



**HAL**  
open science

# L'infiltration cicatricielle continue de lévobupivacaine chez les souris porteuses de tumeurs cutanées modifie les récidives tumorales

Yann Hamonic

► **To cite this version:**

Yann Hamonic. L'infiltration cicatricielle continue de lévobupivacaine chez les souris porteuses de tumeurs cutanées modifie les récidives tumorales. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01009640

**HAL Id: dumas-01009640**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01009640>**

Submitted on 18 Jun 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE BORDEAUX 2 - VICTOR SEGALEN**

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2013

Thèse n°3059

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 octobre 2013 par

**Yann HAMONIC**

Né le 12 mars 1985 à Les Lilas

**L'infiltration cicatricielle continue de lévobupivacaïne chez  
les souris porteuses de tumeurs cutanées modifie les  
récidives tumorales**

Directrice de thèse

**Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN**

Jury

|   |            |
|---|------------|
| Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA | Président  |
| Monsieur le Docteur Matthieu BIAIS        | Rapporteur |
| Monsieur le Professeur Xavier CAPDEVILA   | Juge       |
| Monsieur le Docteur Hamid Reza REZVANI    | Juge       |
| Monsieur le Docteur Rodrigue ROSSIGNOL    | Juge       |
| Madame le Docteur Anne PHAM-LEDARD        | Juge       |



**UNIVERSITE BORDEAUX 2 - VICTOR SEGALEN**  
**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2013

Thèse n°3059

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 octobre 2013 par

**Yann HAMONIC**

Né le 12 mars 1985 à Les Lilas

**L'infiltration cicatricielle continue de lévobupivacaïne chez  
les souris porteuses de tumeurs cutanées modifie les  
récidives tumorales**

Directrice de thèse

**Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN**

Jury

|   |            |
|---|------------|
| Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA | Président  |
| Monsieur le Docteur Matthieu BIAIS        | Rapporteur |
| Monsieur le Professeur Xavier CAPDEVILA   | Juge       |
| Monsieur le Docteur Hamid Reza REZVANI    | Juge       |
| Monsieur le Docteur Rodrigue ROSSIGNOL    | Juge       |
| Madame le Docteur Anne PHAM-LEDARD        | Juge       |

## **A notre président du jury de thèse**

**Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA**

*Professeur des Universités en Anesthésie-réanimation*

*Praticien Hospitalier*

*Chef de service*

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse. Nous vous remercions pour votre enseignement bienveillant tout au long de notre internat. Votre énergie et votre rigueur sont le moteur de notre réussite.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

## **A notre jury de thèse**

### **Monsieur le Professeur Xavier CAPDEVILA**

*Professeur des Universités en Anesthésie-réanimation*

*Praticien Hospitalier*

*Chef de service*

Nous sommes très honorés de votre présence dans ce jury. Votre expérience et votre expertise dans le domaine de l'anesthésie loco-régionale et son développement sont un exemple pour nous tous. Soyez assuré de notre plus grand respect.

### **Monsieur le Docteur Hamid Reza REZVANI**

*Chercheur en Biologie et Thérapie géniques*

*Laboratoire « Biothérapie des maladies génétiques et du cancer », INSERM*

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse. Votre aide précieuse et votre rigueur scientifique nous ont permis de réaliser ce travail. Nos questions ne sont jamais restées sans réponse. Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Rodrigue Rossignol**

*Chercheur en Biochimie et Bioénergétique*

*Laboratoire « Maladies rares : génétique et métabolisme », INSERM*

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse. Vos travaux nous ont permis de mieux comprendre les fondements de nos recherches. Soyez assuré de nos sincères remerciements.

**Madame le Docteur Anne PHAM-LEDARD**

Chef de clinique en dermatologie

Pôle oncologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. Un regard de spécialiste en onco-dermatologie clinique nous permettra d'évaluer l'impact potentiel de ce cette étude. Soyez assuré de notre reconnaissance.

## **A notre rapporteur**

**Monsieur le Docteur Matthieu BIAIS**

*Maitre de conférences des Universités*

*Praticien Hospitalier*

Nous te remercions d'avoir pris le temps de lire et de commenter cette thèse. Les rares occasions qui nous ont permis de travailler ensemble ont toujours été productives et bénéfiques. Sois assuré de notre reconnaissance et de notre respect.

## **A notre directrice de thèse**

**Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN**

*Professeur des Universités en Anesthésie-réanimation*

*Praticien Hospitalier*

*Chef de service*

Je te remercie d'avoir dirigé ces travaux avec patience et rigueur. Ta créativité et ton énergie ont permis la construction et l'aboutissement de ce travail. Ton soutien permanent, ta confiance et ton enseignement depuis plusieurs années m'ont permis de construire mon avenir médical et mes projets. J'espère que la qualité de ce travail sera à la hauteur de la confiance que tu m'as accordée.

## **Nous remercions aussi pour ce projet**

**Pierre COSTET**, qui nous a fait découvrir et apprécier le monde particulier du laboratoire. Votre participation à ce projet était indispensable, votre patience et la pertinence de vos remarques nous ont permis d'avancer.

**La Société Française d'Anesthésie-Réanimation**, ayant permis le financement de cette étude.

## **A nos enseignants**

### **Monsieur le Professeur François SZTARK**

Je vous remercie pour votre soutien et la confiance que vous m'avez accordée tout au long de mon internat. Vous m'avez initié au travail de publication, vous m'avez soutenu pour réaliser mes projets tant professionnels que personnels, je vous en serai toujours reconnaissant.

### **Monsieur le Professeur Gérard JANVIER**

Votre charisme, votre expérience et votre savoir m'ont montré l'étendue de ce qu'il me reste à apprendre. Soyez assuré de mon sincère respect.

## Remerciements

*A mes parents, pour leur soutien indéfectible et indispensable, leur amour, leur courage, leur liberté.*

*A Nils et Fiona, mes compagnons d'enfance et de vie, auxquels je pense chaque jour, et que j'admire.*

*A mes chers grands parents, pour vos petites et grandes attentions.*

*A Suzanne et André, pour votre générosité et votre énergie.*

*Aux tantes et oncles que je vois trop peu (Sev, John, Nat, Sophie, David, Marie-Claire), aux cousins et cousines que je n'oublie pas. A Elée et toutes nos vacances ensemble !*

*A Véro, que je n'oublie pas, pour le jazz, le piano et ta générosité quelques soit les circonstances*

*A la famille Auque/Barreau/Dupré, qui a su m'accueillir !*

*A Zez et Vic, vivement les vacances prochaines en votre compagnie et avec le burrito !*

*A Julien, ami de toujours. Aux Ruiz, bien sûr. Au « petit » Enzo et à Claire. La distance ne peut nous éloigner.*

*Aux Valenciennes, sans qui le lycée et la suite auraient été moins drôles et moins agréables. Nos entrevues sont rares mais toujours réussies. A Florian, Philou et Janos, merci pour vos grands débats ! A Marco maitre de soirée. A Emilie et ses déboires ! A Charles (toujours motivé), Florence (aurais-je réussi ce P1 sans toi ?), Nico (et quelques soirées mémorables) et la bande avec Gilles, Peif, Gaetan, Frede, j'espère qu'on continuera à se croiser aux 4 coins de la France !*

*Aux lillois avec qui chaque retrouvaille est toujours un plaisir et une aventure : Max, Nanou, Camille, Ben !*

*Aux périgourains, avec qui l'entrée en matière n'aurait pu être plus réussie : Juju (en Egypte), Flo (et ses innombrables recettes), Lolo et sa classe, Charles (le New Yorkais), Antoine (merci pour ton aide !), Meuhlin (j'espère que tu resteras dans le sud ouest parce que franchement la Bretagne...), Mama (de l'île d'Oléron) et les autres...*

*Aux palois, les souvenirs de ce semestre me laissent sans voix ! Julien, ta motivation nous a permis de passer un semestre exceptionnel ! A Audrey (et son rire), Pascaline (notre maman), Azzoline (you've got trouble...), Marie (, Kristin, Juan Pablo, Combi, Ben, Wendoche qui ont permis cette ambiance de folie.*

*A Farid, toujours prêt !*

*A Adrien, merci de m'avoir fait découvrir Bordeaux (et quelques uns de ses habitants !), j'espère continuer longtemps notre rituel hebdomadaire d'après travail ! A Manue et la future famille Lehembre-Lainé !*

*Aux soirées filles (feat. Julie, Marion, Hélo et John ?).*

*Aux bordelais/new yorkais, c'est toujours fun d'être avec vous : Marie, Quentin, Léa (hellooo ?). On se retrouve à Nouméa.*

*A mes chefs, sans qui je n'en serai pas la !*

*L'équipe de Périgueux au complet qui m'a fait découvrir l'anesthésie ; le Dr Cochard et l'équipe de traumato ; les déchoqueurs (Manu M. et François D. notamment), l'équipe du pédiat (vous m'avez fait aimer cette spécialité, à bientôt j'espère!) ; la mat et ses nuits interminables ; la réa med (vive la ventilation, le petit Filloux, maître Nam et les visites passionnantes et carrées avec Fred et Gilles Hilbert) ; le digestif (et ses moments quelques peu hémorragiques, vous m'avez montré que l'expérience est un élément majeur du succès (Cathy, Antoine, Olivier !), le CFXM (merci à l'énergique Lucie) ; l'hôpital de Pau et la clinique de Navarre où j'ai été réellement autonomisé ; la réa tho et son équipe formidable (Virginie, Arnaud, Sarrab..e, Hadrien, Patoche, Régis).*

*A mes co-internes, sans qui les stages, congrès et autres auraient manqué d'humour, de soutien ou de bonne humeur : Yan (le nouveau skateur), Mikhael l'aventurier, Laure (t'as tenu pendant 1 an, bravo !), Baudrier (toujours au rendez vous, mais pas à l'heure), Marie (merci de m'avoir motivé pour choisir Bordeaux Mme la référente), Mahira (t'es devenue chat blanc ?), Rudyx, Aurélie (si vous avez besoin de champagne il suffit de demander), Charline (un Coca plutôt?), Juliette (on s'est pas beaucoup vu en réa med mais les potins étaient toujours bons !), FM (ou l'Intégrité), aux réanimatrices médicales Cécile et Elise avec qui j'ai passé un semestre très enrichissant, aux co-internes avec qui je n'ai pas travaillé directement mais que j'ai beaucoup cotoyé : Isabelle, Robin, Max, Cédric, Benjamin, Amandine, Brigitte, Eloise, Gregory, Vincent, Caroline, Benjamin...*

