

Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

FORMATION CONTINUE 2009-2010

JEUDI 3 DÉCEMBRE 2009

SÉANCES FACULTATIVES DE L'APRÈS-MIDI

13h30


15h30

LES TUMEURS CÉRÉBRALES




Docteur David Fortin
Neurochirurgien
CHU Sherbrooke - Site Fleurimont


Sun Tzu: The art of war



- Le plus vieux traité militaire (écrit il y a 2400 ans)
- Translated from the Chinese with Introduction and Critical Notes
BY LIONEL GILES, M.A., British Museum, First Published in 1910
- « Hence the saying: if you know the enemy and know yourself, you need not fear the result of a hundred battles. If you know yourself but not the enemy, for every victory gained you will also suffer a defeat. If you know neither the enemy nor yourself, you will succumb in every battle. »
- Know the enemy...., know yourself



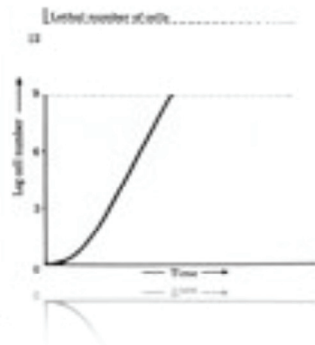
- ◆ Induction de prolifération incontrôlée
- ◆ Activation de proto-oncogènes
 - ◆ Gène typiquement impliqué dans l'embryogenèse
 - ◆ Produits de gène jouent un rôle dans la prolifération et la migration cellulaire
- ◆ Inactivation de gènes suppresseurs
 - ◆ Chiens de garde de cellules déviantes
 - ◆ Déclenchent cascade apoptotique (mort cellulaire)



- ◆ Augmentation dans la prolifération
- ◆ Augmentation dans la migration
- ◆ Production de néo-angiogénèse
- ◆ Diminution dans la mort cellulaire programmée (apoptose)

Théorie de Gompertz

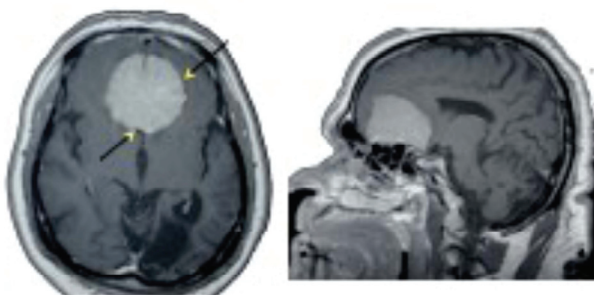
- Taux croissance est rapide initialement (exponentiel)
- Fraction prolifération élevée
- Fraction prolifération ↓ avec ↑ masse tumorale
- Atteinte éventuellement d'un plateau
- Limitation espace, de nutriments, apport vasculaire
- 1×10^9 cellules → 1 gramme de tissu → limite de la détection clinique → 1 cm
- 1×10^{12} cellules → dommage organes vitaux
- ↓ 50% volume tumoral → ↓ 1/3 log



Classification des tumeurs cérébrales

- **Lésions extra-axiales**
 - Structures osseuses
 - Tumeur osseuse primaire
 - Métastases osseuses
 - Méninges
 - Tumeur méningée primaire
 - Métastases méningées

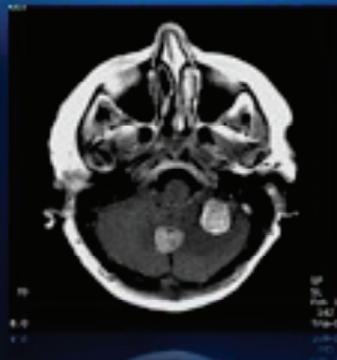
Exemple de tumeur extra-axiale: méningiome



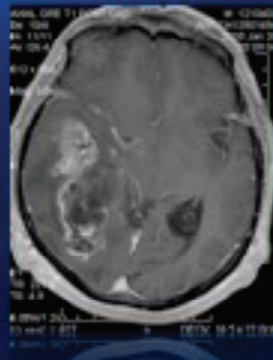
Les tumeurs cérébrales intra-axiales

- Primaire: prennent naissance dans le tissu cérébral
 - Gliomes
- Secondaire: prennent naissance d'un autre tissu, et envahissent par la suite le cerveau
 - Métastases

