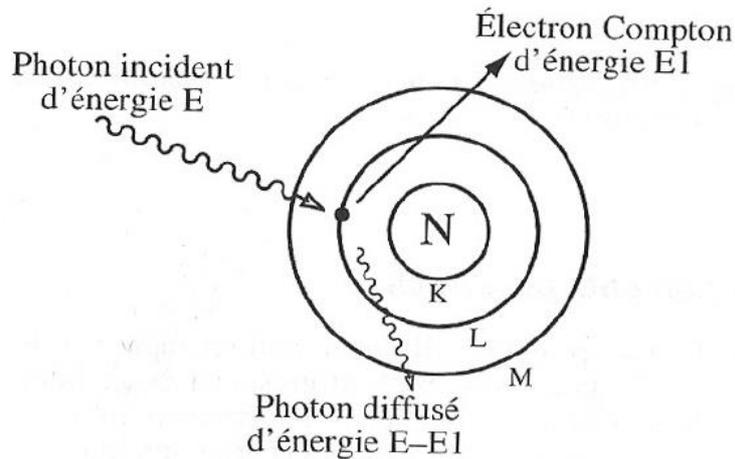


Figure 6 : L'effet Compton [36]

Le photon incident peut céder toute son énergie à l'électron arraché de la couche interne d'un atome. Dans ce cas, pour recouvrir l'état d'équilibre, un réarrangement électronique s'ensuit avec transfert d'un électron des couches périphériques vers l'espace vacant avec émission d'un photon de fluorescence.

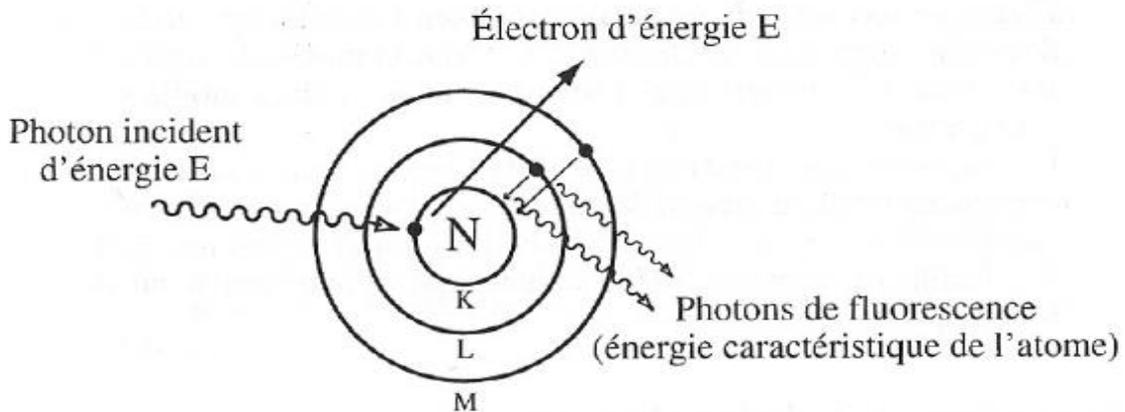


Figure 7 : L'effet photoélectrique [36]

- Les interactions électrons-matière

En radiothérapie, il s'agit soit des électrons « primaires », produits directement par les appareils de traitement tels que les accélérateurs linéaires, soit des électrons « secondaires », produits au cours des interactions photons-matière.

Deux types de phénomènes prédominent : des interactions électron-électron, appelées collisions, entraînant un transfert d'énergie qui s'épuise progressivement dans la matière et des interactions électron-noyau dits phénomènes de freinage. L'électron est freiné lors d'un

passage à proximité d'un noyau (chargé positivement qui l'attire) et l'énergie perdue lors de ce phénomène est à l'origine de la production de photons X dits « de freinage ».

ii) Étape physico-chimique (moléculaire)

Elle correspond aux réactions chimiques consécutives aux réarrangements moléculaires produits lors de la phase physique. Elle se situe de 10^{-5} à 1 seconde après l'irradiation. Au cours de cette étape, on distingue une action directe qui correspond à l'interaction d'une particule chargée (électron secondaire) avec l'ADN de la cellule responsable de lésions et, une action indirecte, qui fait intervenir les produits de la radiolyse de l'eau. En effet, l'ionisation de celle-ci aboutit à la formation de radicaux libres ($\text{OH}\cdot$ et $\text{H}\cdot$) hautement réactifs, responsables de réarrangements moléculaires au sein de l'ADN (bases et sucres) parmi lesquels des coupures ou des pontages moléculaires. L'ADN est donc directement lésé par les électrons ou indirectement par les radicaux libres (environ dans deux tiers des cas).

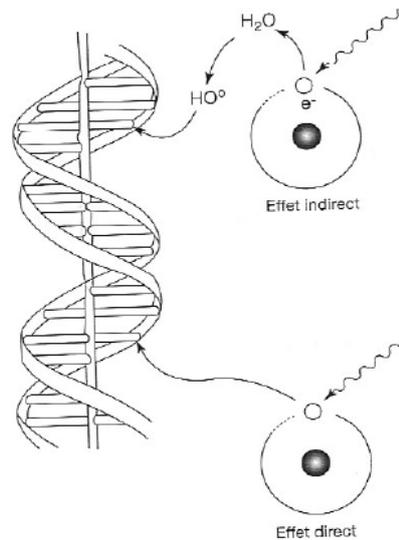


Figure 8 : L'effet direct ou indirect des rayonnements ionisants sur l'ADN [35]

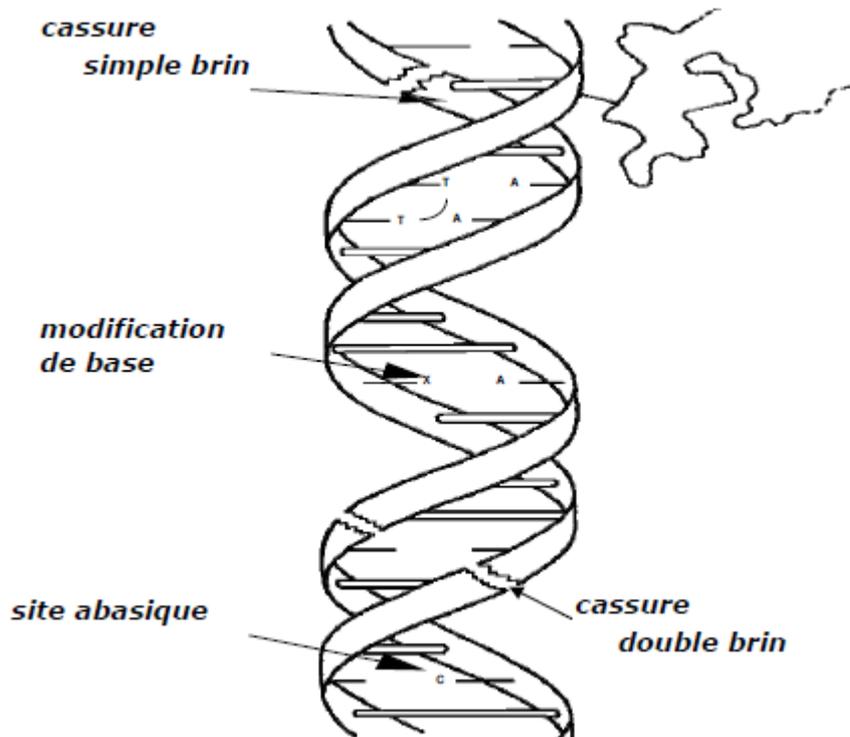


Figure 9 : Les lésions sur l'ADN [36]

iii) Étape cellulaire

Elle se situe dans les heures suivant l'irradiation. Les lésions cellulaires sont la conséquence principale des lésions de l'ADN du noyau. Ces lésions cellulaires vont largement dépendre des capacités et des modalités de la réparation de l'ADN lésé.

Les lésions sont dites létales si elles sont irréparables et touchent les fonctions vitales pour la cellule. Elles sont dites sub-létales si elles ne sont pas individuellement létales et qu'elles sont réparables. C'est leur accumulation dans la cellule qui aboutit à la mort de celle-ci. Les lésions potentiellement létales entraînent la mort de la cellule après une division rapide, mais elles peuvent se réparer si les conditions survenant après l'irradiation sont favorables (pH...).

Différents types de mort cellulaire sont décrits après l'irradiation :

- La mort immédiate, rare, elle se produit après une irradiation à très haute dose (plusieurs centaines de Gy), ou si les lésions de l'ADN sont létales d'emblée, ou par l'intermédiaire de l'apoptose.

- La mort mitotique différée est le mécanisme le plus courant pour la majorité des tissus tumoraux. En effet, suite à des lésions sur l'ADN et la membrane cellulaire, la cellule irradiée meurt pendant son cycle de réplication.

Dans certains cas, la cellule peut se diviser un certain nombre de fois mais finalement le clone est abortif ce qui correspond à une perte de la capacité d'une cellule à proliférer de façon infinie. Ce phénomène explique le délai observé entre l'irradiation et la régression clinique du volume tumoral.

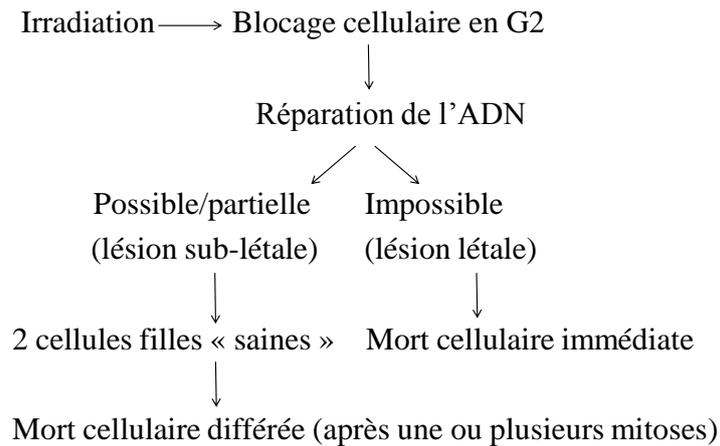


Figure 10 : Processus de mort cellulaire différée ou immédiate [35]

- L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est responsable à moindre degré de la destruction cellulaire. Il s'agit d'un processus actif dans lequel la cellule enclenche ses propres mécanismes de destruction tels que chronologiquement l'activation de la protéine p53, l'augmentation de la perméabilité de la membrane mitochondriale, la fragmentation de l'ADN, puis la destruction de la cellule.

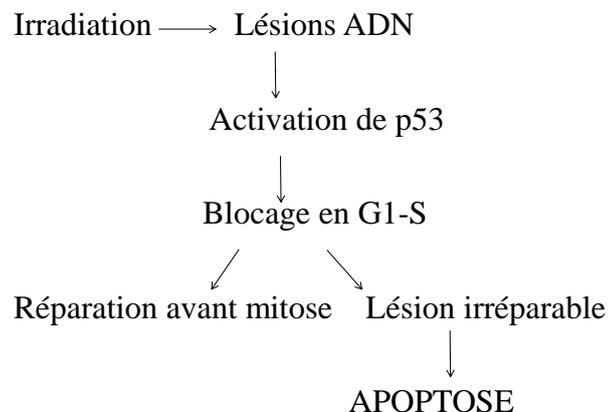


Figure 11 : Processus de mort cellulaire programmée [35]

iv) Étape tissulaire

Elle correspond aux conséquences des lésions cellulaires au niveau des agencements complexes que sont les tissus ou organes. Ces conséquences peuvent s'observer de plusieurs jours à plusieurs années après l'irradiation.

En radiothérapie, c'est la mort cellulaire tumorale qui est le but recherché tout en évitant la mort des cellules saines. Tissus sains et tissus cancéreux réagissent différemment à l'effet cytotoxique des rayonnements ionisants. Les tumeurs sont des tissus en croissance où le nombre de cellules qui naissent est supérieur au nombre de cellules qui meurent. Comme il y a davantage de cellules en division au sein du tissu tumoral qu'à l'intérieur du tissu sain, il y a une proportion plus importante de cellules tumorales qui meurent. Laisser le temps au tissu sain de compenser la perte tumorale, de réparer et de proliférer est en faveur d'un fractionnement des séances de rayons pour favoriser le renouvellement cellulaire. L'efficacité de la radiothérapie repose donc sur un effet différentiel entre tissus sains et tissus malins dans le but d'augmenter la sensibilité des cellules tumorales sans augmenter la toxicité.

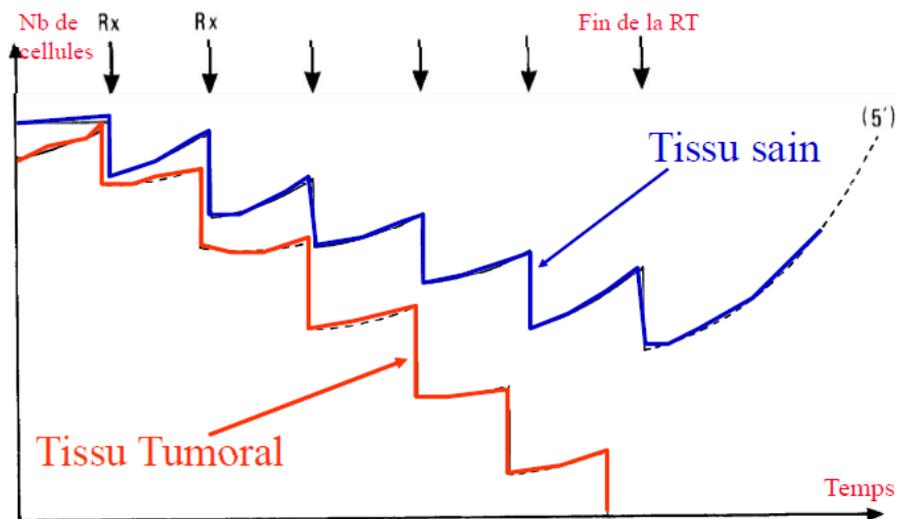


Figure 12 : L'effet différentiel [37]

Les effets tissulaires précoces correspondent en règle générale à des tissus se renouvelant activement. Dans ces conditions, le déficit cellulaire radio-induit se démasque rapidement. À l'inverse, les effets tissulaires tardifs correspondent en règle générale à des tissus proliférant lentement. Le déficit cellulaire peut se révéler des mois, voire des années après l'irradiation. La majorité des tumeurs malignes se comportent comme des tissus proliférant rapidement.

c) Facteurs influençant l'effet biologique des radiations ionisantes

i) La radiosensibilité intrinsèque

C'est la capacité d'une cellule à réparer ou non les radiolésions. Elle est radiosensible si elle ne les répare pas, ou radiorésistante si elle les répare.

ii) Le facteur temps

- Le fractionnement d'une irradiation correspond au nombre de séances d'une irradiation. Il comprend également l'intervalle de temps entre deux d'entre elles. Le fractionnement conventionnel est une séance par jour de 2 Gy puisqu'il permet la restauration de l'ADN des cellules normales grâce aux systèmes enzymatiques de réparation. La survenue ou non des complications tardives en dépendra. Le bifractionnement (2 séances par jour) permet de délivrer à chaque séance une faible dose moins toxique pour les cellules saines et plus toxiques pour les cellules tumorales. Ainsi, on protège les tissus sains tout en délivrant une dose d'irradiation efficace à condition d'espacer les deux séances d'au moins 6 heures.

Les différents protocoles de traitement utilisent soit une augmentation du nombre de fractions pour des traitements curatifs, soit une diminution du nombre de fractions pour des traitements plus palliatifs à visée antalgique.

- L'étalement d'une irradiation correspond à la durée totale du traitement. La plupart des tumeurs prolifèrent rapidement. En réduisant l'étalement, on dépasse la prolifération des cellules tumorales et leur destruction est plus importante.

L'étalement est un élément important de la survenue ou non des complications aiguës.

La repopulation et la restauration tumorale entre chaque fraction obligent en contre partie à augmenter la dose totale pour obtenir l'effet tumoricide.

iii) L'effet oxygène

La présence d'oxygène est indispensable à l'action biologique des radiations ionisantes. Des radicaux libres à durée de vie très courte sont formés par les particules chargées traversant la matière. Ils entraînent des manifestations biochimiques au niveau des cellules cibles avec formation, en présence d'O₂, de peroxydes responsables de lésions de l'ADN qui peuvent être toutes réparées. L'efficacité de ce processus est maximale si l'oxygène est présent au moment de l'irradiation. En hypoxie, les cellules sont moins sensibles aux radiations. La dose nécessaire pour détruire une cellule est 2,5 à 3 fois plus importante que celle nécessaire pour détruire la même cellule bien oxygénée.

iv) Le cycle cellulaire

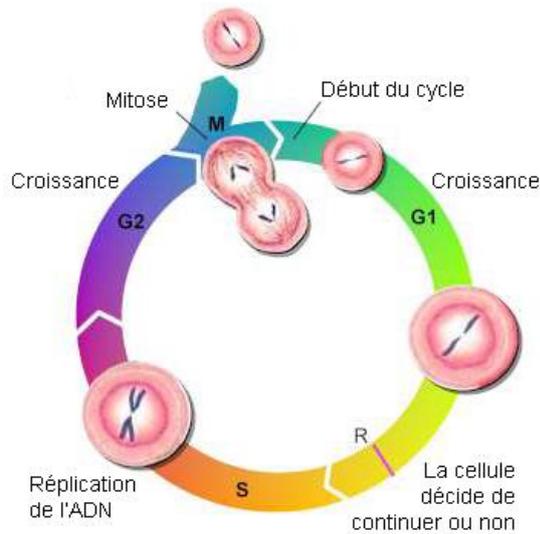


Figure 13 : Le cycle cellulaire [38]

La radiosensibilité d'une cellule varie selon les phases du cycle. Elle est maximale durant les phases G2 (inactivité) et M (division mitotique), tandis que la phase S (synthèse et réplication) est la plus résistante aux radiations. Celles-ci provoquent un ralentissement de la synthèse de l'ADN, donc un allongement de la phase S et un blocage temporaire des cellules en G2 (cf figure 10).

v) La température

Une hyperthermie est létale pour la cellule si elle atteint 42°C. Cependant, celle-ci diminue la réparation des lésions sub-létales.

vi) L'effet dose

En clinique, l'augmentation des doses se heurte à la tolérance des tissus sains qui est limitée. La dose totale est un élément important de la survenue ou non des complications aiguës et tardives.