*A Héloïse, mon Amour*

|  |           |
|--|-----------|
| <b>AVANT PROPOS:</b> .....   | <b>16</b> |
| <b>PREMIERE PARTIE</b> .....   | <b>17</b> |
| <b>I. CANCÉROLOGIE, CANCÉROGENÈSE, MÉTABOLISME TUMORAL</b> .....   | <b>17</b> |
| A. EPIDEMIOLOGIE EN CANCEROLOGIE GENERALE .....  | 17        |
| B. EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS CUTANES NON MELANOMES ET PRINCIPALES<br>CARACTERISTIQUES : .....  | 17        |
| 1. <i>Epidémiologie</i> : .....  | 17        |
| 2. <i>Impact économique</i> : .....  | 18        |
| 3. <i>Caractéristiques des cancers cutanés spinocellulaires (SCC)</i> : .....  | 18        |
| C. CANCEROGENESE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DISSEMINATION METASTATIQUE .....  | 21        |
| 1. <i>Cancérogenèse</i> .....  | 21        |
| 2. <i>Physiopathologie de la dissémination métastatique, rôle de l'immunité</i> .....  | 22        |
| D. METABOLISME ENERGETIQUE DE LA CELLULE CANCEREUSE, ANESTHESIQUES LOCAUX<br>24  |           |
| 1. <i>Métabolisme tumoral</i> .....  | 24        |
| 2. <i>Modifications métaboliques provoquées par les anesthésiques locaux</i> .....   | 27        |
| <b>II. CHIRURGIE, ANESTHESIE GENERALE ET ANESTHESIQUES LOCAUX :<br/>QUELLES IMPLICATIONS EN CANCEROLOGIE ?</b> .....                                     | <b>28</b> |
| A. RISQUE METASTATIQUE LIE A LA PERIODE PERI-OPERATOIRE, HORS TECHNIQUE<br>ANESTHESIQUE .....  | 28        |
| 1. <i>Chirurgie, stress et inflammation</i> .....  | 28        |
| 2. <i>Douleur</i> .....  | 30        |
| 3. <i>Hypothermie</i> .....  | 30        |
| 4. <i>Transfusion</i> .....  | 30        |
| B. IMMUNOMODULATION ET MODIFICATIONS LIEES A L'ANESTHESIE .....  | 31        |
| 1. <i>Hypnotiques</i> .....  | 31        |
| 2. <i>Opioides</i> .....   | 33        |
| 3. <i>Antalgiques</i> .....  | 34        |
| C. ANESTHESIQUES LOCAUX ET CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE : QUEL ROLE DANS LA<br>PREVENTION DE LA RECIDIVE CANCEREUSE ET LA DISSEMINATION METASTATIQUE ? ..... | 35        |
| 1. <i>Etudes expérimentales</i> : .....  | 36        |
| 2. <i>Etudes cliniques</i> : .....   | 37        |
| D. CONCLUSION : .....  | 42        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>DEUXIEME PARTIE.....</b>  | <b>43</b> |
| <b>III. INTRODUCTION :</b> .....   | <b>43</b> |
| <b>IV. METHODE .....</b>   | <b>44</b> |
| A. TYPE D'ETUDE, AUTORISATIONS.....  | 44        |
| B. TECHNIQUE D'IRRADIATION .....   | 44        |
| C. INCLUSIONS.....   | 44        |
| D. DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE EXPERIMENTALE :.....                                | 45        |
| E. CALCUL DU VOLUME TUMORAL ET COMPTE DES TUMEURS .....                            | 49        |
| F. TEST STATISTIQUES .....   | 50        |
| <b>V. RESULTATS.....</b>   | <b>51</b> |
| A. MODELE EXPERIMENTAL.....  | 51        |
| B. INCLUSION ET EXCLUSION :.....   | 51        |
| C. CONCERNANT LES VOLUMES TUMORAUX :.....  | 52        |
| 1. <i>Statistiques descriptives</i> .....  | 52        |
| 2. <i>Comparaison des volumes tumoraux entre les groupes Chirurgie et SSI ....</i> | 54        |
| 3. <i>Comparaison des volumes tumoraux entre les groupes L et SSI.....</i>         | 55        |
| D. CONCERNANT LE NOMBRE DE TUMEURS .....   | 56        |
| 1. <i>Statistiques descriptives</i> .....  | 56        |
| 2. <i>Comparaison du nombre de tumeurs entre les 2 groupes L et SSI.....</i>       | 58        |
| <b>VI. DISCUSSION .....</b>  | <b>59</b> |
| A. RESULTAT PRINCIPAL.....   | 59        |
| B. RESULTAT SECONDAIRE .....   | 59        |
| C. VALIDITE EXTERNE ET CONTEXTE .....  | 59        |
| D. LIMITES .....   | 60        |
| E. PERSPECTIVES.....   | 60        |
| <b>VII. CONCLUSION .....</b>   | <b>62</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>   | <b>64</b> |

## Liste des abréviations

AG: anesthésie générale

ALR: anesthésie locorégionale

APD: anesthésie péridurale

ATP : adénosine tri-phosphate

BCC : basocellulaire carcinoma, carcinome baso-cellulaire

CCNM : cancer cutané non mélanome

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

IL : interleukine

L: lévobupivacaïne

LT : lymphocytes T

NK : Lymphocytes T Natural Killer

OXPHOS: phosphorylation oxydative

PGE2 : prostaglandine E2

SCC : squamous cell carcinoma, carcinome épidermoïde cutané

SSI: sérum salé isotonique

TGF : transforming growth factor

TRIM : Transfusion-associated immunomodulation

VEGF : vascular endothelial growth factor

VTT: volume tumoral total

# AVANT PROPOS:

---

Le cancer est l'une des premières causes de mortalité dans le monde. Les évolutions thérapeutiques récentes, chirurgicales ou médicales, ont permis d'améliorer la prise en charge et d'augmenter la survie des patients atteints de pathologies cancéreuses. De nouveaux outils comme les thérapies ciblées sont probablement les thérapeutiques d'avenir.

Le traitement curatif du cancer passe la plupart du temps par une sanction chirurgicale. L'implication de l'anesthésiste dans la gestion péri-opératoire de chirurgie carcinologique est donc fréquente et nécessaire.

De nombreuses revues ont récemment abordé le rôle de l'anesthésie et de la technique anesthésique en peropératoire de chirurgie carcinologique, s'appuyant sur des études cherchant à montrer un impact de la technique anesthésique sur le pronostic carcinologique. Les résultats de ces études sont contradictoires, mais les protocoles utilisés, ainsi que les types de cancers sont très différents.

Les données de biologie cellulaire semblent montrer un effet direct des anesthésiques locaux sur la cellule. Les mécanismes qui sous-tendent à ces effets au niveau cellulaire permettraient d'expliquer de potentiels effets sur les cellules cancéreuses.

Ce travail est organisé en deux parties, une mise au point et une étude expérimentale :

La mise au point fait état de l'épidémiologie des cancers, de la genèse tumorale et des métastases, du métabolisme énergétique de la cellule cancéreuse. S'en suit un état des données sur le rôle de l'anesthésie et des anesthésiques locaux dans le pronostic carcinologique.

L'objectif de ce travail était de mettre en place un modèle expérimental chez la souris pour évaluer l'impact macroscopique des anesthésiques locaux en infiltration continue prolongée sur la cellule cancéreuse cutanée de souris.

# PREMIERE PARTIE

---

## I. Cancérologie, cancérogenèse, métabolisme tumoral

### A. *Epidémiologie en cancérologie générale*

Le cancer est responsable de 7,6 millions de décès par an dans le monde en 2008, représentant 13% de la mortalité mondiale (1). Les principaux cancers responsables sont : le cancer du poumon (1,37 million de décès/an), le cancer de l'estomac (736 000 décès/an), le cancer du foie (695 000 décès/an), le cancer colorectal (608 000 décès/an), le cancer du sein (458 000 décès/an) et le cancer du col de l'utérus (275 000 décès/an).

En France (2), près de 365 500 nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués en 2011 (207 000 hommes et 158 500 femmes). Les cancers les plus fréquents sont le cancer de la prostate chez l'homme (71 000 cas incidents) et du sein chez la femme (53 000 cas). La mortalité par cancer est estimée à 147500 personnes pour l'année 2011. Le cancer correspond à la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme.

### B. *Epidémiologie des cancers cutanés non mélanomes et principales caractéristiques :*

#### 1. **Epidémiologie :**

Les tumeurs cutanées sont les cancers les plus fréquents chez l'Homme. L'OMS estime entre 2 et 3 millions le nombre de cancers cutanés non mélanomes (CCNM) enregistrés chaque année dans le monde (estimations année 2000). Les cancers cutanés non mélanomes sont le carcinome basocellulaire (BCC : basocellulare carcinoma) et le carcinome épidermoïde (SCC : squamous cell carcinoma).

L'incidence globale des CCNM est difficile à évaluer du fait de l'absence de déclaration systématique dans de nombreux pays et de l'hétérogénéité majeure de l'incidence en fonction des régions du monde.

Plusieurs registres retrouvent une augmentation de l'incidence des CCNM au fil du temps en Italie, en Allemagne, en Suisse, aux Pays-Bas, en Irlande du Nord, en Suède, en Slovaquie (3), aux Etats Unis (4). Elle est par ailleurs plus élevée dans les latitudes du Sud de l'Europe que dans les pays nordiques contrairement à celle du mélanome (3).

La mortalité par CCNM est peu élevée et concerne principalement les SCC métastatiques (3), qui représentent 20% de la mortalité par cancer cutané. Le manque de données concernant les CCNM ne permet pas d'obtenir un taux de mortalité à l'échelle mondiale. La survie à 5 ans dans les SCC a été évaluée à 92% chez les hommes et 94,9% chez les femmes dans sur la base d'un registre néerlandais, celle-ci est restée stable sur les 10 dernières années (5).

