

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2019

N° 147

**THÈSE**

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention D.E.S. Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale

PAR

**Joffrey PERRUISSEAU-CARRIER**

né le 06/10/1989 à Ajaccio (2A)

---

CRYOTHÉRAPIE DES RÉCIDIVES LOCO-RÉGIONALES DES  
CARCINOMES RARES DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES  
SUPÉRIEURES

Revue de la littérature, série de cas et analyse de la faisabilité en ORL

---

<b>Président</b>	Monsieur DEBRY Christian, Professeur
<b>Directeurs</b>	Monsieur GANGI Afshin, Professeur Madame DUPRET-BORIES Agnès, Docteur
<b>Membres du Jury</b>	Monsieur SCHULTZ Philippe, Professeur Madame RIEHM Sophie, Docteur





- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**  
**Directeur général :**  
M. GAUTIER Christophe



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak      Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Hélène      Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	<b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	<b>Anesthésiologie-Réanimation</b> : Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	<b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	<b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	<b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	<b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LANGER Bruno P0091	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	<b>Anatomie</b>
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02	<b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
Mme OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
SANANES Nicolas P0212	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	<b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS  CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--------------------------------------------------	--------------------------------------------------

---

---

## A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

---

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

---

**MO128 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
ARGEMI Xavier M0112 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales – Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	<b>Maladies infectieuses ; Maladies tropicales</b> Option : <b>Maladies infectieuses</b>
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	<b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	<b>Physiologie</b>
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAIS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	<b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	<b>Bactériologie-virologie</b> Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02	Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01	<b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01	<b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01	<b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02	Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03	Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--------------------------------------------------------	-------	------------------------------



**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**

**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*  
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)  
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)  
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*  
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*  
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*  
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)  
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)  
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)  
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTESS Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

# SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

# REMERCIEMENTS

*Aux membres du Jury,*

À **Monsieur le Professeur Christian DEBRY**, Monsieur et cher maître, merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant et original. Votre bienveillance à l'égard des internes, la confiance dont vous nous témoignez, et l'enseignement que vous nous dispensez au quotidien sont précieux. Vous êtes un maître que l'on respecte et dont on se réjouit d'être l'élève. Je vous remercie de me permettre de poursuivre ma formation dans votre service, et je suis fier de continuer à apprendre à vos côtés.

À **Monsieur le Professeur Afshin GANGI**, Merci d'avoir bien voulu diriger ce travail, et d'accorder de votre temps à ma soutenance. Je me réjouis de pouvoir très bientôt continuer à travailler en collaboration avec votre service. Soyez assuré de ma grande reconnaissance et de mon profond respect.

À **Madame le Docteur Agnès DUPRET-BORIES**, Un grand merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils dans la relecture de mon travail. Je suis honoré que vous ayez accepté la direction de cette thèse et de vous compter dans mon jury. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

À **Monsieur le Professeur Philippe SCHULTZ**, Philippe, merci d'avoir accepté de juger ce travail. C'est avec beaucoup de plaisir que je travaille et apprends à tes côtés. Merci de tes conseils et enseignements tout au long de mon parcours. Je suis heureux de poursuivre mon apprentissage auprès de toi.

À **Madame le Docteur Sophie RIEHM**, Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité qui nous ont tant de fois rendu service au quotidien. Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

*À mes maîtres,*

À **Madame le Professeur Anne CHARPIOT**, Merci Anne pour m'avoir initié à la chirurgie otologique grâce à tes précieux conseils. Ta démarche rigoureuse et ton calme sont des exemples à suivre.

À **Monsieur le Docteur Dominique ROHMER**, C'est avec une immense tristesse que je commencerai mon clinicat sans votre bonne humeur, vos conseils, votre sagacité et votre humilité. Je suis extrêmement fier d'avoir fait partie de vos élèves, et ne garde que de merveilleux souvenirs à vos côtés. Vous resterez pour nous tous un exemple.

*À celles et ceux qui ont marqué mon parcours médical,*

À l'équipe médicale et paramédicale du service de CHIRURGIE VASCULAIRE du Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg, qui m'a accueilli pour mes premières nuits blanches alsaciennes. Merci pour cet apprentissage de la chirurgie et de la Vie.

À l'équipe médicale et paramédicale de CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE du CHRU de Strasbourg, pour ces 6 mois en or. A mes fantastiques co-internes : **Arthur, Laetitia, Sarah, Arnaud, Maxence**.

Un merci du fond du cœur au **Docteur Simone ZINK**, pour tout ce que tu m'as appris. Ton professionnalisme et ton talent chirurgical sont des exemples pour moi depuis mon début d'internat. Merci pour tout. Je me réjouis des futurs lambeaux à venir en double équipe !

À l'équipe médicale et paramédicale du service d'ORL et du bloc opératoire de la CLINIQUE SAINTE-BARBE (ou *Santa Barbara*). Merci à vous tous d'avoir rendu ce stage si agréable.

Merci tout particulièrement au **Docteur Denis BRICHE** pour tous ces moments de *vraie boucherie* ; au **Docteur Bernard WAGNER** pour tous ces blocs qui rendaient mes lundis si joyeux ; aux **Docteurs Laura IDERNE** et **Patricia DAGRENAT** pour leur confiance et leurs conseils ; aux **Docteurs Mathieu LUTCHMAYA** et **Marc FRENOT** pour tous ces blocs ensemble ; au **Docteur Guy BRONNER** pour toutes ces laryngectomies avec 2 compresses. À **Océane**, la best des HGE !

Mention spéciale à **Sylvie (#patate)**, **El Dragon**, **Gothika**, **Vaness'**... vous avez illuminé ces moments passés ensemble ! Je vous kiffe, même avec de la vaseline dans les cheveux !

À l'équipe médicale et paramédicale du SERVICE DE RADIOTHÉRAPIE du Centre Paul Strauss, ou comment grâce à vous, un chirurgien a survécu à... ça...

A ces co-internes merveilleux, aux noms de code auxquels je ne comprenais rien. . . : **CLJ** (pour tous ces fous rires ensemble), **CLF** (même pas choqué d'avoir vu tes seins, je me croyais au Primus!), **ICH** (ma zaza, je te souhaite tout plein de bonheur), **GVI** (alias le curiethérapeute) et **ALA** (détends-toi un peu mec!!!).

À ma cancérologue préférée, **Carole**, pour ces grands fous rires à parler de cancer. À ma co-cancérologue préférée, le **Docteur Hélène CARINATO** que j'ai eu la joie de découvrir durant ce semestre.

Un grand merci aux **Docteurs Inès MENOUX** (tu as voulu bien faire en m'initiant à la pose d'applicateurs de curiethérapie vaginale. . . je ne t'en veux pas), **Audrey KELLER** (qui a fini par me dire bonjour!), et **Yvan PIN** (merci pour ta bonne humeur et tes conseils en  $\text{E}\text{I}\text{E}\text{X}$ , j'ai fini par l'écrire cette thèse!!). Aux **Docteurs Valérie GANANSIA** (pour cet enthousiasme communicatif), **Youssef BRAHIMI** (je suis heureux de bientôt pouvoir travailler régulièrement avec toi), **Sébastien GUIHARD** (pour ces moments de formation pratique), **Catherine Schumacher** (pour ces très bons moments de découverte de la stéréotaxie cérébrale dans la bonne humeur), **Jean-Baptiste CLAVIER** (pour l'apprentissage clinique du remplissage en 0/0/1/2/0/1/0. . .).

Merci au **Professeur Georges NOËL** et au **Docteur Delphine ANTONI** de m'avoir accepté dans votre service.

Merci à l'équipe de physiciens, dosimétristes, manipulateurs radio, et secrétaires pour votre travail. **Maud**, ma pote végé, t'es la meilleure!

*À mes chefs, et anciens chefs,*

Au **Docteur Patrick HEMAR**, pour ton efficacité hors du commun et tes conseils qui seront bientôt très largement bienvenus.

Au **Docteur Idir DJENNAOUI**, pour ta bienveillance et ton aide tant médical que chirurgical. Je suis heureux de continuer à travailler avec toi.

Au double **Docteur Saït CIFTCI**, merci pour tes conseils, ton sens de l'humour et ton incroyable ego! Finalement j'aurais bien appris et me serais bien marré à tes côtés. Mention particulière pour le Rwanda!

Au **Docteur Emilien LEMAIRE**, merci de tout ce que tu as pu m'enseigner. Travailler à tes côtés était tous les jours un plaisir empli de bonne humeur (#wesh-magueule)! Reste comme tu es et bon courage pour tes futures aventures!

Au **Docteur Christophe BIGNET**, merci pour tout ce que tu m'as transmis et apporté. Je ne comprends toujours rien au foot, mais j'espère que tes talents en sialendoscopie m'auront inspiré! Merci pour ta disponibilité auprès des internes et ton sens de l'humour. Je te souhaite plein de bonheur pour la suite!

Au **Docteur Sophie GOROSTIS**, ton accent a une douce mélodie de bonheur. Je suis heureux de bientôt être co-chef avec toi, et je compte sur toi! Merci pour ta



bonne humeur et de ces moments passés ensemble, en particulier cette giga aventure rwandaise !!

Au **Docteur Hélène SCHMALTZ**, « Dr schmaltzi ». Je garde un excellent souvenir de ces moments avec toi. Tu es un modèle professionnel et personnel pour moi. «JPC» te remercie pour tout !

Au **Docteur Jean CARVALHO**, merci pour tout ce que tu m'as appris et ta confiance au bloc opératoire. Merci pour ton humour que j'ai pris pour exemple !

Au **Docteur Thibaut RAGUIN**, à ta bonne humeur, ta décontraction à toute épreuve et ton chronomètre opératoire !

Au **Docteur Carine EYERMAN**, pour ton amitié. Tu allies à merveille gentillesse et compétence. Je suis extrêmement heureux de pouvoir travailler avec toi !

Au **Docteur Hella VUONG**, même après ton départ, tu resteras Donna Hella y Basculetta!! Avoir appris à ton contact était un grand bonheur ! Tu as failli faire de moi un vestibulologue-audiophonologiste au bâton de pluie professionnel ! Merci pour ta bonne humeur et tout ce que tu m'as transmis ! Je te souhaite le meilleur dans cette aventure bretonne.

*À mes co-internes d'ORL,*

À **Léa**, pour ta merveilleuse amitié, ces moments de complicité, de rires, de joie, de peines (partagées ou non), et de bonheur à venir ! Hâte de te retrouver en novembre ma pseudopode !

À **Laura (M)**, je suis très heureux d'avoir partagé ces années d'internat avec toi ma petite tourangelle ! Je me réjouis d'être co-chef avec toi.

À **Nathan**, (même si je te classe dans la mauvaise catégorie) merci pour ces années, pour ma première nasofibroscopie avec toi, pour ton humour, ton sens de la classe capillaire, du grand Wohlhuter !

À **Marion**, j'ai hâte de partager ce bureau et ces blocs avec toi ! Tu m'avais manquée !

À **Laura (N)**, **Guillaume**, **Arnaud**, **Madeleine**, **Pauline**, **Alex**, **P-Pierre(s)**, **Naif**, vous êtes au top et je suis heureux de vous connaître !

Aux plus jeunes : **Claire**, **Alexandre**, **Aurélien**.

À **Gilles**, mon Gillou, ce semestre avec toi était gastronomique ! Ne change pas tu es parfait ! A très vite.

À **Yohan**, à nos fous rires, à nos râleries. Mes remerciements n'arrivent pas à la cheville des tiens ! Je te souhaite que du bon, j'ai été très heureux de te rencontrer !

*Aux équipes paramédicales d'ORL du CHRU de Strasbourg,*

IDE, IBODE, AS, ASH, audiométristes, secrétaires, vous êtes bien trop nom-

breuses et nombreux pour que je n'oublie personne. Votre présence rend le travail dans ce service très agréable ! Vous êtes une équipe au top et vous avez de quoi être fier de ce que vous accomplissez jour après jour ! C'est un honneur de pouvoir continuer à travailler avec vous toutes et tous.

*À ma famille,*

À toi **Timothé**, tu illumines chaque instant de ma vie par ta présence. T'avoir rencontré est la plus belle chose qui me soit arrivée. Merci d'être fidèle à toi-même, de m'accompagner, de me soutenir et de me faire rire tous les jours. Tout simplement merci d'être là !

À **mes parents**. Quelques lignes dans ma thèse ne suffiront pas à vous témoigner tout l'amour que j'ai pour vous deux. Merci de m'avoir soutenu toutes ces années, même dans les moments difficiles. Merci de m'avoir permis d'accomplir mes rêves et de m'encourager toujours plus à en réaliser de nouveaux. Vous êtes des parents en or et je suis fier d'être votre fils. Je vous aime et j'espère que vous serez fiers de moi.

À **mes grands-parents, Suzanne, Clément, Serge**, vous me manquez tous les jours. **Mamie Jacqueline**, tu me manques par-dessus tout. J'espère que là où tu es tu es fière de moi. Je te dédie cette thèse.

À **ma tatta Roselyne**, merci de ta présence à mes côtés. Merci de ta bonne humeur communicative, ces fracas de machines à CB et tout ce gros sel!!!

*À tous les autres,*

À tous ceux que j'ai laissés à Grenoble : **Bérénice, Julie, Marion, Marie-A, Anais, Clément, Clara, Héloïse, Angéline...**

À **Blandine, Wolfi et Drice**, merci de m'avoir permis d'écrire cette thèse en dehors de chez moi, bien trop souvent. À **Léanne et Victor**, merci pour ces moments partagés entre Strasbourg et Paris !

À **Marie et Adrien**, merci de m'avoir fait découvrir l'Alsace.

À ces amis rencontrés à Strasbourg : **Laurent, Vincent, Mika, Laurent, Héloïse, Zoltan, Dayoung, Lucie, Guillaume, Barbara, Camille, ...**

À **Mireille**, pour sa gentillesse et son sens du partage.

À **tous, et aussi à ceux que j'ai certainement oubliés** : MERCI !

# TABLE DES MATIÈRES

<b>Serment d’Hippocrate</b>	<b>2</b>
<b>Remerciements</b>	<b>3</b>
<b>Table des matières</b>	<b>8</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>11</b>
<b>Table des figures</b>	<b>12</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>14</b>
<b>Résumé</b>	<b>15</b>
<b>Introduction</b>	<b>16</b>
<b>1 Cryothérapie</b>	<b>18</b>
1.1 Historique . . . . .	18
1.1.1 Origine de la cryothérapie . . . . .	18
1.1.2 Les premiers systèmes réfrigérants . . . . .	19
1.1.3 La cryothérapie moderne . . . . .	21
1.2 Principes biophysiques . . . . .	24
1.2.1 Modèles physiques de transfert thermique . . . . .	24
1.2.2 Effet Joule-Thomson . . . . .	28
1.2.3 Facteurs biophysiques prédictifs d’efficacité sur la cryolésion	30
1.3 Effets biologiques . . . . .	34

1.3.1	Lésions cellulaires directes - phase précoce . . . . .	34
1.3.2	Lésions vasculaires - phase retardée . . . . .	35
1.3.3	Optimisation des paramètres de traitement . . . . .	38
1.3.4	Immunomodulation - phase tardive . . . . .	41
1.4	La cryolésion . . . . .	46
1.5	Les particularités des réponses tissulaires à la cryonécrose . . . . .	47
1.5.1	Cas des tissus nerveux . . . . .	47
1.5.2	Cas des vaisseaux sanguins . . . . .	48
1.5.3	Cas du tissu osseux . . . . .	49
1.5.4	Cas de l'œsophage . . . . .	50
1.5.5	Cas de l'arbre trachéo-bronchique . . . . .	50
1.5.6	Cas du tissu cérébral . . . . .	50
1.6	Monitoring du processus de cryoablation . . . . .	52
1.6.1	Echographie . . . . .	52
1.6.2	Tomodensitométrie (TDM) . . . . .	52
1.6.3	Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) . . . . .	53
1.7	Indications actuelles de la cryothérapie . . . . .	54
1.7.1	Urologie . . . . .	54
1.7.2	Tumeurs hépatiques . . . . .	56
1.7.3	Poumon . . . . .	57
1.7.4	Sein . . . . .	58
1.7.5	Système musculo-squelettique . . . . .	58
1.7.6	ORL . . . . .	59
1.8	Technique de cryothérapie . . . . .	61
1.9	Matériel de cryothérapie . . . . .	63
<b>2</b>	<b>Récidives des cancers rares des Voies Aéro-Digestives Supérieures</b>	<b>66</b>
2.1	Généralités . . . . .	66
2.2	Formes anatomocliniques . . . . .	68
2.2.1	Tumeurs naso-sinusiennes . . . . .	68

2.2.2	Tumeurs des glandes salivaires accessoires . . . . .	73
2.3	Stratégie thérapeutique des tumeurs rares . . . . .	74
2.3.1	Chirurgie d'exérèse . . . . .	75
2.3.2	Radiothérapie . . . . .	76
2.3.3	Chimiothérapie . . . . .	78
2.3.4	Prise en charge ganglionnaire . . . . .	79
2.3.5	Surveillance et prise en charge des récurrences . . . . .	79
<b>3</b>	<b>Série de cas réalisés au CHRU de Strasbourg</b>	<b>83</b>
3.1	Mr G. . . . .	83
3.2	Mr M. . . . .	88
3.3	Mme C. . . . .	93
3.4	Mr K. . . . .	97
	<b>Discussion</b>	<b>106</b>
	<b>Conclusion</b>	<b>112</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>114</b>

# LISTE DES TABLEAUX

I	Principales dates de l'histoire de la cryothérapie. . . . .	24
II	Températures létales pour les différentes cellules testées <i>in vivo</i> , retrouvées dans la littérature. . . . .	40
III	Effets de la répétition des cycles de congélation/décongélation sur les tissus <i>in vivo</i> , d'après la littérature. . . . .	41
IV	Efficacité des différentes modalités ablatives dans la genèse d'une réponse immunitaire. . . . .	43
V	Mécanismes biologiques concourant à la mort cellulaire. . . . .	47
VI	Classification histologique des tumeurs malignes des glandes salivaires par grade histopathologique. . . . .	74
VII	Résultats des 5 cryothérapies réalisées au CHRU de Strasbourg. . .	105

# TABLE DES FIGURES

1.1	Un homme s'auto-administrant une hydrothérapie. . . . .	19
1.2	Production de gaz liquide selon le principe de Linde-Hampson. . .	21
1.3	Première sonde de cryothérapie de Cooper. . . . .	22
1.4	Positions relatives du flux surfacique et du gradient de température.	27
1.5	Schématisation du fonctionnement d'une cryosonde par l'effet Joule-Thomson. . . . .	30
1.6	Performances de cryosondes de 3 et 8mm à mêmes températures en fonction du temps. . . . .	31
1.7	Mécanismes biologiques des lésions cellulaires directes et vasculaires de la cryothérapie. . . . .	36
1.8	Mécanismes biologiques des lésions vasculaires de la cryothérapie.	37
1.9	Effets en microscopie électronique de la cryoablation et différence avec l'ablation thermique par radiofréquence sur un tissu hépatique.	42
1.10	Photographie microscopique de tissu pulmonaire non traité, à distance d'un traitement local hépatique. . . . .	43
1.11	Schématisation des mécanismes à la base de l'activation ou de l'anergie immunitaire dans les suites d'une ablation par le froid. . . . .	45
1.12	Schématisation de l'implantation optimale des cryosondes et des isothermes. . . . .	62
1.13	Systèmes de stockage, de distribution et de contrôle pour une cryothérapie. . . . .	64
1.14	Matériel de cryothérapie et de guidage par imagerie. . . . .	65



2.1	Incidence et mortalité des cancers des VADS dans le monde. . . . .	68
2.2	Algorithme décisionnel des tumeurs malignes nasosinusiennes. . .	77
2.3	Dosimétrie et effets à long terme du CyberKnife . . . . .	82
3.1	Lésion ulcérate du palais dur, Mr G. . . . .	85
3.2	Image scanner montrant le positionnement des cryosondes, Mr G. .	87
3.3	Reconstruction 3D montrant le positionnement des cryosondes, Mr G.	87
3.4	IRM exposant la récurrence locale de la fosse ptérygo-palato-maxillaire, Mr M. . . . .	90
3.5	Aspect per-procédure de la cryothérapie de Mr M., en phase de congélation. . . . .	91
3.6	Reconstruction 3D montrant le positionnement des cryosondes, Mr M. . . . .	91
3.7	Scanner TEP-FDG à 4 mois après la cryothérapie, Mr M. . . . .	92
3.8	Scanner TEP-FDG : hypermétabolisme pré-stylien gauche, Mme C. .	94
3.9	Scanner cervical injecté, Mme C. . . . .	95
3.10	Implantation des cryosondes, Mme C. . . . .	96
3.11	Scanner TEP-FDG de contrôle à 6 mois de la cryothérapie, Mme C.	96
3.12	Aspect IRM de la récurrence du carcinome, Mr K. . . . .	99
3.13	Clichés IRM per-procédure de la cryothérapie, Mr K. . . . .	102
3.14	Aspect IRM de la récurrence après première cryothérapie du carci- nome, Mr K. . . . .	103
3.15	Aspect IRM per-procédure de la 2 <sup>ème</sup> cryothérapie, Mr K. . . . .	104
3.16	Aspect IRM à un mois de la 2 <sup>ème</sup> cryothérapie, Mr K. . . . .	104

# LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- **ARN** : Acide Ribonucléique
- **CAK** : Carcinome Adénoïde Kystique
- **CHC** : Carcinome Hépatocellulaire
- **CLCC** : Centre de Lutte Contre le Cancer
- **CRP** : C-Ractive Protein
- **DAMPs** : Damage Associated Molecular Patterns
- **EVA** : Echelle Visuelle Analogique
- **FDG** : FluoroDesoxyGlucose
- **HMGB1** : High Mobility Group protein B1
- **HPV** : Human PapillomaVirus
- **HSP** : Heat Shock Protein
- **IL** : Interleukine
- **IMRT** : Intensity Modulated Radiation Therapy, ou  
**RCMI** : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
- **NF- $\kappa$ B** : Nuclear Factor-*kappa*-light-chain-enhancer of activated B cells
- **RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- **REFCOR** : Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares
- **TEP** : Tomographie par Emission de Positons
- **TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor *alpha*
- **TGF- $\beta$**  : Transforming Growth Factor-*beta*
- **UCNT** : Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type
- **VADS** : Voies Aéro-Digestives Supérieures

# RÉSUMÉ

Les cancers rares des voies aéro-digestives supérieures ne représentent que 10% des carcinomes de la tête et du cou. Si la prise en charge initiale passe par une exérèse chirurgicale et bien souvent une radiothérapie adjuvante, les récurrences locorégionales représentent souvent une véritable impasse thérapeutique. Après de multiples traitements, les possibilités curatrices sont quasi-nulles. La cryothérapie pourrait représenter un nouvel axe thérapeutique curatif pour les patients actuellement orientés vers une prise en charge palliative. Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective au sujet de 4 cas traités par cryothérapie pour une récurrence locorégionale, au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg. L'objectif principal était d'évaluer la faisabilité de cette technique de prise en charge novatrice n'ayant quasiment jamais été exploitée en Oto-Rhino-Laryngologie. Les résultats sur la survie globale et le contrôle local sont également décrits. Cette étude montre la faisabilité de la technique dans le traitement des récurrences locorégionales en chirurgie cervico-faciale. Il s'agit d'une technique innovante et sûre pour des cas bien sélectionnés. En outre, elle peut être réalisée en association avec les autres traitements disponibles, en vue d'accroître le contrôle locorégional. De prochaines études sont nécessaires afin d'évaluer l'intérêt de la cryothérapie en Oto-Rhino-Laryngologie dans des indications moins restrictives, et notamment comme alternative à une chirurgie délabrante.

# INTRODUCTION

Les carcinomes rares des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ne représentent que 10% des cancers en Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) [1, 2]. Il existe peu de recommandations pour la prise en charge thérapeutique initiale qui repose principalement sur la chirurgie.

Les situations de récurrence, tout particulièrement lorsqu'elles sont inaccessibles à un traitement curatif, représentent une impasse thérapeutique. Ces récurrences sont bien souvent locorégionales et posent rapidement le problème de l'envahissement de structures à risque (gros vaisseaux du cou, base du crâne, orbite). Ainsi, un traitement optimal combinerait destruction tissulaire localisée, reproductibilité, combinaison avec les autres thérapeutiques, sûreté d'utilisation et sécurité vis-à-vis des éléments nobles de la tête et du cou.

La cryothérapie, ou ablation des tissus par le froid, est une technique ancienne qui a bénéficié de nombreuses avancées technologiques récentes. Le principe de destruction tissulaire est basé sur des cycles rapides de congélation et réchauffement, entraînant une nécrose tissulaire. Ses indications sont reconnues particulièrement en urologie, dans les cancers du rein et de la prostate. Elle voit ses applications étendues au traitement de pathologies bénignes ou malignes dans de plus en plus d'organes. Ses avantages sont nombreux, avec une efficacité réelle locale et même à distance. De plus, la cryothérapie possède les avantages de techniques interventionnelles microinvasives.

Il n'existe à l'heure actuelle que de très rares applications en ORL. Cependant, sous contrôle de l'imagerie, certaines récurrences locales de la tête et du cou

non accessibles à un traitement chirurgical, par radiothérapie ou chimiothérapie, pourraient l'être à la cryothérapie. La miniaturisation des crysondes permet une approche percutanée, transorale ou transosseuse, et d'atteindre des régions critiques en toute sécurité.

Ce travail propose une première revue de la littérature sur la technique de cryothérapie et ses applications. Ensuite, un rappel sur les cancers rares des VADS et leurs récurrences est réalisé. Enfin, la dernière partie présente une série de 4 cas réalisés au sein du CHRU de Strasbourg afin d'en étudier la faisabilité.

# 1 CRYOTHÉRAPIE

## 1.1 Historique

### 1.1.1 Origine de la cryothérapie

Le terme de cryothérapie est l'association du préfixe cryo- venant du grec ancien *kruos* (κρύος) signifiant « froid », et du suffixe -thérapie issu de *therapeia* (θεραπεία) signifiant « soin ». La cryothérapie est le soin par l'utilisation du froid. Des synonymes sont retrouvés dans la littérature tels que cryocautérisation, cryocongélation, chirurgie cryogénique, cryoablation et cryochirurgie.

La cryothérapie prend ses origines dans les bienfaits reconnus de l'application du froid. Les Égyptiens (2500 ans avant J.-C.) ont été les premiers à utiliser des compresses froides pour soulager les traumatismes. Plus tard, Hippocrate (460-377 ans avant J.-C.) rapportait les bienfaits du froid pour lutter contre l'œdème et les hémorragies. En 1812, Jean-Dominique Larrey utilisait le froid comme technique d'anesthésie pour pratiquer des amputations sur le front lors de la Campagne de Russie. Au fil de l'histoire, le traitement par le froid a donc évolué de l'application localisée ou généralisée, telle que l'hydrothérapie (Figure 1.1), jusqu'à la destruction localisée de tissus pathologiques i.e. la cryothérapie moderne [3].

L'utilisation du froid a surtout été éprouvée durant la deuxième moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle, au travers de plusieurs cas reportés dans la littérature. L'origine de son utilisation médicale récente remonte à la première publication traitant des bienfaits du froid par James Arnott en 1851 [4], dont les applications palliatives

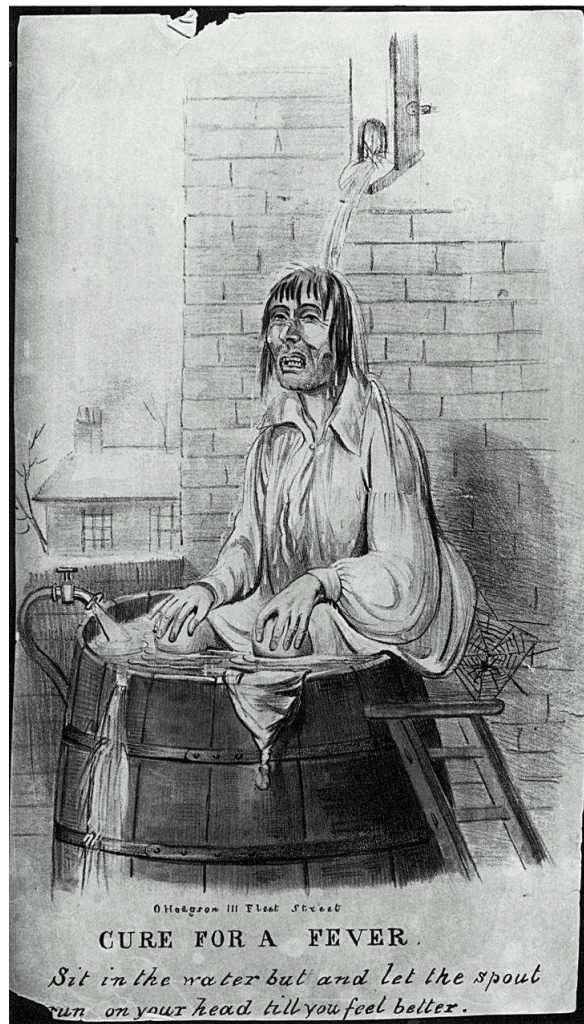


Figure 1.1: Un homme s'auto-administrant une hydrothérapie - Wellcome library, London

d'un mélange de sel et de glace pilée (obtenant des températures de  $-10^{\circ}\text{C}$ ), permettaient de réduire la douleur et les complications hémorragiques de cancers de la peau, du sein et de l'utérus. D'autres praticiens, comme William Pusey en 1907, ont préféré à ce mélange l'utilisation de neige carbonique à  $-78,5^{\circ}\text{C}$  [5]), de par sa plus grande disponibilité, pour des indications similaires.

### 1.1.2 Les premiers systèmes réfrigérants

Malheureusement, l'utilisation de glace pilée salée ou de la neige carbonique, ne permettait pas d'atteindre des réductions de température suffisantes pour permettre de traiter efficacement des tumeurs solides. Ce sont les progrès dans la fabrication de gaz cryogéniques qui ont permis le développement de la cryochirurgie.



gie.

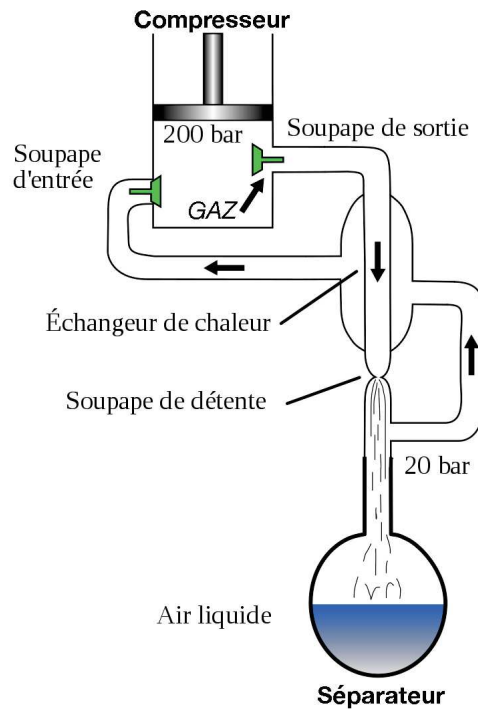
En 1877 à Châtillon-sur-Seine, Louis Cailletet [6] produisit pour la première fois de l'air liquide en liquéfiant du dioxyde d'azote puis du dioxygène par effet Joule-Thomson. Le gaz comprimé à 200 bar était refroidi à  $-29^{\circ}\text{C}$ , puis brutalement dilaté de 200 atm, réduisant théoriquement la température de  $200^{\circ}\text{C}$ , créant de petites gouttelettes d'oxygène liquide.

En 1883 Openchowski [7] a été le premier à mentionner la congélation comme technique d'ablation chirurgicale. La mise au point d'un système de refroidissement autonome, par évaporation rapide d'éther, lui a permis de geler certaines parties du cortex cérébral chez des chiens. Par la suite il fut le pionnier du traitement des cervicites chroniques de la femme par irrigation du vagin à l'eau froide.

En 1890, le chimiste et physicien James Dewar a développé un récipient de stockage adiabatique (sans échange de chaleur), le *vase de Dewar*, permettant le stockage de gaz liquéfiés, ouvrant la voie à une utilisation courante. Plus tard en 1895, Karl von Linde et William Hampson ont lancé la production industrielle de gaz liquides (Figure 1.2), permettant d'en démocratiser l'accès.

La première réelle application médicale de la cryothérapie chez l'homme a été faite en 1899 par un dermatologue New-Yorkais, Campbell White. Il a rapporté les résultats prometteurs de l'utilisation de l'air liquide sur différentes lésions cutanées comme le lupus érythémateux, le chancre, l'herpès, les verrues et certains cancers cutanés superficiels [8]. Différentes méthodes d'applications ont été utilisées, tels que des écouvillons trempés dans de l'air liquide, ou des sprays. La zone de congélation alors créée ne permettait alors que de traiter que des lésions limitées en profondeur (de 1 à 2 mm), en excluant les lésions volumineuses ou plus profondes, expliquant son utilisation limitée en dermatologie [9].

Après la publication du premier ouvrage traitant de la cryochirurgie en 1930, la recherche sur cette technique sera progressivement stoppée dans les années 1940.