Métastase, contour régulier, aspect homogène

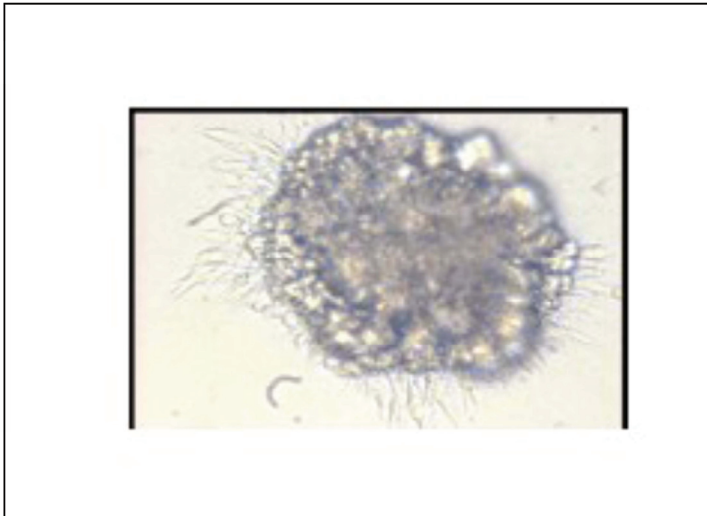


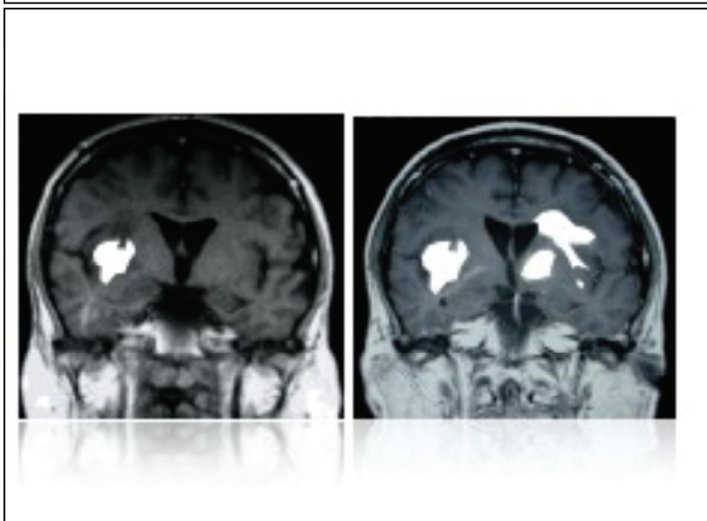
Gliome, contour flou, aspect hétérogène

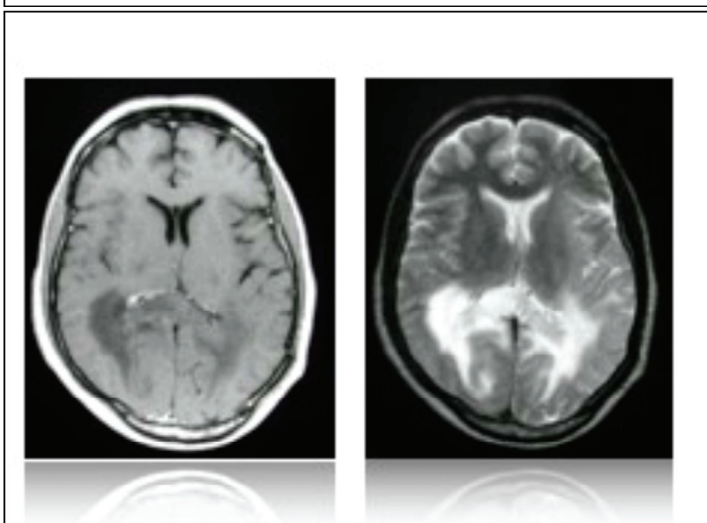


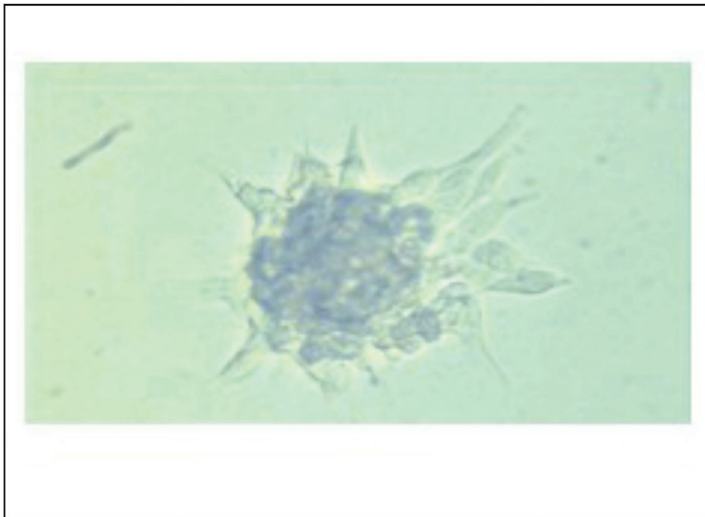
Les tumeurs cérébrales primaires

- Gliomes: tumeurs prenant naissance de la glie (glia)
 - Glia: (du grec: colle) ensemble des cellules responsable du support des neurones.
- 10 à 50 fois plus de cellules gliales que de neurones.
 - Microglie (cellules phagocytaires prenant dérivé des macrophages)
 - Macroglie
 - Astrocytes
 - Oligodendrocytes
 - Cellules ependymaires