## **2. Impact économique :**

Une revue récente de la littérature (6), comprenant des données nord-américaines et européennes, a estimé le coût annuel attribuable de la morbidité liée aux tumeurs cutanées non mélanomes à 28 millions de dollars. Le coût annuel attribué pour la mortalité s'élèverait à 1 milliard de dollars.

La prise en charge de ces cancers est donc un enjeu majeur de santé publique.

## **3. Caractéristiques des cancers cutanés spinocellulaires (SCC) :**

### **a) Facteurs de risque**

Il existe 2 types de facteurs de risques, liés à l'hôte ou liés à l'exposition (7) :

- Les facteurs de risques communs à tous les cancers cutanés sont des facteurs de pigmentation: la peau claire, les yeux clairs, les cheveux roux ou blonds, la tendance à développer des taches de rousseurs, un grand nombre de naevus.

D'autres facteurs intrinsèques sont considérés à risque : la capacité de réparation des lésions de l'ADN induites par les ultraviolets chez les malades atteints de xeroderma pigmentosum, l'immunodépression, ou certains déficits moins sévères, fonctionnels, qui pourraient résulter d'un polymorphisme de gènes intervenant dans les mécanismes de réparation, ou dans les voies de régulation de la pigmentation. Certains papillomavirus peuvent favoriser l'apparition de SCC, ainsi que des lésions inflammatoires chroniques, les lésions de lupus érythémateux discoïde ou d'ulcère vasculaire, les lésions secondaires à une radiothérapie ou des cicatrices de brûlures.

- Le principal facteur de risque extrinsèque est l'exposition aux rayonnements ultraviolets (UVA et UVB). Les SCC apparaissent électivement sur les zones exposées (face, dos des mains) et sont induits par l'exposition chronique aux UVB. Cette exposition entraîne des mutations et celles-ci précèdent l'apparition de lésions précancéreuses, les kératoses actiniques. Il est vraisemblable que l'exposition dans l'enfance aux UVB joue un rôle important, les UVA (responsables électivement du vieillissement cutané) pouvant aussi intervenir. D'autres facteurs de risque extrinsèques tels que l'exposition à des agents azotés ou certains produits chimiques (arsenic) sont responsables de SCC.

### ***b) Histologie et facteurs pronostics***

Le SCC, 2<sup>ème</sup> cancer cutané le plus fréquent, se développe souvent à partir d'une lésion de type kératose actinique (dysplasie intra-épidermique précancéreuse). Il se présente sous forme de papule, de nodule ou de plaque érythémateuse ou hyperkératosique. Il est décrit de multiples formes histologiques (7)(8).

Le risque métastatique (2,3% à 5 ans) est lié à 80% à une dissémination par voie lymphatique.

Le pronostic est lié à des facteurs :

- Cliniques : localisation (risque élevé en zone péri-orificielle, non-insolées, sur radiodermite, cicatrice de brûlures ou ulcères), taille, infiltration en profondeur, signes neurologiques d'invasion (notamment les lésions de la face), récurrence locale et immunodépression
- Histologiques : formes agressives comme le carcinome épidermoïde acantholytique, muco-épidermoïde, desmoplastique ; enfin l'épaisseur de la tumeur et la profondeur de l'invasion sont des éléments pronostiques importants.

### **c) Traitements**

Le traitement du SCC repose principalement sur la chirurgie (8). En cas de contre-indication, la radiothérapie externe ou la curie-thérapie peuvent être proposées, la chimiothérapie étant réservée aux échecs des traitements précédemment cités. Les localisations secondaires ganglionnaires peuvent bénéficier de curage sélectif (ganglion sentinelle) et de radiothérapie adjuvante. Le traitement d'un SCC avec métastases à distance doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire et peut associer les différentes techniques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).

Les molécules de chimiothérapie utilisées pour ce type de cancer sont :

- Des sels de platine (cisplatine ou carboplatine), cytostatiques : ce sont des agents alkylants qui se fixent sur les molécules d'ADN. Cela entraîne une inhibition de la synthèse des ponts entre les chaînes d'ADN et donc une inhibition de la synthèse par réplication de l'ADN mais aussi de l'ARN et des protéines cellulaires.
- Des anticorps monoclonaux anti-EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) comme le cetuximab : ce sont des agents bloquant la liaison du récepteur avec les ligands endogènes. Cela provoque une régulation négative de l'EGFR et favorise le recrutement des cellules immunes effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant l'EGFR. L'effet in vivo est une diminution

de l'expression des facteurs angiogéniques, une réduction de la néovascularisation tumorale et des métastases.

### ***C. Cancérogenèse et physiopathologie de la dissémination métastatique***

#### **1. Cancérogenèse**

La cancérogenèse comporte trois phases : l'initiation, la promotion et la progression.

L'initiation correspond à des modifications d'ADN cellulaire, entraînant des dommages génétiques irréversibles, notamment responsables de l'activation de proto-oncogènes et de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Cela modifie la régulation de la prolifération cellulaire par perturbation de l'équilibre entre stimulation et inhibition de la prolifération.

La promotion est la phase de conversion cellulaire, suivie d'une prolifération clonale des cellules initiées. Ce stade correspond à la formation de tumeurs in-situ ou de dysplasies. L'instabilité génétique favorisant la phase de promotion et de progression a plusieurs étiologies :

- modifications ADN par insertions et délétions,
- perte d'hétérozygotie,
- réarrangements chromosomiques,
- amplification de gènes,
- activation d'oncogènes et inhibition de gènes suppresseurs de tumeurs.

La multiplication des modifications génétiques entraîne une « instabilité génétique » responsable de la progression tumorale. Le cancer devient alors invasif (9).

## **2. Physiopathologie de la dissémination métastatique, rôle de l'immunité**

La troisième phase de la cancérogenèse est l'invasion.

Une néovascularisation est nécessaire pour que la tumeur se développe au delà de 1 à 2 mm, car les besoins métaboliques de celle-ci augmentent. La synthèse et la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques comme le VEGF (vascular endothelial growth factor) (10) ou la PGE2 (prostaglandine E2) (11) permettent cette angiogenèse et la constitution d'un réseau vasculaire avec les tissus sains adjacents.

L'invasion tumorale est initialement localisée, puisque contenue par des mécanismes de résistance de l'hôte de type mécanique ayant une efficacité limitée (paroi des veinules et canaux lymphatiques du tissu adjacent). Une fois ces barrières franchies, l'embolisation d'agrégats tumoraux dans la circulation systémique ou dans le circuit lymphatique fait le lit des métastases ganglionnaires ou à distance. Les cellules tumorales non détruites par les mécanismes cellulaires de défense de l'hôte atteignent les capillaires. L'extravasation des embolus tumoraux à partir de ces capillaires va entraîner une invasion locale de l'organe solide soumis à une néovascularisation. Ceci explique la constitution de métastases à distance de la tumeur primitive (12).

La précocité d'apparition des métastases dépend principalement d'un équilibre entre le potentiel métastatique propre de la tumeur et les défenses immunitaires de l'hôte selon la théorie du « seed and soil ». Le seed correspond aux cellules métastatiques ayant passés les différentes barrières, le soil correspond au microenvironnement permettant leur croissance dans les organes cibles (12)(13).

Les cellules tumorales sont initialement détruites par les cellules immunitaires de l'hôte :

- les cellules Natural Killer (NK),
- les lymphocytes T cytotoxiques (reconnaissance d'antigène de surface pour certaines tumeurs ou CMH modifié),
- les lymphocytes B,
- les cellules dendritiques et mononucléaires (14).

Ces cellules sont elle-même stimulées ou inhibées par différents facteurs, notamment les cytokines comme l'IL-2 ayant un rétrocontrôle positif sur les NK.

Les cellules tumorales développent ensuite des résistances permettant leur migration dans les organes à distance de la tumeur primitive : sécrétion de cytokines immunosuppressives (TGF-béta, IL-10), disparition de molécules de co-stimulation, arrêt de l'expression de molécules HLA 1 ou 2 entraînant une résistance à la lyse par les LT cytotoxiques.

La figure 1 récapitule les différentes étapes de la cancérogenèse.

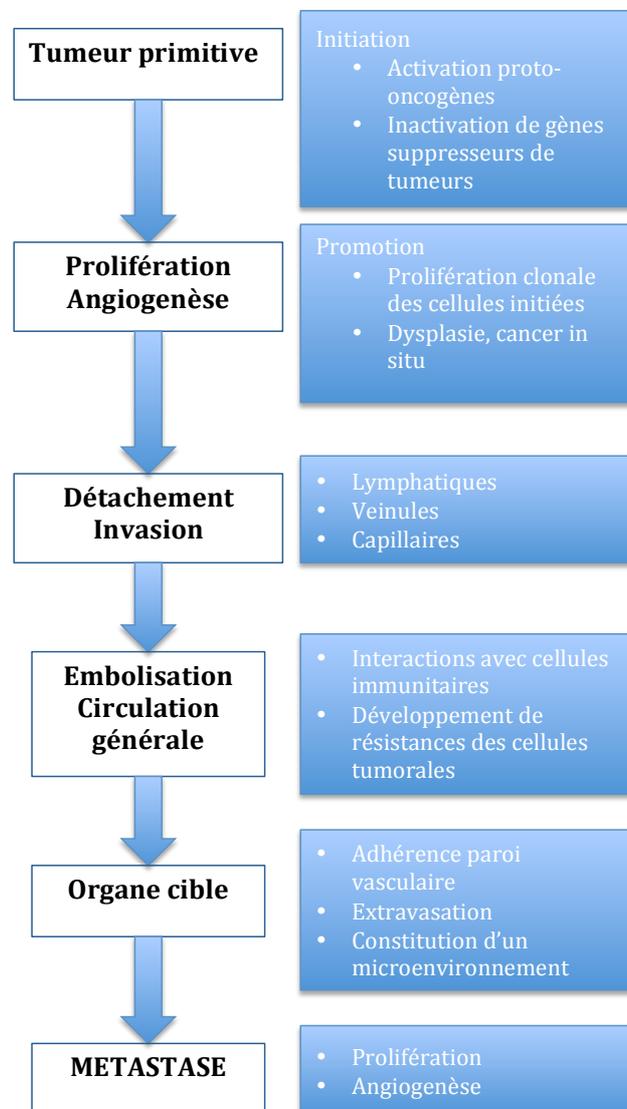


Figure 1. Etapes de la cancérogenèse et de la dissémination métastatique

## D. Métabolisme énergétique de la cellule cancéreuse, anesthésiques locaux

### 1. Métabolisme tumoral

La particularité des cellules à croissance rapide comme les cellules tumorales est leur capacité à soutenir des taux élevés de glycolyse pour la production d'ATP, indépendamment de la disponibilité en oxygène. En effet, les cellules cancéreuses produisent majoritairement de l'ATP par la voie de la glycolyse (production d'acide lactique) plutôt que par la voie, plus rentable, du cycle de Krebs. Ce phénomène, appelé « effet Warburg », décrit pour la première fois en 1920, s'expliquerait par une dysfonction du métabolisme oxydatif mitochondrial (Figure 2).

