

INFLUENCE DE LA TECHNIQUE D'ANESTHESIE SUR LE PRONOSTIC DU MELANOME APRES CHIRURGIE D'EXERESE : UNE ETUDE RETROSPECTIVE.

Naïma Belabbas

Mémoire de recherche clinique pour l'obtention du Master en Médecine

Promoteurs :

Pr Patrice Forget, M.D. Ph.D.

Pr Benoît Lengelé, M.D. Ph.D.

ABSTRACT

Dans cette nouvelle étude portant sur l'influence des techniques anesthésiques sur le pronostic du cancer à long terme, nous nous sommes intéressés cette fois-ci au mélanome. Nous avons montré que l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) durant le temps opératoire était significativement associée à une survie plus longue, cinq ans après l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive.



Cliniques universitaires
SAINT-LUC
UCL BRUXELLES



UCL
Université
catholique
de Louvain

ANNEE ACADEMIQUE 2017-2018

Service de Chirurgie Plastique
Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles
Université Catholique de Louvain

Influence de la technique d'anesthésie sur le pronostic du mélanome après chirurgie d'exérèse : une étude rétrospective

Mlle Naïma Belabbas
Université Catholique de Louvain
Email : naima.belabbas@student.uclouvain.be

Promoteurs : Pr Patrice Forget - Pr Benoît Lengelé

Présidente du jury : Pr Fabienne Roelants

Membres du jury :

Pr Marie Baeck

Pr Jean-François Baurain

Dr Mathieu Luyckx

Dr Arnaud Steyaert

REMERCIEMENTS

Je suis très heureuse et honorée de pouvoir enfin présenter ce premier travail de recherche clinique sur un sujet aussi crucial et passionnant que les moyens attachés à la prévention du cancer.

Je tiens tout d’abord à remercier le Pr Patrice Forget, un promoteur exceptionnel, avec qui travailler a été extrêmement formateur à tous points de vue. Merci pour votre disponibilité et pour votre contribution significative aux résultats de ce travail.

Merci au Pr Benoît Lengelé pour sa confiance et pour avoir très aimablement accepté de reprendre le rôle de promoteur. Depuis la première année d’étude vous avez été un mentor et un guide. Merci pour votre apprentissage et pour m’avoir transmis votre passion pour l’art de soigner.

Merci aux amis et membres de ma famille qui ont très gentiment accepté de relire ce travail : Sarah Amar, Tanina Belabbas, Christopher Ramos, Virginia Morolli.

Je remercie l’UCL pour sa formation d’une qualité exceptionnelle. Je remercie également son service d’aide, sans qui la réalisation de ce projet de reprise d’études aurait été plus difficile à mener.

Merci à tous ceux, professeurs, médecins, patients et co-étudiants, que j’ai croisés durant ces dernières années, en particulier durant mes stages, et qui m’ont appris chaque jour à être le futur médecin que je souhaite devenir.

Je termine en remerciant feu Ahmed Belabbas, mon père, qui sans avoir eu la chance d’aller à l’école m’a très tôt insufflé l’amour des livres et de la connaissance au sens large. Son départ aura sans doute été le moteur de mon projet de soigner l’autre.

Table des matières

Table des matières	4
Généralités sur le mélanome	6
1.1 Epidémiologie	6
1.2 Facteurs de risque	7
1.3 Dépistage et aspect clinique	7
1.4 Évolution et facteurs pronostiques	10
1.5 Traitements	12
Résumé	13
1.1 Introduction	13
1.2 Patients et méthodes	13
1.3 Résultats	13
1.4 Conclusion	14
Abstract	15
1.1 Introduction	15
1.2 Patients and methods	15
1.3 Results	15
1.4 Conclusion	15
L'étude rétrospective	16
1.1 Introduction	16
1.2 Patients et méthodes	17
1.2.1 Patients	17
1.2.2 Méthodes et procédures	19
1.3 Résultats	23
1.3.1 Analyse descriptive	23
1.3.2 Analyse univariée (ou analyse de l'association entre l'administration d'AINS et la récurrence ou le décès)	25
1.3.3 Analyse multivariée	26
1.3.4 Courbes de survie de Kaplan-Meier	26
1.4 Discussion	27
1.4.1 Résumé des résultats	27
1.4.2 Comparaison avec les données de la littérature	28
1.4.3 Limites et perspectives	33
1.5 Conclusion	34

ABREVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMPc	Adenosine monophosphate cyclique
CEBH	Commission d'éthique biomédicale hospitalo-facultaire de l'Université Catholique de Louvain
CTL	Cytotoxic T lymphocytes
CTLA4	Cytotoxic T lymphocytes-associated antigen
COX-2	Cyclo-oxygénase de type 2
CRP	C-reactive protein
CTC	Cellules tumorales circulantes
DC	Dendritic cells
LDH	Lactate déshydrogénase
MDSC	Myeloid-derived suppressor cells
NK	Natural killer cells
NLR	Neutrophil-to-lymphocyte ratio
PD1	Programmed cell death 1
PGE2	Prostaglandine E2
ROS	Reactive oxygen species
SSM	Superficial spreading melanoma
STROBE	STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
TAM	Tumor-associated macrophages
TAN	Tumor-associated neutrophils
T reg	T regulatory cells
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Le cancer représente actuellement un problème majeur de santé publique. C'est à ce jour la seconde cause de mortalité au niveau mondial (8.2 millions de décès par cancer en 2012). Son incidence s'accroît rapidement (de 14.1 millions en 2012 à 21.6 millions estimés en 2030), et l'impact économique du cancer est majeur¹, d'où l'urgence de s'intéresser aux moyens qui permettraient de réduire cet impact, et ceci à tous les niveaux de soins.

Il existe ainsi, notamment en anesthésie, et depuis quelques années, un intérêt croissant pour les différentes techniques qui permettraient de réduire la récurrence et la mortalité liées au cancer. Parmi ces techniques, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), déjà investiguée dans des études antérieures^{2,3,4,5,14}, est celle que nous étudierons ici. Plus précisément, nous nous intéresserons à l'effet du Kétorolac (Taradyl®) et du Diclofénac (Voltaren®) sur la récurrence tumorale et sur la mortalité à cinq ans post-chirurgie d'exérèse d'un mélanome primitif.

Généralités sur le mélanome

1.1 Epidémiologie

Le mélanome est une tumeur maligne des mélanocytes⁶ (cellules de la jonction dermo-épidermique qui produisent la mélanine, pigment responsable de la coloration de la peau). 80% des mélanomes naissent de novo à partir de mélanocytes isolés⁷. Cette tumeur affecte le plus souvent la peau (plus rarement les muqueuses, le cerveau, l'uvée ou l'intestin). C'est une tumeur très agressive dont la mortalité est de 30% tous stades confondus. Chez les jeunes, elle représente la première ou deuxième cause de mortalité par cancer⁷. L'âge médian au diagnostic est de 50-60 ans. En Europe, l'incidence varie de 3-5/100000/an dans les pays méditerranéens, à 12-25/100000/an dans les pays du Nord. Son incidence dans ces pays double presque tous les 10 ans (> 3000 cas/an en Belgique) ce qui s'explique en partie par l'augmentation de l'exposition aux rayons UV, *mais également par le taux de récurrence post-chirurgie*⁸. L'augmentation de l'incidence et le taux élevé de mortalité (lui-même également en augmentation dans plusieurs pays européens⁹) expliquent l'importance du dépistage chez les populations à risque (*vide infra*), ainsi que l'urgence de développer, en plus de meilleurs traitements, de nouveaux moyens de prévention primaire et secondaire tels que ceux que nous évoquerons dans cet exposé.

1.2 Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque de mélanome cutané peuvent être subdivisés en facteurs environnementaux et génétiques¹⁰ :

ENVIRONNEMENT	GENETIQUE
➤ Expositions solaires intenses et répétées, surtout dans la petite enfance 	➤ Antécédents personnels ou familiaux de mélanome ➤ Mutation du gène CDKN2A : prédisposante ➤ Phototype clair (I et II) ➤ Syndrome des naevi atypique (nombreux naevi avec des critères de malignité) 

1.3 Dépistage et aspect clinique

La règle ABCDE est utilisée tous les jours en pratique clinique pour le dépistage. La présence de trois critères ou plus est fortement suspecte de mélanome¹⁰ :

- Un mélanome est habituellement une lésion asymétrique (A) ;
- C'est une lésion à bords (B) irréguliers, souvent encochés ou polycycliques ;
- Une lésion à couleur (C) inhomogène (brun, noir, marron ou bleu, zones dépigmentées, halo inflammatoire) ;
- Avec un diamètre (D) supérieur à 5 mm ;
- D'évolution (E) récente documentée (extension en taille, en forme, en couleur, en relief) : c'est le critère clé.

Ces différents critères sont résumés dans la figure 1 ci-dessous.