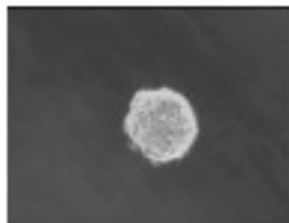


Changement génétique

- Amplification génique (plusieurs copies de fragments de chromosomes) contiennent oncogène
- Translocation chromosomique
- Altération d'un chromosome complet.

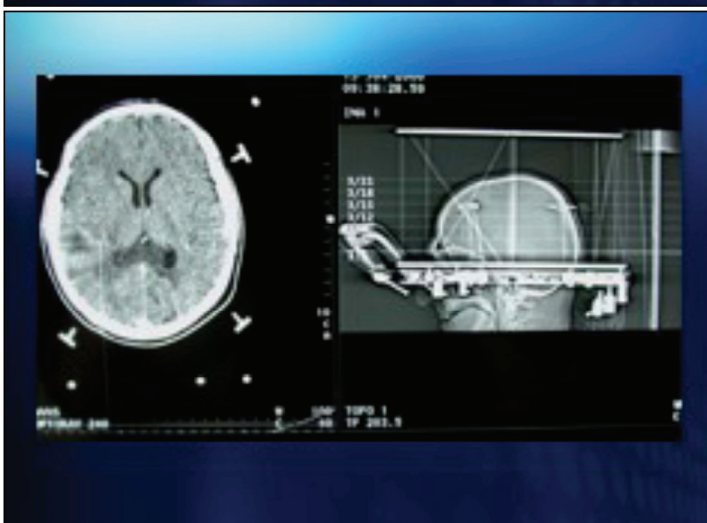
La tumeur cérébrale....de quoi parlons-nous?

- Lésion agressive
- Lésion infiltrative, sans marge définie
- Atteinte à intégrité cognitive



La chirurgie

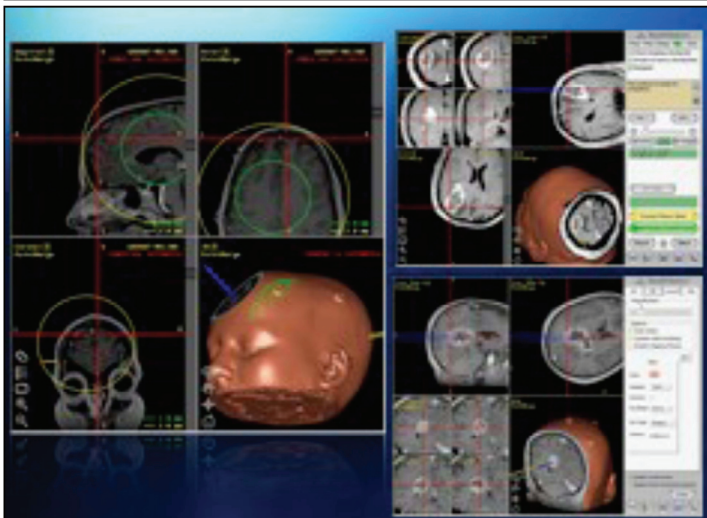
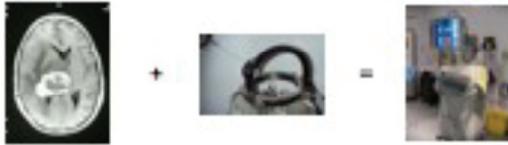
- La stéréotaxie
- La biopsie ouverte
- La chirurgie usuelle
- La chirurgie avec assistance imagerie
 - Neuro-navigation
 - Echographie
 - Imagerie fonctionnelle
- IRM intra-opératoire





**La prochaine étape:
emmener l'imagerie dans la
salle d'opération**

Conciliation de 2 principes a changé la pratique
neurochirurgicale:
imagerie moderne+ stéréotaxie= neuro-navigation!