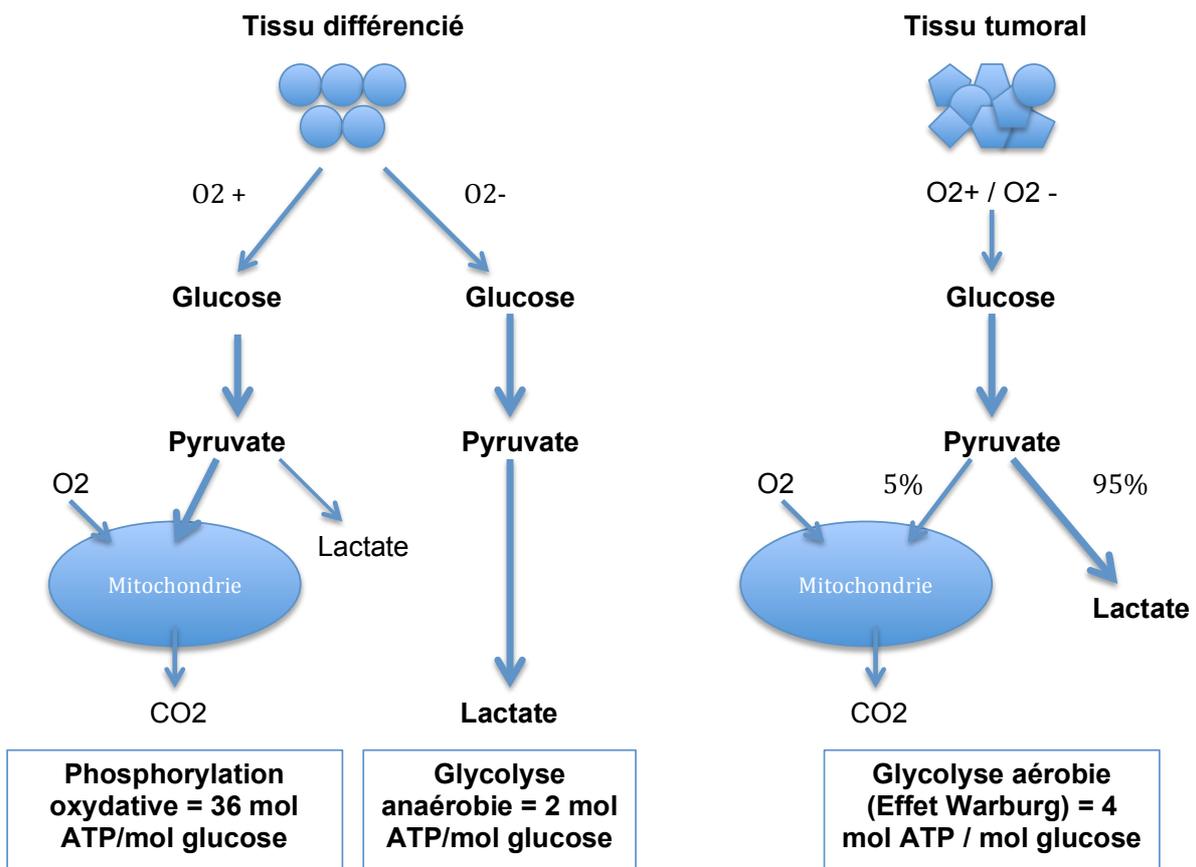


Figure 2. A gauche : production énergétique par le tissu sain (voie de la glycolyse par le cycle de Krebs et la voie anaérobie). A droite : production énergétique par le tissu tumoral (glycolyse aérobie et effet Warburg).

La théorie de Warburg a longtemps été à la base de toutes les recherches sur la biologie du cancer. D'autres auteurs ont ensuite évoqués la possibilité de mécanismes associés à celui décrit par Warburg, les dysfonctions de la respiration mitochondriale n'étant pas retrouvées dans tous les types de tumeurs, ou n'étant parfois que partielles.

Une revue récente (15) décrit les différentes implications de la mitochondrie dans la biologie du cancer et les potentielles thérapeutiques qui en découlent :

- Concernant le contenu mitochondrial : une grande hétérogénéité de résultats est retrouvée selon les types de cellules cancéreuses. En effet l'ADN mitochondrial peut être quantitativement diminué ou augmenté selon les types de tumeurs étudiées in vivo. Par ailleurs, plusieurs études montrent des altérations du contenu mitochondrial dans les cellules cancéreuses, pouvant ainsi expliquer des dysfonctions de l'activité des OXPHOS. Enfin, certaines tumeurs ont une activité glycolytique diminuée, mais utilisent d'autres voies pour le fonctionnement des OXPHOS (par exemple la glutamine).
- Quatre mécanismes expliquant l'utilisation préférentielle de la voie glycolytique ou de la voie des OXPHOS dans les cellules tumorales sont décrits (Figure 3) :
  - L'activation ou l'inactivation de pro-oncogènes ou de gènes suppresseurs modifiant l'activité mitochondriale (C-MYC, RAS, OCT1),
  - Le microenvironnement de la cellule (hypoxie, hypoglycémie) peut induire la stimulation ou l'inhibition de la respiration mitochondriale, peut stimuler des voies alternatives à la glycolyse (glutamine, bêta-oxydation des acides gras, métabolisme des acides aminés),
  - Les variations inter-individuelles du contenu mitochondrial dans les cellules pré-cancéreuses peuvent expliquer les différences de bioénergétique cellulaire retrouvées pour le même type de tumeur chez différents patients,
  - Enfin les traitements médicamenteux reçus peuvent influencer le profil bioénergétique des cellules cancéreuses.

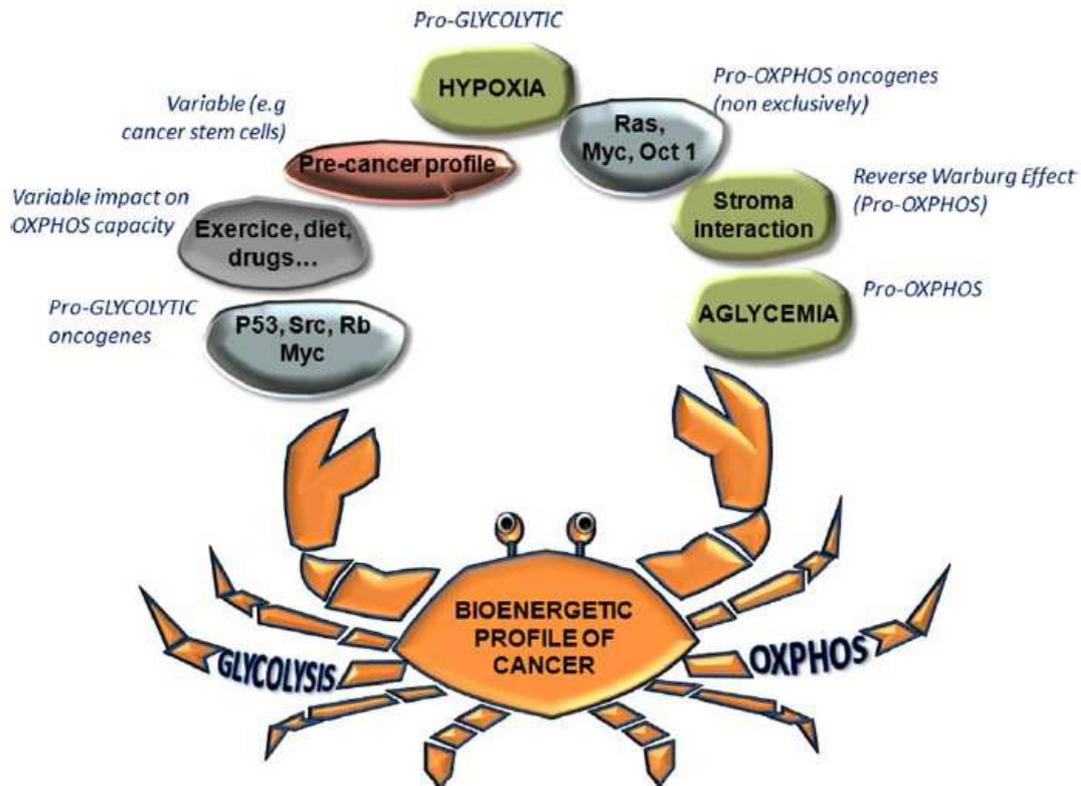


Figure 3. D'après R. Rossignol (15) : Principaux déterminants du métabolisme énergétique de la cellule cancéreuse. Les cellules cancéreuses peuvent produire l'ATP par glycolyse seule, par glycolyse et OXPHOS, par OXPHOS seuls ou par d'autres moyens. Le profil énergétique est défini par la contribution respective de chaque système de production d'ATP et par l'identification du principal substrat énergétique utilisé par la cellule. La capacité de chaque mécanisme producteur d'ATP peut être stimulé ou inhibé par différents facteurs : activation d'oncogènes et inhibition de suppresseurs de tumeurs, la composition du micro-environnement, le profil des cellules précancéreuses.

Un autre auteur (16) décrit dans une revue le déplacement des voies métaboliques pour faciliter l'assimilation et l'incorporation des éléments nutritifs comme les nucléotides, les acides aminés et les lipides, nécessaires au développement tumoral. Malgré l'hétérogénéité des tumeurs et des mutations responsables de l'apparition de cellules cancéreuses, seules quelques altérations métaboliques ont pour l'instant été individualisées, l'importance de leur rôle dans la cancérogénèse n'étant pas complètement définie. Sont cités par exemple HIF-1 (Hypoxia-inductible factor 1), c-Myc, p53, IDH (isocitrate déshydrogénase) ayant un rôle dans la régulation de la glycolyse.