7.2.3 Principes et étapes de la radiothérapie

L'intérêt radiobiologique de cette thérapie est d'administrer la dose voulue à la tumeur en ne délivrant aux organes sains voisins qu'une dose tolérable. L'écueil principal réside dans l'atteinte équivalente des cellules saines et tumorales par le faisceau d'irradiation. C'est pourquoi, la mise en place d'un traitement par radiothérapie nécessite un protocole bien particulier détaillé ci-après.

a) Avant le traitement par radiothérapie

L'indication d'irradiation est posée après avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire en prenant en considération l'âge, l'état général de la patiente, ses antécédents, l'organe à traiter, l'extension de la maladie cancéreuse et ses caractéristiques histologiques.

b) La première consultation de radiothérapie

Le radiothérapeute valide ou non l'indication d'irradiation théoriquement posée en fonction de l'état général de la patiente et de son examen clinique. L'entretien dure environ une demie-heure au cours duquel le médecin expose l'objectif du traitement radiothérapique, les effets indésirables attendus, les séquelles tardives éventuelles et les précautions d'hygiène à appliquer au cours du traitement. Enfin, le médecin annonce le plan de traitement, c'est-à-dire le nombre total de séances et le nombre de séances par semaine potentiels.

c) La simulation du plan de traitement (= centrage ou marquage)

Elle a pour objectif d'acquies avec une très grande précision la zone du corps de la personne malade qu'il faudra irradier pendant le traitement. Elle est réalisée grâce à un scanner dosimétrique acquis en coupes fines (tous les 3 mm le plus souvent). L'immobilisation personnalisée par un système de contention et le tatouage permettent de réduire les erreurs de positionnement, de diminuer le temps d'installation quotidien et d'assurer la coïncidence entre les organes et les points de référence externes.

d) La dosimétrie ou contrôle de dose

Il s'agit d'une étape invisible pour la patiente mais fondamentale et très précise. Les images de la simulation sont transférées sur des ordinateurs puissants équipés de logiciels de planification virtuelle en 3D. Bien que les doses à administrer soient standardisées pour chaque indication et chaque organe, le calcul de la délivrance de dose est adapté à chaque personne en fonction de sa morphologie de façon à obtenir une répartition homogène de la dose sur l'organe à traiter.

e) La séance à blanc

Il s'agit d'une séance de vérification de l'ensemble des paramètres sous la machine. Aucune irradiation n'est délivrée, c'est l'ultime vérification avant la délivrance de la première séance. L'installation du patient et les champs de traitement sont vérifiés par la réalisation de radiographies. Lorsque les images de contrôle coïncident avec celle des images de référence, le traitement peut démarrer.

f) Les séances de traitement

Le traitement par radiothérapie externe est généralement un traitement ambulatoire. Dans la majorité des cas, la patiente bénéficie d'une séance quotidienne, 5 jours par semaine sur 5 à 7 semaines. Une séance dure environ 2 à 3 minutes.

g) La visite de surveillance auprès du médecin

Elle est obligatoire et réalisée de façon hebdomadaire par le radiothérapeute. Elle a pour buts d'évaluer la tolérance de chaque patiente au traitement et de prescrire les traitements adaptés aux éventuels effets indésirables aigus.

h) La visite de fin de traitement

A l'occasion de la dernière semaine de traitement, le médecin évalue la toxicité aigue globale du traitement délivré, informe la patiente sur les précautions cliniques à appliquer et organise avec la patiente le suivi ultérieur de sa maladie (bilan d'évaluation, nouvelle consultation). Les rayons sont encore actifs 3 à 4 semaines après la fin de l'irradiation.

7.2.4 Lieu du traitement par radiothérapie

Ce traitement se déroule dans un service spécialisé de radiothérapie, pourvu de machines spécifiques placées dans des salles sécurisées appelées « bunkers ».

7.2.5 Localisation des rayons

En fonction de paramètres propres à la patiente, les rayons sont dirigés sur une zone particulière :

- La glande mammaire restante si la chirurgie a été conservatrice : tout traitement conservateur doit associer une chirurgie d'exérèse à une radiothérapie post-opératoire de 50 grays sur la totalité du sein pour le schéma classique, avec un complément de dose sur le lit tumoral. L'irradiation additionnelle du lit tumoral de 10 à 16 grays («boost») est indiquée en cas de chirurgie conservatrice quel que soit l'âge et facilitée par le repérage du lit tumoral par des clips chirurgicaux.
- Les aires ganglionnaires sus claviculaires si les ganglions axillaires sont envahis : envahissement ganglionnaire axillaire prouvé histologiquement et supérieur à 2 mm +/- la CMI (Chaîne Mammaire Interne) si l'envahissement ganglionnaire est massif.
- La paroi thoracique si le traitement chirurgical a été radical : systématiquement en cas de taille élevée, de tumeur inflammatoire ou d'atteinte ganglionnaire. Elle est aussi indiquée en présence d'au moins deux critères, le grade histologique élevé de la

tumeur, le caractère multicentrique de la tumeur, la présence d'embolies lymphatiques, la négativité des récepteurs hormonaux et le jeune âge de la patiente.

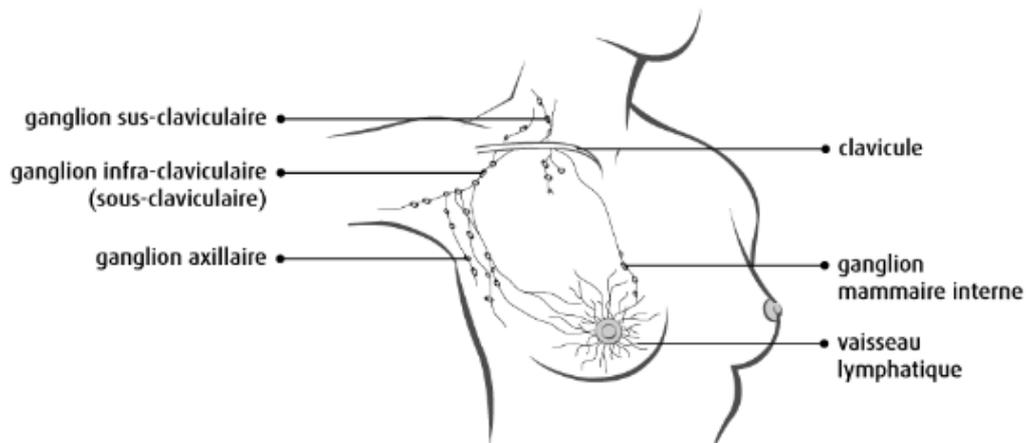


Figure 14 : Ganglions lymphatiques du sein [29]

7.2.6 Effets secondaires

Leur survenue n'est pas prévisible, elle dépend de la sensibilité de chacun et de l'association à d'autres traitements. Dès le début du traitement, certaines patientes décrivent des picotements à l'intérieur de la glande, un gonflement du sein irradié et des rougeurs au niveau de celui-ci. Certaines peuvent avoir plus ou moins une sensation de prurit ou de brûlures. Ces dernières se voient de moins en moins à mesure que les techniques se perfectionnent. Lorsque la radiothérapie traite également les ganglions de l'aire sus-claviculaire ou de la chaîne mammaire interne il peut y avoir des douleurs de l'œsophage. [9] [11] [24]

7.3 Les traitements systémiques

Le traitement systémique peut être néo-adjuvant ou adjuvant :

Le traitement néo-adjuvant (essentiellement chimiothérapie néo-adjuvante) précède le traitement locorégional et répond à trois objectifs :

- Réduire le volume de la tumeur initiale afin de pouvoir programmer une chirurgie conservatrice ;
- Détruire les microcellules cancéreuses circulantes et diminuer ainsi le risque métastatique ;
- Identifier les tumeurs résistantes au traitement systémique.

Le traitement adjuvant fait suite au traitement locorégional dans le but d'éliminer la maladie micrométastatique résiduelle. L'objectif est de diminuer le risque de rechute locorégionale et métastatique et d'augmenter la survie globale.

7.3.1 L'hormonothérapie

La prédiction de la réponse à l'hormonothérapie est définie par la présence de récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone) sur la tumeur primitive. Le but de l'hormonothérapie est de bloquer l'action des œstrogènes, facteur de croissance tumorale. Les deux principales thérapeutiques sont :

- Les anti-œstrogènes dont le chef de file est le Tamoxifène indiqué chez les femmes non ménopausées. Il réduit le risque de rechute du côté traité ainsi que le risque de cancer du sein controlatéral.
- Les inhibiteurs de l'aromatase, stéroïdiens ou non stéroïdiens sont indiqués chez les femmes ménopausées. Ils réduisent les risques de rechute ainsi que le risque de cancer du sein controlatéral.

L'hormonothérapie est indiquée chez les femmes ayant une tumeur hormonosensible pour une durée minimale de 5 ans. [39]

7.3.2 La chimiothérapie

Longtemps la chimiothérapie a été réservée à la situation métastatique. Par la suite, ses indications ont été étendues à la situation adjuvante, chez les patientes à haut risque de rechute en se basant sur le concept de maladie générale et non plus localisée.

Actuellement la chimiothérapie adjuvante est indiquée chez environ 45 % des patientes. Les deux principales familles de cytotoxiques utilisés sont les anthracyclines (Doxorubicine et Épirubicine) et les taxanes (Paclitaxel et Docetaxel). Ils sont le plus souvent associés au Cyclophosphamide et au 5-Fluorouracile. [40] [41]

7.3.3 Les thérapies ciblées

Depuis 2005, les stratégies thérapeutiques du cancer du sein primaire ont été bouleversées pour les patientes surexprimant la protéine HER-2. Le Trastuzumab, un anticorps monoclonal anti HER-2, est la première thérapie ciblée mise sur le marché en 2000 dans le cancer du sein. Il agit spécifiquement sur le récepteur HER-2 en le bloquant.

Les patientes qui présentent une surexpression de HER-2 peuvent bénéficier d'un traitement à base de Trastuzumab en association avec la chimiothérapie. La principale toxicité liée à celui-ci est cardiaque. Elle est favorisée par les comorbidités cardiaques et les traitements cardiotoxiques de type anthracyclines. C'est un traitement très bien toléré prescrit pour une durée totale de 12 mois. [42]

Partie II. Technique de radiothérapie per-opératoire avec le système INTRABEAM[®]

1. Le système INTRABEAM[®]

1.1 Caractéristiques

Fabriqué par le groupe allemand Carl Zeiss Surgical GmbH, l'appareil de 1,6 kg a été mis au point il y a une dizaine d'années. Outre les questions de réglementation sanitaire qui ont freiné sa diffusion, ainsi que son prix, 650 000 €, l'appareil nécessite un bloc opératoire spécifique permettant de protéger le personnel soignant des rayonnements tout en contrôlant l'anesthésie de la patiente à distance par une caméra braquée sur la patiente et une autre sur les écrans de réanimation. À cette fin, l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) requiert une salle de bloc radioprotégée avec des murs qui doivent être recouverts de 20 centimètres de béton et des portes et vitres plombées de 2 mm d'épaisseur. Il faut compter au maximum une heure d'anesthésie générale en plus pour la réalisation de cette séance de radiothérapie per-opératoire.



Figure 15 : L'appareil INTRABEAM[®] [43]

1.2 Principe

Concrètement, une boule adaptée à la taille de la tumeur et du sein, placée au bout d'un bras articulé est introduite dans le sein à la place de la tumeur qui vient d'être enlevée et permet d'irradier directement les tissus qui étaient au contact des cellules cancéreuses. Le plus faible diamètre de sphère disponible est de 1,5 cm. Puis, il existe des sphères de 2 cm, 2,5 cm et ainsi de suite jusqu'à 5 cm de diamètre.



Figure 16 : Les sphères adaptées à la taille de la tumeur [43]

Le système INTRABEAM[®], accélérateur mobile avec une source à rayons X (RX) miniaturisée délivre des photons de basse énergie (50 Kv) avec un haut gradient de dose. De l'applicateur jaillissent 20 grays (unité de mesure de la puissance des rayons) : dix fois plus qu'en une séance de radiothérapie classique, mais près de trois fois moins qu'en 30 séances.

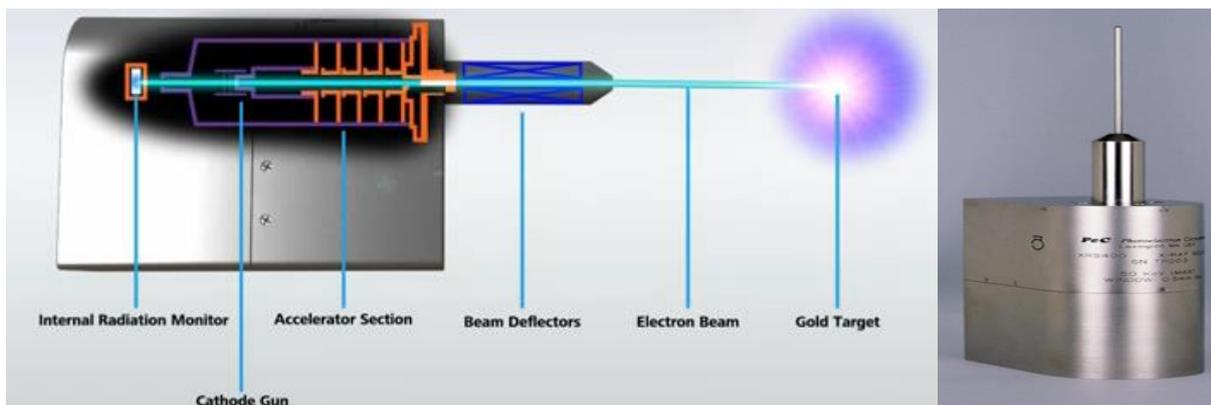


Figure 17 : La sonde de l'INTRABEAM[®] [43]

Le faisceau d'irradiations est émis à partir de l'extrémité de l'aiguille, positionnée au centre de l'applicateur sphérique, ce qui permet une irradiation uniforme des berges chirurgicales grâce à un rayonnement radial. On obtient ainsi une irradiation précise et, qui grâce au haut gradient de dose, épargne les tissus avoisinants (poumons, cœur quand traitement à gauche).

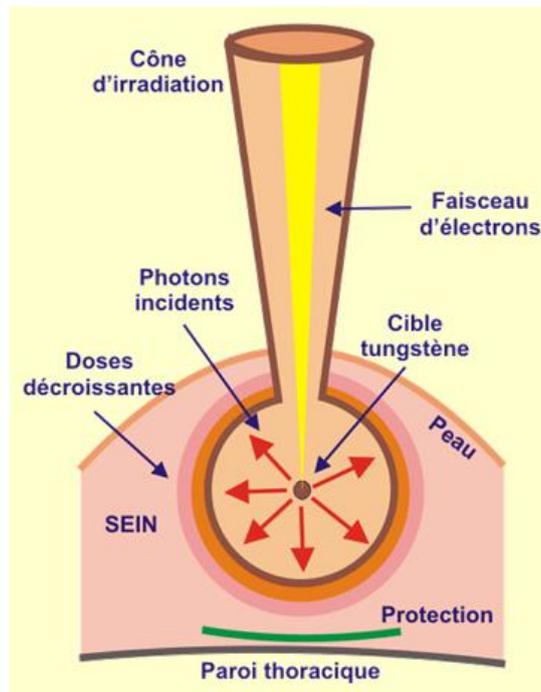


Figure 18 : Représentation de l'irradiation sur le lit tumoral [44]

1.3 Contrôle qualité de l'appareil

Le système INTRABEAM[®] dispose d'un ensemble d'instruments nécessaires à l'assurance de la qualité et à la dosimétrie. Le contrôle est recommandé par le constructeur. En effet, le système INTRABEAM[®], technique innovante de traitement en radiothérapie, nécessite une évaluation radiophysique qui comprend le contrôle de l'énergie émise par le système, l'atténuation dans l'eau, l'isotropie et la stabilité du débit de dose, la distribution de dose et la précision du temps de traitement. Avant chaque traitement, des étapes d'inspection assurent que les paramètres sont conformes aux tolérances spécifiées lors de l'étalonnage. Un moniteur de rayonnement interne détecte une partie des rayons X réfléchis et après calibrage approprié, enregistre le débit de dose en permanence dans la zone cible. Au décours d'un tir, le résultat est suivi continuellement sur l'écran de contrôle. Ces contrôles sont nécessaires pour acquérir un niveau de confiance et de sécurité en l'équipement.

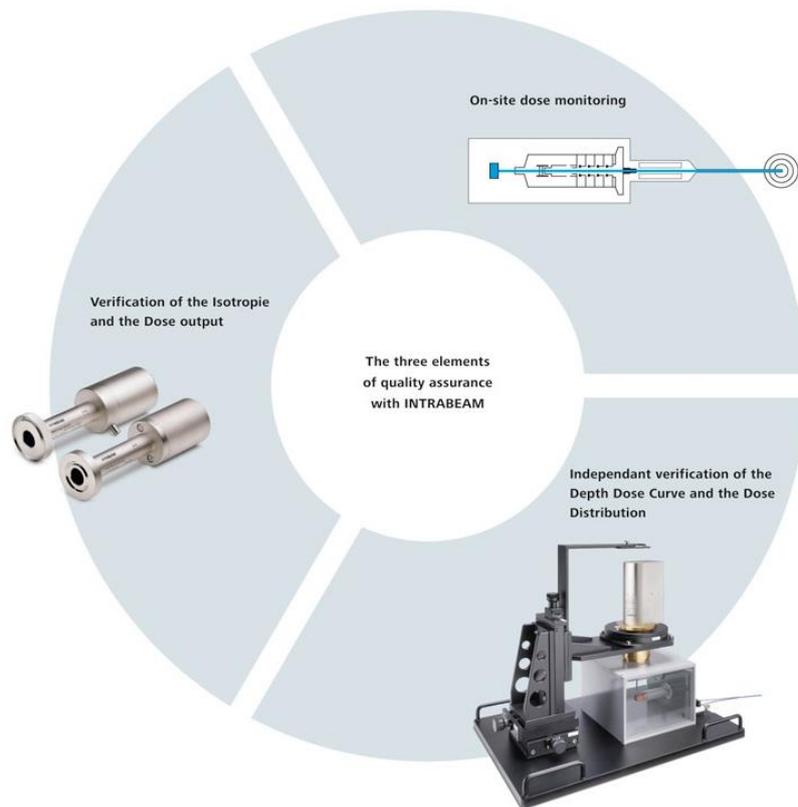


Figure 19 : Les 3 éléments nécessaires à l'assurance qualité du système [43]

Le chariot ergonomique avec tout le matériel requis pour assurer le contrôle de l'irradiation permet un transport facile à l'intérieur et à l'extérieur du bloc opératoire. Sa configuration permet également un nettoyage rapide et facile à l'intérieur de la salle d'opération. [45]



Figure 20 : Le chariot avec l'écran de contrôle [43]

Au cours de l'opération, un physicien assure la qualité du traitement. Elle s'effectue simplement par la console de contrôle qui permet le réglage et la surveillance des paramètres critiques du traitement (prescription et planification de la dose...) pendant toute la durée du traitement grâce à un logiciel approprié.

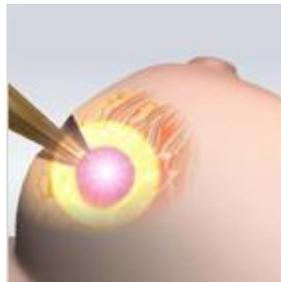


Figure 21 : La console de contrôle [43]

1.4 Avantages de la technique

La technique RIOP présente plusieurs grands intérêts :

- L'irradiation précise (sphère) et immédiate avec haut gradient de dose épargnant les tissus avoisinants et la peau. Les rayons X sont rapidement absorbés (on observe 50 % de la dose prescrite à 1 et 25 % à 2 cm de profondeur) ;



- L'accélérateur avec bras mobile et flexible présentant un déplacement au sol facile avec immobilisation sécurisée (maniabilité pour une incision chirurgicale indirecte) ;



- Des applicateurs stérilisables ;

- Une technique utilisable sans besoin de salle dédiée spécifique à la radiothérapie externe tel qu'un bunker mais exigeance d'un bloc avec murs alliant 20 cm de béton et portes et vitres plombées ;
- Une radioprotection du personnel (personnel à l'extérieur de la salle du bloc pendant le tir) ;
- La durée d'hospitalisation non prolongée.

2. L'étude TARGIT-A (Alone)

Au vu des avantages de cette technique, il est nécessaire de définir la population qui pourrait en bénéficier. C'est pourquoi un essai thérapeutique comparant la radiothérapie per-opératoire (RIOP) avec la radiothérapie externe conventionnelle (RTE) a été mis en place.

2.1 Intitulé et déroulement de l'étude

Le protocole TARGIT-A est un essai randomisé contrôlé à l'échelle internationale dont l'objectif est de comparer la radiothérapie per-opératoire à la radiothérapie post-opératoire conventionnelle pour des patientes ménopausées opérées d'un cancer du sein précoce.

La moitié des femmes désignées par une procédure de sélection aléatoire sont soumises à une radiothérapie classique, tandis que l'autre moitié est irradiée à l'aide du système INTRABEAM[®] lors d'un traitement per-opératoire. La probabilité d'être retenue dans l'un ou l'autre des deux groupes s'élève donc à 50 %. Ni la patiente ni le médecin en charge de son traitement ne peuvent avoir une influence sur la méthode thérapeutique alors pratiquée. Le bras de traitement est défini par le logiciel de l'étude, par tirage au sort.