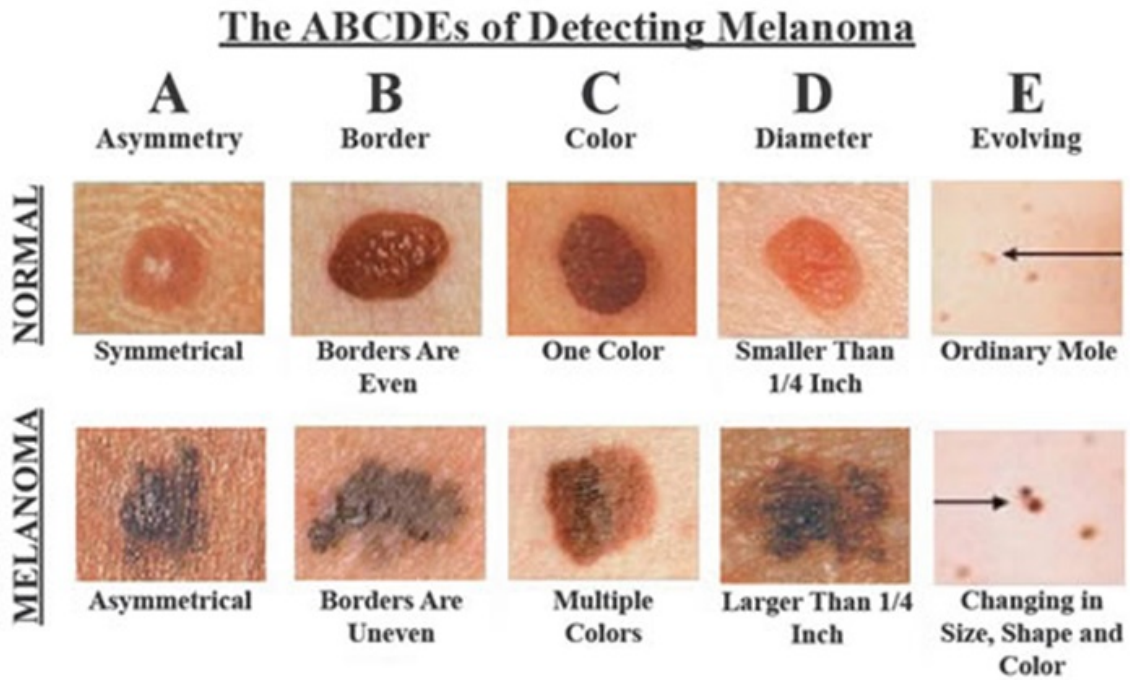
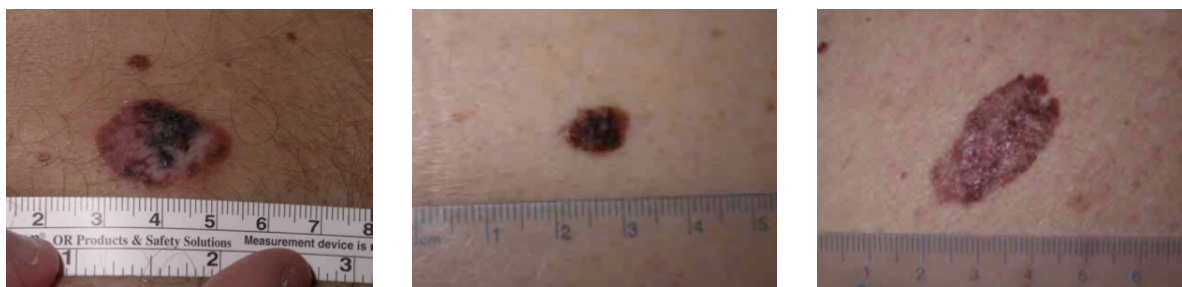


Figure 1 : dépistage clinique du mélanome par la méthode ABCDE

Le diagnostic du mélanome, suspecté cliniquement, est confirmé par l'examen anatomopathologique qui conditionne également la décision thérapeutique initiale et l'évaluation du pronostic¹⁰.

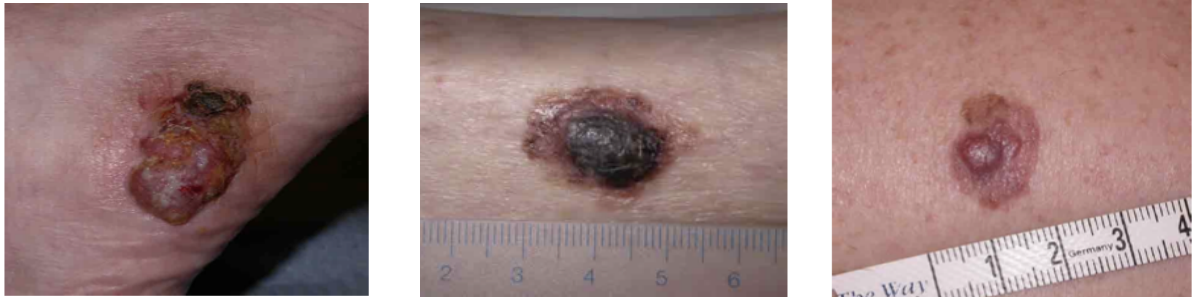
Il existe différents types de mélanomes cutanés⁶, tous de pronostic identique¹⁰ :

- **Le SSM (superficial spreading melanoma) (70-80%)** : le plus fréquent, généralement pigmenté, on le retrouve typiquement sur les zones exposées au soleil. Son extension est d'abord horizontale et puis verticale vers le derme.



Série de figures 2: mélanomes SSM. Avec l'aimable autorisation du Pr Marot⁷.

- **Le mélanome nodulaire (5%)** : plus fréquent chez les hommes, il survient sur n'importe quel site, et s'accompagne souvent d'ulcérations. Son extension est d'emblée verticale et il est par conséquent plus agressif. Il est souvent non pigmenté ce qui rend son diagnostic difficile.



Série de figures 3 : mélanomes nodulaires. Avec autorisation⁷.

- **Le mélanome acral lentigineux (5-10%)** : le plus courant et le seul que l'on peut retrouver chez les patients d'origine africaine, il n'apparaît pas nécessairement sur les zones photoexposées mais plutôt au niveau des extrémités : paumes des mains, plantes des pieds, doigts, orteils.



Série de figures 4 : mélanome acral lentigineux. Avec autorisation⁷.

- **Le mélanome de Dubreuilh** : d'évolution lente, il touche préférentiellement les personnes âgées et est relié au niveau d'exposition solaire. Il survient donc principalement sur les surfaces photo-exposées, surtout le visage.



Figures 5 : mélanome de Dubreuilh. Avec autorisation⁷.

1.4 Évolution et facteurs pronostiques

On pourra parler de guérison si l'exérèse chirurgicale est complète dans le cadre d'un mélanome intra-épidermique. Suite à l'exérèse-biopsie et à la confirmation histologique, il faudra donc opérer une reprise chirurgicale avec des marges entre 0,5 et 3 cm en général, selon l'épaisseur de la tumeur excisée initialement ou indice de Breslow, principal facteur pronostique du mélanome^{6,7,10}. Le diagnostic précoce et l'exérèse correcte sont les clés du pronostic. En dehors de la guérison, l'évolution peut être la récurrence ou des métastases cutanées, ganglionnaires voire viscérales^{6,7,10}.

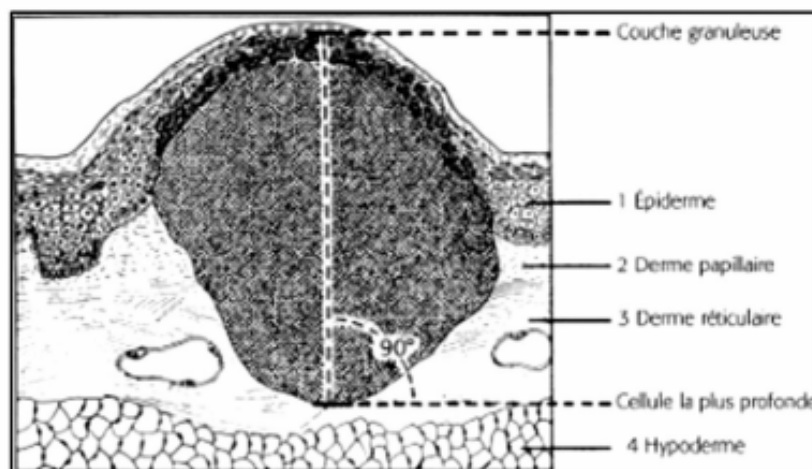


Figure 6 : indice de Breslow, principal facteur pronostique du mélanome – Collège des enseignants en dermatologie de France

Les facteurs de mauvais pronostic sont histologiques, cliniques et biologiques^{6,7,10} :

- L'épaisseur tumorale (de la cellule la plus profonde du mélanome jusqu'à la couche granuleuse, sans compter la couche cornée) mesurée après la biopsie exérèse ou « indice de Breslow » : critère pronostique le plus important (corrélation presque linéaire entre épaisseur et mortalité), il constitue un guide pour le traitement et pour le suivi.
- La présence d'ulcération(s) (clinique ou histopathologique) qui a une valeur péjorative majeure.
- L'index mitotique ou Ki67, de mauvais pronostic s'il est élevé. Plus les mitoses sont nombreuses et profondes, plus elles sont de mauvais pronostic.
- L'indice de Clark : décrit les niveaux anatomiques d'atteinte (épiderme, derme ou plus profond). Ce facteur pronostique est de moins en moins utilisé à l'heure actuelle.
- La présence ou non de ganglion sentinelle (premier ganglion-relais de la zone où se trouve la lésion suspecte, dont on recherche des micrométastases infracliniques) identifié par des méthodes scintigraphiques ou colorimétriques. Le marquage positif d'un ganglion sentinelle est de mauvais pronostic. Les indications d'une recherche et exérèse de ganglion sentinelle sont : un indice de Breslow > 1 mm, un indice de Clark IV ou V, la présence d'ulcérations ou de mitoses importantes dans le derme.
- Le nombre de ganglions métastatiques parmi les ganglions prélevés lors du curage ganglionnaire. Un nombre plus élevé de ganglions envahis et la rupture capsulaire sont des facteurs péjoratifs.
- Le sexe masculin.
- L'âge avancé (> 60 ans).
- Certaines topographies (tronc, tête et cou). Le siège au membre est plutôt un caractère favorable.
- La présence de métastases viscérales.
- Des LDH élevés sont également associés à un plus mauvais pronostic.
- Le neutrophil-to-lymphocyte ratio ou NLR pré-opératoire : prédicteur de l'état d'inflammation pré-opératoire qui a une influence sur la récurrence carcinologique après la chirurgie. Ce point sera abordé plus en détail dans la suite de notre exposé.

1.5 Traitements

Le traitement du mélanome est principalement chirurgical^{6,7,10} : une exérèse complète suivie d'une reprise chirurgicale afin de réaliser des marges d'exérèse correctes : 0,5 cm pour un mélanome in situ, 1 cm si l'indice de Breslow est inférieur à 2 mm, 2 cm si l'indice dépasse 2 mm.

Si l'analyse du ganglion sentinelle est positive, un curage ganglionnaire de la zone de drainage est effectué, permettant ainsi de réduire le risque de récurrence locale.