Evaluation de la fonction en plus de l'anatomie

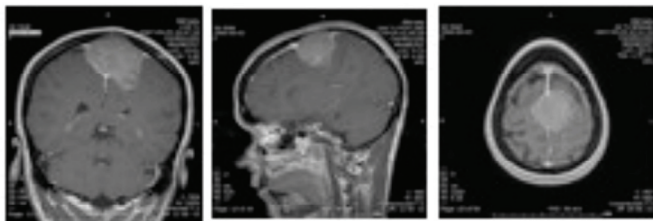
- IRM fonctionnelle
- TEP
- IRM Intra-opératoire
- Tensor imaging

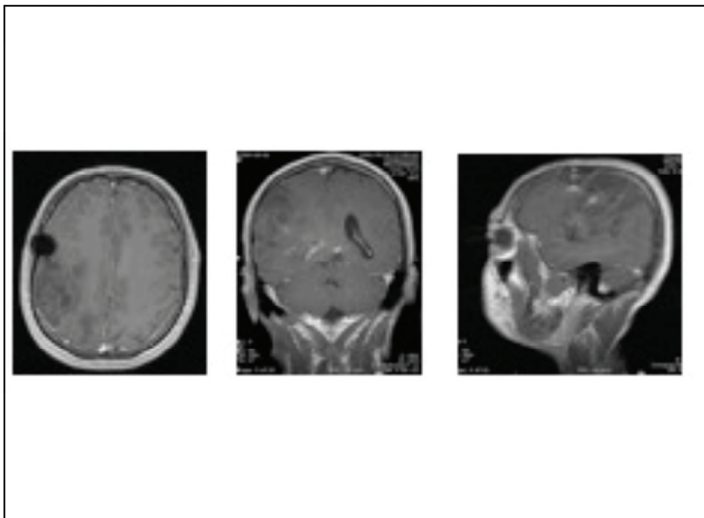


Les différentes étapes de la chirurgie

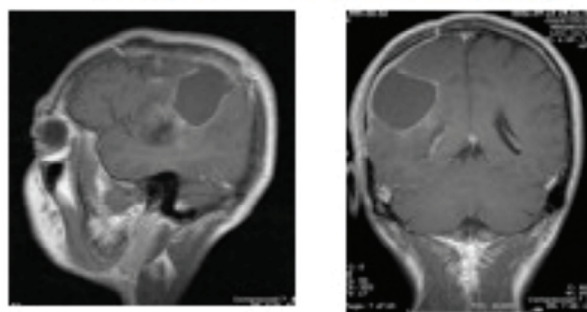
- Préparation et positionnement
- Désinfection et drappage
- Ouverture
 - Peau
 - Os
 - Dure-mère
- Temps principal
- Fermeture

Méningiome bi-frontal





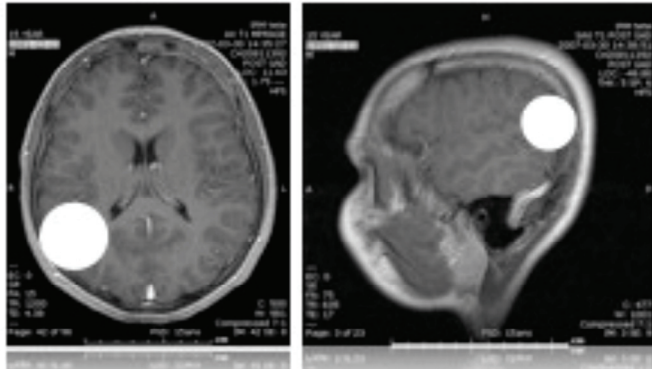
IRM post-opératoire



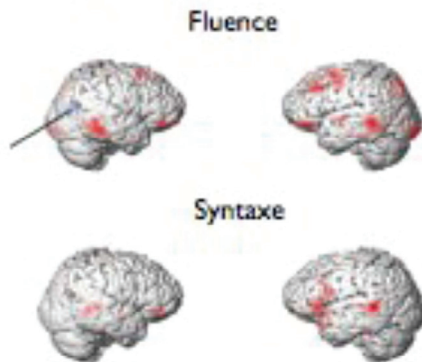
Homme de 15 ans

- Gaucher
- Epilepsie non contrôlée médicalement
- A chaque crise, le patient présente un arrêt du langage expressif (speech arrest)

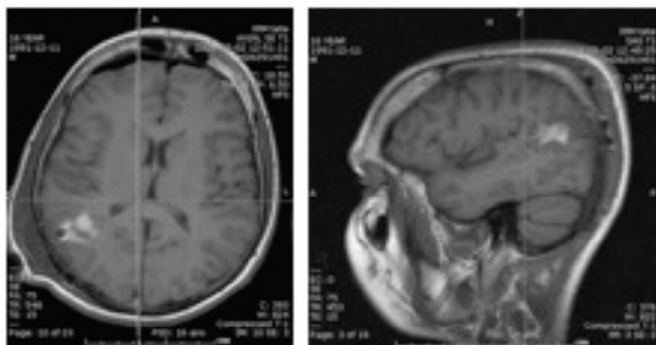
Imagerie standard



Imagerie fonctionnelle



Imagerie post: résection complète



Complication de la chirurgie

- | | | |
|--|------------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte tissulaire | récupération? | Facteurs déterminants |
| <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte vasculaire artérielle | Possibilité de réadaptation? | <ul style="list-style-type: none"> • Histologie tumorale |
| <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte vasculaire veineuse | | <ul style="list-style-type: none"> • âge du patient (plasticité du SNC) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Infection | | <ul style="list-style-type: none"> • Type atteinte |