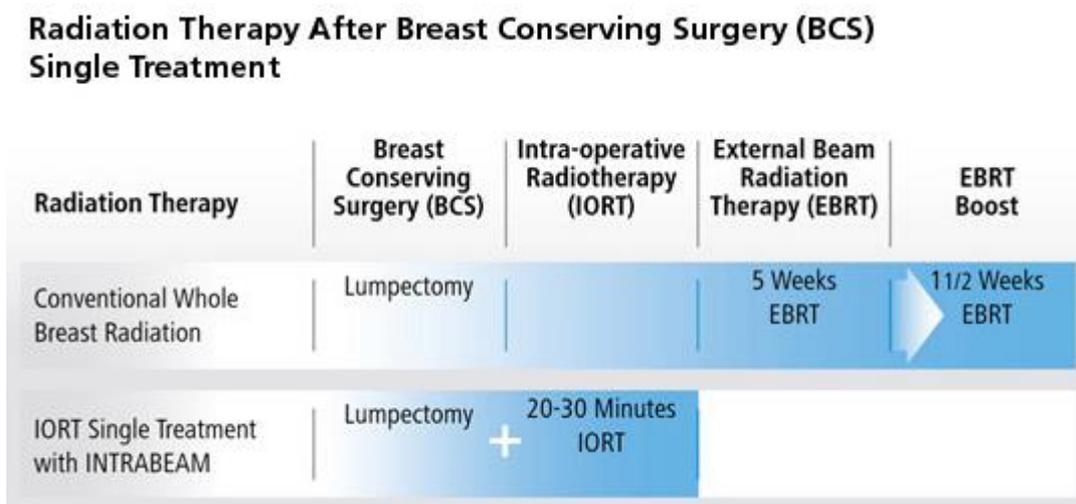


Figure 22 : Schéma de l'étude TARGIT-A [46]

2.2 Les résultats escomptés

L'étude TARGIT-A a commencé en mars 2000 et les atouts thérapeutiques que les professionnels de santé souhaitent démontrer sont les suivants :

- Les irradiations per-opératoires se traduisent par un taux de récurrences comparable ou même inférieur à celui obtenu à l'issue d'une radiothérapie traditionnelle ;
- Les effets secondaires d'une radiothérapie post-opératoire classique (toxicité cutanée sévère) peuvent être atténués, voire complètement évités.

2.3 Historique

Motivée par la volonté d'être en veille technologique et d'adhérer à des protocoles de recherche clinique, l'équipe de radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau (ICO) a fait l'acquisition du système INTRABEAM® en avril 2010. Elle a été la première en France à utiliser cet accélérateur mobile et à adhérer à TARGIT-A.

L'étude est pilotée par l'équipe londonienne (University College of London) et compte aujourd'hui 33 centres répartis dans 11 pays. Plus de 3451 patientes à travers le monde sont entrées dans l'étude depuis son lancement en mars 2000. Au niveau international, les Etats-Unis, l'Australie, l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Italie ont participé au protocole, fermé depuis juin 2013. Grâce à cette technologie, l'ICO propose une nouvelle offre de soins.

Il s'engage à :

- mettre à disposition des patientes une technique nouvelle, moins invalidante ;
- participer à la personnalisation des prises en charge ;
- inscrire Nantes dans le réseau européen des grands centres spécialisés dans la lutte contre le cancer et la prise en charge des cancers du sein ;
- entrer dans le principe d' « externalisation » de la prise en charge du cancer du sein pour limiter le poids des traitements et la « fracture familiale et socio-professionnelle ».

La radiothérapie plus courte en une seule séance réalisée le même jour que la chirurgie, mais aussi la chirurgie en ambulatoire et la chimiothérapie en Hôpital de jour (HDJ) illustrent la volonté de l'ICO d'offrir une meilleure qualité de soins.

2.4 Sélection des patientes

Le médecin en charge du traitement évalue au terme d'un examen minutieux, si la patiente peut participer à un traitement expérimental. Les principaux facteurs intervenant dans son appréciation sont l'âge, le type de cancer et la taille de la tumeur.

Seule la patiente décide si elle souhaite prendre part à cette étude et donne son accord en signant un document de consentement dit libre et éclairé.

a) Critères d'inclusion dans le protocole TARGIT-A

Les patientes pouvant participer à l'étude présentent les critères suivants :

- Femmes \geq 60ans ;
- Tumeur de petite taille sans critères histologiques initiaux de chimiothérapie identifiés à la biopsie diagnostique ;
- Aucun antécédent personnel de cancer du sein.

b) Critères d'exclusion

La présence d'une tumeur avec des critères identifiés à la biopsie supposant une glande mammaire à haut risque de récurrence pour laquelle une RTE isolée du lit opératoire serait insuffisante pour le contrôle local.

2.5 Bilan d'inclusion

Le bilan d'inclusion est réalisé lors des consultations avec le chirurgien et le radiothérapeute.

2.5.1 Consultation avec le chirurgien

Trois points clés sont à considérer :

- Une remise de la note d'information à la patiente pour lecture ;
- Une vérification des critères d'inclusion et d'exclusion ;
- Une étude de la localisation de la tumeur dans le sein (morphologie du sein, endroit de la tumeur) pour confirmer la faisabilité technique.

2.5.2 Consultation avec le radiothérapeute

Elle a lieu après celle réalisée avec le chirurgien et a pour but :

- une vérification de la bonne compréhension des informations données préalablement à la patiente sur l'étude ;
- la signature du consentement ;
- la lecture des examens spécifiques : échographie pré-opératoire (taille tumeur), résultats histologiques connus, résultat de l'IRM.

À l'issue de ces deux consultations, les données sont transmises au promoteur qui réalise l'inclusion avec la détermination du bras du traitement via un logiciel, par tirage au sort, appelée randomisation.

2.6 Au bloc opératoire

Quelque soit le bras de traitement que la patiente intègre, une partie de l'opération est commune.

2.6.1 Chirurgie

- Tumorectomie élargie à plus d'un centimètre autour de la tumeur repérée ;
- Geste sur le creux axillaire homolatéral (ganglion sentinelle ou curage axillaire fonctionnel selon les habitudes des équipes).

2.6.2 Analyse anatomo-pathologique en extemporanée

- Analyse des marges d'exérèse (avec reprise chirurgicale des berges de tumorectomie si l'examen extemporané est positif) ;
- Analyse du ganglion sentinelle : si le résultat est positif, la patiente est exclue du protocole. [47]

2.7 Bras RIOP

2.7.1 Principe

Le principe de la radiothérapie per-opératoire est de réaliser au bloc opératoire au cours de la même anesthésie générale, le geste chirurgical d'exérèse glandulaire et une irradiation précise du site de tumorectomie.

2.7.2 Traitement durant l'opération

Étape 1 : Détermination de la position de la tumeur ;

Étape 2 : Extraction de la tumeur par voie chirurgicale ;

Pendant ce temps, et avant le traitement par radiothérapie per-opératoire, le physicien médical doit assurer le contrôle et la validation de la calibration du dispositif de traitement (alignement géométrique, alignement du faisceau d'électrons dans « l'aiguille », isotropie de la source RX, débit de dose).

Étape 3 : L'applicateur INTRABEAM[®] est introduit dans la cavité laissée par la tumeur à l'intérieur du sein. L'irradiation dure environ 30 minutes en fonction du diamètre de l'applicateur. Le choix de celui-ci est adapté à la taille de la cavité chirurgicale.

Cependant, avant l'introduction de l'INTRABEAM® le radiothérapeute doit avoir préalablement :

- évalué avec le chirurgien la taille de la cavité de tumorectomie et définit le diamètre de la sphère pour la réalisation du traitement ;
- effectué le pré-positionnement dans la cavité de la sphère pour validation définitive de la taille de la sphère ;
- positionné la plaque de protection radio-opaque en pré-pectoral avant confection de la première bourse au fond de la cavité de tumorectomie ;
- habillé d'une enveloppe stérile le bras de l'appareil et fixé le système INTRABEAM® (manipulation du bras, mise en place de l'applicateur sur le générateur RX).

Pour le chirurgien, les étapes clés de l'irradiation per-opératoire sont :

- de réaliser trois bourses de la profondeur à la superficie pour permettre de coller la glande sur l'applicateur : la première est faite sur le fascia pré-pectoral de la glande et nouée d'emblée pour resserrer la partie profonde de la tumorectomie, la deuxième est faite à mi-hauteur de la glande et la troisième au niveau de la partie haute de la glande.
- d'effectuer une bonne hémostase du lit opératoire pour ne pas créer d'interface entre la surface de la sphère et les berges chirurgicales ;
- d'installer l'applicateur dans la tumorectomie : serrage des deux bourses sur la sphère ;

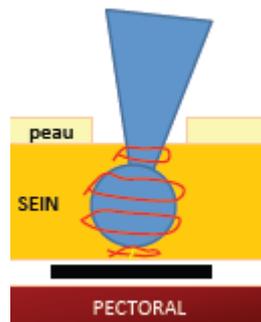


Figure 23 : Représentation schématique de l'applicateur dans la glande [48]

- de mettre en place deux écarteurs orthostatiques type BECKMAN ;

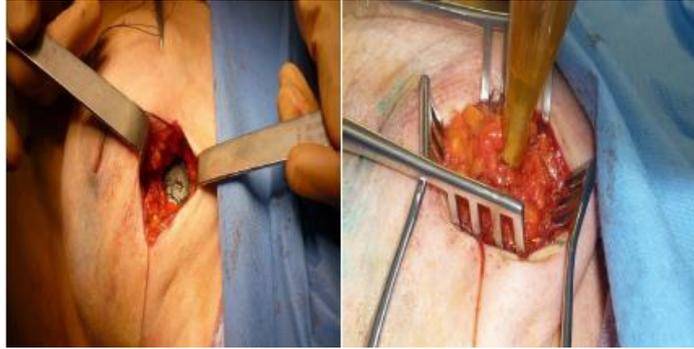


Figure 24 : Photographies de la mise en place de l'applicateur [48]

- de vérifier que la glande couvre bien l'applicateur avec une épaisseur d'au moins 5 mm ;
- de contrôler que la peau est bien écartée d'au moins 10 mm de la base de la sphère pour limiter la toxicité cutanée ;
- de mettre en place des caméras sur la patiente, et des écrans de contrôle de scopie pour effectuer la surveillance des constantes vitales ;
- de programmer au pupitre de commande de l'appareil la séance ;
- de déterminer la durée de la séance par le choix du diamètre de l'applicateur.

Pendant le traitement, le physicien doit assurer :

- le déplacement du chariot avec le pupitre de traitement vers la salle du bloc opératoire ;
- la création de la fiche électronique de la patiente contenant les références de l'applicateur défini directement lors de la procédure chirurgicale et le contrôle de l'identitovigilance ;
- la prescription de 20 Gy à la surface de l'applicateur ;
- la solidarisation du tube à rayons X au bras articulé ;
- la sortie de tout le personnel soignant du bloc opératoire avant de lancer le traitement au préalable validé par le radiothérapeute prescripteur de la dose du rayonnement ;

Sa présence est obligatoire devant le pupitre de traitement pendant toute la durée d'irradiation. [47]



Figure 25 : Photographie de la salle radioprotégée du bloc [48]

Étape 4 : L'applicateur est retiré et la plaie chirurgicale est refermée.

Les rayons X de basse énergie appliqués directement en cours d'opération assurent la moindre exposition des tissus normaux en comparaison avec la radiothérapie classique.

Les actes chirurgicaux à effectuer après l'irradiation sont :

- la réouverture des plans chirurgicaux de tumorectomie ;
- l'ablation du dispositif d'irradiation et de la plaque de protection plombée pré-pectorale ;
- le capitonnage glandulaire et fermeture cutanée ;

Les manipulations de « désappareillage » sont effectuées par les personnes qualifiées. Le physicien médical désolidarise le bras articulé, récupère et range la source RX dans sa boîte de rangement.

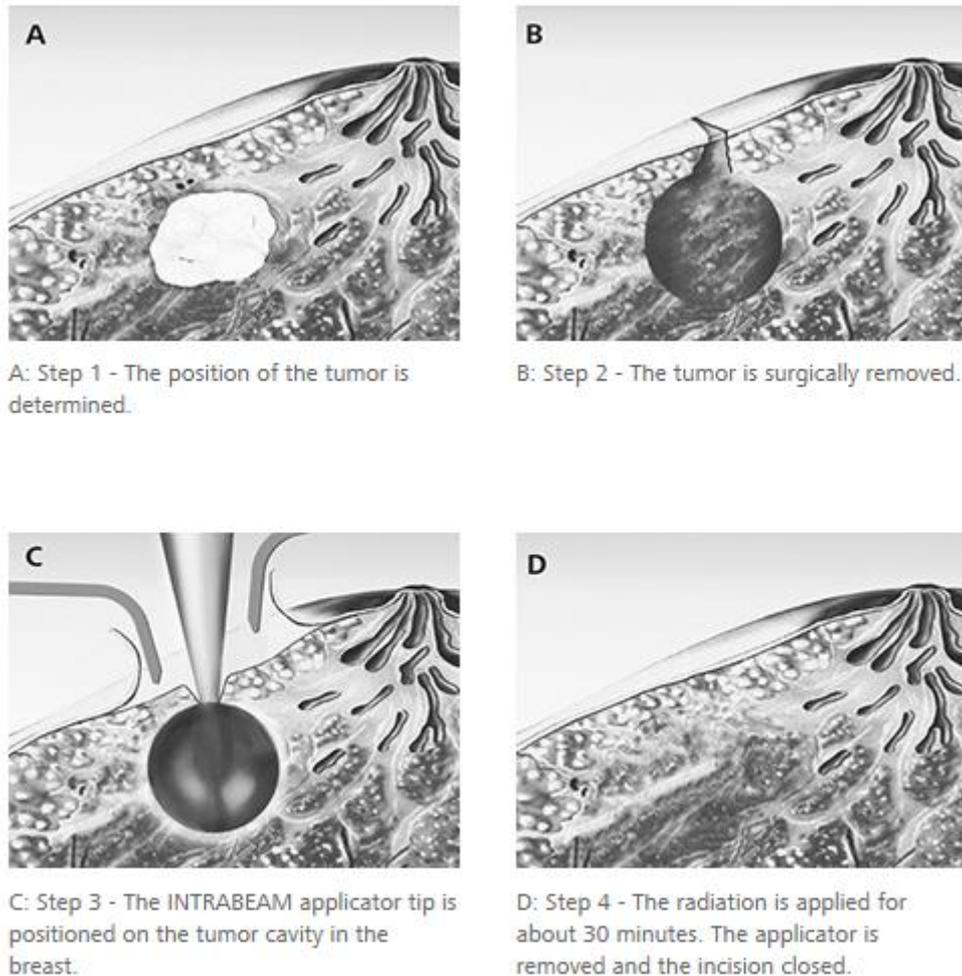


Figure 26 : Les 4 étapes du traitement par le système INTRABEAM® [43]

2.7.3 Cas de résultats d'analyse anatomo-pathologique montrant une indication de radiothérapie externe complémentaire

Dans cette configuration, est réalisé une RTE de la glande mammaire à hauteur de 50 Gy en étalement, fractionnement classique (1 séance par jour de 2 Gy, 5 séances par semaine pendant 5 semaines) à réaliser 5 à 10 semaines après la chirurgie ou 5 à 10 semaines après la chimiothérapie (le cas échéant) en cas de :

- carcinome de taille supérieure à 20 mm ;
- grade III ;
- multifocalité ;
- marges d'exérèse atteintes ;
- récepteurs hormonaux négatifs ;
- carcinome canalaire in situ diffus ;
- carcinome lobulaire infiltrant ;

- présence d'emboles ;
- atteinte ganglionnaire.

2.7.4 Chimiothérapie

Selon les résultats anatomo-pathologiques, une chimiothérapie adjuvante pourra être indiquée.

2.7.5 Suivi post-opératoire

Lors de la consultation post-opératoire entre 8 et 15 jours post-irradiation, effectuée par le chirurgien et selon les résultats anatomopathologiques, il peut être décidé que certaines patientes bénéficient d'un traitement complémentaire.

- a) Cas où les résultats sont superposables à la biopsie

Il n'y a pas de RTE complémentaire et le staff médical procède à la mise en place de l'hormonothérapie par anti-aromatase pour 5 ans.

- b) Cas où les marges sont positives

Les chirurgiens effectuent la reprise chirurgicale des berges, une RTE complémentaire de la glande est programmée au minimum 5 semaines après la reprise et une hormonothérapie par anti-aromatase sera prescrite pour 5 ans.

- c) Cas où les critères histologiques sont péjoratifs

Les professionnels de santé discutent de la chimiothérapie, une RTE complémentaire de la glande est programmée ainsi qu'éventuellement une hormonothérapie par anti-aromatase si la patiente est récepteurs hormonaux positifs (RH+).

- d) Cas où il y a atteinte ganglionnaire

Si des micrométastases sont présentes, une RTE de la glande exclusivement est programmée. En revanche, s'il y a des macrométastases sur le GAS, est réalisé une reprise chirurgicale de type lymphadénectomie axillaire puis ensuite une chimiothérapie, une RTE de la glande + aire sus claviculaire +/- aire axillo-sus-claviculaire, axillaire postérieure et CMI selon le nombre de ganglions macroscopiques atteints et selon les équipes. [47]

2.7.6 Rythme des consultations de suivi

À deux mois et à 6 mois de l'intervention chirurgicale ont lieu les consultations avec le radiothérapeute référent pour le suivi des critères de jugement secondaires : complications tardives, questionnaires de qualité de vie (cf Annexe 1 EORTC QLQ-C30, Annexe 2 EORTC QLQ-BR23, Annexe 3 EQ-5D), résultat cosmétique...

Puis une consultation de suivi de ces mêmes critères doit être effectuée tous les 6 mois en alternance avec le chirurgien pendant 10 ans. Un bilan mammographique et un bilan carcinologique ont lieu à 6 mois de l'intervention chirurgicale et tous les 6 mois pendant 10 ans. (cf Annexe 4)

2.7.7 Critères du CRF (Case Report Form)

Des évaluations médicales spécifiques sont à renseigner tout au long du suivi post-opératoire des patientes.

- PS et poids ;
- Hormonothérapie par anti-aromatase (oui/non) ;
- Cotation des toxicités de la radiothérapie : télangiectasie, atrophie, fibrose du sein, douleur, syndrome inflammatoire du sein (cystostéatonecrose), hématome, induration du lit opératoire, lymphocèle, retard de cicatrisation, abcès avec ou sans écoulement, rétraction cutanée, nécrose cutanée, hyperpigmentation, fièvre, fibrose pulmonaire, toxicité cardiaque ou autre ;
- Résultat esthétique : photo à 2 mois puis 1 an, 5 et 10 ans + questionnaire ;
- Qualité de vie : évaluée avant la randomisation, 2 mois après la chirurgie puis tous les 6 mois pendant 10 ans grâce aux questionnaires de qualité de vie.

2.8 Bras RTE

2.8.1 But

La radiothérapie externe est la plus connue et la plus utilisée. Elle fait partie intégrante des schémas de chirurgie conservatrice. Elle permet de diminuer le risque de récurrence locale.

2.8.2 Technique

La source de rayonnement est à l'extérieur du patient. Il s'agit d'accélérateurs linéaires d'électrons produisant des faisceaux de rayons X de haute énergie et des faisceaux d'électrons.