Au stade métastatique, des traitements adjuvants sont proposés aux patients, principalement immunothérapeutiques : molécules dirigées vers des récepteurs du système immunitaire comme les anticorps monoclonaux anti-PD1 (Pembrolizumab, Nivolumab) et anti-CTLA4 (Ipilimumab), pour stimuler les défenses immunitaires anti-tumorales) ou des thérapies ciblées lorsqu'une mutation du gène B-RAF est identifiée (molécules anti-BRAF comme Vemurafenib ou anti-MEK, dont le but est d'inhiber la cascade de signalisation et donc de bloquer la prolifération des cellules malignes)^{6,7,10}. Il est à noter que certaines métastases (cutanée, ganglionnaire, pulmonaire) peuvent être opérées surtout si elles sont isolées¹⁰. La chimiothérapie et la radiothérapie sont peu efficaces dans le traitement du mélanome¹⁰.

Résumé

1.1 Introduction

L'exérèse chirurgicale est une étape primordiale dans le traitement du cancer, et reste incontournable¹¹ dans le traitement du mélanome. Il est néanmoins désormais établi que la chirurgie comporte des risques d'effets délétères sur le cancer, notamment une augmentation du risque de récurrence précoce¹², d'où l'importance cruciale de s'intéresser aujourd'hui aux différentes techniques anesthésiques qui permettraient de contrôler ce risque le plus efficacement possible¹³.

Parmi ces techniques, l'administration d'AINS pendant la chirurgie d'exérèse du mélanome, en particulier de Diclofénac ou Kétorolac (dont le rôle significativement positif a été suggéré par le passé dans les chirurgies du cancer du sein et du poumon¹⁴) est celle que nous avons étudiée dans ce travail, en nous concentrant sur la question suivante : l'administration peropératoire d'AINS apporte-t-elle une diminution significative du taux de mortalité et de récurrence, cinq ans après la chirurgie d'exérèse du mélanome ?

1.2 Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur une cohorte de 182 patients pour qui un premier diagnostic de mélanome a été posé dans les 5 dernières années. Sur ces 182 patients, 136 ont reçu des AINS en peropératoire à visée analgésique, ce qui n'a pas été le cas pour 38 d'entre eux. Les 7 patients restants n'ont pas été inclus dans l'étude car ils ne remplissaient pas tous les critères d'inclusion. Une analyse de survie selon Kaplan-Meier et un modèle de Cox multivarié ont été prévus.

1.3 Résultats

L'utilisation d'AINS, principalement de Ketorolac, au début de la chirurgie d'exérèse du mélanome, a été associée chez les patients à une survie globale plus longue (HR = 0,20 ; IC95% [0.04-0.88] ; $P = 0.03$) et à un meilleur taux de survie sans récurrence (HR = 0,37 ; IC95% [0.14-0.95] ; $P = 0.04$). La taille limitée des groupes et le pronostic relativement bon de cette cohorte de patients n'ont pas permis la réalisation d'un modèle multivarié.

1.4 Conclusion

Notre analyse rétrospective montre une différence significative en terme de survie et de récurrence, entre les patients qui ont bénéficié d'une administration peropératoire d'AINS et les patients qui n'en ont pas reçu. Étant donné l'absence de possibilité de réaliser une étude en modèle multivarié, nous ne pouvons exclure un biais de confusion potentiel (les deux cohortes étaient notamment différentes en terme d'âge et de stade T au début de l'étude)

Abstract

1.1 Introduction

Surgical excision is at the heart of treatment of cancer. In the treatment of melanoma in particular, it is inevitable. Nevertheless, it is recognised that surgery can have negative consequences on cancer, among which early oncologic relapse. Therefore, it is absolutely crucial to work on the different anesthetic techniques that could most help control this risk.

1.2 Patients and methods

We have performed a retrospective analysis on a 182-patient cohort with a first diagnosis of melanoma in the last five years. Out of these 182 patients, 136 received peri-operative NSAIDs and 38 received another type of antalgic. 7 patients were not included because some of the inclusion criteria were not met. A Kaplan-Meier survival analysis and a Cox multivariable model were planned.

1.3 Results

NSAIDs use, mostly Ketorolac, at the beginning of melanoma resection surgery, was associated with a longer overall survival (HR = 0,20 ; IC95% [0.04-0.88] ; $P = 0.03$) and a better disease-free survival (HR = 0,37 ; IC95% [0.14-0.95] ; $P = 0.04$). The groups' limited size and good prognosis stopped the realization of a multivariable analysis.

1.4 Conclusion

The retrospective analysis we have conducted shows a statistically significant difference regarding the overall survival and the disease-free survival, between the patients who received a peri-operative dose of Ketorolac and those who did not. Considering the fact that we could not perform a multivariable analysis, we cannot totally exclude a potential confounding bias : the two groups had different ages and different T stages at the beginning of the study.

L'étude rétrospective

1.1 Introduction

Il y a encore 50 ans, il était impensable d'imaginer que l'aspirine puisse être utile dans la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires. Elle est aujourd'hui incontournable et systématiquement utilisée afin de réduire la récurrence et la mortalité liées à ces pathologies.

De la même manière, dans la prévention secondaire de la récurrence métastatique et de la mortalité liées au cancer, les molécules utilisées en anesthésie, en particulier les AINS, sont vues comme prometteuses dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux, en particulier pour les cancers dont l'étiologie implique le rôle de l'inflammation chronique¹⁵. Des travaux récents ont d'ailleurs suggéré qu'une administration peropératoire unique d'AINS permettait de diminuer significativement la mortalité et la rechute post-chirurgie chez des patients atteints de cancer du sein et du poumon¹⁴. Néanmoins, jusqu'à maintenant, l'absence de consensus quant à la nécessité de cette administration la rend inconstamment réalisée, indépendamment de l'absence de contre-indication spécifique.

Les AINS agissent en bloquant la synthèse des prostaglandines par une inhibition de l'activité d'enzymes cyclo-oxygénases comme la COX-2, qui intervient dans la formation des prostaglandines induites lors de processus inflammatoires. Les AINS classiques ou non COX-sélectifs, dont le Kétorolac et le Diclofénac, inhibent de manière comparable la COX-2 et la COX-1 (impliquée notamment dans la synthèse des prostaglandines ayant un rôle dans la protection de la muqueuse gastrique). Les AINS dits COX-2 sélectifs (Célécoxib, Etoricoxib...) inhibent préférentiellement la COX-2¹⁶.

Concernant le mélanome, certaines études épidémiologiques suggèrent que ce cancer des mélanocytes serait relié aux processus inflammatoires chroniques¹⁷, et qu'il surexprimerait la COX-2¹⁸ (cette enzyme étant inductible dans les processus inflammatoires mais aussi cancéreux¹⁹). D'où l'idée que les AINS pourraient avoir un effet bénéfique sur le pronostic de ce cancer, par une inhibition de l'action de la COX-2 et la suppression des prostaglandines produites par ces enzymes. Des études expérimentales ont d'ailleurs montré qu'un traitement par des AINS permettait d'inhiber la croissance in vitro de cellules de mélanome²⁰.

Dans cette étude pronostique rétrospective qui fait suite aux précédentes réalisées par l'équipe du Pr Forget *et al*, c'est donc au mélanome que nous nous sommes intéressés, en nous focalisant sur la question suivante : l'administration peropératoire de 1 mg/kg de Diclofenac ou de 0,5mg/kg de Ketorolac est-elle associée chez un groupe de malades atteints d'un premier mélanome subissant une exérèse, à un risque de mortalité et de récurrence significativement moins important que dans un groupe similaire de malades subissant la même intervention sans administration d'AINS ?

1.2 Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude sur une cohorte de 182 patients pour qui le diagnostic de mélanome a été porté pour la première fois (dans les 5 années précédant la chirurgie d'exérèse). Il s'agit d'une étude non interventionnelle rétrospective exposés/non exposés, réalisée au sein des Cliniques Universitaires Saint Luc à Bruxelles. La date d'opération des patients, qui correspond à leur date d'entrée dans l'étude, s'étend entre le 6.05.2011 et le 7.08.2015. La collecte des données a été réalisée entre le mois d'août et le mois de septembre 2016.

Les études rétrospectives n'entrent pas dans le cadre de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine : « La présente loi n'est pas applicable à des études purement rétrospectives sur base de données du passé qui se trouvent dans les dossiers des patients... ». Dans ce type d'études, une demande d'« exemption au principe du consentement du patient » peut être demandée au Comité d'Ethique des Cliniques Saint Luc (CEBH).

Les différents résultats de l'étude ont été analysés en intention de traiter.

1.2.1 Patients

1.2.1.1 Constitution de la cohorte

Après avoir obtenu l'accord du CEBH, nous avons contacté le service facturation afin d'avoir la liste détaillée de tous les patients (182 au total) qui ont été opérés entre mai 2011 et août 2015 pour une exérèse de mélanome, quelle que soit sa localisation. Ces patients ont tous été adressés pour une recherche de ganglion sentinelle, autrement dit leur tumeur était caractérisée par un indice de Breslow > 1 mm et/ou un indice de Clark IV ou V et/ou des ulcérations et/ou des mitoses importantes dans le derme. La raison de ce choix de patients

adressés pour un ganglion sentinelle s'explique par le pronostic excellent des patients atteints d'un mélanome ≤ 1 mm ($> 80\%$ de survie à 10 ans selon le type et la localisation)⁶.

Les critères d'inclusion étaient :

- Etre atteint d'un premier mélanome ;
- Avoir été adressé pour une recherche de ganglion sentinelle ;
- Avoir reçu des AINS (groupe exposés) ou non (groupe non exposés).

C'est via le dossier d'anesthésie du logiciel Medical Explorer que nous avons pu retrouver ceux parmi les patients opérés qui avaient reçu des AINS et ceux qui n'en avaient pas reçu.

Les critères d'exclusion étaient :

- L'existence de métastases ;
- Un antécédent de mélanome dans les cinq années précédentes (ceci afin d'éliminer un biais de confusion potentiel dans l'interprétation des résultats).