Chimiothérapie et radiothérapie standard



Pour les gliomes malins: radiothérapie + Temozolomide

Complications de la radiothérapie

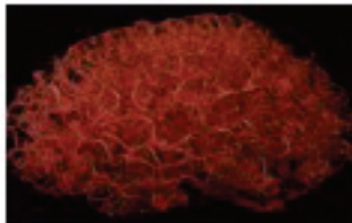
- | | |
|---|----------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Radionécrose | Potentiellement réversible |
| <ul style="list-style-type: none"> • radiotoxicité | La plupart du temps irréversible |
| <ul style="list-style-type: none"> • Aigue | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Sub-aigue | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Chronique | |



Agents alkylants: toxicité

- > Différent dans leur registre anti-tumoral
- > Différent dans l'étendue et la sévérité de leurs toxicités
 1. Toxicité dose dépendante moelle osseuse
 2. Supression de l'immunité cellulaire et humorale
 3. Toxicité muqueuses
 4. Fibrose pulmonaire
 5. Dommage endothélial veineux hépatique
 6. Insuffisance rénale
 7. Neurotoxicité
 8. Alopecie
 9. Leukémogénique
 10. Stérilité irréversible

La barrière hémato-encéphalique: un obstacle à la livraison des molécules



La barrière hémato-encéphalique: un obstacle à la livraison des molécules



Qu'est-ce que la barrière hémato-encéphalique?

- Le cerveau est pourvu d'un système de défense naturel exclusif, absent des autres organes. Ce système, appelé la barrière hémato-encéphalique protège le cerveau des substances potentiellement nocives et circulant dans le sang. Il s'agit donc d'un filtre, empêchant la plupart des substances dans le sang de pénétrer le cerveau.

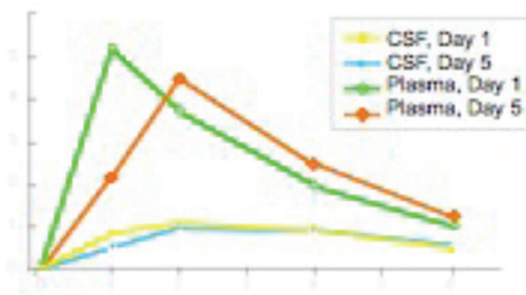
Extrait du site internet brain.tumors.net



En quoi est-ce un problème?

- Concept de base: pour accomplir son objectif, un agent doit atteindre sa cible en quantité suffisante
- Nous devons donc contourner cette barrière.

Temozolomide (le standard de traitement):
Pénétration au cerveau: environ 20%



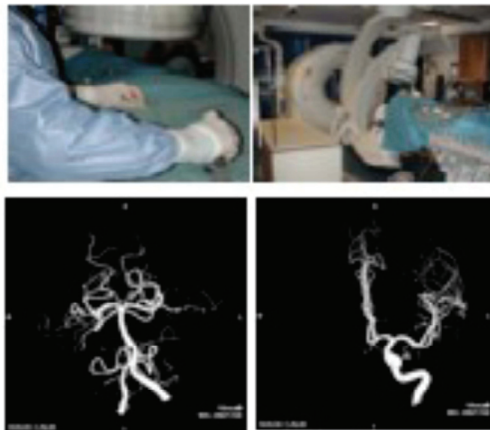
CHUS: Programme de neuro-oncologie

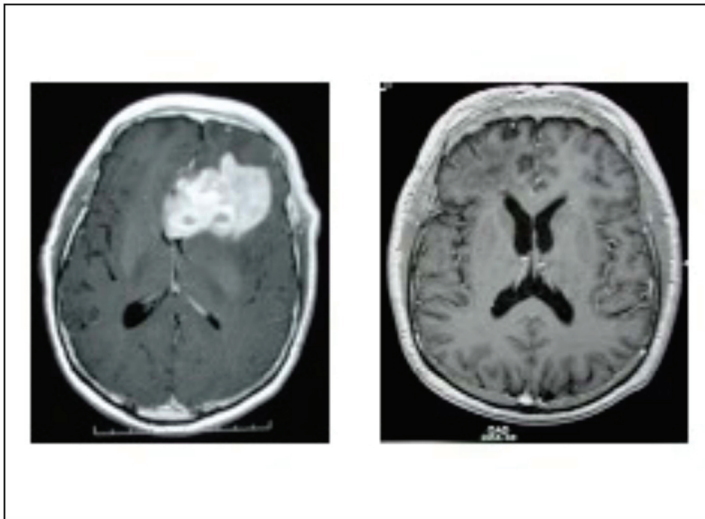
- Recherche ciblée
- Barrière hémato-encéphalique
 - Pré-clinique
 - Clinique
- Livraison des molécules
- Thérapie génique