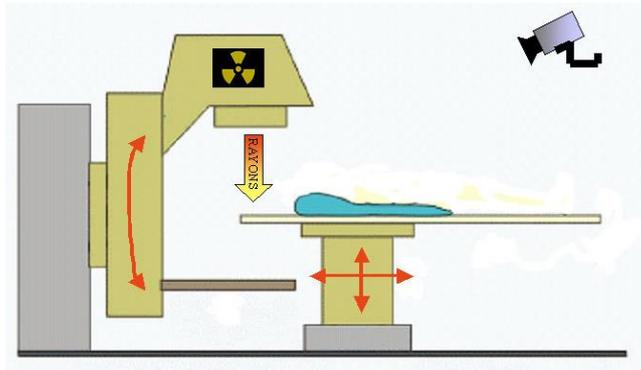


Figure 27 : Représentation de la technique de radiothérapie conventionnelle [48]



Figure 28 : Salle de radiothérapie externe conventionnelle [48]

a) Irradiation externe délivrée sur le sein

L'ensemble du sein est irradié ce qui signifie que tout le sein est fortement exposé aux rayons. Pour réduire les effets secondaires, il est nécessaire d'étaler le traitement. La radiothérapie standard se définit par une séance par jour et 5 séances par semaine étalées sur 5 semaines (25 séances).

b) Surimpression externe localisée au lit tumoral appelée « boost »

Elle a lieu sur la zone opératoire à raison d'une séance par jour pendant 1 à 2 semaines (5 à 8 séances) selon l'âge de la patiente.

Au total, la dose totale délivrée sur la glande mammaire est de 50 Gy par des faisceaux tangentiels aux photons, avec en plus, un boost de 16 Gy aux photons ou électrons sur le lit opératoire.

2.8.3 Constats concernant les modalités actuelles de délivrance de la RTE

On discerne 4 principales complications liées à la délivrance de la RTE :

- Boost décalé dans le temps (complications, chimiothérapie, disponibilité machine...);
- Site opératoire remanié difficile à individualiser ;
- Traitement long et contraignant avec plus de 30 allers-retours sur site dédié : 5 séances hebdomadaires qui se déroulent entre la 5^e et la 10^e semaine après l'intervention chirurgicale ou après la 6^e cure de chimiothérapie, qui permettent une irradiation de 2 Gy chacune ;
- Coût du traitement.

2.8.4 Réalisation obligatoire d'examens

Pour la préparation technique de la radiothérapie, un scanner dosimétrique 3D avec histogramme dose/volume sur les organes à risque tels que les poumons et le cœur (si le sein gauche est atteint), doit être effectué. Un contourage de ces organes à risque est réalisé systématiquement.

Par ailleurs, si le chirurgien a mis des clips chirurgicaux aux quatre points cardinaux du lit opératoire, il faut réaliser un contourage de ce lit opératoire (1 cm de marge autour des clips). Il est réalisé une quinzaine de jours avant le début de la radiothérapie.

2.8.5 Suivi post-opératoire

a) Cas où les marges sont positives

Les chirurgiens effectuent la reprise chirurgicale des berges, une RTE complémentaire de la glande est programmée au minimum 5 semaines après la reprise et une hormonothérapie par anti-aromatase est prescrite pour 5 ans.

b) Critères histologiques péjoratifs

Les professionnels de santé discutent de la chimiothérapie, une RTE complémentaire de la glande est programmée ainsi qu'éventuellement une hormonothérapie par anti-aromatase pour 5 ans, si la patiente est RH+.

c) Cas où il y a atteinte ganglionnaire

Si des micrométastases sont présentes, une RTE de la glande exclusivement est programmée. En revanche, s'il y a des macrométastases sur le GAS, est réalisé une reprise chirurgicale de type lymphadénectomie axillaire puis ensuite une chimiothérapie, une RTE de la glande + aire sus claviculaire +/- aire axillo-sus-claviculaire, axillaire postérieure et CMI selon le nombre de ganglions macroscopiques atteints et selon les équipes.

2.8.6 Rythme des consultations de suivi

À deux mois de la fin de la RTE puis à 6 mois post-RTE, ont lieu les consultations avec le radiothérapeute référent pour le suivi des critères de jugement secondaires. Puis une consultation de suivi de ces mêmes critères doit être effectuée tous les 6 mois en alternance avec le chirurgien pendant 10 ans. Un bilan mammographique et un bilan carcinologique ont lieu à 6 mois de la fin de la RTE et tous les 6 mois pendant 10 ans (cf Annexe 5).

2.9 Les résultats obtenus

33 centres dans 11 pays ont inclus des patientes avec un ratio de 1:1 pour le bras A radiothérapie per opératoire et le bras B radiothérapie externe conventionnelle. Tous les patients randomisés ont été inclus en intention de traiter.

2.9.1 Au niveau local à l'ICO

a) En avril 2012

L'ICO comptait 58 patientes incluses dans le cadre de l'étude internationale TARGIT-A : 27 randomisées dans le bras RIOP et 31 dans le bras RTE. De plus, 11 patientes ont été traitées par de la radiothérapie per-opératoire hors protocole pour motif d'âge, d'antécédents cardiaques ou troubles psychiatriques.

Les résultats histologiques obtenus sont : taille moyenne de la tumeur = 10,4 mm, 91 % de grade I/II ; 83 % RH+ et 17 % avec RH dissociés. Les applicateurs 35 ou 40 mm ont été choisis dans 85 % des cas. La durée de l'application variait de 19 à 28 minutes. Dans le bras RIOP, 12 patientes ont reçu une RTE complémentaire à 50 Gy (traitement combiné) du fait des résultats histologiques péjoratifs (GAS+ pour 5 patientes et 1 curage axillaire, marges positives pour 3 patientes, grade III pour 2 patientes, embole pour 1 patiente, bifocalité pour 1 patiente). La tolérance post-opératoire est satisfaisante et la toxicité aiguë de RIOP est faible. En effet, aucune patiente traitée par RIOP ne présente de complication infectieuse du lit opératoire, ni de douleurs.

À 6 mois post-opératoire, une induration du lit opératoire ou une radioépithélite sont retrouvées chez un faible nombre de patientes (cf tableau 1). Chez les patientes ayant reçu un traitement combiné il n'y a pas de toxicité cutanée plus importante. Ces résultats préliminaires montrent la faisabilité de la technique et sa bonne tolérance immédiate. Un suivi prolongé est toutefois nécessaire notamment pour obtenir les résultats du contrôle local des patientes du groupe TARGIT-A. [49]

Date de consultation par rapport à la RIOP	2 mois	6 mois	12 mois	18 mois
Reprise chirurgicale pour hématome	1	0/ <u>0</u> *	0/ <u>0</u>	0
Induration du lit opératoire	19	5 dont 1 traitement (TTT) combiné/ <u>2</u>	0/ <u>2</u>	0
Ponction de lymphocèle	3	0/ <u>0</u>	0/ <u>0</u>	0
Radioépithélite	5	1 (TTT combiné)/ <u>6</u>	1 (TTT combiné) / <u>2</u>	0
Douleur du lit opératoire	0	0/ <u>1</u>	0/ <u>0</u>	0
Complication infectieuse du lit opératoire	0	0/ <u>0</u>	0/ <u>0</u>	0
Nombre de consultations de suivi réalisées par rapport au nombre total de RIOP	32/38	23/38 (<u>16/31</u>)	11/38 (<u>6/31</u>)	1/38

* Les chiffres soulignés sont ceux des patientes traitées dans le bras standard.

Tableau 1 : Évaluation de la toxicité de RIOP lors des consultations de suivi des patientes à l'ICO

b) En septembre 2012

64 patientes dont 30 traitées par RIOP étaient incluses dans l'essai TARGIT-A et 12 étaient traitées hors protocole à l'ICO pour des raisons d'âge (6), de maladies cardiaques (3), des raisons psychiatriques (2) ou pour cause de maladie neurodégénérative type Parkinson (1). Sur les 42 patientes bénéficiant de RIOP, 30 étaient traitées par RIOP seule tandis que 12 bénéficiaient de RIOP et RTE ce qui correspond à 28,6 % des indications.

Les deux bras confondus, l'âge moyen des patientes était de 69 ans.

Les résultats histologiques obtenus sont : taille moyenne = 10,4 mm, 90 % RH+, 1 Cerb2+. La chimiothérapie a été indiquée 7 fois du fait de la mise en évidence de critères histologiques à risque systémique (grade III, N+, RH-, Cerb2 hyperexprimé). Chez toutes les patientes une hormonothérapie par anti-aromatase a été mise en place pour 5 ans.

Concernant le diamètre de l'applicateur utilisé, il a varié entre 25 et 50 mm, celui de 35 mm a été préféré dans 40 % des cas. L'application a duré en moyenne 24 minutes (entre 19 et 52 minutes). Le temps de présence du radiothérapeute a été en moyenne de 51 minutes +/- 10 minutes, celui du chirurgien de 79 minutes +/- 27 minutes, et celui du physicien de 91 minutes +/- 25 minutes.

En septembre 2012, avec un recul de 378 jours, la faisabilité de la technique est prouvée avec une excellente tolérance et aucune récurrence locale. Le résultat mammographique à 6 mois de 30 patientes sur les 42 traitées par RIOP montre 8 cas de cystéatonécrose de grade I.

Ainsi, la technique INTRABEAM[®] est considérée comme une alternative à la radiothérapie externe effectuée sur plusieurs semaines avec aucune différence significative en termes de morbidité par rapport à la RTE. [49] [50]

2.9.2 Résultats à 5 ans au niveau international

La publication du 11 Novembre 2013 sur le Lancet décrit que sur les 3451 patientes traitées entre le 24 mars 2000 et le 25 juin 2012, 1721 ont été randomisées dans le bras RIOP et 1730 dans le bras RTE. Une RTE complémentaire à la radiothérapie per-opératoire a été nécessaire à 15,2 % des patientes qui présentaient par exemple, lors de l'examen anatomo-pathologique final, des facteurs de risque non détectés plutôt. Parmi la cohorte des 3451 patientes dont le suivi médian est de 2 ans et 5 mois, 2020 ont un suivi de 4 ans et 1222 ont un suivi de 5 ans. Après 5 ans de suivi, temps à partir duquel le risque de récurrence locale est moindre, la courbe de Kaplan Meier estime une récurrence locale de 3,30 % (IC 95 % [2,1-5,1]) dans le bras RIOP, contre 1,3 % (IC 95 % [0,7-2,5]) dans le bras RTE (p = 0,042).

Il n'existe pas de différence significative pour le taux de mortalité lié au cancer du sein entre les deux groupes, mais le taux de mortalité non lié au cancer est plus bas pour le groupe per-opératoire, attribuable selon l'auteur, à moins de décès de causes cardiovasculaires et autres cancers ; ces résultats sont à interpréter avec précaution car pour l'instant le recul de l'étude reste encore court (juin 2012-juin 2014). Concernant le taux de mortalité globale, il est de 3,9 % avec RIOP (IC 95 % [2,7-5,8]) et 5,3 % avec RTE (IC 95 % [3,9-7,3]) (p = 0,099), sans différence significative. Concernant l'évaluation du contrôle local, objectif principal de l'étude, le taux de récurrence locale, pour le groupe strate pré-pathologique (randomisation avant la première chirurgie), n'est pas significativement différent entre les 2 traitements : la radiothérapie per-opératoire 1,1 % (IC 95 % [0,5-2,5]) versus 2,1 % pour la RTE (IC 95 % [1,1-4,2]) (p = 0,31) fait donc aussi bien que le traitement classique mais il faut rester prudent

et attendre encore quelques années supplémentaires pour obtenir le recul suffisant (10 ans) et confirmer définitivement ce résultat.

Les complications liées à la chirurgie étaient sensiblement les mêmes entre les deux groupes tandis que les complications cutanées de grade 3 (effet indésirable sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités) ou 4 (mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence) (cf Annexe 6) étaient significativement réduites avec RIOP (4 patientes sur 1720 en présentaient) contre 13 sur 1731 dans le bras RTE ($p = 0,029$). [51]

En se basant sur la comparaison des taux de récurrence du cancer du sein, du nombre de décès et des effets indésirables de RIOP versus RTE, les auteurs ont conclu que l'irradiation par le système INTRABEAM[®] administrée dans le même temps que la tumorectomie et selon une approche de radiothérapie adaptée au risque, peut être considérée comme une option pour des patientes sélectionnées avec précaution conformément au protocole de l'essai TARGIT-A. Les résultats à 5 ans de l'essai international révèlent que la radiothérapie per-opératoire ciblée avec le système de Zeiss, est « non inférieure » à la RTE pour certaines patientes atteintes d'un cancer du sein précoce.

2.10 Les arguments pour RIOP avec le système INTRABEAM[®]

2.10.1 D'ordre cancérologique

Les patientes traitées par RIOP bénéficient de divers avantages :

- Une optimisation dans la précision de l'irradiation du tissu cible du fait de l'acte per-opératoire ;
- Une irradiation immédiate (durée du traitement réduite à 1 seul jour) impactant sur la cinétique des cellules tumorales ;
- Une moindre exposition de la peau (amélioration de l'aspect esthétique) ;
- Une protection tissulaire maximale (préserver les tissus sains environnants) ;
- Un programme thérapeutique global raccourci favorisant la tolérance du patient au traitement ;
- Une absence de tout retard dans la chimiothérapie adjuvante ;
- Une nouvelle option pour traiter les récurrences si aucune autre radiothérapie n'est indiquée.

2.10.2 D'ordre général

La radiothérapie per-opératoire permet de :

- diminuer les co-morbidités (cœur/poumon) ;
- faciliter l'observance (après 60 ans) ;
- maintenir la qualité de vie (pénibilité des trajets).

2.10.3 D'ordre financier

Au niveau financier, la RIOP permet de :

- diminuer le coût des transports ;
- diminuer l'encombrement des machines de service de radiothérapie.

Ainsi, l'étude TARGIT-A conserve les critères de qualité du traitement et le contrôle de la maladie en réduisant la durée et la morbidité de l'irradiation mammaire.

Partie III. Les perspectives de l'essai TARGIT-A

1. Étude médico-économique RIOP INCa

1.1 Justification de l'étude

Depuis plus d'une dizaine d'années, il existe en France comme dans tous les pays développés, une politique de maîtrise des dépenses de santé. Le cancer du sein étant le plus fréquent chez la femme, toute modification d'une stratégie thérapeutique dans cette pathologie peut avoir un impact financier important.

Aujourd'hui, la chirurgie reste toujours le traitement de référence et l'évolution vers les traitements conservateurs n'a pu être validée qu'à condition d'y associer une radiothérapie externe dont l'intérêt a été démontré sur le contrôle local de la maladie.

De nouveaux intérêts se portent, aujourd'hui en France, vers un plus large développement de la radiothérapie per-opératoire, fondée sur le concept de précision d'application du surdosage sur le lit opératoire exposé lors de la tumorectomie, de réduction de l'exposition des tissus environnants et d'optimisation de la durée du traitement chez des patientes présentant souvent des co-morbidités pouvant compromettre l'observance et la qualité des soins.

1.2 L'appel à projets de l'INCa

L'INCa (Institut National du Cancer) a été fondé, grâce à l'inauguration du plan cancer en 2003, dans l'intention d'obtenir une meilleure coordination de l'ensemble des intervenants de la lutte contre le cancer. Il sélectionne et finance des projets dans les domaines suivants : recherche, santé publique, soins et qualité de vie des patients.

L'appel à projets intitulé « soutien à l'installation d'équipements de radiothérapie per-opératoire dans les cancers du sein » rentre dans les mesures 21.3 et 22.1 du plan cancer 2009-2013 qui visent respectivement à garantir à tous les patients un égal accès aux traitements les plus récents et aux innovations technologiques et mettre en œuvre les coopérations nécessaires entre les différentes équipes pour expérimenter de nouveaux outils. Lancé en 2011 et doté de 3 millions d'euros, ce projet vise à accompagner la mise en œuvre et l'évaluation médico-économique de traitements par radiothérapie per-opératoire grâce à l'utilisation d'équipement de haute technicité garantissant une même sécurité aux personnes traitées, avec une meilleure qualité de vie. Il s'agit donc de soutenir un programme innovant associant la chirurgie et la radiothérapie.

Ce projet devrait participer à l'évolution des prises en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein. L'évolution est donc tournée vers une personnalisation des traitements sans compromettre les résultats carcinologiques et cosmétiques.

1.3 Intitulé de l'étude

Il s'agit d'une étude médico-économique multicentrique, prospective, randomisée, ouverte, comparant la radiothérapie per-opératoire avec le système INTRABEAM[®] réalisée sur le lit d'exérèse chirurgical (RIOP) versus chirurgie et radiothérapie externe conventionnelle (RTE) chez les patientes ménopausées opérées par chirurgie conservatrice pour un cancer du sein à faible risque.

1.4 Choix du site pilote de l'étude

1.4.1 Centre promoteur de l'étude

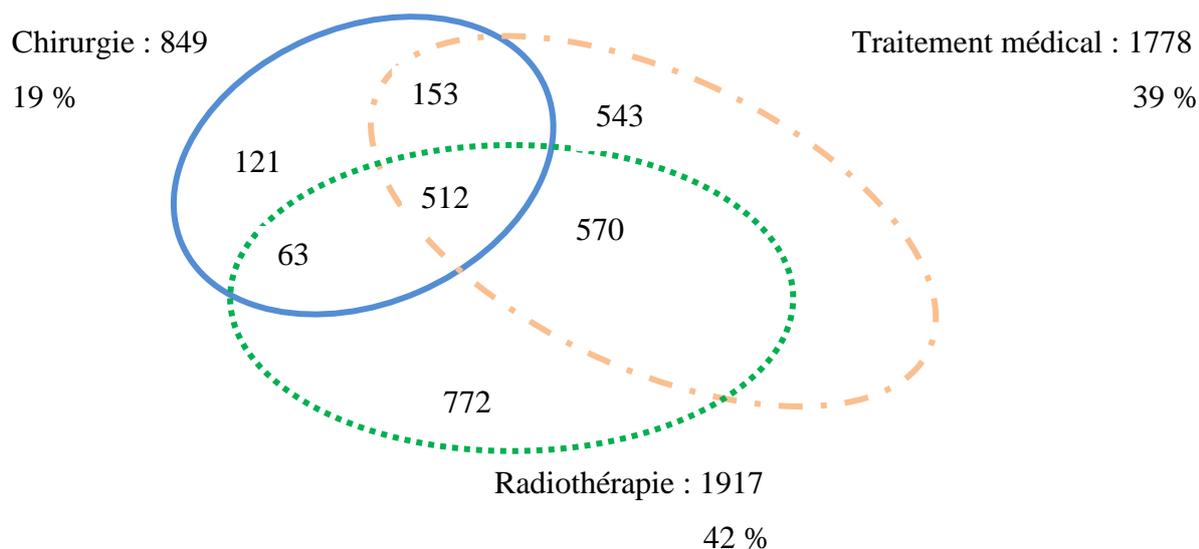
L'ICO est le Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de référence de la région Pays de la Loire. Il s'agit d'un établissement privé participant au service public hospitalier, membre de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer dénommée UNICANCER. En 2010, l'ICO a été le premier centre français à disposer de l'appareil INTRABEAM[®] et à participer à l'étude TARGIT-A. Lors de son appel à projets, l'INCa a choisi l'ICO comme équipe pilote grâce à la fois à ses capacités à fournir un nombre suffisant de patientes pour l'étude et également sur l'efficacité des professionnels de santé et de son système d'information.

1.4.2 File active de patientes atteintes de cancer du sein à l'ICO

La file active représente le nombre total de patients (anciens ou nouveaux) porteurs d'une pathologie bénigne ou maligne et traités au cours de l'année définie. À l'ICO, celle des patientes prises en charge pour un cancer du sein est importante et croît parallèlement à l'incidence de la maladie. Ainsi, elle était de 1647 de 1882 patientes en 2010, de 1953 en 2011 et de 1983 en 2012. [52]

1.4.3 Prise en charge des tumeurs malignes à l'ICO

Au terme de l'investigation clinique et para-clinique, un traitement (intégralement ou partiellement réalisé à l'ICO) a été entrepris dans 88 % des cas c'est-à-dire pour 3308 tumeurs malignes sur les 3741 tumeurs explorées tous cancers confondus, en première séquence thérapeutique ou en deuxième ligne de traitement, en 2010.



La représentation des 2734 prises en charge des tumeurs malignes en première séquence thérapeutique en 2010, montre que la radiothérapie est pratiquée, associée à la chirurgie ou à un traitement médical, dans presque 1 cas sur 2.