De multiples mécanismes sont donc impliqués dans le métabolisme tumoral et les recherches actuelles consistent à définir précisément les cibles des futurs traitements anti-cancéreux à mettre en œuvre (Figure 3).

## 2. Modifications métaboliques provoquées par les anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux interagissent avec le métabolisme mitochondrial. L'effet provoqué est une diminution de la synthèse d'ATP mitochondrial (17)(18). Plusieurs mécanismes sont impliqués :

- Le découplage des oxydations phosphorylantes (OXPHOS) (19)(20)(21) et la diminution de l'efficacité et du rendement des OXPHOS (18),
- La diminution de l'activité des enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale (22) et l'inhibition directe de ces enzymes (20),
- L'altération de la structure mitochondriale (18),
- Une diminution du potentiel électrique membranaire de la mitochondrie (18).

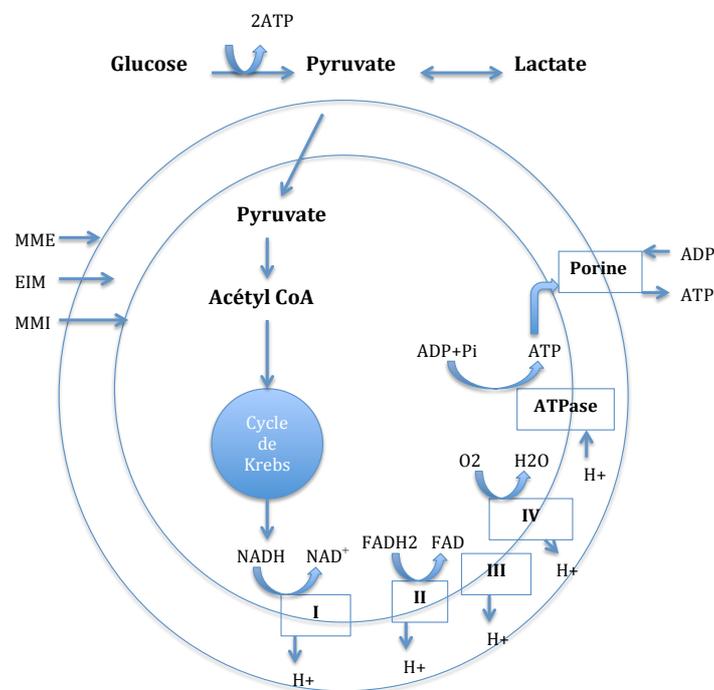


Figure 4. Schéma descriptif de la chaîne respiratoire mitochondriale. MME : membrane mitochondriale externe ; MMI : membrane mitochondriale interne ; EIM : espace inter-membranaire ; ATPase : ATP synthase ; I à IV : complexes I à IV.

Une étude expérimentale récente (23) a montré un effet antiprolifératif significatif de la lévobupivacaïne sur les cellules cancéreuses. L'effet antiprolifératif de cet anesthésique local est corrélé à la dépendance des cellules cancéreuses vis-à-vis de la glycolyse pour synthétiser l'ATP. Les cellules cancéreuses sont d'autant plus sensibles à l'effet de la lévobupivacaïne que leur capacité d'oxydation est faible.

## **II. Chirurgie, anesthésie générale et anesthésiques locaux : quelles implications en cancérologie ?**

### ***A. Risque métastatique lié à la période péri-opératoire, hors technique anesthésique***

#### **1. Chirurgie, stress et inflammation**

Malgré les progrès des thérapeutiques préventives (dépistage, information sur les facteurs de risque de cancer) et médicales (chimiothérapie, radiothérapie) pour le traitement du cancer, la chirurgie reste une étape incontournable de la prise en charge. Mais la chirurgie carcinologique est aussi considérée comme étant une période à haut risque de dissémination tumorale (24)(25)(26)(27). Plusieurs mécanismes peuvent l'expliquer :

- Premièrement, l'action mécanique de la chirurgie par persistance de cellules tumorales sur le foyer chirurgical, effraction vasculaire et libération de cellules dans la circulation (27)(28). Les cellules tumorales circulantes ont un potentiel invasif plus élevé, dû au relargage de métalloprotéinases et à l'augmentation de l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules tumorales (26)
- Deuxièmement, par les modifications immunologiques :
  - L'inflammation provoquée par la chirurgie, voire par certains traitements médicaux, et même par le processus tumoral lui-même, peut favoriser l'expansion tumorale. L'incision chirurgicale stimule la libération de substances pro-inflammatoires (bradykinines, leucotriènes, substance P, histamine, sérotonine, cytokines). La tumeur entraîne une inflammation locale

et générale par le biais de cytokines, chémokines et prostaglandines (29)(30). La libération de ces substances entraîne une immunosuppression.

- La profondeur de l'immunodépression et donc le risque de récurrence cancéreuse sont corrélés à l'importance du traumatisme chirurgical (31). Des études ont montré une diminution des récurrences de cancer par chirurgie sous coelioscopie par rapport à la chirurgie par laparotomie (32)(33).
- Il existe une diminution de l'immunité à médiation cellulaire, avec principalement une diminution de l'activité des cellules NK (27). La chirurgie entraîne en effet une immunodépression profonde et prolongée pendant plusieurs jours (34). La diminution de certaines cytokines favorise cette immunodépression (IL-2, IL-12, IFN gamma) et l'augmentation d'autres cytokines altère la médiation cellulaire (IL-10). Le nombre de cellules NK, lymphocytes T cytotoxiques, cellules dendritiques et lymphocytes T helper diminue alors dans la circulation.
- Le stress généré par l'anxiété et la chirurgie carcinologique est lui même responsable de modifications immunologiques (35): diminution de l'activité des cellules NK et donc des défenses anti-tumorales, diminution des lymphocytes T et macrophages, diminution de la phagocytose. Ces modifications sont modulées par le système hypothalamo-hypophysaire (adrénergique) et le système sympathique (26)(36). La libération des hormones du stress (catécholamines, opioïdes, glucocorticoïdes) favorise la progression tumorale et métastatique (26).
- Enfin, la diminution des facteurs anti-angiogéniques (angiostatine, endostatine) (37) et l'augmentation de facteurs pro-angiogéniques comme le VEGF (38), stimulent l'angiogenèse des micro-métastases latentes (26).

## **2. Douleur**

Plusieurs études expérimentales relatent le rôle de la douleur comme facteur d'immunomodulation voire de potentialisation de la progression tumorale.

La douleur aiguë entraîne la suppression de l'activité des cellules NK en post-opératoire chez le rat (39)(40). Par ailleurs, les opioïdes endogènes libérés lors d'une stimulation douloureuse pourraient favoriser la croissance tumorale (41).

L'utilisation d'anesthésiques locaux (39) ou d'anti-inflammatoires (42) pour la prévention et le traitement de la douleur post-opératoire permettraient de limiter l'altération des mécanismes de défenses anti-tumorales.

## **3. Hypothermie**

Plusieurs études ont montrés l'effet immunodépresseur de l'hypothermie en per-opératoire : expérimentalement en montrant une diminution de l'activité des cellules NK et une augmentation de la susceptibilité à développer des métastases (43), cliniquement en mettant en évidence une augmentation des infections post-opératoires (44) et des modifications des taux de cytokines (suppression de l'IL-2, augmentation de l'IL-1) (45).

## **4. Transfusion**

Le rôle de la transfusion dans la récurrence tumorale post-opératoire est discuté.

Des études ont montré une immunodépression associée à la transfusion (TRIM), mise en évidence par une diminution de l'activité des cellules NK et de certaines cytokines (46)(47)(48). La croissance tumorale pourrait aussi être favorisée par la transfusion (49) via l'immunosuppression induite.

Certains auteurs ont trouvé une association entre la transfusion péri-opératoire et l'augmentation du risque de récurrence des tumeurs (50)(51). Mais il a aussi été montré

que l'anémie elle-même est un facteur de mortalité chez les patients atteints de cancer (52) et on sait que la période péri-opératoire est plus à risque d'anémie.

Il est donc difficile d'affirmer le rôle de l'anémie ou de la transfusion sur la récurrence cancéreuse, les 2 paramètres étant intriqués et inter-dépendants, les patients les plus graves nécessitant probablement plus de transfusions (51).

## ***B. Immunomodulation et modifications liées à l'anesthésie***

### **1. Hypnotiques**

#### ***a) Intraveineux***

- Le thiopental :

Dans une étude expérimentale il induit une diminution de l'activité des cellules NK et une augmentation des métastases (53).

Mais son rôle potentiel comme bloqueur du transport d'eau par les aquaporines pourrait affecter la migration des cellules cancéreuses (54) (55).

- La kétamine :

Pour Melamed (53) la kétamine à forte dose induit une diminution de l'activité des NK et favorise les métastases chez le rat.

Mais son utilisation à dose analgésique entraînerait une diminution des métastases chez les rats opérés et non opérés de tumeurs, malgré une baisse de l'activité des NK (14).

À dose anti-hyperalgésique, une étude clinique chez des patients non cancéreux montre une diminution de la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL 6 et TNF alfa) sans modification des taux d'IL 2 (56), limitant donc l'effet immunosuppresseur de la chirurgie.

- Le propofol :

Chez le rat, le propofol ne modifie pas l'activité des cellules NK et n'entraîne pas d'augmentation des métastases (53)

De plus, il aurait des effets bénéfiques sur l'immunité en chirurgie carcinologique dans plusieurs études expérimentales par :

- La suppression de la prolifération et inhibition de la croissance tumorale (57)(58)(59),
- La limitation de l'invasion tumorale (60)(61),
- L'absence d'effet sur la migration cellulaire (62)(63).

La réponse immune est moins altérée en clinique (patients non cancéreux) par une anesthésie au propofol qu'avec halogéné (64).

- L'étomidate :

Il aurait des effets pro-apoptotiques et cytotoxiques in vitro sur des cellules sanguines cancéreuses (65)

### ***b) Gaz Halogénés et N2O***

- Le protoxyde d'azote :

Dans un essai clinique randomisé, l'utilisation de N2O en peropératoire de chirurgie de cancer du colon n'influence pas la récurrence du cancer (66).