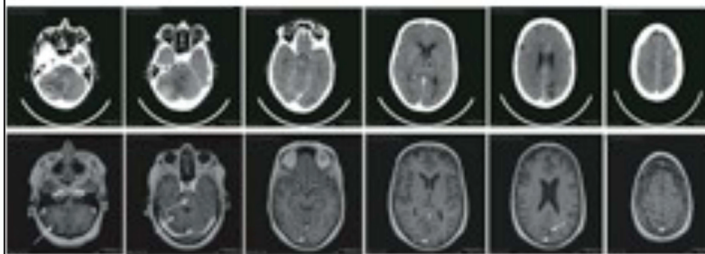
Première procédure Canadienne

- Ouverture de la barrière
- 24 Novembre 1999
- Lymphome cérébral





Oat cell carcinoma



Results: median survival (MS) in months

Cancer type	MS in this study	MS from literature
Breast	8.1	6
Lung: adenocarcinoma	13.5	6

Modificateurs biologiques

Inhibiteurs de la transduction du signal

Protéines RAS

- Situées sur la surface membranaire interne
- Couplées à différents récepteurs
- Second messenger dans la transduction du signal
- Impliquée dans : prolifération, différenciation et migration
- Prénylation nécessaire pour accrochage protéines à surface membranaire

farnesyltransferase ou geranylgeranyltransferase

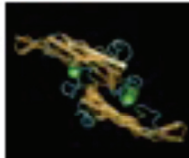
P-21 Ras: surpexprimé dans 35% cancers

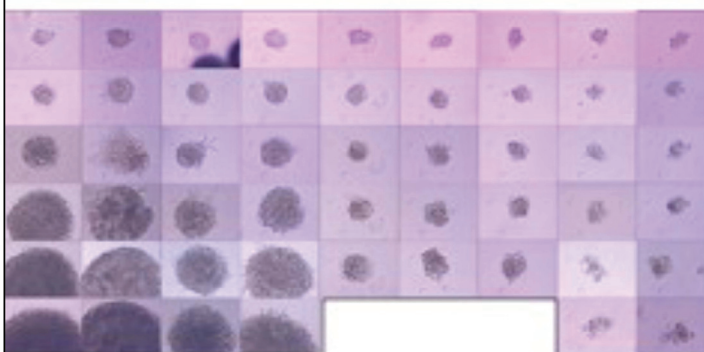
Inhibition de la prénylation

20

La thérapie génique

- Une molécule qui inhibe un gène impliqué dans le comportement anormal de la cellule tumorale





Contrôle

5 mmol inhibiteur

20 mmol

De retour au patient...

Comment transmettre toute cette information...

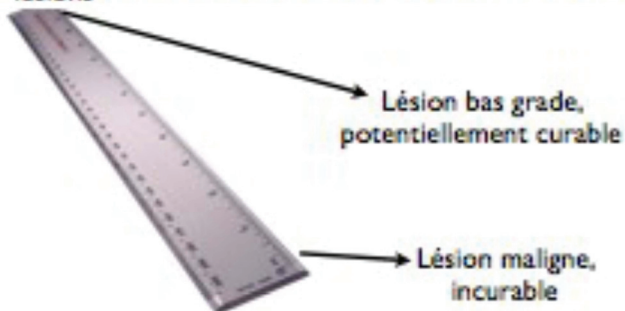


Approche par pallier...

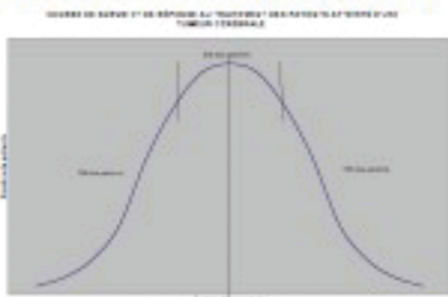


En pré-opératoire

- Les tumeurs cérébrales primaires, un spectrum de lésions



Au moment de la discussion du diagnostic et du pronostic



L'importance de la qualité de vie

- La vie= (durée de la vie) X (qualité de la vie)

Chirurgie, radiothérapie+ chimio

Après ces interventions, nous sortons des sentiers battus...