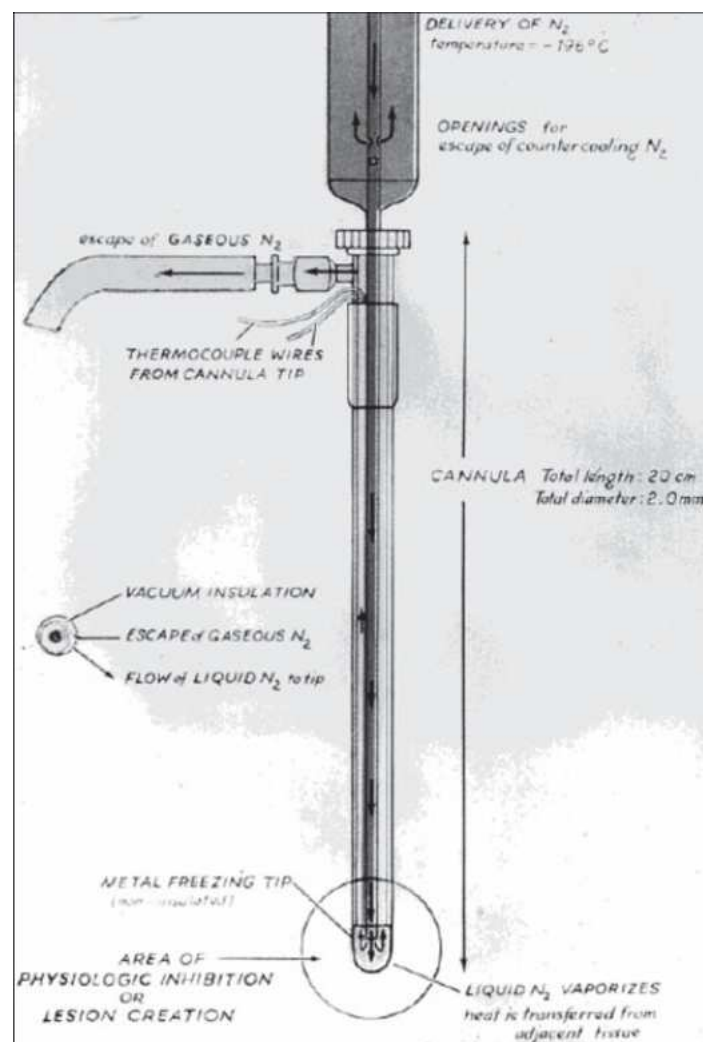
**Figure 1.2:** Schématisation du principe breveté de Linde-Hampson de production de gaz liquide. Le gaz entre dans le compresseur à l'état gazeux, à une température de 290°K. Il y subit une compression isotherme. Il est ensuite refroidi à pression constante dans l'échangeur de chaleur, avant d'être détendu à pression atmosphérique dans le détendeur. Le liquide peut ensuite être prélevé dans le séparateur qui renvoie la vapeur-sèche saturante d'azote dans l'échangeur thermique à contre-courant pour refroidir l'azote entrant. Source Creative Commons.

### 1.1.3 La cryothérapie moderne

En 1961, sous l'impulsion du neurochirurgien Cooper, la cryochirurgie moderne vit le jour. Cela a été rendu possible par la mise au point avec l'ingénieur Arnold Lee [10], d'un système complet de refroidissement utilisable en pratique (Figure 1.3). De l'azote liquide, moins explosif que l'oxygène liquide, à la température de -196°C, stocké dans un vase de Dewar à une pression de 1,5 bar, était envoyé au moyen d'une sonde à double voie insérée dans l'organe à traiter, isolée par le vide. L'azote liquide froid atteignant la pointe, qui elle était non isolée, permettant un transfert de chaleur des tissus environnant, par vaporisation. Le gaz crée s'échappait par la partie externe de la canule avant d'être récupéré par un conduit dédié. La taille du glaçon crée pouvait être calculée par la température recueillie en bout de sonde et le diamètre de la canule. La température de la sonde

était maintenue par le contrôle automatique du flux d'azote liquide, et affichée sur le boîtier. Ce prototype était à la base de toutes les futures sondes de cryothérapie utilisant de l'azote liquide. La technique a pu être éprouvée sur une série de 800 patients atteints de pathologies diverses telles que la maladie de Parkinson (avec cryogénéisation d'une partie des noyaux gris centraux), la dystonie musculaire, des tumeurs intracrâniennes, hypophysaires et colorectales inopérables [11]. La modification de son équipement, en ajoutant un élément réchauffant sur la sonde, permettait à Cooper un retrait plus facile et plus rapide de celle-ci après congélation [12]. À partir de là, l'azote liquide devint l'agent cryogénique le plus répandu [13].

Au milieu des années 1960, la cryothérapie a trouvé une application dans



**Figure 1.3:** Sonde de cryothérapie développée par Cooper. Reproduction de l'article de Cooper, JAMA, 1962.

des pathologies de la prostate [14]. Les études publiées ont pu mettre en évidence un intérêt à la fois dans l'hypertrophie bénigne et le cancer de la prostate [15, 16]. La mise en place des sondes de cryothérapie se faisait soit par voie transurétrale soit par voie chirurgicale périnéale [17, 18, 19]. La technique bien que prometteuse, ne s'est pas imposée face aux autres techniques de référence de l'époque du fait de la généralisation de la résection transurétrale de prostate et des complications post-procédurales fréquentes. Elle a vu son intérêt ravivé par la mise au point de l'échographie endorectale au milieu des années 1980, permettant à la fois de placer précisément les cryosondes, mais également de suivre en temps réel la formation des glaçons [20, 21].

Dans le même temps, la mise au point de nouveaux appareils de cryochirurgie fonctionnant à l'argon et à l'hélium [22], ont permis la miniaturisation des sondes par rapport à celles utilisant de l'azote liquide. Le réchauffement des tissus a permis de raccourcir le temps de traitement.

De l'utilisation en dermatologie et en gynécologie, l'ablation par le froid a profité de toutes les dernières avancées technologiques et de l'important développement de la radiologie interventionnelle. Elle permet aujourd'hui une prise en charge percutanée des cancers en urologie, en orthopédie, en pneumologie, en neurochirurgie, en ophtalmologie, et même en médecine vétérinaire [23], avec des résultats prometteurs.

Le tableau I résume les principales dates de l'histoire de la cryothérapie.

Dates :	Evènements :
1851	<b>Arnott</b> : première publication traitant des bienfaits du froid en application locale par de la glace pilée salée.
1883	<b>Openchowski</b> : Mise au point d'un système de refroidissement et congélation de portions de cortex chez le chien.
1878	<b>Cailletet</b> : Production d'air liquide permettant d'atteindre des températures de -196°C.
1895	<b>Von Linde</b> : Production d'air liquide de façon industrielle.
1899	<b>White</b> : Application médicale de la cryothérapie en dermatologie courante.
1930	Premier traité de cryochirurgie.
1961	<b>Cooper</b> : Mise au point d'un système complet de refroidissement et prototype moderne de cryosonde utilisant de l'azote liquide.
1966	<b>Soanes</b> : Débuts de la <u>cryothérapie de première génération</u> , utilisée pour les lésions prostatiques.
1990	<u>Cryothérapie de deuxième génération</u> après le développement de l'échographie endorectale pour l'introduction des sondes, avec cependant un taux important de complications de par le contrôle aléatoire de la diffusion de l'argon et l'absence de protection urétrale.
2000	<b>Katz</b> : <u>Cryothérapie moderne de troisième génération</u> utilisant l'argon et l'hélium sous pression.

**Tableau I:** Principales dates de l'histoire de la cryothérapie.

## 1.2 Principes biophysiques

À mesure que l'utilisation de la cryochirurgie s'est répandue, il est apparu évident que la mise au point de règles de dosimétrie pour garantir une efficacité optimale de cette nouvelle technique, était indispensable. A l'instar de la radiothérapie conformationnelle, la cryothérapie devait reposer sur une approche plus analytique et moins empirique.

Dans cette section, nous étudierons les principes biophysiques des modèles biologiques de transfert de chaleur, à la base de la cryothérapie, afin d'en déduire les règles d'utilisation en pratique.

### 1.2.1 Modèles physiques de transfert thermique

Pour comprendre les transferts thermiques à la base du système de cryodestruction, il faut appréhender certaines notions essentielles de thermodynamique.

La *thermodynamique* représente une partie de la physique statique. Elle permet d'étudier la création de la chaleur, sa transformation, sa propagation au sein d'autres milieux et son utilisation possible. Son premier principe s'exprime par

l'équation ci-dessous :

$$\Delta U = Q + W \quad (1.1)$$

Où  $\Delta U$ , représente la variation de l'énergie totale du système,  $Q$  la somme de l'énergie calorifique apportée au système, et  $W$  l'énergie mécanique (ou travail) fourni au milieu extérieur. Ces trois grandeurs possèdent la même unité, le Joule (J). Par convention, les grandeurs sont positives si le système reçoit de l'énergie.

La notion de *chaleur* se définit thermodynamiquement par le transfert de l'agitation thermique des particules microscopiques. Il s'agit d'une forme particulière d'énergie. Au décours de chocs aléatoires, les particules les plus agitées vont transmettre leur énergie cinétique à celles qui le sont moins. Le bilan sera un transfert de chaleur par transfert d'énergie cinétique entre deux systèmes d'agitation thermique différente. Pour une quantité donnée de matière, une augmentation de la quantité de chaleur, se traduit soit par une augmentation de sa température, ou par un changement d'état du système. Ceci définit deux notions :

- La *chaleur sensible* est définie par le changement d'énergie calorifique d'un corps, sans que celui-ci ne change d'état, afin de faire varier sa température.
- La *chaleur latente* est définie par le changement d'énergie calorifique d'un corps, pour que celui-ci change d'état, sans que sa température ne varie.

La *température* est une notion différente de la chaleur. Elle traduit à l'échelle macroscopique l'état d'agitation microscopique de la matière. Elle s'exprime en degrés Kelvin (K) ou Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ), où  $T[K] = 273,15 + \theta[^{\circ}\text{C}]$ . Pour les solides, elle est due à la vibration des atomes ou aux mouvements électroniques (pour les métaux). Pour les fluides, elle est due à l'état d'agitation des particules qui les constituent. En pratique, si l'on met en contact un corps chaud avec un corps froid, le corps chaud va avoir tendance à se refroidir, alors que le corps froid va avoir tendance à se réchauffer, jusqu'à atteindre une température d'équilibre, l'*équilibre thermique*.

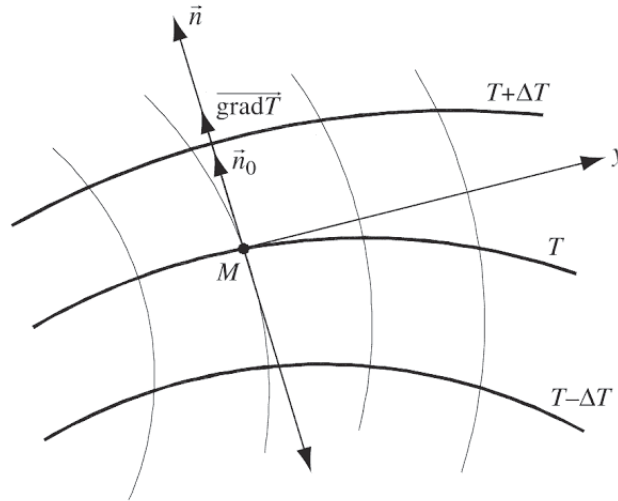
Il existe trois modes principaux de transfert d'énergie thermique [24], qui se combinent bien souvent entre eux dans tout processus de transfert thermique :

- La **conduction** correspond à un transfert d'énergie entre deux points d'un corps immobile et opaque, à des températures différentes. Elle intéresse les solides, les liquides ou les gaz. L'agitation se transmet par contact direct entre les particules en un mouvement microscopique et lent.
- La **convection** correspond à un transfert de chaleur par un mouvement macroscopique de matière entre deux zones ayant des températures différentes. Elle intéresse uniquement les fluides (liquides ou gaz).
- Le **rayonnement** correspond à un transfert de chaleur entre deux parois séparées par un milieu semi-transparent ou transparent, non plus par des particules mais par des ondes électromagnétiques, ayant à l'origine l'agitation atomique du corps. L'équilibre énergétique du milieu sera rétabli par émission ou absorption de photons. Il s'agit d'un transfert d'énergie à distance quasi-instantané ne nécessitant pas de support matériel.

Dans les techniques de cryoablation, la propagation de la boule de glace se fait aux tissus biologiques principalement par conduction, et de manière plus anecdotique par convection. Jean-Baptiste Fourier établit en 1822 de façon expérimentale, la relation de proportionnalité entre le flux de chaleur à travers une surface par unité de temps, et l'élévation de la température de part et d'autre de cette surface. Celle-ci peut être énoncée par :

$$\vec{\varphi} = -\lambda \text{grad}T = -\lambda \vec{\nabla}T = -\lambda \frac{\delta T}{\delta n} \vec{n}_0 \quad (1.2)$$

La relation 1.2, fait intervenir le facteur de proportionnalité  $\lambda$ , appelée *conductivité thermique*, qui est une caractéristique physique du milieu, et décrit sa capacité à transmettre la chaleur. La plupart du temps en application pratique,  $\lambda$  est souvent considérée comme constante pour un milieu donné (isotrope), ce qui permet d'exprimer le flux surfacique sur un système de coordonnées  $O_x, O_y, O_z$  :



**Figure 1.4:** Positions relatives du flux surfacique et du gradient de température. Le flux surfacique est un vecteur colinéaire au gradient de température, et donc de direction perpendiculaire aux surfaces isothermes. Son sens positif va des hautes aux basses températures. Les *lignes de courant* (Figure 1.4) sont tangentes en tout point au vecteur flux surfacique, et sont orthogonales aux surfaces isothermes correspondantes en chaque point.

$$\vec{\varphi} = -\lambda \left( \frac{\delta T}{\delta x} \vec{i} + \frac{\delta T}{\delta y} \vec{j} + \frac{\delta T}{\delta z} \vec{k} \right) \quad (1.3)$$

Il est à noter que la grandeur scalaire qui représente la valeur du flux thermique surfacique est donnée par la relation :

$$\varphi = -\lambda \frac{\delta T}{\delta n} [W/m^2] \quad (1.4)$$

Ceci n'est valable qu'en théorie *in vitro*. Au sein des tissus biologiques, la compréhension du transfert de chaleur nécessite l'ajout de deux termes additionnels [25] :  $q_m$  qui est la génération métabolique de chaleur, fonction du taux de consommation d'oxygène par le tissu, et  $q_b$  qui décrit le transfert d'énergie entre les vaisseaux et les tissus. L'équation de Fourier applicable dans les tissus biologiques devient donc :

$$\varphi = -\lambda \frac{\delta T}{\delta n} - q_m - q_b \quad (1.5)$$

Ainsi, en pratique est-il extrêmement difficile de mettre en application toutes ces lois. Cependant, quelques principes et paramètres à prendre en compte peuvent



en être déduits afin d'optimiser la cryodestruction. Ils comprennent la géométrie de la sonde, la surface en contact avec le tissu, la taille et la température de la cryolésion, la conductivité thermique du milieu, la densité et la capacité calorifique des tissus congelés et non congelés, le taux de perfusion sanguine dans les tissus, la génération métabolique de chaleur, la température sanguine et la température initiale des tissus. Nous envisagerons un peu plus loin dans cet exposé (paragraphe 1.2.3), certains facteurs d'efficacité de la cryonécrose qui nous semblent les plus importants.

## 1.2.2 Effet Joule-Thomson

Dans le cas de la cryothérapie moderne, un gaz sous pression contenu dans une sonde, insérée sous contrôle scanographique au sein du tissu tumoral, est rapidement décomprimé, permettant de refroidir le tissu environnant grâce à l'effet Joule-Thomson. Les études *ex-vivo* ont montré que les systèmes de refroidissement utilisant le gaz, refroidissent plus vite que les systèmes à base d'azote liquide [26, 27].

L'effet Joule-Thomson est le principe biophysique à la base de la cryoablation. C'est un phénomène qui explique la baisse de température importante d'un gaz porté à haute pression, lorsqu'il subit une expansion brutale adiabatique (dépressurisation). Il a été décrit en 1852 par le physicien William Thomson sur la base des travaux de Jame Prescott Joule concernant l'expansion des gaz.

Pour un gaz, la relation entre la pression ( $P$ ), le volume ( $V$ ), et la température ( $T$ ) est régie par la *loi des gaz parfaits* (formule 1.6), où  $n$  est la quantité de matière en mol, et  $R$  la *constante universelle des gaz parfaits* ( $\approx 8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ) :

$$PV = nRT \quad (1.6)$$

Lorsqu'un gaz subit une décompression adiabatique (sans échange de chaleur entre les deux milieux), sa température est modifiée en fonction des conditions initiales de pression et de température. Pour une pression donnée, un gaz

possède une *température d'inversion de Joule-Thomson*, au-dessus de laquelle l'expansion entraînera un réchauffement, et au-dessous de laquelle elle entraînera un refroidissement du gaz. A pression atmosphérique, la majorité des gaz (oxygène, azote, argon) ont une *température d'inversion de Joule-Thomson* relativement élevée (nettement supérieure à la température ambiante), et peuvent donc être refroidis sous l'effet de l'expansion. Cependant, à cause des caractéristiques bien particulières du dihydrogène, du néon et de l'hélium, ceux-ci se réchauffent à la décompression rapide. Ils présentent des températures d'inversion respectives de -18°C, -73°C ET -233°C.

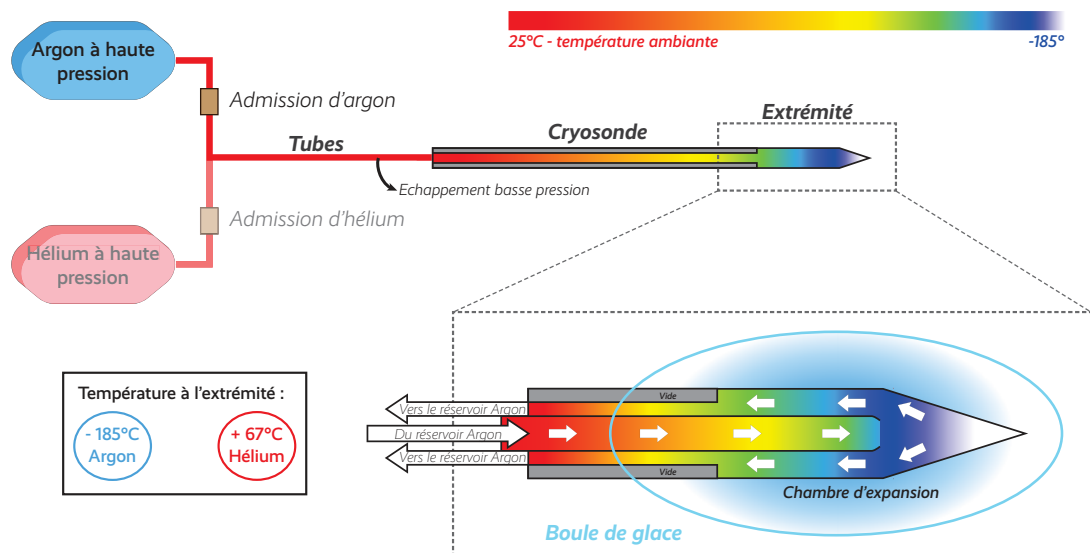
Lors d'une expansion, le rapport entre les variation de température ( $\Delta T$ ) et de pression ( $\Delta P$ ) est appelé *coefficient de Joule-Thomson* ( $\mu$ ), et est régit par l'équation 1.7. La *température d'inversion de Joule-Thomson* est celle pour laquelle le coefficient  $\mu$  change de signe. L'effet tient compte du numéro atomique du gaz employé, directement lié au *coefficient de Joule-Thomson*.

$$\mu = \frac{\Delta T}{\Delta P} \quad (1.7)$$

Les cryosondes utilisées en pratique, emploient du gaz argon sous une pression de 20,68 MPa (environ 206 Bar) [28], stocké dans des réservoirs pressurisés, rapidement décomprimé à 0,103 MPa (environ 1 Bar soit 1 atmosphère), permettant de le refroidir à une température de -185,7°C.

La dépressurisation de l'hélium est quant à elle utilisé afin de réchauffer plus rapidement le système, jusqu'à des températures de +67°C.

La figure 1.5 schématise le fonctionnement du refroidissement tissulaire à l'aide d'une crysonde actuelle au gaz argon, selon l'effet Joule-Thomson. Le réchauffement est lui réalisé par la dépressurisation de l'hélium qui circule au sein de la sonde.



**Figure 1.5:** Schématisation du fonctionnement d'une cryosonde par l'effet Joule-Thomson.

### 1.2.3 Facteurs biophysiques prédictifs d'efficacité sur la cryolésion

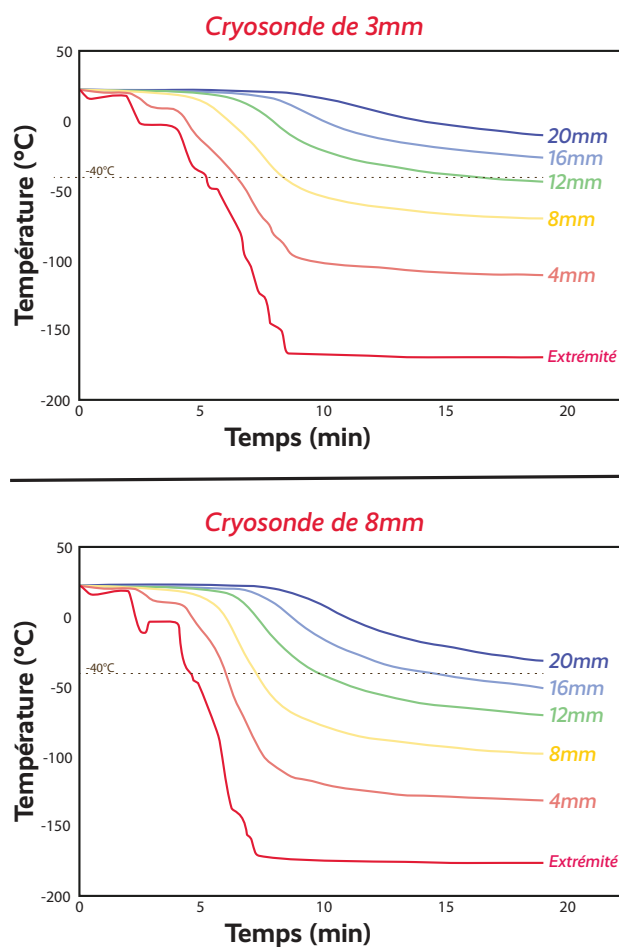
Etant donné que tous les tissus ne sont pas équivalents en termes de cryorésistance, l'efficacité de la cryothérapie ne pourra donc pas être prédite de façon certaine, devant la grande hétérogénéité des tissus, particulièrement au niveau de la tête et du cou. Certains paramètres modifient de façon certaine l'effet de la cryolésion. Certains d'entre eux seront retrouvés dans la section 1.3.3, traitant le problème d'un point de vue plus biologique.

#### Le diamètre et la température de la sonde

La taille du glaçon créé sera largement dépendante de la taille et de la température cible de la sonde utilisée, comme illustrée dans la figure 1.6 [26]. Même si la sonde est refroidie dès l'activation de l'unité cryochirurgicale, il faut la considérer comme un puits à chaleur. La sonde extrait en effet la chaleur des tissus, ce qui cause un refroidissement progressif de ces tissus. La taille, la matière, la composition et la température de la sonde sont les caractéristiques qui déterminent sa capacité à extraire la chaleur. Pour résumer, plus le diamètre de la sonde sera

grand, et plus sa température cible sera basse, plus le volume de la glace créée sera grand, c'est à dire plus le diamètre de l'ellipse isotherme sera important.

On définit par **isotherme**, la ligne fictive le long de laquelle la température est constante. L'isotherme  $-20^{\circ}\text{C}$  est la plus souvent employée en pratique car correspond à la partie généralement admise comme létale pour le tissu, particulièrement après 2 cycles de refroidissement/réchauffement. Celle de  $-40^{\circ}\text{C}$  correspond à la nécrose tissulaire quasi certaine, et est principalement utilisée pour des tissus plus denses, à faible teneur hydrique ou à forte vascularisation (cf. plus loin).



**Figure 1.6:** Performances de cryosondes de 3 et 8mm à mêmes températures en fonction du temps.

D'après Baust & al. [26].

## **Les durées de congélation - décongélation**

Un tissu exposé au froid commence le processus de nécrose après une minute à -20°C. Il s'agit là de la durée minimum d'exposition. Comme nous l'avons déjà vu sur la figure 1.6, plus la durée d'exposition est longue, plus le volume de la glace est important.

Une durée de congélation de 10 minutes est considérée comme acceptable pour obtenir le meilleur ratio temps/volume de formation de la boule de glace. La décongélation doit se faire au mieux à température tissulaire ambiante pour obtenir les meilleurs résultats.

## **Le nombre de congélations - décongelations**

Une alternance de 2 cycles de congélation/décongélation portant la zone à traiter au minimum à -20°C est généralement conseillée afin d'obtenir la meilleure nécrose tissulaire. Ceci permet une sensibilisation des tissus au froid par l'augmentation de la conductivité thermique des tissus endommagés par un premier cycle.

## **La perfusion tissulaire**

La vascularisation tissulaire est un processus ralentissant la congélation tissulaire par apport de chaleur, et accélérant la décongélation. Cela compromet le processus de cryolésion par modification de la *conductivité thermique* du milieu (chapitre 1.2). Il peut être intéressant dans certains cas d'interrompre la circulation sanguine locale (embolisation, ligature vasculaire, etc.) afin de diminuer ce phénomène, et par la même occasion, d'aggraver l'ischémie tissulaire.

## **La composition hydrique tissulaire**

Plus la concentration en eau des tissus traités est importante, plus la destruction par le froid sera efficace, comme nous le verrons dans la partie 1.3. Il a été montré que les tissus tumoraux ont une teneur hydrique plus importante que

les tissus normaux. Cependant, en pratique cette différence est trop faible pour entraîner une réelle différence d'efficacité de la cryothérapie. Il existe néanmoins une exception qu'est l'os.

## 1.3 Effets biologiques

La cryothérapie engendre des dommages cellulaires entraînant la mort cellulaire par nécrose ou apoptose, et la nécrose tissulaire. Ceci se fait par des mécanismes directs et indirects [29]. Les mécanismes de cryodestruction dépendent directement de 4 paramètres principaux i.e. 1. la vitesse de refroidissement, 2. la température minimale atteinte, 3. le nombre de cycles de congélation/décongélation, 4. la vitesse de réchauffement. L'ensemble de ces mécanismes ont été appréhendés initialement *in vitro* puis *in vivo*, et ont été plus particulièrement étudiés dans le cadre des tumeurs prostatiques. Le but du cryothérapeute sera de maximiser les effets cellulaires et vasculaires, afin d'optimiser la destruction d'un volume tridimensionnel de tissu tumoral, avec le plus haut degré de certitude.

### 1.3.1 Lésions cellulaires directes - phase précoce

Une littérature abondante a pu mettre en évidence les effets cellulaires directs de la congélation, que ce soit *in vitro* ou *in vivo*. Les lésions cellulaires induites sont assimilables à des effets immédiats, s'aggravant au fur et à mesure que la température chute. Les cellules tumorales semblent plus sensibles au traitement par le froid que les cellules normales [30].

Le milieu extracellulaire congèle à des températures de l'ordre de  $-15^{\circ}\text{C}$ , n'étant pas composé d'eau pure, qui elle gèle à  $0^{\circ}\text{C}$ . Le milieu intracellulaire congèle à des températures plus basses, protégé par sa membrane phospholipidique isolante. La formation de cristaux de glace entraîne deux phénomènes qui concourent à la mort cellulaire [31, 32] :

- Un effet osmotique : la glace générée lors d'un refroidissement lent, constituée uniquement d'eau libre, va se former principalement dans l'espace extracellulaire. Les électrolytes restants s'accumulent dans ce dernier qui va rapidement devenir hyperosmolaire, entraînant un transfert d'eau du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire. Ceci va aboutir à une

déshydratation cellulaire, prédominante entre 0°C et -20°C, et altérer la machinerie enzymatique cellulaire et déstabiliser la membrane cellulaire. En-dessous de -40°C, de la glace va se former dans le milieu intracellulaire, et tout particulièrement en cas de refroidissement accéléré du tissu [33], par exemple au plus près de la sonde de cryothérapie. La cellule est alors incapable de perdre aussi rapidement son eau afin d'équilibrer la pression osmotique, créant de la glace intracellulaire pour rétablir un équilibre [34]. Cette congélation va entraîner des lésions létales immédiates des organites et des membranes phospholipidiques.

- Un effet mécanique : parallèlement à l'effet osmotique, la congélation du compartiment extracellulaire va générer des forces de traction importantes menant à la déstabilisation puis à la rupture des structures cellulaires par dessiccation.

Lors du réchauffement du tissu au-dessus de -40°C, les cristaux de glace vont fusionner menant au phénomène de *recristallisation*, majorant leur taille dans le secteur intracellulaire. Cet effet est maximal entre -25°C et -20°C. La fonte de la glace va débuter dans le milieu extracellulaire, entraînant un nouveau transfert d'eau vers le milieu intracellulaire, favorisant la croissance des cristaux de glace. L'augmentation du volume des cellules tumorales est un facteur supplémentaire de mort cellulaire par rupture de la membrane plasmique.

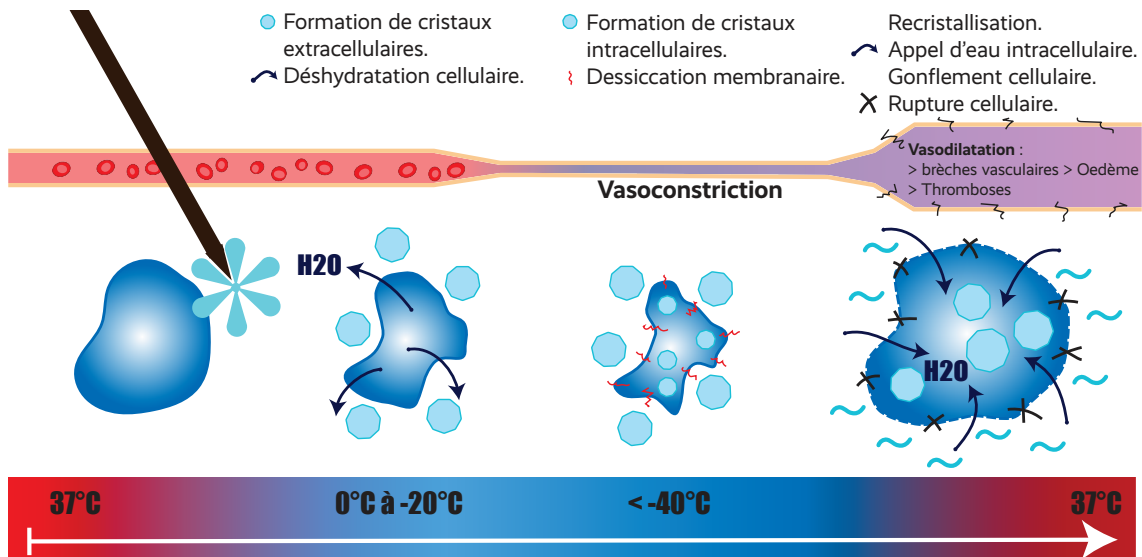
L'ensemble de ces phénomènes sont schématisés sur la figure 1.7.

### **1.3.2 Lésions vasculaires - phase retardée**

Les lésions vasculaires dues au froid sont un phénomène plus retardé et pérenne que les lésions cellulaires directes et sont considérées comme étant le mécanisme principal de l'effet de la cryothérapie. Elles aggravent les lésions cellulaires déjà présentes.

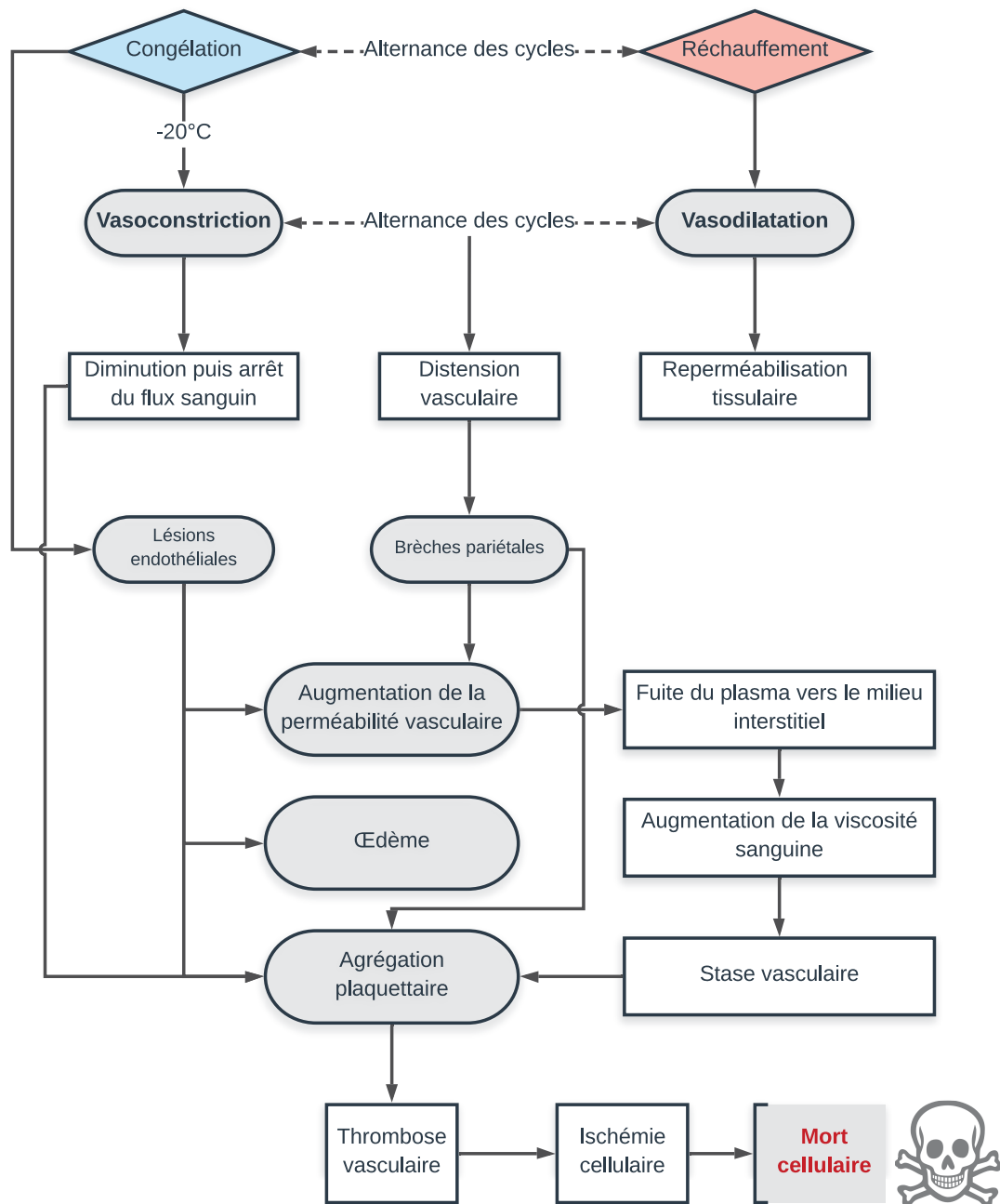
Le refroidissement engendré par la phase initiale de la congélation va entraîner une vasoconstriction du tissu traité, à partir de températures inférieures





**Figure 1.7:** Schématisation des mécanismes biologiques des lésions cellulaires directes et vasculaires de la cryothérapie.