Les cancers du sein sont les principales causes de prise en charge à l'ICO. Le nombre de prises en charge lié au cancer du sein semble se stabiliser depuis 2008 avec environ 1000 patientes traitées chaque année.

1.4.4 Le Centre de Recherche Clinique (CRC)

La cancérologie est un domaine où la recherche est très active et productive. Dans certains cas précis, les médecins proposent aux patientes de participer à un essai thérapeutique. C'est le moyen d'évaluer de nouveaux traitements contre le cancer. Avant d'y participer, une note d'information et un formulaire sont remis aux patientes pour obtenir leur consentement libre, écrit et éclairé. Elles peuvent quitter l'essai à tout moment.

C'est le médecin investigateur qui propose aux patientes d'y participer. En intégrant un essai, les patientes ont souvent la possibilité d'avoir accès aux traitements les plus innovants et bénéficient d'un encadrement spécifique, d'un suivi rigoureux et adapté pendant toute la durée du plan thérapeutique. En revanche, comme pour la plupart des traitements validés, les traitements éprouvés peuvent potentiellement entraîner des effets secondaires. Ils sont en général connus et répertoriés mais il peut arriver que certains symptômes, assez rares, n'aient pas encore été signalés. [52]

1.5 Objectifs de l'étude

1.5.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est la comparaison économique des techniques RIOP versus RTE, en termes de coûts réels. Sont pris en compte les coûts d'équipement, de personnel et de transport.

Le critère d'évaluation principal est le coût réel mesuré individuellement pour chaque patient pour les deux techniques utilisées, cumulant tous les coûts liés à la phase initiale de la prise en charge (depuis l'intervention chirurgicale jusqu'à 2 mois après la fin de la radiothérapie) en incluant les coûts liés aux éventuelles complications aiguës de la radiothérapie.

1.5.2 Objectifs secondaires

Ils sont au nombre de 5 :

- L'évaluation radiophysique d'une technique d'irradiation du lit d'exérèse au décours même de la tumorectomie par le système INTRABEAM[®] ;
- La comparaison de la survie sans récurrences loco-régionales et le taux de récurrences loco-régionales (ainsi que leurs sièges) à celui d'une irradiation classique ;
- L'analyse du taux de complications précoces et tardives ;
- La comparaison d'un point de vue de l'assurance maladie du rapport coût-utilité entre les deux techniques randomisées ;
- L'examen de l'impact d'une irradiation per-opératoire sur le résultat esthétique et la qualité de vie des patientes.

1.6 Design de l'étude RIOP

1.6.1 Schéma de l'étude

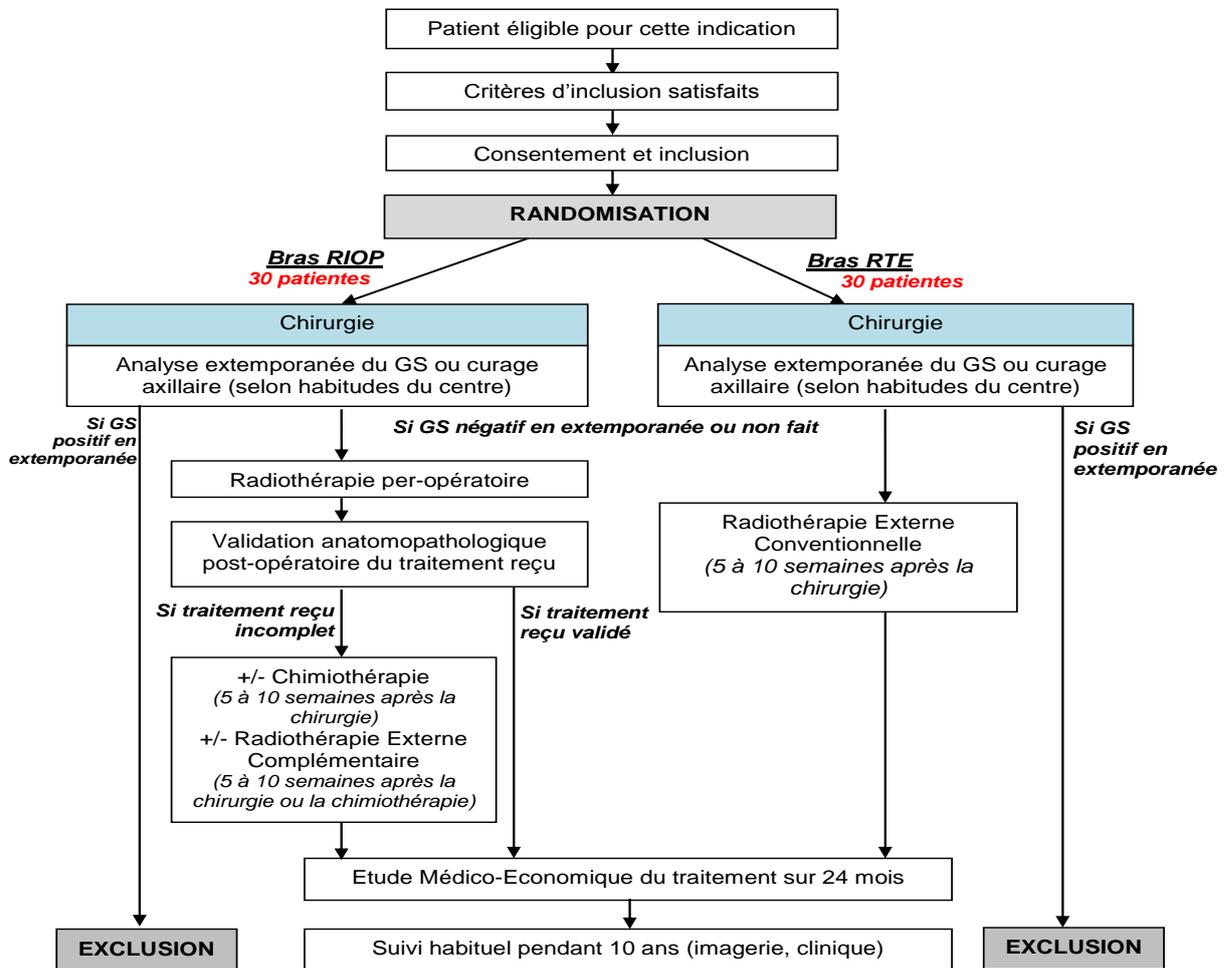


Figure 29 : Arbre décisionnel [47]

1.6.2 Nombre de patientes à inclure

Du fait de l'absence de toute référence antérieure, notamment sur la variance des coûts réels dans ce type de traitement, le calcul du nombre de sujets nécessaire n'est initialement pas possible. Une étude « pilote » a donc été menée avec inclusion de 60 patientes exploitables (30 minimum dans chaque bras). À l'issue de cette phase, une estimation des moyennes des coûts et de leur variance est disponible. Celle-ci sert de référence pour calculer le nombre définitif de sujets nécessaires, avec déduction du nombre de patientes « restant à inclure » pour atteindre la puissance désirée.

1.6.3 Nombre de centres participant

8 centres sont retenus et mènent le projet durant 24 mois sous l'égide de l'ICO. On peut citer par exemple l'Institut François Leluc à Dijon, le CHU de Brest et le centre Léon Bérard à Lyon. En tant que centre pilote, l'ICO doit :

- s'assurer de la maîtrise de la technique par une visite des équipes dijonnaise, brestoise, lyonnaise etc. sur le site Nantais, pour assister à une radiothérapie per-opératoire avec le système INTRABEAM® et visualiser la procédure afin d'optimiser et d'homogénéiser la formation ;
- vérifier que chaque centre est assisté pour leur première RIOP par une visite de l'équipe nantaise sur leur site (au plus tard lors du premier patient inclus dans ce bras de traitement) ;
- s'assurer du maintien d'expertise de la technique par les équipes et audit des CRF patients à distance de la première inclusion (visite dans les 12 à 18 mois).

Les résultats seront transmis au Ministre de la Santé dans le but d'élaborer une tarification et d'orienter l'offre de soins RIOP versus RTE dans l'avenir.

1.6.4 Durée des inclusions

La durée des inclusions est fixée à 18 mois. À Nantes, les professionnels attendent 5 à 6 patientes éligibles chaque mois, soit moins de 20 % des patientes opérées pour un cancer du sein avec irradiation subséquente.

1.6.5 Temps de participation d'un patient dans l'étude

Selon le bras dans lequel la patiente est incluse la durée de traitement varie. En effet, dans le bras RIOP, la durée de traitement est d'un jour, celui de la chirurgie. Dans le bras RTE, la durée de traitement est d'environ 2 mois.

1.6.6 Durée globale de l'étude

Entre le démarrage et le suivi à long terme de l'étude, 11 ans et 8 mois se seront écoulés.

1.7 L'évaluation médico-économique

1.7.1 Liens entre santé et économie

Les liens entre la santé et l'économie sont complexes, nombreux et sources de tensions.

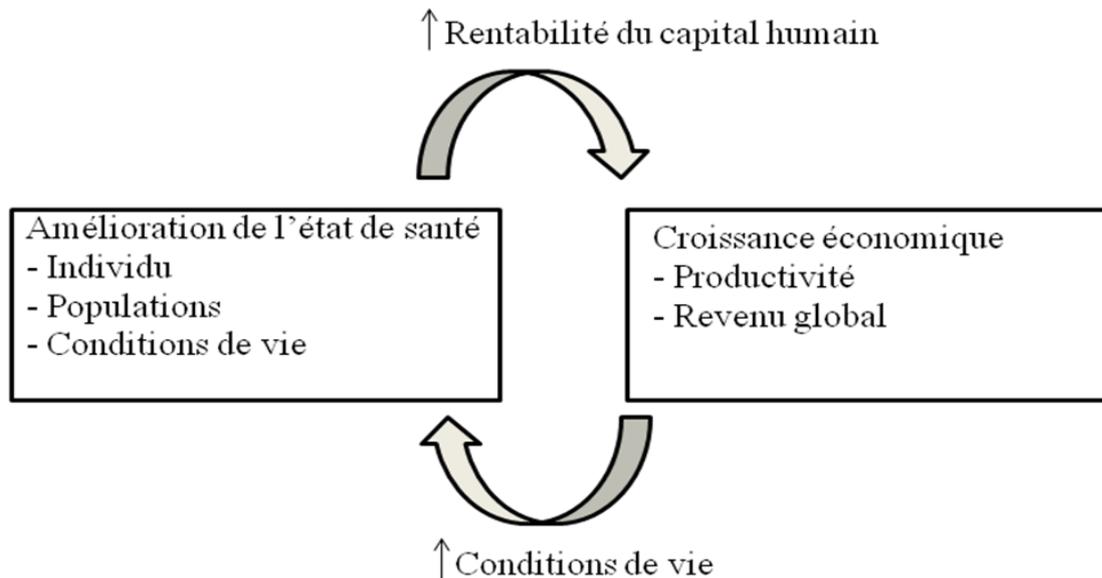


Figure 30 : Liens entre santé et économie [53]

a) L'économie en santé ou la santé en économie ?

La croissance économique est la base du développement économique et social, et notamment de l'amélioration de la santé des populations.

Néanmoins, le champ des dépenses à dédier à la santé est contraint. En effet, il perdure un dilemme des acteurs du système de santé, confrontés à des besoins sans cesse étendus et renouvelés face à des moyens (financiers) stagnants ou décroissants.

Dans ce contexte, l'apport du calcul économique dans sa capacité à éclairer des choix d'allocations de ressources intervient pour réguler les dépenses de santé.

b) Comment arbitrer ?

Dans cet environnement complexe d'augmentation des dépenses de santé, de politiques de maîtrise de celles-ci, de questions de financement, du besoin d'évaluation des décisions prises et face aux enjeux multiples pour les différents acteurs, l'évaluation économique sert d'outil d'aide à la décision.

1.7.2 Définition

Appliquée au domaine de la santé, l'évaluation économique se définit comme l'évaluation des coûts de mise en œuvre du système au regard des effets thérapeutiques attendus. Cela suppose que les interventions de santé soumises à la décision publique soient comparées, sur la base de leurs résultats et de leurs coûts respectifs.

1.7.3 Objectifs

L'objectif de l'évaluation économique est de hiérarchiser les différentes options envisageables en fonction de leur capacité à engendrer les meilleurs résultats possibles à partir des ressources à mobiliser et en vue d'une allocation optimale de celles-ci. On parle à ce propos de recherche de l'efficacité des stratégies de santé. En effet, si deux produits ou soins sont utilisés pour une même indication et, si leur efficacité et leur tolérance sont comparables, les professionnels doivent recommander le moins cher.

L'évaluation économique ne se limite pas à mettre en perspective le résultat des interventions de santé avec les ressources consommées sous la forme d'un ratio coût-résultat. Elle s'inscrit dans une approche plus large qui peut intégrer : [53]

- une évaluation des conséquences économiques de la modification de l'organisation des soins induite par le choix d'une intervention particulière ;
- une évaluation de l'impact de la décision de prise en charge collective de l'intervention sur la dimension d'équité ;
- une réflexion sur la façon dont les incitations propres à une organisation peuvent influencer les comportements des professionnels de santé et des patients ;
- une analyse d'impact budgétaire (AIB) qui consiste à mesurer les incidences positives ou négatives de la décision de prise en charge collective d'une intervention sur le budget d'une institution. Néanmoins, l'AIB n'a de sens que dans un second temps, dès lors que le ratio différentiel coût-résultat est favorable à l'intervention.

1.7.4 Principe

Ces études médico-économiques doivent permettre de faire des choix, elles sont toujours comparatives de différentes stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives sur la base de leurs coûts mais aussi de leurs résultats de santé. La compétition repose sur des techniques, des procédés ou des organisations. Elles sont mises en place dans un contexte de diminution des ressources (déficit financier de la sécurité sociale, croissance des dépenses de santé) et d'augmentation du besoin médical (vieillesse de la population, progrès thérapeutique).

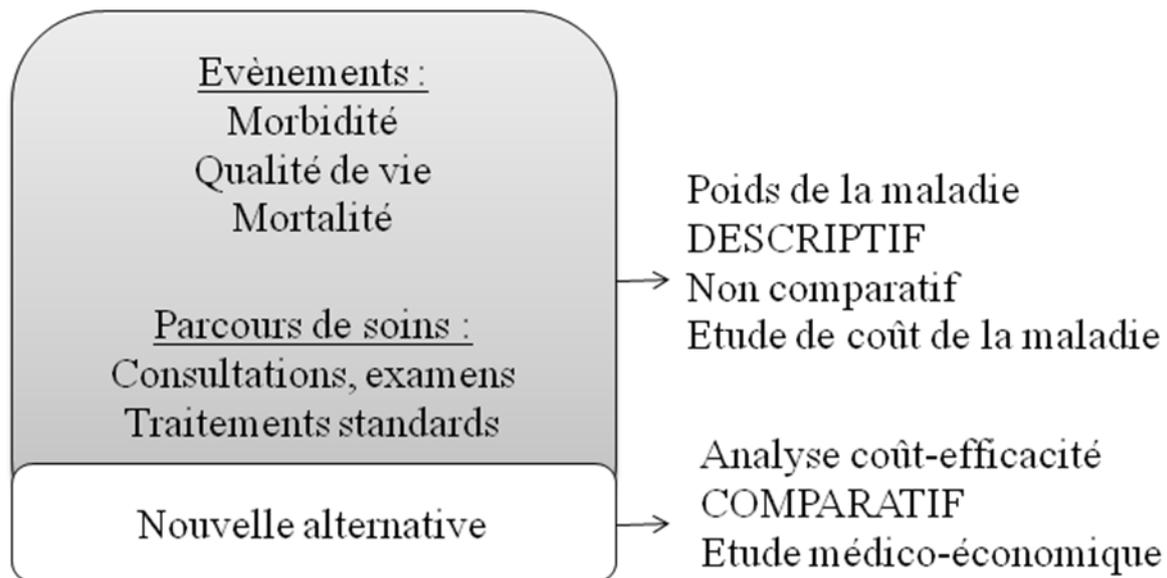


Figure 31 : Place de l'étude médico-économique [53]

a) Étude de coût de la maladie

Elle permet d'identifier l'impact social et économique d'une maladie, de mettre en évidence les paramètres sensibles de coût de prise en charge et de servir de base aux études médico-économiques. En effet, elle procure un coût de base utilisé comme benchmark et alerte les décideurs sur l'importance du problème.

Les coûts médicaux correspondent à l'ensemble des ressources consommées et des dépenses directement attribuables à une stratégie thérapeutique. Ils sont variables ou fixes. Les coûts directs non médicaux sont variables exclusivement.

Les coûts indirects représentent tous les bénéfices non récoltés par la société en raison de la baisse de la productivité qu'engendre cette maladie.

Les coûts intangibles correspondent aux coûts humains et psychologiques liés à la perte de bien-être à cause de la maladie.

Coûts directs		Coûts indirects	Coûts intangibles
Médicaux	Non médicaux		
Consultations	Aide à domicile	Absentéisme	Stress
Acquisition médicaments/ dispositifs médicaux	Transports (de 6 à 12 % des coûts de la maladie)	Arrêts de travail répétés	Anxiété générée chez le malade et/ou sa famille
Temps infirmier	Logement de la famille (pédiatrie)	Inaptitude au travail pour invalidité	Douleur
Diagnostic imagerie/biologie	Ticket modérateur	Départ en retraite anticipée	Souffrance psychologique
Autre prise en charge		Décès prématuré	Estime de soi
Effets indésirables		Absentéisme au travail de l'entourage	
Personnel (coût fixe)			

Tableau 2 : Les composantes du coût [54]

Ces différents types de coûts sont à prendre en compte et sont évalués du point de vue du patient (somme à payer non couverte par l'assurance maladie ou celle entraînée indirectement par la maladie), du producteur de soins (coût réel de la prestation de service), du payeur (tarification permise) et de la société (coût total pour les différents agents économiques de la société incluant la perte de productivité du patient et les dépenses entraînées par le traitement).

Le coût réel d'un programme n'est pas son montant inscrit au budget, il correspond plutôt aux résultats de santé qui auraient été obtenus grâce à un autre programme si les ressources en question avaient été affectés à celui-ci plutôt qu'à celui là.

b) Étude médico-économique

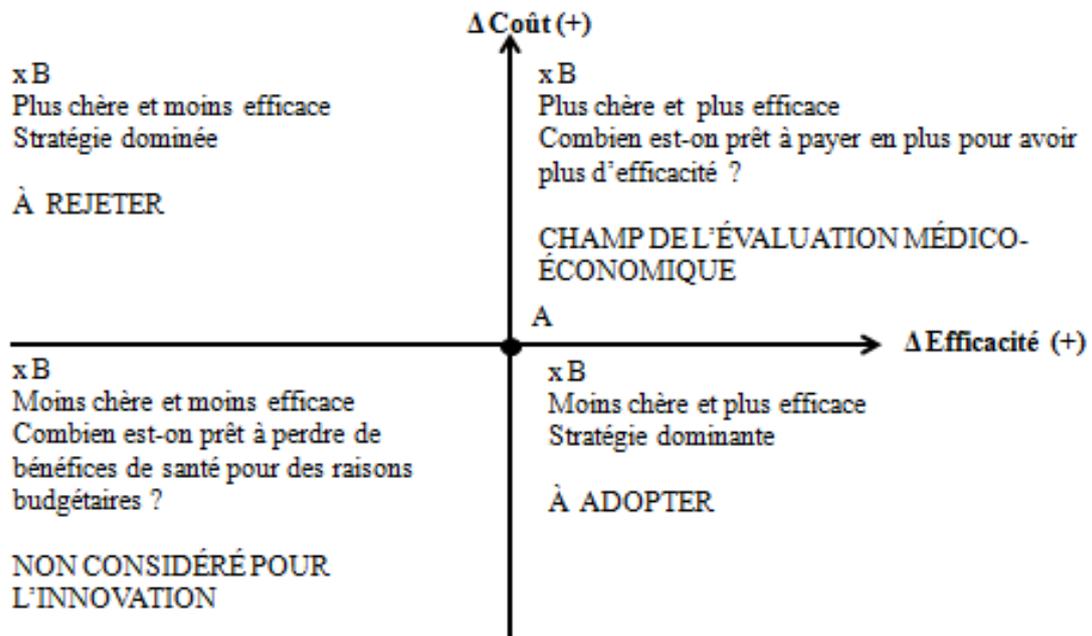


Figure 32 : Principes de base de l'étude médico-économique [54]

Il existe trois principaux types d'études médico-économiques. Les différences portent sur la façon dont les conséquences des actions sont prises en compte. Chaque type possède son champ d'application et ses limites propres.

i) Études de coût - efficacité

Elle relie les coûts des stratégies médicales à ses conséquences exprimées en unité physique comme, par exemple, les années de vie gagnées ou le nombre de patients guéris.