Parmi les patients du fichier, trois qui avaient déjà été diagnostiqués et opérés d'un mélanome dans les 5 années précédentes ont donc été exclus. Nous avons également exclu du fichier trois patients atteints d'un carcinome de Merkel, tumeur différente du mélanome, dérivée des cellules de Merkel (cellules tactiles neuroendocrines de l'épiderme). Un autre patient a été exclu car bien qu'opéré aux Cliniques Saint Luc, son suivi post-opératoire a été entièrement réalisé dans un autre centre de référence, à Liège. Un dernier enfin n'a pu être inclus faute de données, le fichier étant obsolète. Parmi les patients inclus, 136 ont reçu des AINS en peropératoire, tandis que 38 n'en ont pas reçu (groupe contrôle).

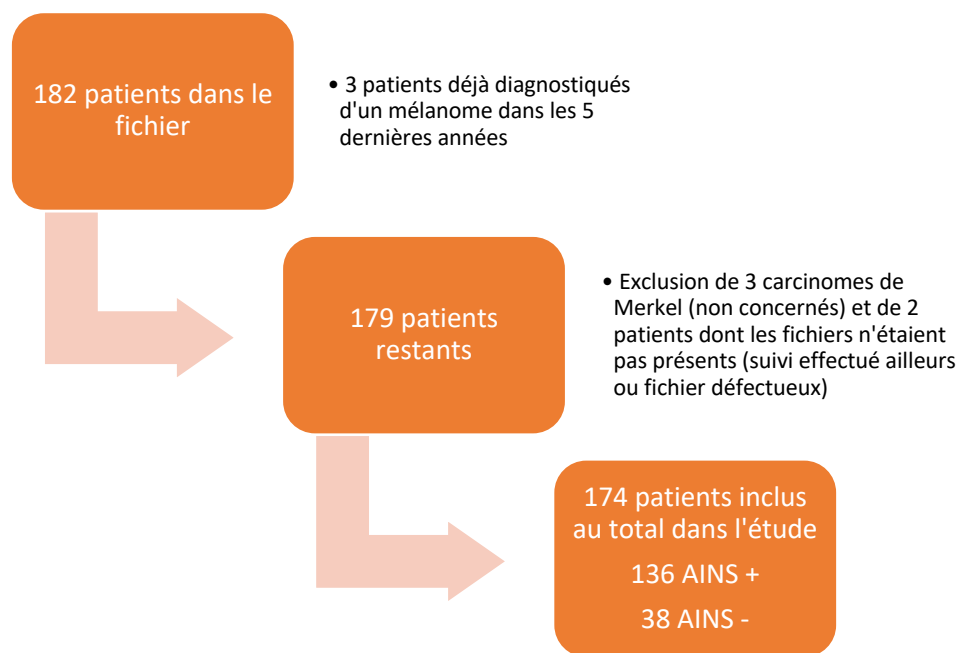


Figure 7 : diagramme de flux

1.2.1.2 Questions éthiques

En vertu de la loi du patient de juillet 2002, nous sommes tenus au respect de la confidentialité des données et à la protection de la vie privée du patient, même lorsqu'il s'agit d'anciens patients. Pour pouvoir mener cette étude, le dossier a donc été déposé au CEBH qui a validé la réalisation de cette étude.

1.2.2 Méthodes et procédures

1.2.2.1 Chirurgie

La chirurgie d'exérèse a été réalisée selon les guidelines internationales NCCN (National Comprehensive Cancer Network) :

- Réalisation d'une biopsie exérèse dès la suspicion diagnostique, avant la confirmation histologique (qui sera effectuée en post-opératoire et confirmera ou infirmera le diagnostic). Marge d'exérèse : 1 cm.
- Reprise chirurgicale systématique après la première exérèse. Il est à noter que c'est la date de la première chirurgie et non celle de la reprise chirurgicale, qui correspond à la date d'entrée dans l'étude de chaque patient pris individuellement.

- Les marges d'exérèse dépendent de l'épaisseur de la tumeur :
 - Mélanomes in situ : 5 mm
 - Mélanomes de moins d'1 mm d'épaisseur : marge de 1 cm
 - Épaisseur inférieure ou égale à 2 mm : marge entre 1 et 2 cm
 - Épaisseur > 2 mm : marge de 2 cm

L'indication d'une exérèse, associée ou non à un curage ganglionnaire, a été discutée chaque semaine en consultation pluridisciplinaire, et ajustée au fur et à mesure selon les guidelines internationales et les données de la littérature. Toutes les exérèses ont été réalisées par la même équipe chirurgicale. Un suivi post-opératoire au long cours est assuré en consultation d'oncologie et de dermatologie tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans, enfin une fois par an à vie.

1.2.2.2 Anesthésie

Tous les patients ont été opérés sous anesthésie générale. Un morphinique, le sufentanil (0-0,2 µg/kg) et un hypnotique, le thiopental de sodium (4mg/kg) ou le propofol (2-3 mg/kg) ont été administrés à l'induction anesthésique. Après la mise en place d'un masque laryngé, le maintien de l'anesthésie a été réalisé par perfusion continue de propofol, ou entretien avec un gaz halogéné type sevoflurane ou desflurane. Le type d'analgésique (AINS ou un autre type d'analgésique) ainsi que le moment de son administration (début, milieu ou fin d'intervention) ont été laissés au libre choix de l'anesthésiste présent lors de l'opération, en accord avec les éventuelles contre-indications rénales, gastriques ou autres, préexistantes. L'AINS utilisé a été administré en IV, majoritairement du Ketorolac à la dose de 1 mg/kg (maximum 30mg), ou du Diclofénac à la dose de 0,5mg/kg (maximum 75 mg). En salle de réveil, une analgésie post-opératoire a été administrée avec du paracétamol et une titration de piritramide (dipidolor). Au total, sur les 174 patients inclus dans l'étude, 136 ont reçu des AINS en peropératoire et 38 n'en ont pas reçu.

1.2.2.3 Critère d'évaluation principal

La question posée est de savoir si l'injection d'AINS durant la chirurgie améliore significativement le pronostic des patients à long terme. Pour évaluer la réponse à cette question, nous nous sommes intéressés à deux indicateurs principaux :

1. La survie après l'opération, définie comme le temps s'écoulant entre le jour de la chirurgie d'exérèse première de la tumeur et le constat du décès (dû au cancer ou à l'une de ses

complications), ou le jour du dernier suivi (si le patient a été perdu de vue ou est décédé d'une cause indépendante du cancer).

2. La survie sans récurrence, définie comme le temps s'écoulant entre le jour de la chirurgie et la mise en évidence d'une récurrence, celle-ci correspondant à la confirmation histologique d'une suspicion clinique de rechute.

Une partie des patients a été perdue de vue pendant le suivi. Pour ces patients, les données ont été censurées, c'est-à-dire que ces patients ont été statistiquement exclus de l'étude à partir de leur date de dernier suivi. Ces patients ont donc été pris en compte dans l'étude depuis la date de leur chirurgie jusqu'à leur date de censure, en supposant que celle-ci soit non informative, c'est-à-dire que leur départ de l'étude soit totalement indépendant de leur risque de décéder du mélanome.

1.2.2.4 La collecte des données

Les variables suivantes ont été recueillies grâce au logiciel Medical Explorer, plus précisément grâce au rapport de la consultation pluridisciplinaire de la Clinique du Mélanome de l'Institut Roi Albert II, au dossier d'anesthésie et aux données de laboratoire :

- Le type de mélanome (SSM, nodulaire, spitzoïde, acral ou non classifiable)
- La profondeur de la tumeur grâce à l'indice de Breslow (en mm) qui constitue le principal facteur pronostique du mélanome
- La présence ou non d'ulcérations
- Le nombre de mitoses intradermiques par mm²
- L'indice de Clark (échelle de stadification et facteur pronostique indépendant pour les mélanomes de moins d'un mm d'épaisseur)
- Le pourcentage de mitoses ou Ki67 (en %)
- La présence ou non d'un traitement adjuvant (si ce dernier était indiqué, il s'agissait d'une immunothérapie, le mélanome étant peu chimio- ou radiosensible)
- Le stade TNM
- La réalisation ou non d'un ganglion sentinelle
- La réalisation ou non d'un curage ganglionnaire
- Des données biologiques ont aussi été reportées : la CRP, les LDH, les globules blancs dont les lymphocytes et neutrophiles ainsi que le calcul du Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) que nous détaillerons par la suite

- Enfin les données d'anesthésie essentielles pour l'étude : le type d'AINS administré si c'était le cas, la dose et le moment de l'injection (début, milieu ou fin d'intervention)

La date d'entrée dans l'étude a été définie comme la date de la chirurgie d'exérèse première (et non celle de la reprise chirurgicale ou du curage ganglionnaire s'il a eu lieu).

L'état du patient a été défini comme étant celui du suivi le plus récent à la date d'août 2016 (date à laquelle toutes les données ont été collectées).

1.2.2.5 Qualité méthodologique

La qualité méthodologique de l'étude et notamment le risque de biais ont été évalués grâce à l'outil international STROBE pour les études non randomisées. Cet outil présente une liste de critères prédéfinis permettant de s'assurer de la meilleure qualité méthodologique possible des études observationnelles.

1.2.2.6 L'analyse statistique

Les données descriptives sont présentées en moyenne +/- déviation standard (DS) ou en pourcentage. Concernant l'analyse statistique :

- **L'analyse descriptive** (tableau 1) illustre les caractéristiques des patients et de leur tumeur.
- **Le modèle de Cox univarié** a été utilisé pour évaluer l'effet de l'administration d'AINS sur la survie, et pour identifier des facteurs de risque potentiels de récurrence et de mortalité, possibles facteurs de confusion à éliminer pour ne pas fausser le résultat final de l'étude.
- **Les courbes de survie de Kaplan-Meier** ont été utilisées pour estimer la probabilité de survie globale et de survie sans récurrence.
- **Le test du log-rank** a permis de comparer les courbes de survie et de déterminer, le cas échéant, si la différence entre les deux courbes était ou non significative.