Facteurs influençant la qualité de vie

- La maladie (tumeur cérébrale)
- Les traitements
 - Chirurgie
 - Radiothérapie
 - Chimiothérapie

Comment évaluer la qualité de vie

- Céphalée réfractaire
- Etat d'éveil
- Dysfonction Neurologique

Le SNAS

- 30 items, divisé en 7 échelles :
 - Bien-être fonctionnel
 - Sévérité des symptômes / peur de la mort
 - Support social / acceptation de la maladie
 - Autonomie dans les soins personnels
 - Symptomatologie digestive
 - Fonction neurocognitives
 - Douleur
- Réponses sur échelle de 0 à 4
 - Scores élevés indiquent QDV moindre

Évaluation de QDV

- ◆ Implication de plusieurs facteurs dans la QDV des patients (clinique, tumoraux, personnels etc.)
- ◆ Importance de l'âge démontré dans d'autres domaines d'oncologie (cancer du sein & préoccupations selon traitement)
- ◆ Évaluation du rôle de l'âge dans la QDV des patients de neuro-oncologie
 - ◆ Patients jeunes < 40 ans (n = 42)
 - ◆ Patients âgés ≥ 40 ans (n = 88)

Éléments prédictifs: qualité de vie & condition de santé

- ▀ Différents éléments prédictifs d'une meilleure QDV chez sujets jeunes versus sujets âgés
- ▀ Différents éléments prédictifs d'une meilleure condition de santé chez sujets jeunes versus sujets âgés

Dysfonction neurologique: Symptômes

- Hémiparésie spastique
- Hémiparesthésie + héminégligence sensitive
- Hémianopsie
- Dysphasie (trouble du langage)
- Atteintes fonctions cognitives

Qualité de vie: échelle de performance de Karnofsky

Principe de base

- Comme il s'agit de tumeurs non curables, les interventions thérapeutiques doivent idéalement exercer un impact minimum sur la qualité de vie des patients
- Durant la première ligne de traitement (combinant typiquement radio et chimio) le patient a besoin de repos

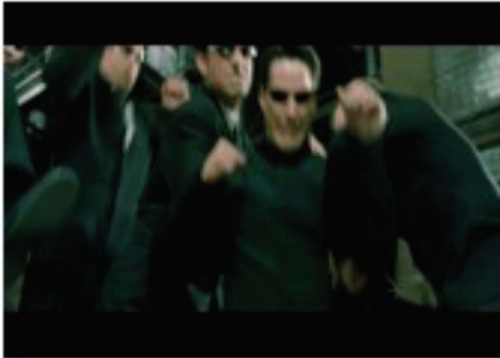
Intervention précoce

- Sevrer agressivement le décadron
- Assurer un suivi des doses de décadron
- Contrôler les crises épilepsies adéquatement
- Procéder à une résection chirurgicale optimale
- Minimiser le transport des patients durant la radiothérapie
- Titrer les doses de chimiothérapie
- Conserver les amplitudes articulaires (éviter ankylose articulaire)

Quand nous perdons le contrôle....



La progression tumorale = hypertension intracrânienne

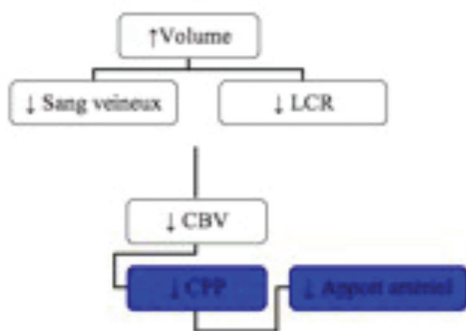


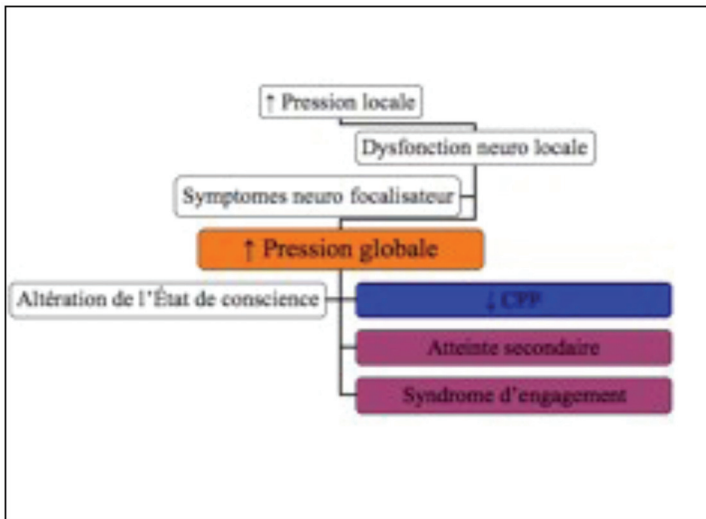
Physiologie de l'hypertension intracrânienne