La différence de coûts des différentes stratégies rapportée à la différence d'efficacité obtenue à l'issue de ce type d'étude correspond au sacrifice supplémentaire de nature financière qu'il faut consentir pour gagner une unité de santé.

Si l'on considère deux stratégies thérapeutiques A et B. Le coût incrémental correspond à la différence entre le coût associé à B et celui associé à A. L'unité est en euros. L'efficacité incrémentale est le résultat de la différence de l'efficacité de B moins celle de A. L'unité est le nombre d'années de vie gagnées ou le nombre de décès évités par exemple. Le ratio coût - efficacité (ou coût utilité) est la fraction du coût incrémental sur l'efficacité incrémentale.

ii) Études de coût - utilité

Le terme utilité signifie ici préférence des individus ou de la société pour un état de santé donné. Sauver une vie est important, mais n'est pas suffisant, il faut également prendre en compte la qualité de vie du patient sauvé par une stratégie thérapeutique. L'analyse coût-utilité peut-être considérée comme une forme particulière d'analyse coût-efficacité où les résultats sont mesurés en années de vie ajustées par la qualité de vie (Quality Adjusted Life Year).

iii) Études de coût - bénéfice

Ces études évaluent les coûts liés à l'utilisation d'un système (INTRABEAM® par exemple) comparés à l'efficacité de celui-ci mesurée sur un paramètre complexe rapporté à une valeur (dépenses non engendrées). Ces études soulèvent des difficultés dans lesquelles économie et éthique sont liées. Ainsi, on affecte une valeur économique à une année de vie, à une vie sauvée, ou à une amélioration de la qualité de vie... [54]

1.7.5 Intérêts

a) Qui évalue ?

L'état doit évaluer ses actions de santé publique sur le plan médico-économique afin de faire des choix dans un contexte de crise économique.

Les fabricants évaluent les appareils mis sur le marché pour obtenir un prix de commercialisation permettant la rémunération de leurs investissements et la poursuite de la recherche.

Les payeurs (CNAM, Mutuelles, Assureurs, Hôpitaux) évaluent les stratégies thérapeutiques pour déterminer lesquelles sont les plus à même de répondre à leurs besoins dans le cadre de leurs budgets de fonctionnement.

La Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), les mutuelles et les assureurs évaluent les producteurs de soins pour déterminer lesquels sont les plus à même de fournir des soins de qualité au plus grand nombre dans le contexte économique de leurs prestations.

b) Quand évaluer ?

À chaque fois qu'il faut choisir entre différentes stratégies, c'est-à-dire quand :

- un nouvel appareil est mis sur le marché ;
- un nouvel appareil apporte une innovation majeure, qui remet en cause les stratégies fondamentales existantes ;

- un nouvel établissement propose une stratégie de prise en charge différente (nouvelle organisation par exemple).

Par ailleurs, on suit la durée de l'analyse :

- à court terme : hospitalisation, épisode de soins en ville ;
- à moyen terme : 5 ans, 10 ans, durée de vie de l'appareil ;
- à long terme : toute la vie.

c) Qui gagne à une meilleure utilisation ?

Les partenaires du système de santé tels que les professionnels, les usagers, les pouvoirs publics, les assurances gagnent à une meilleure utilisation des offres de soins.

L'approche est différente pour chaque patient selon sa situation de vie, sa profession, ses droits sociaux, ses réserves financières éventuelles. Mais certains points sont le lot de tous, comme, par exemple, le fait de se trouver désormais sur la liste noire dès qu'il s'agit d'emprunts, de crédits ou d'autres engagements financiers. Malheureusement, maladie et soucis financiers vont souvent de pair.

Pour les patients à leur propre compte, dans la mesure où leur affaire dépend de leur clientèle, qui dépend, elle, de leur investissement personnel et que la valeur de rachat est proportionnelle au rendement, face aux maladies graves, ils se trouvent devant le choix difficile de saboter leur santé ou leur business.

Dans ce contexte, la radiothérapie per-opératoire œuvre pour les patientes. Pour elles, c'est plus de confort et moins de dépenses.

1.7.6 Étude des coûts pour le bras RIOP

Le critère d'évaluation principal est le coût réel mesuré individuellement pour chaque patient, cumulant tous les coûts liés à la phase initiale de la prise en charge (depuis l'intervention chirurgicale jusqu'à 2 mois après la fin de la radiothérapie) en incluant les coûts liés aux éventuelles complications aiguës de la radiothérapie.

La liste des coûts pour le bras RIOP est la suivante :

- Coût du matériel de traitement : investissement et maintenance (cf Annexe 7) ;
- Coût de l'investissement pour la radioprotection du bloc ;
- Coût du consommable par patiente ;
- Évaluation du coût de la prise en charge des complications jusqu'à un délai de 60 jours après l'intervention chirurgicale (ajout du coût des consultations, prescriptions de pharmacie ou d'une hospitalisation) ;

- Coût du personnel médical (cf Annexe 8) : selon la durée individuelle de prise en charge par l'ensemble des personnels impliqués (chirurgien, radiothérapeute, physicien) ; tous les temps seront colligés en minutes et arrondis à la minute supérieure : relever les heures d'arrivées, évaluer le temps opératoire (temps médical et paramédical), temps d'occupation de salle, temps d'irradiation per-opératoire, le temps de présence des personnels du bloc après le traitement ;
- Coût de la surveillance post-opératoire spécifique à la technique (consultation de fin de période initiale à 2 mois de la RIOP et transport). [47]

1.7.7 Étude des coûts pour le bras RTE

Cette évaluation de coût de la technique RIOP va être comparée au coût correspondant au traitement classique associant une tumorectomie + ganglion sentinelle ou curage axillaire suivie d'une radiothérapie externe classique de 50 Gy sur la glande mammaire associée à un complément de 16 Gy sur le lit opératoire, en étalement fractionnement classique de 2 Gy par séance, 5 séances par semaine, pendant 5 à 6 semaines. Seuls les coûts liés à la radiothérapie sont recueillis. Ils prennent en compte :

- le coût du matériel de traitement : investissement et maintenance ;
- l'évaluation du temps opératoire : temps médical et paramédical, temps opératoire, temps d'occupation de salle ;
- l'évaluation du surcoût de la prise en charge des complications jusqu'à un délai de 30 jours après l'intervention chirurgicale (ajout du coût des consultations, prescriptions de pharmacie ou d'une hospitalisation) ;
- le coût du scanner dosimétrique (cf Annexe 9) ;
- le coût du temps machine (accélérateur) ;
- le coût du personnel médical (radiothérapeute et physicien) (cf Annexe 10) ;
- le coût du personnel paramédical (manipulateur, dosimétriste, secrétaire, infirmière) ;
- le coût des consultations de suivi pendant le traitement de radiothérapie ;
- le coût de la surveillance post-radiothérapie liée à une toxicité (consultation médicale, transport) jusqu'à un délai de 60 jours après la fin de la radiothérapie ;
- le coût de la consultation de fin de période initiale 2 mois après la dernière séance de radiothérapie externe ;

- le coût des transports (le moyen de transport tel qu'un véhicule sanitaire léger (VSL) ou un taxi, la distance entre le domicile de la patiente et le centre de traitement de radiothérapie le plus proche)

Dans le protocole RIOP INCa, pour les patientes incluses dans le bras RTE, le lieu de traitement de radiothérapie est imposé à la patiente. [47]

1.7.8 Critères d'évaluation de l'étude médico-économique RIOP INCa

La douleur (cotation EVA), le syndrome inflammatoire du sein (cytostéatonécrose), la présence d'hématome, l'induration du lit opératoire, la présence de lymphocèle, le retard de cicatrisation, une nécrose cutanée, un abcès avec ou sans écoulement, une rétraction cutanée, une hyperpigmentation, de la fièvre sont les paramètres à notifier pour constater la morbidité à la suite du traitement.

D'un point de vue cosmétique, la symétrie, la sensibilité, la symétrie mamelonnaire et l'aspect global sont relevés.

Une analyse intermédiaire de l'étude médico-économique du traitement et de la qualité de vie est prévue à 24 mois. Elle permettra d'évaluer l'impact immédiat et à court terme des deux traitements comparés.

2. TARGIT-E (Elderly)

2.1 Intitulé

Il s'agit d'une étude prospective de phase II d'un traitement par radiothérapie per-opératoire (RIOP) exclusive chez les patientes âgées (≥ 70 ans) atteintes d'un cancer du sein de petite taille. Cet essai est non randomisé, multicentrique et international. Les patientes reçoivent une radiothérapie per-opératoire de 20 Gy.

En cas de risque de récurrence locale, les patientes reçoivent une radiothérapie conformationnelle post-opératoire sur l'ensemble du sein associée ou non à une radiothérapie ganglionnaire, qui sera initiée au moins 5 semaines après l'intervention chirurgicale.

2.2 Schéma de l'étude

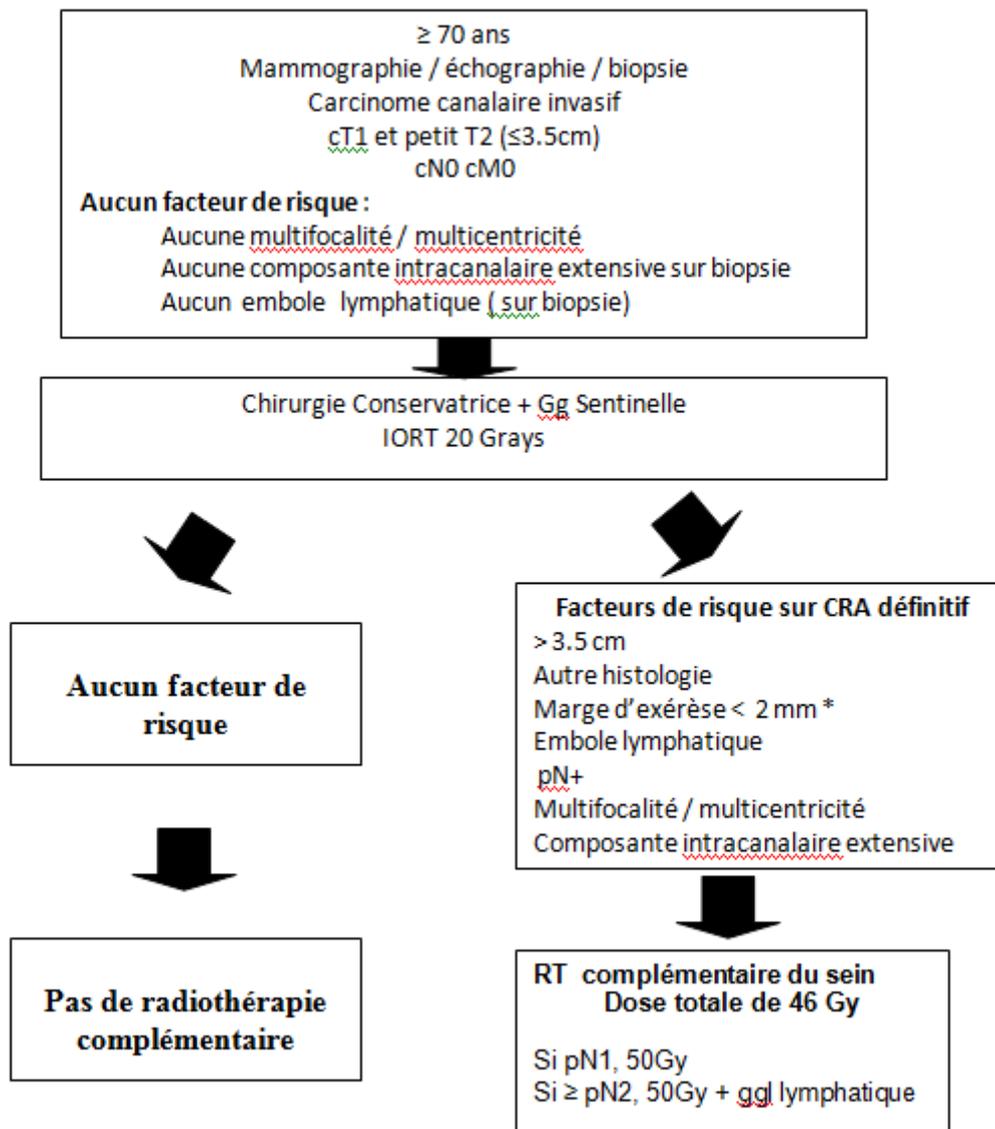


Figure 33 : Schéma de l'étude TARGIT-E [55]

2.3 Objectifs

2.3.1 Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité de la radiothérapie per-opératoire, par la détermination du taux de récurrence locale (≤ 2 cm autour du lit tumoral).

2.3.2 Objectifs secondaires

L'essai a également les objectifs suivants :

- Évaluer la survie globale ;
- Évaluer l'apparition d'un cancer du sein ipsi ou controlatéral ;
- Effectuer une évaluation cosmétique ;
- Évaluer la qualité de vie ;
- Évaluer les toxicités aiguës et tardives. [56]

2.4 Calendrier de l'étude

Au niveau international, le premier patient a été inclus dans l'étude en janvier 2011. La clôture des inclusions aura lieu en décembre 2015. L'ouverture effective de l'étude en France a eu lieu le 13/02/2013. 225 inclusions y sont prévues contre 540 tous pays confondus.

3. TARGIT-B (Boost)

3.1 Intitulé

Il s'agit d'une étude internationale randomisée comparant le boost réalisé par radiothérapie per-opératoire et le boost réalisé par radiothérapie externe conventionnelle après tumorectomie pour des patientes atteintes de cancer du sein à haut risque de rechute locale (jeune âge des patientes, tumeur de grade III, ganglions axillaires positifs à la cytologie pré-opératoire, récepteurs hormonaux négatifs, triple négatif (RH-, Cerb2-), carcinome infiltrant lobulaire).

3.2 Schéma de l'étude

Dans cette étude, la radiothérapie per-opératoire avec le système INTRABEAM[®] est réalisée comme « boost » à la place du boost externe classique.

Radiation Therapy After Breast Conserving Surgery (BCS) Boost Treatment

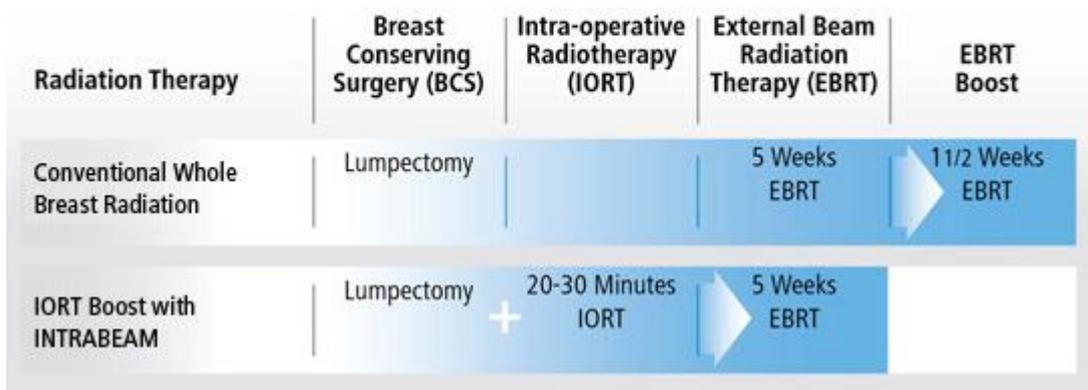


Figure 34 : Chronologie de TARGIT-B en fonction de la randomisation [57]

D'ordinaire, la surimpression du lit tumoral est faite en moyenne sept semaines après la chirurgie, ce qui rend le repérage plus difficile car les tissus sont remaniés pour un meilleur résultat chirurgical. A l'inverse, en per-opératoire la cavité est plus facile à repérer. De plus, remplacer le boost classique par un boost per-opératoire aurait un impact immédiat sur l'existence d'éventuelles cellules résiduelles, ce qui devrait être plus efficace, sur le contrôle local, car dans 85 % des cas les récurrences surviennent sur la zone opératoire initiale. [57]

Les patientes des deux bras de TARGIT-B reçoivent de la radiothérapie post-opératoire. Celles du bras RIOP ont 25 séances sur la glande mammaire, celles du bras classique ont 33 séances puisque sont en réalisées en plus les 8 séances de complément sur le lit opératoire en technique radiothérapie externe.

Elles peuvent recevoir aussi d'autres traitements adjuvants si nécessaire comme de la chimiothérapie. Le protocole recommande que les patientes soient suivies par intervalles de 6 mois pendant 3 ans puis 1 fois par an jusqu'à 10 ans au total.

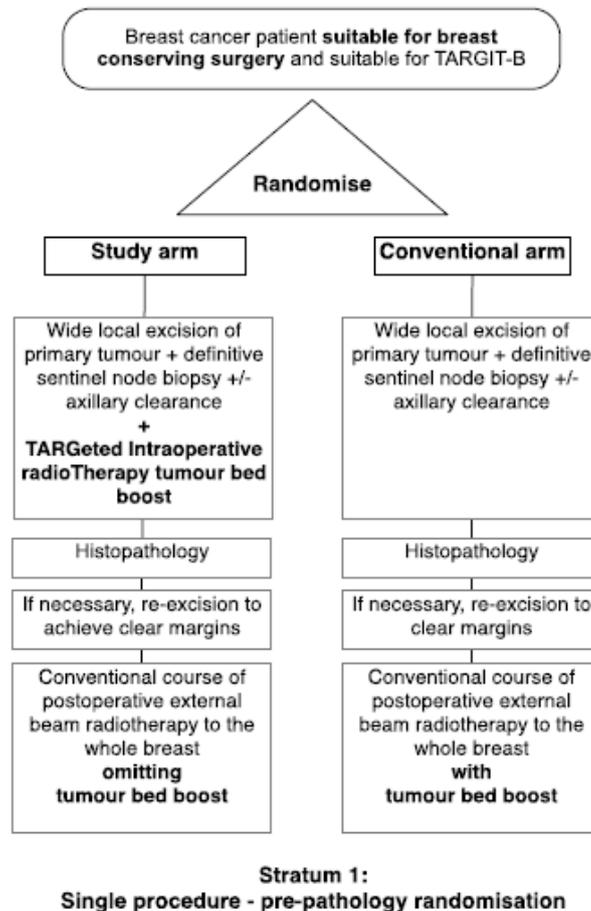


Figure 35 : Schéma de l'étude TARGIT-B [57]

3.3 Objectif

3.3.1 Objectif principal

TARGIT-B a pour objectif d'évaluer le taux de rechute ipsilatérale du cancer du sein.

3.3.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer le taux de survie sans rechute ;
- d'évaluer le site de rechute ;
- d'évaluer la survie globale (décès liés au cancer du sein ou non liés) ;
- d'évaluer la qualité de vie et la satisfaction des patientes.

4. D'autres utilisations

En exclusif (TARGIT-Alone), la radiothérapie per-opératoire avec le système INTRABEAM[®] est une technique utilisée pour la prise en charge du cancer du sein précoce des femmes âgées pour limiter le poids des traitements. Elle pourrait être développée également comme technique de recours pour les prises en charge initiales de patientes présentant des contre-indications à la RTE (maladie de Hodgkin, poumon, cœur). Aussi, dans le cas de patientes refusant la mastectomie, la radiothérapie per-opératoire pourrait être une technique utilisée pour traiter les récurrences locales.