- Les halogénés :

Le sévoflurane inhibe la prolifération de plusieurs types de lignées cellulaires cancéreuses in vitro (67)(68)(69), mais a aussi un effet suppresseur des lymphocytes T de façon dose-dépendante (70). Une augmentation du risque métastatique est constatée pour une chirurgie chez la souris avec sévoflurane sans ALR, comparativement à une anesthésie avec sévoflurane et analgésie spinale (71).

L'inflammation engendrée par la chirurgie du cancer du colon n'est pas plus importante avec du sévoflurane qu'avec du propofol chez la souris (72).

De plus, le sévoflurane et le desflurane limitent l'invasion des cellules cancéreuses par down-régulation des métalloprotéases (73).

Très peu de données existent sur le desflurane pourtant très utilisé en France.

Conclure à l'impact des anesthésiques généraux sur la récurrence cancéreuse et les métastases semble difficile, la plupart des études étant expérimentales et s'intéressant principalement à l'immunomodulation. Le propofol se démarque malgré tout, de nombreuses études montrant un effet neutre sur la récurrence cancéreuse.

## 2. Opiïdes

La plupart des études montrent que l'utilisation des opiacés entraîne une immunodépression humorale et cellulaire (74) :

Les morphiniques agonistes  $\mu$  (morphine, fentanyl) suppriment l'activité NK de façon dose dépendante dans des études expérimentales (75) (40). Les souris dépourvues de récepteur  $\mu$  ne subissent pas d'immunodépression suite à l'administration de morphine (76).

Chez l'Homme l'administration de morphiniques entraîne aussi une baisse de l'activité de cellules NK (morphine chez le sujet sain, fentanyl à forte dose en chirurgie carcinologique (77)(75)). Le blocage de ces récepteurs diminue la progression tumorale et les métastases in vitro (78)(79).

Peu d'études concernent le rémifentanyl, qui n'aurait pas d'influence sur l'activité des NK chez le volontaire sain (80).

Les morphiniques ont aussi une action sur l'angiogénèse. Celle-ci est stimulée in vitro et in vivo par l'administration de morphine dans un modèle expérimental (81). In vitro l'utilisation de la méthyl-naltrexone (antagoniste récepteur  $\mu$ ) permet d'inhiber la

migration et la prolifération des cellules tumorales, en inhibant l'activation des récepteurs au VEGF (82).

Plusieurs études permettent toutefois de discuter les résultats précédents :

- Dans un modèle de cancer du colon la morphine permet de limiter la migration tumorale en inhibant les métalloprotéases (83),
- La morphine à dose clinique permet d'induire l'apoptose in vitro sur des cellules de cancer pulmonaire et des lignées leucémiques (84),
- L'administration de morphine permet de limiter l'immunosuppression liée à la chirurgie, en limitant l'effet de la douleur (85) et cela de façon plus efficace en administration préopératoire chez la souris (86),
- Sur un modèle de mélanome chez le rat la morphine permet de supprimer la croissance tumorale et les métastases (87).

L'ensemble de ces données, parfois contradictoires, ne permet pas de conclure sur le rôle potentiel des morphiniques dans la croissance tumorale et l'expansion métastatique.

### **3. Antalgiques**

Les principaux antalgiques étudiés pour leur rôle interférant avec le cancer sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les prostaglandines sont issues de la transformation de l'acide arachidonique par les cyclo-oxygénases 1 et 2. La COX-2 est inductible et est surexprimée dans les contextes inflammatoires et notamment le cancer.

Elle est impliquée dans l'apoptose et la capacité d'invasion tumorale sur des modèles de cancer du colon (88). Les prostaglandines et particulièrement la PGE2 activent la réponse inflammatoire et facilitent l'adhésion et l'invasion tumorale sur plusieurs types de lignées cancéreuses (89). De plus elles inhibent l'activité des NK, entraînent une régulation négative des cytokines anti-néoplasiques (TNF alfa et INF gamma) et une régulation positive des cytokines immunosuppressives (IL-10, IL-4, IL-16) (90) sur des modèles de cancer du sein.

Par conséquent, l'utilisation d'AINS semble logique pour limiter la progression tumorale et cette hypothèse est supportée par de nombreuses études.

Une revue de 2011 montre que l'utilisation d'anti-COX au long cours réduit le risque de cancer (sein, poumon, colon, prostate) (91). Une étude prospective de cohorte (92) a montré une diminution du risque de développer un cancer du colon chez les patients ayant reçu des anti-inflammatoires. Une méta-analyse de 2009 a montré le rôle positif des AINS permettant de diminuer le risque de cancer du sein, mais les résultats étaient à la limite de significativité (93).

Ces résultats sont encourageants mais sont à modérer, aucun essai prospectif randomisé n'ayant été réalisé. De plus, l'utilisation des AINS au long cours peut avoir des effets indésirables non négligeables, notamment cardiovasculaires, rénaux et digestifs.

### ***C. Anesthésiques locaux et chirurgie carcinologique : quel rôle dans la prévention de la récurrence cancéreuse et la dissémination métastatique ?***

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer l'hypothèse selon laquelle les anesthésiques locaux (AL) ont un rôle dans la prévention de la récurrence cancéreuse et la dissémination métastatique :

- La limitation de l'effet immunosuppresseur de la chirurgie pourrait diminuer la réponse neuroendocrine au stress.
- L'effet immunosuppresseur de l'anesthésie pourrait être réduit par épargne hypnotique et morphinique.
- Les anesthésiques locaux pourraient avoir un rôle direct anti-inflammatoire et modulateur du métabolisme tumoral.

De nombreuses études ont été réalisées sur le sujet, majoritairement des études expérimentales ou des études cliniques rétrospectives.

## **1. Etudes expérimentales :**

### ***a) Activité sur l'immunité :***

Deux études réalisées en 1990 sur des cellules de rats sains montrent une diminution de l'activité des cellules NK incubées dans la lidocaïne de façon dose-dépendante (94)(95). La lidocaïne inhibe l'activité des NK dirigés contre des cellules leucémiques in vitro (96). En 2002, Krog (97) a montré une diminution de l'activité des cellules NK de sujets sains lorsqu'elles étaient incubées avec différents AL (lidocaïne, bupivacaïne, ropivacaïne).

### ***b) Action directe et locale des AL sur la cellule cancéreuse***

Plusieurs études in vitro mettent en évidence un effet antiprolifératif des anesthésiques locaux sur les cellules cancéreuses. Cet effet est constaté sur :

- Des cellules de cancer colique avec la ropivacaïne (98),
- Des cellules souches mésenchymateuses avec de la lidocaïne, de la bupivacaïne et de la ropivacaïne (99),
- Plusieurs types de cellules cancéreuses avec la lévobupivacaïne (23).

Différents mécanismes peuvent expliquer les effets des anesthésiques locaux sur la prolifération tumorale et l'apoptose.

- L'inhibition de récepteurs des facteurs de croissance, étudiée avec la lidocaïne sur des cellules de cancer lingual (100) ou d'ostéosarcome (101),
- La modification des concentrations de calcium intracellulaire, favorisant l'apoptose sur des cellules de lymphome (102),
- La méthylation de l'ADN par la lidocaïne, entraînant un effet suppresseur de tumeur sur des cellules de cancer du sein (103),
- La diminution de la quantité d'ATP intracellulaire et une altération des enzymes de la glycolyse, inhibant la viabilité des cellules de mélanome exposées à la bupivacaïne et la lidocaïne (104),

- L'inhibition de la production énergétique mitochondriale avec la lévobupivacaïne (23),
- L'inhibition de voies de signalisation du développement tumoral et métastatique sur des cellules souches mésenchymateuses, avec la ropivacaïne (99).

***c) Action indirecte et systémique de l'anesthésie locorégionale (ALR)***

L'ALR peut avoir un effet sur le cancer.

Une anesthésie spinale à la bupivacaïne associée à l'AG, chez un modèle murin pour laparotomie, permet de diminuer de 70% la rétention de cellules tumorales dans le poumon par rapport à l'anesthésie générale seule (105)

De plus, elle permet de préserver l'activité des cellules NK in vitro de souris ayant été inoculées avec des cellules métastatiques hépatiques (71).

**2. Etudes cliniques :**

***a) Effets sur l'immunité péri-opératoire***

Plusieurs travaux cliniques ont étudié l'effet de l'anesthésie locorégionale sur l'immunité péri-opératoire.

En 1990, Salo et al. (106) ont montré, chez des patients non porteurs de cancer opérés d'une chirurgie de hanche, que l'ALR ne permet pas de préserver l'activité NK par rapport à l'AG seule.

En 1996, Koltun et al. (107) ont montré un maintien de l'activité des NK chez les patients opérés de colectomie sous anesthésie péridurale (APD) comparé à ceux opérés sous anesthésie générale (AG). La majorité de ces patients étaient opérés pour un cancer (13 patients sur 20).

Le bloc paravertébral pour chirurgie de cancer du sein chez des patientes, en association avec l'AG (propofol) permet de diminuer la prolifération des cellules cancéreuses (ex vivo) mais pas leur migration, par rapport à une anesthésie générale seule (sévoflurane et opioïde) (108).

Enfin, en chirurgie abdominale chez des patients non cancéreux, l'APD post-opératoire, par rapport à l'analgésie par opioïdes, permet une réduction de la prolifération lymphocytaire et de la réponse pro-inflammatoire, mais sans différence sur l'activité des cellules NK (supprimée pendant 72 heures).

Une méta-analyse de 2012 qui rassemble ces études ne retrouve pas de différence d'activité des LT NK selon la technique anesthésique (109).

#### ***b) Effets sur la récurrence cancéreuse et les métastases :***

La plus grande étude clinique rétrospective a été menée sur la chirurgie du mélanome cutané, sur 4329 patients. L'AG était associée à une baisse de la survie (RR 1,46) par rapport à l'anesthésie locale lors de la première chirurgie du mélanome (110).

En chirurgie carcinologique du sein, Exadaktylos (111) a montré sur 129 patientes une diminution du risque de récurrence à 32 mois chez des patientes ayant eu un bloc paravertébral en plus de l'AG comparativement à l'AG seule (HR 0,21).