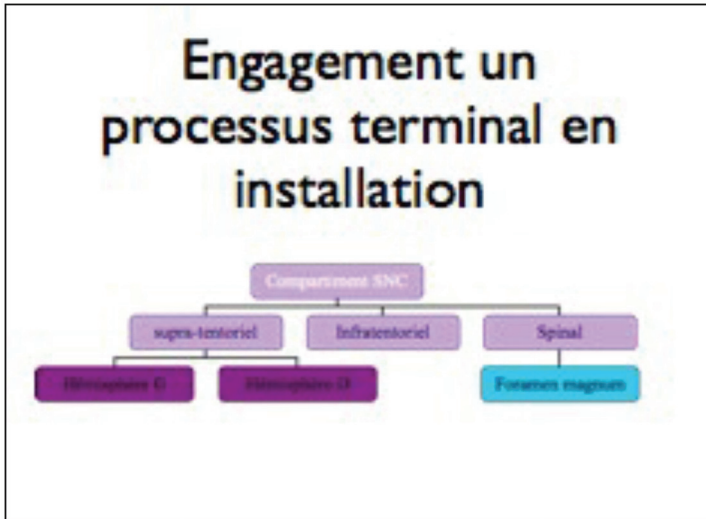
- Boite crânienne
 - Fixe
- Contenu
 - Parenchyme (liquide intracellulaire)
 - Sang
 - Artériel
 - Veineux
 - LCR
 - Liquide interstitiel

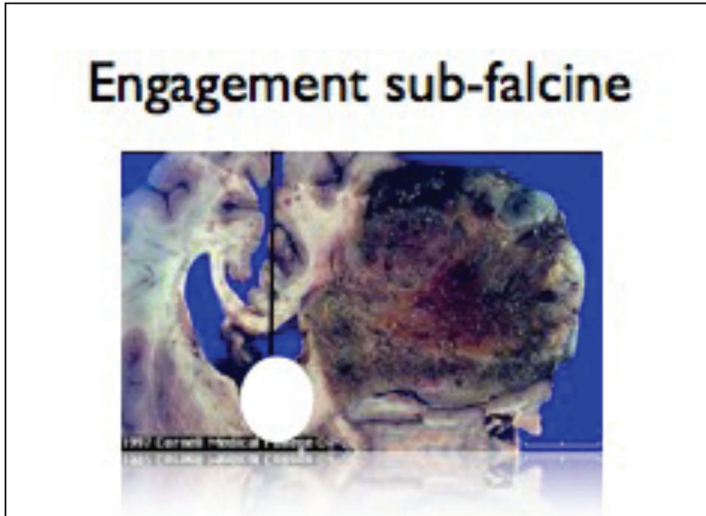


Relation pression-volume





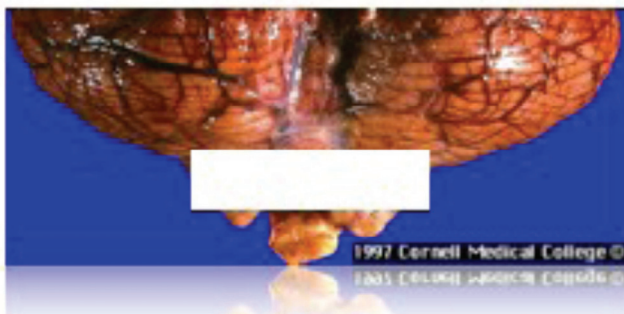




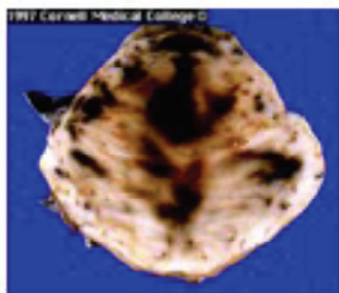
Engagement trans-tentoriel



Engagement trans-foramen magnum

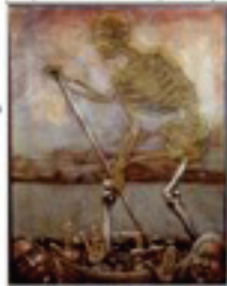


Evènement terminal: hémorragies de Duret



Comment se produit le décès

- Hypertension intracrânienne
- Etat comateux
- Insuffisance respiratoire



Support

- Analgésie de base (opiacé rarement nécessaire)
 - 10% patients ont des céphalées réfractaires
- Scopolamine (famille)
- Gestion cohérente du Décadron
- Hydratation normale (normosalin)
- Pas de prophylaxie anticonvulsivante si le patient n'a jamais convulsé

Conclusion

- Diagnostic de tumeur cérébrale nous entraîne sur un long chemin tortueux avec notre patient; notre présence est requise à chaque étape de ce chemin...



Isaac Newton

- Il a écrit juste avant son décès :
- "I see myself as a child playing on the beach who sometimes finds a nice seashell, while the vast ocean of knowledge lies, untouched, before my eyes..."