à -20°C. Le flux sanguin va alors diminuer jusqu'à s'arrêter. Lors du réchauffement, une vasodilatation compensatoire va permettre de rétablir un débit sanguin plus important. Ce passage de l'état de vasoconstriction à celui de vasodilatation va provoquer une distension rapide des parois vasculaires créant des brèches pariétales. De plus, la glace formée lors du processus de congélation aura déjà entraîné une déshydratation des cellules endothéliales, provoquant des lésions responsables d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, d'un œdème, d'une agrégation plaquettaire et de la formation d'un microthrombus endovasculaire. La fuite du plasma vers le milieu interstitiel va augmenter la viscosité sanguine. L'ensemble de ces phénomènes va mener à une stase vasculaire, une activation plaquettaire et donc à la thrombose des petits vaisseaux dans un délai de 3 à 4 heures après le geste. Les artérioles peuvent rester perméables durant 24h avant de s'occlure [35]. La mort cellulaire résultera donc d'une ischémie tissulaire, appelée ischémie coagulante. L'ensemble de ces phénomènes sont schématisés sur la figure 1.8.



**Figure 1.8:** Schématisation des mécanismes biologiques des lésions vasculaires de la cryothérapie.

### 1.3.3 Optimisation des paramètres de traitement

L'effet de la cryodestruction tissulaire est dépendant d'un certain nombre de facteurs dont l'optimisation sera garant de la meilleure efficacité anti-tumorale [36], par le contrôle de la profondeur, la largeur et le volume de la cryolésion.

1. **La température minimale atteinte** est un des facteurs clés. Une température standard cible de  $-40/-50^{\circ}\text{C}$  a été retenue comme étant la plus létale pour les cellules tumorales *in vitro* et *in vivo* [37, 38, 39] dès le premier cycle de congélation/décongélation. Cependant, il a été démontré que la stase vasculaire modifiait de façon importante l'interprétation de cette température, et la plupart des praticiens ciblaient une température minimale de  $-20^{\circ}\text{C}$ . Les travaux de Neel sur la souris, quant à eux, soulignaient la nécessité d'atteindre  $-60^{\circ}\text{C}$  afin d'obtenir une destruction tumorale d'un sarcome, et ont permis pour la première fois d'évoquer l'importance de la répétition des cycles [40]. Le débat sur la température minimale est loin d'être actuellement résolu, et repose sur des études sur des tissus différents, dans différentes conditions expérimentales (tableau II). Malgré tout, un objectif raisonnable de  $-40^{\circ}\text{C}$  semble être reconnu comme le plus destructeur pour les cellules tumorales. L'adjonction de la répétition des cycles, ainsi que la stase vasculaire, permettent très probablement des destructions tissulaires à des températures plus élevées.
2. **La vitesse de congélation** doit être la plus rapide possible. Des vitesses de congélation au minimum de  $50^{\circ}\text{C}/\text{min}$  sont nécessaires afin de créer de la glace intracellulaire dans un but de destruction tissulaire. Cependant, celles-ci varient de façon considérable à mesure que l'on s'éloigne de la sonde. Au contact de la sonde, la vitesse de refroidissement atteint un maximum de  $50^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , mais peut chuter jusqu'à  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  à 1 cm de la sonde [38], expliquant l'efficacité moindre de la cryothérapie en périphérie de la zone traitée, menant plus facilement à une mort cellu-

laire programmée, l'apoptose. Cependant, ce critère ne semble pas être le facteur principal déterminant la survie cellulaire après cryodestruction.

3. **Le réchauffement** doit être le plus lent ( $< 10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ) et le plus complet possible afin de favoriser au maximum les phénomènes de recristallisation et les transferts hydriques vers le milieu intracellulaire. Celui-ci est au mieux réalisé de façon passive. La vitesse de réchauffement apparaît comme étant le facteur destructeur le plus important [41].
4. **La durée de congélation** permet d'optimiser les mécanismes de cryodestruction. La recristallisation commence après la formation de la glace intracellulaire, entraînant d'autant plus de morts cellulaires. De même plus le temps passé à température minimale est long, plus la cellule aura le temps de se déshydrater. Cependant, ce temps n'est pas d'une importance capitale, tant que la température minimale a pu être atteinte [39].
5. **L'alternance des cycles de congélation/décongélation.** L'optimisation de la destruction tissulaire passe par la répétition du cycle de congélation/décongélation. Celle-ci permet de tuer les cellules survivantes au cycle précédent du fait des altérations physico-chimiques qu'elles ont déjà subies. En effet, les tissus endommagés conduisent bien mieux le froid, augmentant d'autant plus le rayon d'action de la cryothérapie. De plus, les cristaux intracellulaires sont de plus grande taille à partir du deuxième cycle, entraînant plus de dommages cellulaires. A mesure que l'on réalise de nouveaux cycles, les tissus congèlent plus rapidement et plus à distance de la sonde, rattrapant la périphérie du volume tumoral initialement sous-traitée. Ces faits sont issus d'expériences *in vivo* résumées dans le tableau III. L'effet est plus particulièrement important sur les tissus initialement sous-traités entre  $-20$  et  $-30^{\circ}\text{C}$ . Pour les tissus traités en-dessous de  $-40^{\circ}\text{C}$ , la température est assez basse pour que la destruction tissulaire soit effective en un seul cycle. Deux cycles de congélation/décongélation augmentent la taille du tissu nécrosé de l'ordre de 80% par rapport à un

seul cycle [42, 43]. Il n'y a pas d'intérêt en termes de mortalité cellulaire au-delà de 2 cycles. De plus, la répétition des cycles a prouvé qu'elle augmentait la concentration sanguine de plusieurs cytokines inflammatoires, particulièrement entre le deuxième et le troisième cycle [44, 45].

6. **La marge de traitement.** Une température comprise entre -20° et -40°C doit être maintenue au minimum 1 cm au-delà de la périphérie tumorale, afin d'assurer le meilleur contrôle local possible. Cela a été décrit pour la cryothérapie hépatique, et n'est probablement pas applicable telle quelle au niveau cervico-facial [46].

Références :	Cellule / tissu / animal :	Température létale :	Cycle de Congélation/ Décongélation (C/D) :
Gage 1966	Ostéocytes / os / chien	-2°C	5 min C / D lente
Calams 1966	Prostate / chien	-4°C	4 min C / D lente
Grady 1973	Tumeur / foie / rat	-4°C	C rapide / D lente
Gage 1979	Mélanocytes / peau / chien	-4°C	4 min C / D lente
Smith 1974	Foie / rat	-15°C	3 min C / D rapide
Rivoire 1996	Foie / cochon	-15°C	5 min C / D lente
LeFebvre 1975	Abajoue / hamster	-18°C	1 min C / D rapide
Dow 1970	Prostate / chien	-20°C	C sec. / D lente
Gage 1982	Peau / chien	-40°C	3 min C / D lente
Yamada 1976	Peau / souris	-40°C	1 min C / D lente
Gage 1978	Palais / chien	-40°C	3 min C / D lente
Neel 1971	Sarcome / souris	-60°C	6 min C / D lente
Staren 1997	Adénocarcinome / rat	-40°C	15 min C / D lente
Chosy 1998	Prostate / chien	-40°C	4 min C / D lente
Seifert 1998	Cancer / souris	-60°C	C / D
El-Shakhs 1999	Tumeur / foie / rat	-38°C	5 min C / D lente
Rupp 2002	Rein / cochon	-15°C	15 min C / D lente
Seifert 2003	Foie / cochon	-15°C	20 min C / D lente

**Tableau II:** Températures létales pour les différentes cellules testées *in vivo*, retrouvées dans la littérature.

Au total, tout geste de destruction tissulaire par le froid nécessite un monitoring précis du processus, un refroidissement rapide vers une température cible optimale, un réchauffement au mieux passif et le plus lent possible, en prenant soin de répéter un deuxième cycle de refroidissement/réchauffement. Lors du refroidissement, la mort cellulaire est obtenue principalement par effet osmotique à des températures de -20 à -50°C, et par effet mécanique par la formation de glace

Références :	Cellule / tissu / animal :	Effets :
Gill 1968	Foie / rat	Augmentation du volume congelé
Myers 1969	Tumeur / souris	Pas d'effet
Neel 1971	Sarcome / souris	Nécessité d'une température minimale de -60°C
Whittaker 1975	Muqueuse buccale / hamster	Cristaux intracellulaires plus volumineux
Gage 1978	Palais / chien	Destruction tissulaire plus importante
Burge 1984	Cartilage / oreille de cochon	Destruction tissulaire plus importante
Rand 1985	Cancer mammaire / souris	Nécessité d'une température minimale de -50°C
Ravikumar 1991	Tumeur / foie / rat	Nécessité d'une température minimale de -35°C
Dilley 1993	Foie / mouton	Nécrose plus proche de la périphérie
Pogrel 1996	Peau / rat	Destruction plus large, température létale de -20°C
Staren 1997	Cancer mammaire / rat	Destruction tissulaire plus importante
Wooley 2002	Rein / chien	Destruction tissulaire plus importante
Seifert 2003	Foie / chien	Cryolésion plus large
Kollmar 2004	Foie / cochon	Destruction tissulaire plus importante

**Tableau III:** Effets de la répétition des cycles de congélation/décongélation sur les tissus *in vivo*, d'après la littérature.

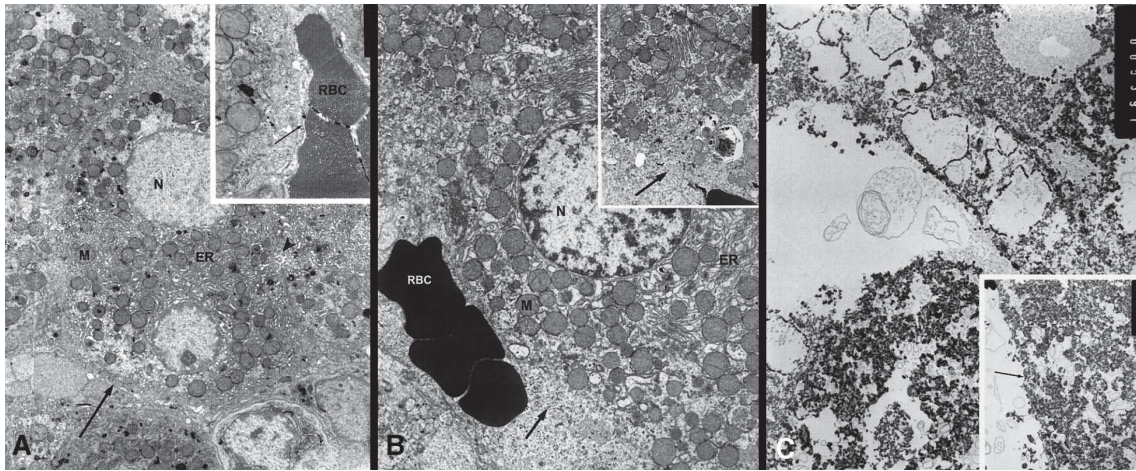
intra et extra-cellulaire au-delà. Lors du réchauffement, la rupture des membranes cellulaires garantit leur mort. Les lésions vasculaires, plus retardées, aggravent les lésions cellulaires plus précoces. La figure 1.9 illustre au niveau cellulaire les effets de la cryothérapie et met en évidence la différence avec l'ablation par radiofréquence.

Au décours de l'ensemble des phénomènes biologiques précédents, une nécrose tissulaire cryo-induite va avoir lieu au sein du tissu, alors qu'une apoptose va s'opérer plutôt en périphérie, induite par des dégâts mitochondriaux dûs à une exposition au froid non létal. La balance nécrose-apoptose va avoir un impact direct sur le dernier paramètre biologique expliquant l'efficacité de la cryothérapie.

### 1.3.4 Immunomodulation - phase tardive

La littérature médicale rapporte des cas de régression métastatique après traitement de la tumeur primitive par cryoablation [48]. L'hypothèse principale évoquée est le relargage *in situ* d'antigènes tumoraux spécifiques, stimulant une réponse immunitaire acquise contre les tissus partiellement ou non traités, par analogie avec l'effet abscopal rapporté au début des années 1970. Ces effets sont non seulement locaux mais également systémiques au niveau de tissus non traités [47], illustrés sur la Figure 1.10. Cette hypothèse, vérifiée par la suite, a montré





**Figure 1.9:** Microscopie électronique représentant un tissu hépatique normal **A**, traité par cryoablation **B** et par radiofréquence **C**.

**A** Le tissu normal contient des hépatocytes avec des noyaux cellulaires (N), des organelles intracytoplasmiques dont le réticulum endoplasmique (ER), des mitochondries (M) et une membrane plasmatique intègre (flèche).

**B** Après cryoablation, la structure globale et l'ultrastructure hépatiques sont conservées, de même que les organelles intracytoplasmiques. Cependant, la membrane plasmatique s'est rompue, laissant se déverser dans l'espace extracellulaire les organelles (flèche).

**C** En revanche, la destruction thermique laisse une architecture globale totalement anarchique.

D'après [47], reproduction avec l'aimable autorisation du Dr CHAPMAN.

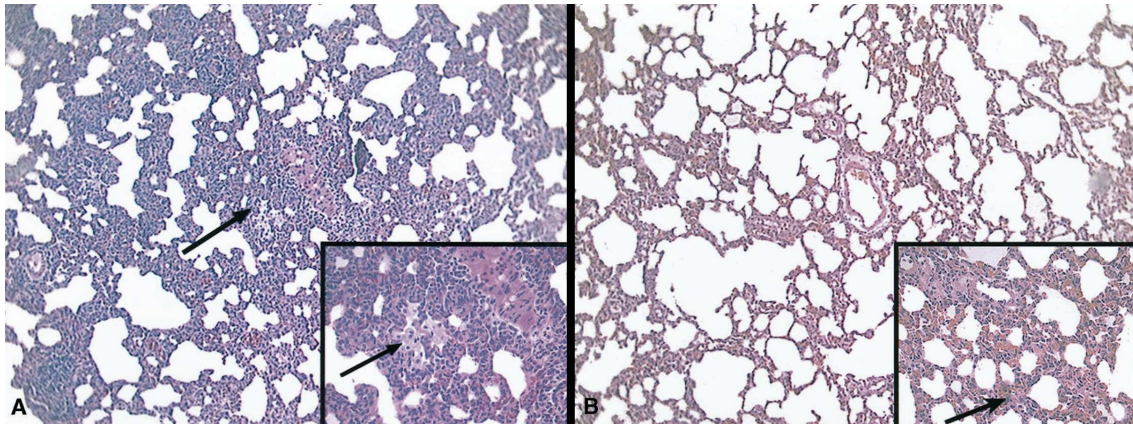
Grossissement **A** x8320, encart x41600; **B** x8320, encart x17810; **C** x10140, encart x17810.

la supériorité de la destruction par la congélation, par rapport aux autres modalités de traitement local [49, 50], et est illustrée sur le tableau IV. En effet, la destruction à haute température entraîne une nécrose responsable d'une dénaturation des protéines et des organelles intracytoplasmiques, ainsi qu'une coagulation tissulaire empêchant la diffusion des antigènes intracellulaires. À l'inverse, la cryodestruction entraîne une nécrose tissulaire gardant intactes les organelles intracytoplasmiques, l'ultrastructure et les protéines cellulaires [51, 52] jusqu'à leur présentation aux cellules immunitaires après rupture de la membrane cellulaire [48]. Ce mécanisme est actuellement la base de la cryoimmunologie.

Une des particularités de la cryoablation est son effet immunosuppresseur paradoxal. Cette variabilité de la réponse immunitaire a été attribuée à la balance entre Nécrose et Apoptose, mécanismes de mort cellulaires induits par la cryothérapie [53], et basée sur la *Théorie du Danger* [54] proposée par Matzinger [55] :

Modalité	Traitement unique	Traitement combiné	Sources
Cryothérapie	Optimale	Optimale	Wang 2007, den Brok 2006, Thakur 2011, Waitz 2012
PDT	Bonne	Modérée	Krosl 1997, Golab 2000
HiFU	Bonne	Faible	
Radiothérapie	Bonne	Bonne	Nikitina 2001, Dewan 2009, Harris 2008, Chi 2005, Gulley 2005
Electroporation	Limitée	Faible	
LoFU	Limitée	Faible	
Ultrasons	Limitée	Faible	
Radiofréquence	Bonne	Modérée	en Brok 2005, Dromi 2009, Gameiro 2013

**Tableau IV:** Efficacité des différentes modalités ablatives dans la genèse d'une réponse immunitaire que ce soit en traitement unique ou en traitement combiné. D'après la méta-analyse de Bastianpillai [50].



**Figure 1.10:** Photographie microscopique de tissu pulmonaire 2 heures après A Cryoablation ou B Radiofréquence hépatique. Chez les animaux traités par cryoablation, il existe une infiltration plus marquée : lymphocytes activés, polynucléaires neutrophiles et groupes de macrophages spumeux (flèches). Les sections pulmonaires des animaux traités par radiofréquence, on ne retrouve pas d'inflammation, mais seulement des plages inégales d'œdème interstitiel et de congestion vasculaire (flèche). (Hématoxyline et éosine ; grossissement x100, encart x400).

D'après [47], reproduction avec l'aimable autorisation du Dr CHAPMAN.

- La **nécrose** entraîne le relargage de composants intracellulaires à la base de la réponse immunitaire. Celle-ci débute par une réponse innée via les neutrophiles, les macrophages et les cellules NK (Natural Killer). S'en suit une réponse acquise nécessitant la présentation des antigènes intracellulaires tumoraux relargués après nécrose, par les cellules dendritiques. Ces dernières vont migrer vers les premiers relais ganglionnaires afin d'être reconnues par les cellules T via le CMH de classe I. Cette reconnaissance est loin d'être suffisante pour activer les cellules T, mais nécessite à la fois l'activation des cellules dendritiques, via la voie NF- $\kappa$ B, par des signaux de danger (Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) : ADN, ARN, HSP70, HMGB1, Acide Urique, qui sont des molécules biologiquement as-



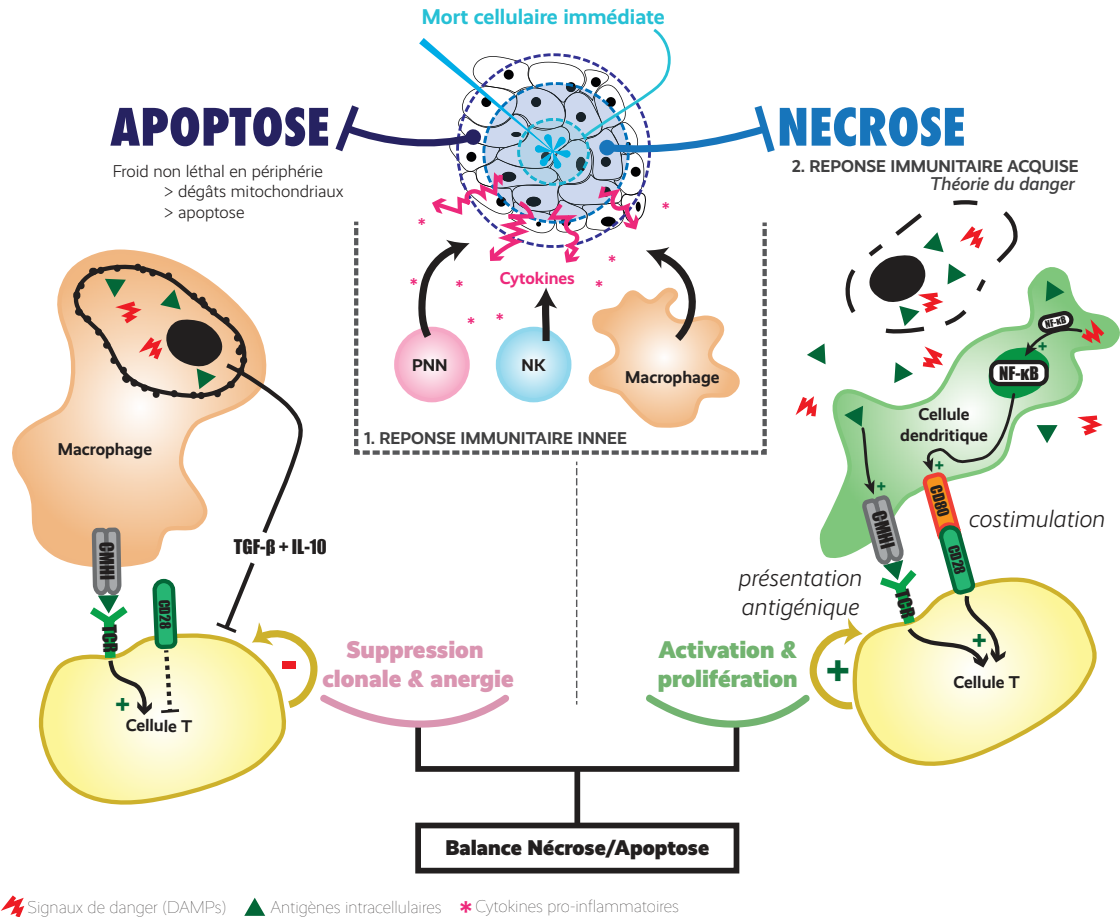
sociées à des dommages cellulaires). Ceci va permettre la co-stimulation des cellules T par des signaux non spécifiques entre ces dernières et cellules T (CD80-CD28).

- L'**apoptose** en revanche entraîne un mécanisme d'immunosuppression envers la cellule tumorale après phagocytose par les macrophages. L'absence de relargage du contenu intracellulaire empêche la présentation efficace d'antigènes par les cellules immunitaires qui ne matureront pas sans les signaux de dangers concomitants, aboutissant à une tolérance immunitaire. Ce phénomène est appelé *anergie*. Parallèlement, les cellules tumorales produisent du TGF- $\beta$  et de l'IL-10, deux cytokines immunosuppressives. Si ces dernières sont majoritairement sécrétées durant la cryoablation, les cellules T régulatrices seront stimulées, ce qui est une deuxième explication à la tolérance immunitaire.

Les mécanismes à la base de l'activation du système immunitaire ou l'anergie dans les suites d'une ablation par le froid sont schématisés sur la Figure 1.11. Ces modèles ont surtout été étudiés chez l'animal. Ainsi est-il difficile de prédire chez l'homme laquelle de la nécrose ou de l'apoptose exerce une plus grande influence dans tel ou tel cas, avec la participation d'un nombre croissant de protéines de l'inflammation. De plus, tous ces paramètres dépendraient de la méthode d'ablation, de la vitesse de refroidissement, du type de tumeur, de son volume, de son environnement, de l'âge du patient, et de variabilités interpersonnelles.

L'explosion actuelle de l'immunothérapie a ouvert de nouvelles perspectives dans la lutte contre le cancer. La compréhension des mécanismes biologiques a permis à certains auteurs de proposer l'immunothérapie en association à la cryoablation, afin de potentialiser son effet. Actuellement, la combinaison des différentes modalités chirurgicales, la radiothérapie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées, et l'ablation thermique sont une source importante de recherche et ouvre toujours plus de possibilités thérapeutiques. La synergie entre ablation et immunothérapie est actuellement à l'étude, à une étape préclinique. Les résultats sur la

souris sont encourageant mais dépassent le but de ce travail [56]. La finalité est et restera l'amélioration de la survie des patients traités avec un traitement qui se doit d'être le plus ciblé possible.



**Figure 1.11:** Schématisation des mécanismes à la base de l'activation ou de l'anergie immunitaire dans les suites d'une ablation par le froid.

## 1.4 La cryolésion

La zone traitée par cryothérapie est parfaitement identifiable par rapport aux tissus sains avoisinant, et peut être divisée en 3 régions [46] :

- Une zone centrale nécrotique.
- Une zone intermédiaire de tissu inflammatoire au sein duquel un processus actif de régénération est en cours.
- Une zone périphérique constituée de cellules partiellement endommagées. Ce sont les zones où la vitesse de congélation est la plus lente, où la température n'est pas descendue suffisamment (de  $-20^{\circ}\text{C}$  à  $0^{\circ}\text{C}$ ), où le temps passé en phase de congélation est le plus court, et où le réchauffement est le plus rapide. Certaines cellules sont nécrotiques, d'autres apoptotiques, alors que certaines autres survivent. Ce sont dans ces zones que les différences de sensibilité des tissus au froid sont les plus importantes à prendre en compte.

Après la réalisation d'une ablation par le froid, dont l'ensemble des mécanismes concourant à la mort cellulaire sont résumés dans le tableau V, le tissu traité devient œdématisé et décoloré par la congestion dans les premières heures. La nécrose tissulaire est effective dans les 2 à 3 jours après le geste.

L'arrivée des cellules inflammatoires par diapédèse se fait après 1 ou 2 jours et marque le début de la réponse immune, mais également du processus de réparation tissulaire. La fuite d'hématies à travers les parois délabrées des vaisseaux sanguins, majore l'œdème et crée de micro zones d'hémorragie. Cela dure environ une semaine.

L'infiltration cellulaire va permettre une néoangiogénèse. Un tissu de granulation remplace la zone de nécrose au bout de 7 à 14 jours, et les fibroblastes vont se différencier en myofibroblastes, alors que du collagène va être créé en grandes quantités. La zone va évoluer vers la rétraction cicatricielle au terme d'environ 3 semaines.

Mécanismes lésionnels :		Instant du cycle :	Localisation :
Lésions directes	Formation de glace intra et extracellulaire + Nécrose coagulante	Congélation	Centre de la cryolésion
Lésions vasculaires	Lésions microcirculatoires + Nécrose ischémique	Décongélation	Périphérie de la cryolésion
Apoptose	Mort cellulaire par apoptose	8-12h après réchauffement	Périphérie de la cryolésion
Immunologique	Réponse cellulaire T via les cellules dendritiques	Retardé	Systemique

**Tableau V:** Mécanismes biologiques concourant à la mort cellulaire au cours d'une cryoablation.

## 1.5 Les particularités des réponses tissulaires à la cryonécrose

Chaque tissu répond différemment à une ablation par le froid [39, 57]. Il peut être important de le savoir afin d'anticiper des difficultés dans le traitement de certaines lésions, et dans réduire les risques de complications du geste. Ce paragraphe mentionne seulement les tissus présents au niveau de la tête et du cou et ne se veut pas être un catalogue exhaustif des sensibilités au froid des tissus.

Cette sensibilité tissulaire au froid repose principalement sur la perméabilité des membranes cellulaires. Le deuxième facteur est le ratio surface membranaire/volume cellulaire. Plus ce dernier est petit, plus efficaces seront les dommages liés à la congélation. Enfin, la densité cellulaire du tissu est le dernier paramètre expliquant la sensibilité au froid. Plus la densité en cellules est importante, plus les dommages cellulaires seront nombreux, plus efficace sera la cryodestruction. A l'inverse, plus la concentration en fibres élastiques d'un tissu est importante, plus sa résistance au froid le sera également.

### 1.5.1 Cas des tissus nerveux

L'analgésie bien connue [58] provoquée par le froid est due à la destruction des petites fibres nerveuses sensibles, particulièrement sensibles aux basses températures.

La perte de fonction nerveuse dépend de la température minimale à laquelle le nerf est soumis. La lésion est réversible avec un retour *ad integrum* de la fonc-

tion pour des températures minimales de  $-20^{\circ}\text{C}$ . Pour des températures jusqu'à  $-60^{\circ}\text{C}$ , le retour à une fonction normale est retardé de 41 jours en moyenne, avec cependant un risque de lésion définitive. En dessous de  $-100^{\circ}\text{C}$ , on observe une dégénérescence wallérienne des extrémités de la moitié des fibres nerveuses, résorbées par les macrophages et les cellules de Schwann. Bien que la cicatrisation soit beaucoup plus lente, elle est souvent complète grâce à la conservation de la trame non cellulaire permettant de guider la régénération nerveuse. En dessous de  $-140^{\circ}\text{C}$ , la perte de fonction nerveuse est complète et irréversible, par nécrose immédiate, destruction de la membrane basale et prolifération fibreuse [58].

La congélation détruit rapidement l'axone, sans forcément compromettre la périnerve et l'épinerve. C'est particulièrement le cas du nerf facial [59]. La réinnervation par repousse axonale pourra se faire après au moins 6 semaines, en suivant les gaines nerveuses, à raison de 1 mm par jour. La fonction nerveuse pourrait être reprise dans les mois suivant le geste.

### 1.5.2 Cas des vaisseaux sanguins

Un grand nombre de publications déjà anciennes ont montré la résistance au froid des principales artères *in vivo* [60]. Comme nous l'avons vu, la vascularisation sanguine est déjà un obstacle au mécanisme de congélation. De plus, les parois artérielles résistent particulièrement bien au froid, grâce à leur forte concentration en fibres élastiques et de collagène.

Si la température est abaissée en dessous de  $-15$  à  $-40^{\circ}\text{C}$ , des dommages endothéliaux commencent à apparaître. Cependant, les artères de moyen et gros calibre ne perdent pas leurs fonctions hémodynamiques malgré l'atteinte endothéliale et musculaire lisse. Les capacités de régénération après cryolésion sont particulièrement efficaces et rapides, et n'entraînent aucune perte de fonction vasculaire, avec une prolifération des muscles lisses, un épaissement myointimal ainsi qu'une régénération endothéliale. Ainsi, le traitement d'une tumeur à proximité d'un gros vaisseau artériel n'est pas forcément une contre-indication au geste.

Cependant, en cas de contact trop étroit ou d'englobement de la structure vasculaire par la lésion, il est licite de proposer la ligature ou l'embolisation du vaisseau afin de sécuriser au mieux le geste. La non-opérabilité de certaines récidives au niveau cervico-facial résidant parfois sur la trop grande proximité de la tumeur avec les gros vaisseaux du cou, la cryothérapie serait alors une alternative séduisante, mais garderait certainement la même contre-indication absolue de l'envahissement sur plus de 180° du périmètre vasculaire.

L'hémorragie est relativement rare et bien compartimentée au sein du tissu nécrotique, entouré de tissu sain. En prenant soin d'analyser les clichés radiologiques et en évitant de traiter au plus proche des gros vaisseaux de façon non indispensable, une hémorragie par lésion irréversible de la paroi de ceux-ci, est heureusement rare.

La littérature rapporte que les grosses structures veineuses réagissent sensiblement de la même façon. L'exposition de la paroi veineuse au froid n'entraîne qu'un amincissement pariétal, avec une prolifération sous-intimale de tissu fibreux, sans modification de la structure de la média, ni rupture, thrombus ou occlusion [61, 62].

Au niveau microcirculatoire, une thrombose se produit et s'étend en amont au vaisseau parent.

### **1.5.3 Cas du tissu osseux**

L'os est un tissu très fortement concentré en tissu conjonctif, mais très peu cellulaire. Les cellules osseuses sont particulièrement sensibles au froid et sont détruites à des températures de l'ordre de -5°C. La recolonisation par des cellules saines pourra se faire au bout d'un an, en fonction de la restauration du flux sanguin.

L'os néoformé sera nettement plus fragile de l'ordre de 70% par rapport à un os non traité. Ceci est dû à résorption osseuse et la colonisation des logettes où résidaient les cellules osseuses maintenant nécrosées, principalement par du tissu

conjonctif cicatriciel.

Le deuxième risque de la cryothérapie au contact de l'os est la colonisation bactérienne après le geste, qui reste une complication très rare mais grave.

#### **1.5.4 Cas de l'œsophage**

Le tissu œsophagien est relativement sensible au froid. Des expériences de congélation à  $-160^{\circ}\text{C}$  pendant 2 minutes de la partie externe de l'œsophage, à partir de l'atrium ventriculaire et des veines pulmonaires chez le mouton, ont montré des dommages modérés de la musculature, sans atteinte de l'épithélium [63, 64]. Une lésion de l'œsophage est donc possible lors du traitement d'une lésion de proximité, mais semble rarement transmurale, dans le cas d'un œsophage sain.

#### **1.5.5 Cas de l'arbre trachéo-bronchique**

Dès les années 1970, des expériences ont montré que l'on pouvait exposer au froid de façon sûre l'arbre trachéo-bronchique [65]. Bien que toutes l'épaisseur de la paroi était endommagée, la nécrose induite était rapidement suivie d'une réparation tissulaire rapide de la muqueuse et de la partie superficielle du cartilage. Ces structures peuvent donc être atteintes sans grand risque lors du traitement d'une structure de voisinage.

Pour le poumon, sa congélation présente un risque de fuite d'air en cas de pénétration de la plèvre viscérale. Plus récemment, Izumi [66] a montré que deux cycles de congélation/décongélation permettait de réduire le taux de fuites au détriment d'un saignement plus important.

#### **1.5.6 Cas du tissu cérébral**

Le tissu cérébral est très sensible à la cryodestruction, ce qui a été très bien décrit par Walder [67]. L'équilibre thermique est obtenu au bout de 10 minutes, et le dégel entraîne un œdème localisé, de rares saignements, avec de fréquentes

atteintes de la microvascularisation. La réparation tissulaire peut prendre plus de deux semaines et crée souvent un kyste cicatriciel. Une réversibilité est possible à des températures modérées, appliquées durant moins de 30 secondes.

Pour résumer, la congélation de tissu cérébral entraîne une lésion très bien circonscrite, dont la nécrose induite peut être parfaitement suivie sur IRM.



## 1.6 Monitoring du processus de cryoablation

La surveillance per-procédure est indispensable afin d'éviter les complications par les dommages aux structures saines avoisinantes, mais aussi de s'assurer de l'adéquation de la zone traitée avec la zone tumorale. Ceci nécessite une imagerie performante guidant le positionnement des cryosonde, et la visualisation de la boule de glace. Différentes techniques d'imagerie peuvent être utilisées, présentant chacune des avantages et des inconvénients.

### 1.6.1 Echographie

L'échographie est une méthode de surveillance facilement accessible et non irradiante.

Elle permet de suivre en temps réel le placement des cryosondes apparaissant comme des structures rectilignes hyperéchogènes dans l'axe du faisceau ultrasonore.

Lors de la phase de congélation, la différence d'impédance acoustique entre le tissu sain et la glace provoque une réflexion de signal, faisant apparaître la partie superficielle de la glace sous forme d'une bande hyperéchogène avec cône d'ombre postérieur.

Les inconvénients principaux sont la non-accessibilité pour certaines régions anatomiques (en particulier la tête et l'ultrastructure faciale) et le masquage de la partie profonde de la boule de glace par le cône d'ombre postérieur et la perte de signal. Par conséquent, l'échographie ne permet pas un monitoring précis de la formation de la glace, particulièrement au niveau des VADS.

### 1.6.2 Tomodensitométrie (TDM)

Le scanner est une excellente technique de monitoring, à la fois pour le placement des sondes et pour la phase de congélation. Comme l'échographie, elle est facilement accessible dans tout plateau technique de radiologie interventionnelle.