Trois études ont comparé la récurrence après prostatectomie radicale chez les patients ayant bénéficié ou pas d'APD. Biki (112) met en évidence une diminution du risque de 57% à 10 ans de ré-ascension du PSA en post-opératoire chez les patients ayant eu l'APD. Tsui (113) ne met pas en évidence cette différence avec un suivi de 4,5 ans pour le même critère primaire (PSA). Enfin, Wuethrich (114) montre un effet protecteur de l'APD sur la progression clinique de la tumeur (HR 0,4) sans impact sur la mortalité ou le taux de PSA à 5 et 10 ans.

En chirurgie gynécologique, une étude a comparée la médiane de survie et les récurrences après curiethérapie vaginale pour cancer du col de l'utérus, chez 132 patientes ayant bénéficié soit d'une AG soit d'une rachi-anesthésie (115). Il n'existe pas de différence de mortalité ou de récurrence entre les 2 groupes.

Pour la chirurgie du cancer de l'ovaire, l'APD permet de retarder l'apparition des récurrences biologiques (évaluées par le dosage de l'ACE), uniquement dans le groupe ayant bénéficié de l'APD en per-opératoire (versus post-opératoire ou PCA morphine) (116). Dans l'étude de Lin (117), l'AG est associée à un sur-risque de mortalité (à 3 et 5 ans) par rapport à l'APD (HR 1,21).

En chirurgie digestive, la plupart des études s'intéressent aux potentiels effets de l'APD dans la récurrence, les métastases et la mortalité :

- L'étude de Christopherson (118) sur 177 patients permet de retrouver un bénéfice de l'APD sur la survie, avant 1,5 ans, chez les patients sans métastases de cancer colo-rectal. Après un an et demi et chez les patients avec des métastases, aucun bénéfice de l'APD n'est retrouvé.
- Sur 669 patients dans l'étude de Gottschalk (119), l'APD ne permet pas de réduction des récurrences à 5 ans, excepté dans le sous groupe des plus de 64 ans.
- Dans l'étude de Gupta (120), la mortalité à 5 ans n'est pas différente dans le groupe APD par rapport à l'AG seule, pour les cancers coliques et du rectum.
- En chirurgie abdominale carcinologique (toutes spécialités confondues), l'APD ne permet pas de réduire la récurrence tumorale ou la mortalité à 5 ans dans l'étude de Myles (121).

L'hétérogénéité de ces résultats peut s'expliquer notamment par la méthodologie employée, les paramètres suivis et les différents modèles de cancers.

Les résultats de ces études sont résumés dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1. Etudes cliniques rétrospectives chirurgie non digestive

| Auteur                           | Nombre patients | Chirurgie                            | Comparaison             | Critère principal                      | Résultats                                   |
|----------------------------------|-----------------|--------------------------------------|-------------------------|--|---|
| <b>Schlagenhauff et al (110)</b> | 4329            | Mélanome                             | AG vs<br>AL             | Survie                                 | <b>AL&gt;AG</b>                             |
| <b>Exadaktylos et al (111)</b>   | 129             | Mastectomie<br>+/- curage            | AG+PCA vs<br>AG+bloc PV | Récidive<br>2,5-4ans                   | Avant 36 mois<br><b>AG+BPV&gt;AG</b>        |
| <b>Biki et al (112)</b>          | 225             | Prostatectomie radicale              | AG+PCA vs<br>AG+APD     | Récidive<br>PSA à 10 ans               | <b>AG+APD&gt;AG</b>                         |
| <b>Tsui et al (113)</b>          | 99              | Prostatectomie radicale              | AG+PCA vs<br>AG+APD     | Récidive<br>PSA à 4,5 ans              | <b>NS</b>                                   |
| <b>Wuethrich et al (114)</b>     | 261             | Prostatectomie                       | AG+PCA vs<br>AG+APD     | Récidive clinique et<br>PSA (5-10 ans) | <b>AG+APD&gt;AG</b>                         |
| <b>Ismail et al (115)</b>        | 132             | Curiethérapie pour cancer col utérus | AG vs<br>RA             | Médiane survie,<br>récidive            | <b>NS</b>                                   |
| <b>De Oliveira et al (116)</b>   | 182             | Chirurgie cancer ovaire              | AG+PCA vs<br>AG+APD     | Récidive biologique<br>4 ans           | <b>AG+APD perop&gt;AG+APD post-op ou AG</b> |
| <b>Lin et al (117)</b>           | 143             | Cancer ovaire                        | AG vs<br>APD            | Mortalité 3<br>et 5 ans                | <b>APD&gt;AG</b>                            |

AG : anesthésie générale ; PCA : PCA morphine; bloc PV : bloc paravertébral ; APD : anesthésie péridurale ; PSA : prostate spécifique antigen ; NS : non significatif ; vs : versus

Tableau 2. Etudes cliniques rétrospectives en chirurgie digestive

| Auteurs                           | Nombre patients | Chirurgie                           | Comparaison         | Critère principal              | Résultats                                    |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------------------------|---------------------|--------------------------------|--|
| <b>Christopherson et al (118)</b> | 177             | Cancer colon                        | AG+PCA vs<br>AG+APD | Survie à 10 ans                | <b>NS</b>                                    |
| <b>Gottschalk et al (119)</b>     | 669             | Cancer colo-rectal                  | AG vs<br>AG+APD     | Récidive à 5 ans               | <b>NS</b>                                    |
| <b>Gupta et al (120)</b>          | 655             | Cancer colorectal                   | AG+PCA vs<br>AG+APD | Mortalité à 5 ans              | <b>Rectum :<br/>APD&gt;AG<br/>Colon : NS</b> |
| <b>Myles et al (121)</b>          | 446             | Chirurgie abdominale carcinologique | AG+PCA vs<br>AG+APD | Récidive ou décès 1,5 et 5 ans | <b>NS</b>                                    |

AG : anesthésie générale ; PCA : PCA morphine; APD : anesthésie péridurale ; NS : non significatif ; vs : versus

### c) *Etudes cliniques prospectives :*

Au moins deux essais cliniques multicentriques sont en cours avec pour objectif d'analyser la récurrence du cancer : l'un concerne le cancer du sein avec ou sans bloc paravertébral (Outcomes Research Consortium, Cleveland Clinic, USA, NCT00418457) (122), l'autre le cancer colorectal avec ou sans APD (NCT00684229). Les premiers résultats sont attendus fin 2013.

#### ***D. Conclusion :***

Les cancers épidermoïdes cutanés, très fréquents, ont un potentiel métastatique. Ils sont responsables d'une mortalité faible mais non négligeable. Ce type de cancer est reproductible sur des modèles murins.

L'anesthésie peut interagir à différents niveaux sur la récurrence tumorale. L'anesthésie générale aurait plutôt un rôle sur l'immunité anti-tumorale, l'anesthésie loco-régionale entraînerait des modifications sur l'immunité et sur la migration cellulaire tumorale.

Les anesthésiques locaux ont aussi des effets directs sur le métabolisme énergétique cellulaire et peuvent donc entraîner des modifications sur des cellules tumorales. Des études *in vitro* ont montré une influence des anesthésiques locaux sur la prolifération cellulaire. Les études ont majoritairement comparées l'anesthésie générale à l'anesthésie locorégionale ou locale de façon rétrospective.

Aucune étude n'a évalué à ce jour l'impact macroscopique *in vivo* d'une anesthésie locale par infusion continue sur des cellules tumorales.

# DEUXIEME PARTIE

---

## III. Introduction :

Les anesthésiques locaux interagissent avec des enzymes clefs du métabolisme énergétique cellulaire et pourraient ainsi modifier les récives locales de tumeurs. Nous posons l'hypothèse que cette action repose sur la bioénergétique remaniée des tumeurs, notamment l'effet Warburg. Des études expérimentales ont révélé un effet antiprolifératif des anesthésiques locaux (23) sur plusieurs types de cellules cancéreuses sans toutefois expliquer le mécanisme moléculaire impliqué. L'objectif de notre travail était d'étudier cette hypothèse d'un effet anti-récive de la lévobupivacaïne sur les tumeurs cutanées de souris (type squamous cutaneous carcinoma).

Pour cela nous avons plusieurs objectifs :

- Décrire la mise au point du modèle murin permettant l'expérimentation,
- Montrer que la lévobupivacaïne en infusion continue sur cathéter sous cutanée, après exérèse de carcinome épidermoïde cutané sur modèle murin, permet de diminuer le volume de la récive tumorale,
- Evaluer l'effet sur le nombre de récives tumorales locales.

## **IV. METHODE**

### ***A. Type d'étude, autorisations***

Cette étude expérimentale a été menée entre Janvier et Août 2012 à l'Université Bordeaux Segalen (EA4576 MRGM - Maladies Rares : génétique et métabolisme et INSERM U876), en respectant les directives officielles du ministère Français de l'Agriculture et les recommandations de la déclaration d'Helsinki. Ces expérimentations ont été réalisées dans un laboratoire agréé sous la supervision d'un chercheur autorisé (K.N-G, autorisation 33 06 010).

Le projet a été financé par la Bourse contrat de Recherche de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR).

### ***B. Technique d'irradiation***

Il s'agit d'une étude sur modèle murin. Nous avons utilisé des souris femelles SKH-1 hairless mice immunocompétentes fournies par les laboratoires Charles River (France).

40 souris ont été photo-exposées aux UVB pendant 6 mois par un irradiateur (Daavlin©), à raison de 3 irradiations de 150J/cm<sup>2</sup> durant 10 minutes par semaine. L'irradiation était réalisée dans des boîtes spécifiques limitant le mouvement des animaux, afin de n'irradier que leur dos.

La procédure était répétée jusqu'à obtention d'au moins une tumeur cutanée de type SCC dont le diamètre était supérieur à 2 mm.

### ***C. Inclusions***

Les souris ayant au moins une tumeur de plus de 2mm pouvaient être incluses dans le protocole et randomisées. Cette limite de 2mm de diamètre correspond à la taille

au-delà de laquelle la tumeur peut être considérée comme étant un carcinome épidermoïde cutané (SCC).

Les souris ont été randomisées par un même opérateur en fonction de la taille et du nombre des tumeurs en 3 groupes :

- groupe Sérum Salé Isotonique (SSI) avec chirurgie et cathéter,
- groupe Lévocabupivacaine (L) avec chirurgie et cathéter,
- Groupe Chirurgie seule (C).