Les probables avancées de la technique sont inscrites dans un contexte de personnalisation de la radiothérapie basée sur les paramètres physiologiques et les facteurs histologiques tumoraux.

Par ailleurs, des travaux préliminaires ont été menés pour d'autres tumeurs rectales, cérébrales et vaginales par des équipes internationales ce qui ouvre d'autres perspectives.

Conclusion

La radiothérapie per-opératoire avec le système INTRABEAM[®], véritable révolution technologique, est une option reconnue pour la prise en charge des cancers du sein à faible risque de récurrence. Bien qu'elle soit aujourd'hui réservée à certaines patientes, la technique RIOP permet d'alléger la prise en charge tout en conservant la même efficacité.

En effet, la littérature a montré qu'elle permettait d'obtenir à 5 ans post-chirurgie, un taux de récurrence locale bas voire similaire à celui de la radiothérapie externe conventionnelle sans augmenter la toxicité cutanée. De plus, ce mode de prise en charge permet d'améliorer la qualité de vie des patients en réduisant le nombre de venues dans les centres.

La radiothérapie per-opératoire a une place définie dans l'arsenal thérapeutique du radiothérapeute. Les évolutions techniques des machines de radiothérapie permettront probablement d'en élargir les indications.

Mais dans le domaine de la santé, l'innovation clé de la recherche clinique, doit s'inscrire dans un contexte de maîtrise et d'optimisation des dépenses. Les résultats de l'étude médico-économique RIOP INCa pilotée par l'ICO, permettront de se positionner en faveur de la radiothérapie externe conventionnelle ou au contraire, en faveur de la radiothérapie per-opératoire.

Les progrès thérapeutiques dans le cancer du sein donnent aux femmes touchées par la maladie des raisons d'espérer.

Un cancer sur deux « guérit », c'est-à-dire que pour un malade sur deux il ne rechutera jamais. Objectivement, la guérison, ce n'est que la rémission qui dure. Techniquement, la rémission, c'est la disparition de tout signe de maladie.

La rémission est la condition indispensable, même si elle n'est pas suffisante pour obtenir la guérison, le rêve de tous les malades. C'est aussi un mot qu'il faut de moins en moins hésiter à utiliser dans la cancérologie moderne.

Bibliographie

- [1] C. Nogues, 2008, *Qu'est-ce qu'un cancer ?*, Institut National du Cancer
<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/generalites/le-ou-les-cancers>, Consulté le 3 juin 2013
- [2] C. Hill, F. Doyon, 2004, *La fréquence des cancers en France: quoi de neuf depuis l'année dernière*, Bulletin du cancer ; 91 (1) : 9-14
- [3] A. Belot, P. Grosclaude, N. Bossard , E. Jouglu, E. Benhamou, P. Delafosse, AV. Guizard, F. Molinié, A. Danzon, S. Bara, AM. Bouvier, B. Trétarre, F. Binder-Foucard, M. Colonna, L. Daubisse, G. Hédelin, G. Launoy, N. Le Stang, M. Maynadié, A. Monnereau, X. Troussard, J. Faivre, A. Collignon, I. Janoray, P. Arveux, A. Buemi, N. Raverdy, C. Schwartz, M. Bovet, L. Chérié-Challine, J. Estève, L. Remontet, M. Velten, 2008, *Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005*, Revue d'épidémiologie et de santé publique ; 56(3) : 159-75.
- [4] INCa, 2010, *Survie attendue des patients atteints de cancer en France : état des lieux*, Collection rapports et synthèses,
http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcomponent%2Fdocman%2Fdoc_download%2F9584-survie-attendue-des-patients-atteints-de-cancer-etat-des-lieux-2010&ei=14T1UfGDBOfW0QWHzoGoAw&usg=AFQjCNFLOxDNqDiAjamxpuHgnchF-zgFaw&sig2=BISifnCYCjSgAhcg8QmyGg&bvm=bv.49784469,d.d2k, Consulté le 5 juin 2013
- [5] JF. Heron, *Histoire générale du cancer*, Oncoprof,
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g01_HistoireGenerale/g01-hg01.php, Consulté le 6 juin 2013
- [6] World health organization, 1983, *Histological typing of breast tumors*, Neoplasma ; 30 (1) : 113-23
- [7] JS. Ross, JA. Fletcher, 1998, *The her-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy*, Stem cells ; 16 (6): 413-28.

- [8] SE. Singletary, C. Allred, P. Ashley, LW. Bassett, D. Berry, KI. Bland, PI. Borgen, G. Clark, SB. Edge, DF. Hayes, LL. Hughes, RV. Hutter, M. Morrow, DL. Page, A. Recht, RL. Theriault, A. Thor, DL. Weaver, HS. Wieand, FL. Greene, 2002, *Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer*, Journal of clinical oncology ; 20 (17) : 3628-36
- [9] D. Khayat, 2008, *Des mots sur les maux du cancer*, Edition mango, page 74 ; 92-119 ; 222
- [10] M. Gorza, E. Salines, A. Danzon, J. Bloch, 2009, *Programme de dépistage du cancer du sein en France, résultats 2006*, Invs,
<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Programme-de-depistage-du-cancer-du-sein-en-France-resultats-2010-evolutions-depuis-2006>, Consulté le 10 juin 2013
- [11] M. Cymes, M. Carrère d'encausse, 2007, *Cancer toutes vos questions toutes les réponses*, Edition Michel Laffont, page 100-106 ; 125-142
- [12] D. Ford, D. Easton, M. Stratton, 1998, *Genetic heterogeneity and penetrance analysis of brca1 and brca2 genes in breast cancer family*, American journal of human genetics ; 62 : 672-689
- [13] D. Easton, D. Ford, DT. Bishop, and the breast cancer linkage consortium, 1995, *Breast and ovarian cancer un brca1-mutation carriers*, American journal of human genetics ; 56 : 265-271
- [14] S. Thorlacius, G. Olafsdottir, L. Trygvadottir, 1996, *A single brca2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes*, Nature genetics ; 13 : 117-119
- [15] H. Tulinius, H. Sigvaldason, G. Olafsdottir, L. Tryggvadottir, 1992, *Epidemiology of breast cancer in families in Iceland*, Journal medical genetics ; 29 : 158-164

- [16] D. Thomas, 1991, *The WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives : the influence of combined oral contraceptives on risk of neoplasms in developing and developed countries*, Contraception, volume 43, issue 6 : 695-710
- [17] G. Kvale, I. Heuch, 1988, *Menstrual factors and breast cancer risk*, Cancer, 62 : 1625-1631
- [18] PM. Layde, LA. Webster, AL. Baughman, PA. Wingo, GL. Rubin, HW. Ory, 1989, *The independent association of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer*, Journal of clinical epidemiology ; 42 : 969-973
- [19] PA. Newcomb, BE. Storer, M. Longnecker, R. Mittendorf, ER. Greenberg, RW. Clapp, KP. Burke, WC. Willet, B. Macmahon, 1994, *Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer*, The new England journal of medicine ; 330 : 81-87
- [20] LA. Brinton, C. Schairer, M. Hoover, JF. Fraumeni, 1988, *Menstrual factors and risk of breast cancer*, Cancer invest ; 6 : 245-254
- [21] D. Trichopoulos, B. Macmahon, P. Cole, 1972, *Menopause and breast cancer risk*, Journal of the national cancer institute ; 48 : 605-613
- [22] RG. Stevens, 1987, *Electric power use and breast cancer*, American journal of epidemiology ; 125 : 435-438
- [23] GA. Colditz, 1993, *Epidemiology of breast cancer finding from the nurses health study*, cancer ; 71 : 1480-1489
- [24] S. Couraud, M. Barmaki, E. Maillard, 2010, *Vivre et comprendre le cancer*, Éditions ellipses : 11-37 ; 77-143
- [25] RG. Margolese, 1999, *Surgical considerations for invasive breast cancer*, The surgical clinics of North America ; 79 (5) : 1031-1046

- [26] SE. Singletary, 2002, *Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy*, American journal of surgery ; 184 (5) : 383-93
- [27] GF. Schwartz, U. Veronesi, KB. Clough, JM. Dixon, IS. Fentiman, SH. Heywang-kobrunner, R. Holland, KS. Hughes, R. Margolese, IA. Olivotto, JP. Palazzo, LJ. Solin, 2006, *Proceedings of the consensus conference on breast conservation, april 28 to may 1 2005, Milan, Italy*, Cancer ; 107 (2) : 242-50
- [28] U. Veronesi, N. Cascinelli, L. Mariani, M. Greco, R. Saccozzi, A. Luini, M. Aguilar, E. Marubini, 2002, *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*, The new journal England of medicine ; 347(16) : 1227-32
- [29] Société canadienne du cancer, *Anatomie et physiologie du sein*, <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/anatomy-and-physiology/?region=on>, Consulté le 6 juin 2013
- [30] DH. Patey, WH. Dyson, 1948, *The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed*, British journal of cancer ; 2 : 7-13
- [31] J. Borgstein, R. Pijpers, EF. Comans, PJ. Van Diest, RP. Boom, S. Meijer, 1998, *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer*, Journal of the American college of surgeons ; 186 : 275-283
- [32] No authors listed, 2000, *Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Earlybreast cancer trialists collaborative group*. The lancet ; 355 (9217) : 1757-70
- [33] P. Pommier, juin 2010, *Radiothérapie des sarcomes : hadronthérapie pour qui, pour quoi ?*, Bulletin du Cancer, Volume 97, Numéro 6, 657-72
<http://www.jle.com/e-docs/00/04/58/EB/article.phtml?fichier=images.htm>, Consulté le 15 juillet 2013

[34] I. Peretti, 2013, *Bases physiques et biologiques de la radiothérapie*, Cours de L3 UE Cancérologie

http://coursl3bichat2012-2013.weebly.com/uploads/9/6/0/7/9607940/cours_12b_ue_cancero_i_peretti.pdf, Consulté le 2 février 2014

[35] S. Servagi-Vergnat, D. Groff, Février 2009, *Place de la radiothérapie et de la curiethérapie*, Formation des infirmiers en onco-hématologie

http://www.chu-besancon.fr/3c/RADIOTHERAPIE_4fev09.pdf, Consulté le 2 février 2014

[36] D. Azria, JB. Dubois, 2007, *Notions radiobiologiques ; principaux effets secondaires*, Item 141 Radiothérapie, INSERM EMI 0227 CRLC Val d'Aurelle, Montpellier

http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/cancero/MIB_cancero_141_radiotherapie.pdf, Consulté le 2 février 2014

[37] S. Rivera, C. Hennequin, *Bases de la radiothérapie : l'exemple des cancers du rectum*, Hôpital Saint Louis Paris

<http://www.chirurgie-viscerale.fr/Data/upload/files/Cours%20rectum%20chir.pdf>, Consulté le 2 février 2014

[38] M. Pronovost, 2014, *Les divisions cellulaires*, Cours de biologie

http://mpronovost.ep.profweb.qc.ca/BIONP1/bionp1_division.html, Consulté le 2 février 2014

[39] A. Brémont, 2004, *Maladies du sein*, Éditions Masson, 180 p

[40] No authors listed, 1992, *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*, *The lancet* ; 339 (8784) : 1-15

[41] No authors listed, 1998, *Polychemotherapy for early breast cancer : an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*, *The lancet* ; 352 (9132) : 930-42.

[42] I. Smith, M. Procter, RD. Gelber, S. Guillaume, A. Feyereislova, M. Dowsett, A. Goldhirsch, M. Untch, G. Mariani, J. Baselga, M. Kaufmann, D. Cameron, R. Bell, J. Bergh, R. Coleman, A. Wardley, N. Harbeck, RI. Lopez, P. Mallmann, K. Gelmon, N. Wilcken, E. Wist, P. Sanchez Rovira, MJ. Piccart-Gebhart, 2007, *2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in her2-positive breast cancer : a randomised controlled trial*, The lancet ; 369 (9555) : 29-36.

[43] Carl Zeiss Meditec, *Targit-A Trial with Zeiss INTRABEAM 5-Year Results*,
http://www.zeiss.com/meditec/en_de/products---solutions/oncology.html, Consulté le 4 juin 2013

[44] JF. Heron, *Irradiation per-opératoire du sein*, Oncoprof,
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g08_Radiotherapie/g08_rt28.php, Consulté le 5 juillet 2013

[45] Carl Zeiss Meditec, *Intrabeam Precision and ease for use*,
http://meditec.zeiss.com/meditec/en_de/products---solutions/oncology/intrabeam-for-breast-cancer/intrabeam.html#physics, Consulté le 15 janvier 2014

[46] Carl Zeiss Meditec, *INTRABEAM Radiotherapy for the Physician*,
[http://www.meditec.zeiss.com/C1256CAC0038CEFF/ContainerTitel/Radiotherapy/\\$File/healthcare.html](http://www.meditec.zeiss.com/C1256CAC0038CEFF/ContainerTitel/Radiotherapy/$File/healthcare.html), Consulté le 9 février 2014

[47] ICO René Gauducheau, 30 Avril 2012, *Protocole version 1.1 RIOP SEIN INCA*

[48] M. Dejode, 2012, *Radiothérapie per-opératoire du sein avec Intrabeam : résultats de notre expérience nantaise*,
<http://sfco.fr/files/18/DEJODE.pdf>, Consulté le 20 décembre 2013

[49] S. Haberer, S. Rivera, B. Cutuli, JM. Hannoun-Levi, M. Le blanc-Onfroy, A. Mege, S. Thureau, 2012, *La radiothérapie du cancer du sein : la révolution continue*, Euro cancer,
<http://www.eurocancer.com/le-programme-2012/programme-2012-jeudi21juin/?tab=matin#li-en3>, Consulté le 1^{er} décembre 2013

[50] JS. Vaidya, DJ. Joseph, JS. Tobias, M. Bulsara, F. Wenz, C. Saunders, M. Alvarado, HL. Flyger, S. Massarut, W. Eiermann, M. Keshtgar, J. Dewar, U. Kraus-Tiefenbacher, M. Sütterlin, L. Esserman, H. Holtveg, M. Roncadin, S. Pigorsch, M. Metaxas, M. Falzon, A. Matthews, T. Corica, N. Williams M. Baum, 2010, *Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial*, The lancet 376 (9735) : 91 – 102

[51] JS. Vaidya, F. Wenz, M. Bulsara, JS. Tobias, DJ. Joseph, M. Keshtgar, HL. Flyger, S. Massarut, M. Alvarado, C. Saunders, W. Eiermann, M. Metaxas, E. Sperk, M. Sütterlin, D. Brown, L. Esserman, M. Roncadin, A. Thompson, JA. Dewar, HMR. Holtveg, S. Pigorsch, M. Falzon, E. Harris, A. Matthews, C. Brew-Graves, I. Potyka, T. Corica, NR. Williams, M. Baum, 11 November 2013, *Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial* ; The Lancet 10.1016/S0140-6736(13)61950-9

[52] ICO René Gauducheau, 2012, *Rapport d'activité interne*

[53] I. Jaisson-Hot, AM. Schott, C. Clippe, C. Ganne, T. Hajri, B. Poncet, V. Trillet-Lenoir, C. Colin, 2003, *Methodology of economic assessment : example in oncology*, Bull cancer ; 90 (11) : 939-45

[54] MC. Woronoff-Lemsi, S. Limat, MAC. Husson, 2000, *Approche pharmaco-économique : évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques éléments de méthodologie*,

http://193.51.50.30/master/Biblio%20E6/2000_Woronoff.pdf, Consulté le 13 février 2014

[55] Clinique Universitaire de Mannheim, Février 2011, *Protocole version 1.1 TARGIT-E Radiothérapie per opératoire chez les patients âgés atteints d'un cancer du sein de petite taille*

[56] INCa, 8 novembre 2013, *Registre des essais cliniques français en cancérologie* <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/details-science?idEC=2015>, Consulté le 10 février 2014

[57] JS. Vaidya, *Targit- B Protocol version 2.0*, Consulté le 12 février 2014

[58] Ffcd, *Critères de toxicité NCI-CTC version 4.0*,

http://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/NCICTC_4.pdf, Consulté le 11 février 2014

Liste des annexes

Annexe 1 : Questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30

Annexe 2 : Questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-BR23

Annexe 3 : Questionnaire de qualité de vie EQ-5D

Annexe 4 : Calendrier de l'étude bras RIOP

Annexe 5 : Calendrier de l'étude bras RTE

Annexe 6 : Affections de la peau et du tissu sous-cutané selon CTCAE version 4 [54]

Annexe 7 : Évaluation du coût des appareils

Annexe 8 : Évaluation du coût personnel et du coût matériel pendant l'intervention chirurgicale

Annexe 9 : Évaluation du coût personnel pendant le scanner dosimétrique

Annexe 10 : Évaluation du coût personnel pendant la réalisation du traitement RTE

Annexe 1 : Questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en **entourant le chiffre** qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser :

Votre date de naissance (jj/mm/aaaa) : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

La date d'aujourd'hui (jj/mm/aaaa) : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller au W.C ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée :	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal de cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4

Annexe 2 : Questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-BR23

Les patients signalent parfois qu'ils présentent les symptômes suivants. Veuillez indiquer l'importance des symptômes que vous auriez ressentis durant la semaine passée. Pour répondre, veuillez entourer le chiffre qui correspond le mieux à votre expérience.