Les cryosondes apparaissent comme des structures linéaires hyperdenses avec un artefact hypodense de durcissement en aval de la pointe de la sonde. La mise en place se fait en faisant progresser les sondes tout en réalisant des coupes TDM sériées. Le mode fluoroscanner permet de suivre l'avancée en temps réel des sondes. Les limites tridimensionnelles sont parfaitement visualisées grâce à la corrélation entre la modification des unités Hounsfield (UH) et la chute de température du tissu [68]. L'utilisation d'une fenêtre "parties molles" (niveau 40UH, largeur 300UH) permet de suivre le développement de la boule de glace.

Les inconvénients sont l'utilisation d'une technique irradiante, les difficultés de visualisation en raison d'artefacts (sondes, implants dentaires, corps étrangers, ...), et parfois une résolution en contraste insuffisante gênant la visualisation de la glace notamment au niveau musculaire, de la graisse et dans l'os dense.

### **1.6.3 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)**

L'IRM est une technique qui excelle par sa résolution en contraste des tissus mous. Les cryosondes apparaissent comme des structures linéaires en hyposignal T1 et T2. L'IRM permet une excellente visualisation tridimensionnelle de la formation de la glace et de sa géométrie. Sur toutes les séquences, la glace apparaît en hyposignal. La limite, outre la disponibilité de l'IRM sur le plateau technique, est le signal similaire de la glace et de l'os (hyposignal T1 et T2). De même, l'IRM ne permet pas de parfaitement visualiser la zone assurant une ablation tumorale (correspondant à l'isotherme  $-40^{\circ}\text{C}$ ), mais celle congelée (approximativement l'isotherme  $0^{\circ}\text{C}$ ). Cet inconvénient est également retrouvé pour le guidage TDM. Elle permet cependant une estimation assez fidèle de l'enveloppe de la cryolésion, qu'il convient d'adapter pendant la procédure. Des modèles mathématiques existent, mais sont utilisables dans des conditions standardisées, et loin d'être applicables dans des tissus aussi hétérogènes que ceux des VADS.

## 1.7 Indications actuelles de la cryothérapie

Dans cette section, nous n'envisagerons que les indications de la cryothérapie percutanée [69, 70]. Nous omettons volontairement la cryothérapie d'application utilisée en dermatologie, ophtalmologie ou stomatologie, qui sort du propos de ce travail. La diversification des indications de la cryothérapie percutanée a été guidée par les progrès technologiques considérables de la radiologie interventionnelle, la miniaturisation des sondes, la maîtrise des cryogènes et les processus de surveillance par imagerie.

### 1.7.1 Urologie

#### Prostate

La cryothérapie moderne s'est vue développée grâce à ses indications en urologie, et elle reste l'une de ses principales indications en cancérologie. Elle s'est initialement développée dans les années 1960, dans les pathologies bénignes et malignes de la prostate. Cependant les limitations techniques pour le placement des cryosondes et le monitoring de la formation de la glace ont fait abandonner cette technique devant des complications trop fréquentes et inacceptables. La cryothérapie de deuxième génération s'est vue développée en 1990 avec le développement du guidage échographique transrectal, optimisant le placement des sondes et le traitement des lésions. Les difficultés de contrôle de l'azote liquide comme agent réfrigérant, les limitations techniques, l'absence de contrôle de la température cible et l'absence d'agent de réchauffement restaient cependant des problèmes majeurs. La miniaturisation des sondes et l'utilisation des gaz argon et hélium par effet Joule-Thomson ont ouvert la voie à la cryothérapie moderne des années 2000, avec le développement de nouveaux programmes informatiques permettant une planification peropératoire et une aide assistée par ordinateur au placement des sondes.

Au fil des années et des progrès, la cryothérapie prostatique est passée d'une

procédure de dernier recours pour les patients présentant une récurrence locale en terrain irradié à une modalité thérapeutique à part entière.

La cryothérapie de rattrapage en cas de récurrence biologique après curiethérapie ou radiothérapie externe exclusive a été adoptée dès 1996. Le taux de survie globale à 5 ans après cryothérapie est de 97%, avec un taux de contrôle biologique à 5 ans de 58,9% [71]. Elle permet de limiter les complications de la prostatectomie de rattrapage ou le traitement par hormonothérapie au long cours.

En première intention, elle a actuellement une place de choix dans l'arsenal thérapeutique des cancers de la prostate aux États-Unis. En Europe, et d'après les recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU actualisées pour 2018-2020, ses indications sont les cancers localisés de la prostate (T1-T2), de risque faible ou intermédiaire, dont le volume prostatique est inférieur à 40g [72], en traitement alternatif aux traitements standards. Les résultats carcinologiques et fonctionnels sont très bons [73]. De nombreuses publications confirment la non-infériorité de la cryothérapie par rapport à la radiothérapie externe exclusive, avec cependant un risque de dysfonction érectile plus fréquent [74].

Le développement de la cryothérapie focale à partir de 2002, permettant de conserver un croissant de lobe controlatéral dans le but de préserver la bandelette neurovasculaire controlatéral, est prometteur, bien qu'actuellement en cours d'évaluation. Le registre COLD (Cryo On-Line Database) est le plus vaste essai concernant la cryothérapie prostatique, rapportant un taux de survie sans récurrence biologique identique entre les cryothérapies focale et totale (environ 75% à 3 ans) pour les atteintes partielles, chez les patients de risque bas ou intermédiaire [75]. Le taux de complications est moindre en cas de thérapie focale.

Il reste néanmoins encore à préciser et optimiser les consensus sur les indications et les critères de succès de ce traitement dans les nombreux essais internationaux à venir.

## Rein

En seconde position après le traitement de la prostate, la cryothérapie a également été décrite pour les tumeurs rénales. Celles-ci sont d'incidence croissante, particulièrement du fait d'une augmentation du nombre de découvertes fortuites de petites tumeurs rénales. La place de la cryothérapie comme technique d'ablation locale a ainsi été éprouvée, par voie laparoscopique ou percutanée [28]. Une première méta-analyse [76] a montré des résultats similaires en termes de survie spécifique chez les patients âgés présentant des cT1a rénaux, alors que la survie globale est moindre en cas de cryoablation, du fait principalement des comorbidités dans cette population fragile. Le taux de récurrence locale paraît également plus important. La préservation néphrologique est similaire par rapport à la néphrectomie partielle, qui présente cependant des complications postopératoires plus importantes. Une deuxième méta-analyse [77] confirme également un taux de récurrence locale plus important pour la cryothérapie que pour les néphrectomies partielles robot-assistées, avec une survie globale et une mortalité similaires. Il n'existe pas de différence significative en termes de complications.

Les exigences actuelles de la médecine ne permettent actuellement pas encore de valider la cryothérapie avec un niveau de preuve suffisant pour étendre les indications actuelles.

### 1.7.2 Tumeurs hépatiques

Les tumeurs hépatiques sont principalement des tumeurs primitives ou des métastases de carcinomes colorectaux. Bien que la résection chirurgicale soit la seule thérapie curative possible, seulement 20% des patients y sont éligibles. Une méta-analyse Cochrane de 2013 a comparé le traitement par cryoablation, aux autres thérapeutiques non chirurgicales possibles (chimiothérapie, chimioembolisation, immunothérapie, ou autres thérapies ablatives). Les bénéfices en termes de survie globale ou sans récurrence sont statistiquement non significatifs [78].

L'étude la plus importante à ce jour sur la cryoablation du Carcinome hépato-

cellulaire (CHC) est un étude multicentrique, randomisée et contrôlée publiée par Wang et Al. [79] dans laquelle 180 patients avec 1 - 2 CHC < 4 cm et de stades A ou B de Child-Pugh ont été traités par cryoablation ou radiofréquence. Un taux de progression locale significativement plus faible après la cryoablation (7,7%) comparé à la radiofréquence (18,2%;  $p = 0,041$ ) a pu être démontré pour les tumeurs > 3 cm en particulier. Cependant, aucune différence de survie n'a pu être montrée. La survie globale à 1, 3 et 5 ans, étaient presque identiques, respectivement de 97%, 67% et 40% pour la cryoablation, contre 97%, 66% et 38% après radiofréquence ( $p = 0,747$ ). L'innocuité de la cryoablation hépatique a pu être montrée avec un taux de complication similaire à celui de la radiofréquence de 3,9% par rapport à 3,3% ( $p = 0,776$ ).

Pour les métastases hépatiques, les études sont nombreuses et disparates, et rendent les données difficiles à comparer. Il n'y a actuellement aucune série prospective. Cependant, il semble que les métastases répondent d'autant mieux qu'elles sont petites, pour ce qui est du contrôle local.

Les données actuelles sont donc insuffisantes pour proposer des recommandations pour la cryoablation dans le cas des tumeurs primitives ou secondaires hépatiques.

### **1.7.3 Poumon**

Dans le traitement des cancers non à petites cellules pulmonaires, il existe actuellement des données concluantes bien que limitées. Dans les stades I à haut risque non éligibles à une chirurgie, la survie globale à 3 ans était identique entre une cryoablation, une radiofréquence et une lobectomie (respectivement 77%, 87.5%, et 87.1%,  $p > 0,05$ ). La survie spécifique pour la cryothérapie était légèrement plus importante [80].

La cryothérapie a également été éprouvée dans les cas avancés, comme thérapeutique de sauvetage. Dans une étude rétrospective, Niu et al. [81] a pu mettre en évidence une amélioration de la survie moyenne pour les patients en stade IV

bénéficiant d'une cryothérapie, par rapport à ceux sans thérapie ablative complémentaire (14 mois *versus* 7 mois,  $p < 0,01$ ).

Les données concernant le traitement des métastases pulmonaires sont actuellement insuffisantes.

Le taux de complications de l'ensemble des thérapies ablatives pour le poumon est sensiblement identique.

#### **1.7.4 Sein**

Les bons résultats de l'ablation des fibroadénomes symptomatiques par cryothérapie (réduction significative du volume, et 16% des adénomes palpables à 3 ans [82]) ont mené à son utilisation dans les cancers du sein. Cependant, la cryothérapie augmente le risque d'ablation incomplète pour les grosses tumeurs de plus de 2 cm. Ceci s'explique par le placement des sondes qui se fait sous échographie, ne garantissant pas les conditions optimales de traitement par cryoablation. C'est ainsi qu'un contrôle local de 92% avait pu être réalisé pour des tumeurs de moins de 2 cm, mais nettement meilleur pour les petites tumeurs inférieures à 1 cm [83].

Les avantages de la cryoablation sont le faible taux de complications et les bons résultats cosmétiques. L'inconvénient évident est l'incapacité de traitement ganglionnaire axillaire associé au geste de cryothérapie seul. À la lumière des données actuelles, la cryothérapie locale du cancer du sein chez les patientes à haut risque, atteintes de petites tumeurs de moins de 2 cm semble mériter d'être prise en considération.

#### **1.7.5 Système musculo-squelettique**

La cryothérapie est utilisée dans le traitement des tumeurs primitives et secondaires musculo-squelettiques [84, 85], et particulièrement dans les situations palliatives [86, 87].

L'analgésie de la cryothérapie a par exemple été rapportée comme diminuant

l'EVA de 7,1 à 4/10 après 4 semaines, s'améliorant d'autant plus à 6 mois et plus [88].

Les résultats de la cryothérapie pour les tumeurs bénignes sont très bons. Cependant, seulement quelques séries de cas sont publiées pour les tumeurs primitives malignes. Aussi cette technique n'est-elle pas validée pour ces dernières.

Enfin, dans le cadre des patients oligo-métastatiques au niveau musculo-squelettique, la cryothérapie a pu être évaluée dans nombre d'études rétrospectives. Le taux de contrôle local pour les lésions osseuses est de 67%, et 97% pour les tumeurs des tissus mous, après 21 mois [89]. Deschamps et al. rapportent un taux de contrôle local de 67% à un an, dans un groupe de 89 patients oligométastatiques de diverses tumeurs primitives, après ablation par radiofréquence ou cryothérapie [90]. Les lésions inférieures à 2 cm sans érosion corticale présentent un pronostic plus favorable. Le taux de complication est également très bas. Tout cela permet d'inclure la cryothérapie des lésions secondaires osseuses dans l'arsenal thérapeutique.

### **1.7.6 ORL**

La littérature concernant l'ablation percutanée des tumeurs ORL est très limitée et rapporte quelques cas d'ablation thermique par radiofréquence ou micro-ondes [91, 92]. Les techniques sont rapportées comme faisables, avec cependant un taux de complications d'environ 10% incluant fistules, hémorragies, accident vasculaire cérébral ou rupture vasculaire.

A notre connaissance, seules deux séries de cas ont étudié la faisabilité de la cryothérapie dans le contrôle local de tumeurs de la tête et du cou. La première [93] rapporte 5 cas de carcinomes épidermoïdes et 2 cas de Carcinomes Adénoïdes Kystiques. Huit des 9 procédures sont rapportées comme réussies. Elles ont été réalisées sous guidage TDM, TEP-scanner ou IRM. Deux complications sont notées : une bradycardie et un abcès du néopharynx, sans complication grave. La deuxième étude [94] rapporte 3 cas de cryothérapie palliative pour des récives



de carcinomes des VADS dans un but analgésique. Le premier est un carcinome épidermoïde du sinus maxillaire avec récurrence sur la base du crâne dans les foramens ovale et rond. Le deuxième patient présente une récurrence dans l'espace masticateur d'un carcinome épidermoïde supra-glottique, avec envahissement du foramen oval et de la fissure orbitaire inférieure. Le dernier patient présente une récurrence d'un carcinome muco-épidermoïde parotidien droit, au sein de l'espace masticateur avec envahissement du foramen rond et de la fente ptérygopalatine. Les 3 procédures réalisées sont rapportées comme réussies, toutes sous guidage TDM. Tous les patients ont réduit leur consommation d'analgésiques au décours de la cryoablation, un patient n'a bénéficié d'une amélioration que transitoire pendant 1 mois. Les auteurs ne rapportent aucune complication.

## 1.8 Technique de cryothérapie

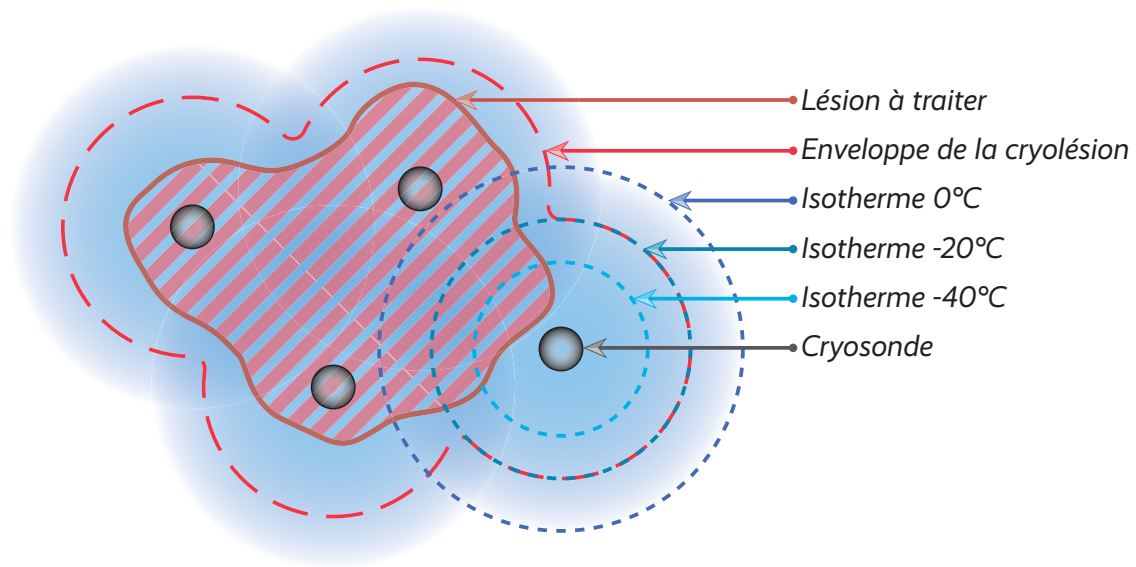
Le geste a lieu sous anesthésie générale avec intubation oro ou nasotrachéale. Le champage bétadiné de la zone d'intérêt est réalisé. Il est nécessaire en cas de proximité des yeux avec la zone traitée, de les garder dans le champ afin de contrôler le diamètre pupillaire en temps réel.

L'implantation des cryosondes par voie naturelle ou percutanée se doit de respecter une conformation spatiale optimale afin que les différentes boules de glace créées puissent envelopper l'intégralité de la lésion. Elle est réalisée selon la technique de Seldinger. Un forage osseux peut parfois être nécessaire afin d'insérer les sondes. Les sondes sont placées dans le volume tumoral, espacées de 1 à 2 cm, et à 0,5 à 1 cm de la marge tumorale [70]. Ceci est nécessaire afin que la boule de glace dépasse de 8 à 10 mm la tumeur, afin d'intégrer une marge thérapeutique dans le dernier isotherme létal (-40 à -20°C). Plusieurs types de cryosondes sont utilisées (présentées dans la section 1.9), et peuvent être combinées afin de permettre une meilleure couverture de la lésion à traiter. Chacune d'elle peut être contrôlée indépendamment permettant de moduler sa puissance et la taille de l'enveloppe de glace.

Le processus d'implantation est semblable au système de Paris décrit et développé pour la curiethérapie interstitielle par fils d'Iridium [95]. Ceci est nécessaire afin d'homogénéiser au mieux la répartition du froid par un système de "dosimétrie" prévisionnelle, pour couvrir au mieux le volume tumoral à traiter.

Le système de Paris repose par exemple sur les principes suivants :

- Les lignes radioactives doivent être rectilignes, parallèles, et disposées de manière à ce que leurs centres soient dans un même plan perpendiculaire à la direction des lignes. Ce plan est appelé plan central.
- Le débit de kerma linéique normal doit être uniforme le long de chaque ligne et identique pour toutes les lignes.
- Les lignes radioactives doivent être équidistantes.



**Figure 1.12:** Schématisation de l'implantation optimale des cryosondes permettant de recouvrir l'enveloppe d'une lésion tumorale par la glace (en bleu). Représentation des courbes isothermes. Les sondes sont espacées de 1-2 cm, et à 0,5-1 cm de la marge tumorale.

Ces règles sont facilement transposables à la cryothérapie. Celles-ci sont schématisées sur l'image 1.12.

Un isolant peut être utilisé afin de protéger certaines zones ou organes sensibles. Par exemple du CO<sub>2</sub> injecté permet d'obtenir une couche d'isolant au contact d'une zone traitée. L'application de chaud (au moyen de gants par exemple) permet la protection de la peau au cours du geste. Enfin, du sérum physiologique, peut être injecté afin d'hydrodisséquer les tissus. Ceci permet d'éloigner physiquement la zone traitée, de celles saines à risque de cryolésion.

Au niveau cervico-facial, un monitoring par imagerie est absolument nécessaire au placement des sondes, durant la phase de congélation et après celle de décongélation. Elle permet d'éviter des dommages thermiques collatéraux aux structures à risque, de même que de vérifier le bon recouvrement de la cryolésion créée. Cette surveillance est permise soit par un scanner multilames ou par IRM après un premier temps de repérage.

Comme nous l'avons vu précédemment dans le paragraphe 1.3.3, un minimum de deux cycles est nécessaire. Une température minimale est maintenue durant 5 à 10 minutes, tout en modulant la puissance des sondes si nécessaire (par

exemple au contact de structures à risque). Une phase de décongélation entre chaque congélation est au mieux réalisée de façon passive durant une dizaine de minutes. Un réchauffement actif par la décompression d'Hélium peut être parfois nécessaire. Il est systématique lors du retrait des sondes et pour les purger avant le deuxième cycle. Le contrôle du volume traité par la glace, et sa décongélation avant le prochain cycle, sont permis par l'imagerie embarquée du plateau technique de radiologie interventionnelle.

A la fin du geste, les sondes sont retirées, un pansement sec est appliqué si besoin, et le patient est réveillé avant de regagner la salle de réveil pour surveillance des complications immédiates.

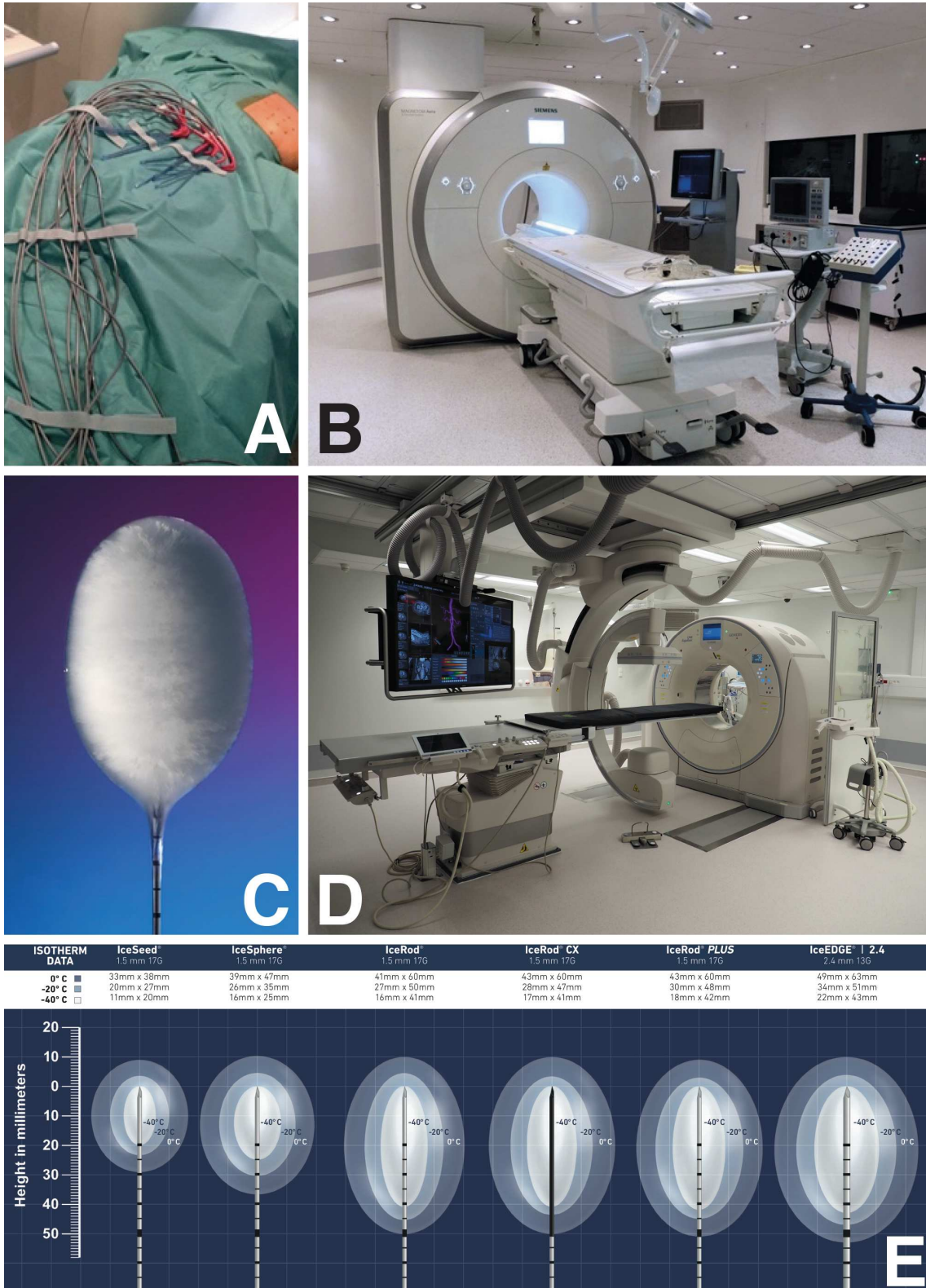
## **1.9 Matériel de cryothérapie**

Les gaz argon et hélium sont stockés dans des bonbonnes pressurisées en dehors des salles d'intervention. Elles sont ensuite déplacées dans une salle de proximité et branchées au système de distribution. Le contrôle peropératoire du geste se fait par le radiologue via une console (figure 1.13). Le matériel de cryothérapie incluant les cryosondes, et les systèmes de guidage par TDM ou IRM disponibles au CHRU de Strasbourg sont représentés sur la figure 1.14.



**Figure 1.13:** Systèmes de stockage, de distribution et de contrôle pour une cryothérapie.  
 A : stockage des gaz en bonbonnes pressurisées.  
 B : stockage de proximité des gaz en bonbonnes pressurisées.  
 C : circuit d'admission et de distribution des gaz argon et hélium.  
 D : console de commandes de la procédure.





**Figure 1.14:** Matériel de cryothérapie et de guidage par imagerie :  
**A :** vue perprocédure des cryosondes sur le champ opératoire.  
**B :** salle de radiologie interventionnelle avec guidage IRM.  
**C :** crysonde après activation dans le sérum salé, visualisation de la boule de glace. Ablatech©  
**D :** salle de radiologie interventionnelle avec guidage TDM.  
**E :** types de cryosondes disponibles et isothermes. Ablatech©

## 2 RÉCIDIVES DES CANCERS RARES DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES

### 2.1 Généralités

Les cancers de la tête et du cou sont à la 5<sup>ème</sup> place en France en terme d'incidence chez l'homme, 11<sup>ème</sup> chez la femme, et à la 8<sup>ème</sup> en terme de mortalité selon la Ligue contre le Cancer ([www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net)). En 2011, 14 000 nouveaux cas de cancers des lèvres, cavité buccale et du pharyngolarynx sont recensés tous les ans dans notre pays. En 2018 dans le monde, environ 750 000 nouveaux cas de cancers des VADS sont estimés par an, avec une mortalité de 370 000 (49%) [Source Globocan, figure 2.1]. Les principaux facteurs de risques sont l'éthylotabagisme, ou une contamination par Human Papilloma Virus (HPV), et 95% sont des carcinomes épidermoïdes.

Le pronostic des cancers des VADS est bien souvent corrélé à leur haut taux de récurrence loco-régionale. Après traitement curatif, 20 à 50% de ces cancers récidivent dans les 2 premières années. Sur un terrain souvent déjà opéré et irradié, les possibilités de traitement curatif sont alors quasi-nulles.

Les tumeurs malignes nasosinusiennes sont elles beaucoup plus rares, et représentent 0,2 à 0,8% des cancers en général, et 3% des cancers des VADS. L'incidence est de 1/100 000 habitants par an en France [1]. Un des facteurs de risque connu est l'intoxication chronique à un cancérigène (bois, nickel, chrome, formaldéhyde). La symptomatologie est peu spécifique, le diagnostic est souvent réalisé à

un stade avancé (T3-T4), avec une atteinte fréquente des structures à risque (apex orbitaire, fosses infratemporale et ptérygopalatine, apophyse ptérygoïde, base du crâne et artère carotide interne).

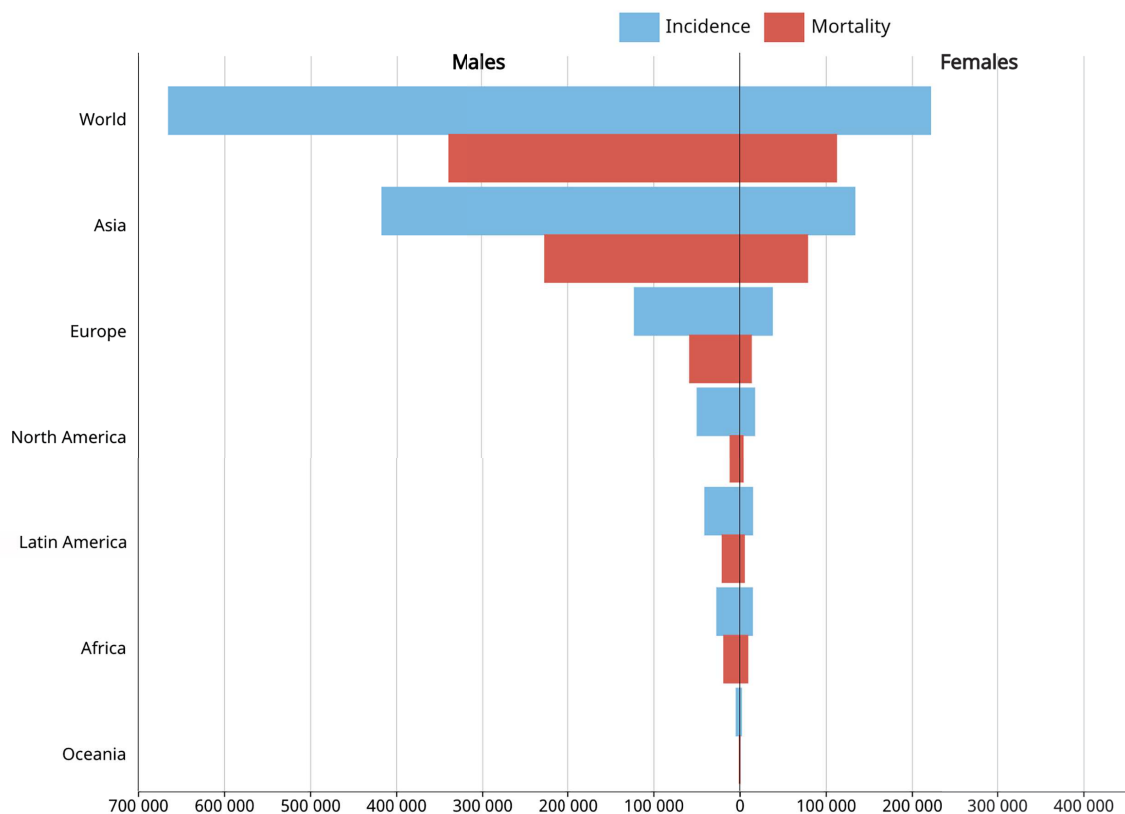
Les tumeurs malignes des glandes salivaires ont une incidence inférieure à 1/100 000 habitants en France, et représentent un peu moins de 5% des cancers de la tête et du cou [2]. Celles des glandes salivaires accessoires sont encore plus rares (de l'ordre de 15-20% des de toutes les tumeurs des glandes salivaires [96]), et sont malignes dans la majorité des cas.

Ce chapitre se propose de faire le point sur ces deux types de tumeurs rares rencontrées dans les VADS. Il existe 6 histologies principales au niveau nasosinusal [97, 1] : les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes indifférenciés nasosinusiens (SNUC), les adénocarcinomes, les carcinomes adénoïdes kystiques (CAK), les esthésioneuroblastomes et les mélanomes muqueux. Pour ce qui est des glandes salivaires [2], nous nous basons sur la dernière classification OMS 2005, qui fait l'inventaire d'un nombre important de tumeurs malignes en fonction de leur grade. Les carcinomes muco-épidermoïdes, les CAK et les adénocarcinomes sont les types histologiques les plus fréquents.

Comme il s'agit de tumeurs rares, les recommandations sur la prise en charge se basent essentiellement sur des études rétrospectives de taille limitée, et sont l'objet de mutualisation des connaissances via notamment le réseau REFCOR (Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares).

Le diagnostic se fait par l'examen clinique, l'imagerie (TDM, IRM et PET-TDM) et par l'examen anatomopathologique.





**Figure 2.1:** Incidence et mortalité des cancers des VADS dans le monde.  
Source : Globocan 2018.

## 2.2 Formes anatomocliniques

### 2.2.1 Tumeurs naso-sinusiennes

#### Carcinome épidermoïde

Les carcinomes épidermoïdes ne représentent que la moitié des formes anatomopathologiques identifiées des cavités nasosinusiennes, à la différence des autres cancers des VADS i.e. plus de 90%. Ils sont localisés le plus fréquemment au niveau du sinus maxillaire, puis au niveau des cavités nasales, et beaucoup plus rarement dans les autres cavités sinusiennes. L'âge moyen de découverte est de 60 ans. L'incidence est deux à trois fois plus élevée chez l'homme que chez la femme. Étant plus lymphophiles que les autres types histologiques, une adénopathie inaugurale peut être retrouvée dans 5 à 20% des cas [98], le plus souvent de niveau rétropharyngé, IIa ou III. Les métastases à distances sont rares et appa-

raissent souvent après échappement thérapeutique. Les carcinomes épidermoïdes se développent sur une muqueuse respiratoire cylindrique transformée par une métaplasie malpighienne.

La prise en charge initiale est l'exérèse chirurgicale complète [99], parfois impossible du fait de l'envahissement des structures à risque. Elle est suivie dans la plupart des cas d'une radiothérapie adjuvante.

Le pronostic est particulièrement mauvais pour les localisations nasosinu-siennes. Il est lié à l'envahissement très fréquent de structures à risque [100] telles que : l'apex orbitaire, les fosses infratemporale et ptérygopalatine, l'apophyse ptérygoïde, la base du crâne et l'artère carotide interne. L'envahissement nerveux est également prédictif de la récurrence locale, du fait de l'atteinte fréquente de structures ne permettant pas une exérèse complète. La qualité de l'exérèse chirurgicale première est le facteur principal déterminant le pronostic. La survie à 5 ans est de 52% pour le maxillaire [101] et 19% pour l'ethmoïde. Elle est respectivement de 17% et 0% en cas d'adénopathie inaugurale.

Étant donné le risque important d'envahissement ganglionnaire au diagnostic ou à distance, il est recommandé d'irradier de façon prophylactique le territoire cervical des patients présentant un carcinome épidermoïde du sinus maxillaire N0 [102]. En effet 10% des carcinomes épidermoïdes sinusiens cN0 présentent des métastases ganglionnaires [98].

### **Cas particulier du carcinome épidermoïde développé sur papillome inversé**

Le papillome inversé est une tumeur endophytique bénigne nasosinusienne, caractérisée par son haut taux de récurrence locale, de l'ordre de 15% [103]. Son traitement repose sur une exérèse chirurgicale complète emportant la base d'implantation. Il représente de 0,5 à 4% de l'ensemble des tumeurs nasosinusiennes [104]. L'association d'un carcinome épidermoïde au papillome inversé est observée dans 9,1% des cas [105]. Le mécanisme n'est pas encore parfaitement connu. Le carcinome développé sur papillome inversé semble plus agressif que celui de

*novo*, avec un taux de métastases à distance plus important. La survie globale est de 63 et 61% à 3 et 5 ans [106]. La survie spécifique est plus importante pour le carcinome épidermoïde développé sur papillome inversé que celui *de novo*, d'autant plus que le stade tumoral est bas [107].