Notre intention à l'origine de l'étude était de réaliser une analyse univariée et une analyse multivariée. Or celle-ci n'est possible que si le nombre d'événements observés (ici un décès ou une récurrence) est supérieur à 10 fois le nombre de facteurs étudiés (ici 4 facteurs au total soit 40 événements nécessaires). Le nombre de décès ou de rechutes dans cette cohorte étant inférieur à cette limite (31 patients concernés, voir tableau 2), il ne fut pas possible de

réaliser une analyse multivariée, c'est-à-dire d'affiner les résultats de l'analyse univariée en les ajustant selon les facteurs de confusion potentiels.

Ceci est en grande partie dû au petit nombre de patients de cette cohorte, mais aussi au pronostic relativement bon observé dans ce groupe de patients.

Les variables considérées pour l'analyse univariée furent l'âge, le stade T, le stade N, et la réalisation d'un curage ganglionnaire. Nous avons rapporté les coefficients et leur intervalle de confiance à 95% [CI95%].

Une valeur de P inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative. Le logiciel STATISTICA (Statsoft) v7.0 a été utilisé pour toutes les analyses.

1.3 Résultats

1.3.1 Analyse descriptive

Les caractéristiques des 174 patients inclus dans l'étude (cohorte de 182 patients dont 8 patients ont été exclus) sont présentées dans le tableau 1. Le suivi médian est de 27.6 mois [16.0-38.9]. Lors de ce suivi, le risque de récurrence postopératoire était, dans cette cohorte, de 12.6 % (n=22/174). La mortalité observée était de 5.2% (n=9/174).

Lors de notre collecte de données, certaines variables étaient manquantes pour une partie des patients :

- La présence ou non d'ulcérations : données manquantes pour 19 patients ;
- Le nombre de mitoses intradermiques par mm² : données manquantes pour 10 patients ;
- L'indice de Clark : données manquantes pour 13 patients ;
- Le pourcentage de mitoses ou Ki67 (en %) : données présentes pour 28 patients seulement ;
- Le stade TNM : T manquant pour 12 patients ; N manquant pour 22 patients ;
- La CRP : données présentes pour 50 patients seulement ;
- Les LDH : données présentes pour 39 patients seulement ;
- Les leucocytes dont lymphocytes, neutrophiles, et le calcul du Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) : données manquantes pour 90 patients.

La comparaison des groupes (avec ou sans AINS) montre que ceux-ci sont différents pour l'âge (âge en années : 52.8+/-14.5 vs. 59.7+/-18.7, $P=0.02$) et pour le stade T (stade T supérieur à 2 : 22% vs. 42%, $P=0.02$) qui sont par conséquent des facteurs de confusion possibles. Afin d'éliminer le biais de confusion potentiellement engendré, une analyse multivariée était donc nécessaire. Les autres facteurs (stade N et réalisation d'un curage ganglionnaire) montrent aussi une différence mais non significative ($P=0,49$ et $0,48$ respectivement).

	NSAIDs	No NSAIDs	<i>P</i>
	N=136	N=38	
Age (years)	52.8+/-14.5	59.7+/-18.7	0.02
T stage > 2 (vs. 1 & 2)	22%	42%	0.02
N stage > 0 (vs. 0)	17%	23%	0.49
Intraop lymph node dissection	16%	21%	0.48

Tableau 1. Caractéristiques de 174 patients, opérés d'un mélanome, avec ou sans anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS, kétorolac ou diclofénac). Données présentées en moyenne +/- DS ou pourcentage.

Sur les 174 patients, 136 ont reçu des AINS en peropératoire et 38 n'en ont pas reçu. Les AINS administrés furent pour la grande majorité du Kétorolac, et pour 2 patients du Diclofénac. Le type et la dose d'AINS donnés pendant l'opération sont rapportées dans le tableau 2.

	Kétorolac (Taradyl®)	Diclofénac (Voltaren®)
Nombre de patients	134	2
Doses	30 mg	30 mg

Tableau 2. Nombre de patients ayant reçu du Kétorolac ou du Diclofénac, et les doses administrées.

1.3.2 Analyse univariée (ou analyse de l'association entre l'administration d'AINS et la récurrence ou le décès)

	Beta	SE	t value	HR	WS	95% CI		P
Recurrence								
Age (years)	0.03	0.02	1.90	1.03	3.63	1.00	1.07	0.06
NSAIDs	-1.00	0.48	-2.06	0.37	4.23	0.14	0.95	0.04
T stage > 2 (vs. 1 & 2)	2.33	0.55	4.25	10.25	18.06	3.50	29.96	<0.001
N stage > 0 (vs. 0)	1.87	0.50	3.74	6.51	14.00	2.44	17.38	<0.001
Intraop. lymph node dissection	2.43	0.50	4.84	11.33	23.46	4.24	30.26	<0.001
Mortality								
Age (years)	0.02	0.03	0.78	1.02	0.62	0.97	1.08	0.43
NSAIDs	-1.62	0.76	-2.12	0.20	4.51	0.04	0.88	0.03
T stage > 2 (vs. 1 & 2)	0.36	0.83	0.44	1.44	0.19	0.28	7.24	0.66
N stage > 0 (vs. 0)	1.60	0.79	2.02	4.94	4.07	1.05	23.31	0.04
Intraop. lymph node dissection	1.92	0.76	2.52	6.83	6.33	1.53	30.54	0.01

Tableau 3. Analyse univariée des facteurs de risque de récurrence et de mortalité chez 174 patients opérés d'un mélanome. NSAIDs : anti-inflammatoires non-stéroïdiens (Diclofénac ou Kétorolac), SE: Standard error, HR: Hazard ratio, WS: Wald statistics.

Grâce aux tests réalisés, nous avons identifié chez ces patients les facteurs de risque de récurrence suivants (ceux présentant une différence statistiquement significative avec $P < 0,05$) :

- Un stade T élevé (IC95% [3.50-29.96] ; $P < 0.001$)
- Un stade N élevé (IC95% [2.44-17.38] ; $P < 0.001$)
- La nécessité de réaliser un curage ganglionnaire (IC95% [4.24-30.26] ; $P < 0.001$)
- **La non-utilisation d'AINS (IC95% [0.14-0.95] ; $P = 0.04$)**

Une tendance existe aussi concernant l'âge, mais statistiquement non significative ($P=0.06$).

Les facteurs de risque de mortalité identifiés chez ces patients sont :

- Un stade N élevé (IC95% [1.05-23.31] ; $P = 0.04$)
- La nécessité de réaliser un curage ganglionnaire (IC95% [1.53-30.54] ; $P = 0.01$)
- **La non-utilisation d'AINS (IC95% [0.04-0.88] ; $P = 0.03$)**

1.3.3 Analyse multivariée

Le nombre de facteurs de risque de récurrence et de mortalité identifiés (respectivement 4 et 3) rapporté au nombre d'événements (respectivement 22 et 9) n'atteint pas un rapport inférieur à 1/10, nécessaire pour pouvoir réaliser une analyse multivariée, qui n'est donc pas présentée dans ce travail. Ceci limite l'interprétation des données, puisque s'il existe une différence entre les patients qui ont reçu ou non des AINS, ceux-ci avaient aussi un profil différent au départ (en terme de stade T en particulier).

1.3.4 Courbes de survie de Kaplan-Meier

Les résultats sont cette fois-ci exprimés sous la forme de courbes de survie. Comme on le voit sur la figure 8, la courbe de survie sans récurrence pour le groupe de patients ayant reçu des AINS se trouve au-dessus de celle pour les patients qui n'ont pas reçu d'AINS. La survie est donc meilleure avec AINS, et cet effet, faible au départ, se renforce avec le temps, pour finir par se stabiliser. Le test du Log-Rank avec lequel nous avons réalisé la comparaison des courbes de survie, nous montre que la différence entre les deux courbes est significative avec un $P = 0,039$ ($< 0,05$).

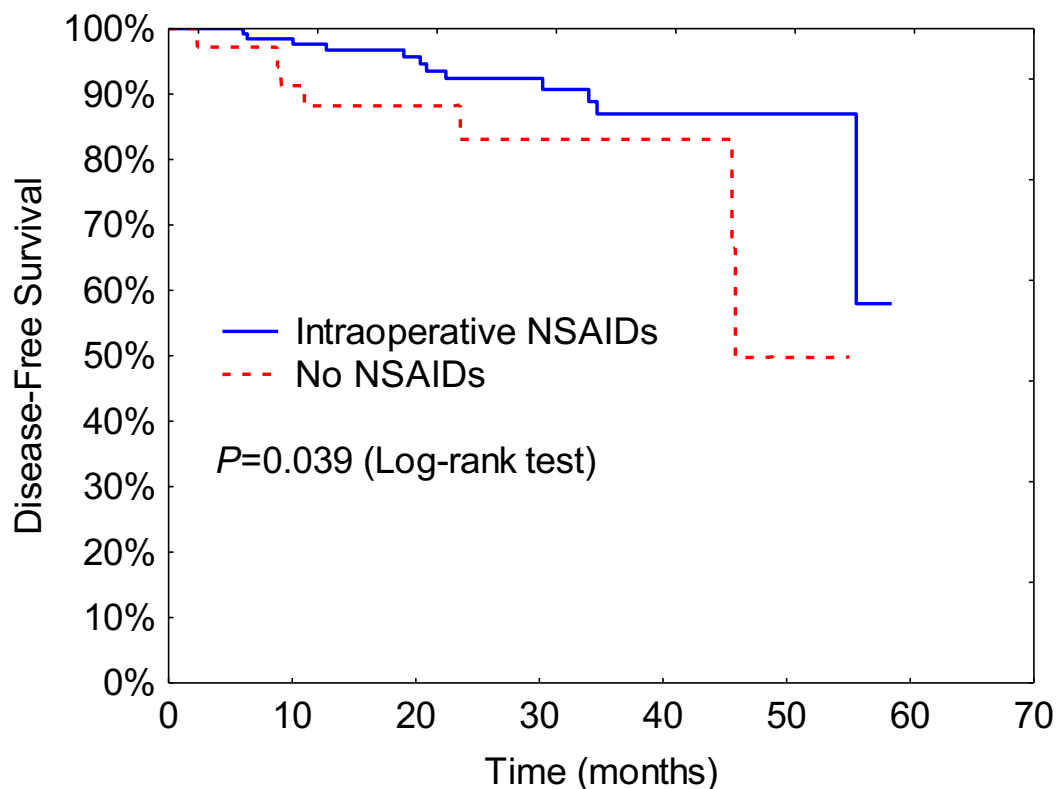


Figure 8 : Survie cumulative sans récurrence chez 174 patients ayant subi une résection chirurgicale d'un mélanome sous anesthésie générale avec ou sans AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)