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
31. Avez-vous eu la bouche sèche ?	1	2	3	4
32. La nourriture et la boisson avaient-elles un goût inhabituel ?	1	2	3	4
33. Est-ce que vos yeux étaient irrités, larmoyants ou douloureux ?	1	2	3	4
34. Avez-vous perdu des cheveux ?	1	2	3	4
35. Répondez à cette question uniquement si vous avez perdu des cheveux : La perte de vos cheveux vous a-t-elle contrariée ?	1	2	3	4
36. Vous êtes-vous sentie malade ou souffrante ?	1	2	3	4
37. Avez-vous eu des bouffées de chaleur ?	1	2	3	4
38. Avez-vous eu mal à la tête ?	1	2	3	4
39. Vous êtes-vous sentie moins attirante du fait de votre maladie ou de votre traitement ?	1	2	3	4
40. Vous êtes-vous sentie moins féminine du fait de votre maladie ou de votre traitement ?	1	2	3	4
41. Avez-vous trouvé difficile de vous regarder nue ?	1	2	3	4
42. Votre corps vous a-t-il déplu ?	1	2	3	4
43. Vous faisiez-vous du souci pour votre santé dans l'avenir ?	1	2	3	4

Au cours des quatre dernières semaines :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
44. Dans quelle mesure vous êtes-vous intéressée à la sexualité ?	1	2	3	4
45. Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque (avec ou sans rapport) ?	1	2	3	4
46. Répondez à cette question uniquement si vous avez eu une activité sexuelle : dans quelle mesure l'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
47. Avez-vous eu mal au bras ou à l'épaule ?	1	2	3	4
48. Avez-vous eu la main ou le bras enflé ?	1	2	3	4
49. Avez-vous eu du mal à lever le bras devant vous ou sur le côté ?	1	2	3	4
50. Avez-vous ressenti des douleurs dans la région du sein traité ?	1	2	3	4
51. La région de votre sein traité était-elle enflée ?	1	2	3	4
52. La région de votre sein traité était-elle particulièrement sensible ?	1	2	3	4
53. Avez-vous eu des problèmes de peau dans la région de votre sein traité ?	1	2	3	4

Annexe 3 : Questionnaire de qualité de vie EQ-5D

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

Mobilité

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes pour me déplacer à pied
- Je suis obligé(e) de rester alité(e)

Autonomie de la personne

- Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi
- J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

Activités courantes (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

Douleurs/gêne

- Je n'ai ni douleurs, ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

Anxiété/dépression

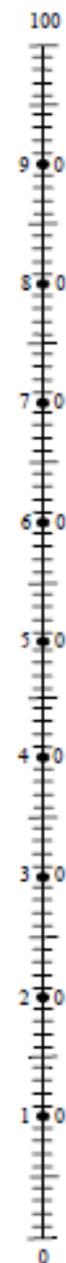
- Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle graduée à quel endroit vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant du cadre ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

**Votre état de
santé
aujourd'hui**

Meilleur état de
santé imaginable



Pire état de
santé imaginable

Annexe 4 : Calendrier de l'étude bras RIOP

	Bilan d'inclusion	CHIRURGIE / RIOP	suivi 8-15j post op	suivi 2 mois post op	suivi 6 mois post op	suivi ts les 6 mois pendant 10 ans
	délai à la discrétion des investigateurs	J1	J8-J15	M2	M6	M12....
Evaluation médicale						
Consultation médicale	x (a)		x (c)	x (a)	x (a)	x (e)
Consentement éclairé	x					
Antécédents, démographie	x					
Examen clinique	x		x	x	x	x
Poids, PS	x		x	x	x	x
Evaluation des toxicités de la radiothérapie			x	x	x	x
Evaluation des traitements en cours			x	x	x	x
Résultats anatomo-pathologiques	x		x (d)			
Examens d'imagerie						
Echographie mammaire	x					
IRM mammaire	x (b)					
Mammographie	x				x	x (g)
Evaluations spécifiques à l'étude						
Evaluation médico-économiques de la procédure		x				
Evaluation de la douleur (EVA)			x	x	x	x
Evaluation cosmétique			x	x	x	x
Photographie	x			x		x (f)
Questionnaires de Qualité de Vie (QLQ-C30 + QLQ-BR23 + EQ-5D)	x			x	x	x
Fax d'inclusion pour randomisation	x					
Traitement						
Chirurgie		x				
RIOP (intra-beam)		x				
Chimiothérapie adjuvante (éventuelle) selon référentiel des équipes (h)						
Radiothérapie Externe Complémentaire (éventuelle) (i)						

(a) avec le Radiothérapeute

(b) optionnelle : à faire selon les habitudes des équipes

(c) avec le chirurgien

(d) Résultats anatomo-pathologique définitif

(e) en alternance avec Radiothérapeute et chirurgien

(f) uniquement à 12 mois, 5 ans et 10 ans post-opératoire

(g) tous les ans après la visite des 6 mois post op

(h) 5 à 10 semaines après la chirurgie

(i) 5 à 10 semaines après la chimiothérapie ou 5 à 10 semaines après la chirurgie

Annexe 5 : Calendrier de l'étude bras RTE

	Bilan d'inclusion	CHIRURGIE	suivi 8-15j post op	RTE	Evaluation de Fin de RTE	suivi 2 mois post RTE	suivi 6 mois post RTE	suivi ts les 6 mois pendant 10 ans
	délai à la discrétion des investigateurs	J0	J8-J15	5 à 10s post op ou 6ème cure de chimio le cas échéant	6ème semaine de RTE	M2	M6	M12....
Evaluation médicale								
Consultation médicale	x (a)		x (c)	x (g)	x (a)	x (a)	x (a)	x (e)
Consentement éclairé	x							
Antécédents, démographie	x							
Examen clinique	x		x		x	x	x	x
Poids, PS	x		x		x	x	x	x
Evaluation des toxicités de la radiothérapie			x	x	x	x	x	x
Evaluation des traitements en cours			x		x	x	x	x
Résultats anatomo-pathologiques	x		x (d)					
Examens d'imagerie								
Echographie mammaire	x							
IRM mammaire	x (b)							
Mammographie	x						x (h)	
Evaluations spécifiques à l'étude								
Evaluation médico-économiques de la procédure		x		x				
Evaluation de la douleur (EVA)			x		x	x	x	x
Evaluation cosmétique			x		x	x	x	x
Photographie	x					x		x (f)
Questionnaires de Qualité de Vie (QLQ-C30 + QLQ-BR23 + EQ-5D)	x				x	x	x	x
Fax d'inclusion pour randomisation	x							
Traitement								
Chirurgie		x						
Chimiothérapie adjuvante (éventuelle) selon référentiel des équipes (i)								
RTE				x				

(a) avec le Radiothérapeute

(b) optionnelle : à faire selon les habitudes des équipes

(c) avec le chirurgien

(d) Résultats anatomo-pathologique définitif

(e) en alternance avec Radiothérapeute et chirurgien

(f) uniquement à 12 mois, 5 ans et 10 ans post RTE

(g) consultation hebdomadaire par le radiothérapeute

(h) tous les ans après la visite des 6 mois post RTE

(i) 5 à 10 semaines après la chirurgie

Annexe 6 : Affections de la peau et du tissu sous-cutané selon CTCAE version 4 [58]

Affections de la peau et du tissu sous-cutané							
MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
10001760	Alopécie	Perte des cheveux => 50%, non visible à distance mais visible de près ; un changement de coiffure peut s'avérer nécessaire pour masquer la perte de cheveux mais ne nécessite pas de perruque	Perte de cheveux > 50%, visible ; nécessité d'une perruque pour masquer complètement la perte de cheveux ; associée à un impact psychosocial	-	-	-	Trouble caractérisé par une diminution de la densité des cheveux par rapport à la normale pour un individu donné à un âge donné et une localisation donnée.
10040799	Atrophie cutanée	Couvrant < 10 % de la surface corporelle ; associée à des télangiectasies ou modifications de la couleur de peau	Couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle ; associée à des stries ou une perte des annexes	Couvrant > 30 % de la surface corporelle ; associée à une ulcération	-	-	Trouble caractérisé par une dégénérescence et un affinement de l'épiderme et du derme.
10016241	Atrophie de la graisse	Couvrant < 10 % de la surface corporelle et asymptomatique	Couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle, associée à un érythème ou une sensibilité cutanée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Couvrant > 30 % de la surface corporelle ; associée à un érythème ou une sensibilité cutanée ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par une diminution du tissu adipeux.

MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
10020112	Hirsutisme	Chez la femme, augmentation de la longueur, de l'épaisseur ou de la densité des poils selon une distribution masculine ; masquage possible par un rasage, une décoloration ou une épilation périodiques	Chez la femme, augmentation de la longueur, de l'épaisseur ou de la densité des poils selon une distribution masculine ; nécessitant un rasage quotidien ou une épilation ; associé à un impact psychosocial	-	-	-	Trouble caractérisé par la présence d'une croissance excessive des poils chez la femme au niveau de sites anatomiques ou les poils sont considérés comme des caractères sexuels secondaires masculins et sous contrôle androgénique (barbe, moustache, poitrine, abdomen).
10020642	Hyperhidrose	Limitée à un site (paumes des mains, plantes des pieds, aisselles) ; nécessitant une prise en charge personnelle	Concernant plus d'un site ; demandant une prise en charge par le patient ; associée à un impact psychosocial	Généralisé, affecte d'autres sites que les paumes, les plantes ou les aisselles ; associée à des troubles électrolytiques ou hémodynamiques	-	-	Trouble caractérisé par une transpiration excessive.
10040865	Hyperpigmentation cutanée	Hyperpigmentation couvrant < 10 % de la surface corporelle ; pas d'impact psychosocial	Hyperpigmentation couvrant > 10 % de la surface corporelle ; associée à un impact psychosocial	-	-	-	Trouble caractérisé par un noircissement de la peau lié à des dépôts excessifs de mélanine.
10020864	Hypertrichose	Augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la densité des poils que le patient peut masquer par un rasage ou une épilation périodique ou ne nécessitant pas d'intervention	Augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la densité des poils au niveau des zones exposées du corps (visage, +/- bras) qui requiert un rasage fréquent ou une épilation ; associée à un impact psychosocial	-	-	-	Trouble caractérisé par une densité ou une longueur des poils au-dessus des limites normales acceptables dans une région particulière du corps pour un âge et une race particuliers.
10021013	Hypohidrose	-	Symptomatique ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Augmentation de la température corporelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Coup de chaleur	Décès	Trouble caractérisé par une diminution de la transpiration.
10040868	Hypopigmentation cutanée	Hypopigmentation or dépigmentation couvrant < 10 % de la surface corporelle ; pas d'impact psychosocial	Hypopigmentation ou dépigmentation couvrant > 10 % de la surface corporelle ; associée à un impact psychosocial	-	-	-	Trouble caractérisé par une perte des pigments cutanés.
10051837	Induration de la peau	Induration légère, possibilité de mobiliser la peau horizontalement (glissement) et perpendiculairement (pincement vers le haut)	Induration modérée, possibilité de faire glisser la peau mais pincement impossible ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Induration sévère ; impossibilité de faire glisser ou de pincer la peau ; limitation des mouvements des articulations ou des orifices (ex : bouche, anus) ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Généralisée ; associée à des signes d'insuffisance respiratoire ou alimentaire	Décès	Trouble caractérisé par le durcissement d'une zone cutanée.

MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
10062315	Lipohypertrophie	Asymptomatique et couvrant < 10 % de la surface corporelle	Couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle associée à une sensibilité cutanée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Couvrant > 30 % de la surface corporelle, associée à une sensibilité cutanée et nécessitant un traitement par AINS ou morphinique ; lipohypertrophie ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par une hypertrophie du tissu adipeux sous-cutané au niveau des sites d'injections d'insuline.
10044223	Nécrolyse épidermique toxique	-	-	-	Desquamation cutanée couvrant \geq 30 % de la surface corporelle avec signes associés (ex : érythème, purpura, ou décollement épidermique)	Décès	Trouble caractérisé par un clivage du derme sur une surface corporelle cutanée de plus de 30 %. Ce syndrome est supposé être une réaction d'hypersensibilité complexe affectant la peau et les muqueuses.
10005901	Odeur corporelle	Odeur corporelle légère ; ne nécessitant aucun traitement ; soins d'hygiène personnelle	Odeur marquée ; impact psychosocial ; demande d'une prise en charge par le patient	-	-	-	Trouble caractérisé par une odeur anormale du corps résultant d'un développement bactérien sur le corps.
10054541	Œdème périorbital	Léger ou ne prenant pas le godet	Œdème induré ou prenant le godet ; nécessitant un traitement topique	Œdème avec troubles de la vue ; augmentation de la pression intraoculaire, glaucome ou hémorragie rétinienne ; névrite optique ; nécessitant un traitement diurétique ; nécessitant une chirurgie	-	-	Trouble caractérisé par un gonflement lié à une accumulation excessive de liquide autour des orbites de la face.
10049281	Perte d'ongle	Séparation du lit et de la plaque de l'ongle ou chute de l'ongle asymptomatiques	Séparation du lit et de la plaque de l'ongle ou chute de l'ongle symptomatiques ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	-	-	-	Trouble caractérisé par une perte totale ou partielle de l'ongle.
10034966	Photosensibilité	Érythème indolore et couvrant < 10 % de la surface corporelle	Érythème sensible et couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle	Érythème couvrant > 30 % de la surface corporelle et érythème avec bulles ; photosensibilité ; nécessitant un traitement par corticoïdes per os ; nécessité d'un traitement antalgique (ex : morphiniques ou AINS)	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une augmentation de la sensibilité de la peau à la lumière.

MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
10037087	Prurit	Léger ou localisé ; nécessitant un traitement topique	Intense ou étendu ; intermittent ; lésions de grattage (ex : œdème, papules, excoriations, lichénification, croûtes) ; nécessitant un traitement oral ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Intense ou étendu ; constant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil ; nécessité d'un traitement par corticoïdes per os ou immunosuppresseur	-	-	Trouble caractérisé par une sensation de démangeaisons intenses.
10037549	Purpura	Lésions totales couvrant < 10 % de la surface corporelle	Lésions totales couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle ; saignement lors de traumatismes	Lésions totales couvrant > 30 % de la surface corporelle ; saignement spontané	-	-	Trouble caractérisé par des zones hémorragiques de la peau et des muqueuses. Les nouvelles lésions apparaissent de couleur rougeâtre. Les lésions plus anciennes sont généralement plus sombres (couleur pourpre) et prennent éventuellement une couleur brun-jaune.
10037847	Rash acnéiforme	Papules et/ou pustules couvrant < 10 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée	Papules et/ou pustules couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; impact psychosocial ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Papules et/ou pustules couvrant > 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; surinfection locale et nécessitant une antibiothérapie orale	Papules et/ou pustules couvrant une partie quelconque de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée et associées à une surinfection cutanée importante nécessitant une antibiothérapie IV ; mise en jeu du pronostic vital	Décès	Trouble caractérisé par une éruption de papules et pustules, apparaissant classiquement sur la face, le cuir chevelu, le haut du tronc et le dos.
10013786	Sécheresse cutanée	Couvrant < 10% de la surface corporelle, sans érythème ni prurit	Couvrant 10 - 30% de la surface corporelle et associée avec un érythème ou un prurit ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Couvrant > 30% de la surface corporelle et associée avec un érythème ou un prurit ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par une peau squameuse et terne ; les pores sont généralement fins et la texture de la peau est fine comme du papier à cigarette.
10062283	Striures unguéales	Asymptomatiques ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	-	-	-	-	Trouble caractérisé par des crêtes verticales ou horizontales sur les ongles.
10054524	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Modifications légères de la peau ou dermatite légère (ex : érythème, œdème, ou hyperkératose) sans douleur	Modifications cutanées (ex : exfoliation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Modifications cutanées sévères (ex : exfoliation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par une rougeur, une gêne marquée, un gonflement et des picotements dans les paumes des mains ou la plante des pieds.

MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
10042033	Syndrome de Stevens-Johnson			Desquamation cutanée couvrant < 10 % de la surface corporelle avec signes associés (ex : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)	Desquamation cutanée couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle avec signes associés (ex : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)	Décès	Trouble caractérisé par un clivage du derme sur une surface corporelle cutanée de moins de 10 %. Ce syndrome est supposé être une réaction d'hypersensibilité complexe affectant la peau et les muqueuses.
10043189	Télangiectasies	Couvrant < 10% de la surface corporelle	Couvrant > 10% de la surface corporelle ; associées avec un impact psychosocial	-	-	-	Trouble caractérisé par une dilatation localisée des petits vaisseaux conduisant à une coloration rouge de la peau et des muqueuses.
10040947	Ulcération cutanée	La totalité des zones ulcérées représente moins de 1 cm ; érythème sans blanchiment sur peau saine avec chaleur ou œdème	La totalité des zones ulcérées représente 1 - 2 cm ; perte cutanée partielle incluant la peau ou la graisse sous-cutané	La totalité des zones ulcérées représente plus de 2 cm ; perte cutanée complète incluant une atteinte ou une nécrose du tissu sous-cutané pouvant s'étendre jusqu'au fascia	Ulcère de taille quelconque avec destruction cutanée importante, nécrose des tissus ou atteinte musculaire ou osseuse avec ou sans perte totale de la peau	Décès	Trouble caractérisé par une lésion érosive circonscrite, inflammatoire et nécrotique, de la peau.
10046735	Urticaire	Lésions urticariennes couvrant < 10 % de la surface corporelle ; nécessitant un traitement topique	Lésions urticariennes couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle ; nécessitant un traitement oral	Lésions urticariennes couvrant > 30 % de la surface corporelle ; nécessitant un traitement IV	-	-	Trouble caractérisé par une éruption cutanée prurigineuse avec des papules à intérieur pâle et bords rouges bien marqués.
10040785	Affections de la peau et du tissu sous-cutané - autre, spécifier	Asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	-

Annexe 7 : Évaluation du coût des appareils

	INTRABEAM®	Accélérateurs	Scanner dosimétrique	IRM
Date d'installation				
Coût d'installation				
Coût machine (par an)				
Amortissement (en €)				
Amortissement (en années)				
Maintenance (par an)				
Nombre de tirs (par an)				

Annexe 8 : Évaluation du coût personnel et du coût matériel pendant l'intervention chirurgicale

INTERVENANTS				
Type	Nb de personnes impliquées	Temps consacré	Heure début	Heure fin
	<input type="checkbox"/>	Temps total de présence en salle	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="checkbox"/>	De l'incision jusqu'à la dernière suture	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="checkbox"/>	De la calibration de la machine jusqu'au rangement de l'équipement	<input type="text"/>	<input type="text"/>
			ou Durée totale (min) : <input type="text"/>	
	<input type="checkbox"/>	De l'heure d'entrée en salle opératoire, jusqu'au retrait de l'applicateur	<input type="text"/>	<input type="text"/>

CONSOMMABLES		
Consommables	Utilisation	Prix TTC (€)
	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Annexe 9 : Évaluation du coût personnel pendant le scanner dosimétrique

1 – Scanner dosimétrique Date

Type d'intervenant	Temps total d'intervention	
Radiothérapeute	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Manipulateur 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Manipulateur 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Interne	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autre :	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autre :	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Définition du volume du boost
 autre : précisez

Type d'intervenant	Temps total d'intervention	
Radiothérapeute	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Manipulateur	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dosimétriste	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autre : <i>(ex : radiologue pour écha)</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Contourage en dosimétrie des organes à contourer
(poumon et cœur si à gauche)

Type d'intervenant	Temps total d'intervention	
Radiothérapeute	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Manipulateur	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dosimétriste	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autre :	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Annexe 10 : Évaluation du coût personnel pendant la réalisation du traitement RTE

	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi
Date:	<input type="text"/>					
Séance réalisée : Si oui : N° chronologique de la séance dans le traitement Si non : aller : non-réalisation du ttt	<input type="checkbox"/>					
Vérification du positionnement réalisée (images portales)	<input type="text"/>					
Temps médical min	<input type="text"/>					
Temps manipulateur 1 min	<input type="text"/>					
Temps manipulateur 2 min	<input type="text"/>					
Temps physicien min	<input type="text"/>					
Interruption de la séance	<input type="text"/>					
Durée du traitement min	<input type="text"/>					
Durée d'immobilisation totale de l'accélérateur, de l'entrée à la sortie de la patiente de la salle de traitement min	<input type="text"/>					

A renseigner en cas de NON-REALISATION DU TRAITEMENT

Motif de la non réalisation du traitement :

Motif	du	au
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Nom - Prénoms : **PASQUIER Céline, Estelle, Lise**

Titre de la thèse : **Le traitement du cancer du sein par la technique de radiothérapie per-opératoire avec le système INTRABEAM®**

Résumé de la thèse :

Le cancer du sein en France représente, par sa fréquence, un problème de santé publique.

Le groupe de recherche international TARGIT a introduit dans l'arsenal thérapeutique une nouvelle méthode de radiothérapie pour le cancer du sein, grâce à laquelle le traitement peut être réduit à une seule irradiation lors de l'intervention chirurgicale. De cette manière, le tissu touché dans le lit tumoral est irradié de l'intérieur. Le système de radiothérapie per-opératoire INTRABEAM® de Carl Zeiss est utilisé dans ce but.

Avec 3451 patientes dans 33 centres internationaux, l'étude TARGIT-A est à ce jour le plus important essai clinique multicentrique randomisé sur la radiothérapie per-opératoire avec le système INTRABEAM® dans le domaine de l'irradiation partielle du sein. Elle clarifie si une seule dose peut réduire le risque de récurrence du cancer dans le sein affecté de manière aussi efficace que la méthode de radiothérapie externe conventionnelle de 3 à 6 semaines.

En France, dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé, une étude médico-économique de la technique innovante RIOP est en cours d'analyse et d'autres essais (TARGIT-B, TARGIT-E) existent pour l'évaluer sur d'autres populations.

MOTS-CLÉS : CANCER DU SEIN, INTRABEAM®, RADIOTHÉRAPIE PER-OPÉRATOIRE, TARGIT, RADIOTHÉRAPIE EXTERNE CONVENTIONNELLE

JURY

PRÉSIDENT : Professeur ROBERT Jean-Michel, Professeur de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Docteur PERROCHEAU Geneviève, Pharmacien des CLCC
Institut de cancérologie de l'Ouest René Gauducheau, Saint-Herblain
Docteur LE BLANC-ONFROY Magali, Oncologue - Radiothérapeute
Institut de cancérologie de l'Ouest René Gauducheau, Saint-Herblain

Adresse de l'auteur : 20 rue de l'hermitage 44880 SAUTRON