### **Adénocarcinome**

Les adénocarcinomes représentent environ 20% des tumeurs des cavités nasosinusiennes, et sont principalement localisés au niveau de l'ethmoïde. L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans. 200 nouveaux cas par an en France sont diagnostiqués [108]. Le principal facteur de risque est l'exposition aux poussières de bois. Une fréquence de 30% de ces tumeurs chez les travailleurs du bois est rapportée, avec un délai de latence de 10 à 30 ans [109]. Il s'agit alors d'une maladie professionnelle inscrite au tableau n° 47-B.

Le pronostic de la maladie est lié aux récurrences locales et non à la dissémination métastatique à distance. Il n'est pas statistiquement lié à la durée d'exposition aux cancérogènes, à l'âge, au sexe, au type histologique ou aux formes de bas ou haut grade. La survie à 5 ans est de 64%, directement corrélée à la taille de la lésion, l'envahissement ganglionnaire et intracrânien [110]. La résection chirurgicale endoscopique est la pierre angulaire du traitement, associée le plus souvent à une radiothérapie consolidée ou non par une chimiothérapie [98].

### **Carcinome Indifférencié Nasosinusien (SNUC)**

Ces cancers, aussi appelés carcinomes anaplasiques, sont rares. Leurs caractéristiques histologiques et immunohistochimiques permettent de les différencier de tous les autres types tumoraux et sont donc un diagnostic d'élimination. Ils se développent dans les cavités nasales ou les sinus. L'âge moyen du diagnostic est de 55 ans, et est plus fréquent chez l'homme. Leur croissance est très rapide, expliquant la fréquence de l'envahissement des structures à risque et le diagnostic à un stade avancé. 80% des tumeurs sont T4 au diagnostic, 50% présentent un

envahissement intracrânien et 30% une atteinte du cône orbitaire [111]. L'agressivité tumorale passe également par un taux de métastases ganglionnaires et à distance important. Le pronostic est très péjoratif, avec un taux de survie globale à 5 et 10 ans de 34,9% et 31,3%, avec une survie moyenne de 22,1 mois [112]. Le traitement est une exérèse chirurgicale aussi large que possible, complétée par une radiothérapie, associée à une chimiothérapie à base de platine ou 5-FU [113].

### **Carcinome Adénoïde Kystique (CAK)**

Le CAK est une tumeur rare et représente environ 5% des tumeurs nasosinu-siennes, 10% des tumeurs des glandes salivaires, et 1% des cancers des VADS [114]. L'âge moyen de diagnostic est de 57 ans, sans différence d'atteinte entre les deux sexes. Il peut toucher des localisations variées comme les cavités nasales, les sinus, les voies lacrymales, la trachée, le larynx. Cette tumeur se développe aux dépens des glandes de type salivaire présentes au niveau du massif facial. La localisation nasosinusienne est de mauvais pronostic. Dans tous les cas, le CAK est défini par une croissance lente insidieuse et indolore, une invasion périnerveuse constante ainsi que des récurrences loco-régionales multiples. Le diagnostic est fait de façon retardée à un stade avancé, infiltrant les structures adjacentes.

Le traitement passe par une exérèse radicale en marges saines, complétée par une radiothérapie adjuvante [115]. Bien que la tumeur soit considérée comme opérable, il n'est pas rare d'obtenir des marges envahies, du fait de l'envahissement de structures difficiles d'accès et le long des gaines nerveuses. Ainsi, la récurrence est extrêmement fréquente, et certains auteurs indiquent que la radiothérapie ne fait que la retarder [116]. Une alternative thérapeutique possible est l'hadronthérapie, ou l'utilisation de particules chargées lourdes. Néanmoins, bien que le contrôle à 5 ans soit satisfaisant (75% [117]), il n'y a pas eu de gain de survie globale du fait de l'absence de traitement des métastases à distance, avec des effets secondaires importants et encore méconnus. L'alternative thérapeutique pour les patients non opérables est la radiothérapie exclusive du fait de la faible chimiosensibilité des

CAK.

Le pronostic est directement lié à la clinique : l'envahissement des parties molles, des structures osseuses adjacentes aux sinus, particulièrement à travers les foramens vasculo-nerveux de la base du crâne sont de mauvais pronostic. Le taux de survie est de 57% à 5 ans et 33% à 10 ans. En cas d'atteinte de la base du crâne, le taux de survie est des 15% à 5 ans [1]. Sur le plan anatomopathologique, le type histologique compact prédominant et un index de prolifération cellulaire élevé sont considérés comme des facteurs de pronostic péjoratif. La radiothérapie adjuvante permet d'obtenir des taux de survie à 5 et 10 ans de 76 et 66%, en aidant au contrôle local.

### **Esthésioneuroblastome**

L'esthésioneuroblastome est également appelé neuroblastome olfactif de par son point de départ lésionnel situé sur l'épithélium olfactif. Il représente environ 3 à 6% de l'ensemble des tumeurs des sinus [118]. Il peut se déclarer à tout âge, principalement entre 50 et 60 ans, avec un sex-ratio de 1 :1. Les signes cliniques sont assez précoces. L'extension intracrânienne est fréquente, rapportée dans 30 à 40% des cas [119]. L'atteinte ganglionnaire est présente dans 12% des cas au diagnostic [120]. Le facteur pronostic principal est le stade tumoral (stade de Kadisch) au diagnostic, de même que le grade histologique de Hyams (56% de survie pour les bas grades I et II versus 25% de survie pour les hauts grades III et IV) [118, 1]. La chirurgie associée à la radiothérapie adjuvante est le gold-standard de traitement. Le suivi est long et régulier, avec des récurrences pouvant s'observer jusqu'à 10 ans après le diagnostic.

### **Mélanome muqueux nasosinusal**

Cette localisation est une entité nosologique rare, et représente de 1 à 2% des mélanomes malins. L'atteinte des fosses nasales est bien plus fréquente (80%) que celle des sinus (20%) dont le pronostic est bien moins bon [121]. Le mélanome

muqueux nasosinusal touche l'homme de 60 à 80 ans. Il est plus agressif que son pendant cutané, et son pronostic est mauvais. La tumeur est tantôt noirâtre, tantôt achromique, rendant le diagnostic d'autant plus difficile. L'extension locale de la tumeur primitive est un facteur pronostic important, de même qu'une épaisseur tumorale supérieure à 5 mm et la présence d'embolies vasculaires [122]. Des adénopathies cervicales sont présentes dans 20% des cas [123], et des métastases à distance dans 10% des cas. Elles aggravent le pronostic lorsqu'elles sont présentes au diagnostic. Les récurrences sont fréquentes et multifocales (poumon, encéphale). Malgré une exérèse complète en marges saines, le taux de survie est bas (31% à 5 ans en cas de mélanome nasal, et 0% en cas de mélanome intrasinusal) et le contrôle local n'est pas un élément prédictif fort de survie [124]. La radiothérapie adjuvante n'est pas un standard de traitement. La chimiothérapie est réservée aux échecs de traitement chirurgicaux et aux récurrences métastatiques. La dacarbazine est l'agent le plus souvent employé. Actuellement, l'immunothérapie supplante les autres traitements en entretien après une prise en charge chirurgicale.

### **2.2.2 Tumeurs des glandes salivaires accessoires**

Les tumeurs des glandes salivaires accessoires représentent un vaste groupe hétérogène de types histologiques avec une grande variation de présentations cliniques. Le carcinome muco-épidermoïde est la tumeur la plus fréquente des glandes salivaires. Le CAK est la plus fréquente histologie des tumeurs des glandes salivaires accessoires (46% des cas [125]). A eux deux, ces types histologiques représentent 50% des tumeurs des glandes salivaires. Le palais est le site le plus fréquemment atteint par ces tumeurs. Les tumeurs malignes des glandes salivaires sont classées par grade histopronostique, publiée par l'OMS 2005. Chaque grade est corrélé, indépendamment du stade clinique, au potentiel métastatique. De nouvelles entités sont décrites dont le pronostic est incertain. Cette stadification est présentée dans le tableau VI.

Dans une étude rétrospective, Schneider et al. ont pu établir un lien entre

<u>Grade</u>	<u>Catégorie/description</u>
<b>BAS GRADE</b>  <b>Risque de récurrence</b> <b>Métastases &lt;10-15 %</b> <b>Décès &lt;1 %</b>	Carcinome muco-épidermoïde de faible grade Carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié Adénocarcinome polymorphe de bas grade Cystadénocarcinome / Cystadénocarcinome cribriforme de bas grade Adénocarcinome à cellules basales Adénocarcinome sans autre indication (SAI) de bas grade Adénocarcinome à cellules claires Carcinome épithelial-myoépithelial Carcinome sur adénome pléomorphe non invasif (capsule respectée) ou avec invasion minimale (<1,5 mm)
<b>GRADE INTERMEDIAIRE</b> <b>Récurrence fréquentes</b> <b>Métastases &gt;10-15 %</b>	Carcinome muco-épidermoïde de grade intermédiaire Carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié avec Ki67 >10 % Carcinome adénoïde kystique cribriforme et/ou trabéculaire Carcinome sébacé avec atypies discrètes à modérées
<b>HAUT GRADE</b>  <b>Métastases fréquentes</b>	Carcinome muco-épidermoïde de haut grade Carcinome adénoïde kystique avec contingent massif >30 % Adénocarcinome SAI de haut grade Carcinome canalaire salivaire Carcinome dédifférencié Carcinome sur adénome pléomorphe massivement invasif Carcinome à grandes cellules Carcinome à petites cellules Carcinome épidermoïde Carcinome sébacé avec atypies marquées Adénocarcinome mucineux
<b>LESIONS DE PRONOSTIC INCERTAIN</b>	Adénocarcinome cribriforme de la langue Carcinome myoépithelial Carcinome oncocytaire Carcinome lympho-épithelial

**Tableau VI:** Classification histologique des tumeurs malignes des glandes salivaires par grade histopathologique (établie par le groupe national d'experts anatomopathologistes d'après la classification OMS 2005 [128] et d'une revue de la littérature).

irradiation de la sphère ORL dans l'enfance, et le développement de tumeurs des glandes salivaires radio-induites [126]. Le risque de développer une tumeur des glandes salivaires après radiothérapie ORL est 39 fois plus important que pour la population générale [127]. 60% d'entre elles sont des carcinomes muco-épidermoïdes, principalement localisées sur la glande parotide.

## 2.3 Stratégie thérapeutique des tumeurs rares

La chirurgie reste le pilier de la prise en charge thérapeutique des tumeurs rares des VADS [129]. Elle est complétée par une radiothérapie adjuvante quasi-systématique.

### 2.3.1 Chirurgie d'exérèse

Le principe est l'exérèse totale macro et microscopique avec marges suffisantes et non pas une réduction tumorale. La morbidité doit être acceptable de même que la rançon esthétique, tout en tenant compte de la résécabilité et de l'opérabilité du patient.

Pour ce qui est des tumeurs nasosinusiennes, les progrès de l'endoscopie et de la navigation en ORL permettent actuellement de la considérer comme une technique de référence pour les équipes entraînées [130]. La société européenne de rhinologie a clarifié en 2010 ses indications (figure 2.2 [131]). Elle répond aux impératifs de résection carcinologique en tissu sain, tout en présentant une morbidité acceptable, avec un taux de survie comparable aux méthodes classiques par voie externe (para-latéro-nasale, Rouge-Denker, vestibulaire, bivestibulaire ou *degloving*, bicoronale) pour des T3-T4 [132]. La qualité de vie des patients opérés par chirurgie endonasale est meilleure qu'après abord combiné [133]. Une combinaison de ces voies permet dans certains cas, d'optimiser la résection. Une reconstruction par lambeaux loco-régionaux pédiculés ou libres est souvent nécessaire, ou bien une réhabilitation par prothèses ou épithèses.

La première passe par l'analyse précise de l'imagerie TDM et IRM. L'atteinte de structures spécifiques doit soulever des questions [98] :

- l'atteinte de l'orbite peut nécessiter une exentération, qui est rarement pratiquée. Cette dernière est par exemple nécessaire dans 2 cas sur 41 des 159 cas de tumeurs nasosinusiennes envahissant l'orbite, dans la série de Christianson et al. [134]. Une exérèse macroscopique plus ou moins élargie à la périorbite, peut être réalisée s'il n'existe pas d'envahissement direct de l'œil ou du fond du cône orbitaire. Il est nécessaire de baser la chirurgie sur une analyse précise du TDM et de l'IRM préopératoire.
- l'atteinte de la dure-mère ou de l'étage antérieur n'est également pas une contre-indication chirurgicale absolue.
- l'atteinte de la fosse infratemporale n'est pas à considérer comme irrésé-



cable. Une atteinte de la grand aile du sphénoïde peut être traitée par combinaison des voies d'abord. Cependant, une lyse ptérygoïdienne reste d'un pronostic sombre.

- l'atteinte et l'envahissement du sinus caverneux reste une contre-indication absolue à la chirurgie, car ne permet pas une exérèse en totalité.

Quand les possibilités de résection carcinologique sont douteuses, l'indication doit être pondérée en fonction des pauvres résultats carcinologiques, de l'agressivité tumorale, et des risques de séquelles pour le patient.

Dans ces situations, certaines équipes ont proposé de laisser un résidu microscopique, et combinent cette chirurgie sub-totale à un traitement multimodal (radiothérapie haute dose, radiochirurgie, chimiothérapie). D'autres ont proposé afin de limiter la morbidité de la chirurgie, de réaliser un debulking, laissant en place un macro résidu, suivi d'un traitement multimodal. Ces démarches sont basées sur des études sur de petites séries, ne permettant pas encore d'être recommandées.

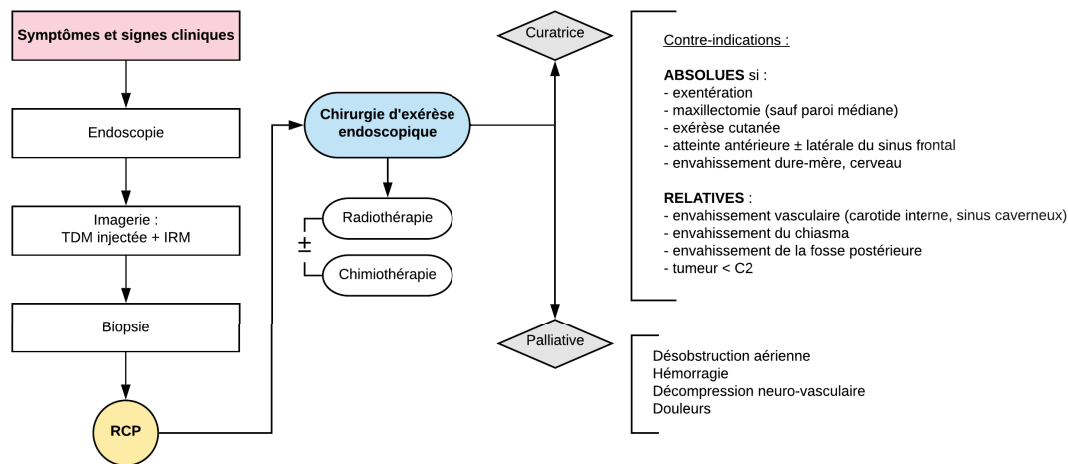
La prise en charge des tumeurs des glandes salivaires suit les mêmes principes carcinologiques, et la chirurgie tient une place de choix. Cependant, l'ensemble des principes thérapeutiques pour ces localisations sont de faibles niveaux de preuve. En effet, ils reposent principalement sur des données rétrospectives et des expériences de centres. De plus, la plupart des données publiées concernent la glande parotide.

### **2.3.2 Radiothérapie**

La radiothérapie peut être délivrée en post-opératoire immédiat (situation adjuvante), associée ou non à de la chimiothérapie (radiochimiothérapie concomitante), ou de façon exclusive (radio  $\pm$  chimiothérapie exclusive).

La dose délivrée dépend de la situation carcinologique :

- 70Gy en cas de traitement exclusif, en cas d'exérèse incomplète avec résidu R1 ou R2, ou sur les adénopathies métastatiques.
- 50-66Gy en situation adjuvante et sur les zones à haut risque d'exten-



**Figure 2.2:** Algorithme décisionnel des tumeurs malignes nasosinusiennes, d'après Lund 2010 [131].

sion microscopique, dont les premiers ganglionnaires cervicaux pour les carcinomes épidermoïdes nasosinusiens.

— au moins 60Gy sur les adénopathies en rupture capsulaire.

La radiothérapie est réalisée de façon normofractionnée, à la dose de 1,8-2Gy, 5 jours par semaine. La technique de choix à l'heure actuelle est l'IMRT, et permet une réduction du volume traité et des doses délivrés aux organes à risque en diminuant les effets précoces et tardifs [135]. Dans certains cas, en particulier d'atteinte de la base du crâne, l'irradiation par proton peut être proposée, en cas de disponibilité. L'irradiation par ion n'est pas encore clairement établie mais pourra être conseillée en particulier pour les CAK. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques, qui s'adresse aux tumeurs de petit volume, reste d'indication rare dans cette topographie.

La radiothérapie adjuvante n'est pas systématique dans les stades peu avancés (adénocarcinomes T1-T2, carcinomes épidermoïdes T1, esthésioneuroblastomes Kadisch A ou B), avec des marges de résection saines, ou dans les cas de transformation carcinomateuse des papillomes inversés [97].

En cas de tumeur inopérable, un traitement par radiothérapie exclusive ou radiochimiothérapie est possible, avec un pronostic sombre. Chez ces patients, la survie globale à 5 ans est de 15%, et la survie sans progression locale de 21%

[136]. Pour ce qui est des glandes salivaires, l'hadronthérapie exclusive, quand elle est réalisable, doit être préférée dans les formes non opérables/récidivantes car elle permet un meilleur contrôle local à la radiothérapie exclusive aux photons et à la chirurgie de réduction tumorale suivie d'une radiothérapie aux photons [2]. Le contrôle locorégional à distance passe de 25 à 67% [117].

### 2.3.3 Chimiothérapie

La place de la chimiothérapie dans les cancers nasosinusiens n'est actuellement pas parfaitement précisée, mais la chimiothérapie concomitante est privilégiée par la plupart des auteurs [131].

Par analogie avec les carcinomes épidermoïdes des VADS, la chimiothérapie standard est du Cisplatine à la dose de 100mg/m<sup>2</sup> à J1, J22 et J43. En cas de tumeur inopérable, la radiochimiothérapie exclusive est la règle pour les carcinomes épidermoïdes. La chimiothérapie d'induction par TPF (Taxotère, sels de Platine, 5FU) semble intéressante à visée de réduction du volume tumoral initial et pour limiter le risque d'exentération, sans amélioration de la survie [137]. L'association de sels de platine, 5-FU et Cetuximab (protocole Extreme), est utilisée en première ligne métastatique ou en cas de tumeur inopérable. Les SNUC sont traités de la même façon que les carcinomes épidermoïdes.

Pour les autres histologies, il n'y a aucun argument ni recommandation pour proposer une radiochimiothérapie initiale [1]. Des études en cours cherchent à montrer un bénéfice à la radiochimiothérapie concomitantes d'emblée dans les tumeurs non résécables, ou postopératoire dans celles à haut risque de récurrence. Pour les glandes salivaires, la chimiothérapie n'a aucune place [2].

La chimiothérapie intra-artérielle suprasélective n'a pas démontré sa supériorité par rapport à la voie générale [138].

### **2.3.4 Prise en charge ganglionnaire**

En cas d'adénopathie clinique ou radiologique, un curage cervical radical modifié est recommandé, suivi par une radiothérapie adjuvante (ou radiochimiothérapie) [97].

En l'absence d'adénopathie clinique ou radiologique, une irradiation prophylactique cervicale est recommandée dans les situations à haut risque ganglionnaire : carcinome épidermoïde, mélanome muqueux ou esthésioneuroblastome de haut grade.

### **2.3.5 Surveillance et prise en charge des récives**

Il faut différencier récive et poursuite évolutive. La surveillance clinique et radiologique post-thérapeutique est donc indispensable. Le risque principal est la récive locale qui grève le pronostic de ces tumeurs. Pour les cancers des VADS, un examen clinique est nécessaire (selon les recommandations de la SFORL 2005) tous les 2 mois pendant un an, tous les 3 mois la deuxième année, tous les 4 mois la troisième année, puis annuellement. Une imagerie post-thérapeutique à 3 mois est recommandée (examen de référence), avec un examen clinique par endoscopie régulier.

Pour les cancers nasosinusiens, la surveillance ne fait l'objet d'aucun consensus quant à sa périodicité, sa durée et ses modalités. Dufour [98] préconise une surveillance rigoureuse les 2 premières années avec un examen clinique et fibroscopique tous les 2 à 3 mois. Par la suite la surveillance s'effectue tous les 4 mois la troisième année, tous les 6 mois la quatrième année, puis annuellement. Un TDM et une IRM sont réalisés 4 à 6 mois après la fin du traitement, puis à 6 mois et annuellement pendant 3 ans. Cette surveillance radiologique est un exemple et ne fait l'objet d'aucun consensus.

Pour les glandes salivaires, il est proposé par le REFCOR une surveillance trimestrielle la première année (pendant 2 ans pour les formes de haut grade)

puis semestrielle pendant 3 ans (5 ans pour les formes de haut grade) [2].

La récurrence est parfois difficile à affirmer. Elle se situe dans le champ de traitement initial de la tumeur dans la plupart des cas [136]. Comme il s'agit de pathologies rares, il n'existe que des séries de cas hétérogènes rapportant ces situations de récurrence.

Par exemple, quelque-soit le traitement de rattrapage des adénocarcinomes de l'ethmoïde, 40-50% des patients présenteront une deuxième récurrence dans les 1 à 2 ans [98]. La première récurrence locale n'est pas accessible à un nouveau traitement à visée curatrice dans 10-50% des cas [110, 139], pour laquelle la chirurgie est privilégiée [98]. Les taux de contrôles locaux sont de 47,6, 26,3 et 10,6% à 1, 2 et 3 ans pour Liétin [124] et 54% à 18 mois pour Jegoux [97]. Pour ce dernier, le taux de survie globale après récurrence est de 37,7% à 3 ans.

Pour les glandes salivaires, le cas particulier du CAK est à évoquer, qui présente des métastases pulmonaires lentement évolutives, qui peuvent apparaître jusqu'à 20 ans après le traitement initial. La surveillance doit donc être prolongée.

### **Chirurgie de rattrapage**

La chirurgie de rattrapage est la modalité curatrice préconisée à l'heure actuelle. Elle n'est à envisager que si une exérèse en marges saines est possible. Cependant, seulement 20% des patients en situation de récurrence sont opérables [140], du fait de l'atteinte précoce de structures à haut risque. En cas de chirurgie et radiothérapie première, la reprise chirurgicale entraîne une majoration des risques de morbidité, avec une qualité de vie d'autant plus détériorée. Après radiochimiothérapie, une chirurgie du résidu est également possible. Pour les tumeurs malignes des glandes salivaires, une reprise chirurgicale si possible suivie d'une radiothérapie est une option thérapeutique.

Les récurrences régionales peuvent être traitées par curage cervical, complété ou non par une irradiation en fonction des critères histopronostiques.

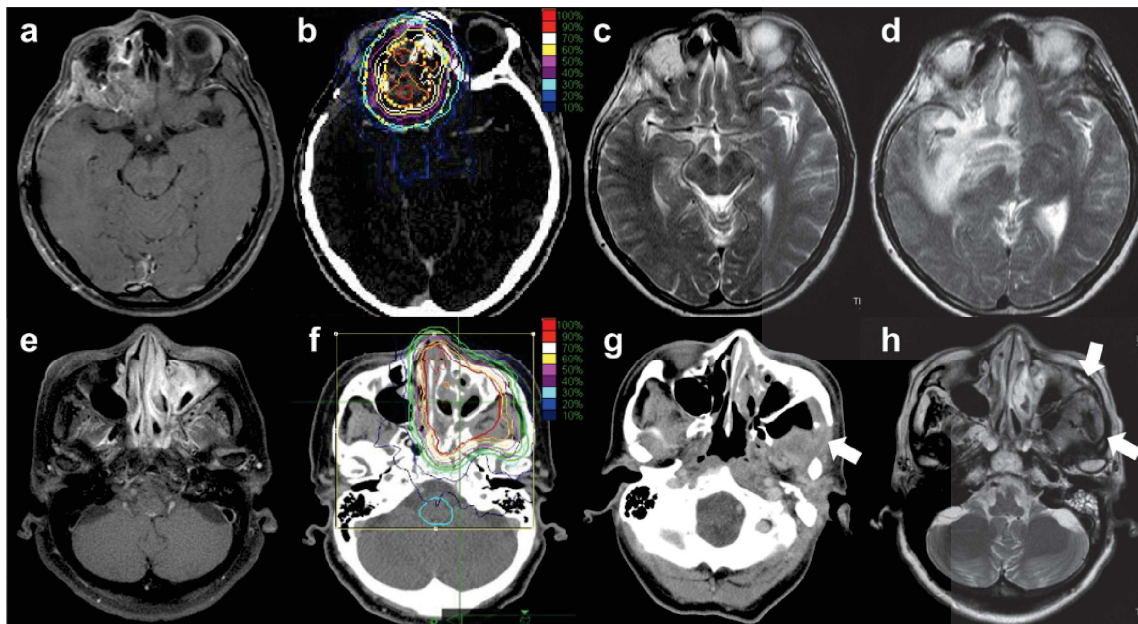
## **Ré-irradiation**

La ré-irradiation après récurrence sur terrain post radical est une option thérapeutique de plus en plus développée. Elle est rapportée comme possible pour les carcinomes épidermoïdes des VADS [141], avec cependant une survie à 3 ans de 10-20%, et un contrôle local de 20-30% [142, 143]. Ces chiffres sont légèrement améliorés par l'adjonction de chimiothérapie selon la RTOG 9610 [144], avec 8% de décès induits par le traitement et une plus grande incidence de toxicités grade 4. La survie globale à 2 et 5 ans est de 15,2% et 3,8% après ré-irradiation et chimiothérapie. Pour les glandes salivaires, une radiothérapie exclusive en cas d'impossibilité à réaliser une reprise chirurgicale, peut être une option.

Actuellement, de nouvelles techniques d'irradiation utilisant les particules lourdes (hadronthérapie), la radiothérapie en conditions stéréotaxiques [145], ou le CyberKnife (figure 2.3 [146]), ont des résultats plutôt prometteurs dans les récurrences locales des carcinomes nasosinusiens, avec un taux de complications faible. Les doses délivrées au tronc cérébral sont souvent les raisons limitantes à la ré-irradiation. De même, ces équipements ne sont pas facilement disponibles.

## **Chimiothérapie**

La chimiothérapie exclusive est un traitement palliatif dans les cas où une chirurgie et une ré-irradiation ne sont pas possibles. L'introduction d'une chimiothérapie palliative dépend du statut OMS, de l'âge, du traitement antérieur reçu, du délai avant récurrence et des bénéfices attendus du traitement systémique. La molécule à utiliser est basée sur la chimiosensibilité de chaque type histologique [140], et ne sera pas détaillée ici. Pour les tumeurs malignes des glandes salivaires de haut grade sans autre recours thérapeutique, de la chimiothérapie pourrait être envisagée sans preuve. Elle est actuellement uniquement proposée dans le cas d'essais thérapeutiques.



**Figure 2.3:** Dosimétrie et effets à long terme du CyberKnife :

**a** IRM avec injection de gadolinium avant ré-irradiation dans le cas d'une récurrence d'un carcinome de l'ethmoïde.

**b** Planification de la ré-irradiation à l'aide du CyberKnife.

**c** IRM à 15 mois de la ré-irradiation.

**d** IRM à 32 mois de la ré-irradiation. Une radionécrose cérébrale est apparue. Il s'agit d'une complication tardive. Le patient présente une réponse partielle.

**e** IRM avec injection de gadolinium avant ré-irradiation dans le cas d'un carcinome récidivant du sinus maxillaire.

**f** Planification de la ré-irradiation à l'aide du CyberKnife.

**g** TDM à 5 mois de la ré-irradiation. Un volumineux œdème sévère et une infection sont survenus (flèche).

**h** IRM à 13 mois de la ré-irradiation. Une radionécrose osseuse et des tissus mous est apparue (flèches). Le patient présente une réponse partielle.

Copyright Clearance Center's RightsLink® service [146].

## 3 SÉRIE DE CAS RÉALISÉS AU CHRU DE STRASBOURG

### 3.1 Mr G.

Il s'agissait d'un patient de 54 ans, présentant comme antécédent principal un UCNT (Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type), traité par radiothérapie externe exclusive à l'âge de 17 ans. Il a présenté en 2011 un accident vasculaire cérébral secondaire à l'occlusion bilatérale post-radique des artères carotides internes. Son seul traitement était du Kardegic 75®. Il ne présentait pas d'intoxication éthylo-tabagique, était sportif, en très bon état général (statut OMS 0).

L'histoire a débuté par la mise en évidence chez ce patient d'une lésion de petite taille du palais dur, bourgeonnante, évoluant rapidement vers une ulcération. Il n'existait pas d'exposition osseuse clinique. La lésion était irrégulière, para-médiane gauche, et mesurait 8 mm de diamètre (figure 3.1).

Le bilan d'extension clinique, endoscopique et scanographique ne mettait pas en évidence de lésion à distance. Le scanner cervico-facial montrait une lésion de 17 x 30 mm, avec lyse osseuse de 11 mm. La lésion était classée cT4aN0M0. La biopsie révélait un carcinome épidermoïde moyennement différencié. Le dossier a été présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec une proposition de prise en charge chirurgicale par maxillectomie partielle sans geste ganglionnaire, du fait de l'antécédent de radiothérapie et de l'absence de cible



ganglionnaire sur le bilan d'imagerie.

L'examen de la pièce de maxillectomie rapportait un carcinome de type muco-épidermoïde de haut grade, de 13 mm de grand axe, avec angio-invasions, engainements péri-nerveux et envahissement osseux. La recoupe antérieure était envahie par le carcinome. La RCP recommandait une reprise chirurgicale orientée par une IRM pré-opératoire. Celle-ci n'avait pas mis en évidence de processus tumoral au niveau des bordures chirurgicales.

La reprise chirurgicale a eu lieu 1 mois après la première intervention. L'exérèse était guidée par l'analyse extemporanée. Cependant, l'analyse anatomopathologique définitive montrait un envahissement par le carcinome connu du maxillaire latéral gauche, de la muqueuse septale, ainsi que du cornet inférieur gauche. La résection était donc R1. La RCP suivante préconisait une reprise chirurgicale large avec prothèse obturatrice, devant la dissémination tumorale locale. Cette reprise chirurgicale aurait nécessité une dépose de l'ensemble de l'arcade dentaire sans possibilité de reconstruction par un lambeau libre en raison de la sténose carotidienne bilatérale liée aux antécédents de radiothérapie cervicale.

Devant la dissémination tumorale, la difficulté d'exérèse chirurgicale R0 sans rançon fonctionnelle, esthétique et vitale déraisonnable, et l'absence d'alternative thérapeutique locale par radiothérapie du fait des antécédents, une prise en charge par cryothérapie des berges d'exérèse a été proposée au patient afin d'optimiser le contrôle local.

Le scanner TEP-FDG réalisé avant le geste de cryothérapie, retrouvait uniquement un nodule pulmonaire inférieur droit, modérément hypermétabolique (SUV max = 3,5) et stable morphologiquement par rapport au scanner thoracique initial. Il existait également deux adénopathies, une sous aortique de 13 mm de grand axe (SUV max = 4,5), et une infracentimétrique sous-carrénaire (SUV max = 4,4).

La cryothérapie a eu lieu sous anesthésie générale, intubation oro-trachéale et champage bétadiné de la région faciale :



**Figure 3.1:** Lésion ulcérate du palais dur présentée par Mr G. Carcinome muco-épidermoïde classé cT4aN0M0 radio-induit.

- Positionnement des sondes sous guidage scanographique :
- L'abord des cornets inférieurs s'est fait par voie antérieure transmaxillaire par deux aiguilles Osticut 13G, permettant le positionnement de deux cryosondes IceRod jusqu'au contact des processus ptérygoïdes.
- L'abord de la muqueuse interne adhérente au processus alvéolaire s'est fait après forage de l'os par voie transmaxillaire antérieure, et au travers d'aiguilles Osticut. Positionnement de deux sondes IceSphere.
- Mise en place par voie transnasale gauche d'une dernière sonde IceRod au contact de la paroi postéro-médiane du nasopharynx et de la crête sphénoïdale inférieure (figures 3.2 et 3.3).
- Réalisation d'une phase de congélation de 10 minutes, sous contrôle vi-

suel continu de la progression de la glace en intrabuccal ; et sous contrôle scanographique septal et pariétal sinusien.

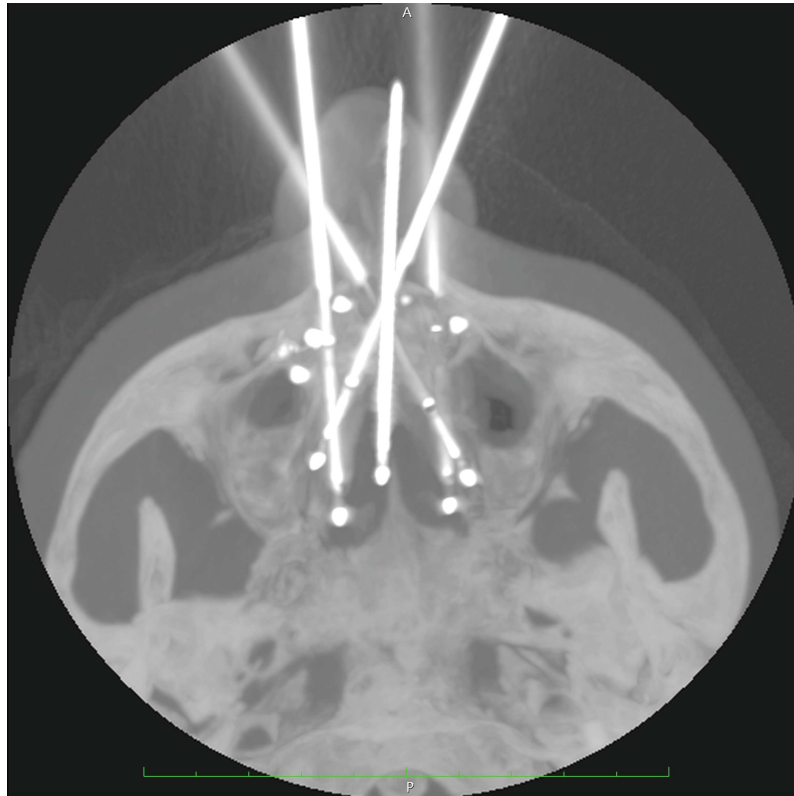
- Recul partiel des IceSphere pour compléter la congélation alvéolaire antérieure. Retrait de l'IceRod endonasale médiane au contact du septum nasal postérieur et congélation pendant 7 minutes.
- Complément de cryothérapie de 5 minutes des piliers antérieurs par application directe bilatérale de deux IceSphere.
- Uvulectomie chirurgicale complémentaire, et retrait des sondes sans complications intercurrentes.