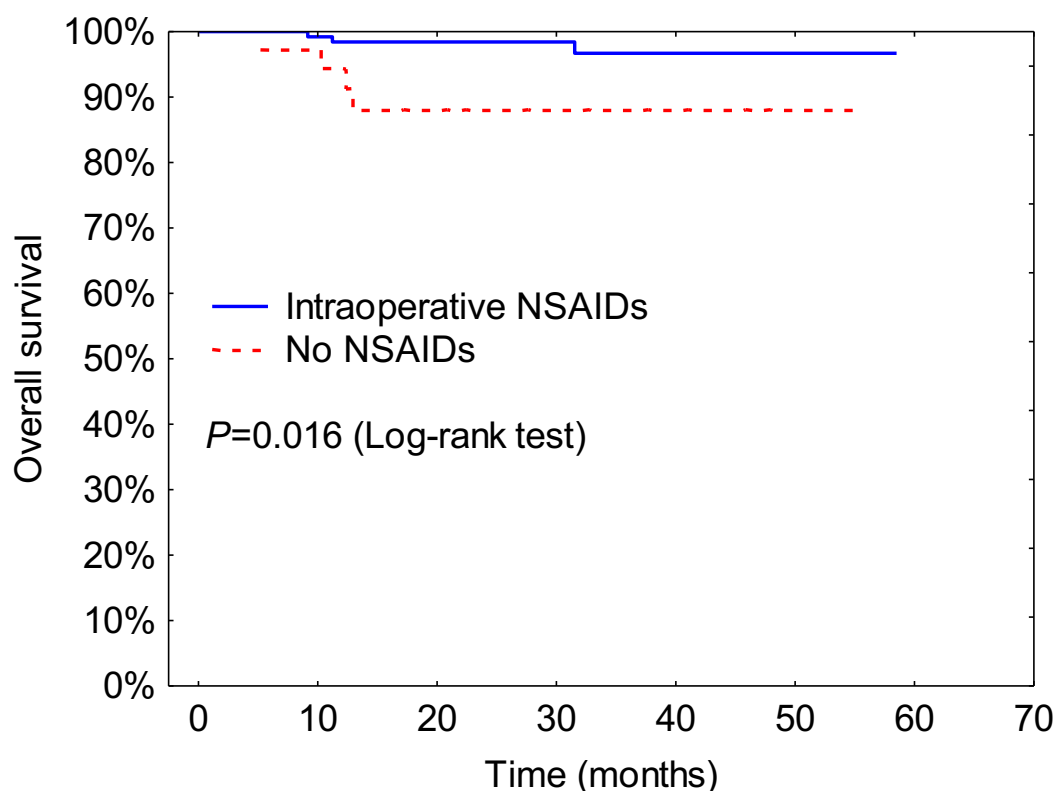


Figure 9 : Survie cumulative globale chez 174 patients ayant subi une résection chirurgicale d'un mélanome sous anesthésie générale avec ou sans AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)

Sur la figure 9, les deux courbes représentent cette fois-ci la survie globale des deux groupes de patients. Leur comparaison montre au départ une faible différence en faveur des AINS, puis cette différence augmente et finit par se stabiliser au cours du temps. De nouveau, le test du Log-Rank nous a permis de montrer que cette différence était significative avec un $P = 0,016$. Les AINS apportent donc initialement un avantage en terme de survie globale.

1.4 Discussion

1.4.1 Résumé des résultats

L'utilisation d'AINS, principalement de Kétorolac, au début de la chirurgie d'exérèse du mélanome, a été associée chez les malades à une survie plus longue, qu'elle soit globale ou sans récurrence.

Ces résultats comportent un risque de biais de confusion : les deux cohortes présentent en effet dès le début de l'étude une différence en terme d'âge et de stade T, différence que nous n'avons pu éliminer par la réalisation d'une analyse multivariée. Il existe donc un risque

d'erreur α : conclure à une différence entre les deux groupes alors que celle-ci serait due à un autre facteur, par exemple ici à la constitution différente des deux cohortes.

En effet, l'âge moyen du groupe qui a reçu des AINS est de 52,8 ans tandis que l'âge moyen du groupe qui n'en a pas reçu est de 59,7 ans, et cette différence est statistiquement significative ($P < 0,05$). Le pronostic du mélanome se péjorant avec l'âge, il existe un risque de conclure faussement à un effet bénéfique des AINS sur le pronostic, alors que celui-ci pourrait être dû au fait que le groupe auquel on a administré des AINS était plus jeune.

Concernant le stade T enfin, la proportion de patients avec un stade $T > 2$ est de 22% dans le groupe qui a reçu des AINS, et de 42% dans le groupe qui n'en a pas reçu. Or le stade T est déterminé par la profondeur, la présence d'ulcérations et le taux de mitoses qui sont nous le savons trois facteurs pronostiques majeurs, particulièrement la profondeur (définie par l'indice de Breslow) qui constitue le facteur pronostique le plus important du mélanome. Cette différence entre les deux groupes, qui n'a pu être effacée par une analyse multivariée, conduit donc de nouveau au risque majeur d'en déduire à tort que l'administration d'AINS aurait un effet positif sur le pronostic du mélanome, quand cet effet serait en réalité lié au meilleur pronostic des patients qui ont reçu des AINS.

1.4.2 Comparaison avec les données de la littérature

Dès le début des années 2000, des études précliniques effectuées sur les animaux ont suggéré un effet sur l'évolution du cancer des techniques anesthésiques employées en peropératoire, notamment à travers une action sur la réponse inflammatoire induite par la chirurgie.

En 2008, une étude de l'équipe de Retsky *et al*²¹ évoquait l'idée que la croissance tumorale n'était pas linéaire mais plutôt bimodale. Concernant la chirurgie du cancer du sein en particulier, l'étude a montré que sur les deux pics de croissance tumorale (l'un précoce autour de 18 mois et le second plus tardif autour de 60 mois) la majorité des rechutes survenait lors du premier pic de récurrence tumorale. Elle montrait de plus comment ce pic précoce était très probablement favorisé par la chirurgie.

En parallèle avec ces éléments, il est intéressant de constater dans nos résultats que sur la première courbe de Kaplan-Meier (fig.8), 3 « cassures » sont observées dans la courbe de

rechute des patients n'ayant pas reçu d'AINS, dont la première précoce autour de 10 mois, et deux autres plus tardives à approximativement 25 et 45 mois.

Les différents acteurs impliqués dans l'association entre réponse inflammatoire induite par la chirurgie et augmentation du risque de rechute, ont été mieux identifiés par la suite. Ils sont représentés sur la figure 9 ci-dessous reprise de l'étude du Pr Forget *et al*¹², puis détaillés un à un, même si leurs mécanismes, complexes, sont en réalité étroitement imbriqués.

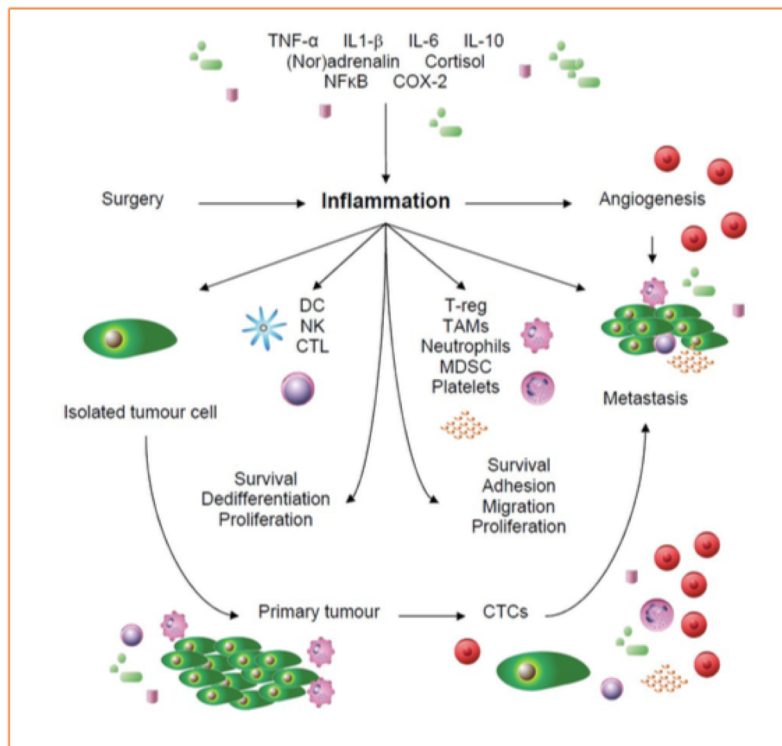


Figure 10 : les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'association étroite entre réponse inflammatoire induite par la chirurgie et augmentation du risque de récidence tumorale. Au moment de la chirurgie carcinologique, l'inflammation favorise la libération dans la circulation de « cellules tumorales circulantes » (CTC). Elle promeut également la croissance tumorale par plusieurs mécanismes. L'administration per-opératoire d'AINS est capable d'interférer avec plusieurs de ces mécanismes.