Les suites étaient marquées par des douleurs à J+10, jusqu'à une EVA maximale de 7/10, soulagées par les antalgiques de pallier II (Tramadol®), ainsi qu'une asthénie. Cliniquement, l'évolution s'est faite vers un aspect croûteux non détachable de la périphérie lésionnelle. Un syndrome inflammatoire biologique rapportait une CRP à 200 mg/ml sans hyperleucocytose. Ces douleurs ont finalement cédé 15 jours après le geste.

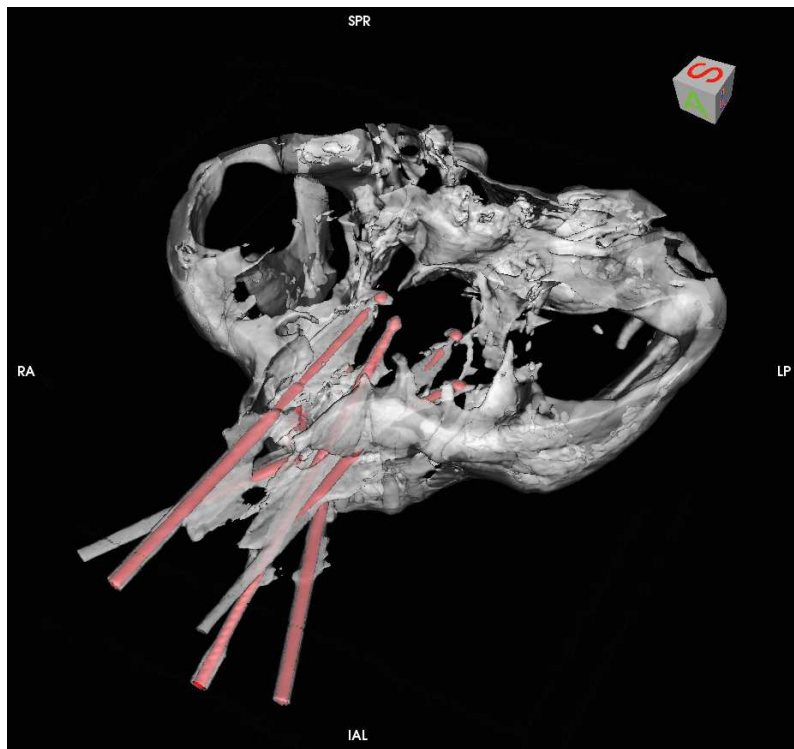
Un scanner TEP-FDG de réévaluation à 4 mois a été réalisé. Il n'a pas été retrouvé d'hypermétabolisme au niveau cervico-facial. Les deux ganglions médiastinaux étaient stables morphologiquement et métaboliquement, mais il était décrit une régression morphologique et métabolique du nodule du lobe inférieur droit.

Une IRM de contrôle a été réalisée à 4 mois du dernier TEP-scanner, qui retrouvait un discret épaissement muqueux sur 5 mm au pourtour de la tubérosité maxillaire gauche, se prolongeant sur ses versants palatin et vestibulaire. Cliniquement sous la prothèse obturatrice, la muqueuse était subnormale, sans signe évident de récurrence.

Des biopsies sous anesthésie générale ont été réalisées de façon systématique sur l'ensemble des berges et retrouvaient, sur 21 biopsies, une seule positive pour un carcinome muco-épidermoïde à la partie latérale gauche du palatin. Le reste était indemne de malignité. Une reprise avec une nouvelle procédure de cryothérapie localisée a été proposée par la RCP et sera réalisée prochainement.



**Figure 3.2:** Image scanner per-procédure montrant le positionnement des cryosondes, sur des coupes axiales élargies à 30 mm, Mr G.



**Figure 3.3:** Reconstruction tridimensionnelle scanner per-procédure montrant le positionnement des cryosondes, centrées sur le palais de Mr G. Vue supéro-latérale antérieure gauche.

## 3.2 Mr M.

Il s'agissait d'un patient menuisier, de 49 ans au moment du diagnostic. Il était suivi depuis 10 ans pour un lymphome à grandes cellules B de type MALT stade IVb, traité par chimiothérapie puis autogreffe. Une obstruction nasale droite progressive, avait permis de poser le diagnostic d'adénocarcinome ethmoïdal droit de type intestinal. Le patient a été pris en charge par une ethmoïdectomie droite élargie, dont l'analyse histologique confirmait l'adénocarcinome envahissant le septum nasal. La chirurgie a été complétée par une radiothérapie adjuvante après discussion en RCP. Celle-ci a délivré 66Gy en 35 fractions (radiothérapie conventionnelle en IMRT normofractionnée).

L'IRM de contrôle à 14 mois mettait en évidence une récurrence isolée, envahissant la fosse nasale droite sous la lame criblée au contact de la lame papyracée droite, débordant du côté gauche, sans extension endocrânienne. Une reprise chirurgicale a été réalisée et a permis une exérèse monobloc, R0. Les recoupes périlésionnelles étaient toutes saines. Il n'y a pas eu nécessité d'un traitement adjuvant.

Sept mois et demi après cette reprise, une IRM retrouvait une nouvelle récurrence au contact de la paroi inféromédiale de l'orbite droite, avec extension au canal du nerf sous-orbitaire droit. Le complément d'imagerie par scanner TEP-FDG confortait l'hypothèse de récurrence locale i.e. lésion hypermétabolique (SUV max = 11,2), sans localisation à distance. Une reprise par voie paralatéronasale a été réalisée, emportant largement la lame papyracée et le tiers médial de la paroi orbitaire droites, en sacrifiant le nerf sous-orbitaire droit. L'exérèse était satisfaisante macroscopiquement. Cependant, un envahissement carcinomateux était observé à l'analyse anatomopathologique des muqueuses septales, du nerf sous-orbitaire et de la paroi intersinus nasale droite. La RCP a donc retenu l'indication d'une réirradiation dans ce contexte de 2<sup>ème</sup> récurrence en territoire déjà irradié. Celle-ci a été réalisée au CLCC de Nancy par Cyberknife à la dose de 25Gy en 5 fractions.

Un an plus tard, le patient a présenté une 3<sup>ème</sup> récurrence objectivée clinique-

ment et à l'imagerie, sous la forme d'un bourgeon de la paroi postérieure du sinus maxillaire droit, et d'un deuxième au niveau de la partie médiale de l'ethmoïde postérieur gauche. Une nouvelle reprise chirurgicale avec exérèse au raz de la péri-orbite à droite et ethmoïdectomie totale gauche a été réalisée. L'exérèse était anatomopathologiquement complète. Il n'a pas été retrouvé de carcinome à gauche (remaniements inflammatoires chroniques).

Cinq mois plus tard, deux plages tissulaire suspectes de récidives à l'IRM ont été décrites : la première au niveau de la paroi latérale du sinus sphénoïdal droit, la deuxième à la partie postéro-médiale de l'orbite droite. Une reprise par voie endonasale a été décidée, confirmant la récurrence de l'adénocarcinome au niveau de ces deux localisations, de la fosse ptérygo-maxillaire, ainsi que de la muqueuse en regard de l'os planum. Des marges complémentaires osseuses prudentes ont été prises, arrivant au contact de la carotide interne droite et de la région ptérygo-maxillaire. Une surveillance clinique et par IRM a été décidée en RCP.

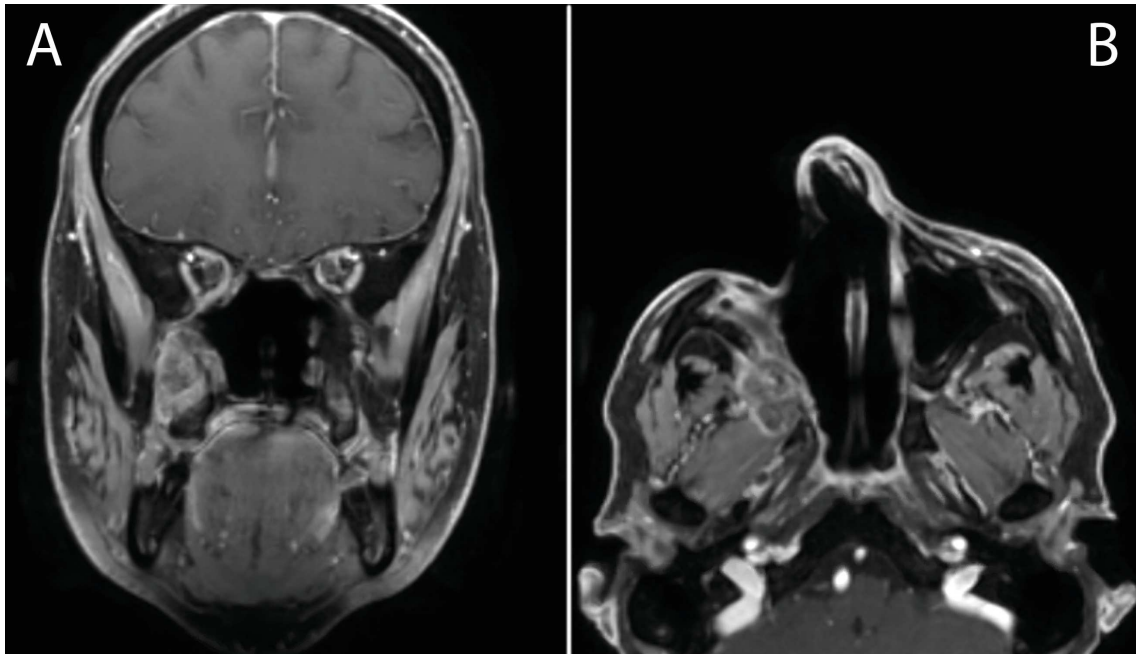
L'IRM de contrôle à 3 mois a mis en évidence une 5<sup>ème</sup> récurrence au niveau de la paroi antéro-supérieure du sinus maxillaire droit centrée sur le canal infra-orbitaire. Une nouvelle reprise par voie paralatéronasale a été décidée, avec résection de la paroi antérieure du sinus maxillaire et emportant le plancher orbitaire. A l'examen anatomopathologique, il existait un envahissement du bord antéro-inférieur du cadre orbitaire. Une surveillance rapprochée a été proposée, devant le type histologique, et afin d'éviter une exentération.

Sur le plan cicatriciel, les suites ont été marquées d'une nécrose canthale interne des tissus sous-cutanés nécessitant une épithèse collée.

A 22 mois de la dernière reprise, l'IRM de contrôle retrouvait une 6<sup>ème</sup> récurrence en regard de la paroi postérieure du sinus maxillaire droit et de la partie postéro-supérieure de la tubérosité maxillaire droite, avec envahissement de la fosse ptérygo-palato-maxillaire et de la partie adjacente du muscle ptérygoïdien latéral droit, de 30 x 19 x 32 mm (Figure 3.4).

Dans ces conditions de récurrence localisée, difficilement accessible à un trai-





**Figure 3.4:** IRM faciale avec injection de Gadolinium en coupes **A** coronales et **B** axiales, centrée sur la récurrence en regard de l'envahissement de la fosse ptérygo-palato-maxillaire.

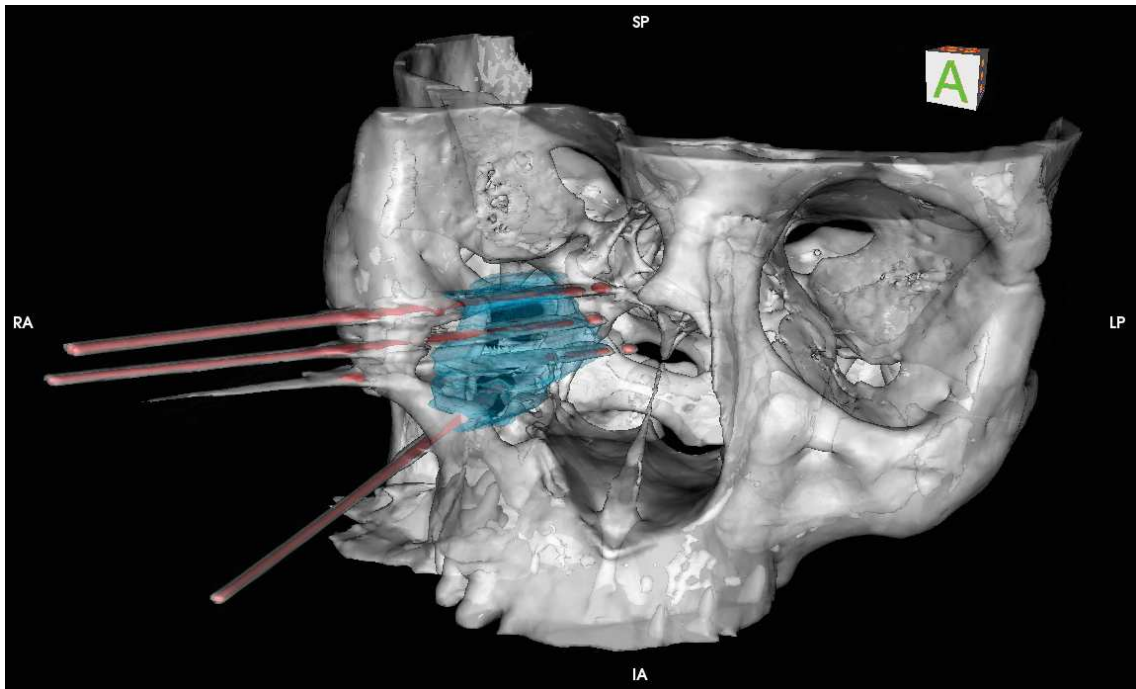
tement chirurgical, la RCP a retenu l'indication à un traitement local ablatif par cryothérapie percutanée. Le geste a eu lieu sous anesthésie générale, sous guidage scannographique. 3 sondes type IceSphere ont été mises en place par voie transosseuse, ainsi qu'une 4ème par voie latéro-osseuse (figures 3.5 et 3.6). Deux cycles de congélation ont été réalisés, de 2 fois 10 minutes, séparés d'une phase de décongélation passive de 10 minutes. Il n'y a pas eu de complications peropératoires.

L'IRM à 3 mois montrait une réponse complète de la lésion tumorale, confirmée par les IRM à 5, 8 et 12 mois après le geste. Une imagerie TEP-FDG complémentaire a été réalisée à 4 mois du geste (Figure 3.7). Celle-ci retrouvait 2 foyers d'intense hyperfixation en regard de la région zygomatique droite, en particulier de sa partie antérieure, et de la partie postéro-inférieure du sinus maxillaire droit. Ces hyperfixations étaient à priori à corrélérer à une origine plutôt inflammatoire post-thérapeutique. Il existait par ailleurs une hyperfixation discrète, diffuse et hétérogène de l'ensemble de la cavité opératoire maxillaire droite, à priori inflammatoire. Il n'existait pas de fixation du radiotracer à distance.

Le dernier IRM a été réalisé à 16 mois du geste, et montre une stabilité iconographique.



**Figure 3.5:** Aspect per-procédure de la cryothérapie de Mr M., en phase de congélation, avec contrôle visuel de l'expansion de la boule de glace au travers de la zone canthale interne.



**Figure 3.6:** Reconstruction tridimensionnelle du placement des sondes dans le massif facial de Mr M. Le volume en transparence bleu représente le volume tumoral cible. Vue supéro-latérale antérieure gauche.



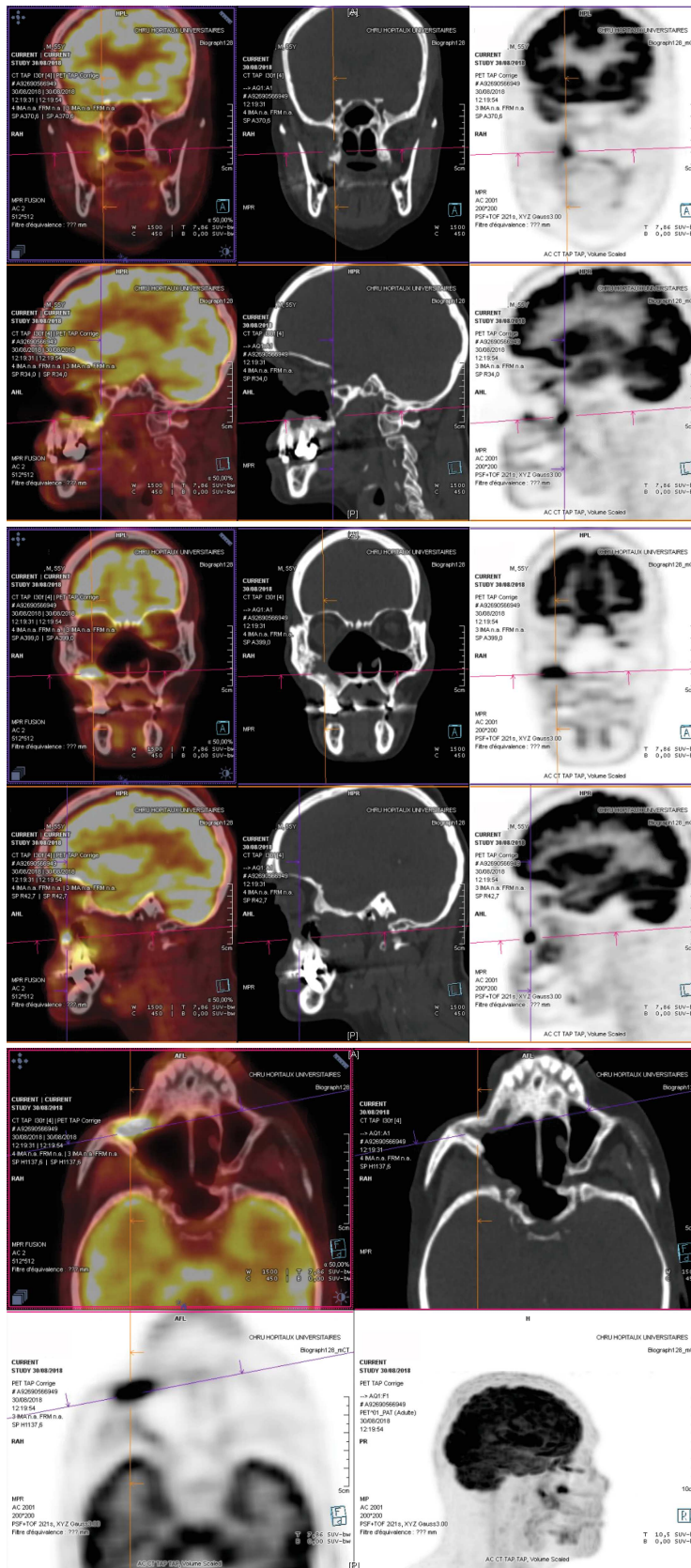


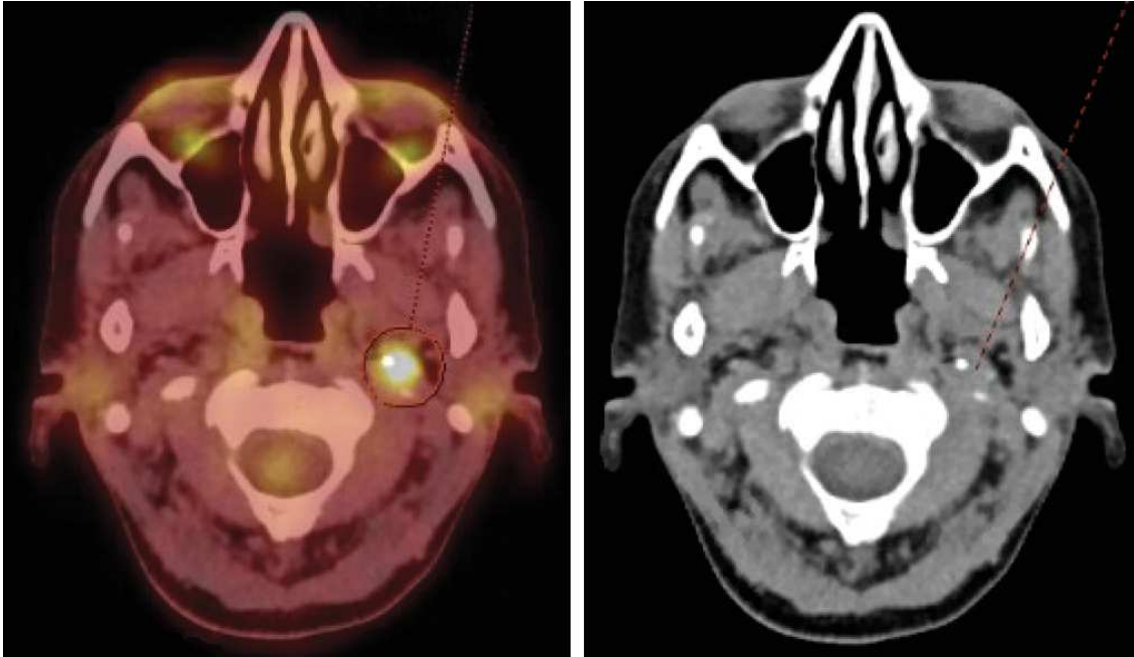
Figure 3.7: Scanner TEP-FDG à 4 mois après la cryothérapie de Mr M. présentant des remaniements inflammatoires post-thérapeutiques.

### 3.3 Mme C.

Il s'agissait d'une patiente d'origine ivoirienne de 30 ans, prise en charge en 1998 pour un adénocarcinome de bas grade de la voûte palatine osseuse et vélique, paramédiane droite. La prise en charge a été chirurgicale en 2 temps i.e. une reprise des marges et reconstruction par pharyngoplastie. Il n'y a pas eu de traitement adjuvant.

17 ans plus tard, sont apparues des adénopathies cervicales multiples bilatérales. Un scanner cervico-thoracique montrait une adénopathie du secteur IIA droit de 14 mm de grand axe, et deux des secteurs IIA et IIB gauches de 15 et 10 mm, sans masse tumorale suspecte au niveau palatin. Ces ganglions fixaient au scanner TEP-FDG, de même qu'une masse parapharyngée gauche (SUV max = 15,2). Une adénectomie a été réalisée dont l'anatomopathologie confirme un envahissement par un adénocarcinome polymorphe de bas grade. Un curage cervical bilatéral complémentaire a été fait et retrouvait 4 adénopathies envahies du côté gauche (2 ganglions envahis du secteur IIA dont les tailles ne sont pas précisées, 1 ganglion envahi du secteur IIB de 2,7 cm de grand axe, et 1 ganglion rétro-nasopharyngé de 2,7 cm de grand axe en rupture capsulaire -  $4N+1RC+/24N$ ), aucune du côté droit ( $0N+/23N$ ). Les biopsies du cavum réalisées de façon systématique étaient négatives. Devant le refus de la patiente, aucun traitement complémentaire n'a été réalisé. Une surveillance radio-clinique a donc été réalisée après validation en RCP.

Les scanners TEP-FDG à 3 et 10 mois ne montraient pas de signes de récurrence. Celui réalisé à 18 mois mettait en évidence un foyer hyperfixant infracentimétrique (SUV max = 10, figure 3.8), correspondant à une adénopathie au TDM cervical, de 9 x 6 x 12 mm de l'espace pré-stylien gauche, à 6 mm en dessous de la base du crâne, en avant de l'artère carotide interne gauche, avec conservation d'un liséré graisseux de sécurité (Figure 3.9). Une ponction sous scanner a été réalisée mais n'a pas été contributive. L'accessibilité chirurgicale de cette zone étant extrê-

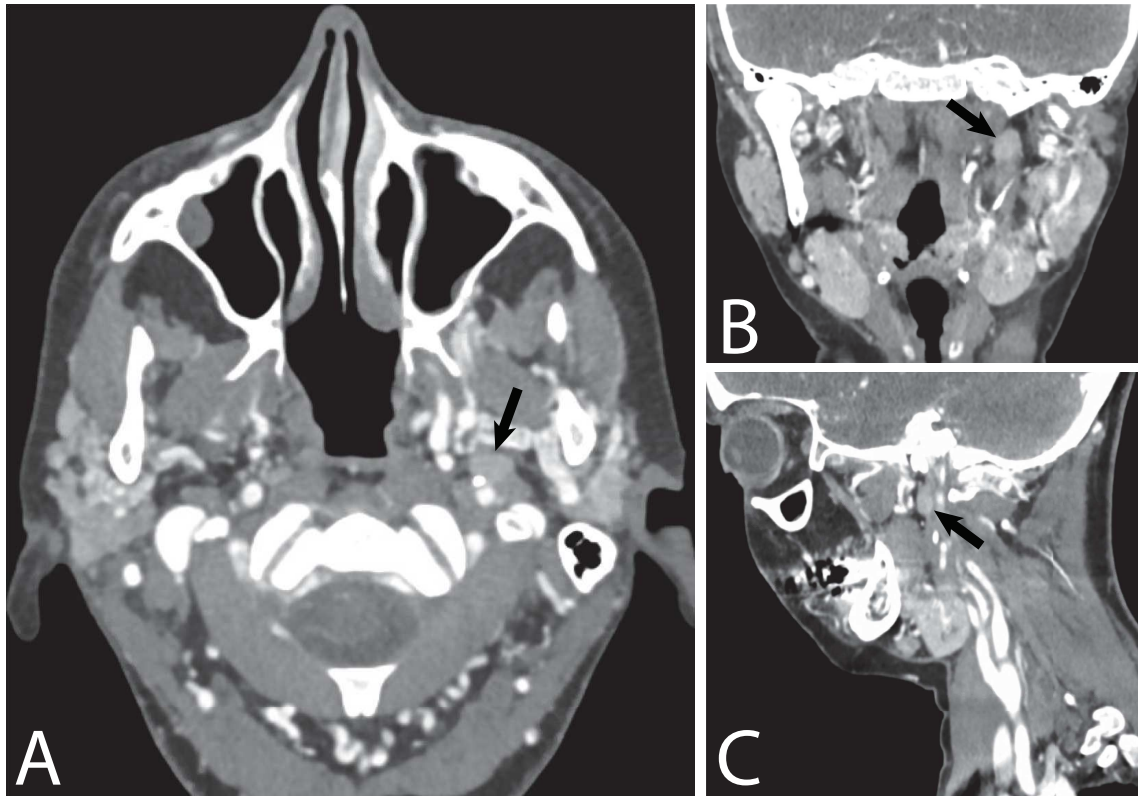


**Figure 3.8:** Scanner TEP-FDG : hypermétabolisme pré-stylien gauche, Mme C.

mement difficile, avec un pronostic vital et fonctionnel engagé sur un risque de complication grave élevé, la RCP a conseillé une prise en charge soit par Hadronthérapie, ou radiothérapie le cas échéant. Ces deux modalités ont été refusées par la patiente, et une prise en charge par cryothérapie a été réalisée.

La cryoablation de cette lésion a été réalisée sous anesthésie générale, sous guidage scanographique. Elle a débuté par l'introduction d'une aiguille SoftGuard 17G par voie antérolatérale gauche, et l'injection de 100cc de sérum physiologique contrasté pour réaliser une hydrodissection de l'adénopathie par rapport aux plans vasculaires. Ceci a permis la protection de la carotide externe, de l'artère maxillaire interne et ses branches. Après retrait de l'aiguille, deux sondes de cryothérapie IceSphere ont été insérées (figure 3.10), avec réalisation de 3 cycles de congélation de 4 minutes chacun à une puissance de 60%, espacés par des phases de décongélation passive de 6 et 4 minutes. Il n'y a pas eu d'incident per-procédure.

Un angioscanner cérébral a été réalisé le lendemain à la recherche d'une complication hémorragique sur une lésion de la carotide interne. Celui-ci s'est avéré normal.



**Figure 3.9:** Scanner cervical injecté de Mme C. : A : coupes axiales, B : coupes coronales, C : coupes sagittales. Adénopathie pré-stylienne gauche (flèches) en contact étroit avec la carotide interne gauche, à 6 mm sous la base du crâne.

Plus à distance, le scanner TEP-FDG réalisé 6 mois après la cryothérapie retrouvait une nette régression de l'adénopathie traitée (SUV max = 3,3, figure 3.11 / SUV hépatique = 3,1), sans autre hyperfixation pathologique cervicale. Selon les critères PERCIST, la patiente était en réponse complète.

Vingt deux mois après le geste, la patiente allait bien. Elle rapportait des névralgies faciales avec des paresthésies post-cryothérapie ayant duré quelques mois, complètement amendées depuis. Celles-ci étaient centrées sur les rameaux maxillaire (V2) et mandibulaire (V3) du nerf Trijumeau. Il n'y avait pas de signe clinique de récurrence et un TEP-scanner de contrôle est prévu prochainement.



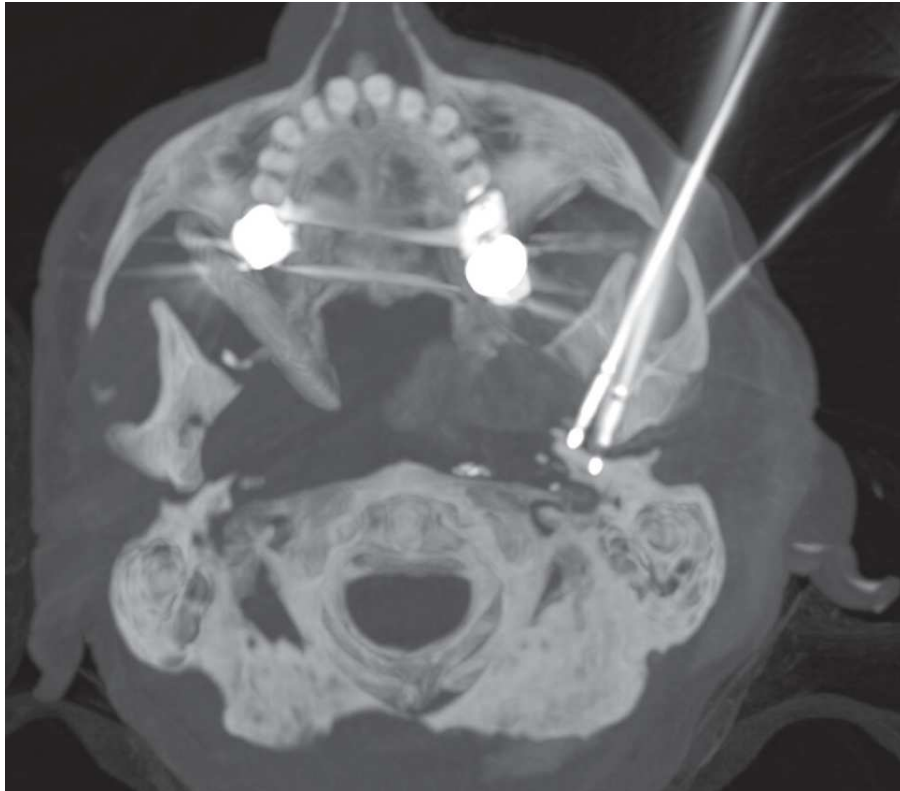


Figure 3.10: Implantation des cryosondes, Mme C.

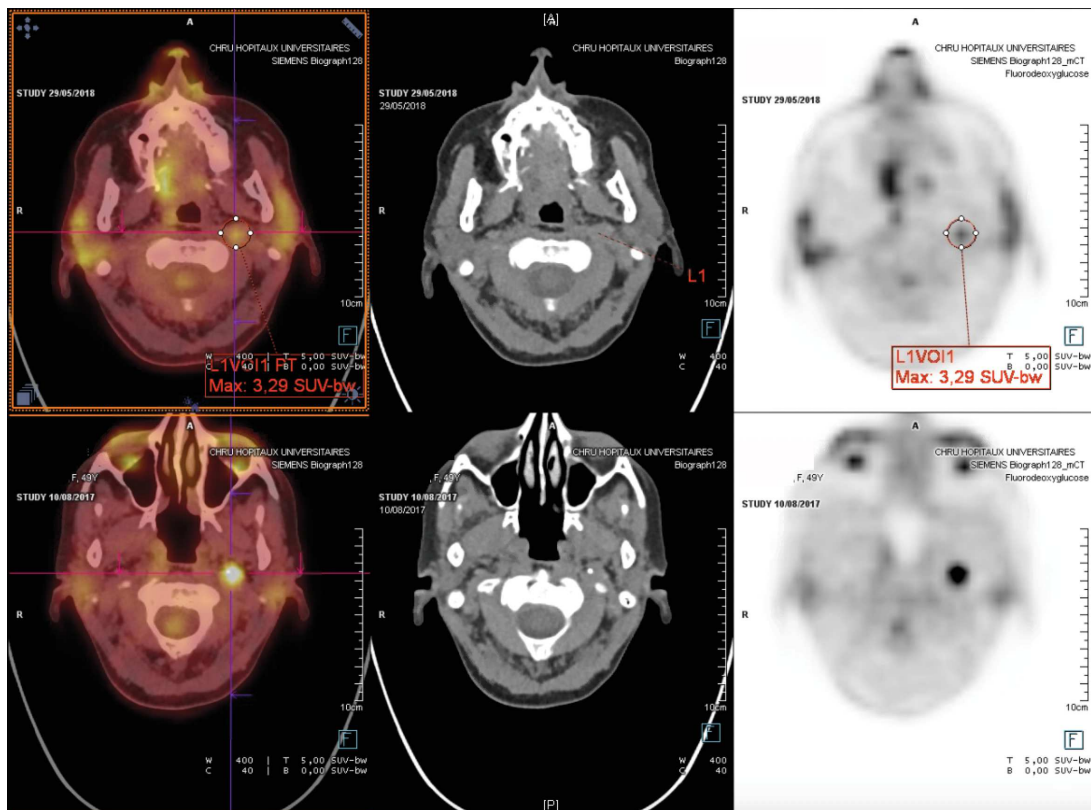


Figure 3.11: Scanner TEP-FDG de contrôle à 6 mois de la cryothérapie : nette régression de l'hypermétabolisme pré-stylien gauche, Mme C. Images supérieures : post-cryothérapie. Images inférieures : avant cryothérapie.

### 3.4 Mr K.

Le dernier patient avait 63 ans au moment du diagnostic, et était ancien chauffagiste. Il avait comme principaux antécédents une exérèse par Caldwell Luc d'un papillome inversé du côté droit 4 ans auparavant ; ainsi qu'un œil droit unique sur exentération gauche après accident de la voie publique. Il présentait une récurrence massive à l'IRM envahissant les tissus mous de la joue, l'ethmoïde antérieur et le cornet moyen. Une résection combinée endonasale et vestibulaire a été réalisée et retrouvait du carcinome épidermoïde développé sur du papillome inversé. L'IRM post-opératoire mettait en évidence un résidu tumoral de la fosse canine droite de 20 x 13 x 20 mm, et un deuxième en regard du nerf sous-orbitaire droit de 12 mm de grand axe.

Une reprise chirurgicale a été effectuée par Caldwell Luc. L'IRM de contrôle à J10 était suspecte en regard du cadre orbitaire qui semblait pathologique. Un complément par scanner TEP-FDG a été réalisé et mettait alors en évidence une évolution métastatique ganglionnaire cervicale bilatérale multifocale, médiastinale et hilare bilatérale, avec persistance d'un hypermétabolisme antérieur du sinus maxillaire droit. La RCP a donc proposé une chimiothérapie à base de Cisplatine, 5-FU et Cetuximab, à visée palliative en situation métastatique.

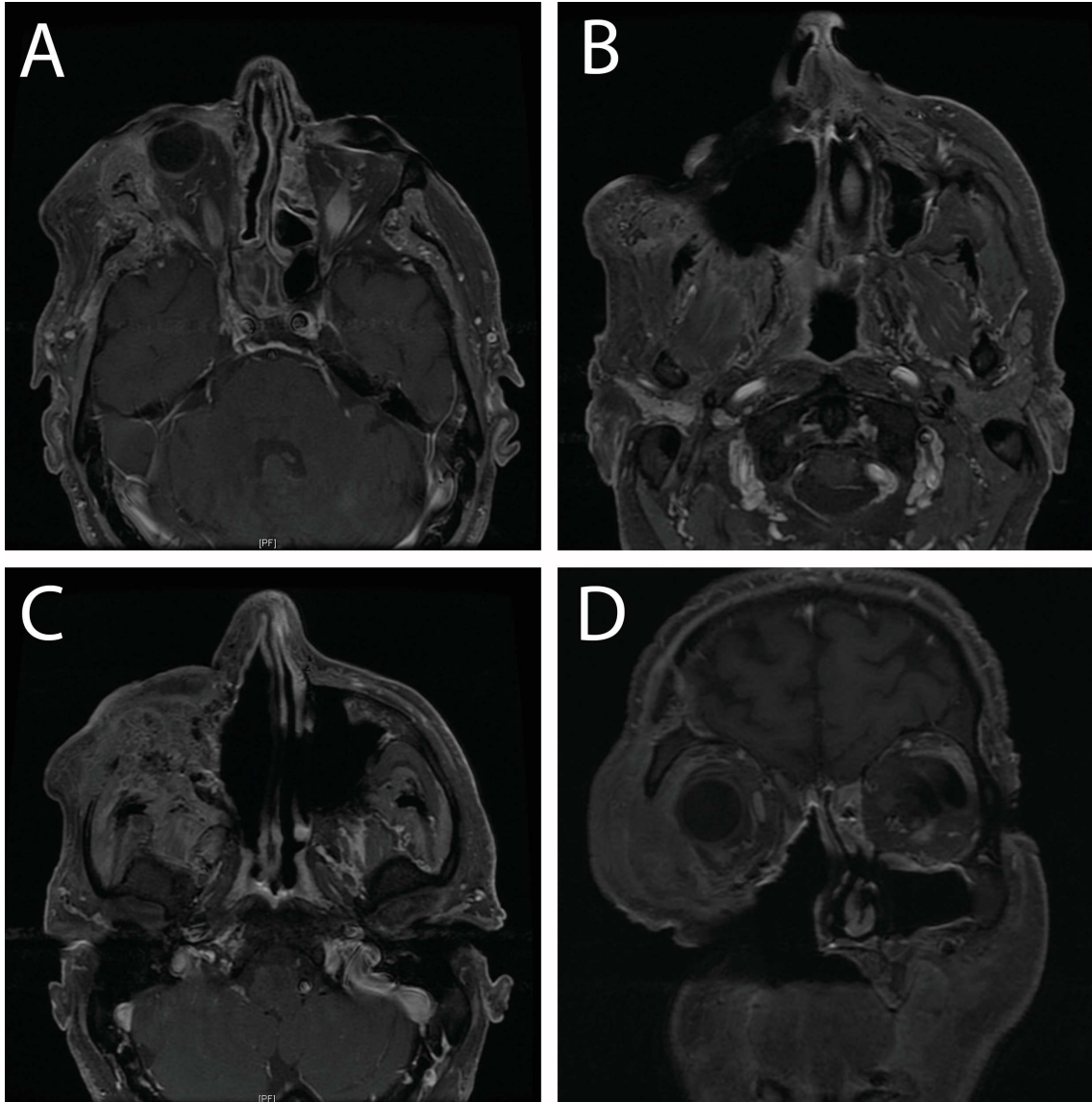
Un scanner TEP-FDG de réévaluation réalisé après le 3<sup>ème</sup> cycle, montrait une évolution dissociée avec une évolutivité du sinus maxillaire droit et une stabilité des images médiastinales, remettant en cause le diagnostic de métastases ganglionnaires médiastinales. La RCP a alors proposé une chirurgie par maxillectomie avec curage ganglionnaire cervical conservateur droit. Les marges d'exérèse étaient envahies par le carcinome en infra-zygomatique, vers la joue et en regard de la fosse infra-temporale. L'IRM post-opératoire ne mettait pas en évidence de résidu tumoral, et la lésion a été classée pT3N0R1Mx. Un traitement complémentaire par radio-chimiothérapie a été réalisé (radiothérapie en RCMI à la dose de 66Gy en 33 fractions avec du Cisplatine concomitant à J1, J22 et J43).

Une IRM à 3 mois ne montrait pas de lésion évolutive. L'examen à 6 mois mettait en évidence une récurrence tumorale de la loge de maxillectomie s'étendant aux zygomatiques, à la grande aile du sphénoïde droit, atteignant la graisse extra-cônale mais respectant les muscles orbitaires et sans extension à la fente ptérygopalatine ou intra-crânienne. Une reprise chirurgicale par voie paralatéronasale et orbito-zygomatique a été réalisée, guidée par l'examen extemporané. Malgré une exérèse à priori monobloc, il existait une infiltration diffuse et non détectable macroscopiquement par du carcinome. La péri-orbite était notamment envahie. La résection en marges saines était impossible, et l'œil unique laissé en place. L'IRM post-opératoire ne mettait pas en évidence de résidu décelable.

La RCP a proposé une ré-irradiation en fonction de l'étude dosimétrique de celle déjà réalisée. La récurrence tumorale de la paroi orbitaire et de la région zygomatique correspondaient à la zone à haute dose de rayons. Une ré-irradiation à des doses élevées dans cette zone exposerait à une cécité complète chez ce patient présentant un seul œil unique. Après discussion avec le patient, une abstention a été décidée. Le patient était non symptomatique. La chimiothérapie a également été refusée, bien qu'aucune cible radiologique n'avait pu être mise en évidence. Une surveillance clinique et par IRM a donc été réalisée.

L'IRM à 2 mois mettait en évidence une volumineuse récurrence tumorale de 5,5 x 5 x 4,5 cm, centrée sur la paroi inférieure de l'orbite droite et du zygoma, avec extension aux espaces masticateurs, à la fente ptérygo-palatine et la partie inféro-latérale de la graisse intra-orbitaire extra-cônale (Figure 3.12). Une cryothérapie a donc été décidée après validation en RCP.

Le geste était précédé d'un scanner de repérage et d'une IRM. La procédure a été réalisée sous anesthésie générale, intubation oro-trachéale, et sous guidage IRM après champage bétadiné de la région faciale. Un premier repérage a été fait à l'aide de séquences BLADE. Trois sondes IceSeed et 5 IceRod ont été insérées dans la masse tumorale. Une aiguille spinale a été insérée à la partie supérolatérale de l'orbite et a permis une hydrodissection douce par injection de 7 mL de



**Figure 3.12:** Aspect IRM de la récurrence du carcinome, Mr K.

A, B, C : coupes axiales montrant le contact étroit avec le globe oculaire, l'envahissement de l'espace masticateur, à la fente ptérygo-palatine et aux tissus mous sous-cutanés.

D : coupe coronale présentant l'envahissement de la graisse intra-orbitaire extra-cônale. Exentération gauche connue.



sérum physiologique marqué. Une hydrodissection sous-cutanée par infiltration de sérum physiologique a également été faite. Deux cycles de congélation ont été réalisés, intercalés d'un cycle complet de décongélation passive avec 2 minutes de décongélation active. La protection cutanée a été obtenue à l'aide de gants chauds. Une modulation des puissances des sondes à la périphérie de l'orbite durant les phases de congélation était indispensable pour le préserver. L'importante taille de la lésion a rendu impossible la couverture de l'ensemble de celle-ci par la glace. Il n'y a pas eu de complications per-procédure. Les images de celle-ci sont présentées sur la figure 3.13.

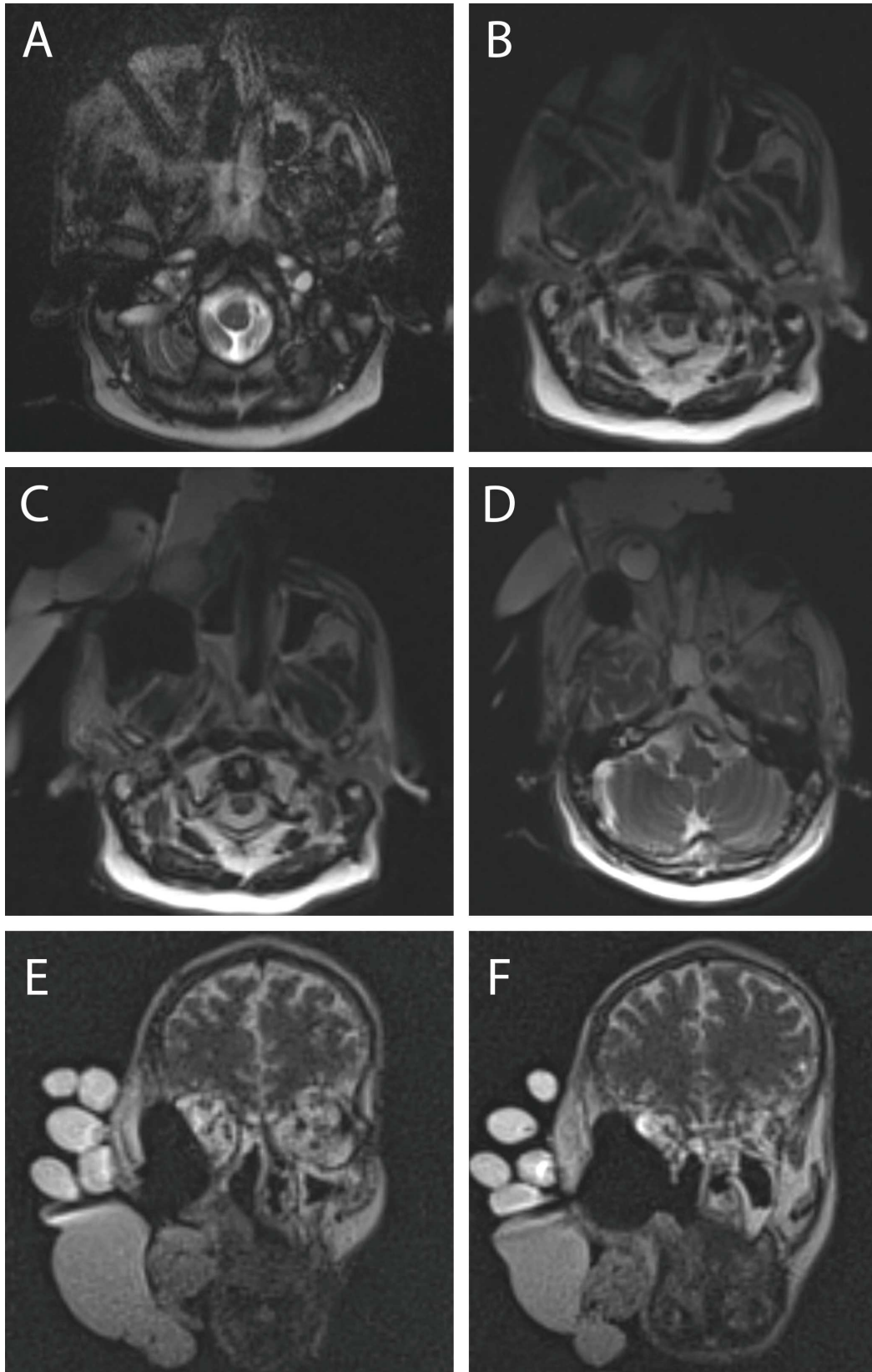
Les suites immédiates se sont faites sans douleur, et sans trouble de la vision. Il existait seulement une nécrose cutanée d'environ 2 cm<sup>2</sup> nécessitant des soins locaux par la suite. Une IRM réalisée précocement à 1 mois du geste (Figure 3.14), retrouvait une importante évolution tumorale à la partie supérieure de la zone traitée. Celle-ci correspondait à la zone insuffisamment traitée. Il existait un envahissement de la région péri-orbitaire jusqu'au contact du muscle droit latéral. La tumeur envahissait la voûte crânienne et la région méningée temporale antérieure droite. Il existait une deuxième lésion de 2 cm de diamètre un peu à distance, au niveau de la voûte crânienne frontale droite avec extension endocrânienne, sans envahissement du parenchyme cérébral. Enfin à la partie inférieure, on retrouvait un foyer de reprise tumorale avec atteinte de la partie médiale et profonde des muscles ptérygoïdiens.

Devant ces 3 foyers de récurrence, une cryothérapie n'a été retenue que sur la lésion périorbitaire, afin de préserver le plus longtemps l'orbite. Le geste a de nouveau eu lieu sous anesthésie générale, intubation oro-trachéale et repérage premier IRM. Quatre sondes IceSeed ont été mises en place au niveau de la lésion. Deux cycles de congélation de 10 minutes espacés d'une période de décongélation passive de 10 minutes ont été réalisés. La couverture lésionnelle n'était que partielle, la glace étant centrée sur la péri-orbite (Figure 3.15).

L'IRM à un mois retrouvait une importante évolution tumorale de l'ensemble

des lésions ayant presque toutes doublé en taille (Figure 3.16). Devant la flambée tumorale, aucun traitement curatif n'était possible, et une prise en charge palliative a été proposée. Le patient est décédé 10 mois après la première cryoablation.

Les résultats des 5 procédures de cryothérapie sont présentés dans le tableau VII.

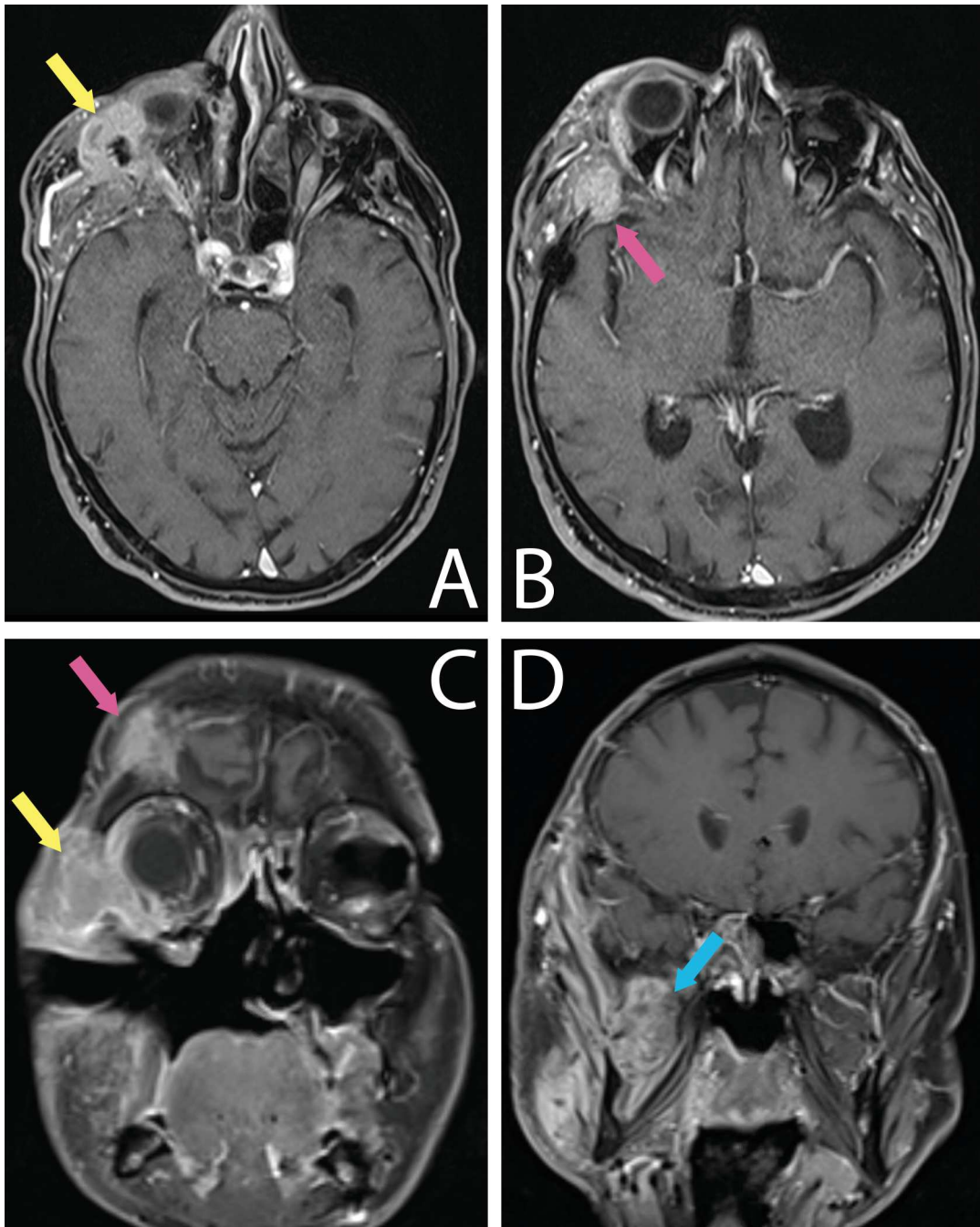


**Figure 3.13:** Clichés IRM per-procédure de la cryothérapie, Mr K.

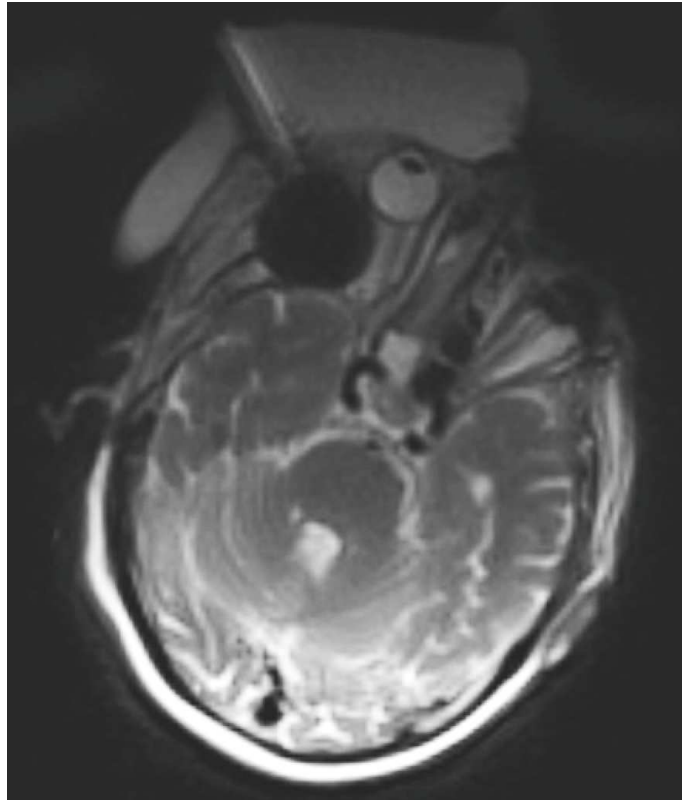
**A, B :** Mise en place des sondes de cryothérapie, visualisation des cryosondes par une zone rectiligne d'hyposignal (décrit dans la section 1.6.3).

Visualisation de la progression de la boule de glace en hypersignal, **C** au niveau maxillaire **D** et périorbitaire.

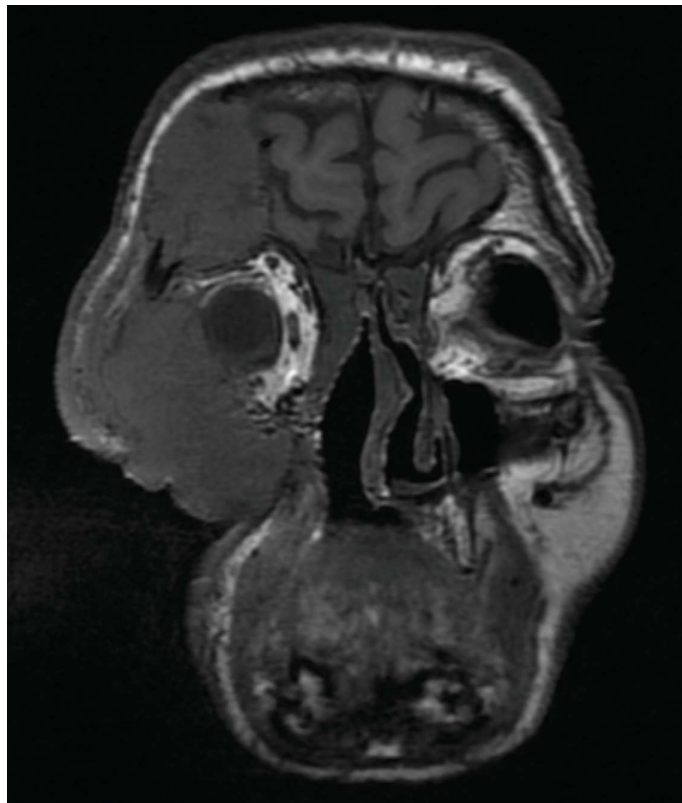
**E, F :** Visualisation de la boule de glace en coupes coronales.



**Figure 3.14:** Aspect IRM de la récurrence après première cryothérapie du carcinome, Mr K.  
 A, B : coupes axiales montrant la récurrence supéroexterne du globe oculaire au contact du muscle droit latéral (flèches jaunes) ; et la deuxième localisation de la voûte crânienne frontale droite avec extension endocrânienne (flèches roses).  
 C, D : coupes coronales présentant les deux précédentes lésions, de même que la reprise tumorale de la région masticatrice (flèche bleue).



**Figure 3.15:** Aspect IRM per-procédure de la 2<sup>ème</sup> cryothérapie de Mr K. et contrôle en temps réel de la formation de la glace au contact du globe oculaire.



**Figure 3.16:** Aspect IRM à un mois de la 2<sup>ème</sup> cryothérapie montrant un doublement des lésions chez Mr K.

Patient	N°	Age (a)	Localisation	Taille (mm)	Histologie	Modalité de guidage	Cryosondes	Protocole réalisé (min)
Mr. G	#1	54	Maxillaire gauche Septum Cornet inférieur gauche	NC	Muco-épidermoïde	TDM	IceSphere x2 IceRod x3	C10, R, C7 Complément C5
Mr. M	#2	55	Paroi postérieure sinus maxillaire droit, la fosse ptérygo-palatine, la région rétro-zygomatoco-maxillaire, le muscle ptérygoïdien latéral	30 x 19 x 32	Adénocarcinome	TDM	IceSphere x4	C10, Rp10, C10 100%, 0%, NC
Mme. C	#3	54	Préstylien gauche	9 x 6 x 12	Adénocarcinome	TDM	IceSphere x2	C4, Rp6, C4, Rp4, C4 60%, 0%, 60%, 0%, 60%
Mr. K	#4	65	Paroi inférieure de l'orbite droite, zygoma, espaces masticateurs, fente ptérygo-palatine, partie inféro-latérale de la graisse intraorbitaire extra-conale	55 x 50 x 45	Carcinome épidermoïde	IRM	IceSeed x3 IceRod x5	C, Rp + Ra2, C Modulation puissance à proximité de l'orbite
	#5		Evolution majeure globale, envahissement voûte crânienne et réfon méningée temporale antérieure et frontale droite. Traitement périorbitaire	NC				

Patient	N°	Structures à risque à proximité	Ablation	Complications	Dernier suivi radiologique (mois)	Dernier suivi clinique (mois)	Résultats	
							Radiologiques	Cliniques
Mr. G	#1	Aucune	Complète	Douleurs J10 à J15	4,5	5	Epaississement de 5 mm de la tubérosité maxillaire gauche	Récidive localisée à la tubérosité maxillaire gauche
Mr. M	#2	Trijumeau V2 Artère maxillaire	Complète	Non	16	17	Pas de récurrence	Pas de récurrence
Mme. C	#3	Carotide externe et branches maxillaire interne, veine jugulaire interne Rameau préstylien du V3 IX, X, XI, XII	Complète	Néuralgies faciales modérées V2/V3	6	22	Pas de récurrence	Pas de récurrence
Mr. K	#4	Orbite	Partielle	Nécrose cutanée 2cm <sup>2</sup>	1	1	Evolution tumorale majeure	Conservation visuelle
	#5	Orbite	Partielle	Non	1	9	Evolution tumorale majeure, doublement des lésions	Décès

**Tableau VII:** Résultats des 5 procédures de cryothérapie réalisées au CHRU de Strasbourg.

Légende :

**C** : congélation ;

**Rp** : réchauffement passif ;

**Ra** : réchauffement actif ;

**X%** : modulation de puissance à X%.

# DISCUSSION

Ce travail, à travers la présentation de 4 cas réalisés au sein de notre Centre Hospitalier Universitaire, a permis d'illustrer la faisabilité et la sécurité d'utilisation de la cryothérapie dans des cas de récurrences loco-régionales de cancers ORL rares, non accessibles à un autre traitement curatif disponible.

Chacun des cas présentés nous a permis de façon individuelle, de déduire un certain nombre d'éléments spécifiques et particuliers à la carcinologie ORL.

Le cas de Mr. G a mis en évidence la possibilité d'intégrer la cryothérapie avec d'autres modalités thérapeutiques. Bien que l'exérèse R0 soit une nécessité, les conséquences d'un geste très morbide est parfois difficile à accepter, tout particulièrement pour des patients actifs. Ainsi, une prise en charge chirurgicale initiale avec exérèse tumorale, pourrait être complétée par un geste peropératoire ciblé, afin d'optimiser les marges de résection et diminuer les rançons fonctionnelle et esthétique. Celui-ci peut être guidé par l'analyse extemporanée et/ou l'imagerie embarquée, pour ce qui est de la tête et du cou. Chaque technique n'excluant pas l'autre, une cryothérapie ne contre indique pas une reprise chirurgicale, une irradiation complémentaire, un traitement systémique ou une nouvelle ablation par le froid ; de même que ces autres modalités n'empêchent pas la réalisation d'une nouvelle ablation percutanée. Cette dernière permet également un traitement systémique par son action sur le système immunitaire, comme cela a pu être illustré par la régression du nodule pulmonaire à 4 mois du geste. La cryoablation permet enfin d'assurer des marges supplémentaires sur des exérèses complètes parfois difficiles à réaliser.



Le cas de Mr. M rapporte un exemple assez classique de la récurrence tumorale après de multiples prises en charges chirurgicales en territoire irradié puis ré-irradié. Les possibilités thérapeutiques curatrices se limitent alors le plus souvent à une nouvelle chirurgie. Quand celle-ci est rendue impossible par la localisation tumorale, ou que ses séquelles (ici une énucléation) sont inacceptables pour le patient, un traitement ablatif local peut avoir une excellente indication.

Le cas de Mme. C illustre le traitement d'une récurrence ganglionnaire localisée, dont le traitement chirurgical pourrait fortement compromettre le pronostic fonctionnel ou vital du patient. Un traitement par radiothérapie ayant été refusé par la patiente, cela a réduit le champ des modalités thérapeutiques curatrices disponibles. La cryoablation percutanée a permis ici le traitement et la réponse complète de cette récurrence en un seul temps opératoire, avec un suivi de 21 mois. Cette procédure a été réalisée dans des conditions de sécurité par rapport aux structures vasculo-nerveuses. Cette sécurité est en partie assurée par l'hydrodissection au sérum physiologique marqué isolant la glace des structures à risques. Le discret foyer résiduel décrit au TEP-scanner traduit que l'activité métabolique ressortait du bruit de fond. A ce niveau de captation de FDG, il est difficile d'affirmer quoique ce soit, mais cet hypermétabolisme est probablement secondaire à une petite part inflammatoire.

Le dernier cas, Mr. K, expose de nouveau les difficultés de ré-irradiations en ORL. La récurrence ayant eu lieu au sein de la zone à haute dose d'irradiation, et à proximité d'un œil unique, la ré-irradiation entraînerait une cécité certaine. Après récurrence, la chirurgie imposerait elle aussi une exentération inacceptable. La cryothérapie est une alternative séduisante. Cependant, la tumeur était trop volumineuse pour être traitée en une seule fois, ce qui apparaît comme une limitation à l'ablation par le froid, et une évolution rapide est observée. Plusieurs hypothèses pourraient l'expliquer. En premier, tout simplement car la destruction tumorale n'a pu être que partielle, n'empêchant pas la récurrence d'une tumeur déjà particulièrement agressive localement. La récurrence n'ayant pas eu lieu dans la zone



traitée par le froid, nous ne parlons pas d'échec de cryothérapie mais de poursuite évolutive. Cette difficulté illustre le problème d'accessibilité de certaines régions cervico-faciales, dont le cadre orbitaire fait partie. Deuxièmement, la reprise évolutive a pu être précipitée par une dissémination de cellules cancéreuses le long des cryosondes. Peu d'articles semblent cependant l'illustrer dans la littérature. Enfin, découlant de l'absence de couverture totale de la lésion, des mécanismes d'apoptose cellulaire dans les régions sous-traitées ont pu être prédominants par rapport à la nécrose des tissus traités efficacement. Ceci aura donc entraîné un mécanisme d'immunosuppression précipitant la récurrence tumorale (voir section 1.3.4).

A la lumière de ces résultats et de la littérature, la cryothérapie en ORL présente un certain nombre d'avantages :

- La possibilité de contrôler en temps réel le volume de la glace par guidage (échographie, TDM ou IRM, pour lesquels les cryosondes sont compatibles), pour former la cryolésion. Ceci permet, par une meilleure visualisation, d'adapter sa taille, sa forme et le nombre de cryosondes à la tumeur, et d'épargner au mieux les structures à risque environnantes. Le recouvrement d'une lésion par les isothermes peut être assimilé à celui utilisé pour la curiethérapie ou l'hadronthérapie, qui présentent de nombreux avantages dont des gradients de dose très importants. Ainsi, l'ablation par le froid est préférable aux autres techniques ablatives en ORL.
- Le choix du système de guidage se base sur trois critères : la profondeur de la cible, la visibilité, et la présence de structures anatomiques complexes le long du trajet des cryosondes. L'IRM, en l'absence de contre-indication pour le patient, semble être la technique privilégiée. Elle permet une excellente visualisation de la boule de glace, et des structures vasculo-nerveuses sans nécessité de contraste.
- La procédure est bien tolérée, avec peu de douleurs post-opératoires et une diminution rapide de l'œdème. Elle est également peu mutilante,

avec pas ou peu de cicatrices, une morbidité acceptable et des suites plus simples. La qualité de vie est donc préservée.

- La cryothérapie en ORL est une technique sûre, en particulier vis-à-vis de l'axe jugulo-carotidien et des autres structures nobles. Une hydro, aéro, carbo-dissection diminue également les risques en éloignant de la glace les structures à risques comme l'œsophage, la trachée, les nerfs ou la muqueuse pharyngée. L'application d'isolants thermiques sur la peau réduit les risques de nécrose cutanée. Il n'y a eu aucune complication grave dans notre série.
- L'ablation par le froid permet le traitement de micrométastases à distance par immunomodulation. Il s'agit d'une voie d'avenir importante, avec le développement d'immunothérapies en association avec la cryothérapie, potentialisant l'efficacité anticancéreuse.
- La procédure peut être répétée, complétée par un autre geste chirurgical, une irradiation ou une chimiothérapie, et même potentialisée par une immunothérapie.
- Il n'y a pas de contre-indication connue. Il est conseillé cependant de ne pas l'utiliser sur des tumeurs d'une taille supérieure à 4 cm, ou entourant la carotide sur plus de 180° [93]. Le geste peut même être réalisé sous anesthésie locale en cas de non opérabilité.
- Il existe un effet anesthésique propre de la glace, diminuant ainsi les douleurs après le geste.
- Elle permet une surveillance immédiate post-thérapeutique clinique et par imagerie.

Cependant, nous pouvons également retenir certains inconvénients. Le coût important des sondes, qui est cependant à mettre en balance avec les résultats médico-économiques des autres modalités thérapeutiques. L'accessibilité à la cryothérapie est également limitante et n'est disponible que dans certains centres experts. Cette technique semble être réservée à des tumeurs localisées et pas trop

volumineuses ou de forme dont l'implantation des cryosondes garantirait la couverture *ad integrum* de la lésion, tout en préservant les structures à risque environnantes. En ORL, la présence de tissus très hétérogènes dans un environnement proche, rend les choses plus difficiles que pour certaines autres localisations. Les risques de dissémination le long des gaines isolantes des sondes de cryothérapie semblent exister, sans avoir de chiffres précis dans la littérature. Une limite de la technique est également l'absence d'analyse anatomopathologique possible du tissu traité. Des prélèvements par radiologie interventionnelle sont seulement possibles avant le geste pour confirmation diagnostique.

Cette étude comporte deux biais principaux. Le premier est lié à la petite taille de l'échantillon de patients inclus, sur une période limitée dans le temps. Cependant, ceci s'explique par le fait que les patients inclus présentaient des tumeurs rares, en situation encore plus rare de récurrence locale, non accessibles à un autre traitement. Le deuxième est l'inclusion d'histologies hétérogènes de tumeurs rares de la tête et du cou, à l'histoire naturelle souvent différente, rendant la comparaison avec la littérature d'autant plus difficile.