1. **Les plaquettes** : elles sont impliquées dans les mécanismes d'adhésion des cellules tumorales et dans la synthèse de médiateurs. Les AINS, en inhibant la cyclo-oxygénase et donc la synthèse par les plaquettes de thromboxane A2 pro-agrégant à partir de leurs phospholipides membranaires, empêchent l'agrégation plaquettaire, diminuant ainsi l'adhésion des CTC.
2. **Les cellules immunitaires associées aux tumeurs** : leur rôle est majeur dans la croissance tumorale²². Elles vont favoriser la rechute par une suppression de la réponse immunitaire. Ce sont :

- Les lymphocytes T régulateurs (Treg) ;
- Les myeloid derived suppressor cells ou cellules suppressives dérivées de la lignée myéloïde (MDSC). Morphologiquement similaires aux neutrophiles, elles inhibent l'activité des cellules immunitaires anti-tumorales que sont les CTL (lymphocytes T cytolytiques) et les NK (natural killer)²³ ;
- Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) : leur effet peut être pro- ou anti-tumoral selon le niveau de sécrétion des PGE2²⁴ ;
- Les neutrophiles associés aux tumeurs (TAN) : ils produisent des ROS ainsi que certains médiateurs et facteurs de croissance comme le bFGF (croissance tumorale), le VEGF (angiogenèse tumorale) ainsi que des PGE2²⁵ qui jouent un rôle majeur dans la carcinogenèse (*vide infra*). Tous ces facteurs augmentent l'agressivité et la vitesse de croissance des tumeurs.

Il est important de rappeler qu'il existe toute une série d'autres cellules immunitaires qui à l'inverse vont tenter d'éliminer les cellules tumorales : ce sont les cellules NK, les dendritic cells (DC) et les CTL^{23,26}. L'inflammation induite par la chirurgie agit également sur ces cellules : les prostaglandines produites par l'inflammation vont en effet inhiber l'activité des cellules NK (*vide infra*).

Les AINS permettraient donc par leur action anti-inflammatoire, de diminuer l'activité des cellules suppressives et de restaurer celle des cellules NK.

3. **La cyclo-oxygénase (COX)** : nous avons déjà expliqué plus haut comment, par leur action sur la COX, les AINS empêchaient l'agrégation plaquettaire favorable à l'adhésion des cellules tumorales. Par ailleurs, on pense que la surexpression de la COX-2 mise en évidence dans plusieurs cancers comme les cancers du colon ou du sein^{27,28} joue un rôle majeur dans le développement de ces cancers. Cette dérégulation de l'expression de COX-2 résulte en une augmentation de son métabolite principal, la prostaglandine E2 (PGE2), conduisant à une stimulation de la prolifération des cellules tumorales, une inhibition de l'apoptose, une stimulation de l'angiogenèse, une suppression immunitaire, et une augmentation de la production de mutagènes. Tous ces effets ou presque font partie des caractéristiques principales du cancer²⁹. Il est donc raisonnable d'envisager que ces effets soient également présents dans le mélanome, expliquant un effet négatif potentiel des AINS sur le développement tumoral.

4. **Les PGE2** que nous venons d'évoquer, médiateurs majeurs de la carcinogenèse : produites par les cellules immunitaires mobilisées lors de l'inflammation induite par la chirurgie, elles sont comme nous l'avons vu surproduites dans certains cancers, et promouvraient la croissance tumorale en diminuant le nombre et l'activité des cellules NK, par une action sur le niveau intracellulaire d'AMPc qui inhibe l'activité cytotoxique de ces cellules³⁰.
5. **Les cytokines** qui vont favoriser la croissance tumorale :
 - D'une part en inhibant l'activité de cellules du système immunitaire ;
 - D'autre part en stimulant le nombre et l'activité de cellules suppressives comme les MDSC, dont le nombre et l'activité sont très rapidement augmentés par les IL-1 β et les IL-6¹².
 - Les IL-1 β et IL-8 sont par ailleurs impliquées dans l'augmentation de la production de VEGF et d'autres facteurs de croissance, favorisant ainsi l'angiogenèse des cellules tumorales¹².
6. Les niveaux de **noradrénaline** et de **cortisol**. Leurs niveaux sont augmentés durant la chirurgie, augmentant ainsi tous les phénomènes sus-cités.

Cet effet apparemment opposé de l'inflammation sur l'activité tumorale a été appelé le « paradoxe de l'inflammation »³¹ :

- ❖ D'une part elle contribue par ses propriétés à l'initiation de la réponse immunitaire anti-tumorale (principalement l'immunité cellulaire) ;
- ❖ D'autre part elle favorise paradoxalement le processus tumoral, en induisant carcinogenèse, dédifférenciation, croissance tumorale primitive, inhibition de l'apoptose et augmentation du nombre de mitoses.

Dès lors, il a été tenté d'agir sur ces différentes composantes de la réponse inflammatoire, à travers la modulation des techniques anesthésiques. Pour ce qui concerne tout d'abord les AINS, les résultats, contradictoires, semblent nous orienter vers un effet variable des AINS selon le cancer. L'influence positive des AINS sur la survie post-chirurgie du cancer a été suggérée par le passé lors d'études menées sur les cancers du sein³² et du poumon³³. Concernant le cancer de la prostate à l'inverse, aucun effet significatif sur la survie n'a été suggéré³⁶.

En ce qui concerne le mélanome, en 2000, l'équipe de Schlagenhauff *et al* démontrait une réduction significative de la mortalité et de la récurrence avec l'utilisation d'une anesthésie locale, en comparaison avec l'anesthésie générale traditionnellement utilisée³⁴.

Pour d'autres techniques comme l'utilisation d'opioïdes de synthèse tels que le sufentanil, il a été suggéré un effet négatif sur l'immunité anti-cancéreuse : l'administration peropératoire de sufentanil a en effet été associée à un risque accru de récurrence du cancer suite à une prostatectomie radicale totale³⁵.

D'autre part, la prévention primaire du mélanome fait l'objet de très nombreuses recherches depuis une dizaine d'années. C'est ainsi qu'une étude prospective cas-témoins a mis en évidence en 2011 une réduction de l'incidence du mélanome de moitié, dans le groupe de patients qui avaient pris des AINS pendant au moins 5 ans³⁶. D'autres études semblent plus mitigées quant à l'action des AINS à long terme dans cette indication³⁷. La méta-analyse de 13 études réalisée par l'équipe de Shan Li *et al* sur l'association entre prise d'AINS et risque de survenue du mélanome, ne montre aucune différence statistiquement significative en terme d'incidence, entre les patients qui auraient pris des AINS au long cours et ceux qui n'en auraient pas pris³⁸.

Enfin, en plus des techniques anesthésiques qui permettraient d'agir sur le cancer, de nombreuses études se sont penchées sur les marqueurs pronostiques qui permettraient d'évaluer le niveau d'inflammation systémique pré-opératoire. Parmi ces marqueurs, le NLR est le plus étudié jusqu'à présent^{39,40,41,42}. Différentes études ont tenté de mettre en évidence une association significative entre un NLR élevé (et donc un haut niveau d'inflammation pré-opératoire) et un mauvais pronostic. Par exemple, certains travaux³³ ont montré que la diminution du taux de rechute avec l'administration peropératoire d'AINS, était deux fois plus élevée chez les patients dont le NLR était ≥ 4 . Le NLR semble ainsi être un marqueur pronostique tout à fait pertinent à utiliser en pré-opératoire, afin de définir, parmi les patients qui doivent subir une chirurgie carcinologique, ceux qui seraient le plus à risque de rechute ou de mortalité, et par là même ceux qui bénéficieraient le plus d'une administration peropératoire d'AINS. Malheureusement, le manque de données concernant le NLR pré-opératoire des patients de cette étude nous a empêché d'analyser ce facteur comme un possible facteur pronostique.

1.4.3 Limites et perspectives

La principale limite de cette étude est l'absence de possibilité de réaliser une analyse multivariée, principalement pour des raisons liées à la taille de la cohorte probablement trop petite, et au fait qu'une proportion beaucoup plus grande de patients ont reçu des AINS. Une autre explication peut provenir du faible taux de mortalité et de récurrence observés dans cette cohorte de patients. La validité interne de notre étude s'en voit quelque peu affectée.

Par ailleurs il est à noter qu'un autre facteur de confusion potentiel aurait pu être analysé : les mélanomes de la tête et du cou sont, nous le savons, de plus mauvais pronostic que les autres mélanomes. Il aurait donc été intéressant d'analyser la proportion dans chaque groupe de mélanomes de la tête et du cou, et de vérifier si cette proportion était similaire dans les deux groupes afin d'éliminer un biais de confusion potentiel. Rappelant toutefois que le nombre de facteurs analysés ne peut excéder de trop le nombre d'événements divisé par 10 (par risque de diminuer la précision de notre analyse) et qu'ici le nombre d'événements observés était de 31 (et donc le nombre maximum de facteurs à analyser normalement de 3) nous pouvons en conclure que de toute façon, l'inclusion d'un facteur aurait sans doute nui à la qualité de notre analyse.

Au sujet du NLR pré-opératoire, trop peu de patients ont eu ce dosage avant leur chirurgie, ce qui a empêché l'analyse du NLR comme facteur pronostique, comme nous l'avions prévu au début de l'étude.

Nos résultats peuvent toutefois être généralisés à une population cible de patients atteints d'un premier mélanome non métastatique, puisque nos critères d'inclusion n'étaient pas excessivement restrictifs. Bien sûr, le fait de réaliser une étude multicentrique aurait permis d'accroître encore la validité externe de notre étude.

Nous proposons donc à l'avenir la réalisation d'études prospectives contrôlées randomisées multicentriques, qui permettront le recrutement d'un nombre suffisant de patients pour pouvoir effectuer une analyse multivariée. Une nouvelle étude rétrospective sur une plus grande cohorte de patients nous permettrait également d'augmenter le nombre d'événements, et éventuellement ainsi de pouvoir réaliser une étude multivariée. Nous proposons également de réaliser un dosage systématique du NLR en pré-opératoire chez les patients atteints de mélanome.