Ce travail a néanmoins permis de montrer la faisabilité de la cryoablation de certaines récurrences locales ou régionales en cancérologie ORL, dans des conditions de sécurité acceptables. L'ablation par le froid semble avoir sa place dans l'arsenal thérapeutique de ces cancers. Il ne s'agit pas là de la présenter comme une technique curative de première intention. De prochaines études prospectives permettraient de préciser les résultats carcinologiques et les indications de la cryothérapie en cancérologie ORL. Au-delà du traitement des récurrences non éligibles à un autre traitement curateur, elle pourrait être utilisée en per-opératoire ou en post-opératoire immédiat, couplée à l'IRM, dans l'optimisation des marges d'exérèse après un geste chirurgical parfois non complet. Notre travail semble montrer un intérêt sur le contrôle local, facteur principal en cancérologie ORL. De plus, l'efficacité du contrôle médié par l'immunité ouvre la voie de traitements combinés, dont le but serait un meilleur contrôle de la maladie. Enfin, au travers de

cette série, il semble important de standardiser les modalités de surveillance après traitement ablatif percutané, pour dépister au plus tôt un échec du traitement.

# CONCLUSION

Actuellement, la prise en charge des carcinomes rares de la tête et du cou est standardisée en première ligne. Cependant, après avoir multiplié les différentes modalités de traitement possibles, il est fréquent de ne plus pouvoir proposer de prise en charge curative à un patient qui présente une nouvelle récurrence locale. Cette situation est fréquente, les cancers ORL présentant un taux de récurrence loco-régional de 30 à 50%. Le pronostic est alors sombre.

La cryothérapie permet un traitement local ciblé d'une récurrence. Elle a été employée dans différents cancers dont ceux du rein non opérables, de la prostate ou bien encore ceux de métastases lytiques des os. Elle n'a jamais été éprouvée dans le cadre des cancers ORL. Ces lésions s'avèrent bien souvent accessibles par guidage radiologique, qu'elles soient localisées au sein du massif facial, ou bien au niveau des aires ganglionnaires cervicales.

Le but de ce travail rétrospectif a été d'étudier, sur une petite série de patients traités au CHRU de Strasbourg, la faisabilité et la sécurité de la cryoablation percutanée chez des patients en échappement thérapeutique, ainsi que la tolérance et l'efficacité de ce traitement.

A travers les résultats de cette étude, bien que l'échantillon soit réduit et sur des histologies différentes et rares, la cryothérapie dans les récurrences loco-régionales des cancers rares des VADS apparaît comme une thérapeutique possible, séduisante, innovante, peu morbide et sûre. Il est néanmoins nécessaire de bien sélectionner les patients en fonction de la localisation et la taille de la lésion. Ce travail a pu mettre en évidence un certain nombre d'avantages et quelques incon-

vénients de l'utilisation de la cryoablation en ORL. Il est possible d'intégrer cette nouvelle technique dans une prise en charge multimodale, particulièrement en association avec l'immunothérapie.

Cette première étude pourrait ouvrir un axe thérapeutique curatif à des patients orientés pour l'instant vers une prise en charge palliative et devenir une procédure standard de traitement. D'autres études pourraient suivre afin d'évaluer l'intérêt de la cryothérapie en ORL avec des indications moins restrictives. Elles seront bien évidemment à préciser au travers des résultats sur le contrôle locorégional et la survie. La cryothérapie serait alors une alternative à une chirurgie délabrante ou une réirradiation très morbide voire létale.

**VU**

Strasbourg, le 22 juillet 2019  
Le Président du Jury de Thèse

Professeur Christian DEBRY



**VU et approuvé**

Strasbourg, le ..... **19 AOÛT 2019** .....

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



Pour le Doyen,  
L'Assesseur  
**Pr Bernard GOICHOT**



# BIBLIOGRAPHIE

- [1] REFCOR. Recommandation pour la Pratique Clinique, G4 – Tumeurs malignes primitives des glandes salivaires ; 2009.
- [2] REFCOR. Recommandation pour la Pratique Clinique, G1 - Tumeurs malignes primitives des fosses nasales et des sinus ; 2009.
- [3] Bracco D. The historic development of cryosurgery. *Clinics in Dermatology*. 1990 Mar ;8(1) :1–4.
- [4] Arnott J. On the Treatment of Cancer, by the Regulated Application of an Anæsthetic Temperature. London : Churchill. 1851 ;.
- [5] Pusey W. The use of carbon dioxide snow in the treatment of nevi and other lesions of the skin. *JAMA*. 1935 ;49 :1354–1356.
- [6] Cailletet L. Recherches sur la liquéfaction des gaz. *Ann Chimie Physique*. 1878 ;15 :132–44.
- [7] Openchowski P. Sur l'action localisée du froid, appliqué à la surface de la région corticale du cerveau. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*. 1883 ;5 :38–43.
- [8] White C. Liquid air : its application in medicine and surgery. *Med Rec*. 1899 ;56 :109–12.
- [9] Bouganim N, Freiman A. History of cryotherapy. *Dermatology Online Journal*. 2005 ;11(2).
- [10] Cooper IS, Lee AS. Cryostatic congelation : a system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1961 Sep ;133 :259–263.

- [11] Cooper IS. Cryogenic surgery : a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. *The New England Journal of Medicine*. 1963 Apr;268 :743–749.
- [12] Gage AA. History of cryosurgery. *Seminars in Surgical Oncology*. 1998 Mar;14(2) :99–109.
- [13] Cooper SM, Dawber RPR. The history of cryosurgery. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2001 Apr;94(4) :196–201.
- [14] Gonder MJ, Soanes WA, Shulman S. Cryosurgical treatment of the prostate. *Investigative Urology*. 1966 Jan;3(4) :372–378.
- [15] Ortvad WE, O’Kelly FM, Todd IA, Maxwell JB, Sutton MR. Cryosurgical prostatectomy : a report of 100 cases. *British Journal of Urology*. 1967 Oct;39(5) :577–583.
- [16] Jordan WP, Walker D, Miller GH, Drylie DM. Cryotherapy of benign and neoplastic tumors of the prostate. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. 1967 Dec;125(6) :1265–1268.
- [17] Flocks RH, Nelson CM, Boatman DL. Perineal cryosurgery for prostatic carcinoma. *The Journal of Urology*. 1972 Dec;108(6) :933–935.
- [18] Reuter HJ. Endoscopic cryosurgery of prostate and bladder tumors. *The Journal of Urology*. 1972 Mar;107(3) :389–393.
- [19] O’Donoghue EP, Milleman LA, Flocks RH, Culp DA, Bonney WW. Cryosurgery for carcinoma of prostate. *Urology*. 1975 Mar;05(3) :308–316.
- [20] Onik G, Cobb C, Cohen J, Zabkar J, Porterfield B. US characteristics of frozen prostate. *Radiology*. 1988 Sep;168(3) :629–631.
- [21] Onik GM, Cohen JK, Reyes GD, Rubinsky B, Chang Z, Baust J. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *Cancer*. 1993 Aug;72(4) :1291–1299.



- [22] Katz A, Rewcastle J. The current and potential role of cryoablation as a primary therapy for localized prostate cancer. *Current oncology reports*. 2003 ;5(3) :231–238.
- [23] De Jongh T. La cryothérapie en ophtalmologie vétérinaire (traitement du glaucome excepté). Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. 2011 ;p. 113.
- [24] Bianchi AM, Fautrelle Y, Etay J. Transferts thermiques. Presses polytechniques et universitaires romandes ; 2004.
- [25] Eberhart RC, Shitzer A. Heat Transfer in Medicine and Biology : Analysis and Applications. Springer Science & Business Media ; 2012. Google-Books-ID : rsHSBwAAQBAJ.
- [26] Baust J, Gage A, Ma H, Zhang C. Minimally invasive cryosurgery - technological advances. *Cryobiology*. 1997 ;34(4) :373–384.
- [27] Rewcastle J, Sandison G, Saliken J, Donnelly B, McKinnon J. Considerations during clinical operation of two commercially available cryomachines. *Journal of surgical oncology*. 1999 ;71(2) :106–111.
- [28] Levy D, Avallone A, Jones JS. Current state of urological cryosurgery : prostate and kidney. *BJU International*. 2010 Mar ;105(5) :590–600.
- [29] Erinjeri JP, Clark TWI. Cryoablation : Mechanism of Action and Devices. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2010 Aug ;21(8) :S187–S191.
- [30] Heard BE. Nuclear crystals in slowlyfrozen tissues at very low temperatures ; comparison of normal and ascites tumour cells. *The British Journal of Surgery*. 1955 May ;42(176) :659–663.
- [31] Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*. 2002 Aug ;60(2 Suppl 1) :40–49.
- [32] Theodorescu D. Cancer cryotherapy : evolution and biology. *Reviews in Urology*. 2004 ;6 Suppl 4 :S9–S19.

- [33] Hong JS, Rubinsky B. Patterns of ice formation in normal and malignant breast tissue. *Cryobiology*. 1994 Apr ;31(2) :109–120.
- [34] Mazur P. Freezing of living cells : mechanisms and implications. *The American Journal of Physiology*. 1984 Sep ;247(3 Pt 1) :C125–142.
- [35] Adams-Ray J, Bellman S. Vascular reactions after experimental cold injury ; a microangiographic study of rabbit ears. *Angiology*. 1956 Aug ;7(4) :339–367.
- [36] Baust JG, Gage AA. The molecular basis of cryosurgery. *BJU international*. 2005 Jun ;95(9) :1187–1191.
- [37] Bischof JC, Smith D, Pazhayannur PV, Manivel C, Hulbert J, Roberts KP. Cryosurgery of dunning AT-1 rat prostate tumor : thermal, biophysical, and viability response at the cellular and tissue level. *Cryobiology*. 1997 Feb ;34(1) :42–69.
- [38] Gage AA, Baust JG. Cryosurgery - a review of recent advances and current issues. *Cryo Letters*. 2002 Apr ;23(2) :69–78.
- [39] Gage AA, Baust JM, Baust JG. Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology*. 2009 Dec ;59(3) :229–243.
- [40] Neel HB. Requisites for Successful Cryogenic Surgery of Cancer. *Archives of Surgery*. 1971 Jan ;102(1) :45.
- [41] Gage AA, Guest K, Montes M, Caruana JA, Whalen DA. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology*. 1985 Apr ;22(2) :175–182.
- [42] Klossner DP, Robilotto AT, Clarke DM, VanBuskirk RG, Baust JM, Gage AA, et al. Cryosurgical technique : assessment of the fundamental variables using human prostate cancer model systems. *Cryobiology*. 2007 Dec ;55(3) :189–199.

- [43] Robinson D, Halperin N, Nevo Z. Two freezing cycles ensure interface sterilization by cryosurgery during bone tumor resection. *Cryobiology*. 2001 Aug;43(1) :4–10.
- [44] Jae-Eun L, Shine Young K, So-Youn S. Effect of Repeated Freezing and Thawing on Biomarker Stability in Plasma and Serum Samples. *Osong Public Health and Research Perspectives*. 2015;6(6) :357–362.
- [45] Huang WY, Kemp TJ, Pfeiffer RM, Pinto LA, Hildesheim A, Purdue MP. Impact of freeze-thaw cycles on circulating inflammation marker measurements. *Cytokine*. 2017 Jul;95 :113–117.
- [46] Mala T. Cryoablation of liver tumours – a review of mechanisms, techniques and clinical outcome. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 2006 Jan;15(1) :9–17.
- [47] Chapman WC, Debelak JP, Wright Pinson C, Washington MK, Atkinson JB, Venkatakrisnan A, et al. Hepatic Cryoablation, But Not Radiofrequency Ablation, Results in Lung Inflammation. *Annals of Surgery*. 2000 May;231(5) :752–761.
- [48] Ablin RJ, Soanes WA, Gonder MJ. Prospects for Cryo-Immunotherapy in Cases of Metastasizing Carcinoma of the Prostate. *Cryobiology*. 1971;8 :271–279.
- [49] Jansen MC, van Hillegersberg R, Schoots IG, Levi M, Beek JF, Crezee H, et al. Cryoablation induces greater inflammatory and coagulative responses than radiofrequency ablation or laser induced thermotherapy in a rat liver model. *Surgery*. 2010 May;147(5) :686–695.
- [50] Bastianpillai C, Petrides N, Shah T, Guillaumier S, Ahmed HU, Arya M. Harnessing the immunomodulatory effect of thermal and non-thermal ablative therapies for cancer treatment. *Tumor Biology*. 2015 Dec;36(12) :9137–9146.
- [51] Ravindranath MH, Wood TF, Soh D, Gonzales A, Muthugounder S, Perez C, et al. Cryosurgical ablation of liver tumors in colon cancer patients in-

- creases the serum total ganglioside level and then selectively augments antiganglioside IgM. *Cryobiology*. 2002 Aug ;45(1) :10–21.
- [52] Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours : biological mechanisms and advances in therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2014 Mar ;14(3) :199–208.
- [53] Mehta A, Oklu R, Sheth RA. Thermal Ablative Therapies and Immune Checkpoint Modulation : Can Locoregional Approaches Effect a Systemic Response? *Gastroenterology Research and Practice*. 2016 ;2016 :1–11.
- [54] Sabel MS. Cryo-immunology : A review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology*. 2009 Feb ;58(1) :1–11.
- [55] Fuchs EJ, Matzinger P. Is cancer dangerous to the immune system? *Seminars in Immunology*. 1996 Oct ;8(5) :271–280.
- [56] Waitz R, Solomon SB, Petre EN, Trumble AE, Fasso M, Norton L, et al. Potent Induction of Tumor Immunity by Combining Tumor Cryoablation with Anti-CTLA-4 Therapy. *Cancer Research*. 2012 Jan ;72(2) :430–439.
- [57] Pasquali P. *Cryosurgery*. 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg ; 2015.
- [58] Zhou L, Kambin P, Casey K, Bonner F, O'Brien E, Shao Z, et al. Mechanism research of cryoanalgesia. *Neurological research*. 1995 ;17(4) :307–311.
- [59] Breidenbach LM. Cryosurgery of Tumors Involving the Facial Nerve. *Archives of Surgery*. 1972 Aug ;105(2) :306.
- [60] Cooper IS, Samra K, Wisniewska K. Effects of Freezing on Major Arteries. *Stroke*. 1971 Sep ;2(5) :471–482.
- [61] McIntosh G, Hobbs K, O'Reilly A. In situ freezing of the pancreas and portal vein in the pig. *Cryobiology*. 1985 Apr ;22(2) :183–190.
- [62] Jungraithmayr W, Szarzynski M, Neeff H, Haberstroh J, Kirste G, Schmitt-Graeff A, et al. Significance of total vascular exclusion for hepatic cryo-

- therapy : an experimental study. *Journal of Surgical Research*. 2004 Jan;116(1) :32–41.
- [63] Aupperle H, Doll N, Walther T, Kornherr P, Ullmann C, Schoon HA, et al. Ablation of atrial fibrillation and esophageal injury : Effects of energy source and ablation technique. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005 Dec;130(6) :1549–1554.
- [64] Doll N, Kornherr P, Aupperle H, Fabricius A, Kiaii B, Ullmann C, et al. Epicardial Treatment of Atrial Fibrillation Using Cryoablation in an Acute Off-pump Sheep Model. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2003 Oct;51(5) :267–273.
- [65] Neel HB, Farrell KH, DeSanto LW, Payne WS, Sanderson DR. Cryosurgery of respiratory structures, I. Cryonecrosis of trachea and bronchus. *The Laryngoscope*. 1973 Jul;83(7) :1062–1071.
- [66] Izumi Y, Oyama T, Ikeda E, Kawamura M, Kobayashi K. The Acute Effects of Transthoracic Cryoablation on Normal Lung Evaluated in a Porcine Model. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005 Jan;79(1) :318–322.
- [67] Walder H, Jaspar H, Meijer E. Application of cryotherapy in cerebrovascular anomalies. An experimental and clinical study. *Psychiatria, neurologia, neurochirurgia*. 1970;73(6) :471–486.
- [68] Sandison GA, Loye MP, Rewcastle JC, Hahn LJ, Saliken JC, McKinnon JG, et al. X-ray CT monitoring of iceball growth and thermal distribution during cryosurgery. *Physics in Medicine and Biology*. 1998 Nov;43(11) :3309–3324.
- [69] Mahnken A, König A, Figiel J. Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2018 Sep;190(09) :836–846.
- [70] Cazzato RL, Garnon J, Ramamurthy N, Koch G, Tsoumakidou G, Caudrelier J, et al. Percutaneous image-guided cryoablation : current applications and results in the oncologic field. *Medical Oncology*. 2016 Dec;33(12) :140.

- [71] Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE, Jones JS. Salvage Prostate Cryoablation : Initial Results From the Cryo On-Line Data Registry. *Journal of Urology*. 2008 Aug;180(2) :559–564.
- [72] Massoud W, Baumert H. Cryothérapie prostatique. *EMC - Techniques chirurgicales - Urologie*. 2014;7(2).
- [73] Sanchez-Salas R, Barret E, Renard-Penna R, Cosset JM, Dell'Oglio P, Battista J, et al. Indications et limites actuelles des traitements ablatifs dans le cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. 2017 Nov;27(15) :865–886.
- [74] Robinson JW, Donnelly BJ, Siever JE, Saliken JC, Ernst SD, Rewcastle JC, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer : Quality of life outcomes. *Cancer*. 2009 Oct;115(20) :4695–4704.
- [75] Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer : a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU International*. 2012 Jun;109(11) :1648–1654.
- [76] Mouracade P, Tricard T, Gangi A, Cathelineau X, Lang H. Thérapies ablatives dans le cancer du rein : résultats oncologiques, périopératoires, fonctionnels et médico-économiques. *Progrès en Urologie*. 2017 Nov;27(15) :952–970.
- [77] Rai BP, Jones P, Tait C, Amitharaj R, Gowda R, Bhatti A, et al. Is Cryotherapy a Genuine Rival to Robotic-assisted Partial Nephrectomy in the Management of Suspected Renal Malignancy? A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*. 2018 Aug;118 :6–11.
- [78] Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Cryotherapy for liver metastases. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Jun;(6) :CD009058.
- [79] Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu KQ, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency

- ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015 May;61(5) :1579–1590.
- [80] Zemlyak A, Moore WH, Bilfinger TV. Comparison of Survival after Sublobar Resections and Ablative Therapies for Stage I NonSmall Cell Lung Cancer. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010 Jul;211(1) :68–72.
- [81] Niu L, Mu F, Zhang C, Li Y, Liu W, Jiang F, et al. Cryotherapy protocols for metastatic breast cancer after failure of radical surgery. *Cryobiology*. 2013 Aug;67(1) :17–22.
- [82] Kaufman CS, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, Smith JS, Francescatti D, Simmons R, et al. Office-Based Cryoablation of Breast Fibroadenomas with Long-Term Follow-up. *The Breast Journal*. 2005 Sep;11(5) :344–350.
- [83] Simmons R, Ballman KV, Cox C, Carp N, Sabol J, Hwang RF, et al. A Phase II Trial Exploring the Success of Cryoablation Therapy in the Treatment of Invasive Breast Carcinoma : Results from ACOSOG (Alliance) Z1072. *Annals of Surgical Oncology*. 2016 Aug;23(8) :2438–2445.
- [84] Garnon j. Cryothérapie percutanée des métastases musculo-squelettiques : principes et résultats initiaux. [Thèse d'exercice]. Université de Strasbourg. Faculté de médecine. France ; 2009.
- [85] Palussière J, Dixmerias F, Buy X, Descat E, Bonichon F, Debled M, et al. [Interventional radiology procedures in the treatment of bone metastasis]. *Bulletin Du Cancer*. 2009 Nov;96(11) :1117–1126.
- [86] Callstrom MR, Atwell TD, Charboneau JW, Farrell MA, Goetz MP, Rubin J, et al. Painful Metastases Involving Bone : Percutaneous Image-guided Cryoablation—Prospective Trial Interim Analysis. *Radiology*. 2006 Nov;241(2) :572–580.
- [87] Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, Rubin J, Atwell TD, Farrell MA, et al. Image-guided ablation of painful metastatic bone tumors : a new and effective approach to a difficult problem. *Skeletal Radiology*. 2006 Jan;35(1) :1–15.



- [88] Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, Beres RA, Littrup PJ, Davis KW, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone : Multicenter trial. *Cancer*. 2013 Mar ;119(5) :1033–1041.
- [89] McMenemy BP, Kurup AN, Johnson GB, Carter RE, McWilliams RR, Markovic SN, et al. Percutaneous Cryoablation of Musculoskeletal Oligometastatic Disease for Complete Remission. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2013 Feb ;24(2) :207–213.
- [90] Deschamps F, Farouil G, Ternes N, Gaudin A, Hakime A, Tselikas L, et al. Thermal ablation techniques : a curative treatment of bone metastases in selected patients? *European Radiology*. 2014 Aug ;24(8) :1971–1980.
- [91] Belfiore MP, Sciandra M, Romano F, Tartaglione T, De Lucia G, Della Volpe T, et al. Preliminary Results in Unresectable Head and Neck Cancer Treated by Radiofrequency and Microwave Ablation : Feasibility, Efficacy, and Safety. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2015 Aug ;26(8) :1189–1196.
- [92] Owen RP, Lee JS, Silver CE, Bäck L, Beitler JJ, Rinaldo A, et al. Radiofrequency ablation in advanced head and neck cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2014 Feb ;271(2) :207–210.
- [93] Guenette JP, Tuncali K, Himes N, Shyn PB, Lee TC. Percutaneous Image-Guided Cryoablation of Head and Neck Tumors for Local Control, Preservation of Functional Status, and Pain Relief. *American Journal of Roentgenology*. 2017 Feb ;208(2) :453–458.
- [94] Dar SA, Love Z, Prologo JD, Hsu DP. CT-guided cryoablation for palliation of secondary trigeminal neuralgia from head and neck malignancy. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2013 May ;5(3) :258–263.
- [95] Dutreix A, Marinello G, Wambersie A. Dosimétrie du système de Paris. In : *Dosimétrie en curiethérapie*. masson ed. ; 1982. p. 109 – 138.

- [96] Dalgic A, Karakoc O, Aydin U, Hidir Y, Gamsizkan M, Karahatay S, et al. Minor Salivary Gland Neoplasms. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2014 May;25(3) :e289–e291.
- [97] Jégoux F, Métreau A, Louvel G, Bedfert C. Paranasal sinus cancer. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2013 Dec;130(6) :327–335.
- [98] Dufour X, Ouaz K, Fouillet B, Goujon JM, Montreuil CBd. Tumeurs des cavités nasales et paranasales. *EMC - Oto-rhino-laryngologie*. 2015 Jul;10(4).
- [99] de Almeida JR, Su SY, Koutourousiou M, Vaz Guimaraes Filho F, Fernandez Miranda JC, Wang EW, et al. Endonasal endoscopic surgery for squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities and skull base : Oncologic outcomes based on treatment strategy and tumor etiology : Endonasal endoscopic surgery for SCC of the sinonasal cavities and skull base. *Head & Neck*. 2015 Aug;37(8) :1163–1169.
- [100] McMahan JD, Wong LS, Crowther J, Taylor WM, McManners J, Devine JC, et al. Patterns of local recurrence after primary resection of cancers that arise in the sinonasal region and the maxillary alveolus. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013 Jul;51(5) :389–393.
- [101] Sanghvi S, Khan MN, Patel NR, Yeldandi S, Baredes S, Eloy JA. Epidemiology of sinonasal squamous cell carcinoma : A comprehensive analysis of 4994 patients. *The Laryngoscope*. 2014 Jan;124(1) :76–83.
- [102] Takes RP, Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A, Medina JE, Robbins KT, et al. The controversy in the management of the N0 neck for squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2014 May;271(5) :899–904.
- [103] Goudakos JK, Blioskas S, Nikolaou A, Vlachtsis K, Karkos P, Markou KD. Endoscopic Resection of Sinonasal Inverted Papilloma : Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2018 May;32(3) :167–174.

- [104] Melroy CT, Senior BA. Benign Sinonasal Neoplasms : A Focus on Inverting Papilloma. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2006 Jun ;39(3) :601–617.
- [105] Krouse JH. Endoscopic treatment of inverted papilloma : Safety and efficacy. *American Journal of Otolaryngology*. 2001 Mar ;22(2) :87–99.
- [106] Tanvetyanon T, Qin D, Padhya T, Kapoor R, McCaffrey J, Trotti A. Survival outcomes of squamous cell carcinoma arising from sinonasal inverted papilloma : report of 6 cases with systematic review and pooled analysis. *American Journal of Otolaryngology*. 2009 Jan ;30(1) :38–43.
- [107] Yan CH, Newman JG, Kennedy DW, Palmer JN, Adappa ND. Clinical outcomes of sinonasal squamous cell carcinomas based on tumor etiology : Sinonasal SCC outcomes based on etiology. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017 May ;7(5) :508–513.
- [108] Baujat B, Thariat J, Baglin AC, Costes V, Testelin S, Reyt et al. Rare tumors of the head and neck ; on behalf of the REFCOR, the French Network of rare head and neck tumors. *Bulletin du Cancer*. 2014 May ;101(5) :411–423.
- [109] Roux FX, Behm E, Page P, Laccourreye O, Pages J, Brasnu D. Les adénocarcinomes de l'ethmoïde. Données épidémiologiques. *Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale*. 2002 ;119(5) :271–280.
- [110] Choussy O, Ferron C, Védrine PO, Toussaint B, Liétin B, Marandas P, et al. Adenocarcinoma of Ethmoid : A GETTEC Retrospective Multicenter Study of 418 Cases. *The Laryngoscope*. 2008 Mar ;118(3) :437–443.
- [111] Abdelmeguid AS, Bell D, Hanna EY. Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. *Current Oncology Reports*. 2019 Mar ;21(3) :26.
- [112] Chambers K, Lehmann A, Remenschneider A, Dedmon M, Meier J, Gray S, et al. Incidence and Survival Patterns of Sinonasal Undifferentiated Carcinoma in the United States. *Journal of Neurological Surgery Part B : Skull Base*. 2014 Sep ;76(02) :094–100.

- [113] Tanzler ED, Morris CG, Orlando CA, Werning JW, Mendenhall WM. Management of sinonasal undifferentiated carcinoma. *Head & Neck*. 2008 May;30(5) :595–599.
- [114] Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, Vander Poorten V, Triantafyllou A, Hunt JL, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck – An update. *Oral Oncology*. 2015 Jul;51(7) :652–661.
- [115] Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Hinerman RW, Villaret DB. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head & Neck*. 2004 Feb;26(2) :154–162.
- [116] Katz TS, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head & Neck*. 2002 Sep;24(9) :821–829.
- [117] Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, Duncan W, Richter MP, Saroja KR, et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors : Final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 1993 Sep;27(2) :235–240.
- [118] Jethanamest D, Morris LG, Sikora AG, Kutler DI. Esthesioneuroblastoma : A Population-Based Analysis of Survival and Prognostic Factors. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2007 Mar;133(3) :276.
- [119] Jankowski R, Russel A, Gallet P, Henrot P, Vignaud JM, Nguyen DT. Olfactory neuroblastoma behavior inside and outside the olfactory cleft. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2015 Jul;37(5) :507–515.
- [120] Zanation AM, Ferlito A, Rinaldo A, Gore MR, Lund VJ, McKinney KA, et al. When, how and why to treat the neck in patients with esthesioneuroblastoma : a review. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2010 Nov;267(11) :1667–1671.
- [121] Clifton N, Harrison L, Bradley PJ, Jones NS. Malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses : report of 24 patients and literature review. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2011 May;125(5) :479–485.

- [122] Patel S, Prasad M, Escrig M, Singh B, Shaha A, Kraus D, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head & Neck*. 2002;24(3) :247–257.
- [123] Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP. Head and Neck Mucosal Melanoma. *American Journal of Clinical Oncology*. 2005 Dec;28(6) :626–630.
- [124] Liétin B, Montalban A, Louvrier C, Kemeny JL, Mom T, Gilain L. Sinonasal mucosal melanomas. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2010 May;127(2) :70–76.
- [125] Haymerle G, Schneider S, Harris L, Häupl T, Schopper C, Pammer J, et al. Minor salivary gland carcinoma : a review of 35 cases. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016 Sep;273(9) :2717–2726.
- [126] Schneider A, Lubin J, Ron E, Abrahams C, Stovall M, Goel A, et al. Salivary gland tumors after childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck : dose-response relationships. *Radiation research*. 1998;149(6) :625–630.
- [127] Boukheris H, Stovall M, Gilbert ES, Stratton KL, Smith SA, Weathers R, et al. Risk of Salivary Gland Cancer After Childhood Cancer : A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2013 Mar;85(3) :776–783.
- [128] Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. WHO Classification of Tumours - Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. vol. 9. 3rd ed. ; 2005.
- [129] Robin TP, Jones BL, Gordon OM, Phan A, Abbott D, McDermott JD, et al. A comprehensive comparative analysis of treatment modalities for sinonasal malignancies : NCDB Analysis of Sinonasal Malignancies. *Cancer*. 2017 Aug;123(16) :3040–3049.
- [130] Vergez S, du Mayne MD, Coste A, Gallet P, Jankowski R, Dufour X, et al. Multicenter Study to Assess Endoscopic Resection of 159 Sinonasal Adenocarcinomas. *Annals of Surgical Oncology*. 2014 Apr;21(4) :1384–1390.

- [131] Lund VJ a et. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinology supplement*. 2010 Jun ;1(22) :1–143.
- [132] Batra PS, Luong A, Kanowitz SJ, Sade B, Lee J, Lanza DC, et al. Outcomes of minimally invasive endoscopic resection of anterior skull base neoplasms. *The Laryngoscope*. 2009 ;p. NA–NA.
- [133] Harrow BR, Batra PS. Sinonasal quality of life outcomes after minimally invasive resection of sinonasal and skull-base tumors : Sinonasal QOL outcomes after MIER. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2013 Dec ;3(12) :1013–1020.
- [134] Christianson B, Perez C, Harrow B, Batra PS. Management of the orbit during endoscopic sinonasal tumor surgery : Orbit in endoscopic tumor surgery. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2015 Oct ;5(10) :967–973.
- [135] Dirix P, Vanstraelen B, Jorissen M, Vander Poorten V, Nuyts S. Intensity-Modulated Radiotherapy for Sinonasal Cancer : Improved Outcome Compared to Conventional Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2010 Nov ;78(4) :998–1004.
- [136] Hoppe BS, Nelson CJ, Gomez DR, Stegman LD, Wu AJ, Wolden SL, et al. Unresectable Carcinoma of the Paranasal Sinuses : Outcomes and Toxicities. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2008 Nov ;72(3) :763–769.
- [137] Ock CY, Keam B, Kim TM, Han DH, Won TB, Lee SH, et al. Induction chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma of the paranasal sinus and nasal cavity : a role in organ preservation. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2016 May ;31(3) :570–578.
- [138] Robbins KT, Homma A. Intra-Arterial Chemotherapy for Head and Neck Cancer : Experiences from Three Continents. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2008 Oct ;17(4) :919–933.

- [139] de Gabory L, Maunoury A, Maurice-Tison S, Merza Abdulkhaleq H, Darrouzet V, Bébéar JP, et al. Long-Term Single-Center Results of Management of Ethmoid Adenocarcinoma : 95 Patients over 28 Years. *Annals of Surgical Oncology*. 2010 Apr;17(4) :1127–1134.
- [140] Bossi P, Farina D, Gatta G, Lombardi D, Nicolai P, Orlandi E. Paranasal sinus cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016 Feb ;98 :45–61.
- [141] Platteaux N, Dirix P, Vanstraelen B, Nuyts S. Outcome after Re-Irradiation of Head and Neck Cancer Patients. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2011 Jan;187(1) :23–31.
- [142] Langendijk JA, Kasperts N, Leemans CR, Doornaert P, Slotman BJ. A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. *Radiotherapy and Oncology*. 2006 Mar ;78(3) :306–312.
- [143] Kasperts N, Slotman BJ, Leemans CR, de Bree R, Doornaert P, Langendijk JA. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006 Apr;106(7) :1536–1547.
- [144] Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & Neck*. 2008 Mar ;30(3) :281–288.
- [145] Roh KW, Jang JS, Kim MS, Sun DI, Kim BS, Jung SL, et al. Fractionated Stereotactic Radiotherapy as Reirradiation for Locally Recurrent Head and Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2009 Aug;74(5) :1348–1355.
- [146] Iwata H, Tatewaki K, Inoue M, Yokota N, Sato K, Shibamoto Y. Salvage stereotactic reirradiation using the CyberKnife for the local recurrence of nasal or paranasal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2012 Sep;104(3) :355–360.



**DECLARATION SUR L'HONNEUR**

**Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : PERRUISSEAU - CARRIER

Prénom : TOFFREY

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir pris connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

**Signature originale :**

A Strasbourg, le 14/10/2019.

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

---

**RESUME :**

Les cancers rares des voies aéro-digestives supérieures ne représentent que 10% des carcinomes de la tête et du cou. Si la prise en charge initiale passe par une exérèse chirurgicale et bien souvent une radiothérapie adjuvante, les récurrences locorégionales représentent souvent une véritable impasse thérapeutique. Après de multiples traitements, les possibilités curatrices sont quasi-nulles. La cryothérapie pourrait représenter un nouvel axe thérapeutique curatif pour les patients actuellement orientés vers une prise en charge palliative.

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective au sujet de 4 cas traités par cryothérapie pour une récurrence locorégionale, au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg. L'objectif principal était d'évaluer la faisabilité de cette technique de prise en charge novatrice n'ayant quasiment jamais été exploitée en Oto-Rhino-Laryngologie. Les résultats sur la survie globale et le contrôle local seront également décrits.

Cette étude montre la faisabilité de la technique dans le traitement des récurrences locorégionales en chirurgie cervico-faciale. Il s'agit d'une technique innovante et sûre pour des cas bien sélectionnés. En outre, elle peut être réalisée en association avec les autres traitements disponibles, en vue d'accroître le contrôle locorégional. De prochaines études sont nécessaires afin d'évaluer l'intérêt de la cryothérapie en Oto-Rhino-Laryngologie dans des indications moins restrictives, et notamment comme alternative à une chirurgie délabrante.

---

**RUBRIQUE DE CLASSEMENT :** Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale

---

**MOTS-CLES :** Cryothérapie - Cancers ORL rares - Radiologie interventionnelle - ORL - Récurrences cancers ORL - Échappement thérapeutique - Traitement local - Traitement percutané - Thérapie ablative guidée par l'imagerie

---

**PRESIDENT :** Professeur Christian DEBRY**ASSESEURS :** Professeur Afshin GANGI  
Docteur Agnès DUPRET-BORIES  
Professeur Philippe SCHULTZ  
Docteur Sophie RIEHM

---

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

M. Joffrey PERRUISSEAU-CARRIER  
12, rue Saint Aloise  
67100, Strasbourg  
[joffrey.perruisseau-carrier@chru-strasbourg.fr](mailto:joffrey.perruisseau-carrier@chru-strasbourg.fr)