Jusqu'à la réalisation d'une étude contrôlée randomisée qui établirait un lien de cause à effet entre l'administration peropératoire d'AINS et l'amélioration du pronostic du mélanome, il est important pour les anesthésistes de savoir que les techniques qu'ils utilisent ont une influence potentielle, positive ou négative, sur l'évolution à long terme du mélanome, et qu'ils devraient par conséquent choisir leurs techniques après en avoir pesé les bénéfices et les risques éventuels. Pour ce qui est du cancer en général, il est capital d'aller progressivement vers une prise de conscience du fait que les techniques anesthésiques utilisées dans le cadre de la chirurgie carcinologique peuvent avoir des conséquences sur le pronostic des patients, et donc de continuer à travailler vers une optimisation de ces techniques, pour le plus grand bénéfice des patients atteints de cancer.

1.5 Conclusion

Chez notre groupe de malades atteints d'un mélanome, l'administration peropératoire d'AINS, principalement de Ketorolac, lors d'une première exérèse, a été associée à un risque de mortalité et de récurrence significativement moins important que dans un autre groupe chez qui l'on a fait réaliser la même intervention sans administration peropératoire d'AINS. L'analyse rétrospective que nous avons menée montre en effet une différence significative en terme de survie et de récurrence entre les deux groupes de patients.

Cependant, l'absence de possibilité de réaliser une analyse statistique multivariée ne permet pas de vérifier si cet effet est toujours présent après ajustement pour le stade T et l'âge, qui pourraient influencer les résultats finaux. Nous ne sommes donc pas en mesure de dire si l'effet des AINS est indépendant, ou lié à des variables auxquelles il serait corrélé. Ceci impacte bien entendu la validité interne de notre étude.

Ces résultats sont en partie dus à la taille limitée de la cohorte, au fait qu'une proportion plus importante de patients ont reçu des AINS, et au pronostic relativement bon observé dans cette série de patients.

Ces données sont néanmoins tout à fait concordantes avec les études scientifiques préalablement réalisées et publiées. Elles sont importantes car elles apportent un signal supplémentaire concernant des molécules utilisées en peropératoire, les AINS, qui ont montré des effets anticancéreux en dehors de la période périopératoire.

Ces données supportent donc la réalisation d'essais cliniques ultérieurs, notamment des études prospectives multicentriques contrôlées randomisées. L'enjeu est en effet considérable puisque le cancer représente un problème majeur de santé publique et que les AINS sont des molécules très faciles à administrer de manière systématique avant chaque chirurgie carcinologique, et de faible coût.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ World's health ministers renew commitment to cancer prevention and control [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 1 February 2018]. Available from: <http://www.who.int/cancer/media/news/cancer-prevention-resolution/en/>
- ² Yoshitake R et al. Molecular investigation of the direct antitumour effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a panel of canine cancer cell lines, *Vet J.* 2017;221:38-47
- ³ Roh JL, Sung MW, Kim KH. Suppression of accelerated tumor growth in surgical wounds by celecoxib and indomethacin. *Head neck* 2005;27(4):326-32
- ⁴ Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis ?. *Can J Anaesth* 2016;63(2):184-92. Review.
- ⁵ Forget P, De Kock M. Could anaesthesia, analgesia and sympathetic modulation affect neoplastic recurrence after surgery ? A systematic review centred over the modulation of natural killer cells activity. *Ann Fr Anesth reanim* 2009;28(9):751-68.
- ⁶ DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 115302, Melanoma; [updated 2017 Dec 07, cited **22.12.2017**]; [about 67 screens]. Available from: <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=115302>
- ⁷ Marot L., Naevus et mélanomes. Dans : Marot L., rédactrice. WMDS2220 : secteur dermatologie. [En ligne]. Bruxelles : Faculté des Sciences de la Santé, Université Catholique de Louvain. Hiver 2016. [cité le 18 mars 2018]. Disponible : <https://moodleucl.uclouvain.be>.
- ⁸ Chhabra G, Ndiaye MA, Garcia-Peterson LM, Ahmad N. Melanoma chemoprevention : current status and future. *Photochem photobiol.* 2017;93, 975-989.
- ⁹ Hollestein LM, van den Akker SAW, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E. Trends of cutaneous melanoma in the Netherlands : increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol* 2012;23:524-530
- ¹⁰ Campus.cerimes.fr. 2018 [cited 1 February 2018]. Available from: http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_26/site/html/cours.pdf

-
- ¹¹ Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26
- ¹² Forget P, Coulie PG, Retsky M, Demicheli R, Machiels JP, De Kock M. Is there a rationale for an anesthesiologist's role against cancer recurrence? *Acta Anaesthesiol Belg*. 2013;64(1):15-24
- ¹³ Van der Bij GJ, Oosterling SJ, Beelen RH, Meijer S, Coffey JC, van Egmond M. The perioperative period is an underutilized window of therapeutic opportunity in patients with colorectal cancer. *Ann Surg*. 2009 May;249(5):727-34. Review. PubMed
- ¹⁴ Forget P., De Kock M. A single dose of ketorolac during surgery may suppress cancer relapse : something for nothing ? *P Belg Roy Acad Med* 2013 vol 3:53-60.
- ¹⁵ Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:2S-8S discussion 21S-2S
- ¹⁶ CBIP [Internet]. CBIP. 2018 [cited 1 February 2018]. Available from: <http://www.cbip.be/fr/chapters/10?frag=6825>
- ¹⁷ Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res* 2012;32:1119-1136
- ¹⁸ Pires I, Garcia A, Prada J, Queiroga FL. COX-1 and COX-2 expression in canine cutaneous, oral and ocular melanocytic tumours. *J Comp Pathol* 2010;143:142-149
- ¹⁹ Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Tissue React* 1998;20:3-15
- ²⁰ Zerbini LF, Czibere A, Wang Y et al. A novel pathway involving melanoma differentiation associated gene-7/interleukin-24 mediates non steroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis and growth arrest of cancer cells. *Cancer Res* 2006;66:11922-11931
- ²¹ Retsky MW, Demicheli R, Hrushesky WJ, Baum M, Gukas ID. Dormancy and surgery-driven escape from dormancy help explain some clinical features of breast cancer. *APMIS*. 2008;116(7-8):730-41
- ²² Demaria S, Pikarsky E, Karin M, Coussens LM, Chen YC, El-Omar EM, Trinchieri G, Dubinett SM, Mao JT, Szabo E, Krieg A, Weiner GJ, Fox BA, Coukos G, Wang E, Abraham RT, Carbone M, Lotze MT. Cancer and inflammation: promise for biologic therapy. *J Immunother*. 2010;33(4):335-351.

-
- ²³ Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. *J Immunol*. 2009;182(8):4499-4506.
- ²⁴ Hussain M, Javeed A, Ashraf M, Al-Zubair N, Stewart A, Mukhtar M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, tumour immunity and immunotherapy. *Pharmacol Res*. 2012;66(1):7-18.
- ²⁵ Di Carlo E, Forni G. Neutrophils in the antitumoral immune response. In Cassata MA (ed):*The Neutrophil*. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2003;83:182-203.
- ²⁶ Kurosawa S, Matsuzaki G, Harada M, Ando T, Nomoto K. Early appearance and activation of natural killer cells in tumor-infiltrating lymphoid cells during tumor development. *Eur J Immunol* 1993;23(5):1029-33.
- ²⁷ Sinicrope F, Gill S. Role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23(1/2):63-75.
- ²⁸ Majumder M, Nandi P, Omar A, Ugwuagbo KC, Lala PK. EP4 as a therapeutic target for aggressive human breast cancer. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):1019
- ²⁹ Greenhough A, Smartt H, Moore A, Roberts H, Williams A, Paraskeva C et al. The COX-2/PGE2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. *Carcinogenesis* 2009;30(3):377-386.
- ³⁰ Yakar I, Melamed R, Shakhar G, Rosenne E, Abudarham N et al. Prostaglandin E2 suppresses NK activity in vivo and promotes postoperative tumor metastasis in rats. *Ann Surg Oncol* 2003;10:469-479.
- ³¹ Dinarello C. The paradox of pro-inflammatory cytokines in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2006;25(3):307-313.
- ³² Forget P, Vandenhende J, Berlière M, et al. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy ? A retrospective analysis. *Anesth Analg* 2010;110:1630-1635.
- ³³ Forget P, Machiels JP, Coulie PG, Berlière M, Poncelet AJ, Tombal B, Stainier A, et al. Neutrophil:lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(Suppl 3):S650-660.
- ³⁴ Schlagenhauff B, Ellwanger U, Breuninger H, Stroebel W, Rassner G, Garbe C. Prognosis impact of the type of anesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 2000 Apr;10(2):165-9

-
- ³⁵ Forget P, Tombal B, Scholtes JL, Nzimbala J, Meulders C, Legrand C, Van Cangh P, et al. Do intraoperative analgesics influence oncological outcomes after radical prostatectomy for prostate cancer ? *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(12):830-835.
- ³⁶ Curiel-Lewandrowski C, Nijsten T, Gomez ML, Hollestein LM, Atkins MB, Stern RS. Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs decreases the risk of cutaneous melanoma : results of a United States case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011 Jul;131(7):1460-8
- ³⁷ Ming ME. The search for a chemoprevention agent effective against melanoma : considerations and challenges. *J Invest Dermatol*. 2011 Jul;131(7):1401-3
- ³⁸ Shan L, Yanqiong L, Zhiyu Z, Qiliu P, Ruolin L, Li X, Xue Q, Jinmin Z. Association between non-steroidal anti-inflammatory drug use and melanoma risk : a meta-analysis of 13 studies. *Cancer cause control*. 2013;24:1505-1516
- ³⁹ Cananzi FC, Dalglish A, Mudan S. Surgical management of intraabdominal metastases from melanoma : role of the NLR as a potential prognostic factor. *World J Surg* 2014;38(6):1542-50
- ⁴⁰ Gu XB, Tian T, Tian XJ, Zhang XJ. Prognostic significance of NLR in NSCLC : a meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:12493
- ⁴¹ Yin Y et al. Prognostic value of NLR in lung cancer : a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2015;70(7):524-530
- ⁴² Lino-Silva LS, Salcedo-Hernandez RA, Garcia-Perez L, Meneses-Garcia A, Zepeda-Najar C. Basal NLR is associated with overall survival in melanoma, *Melanoma Res*. 2017;27(2):140-144