#### ***D. Description de la technique expérimentale :***

Pour toutes les manipulations les souris étaient anesthésiées par isoflurane.



*Figure 4. Anesthésie générale de la souris.*

Dans chaque groupe les souris ont bénéficié :

- D'une pesée initiale et d'une pesée tous les 7 jours jusqu'à la fin de l'expérimentation,
- D'un compte et d'une mesure des tumeurs cutanées par le même opérateur, aveugle de la randomisation tout au long de l'expérimentation,
- D'une exérèse chirurgicale des tumeurs par un unique opérateur différent du premier,
- D'une infiltration locale au niveau des berges des incisions chirurgicales par le produit attribué au groupe (sauf groupe chirurgie),

- De la mise en place d'un cathéter multi-perforé (Painfusor catheter perforé sur 15cm, Baxter®, Italie, AMARO-UD) raccordé à une pompe osmotique (Alzet® mini-osmotic pump model 2001) permettant une infiltration cicatricielle continue (perfusion de 1µl/h pendant 7 jours) (sauf groupe chirurgie),
- D'une antibioprophylaxie.

Le compte des tumeurs et leurs mesures (Figure 5) a été réalisé sous anesthésie générale avant chirurgie. Leur répartition était cartographiée par l'opérateur mesurant les tumeurs sur un schéma, puis la souris était photographiée.

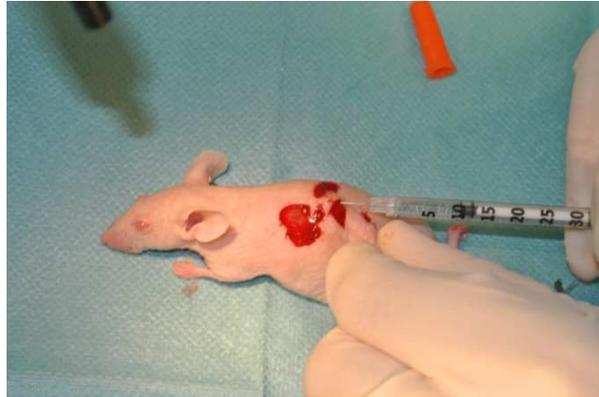


*Figure 5. Technique de mesure des tumeurs*

La procédure de l'exérèse chirurgicale était la suivante :

- La souris était anesthésiée, sur un support chauffant limitant l'hypothermie
- L'opérateur était en condition propre (gants stériles, outils stérilisés),
- Une antibioprophylaxie par Borgal 24% (Triméthoprime et sulfadoxine) était réalisée à la posologie de 45µL par souris en intrapéritonéal (soit 600µg de sulfadoxine et 120µg de triméthoprime, posologies recommandées en médecine vétérinaire),
- Une ou plusieurs incisions étaient réalisées sur le dos des souris pour l'exérèse des tumeurs, avec comme objectif l'obtention des marges d'exérèse macroscopiquement saines,

- Les tumeurs prélevées étaient ensuite numérotées et réparties pour une analyse anatomopathologique et histochimique ultérieure. Un fragment de peau saine était aussi prélevé pour ces analyses.



*Figure 6. Technique d'infiltration sous cutanée avant suture des berges.*

Les berges tumorales étaient infiltrées par Lévobupivacaïne (max 3mg/kg de lévobupivacaïne 0.25mg/ml soit entre 300 et 400  $\mu$ L par souris d'environ 30g), ou sérum physiologique (300 $\mu$ L) en fonction de la randomisation (Figure 6).

Les cathéters mutli-perforés étaient adaptés à une mini-pompe osmotique la veille de la chirurgie. Les pompes étaient alors amorcées dans un incubateur à 37°C, selon les recommandations du constructeur (Figure 7). La manipulation était réalisée en conditions stériles, sous chambre à flux positif. Les pompes étaient remplies de sérum physiologique ou de lévobupivacaïne en fonction de la randomisation des souris à opérer. Leur contenance était de 230  $\mu$ L, débit moyen de 0,98 $\mu$ L/h. La concentration de lévobupivacaïne était de 5 mg/ml. Les cathéters étaient raccourcis (12 cm) afin de limiter le risque de lésion traumatique chez la souris et de limiter la gêne lors de ses déplacements.



*Figure 7. Technique de montage du cathéter pour incubation.*

Après l'exérèse des tumeurs et l'infiltration, le cathéter raccordé à la pompe était mis en place en sous cutané sur la partie dorsale de la souris, à l'aide d'un introducteur fourni avec le cathéter (Figure 8). La pompe était positionnée sur le flanc afin de limiter la gêne au déplacement de l'animal. Après pose du cathéter, les sutures étaient réalisées avec du fil résorbable 6-0.



*Figure 8. Technique de pose du cathéter post-opératoire.*

Les cathéters étaient retirés à J7 sous anesthésie générale. Les souris étaient surveillées pendant 28 jours après la chirurgie. Durant cette période, la mesure des récives tumorales était effectuée à J7, J14, J21, J28, de façon aveugle au traitement.

Le bien-être des souris était évalué par leur poids, elles étaient exclues de l'étude si la perte de poids sur la période des 28 jours était supérieure à 20% du poids initial.

Des prélèvements sanguins étaient réalisés à J0 (avant chirurgie) puis à J1, J14, J28.

A la fin des 28 jours les souris étaient euthanasiées.

La figure 9 reprend les différentes étapes de l'expérimentation en fonction de la chronologie.

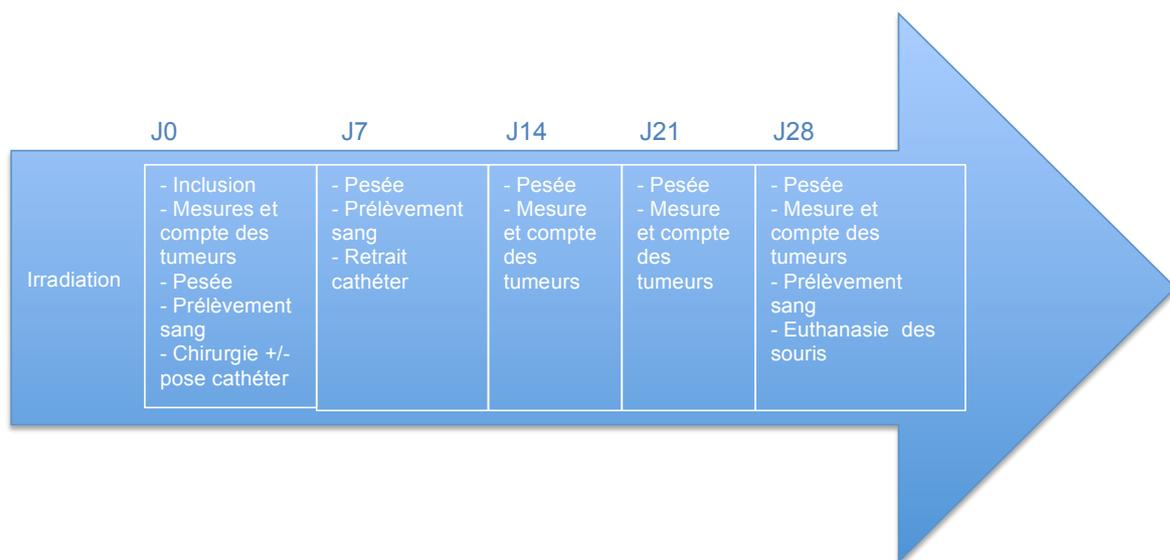


Figure 9. Etapes de l'expérimentation

### ***E. Calcul du volume tumoral et compte des tumeurs***

Seules les tumeurs de plus de 2mm étaient prises en compte dans les calculs, ce cut-off correspondant à la taille au-delà de laquelle la tumeur est considérée comme

étant un SCC. Les tumeurs étaient comptées pour chaque souris et le volume tumoral de chaque tumeur calculé par la formule suivante :

$$V = [\pi (W/2)^2 (L-W)] + [4/3 \pi (W/2)^3]$$

*V= volume en mm<sup>3</sup>, W= diamètre le plus court de la tumeur, L= diamètre le plus long de la tumeur*

Le volume tumoral total (VTT), addition de l'ensemble du volume des tumeurs dans chaque groupe, était ensuite calculé.

Ces calculs et mesures étaient réalisés à J0, J14, J21 et J28.

## ***F. Test statistiques***

Les résultats descriptifs des volumes tumoraux et du nombre de tumeurs sont exprimés en médiane et interquartiles [25-75].

Pour l'analyse des volumes tumoraux et du nombre de tumeurs, différents tests ont été utilisés :

- Un test de Kruskal-Wallis a été réalisé afin de déterminer si les souris étaient différentes à J0, J14, J21 et J28 dans chaque groupe (p<0,05)
- Un test de comparaisons multiples appariées (Student-Newman-Keuls) a été réalisé pour compléter le test précédent et rechercher une différence avant et après traitement dans le même groupe (p<0,05)
- Enfin un test de Mann-Whitney a été effectué à J0, J14, J21, J28 pour rechercher une différence entre le groupe L et le groupe SSI (p<0,05) mais aussi une différence entre le groupe SSI et le Chirurgie.

## **V. RESULTATS**

### ***A. Modèle expérimental***

Le modèle a pu être mis au point après des tests effectués sur les 5 premières souris (observation de l'évolution des tumeurs, anesthésie, chirurgie, pose de cathéter, positionnement de la pompe osmotique). 2 souris sont mortes au cours des irradiations donc avant l'inclusion dans le protocole.

### ***B. Inclusion et exclusion :***

33 souris ont été randomisées.

4 souris ont été exclues :

- Une souris est morte à J7, probablement suite à une hémorragie chirurgicale non compensée (groupe lévobupivacaïne)
- Une souris a été exclue car le cathéter a perforé la peau et n'était donc plus fonctionnel (groupe lévobupivacaïne)
- Deux souris ont été exclues suite à une déviance de protocole (problème de mesure des tumeurs car décalage de 7 jours par rapport au protocole) (groupe lévobupivacaïne)

29 souris ont donc été incluses.

11 souris ont été incluses dans le groupe lévobupivacaïne, 11 dans le groupe sérum salé isotonique, 7 dans le groupe chirurgie.

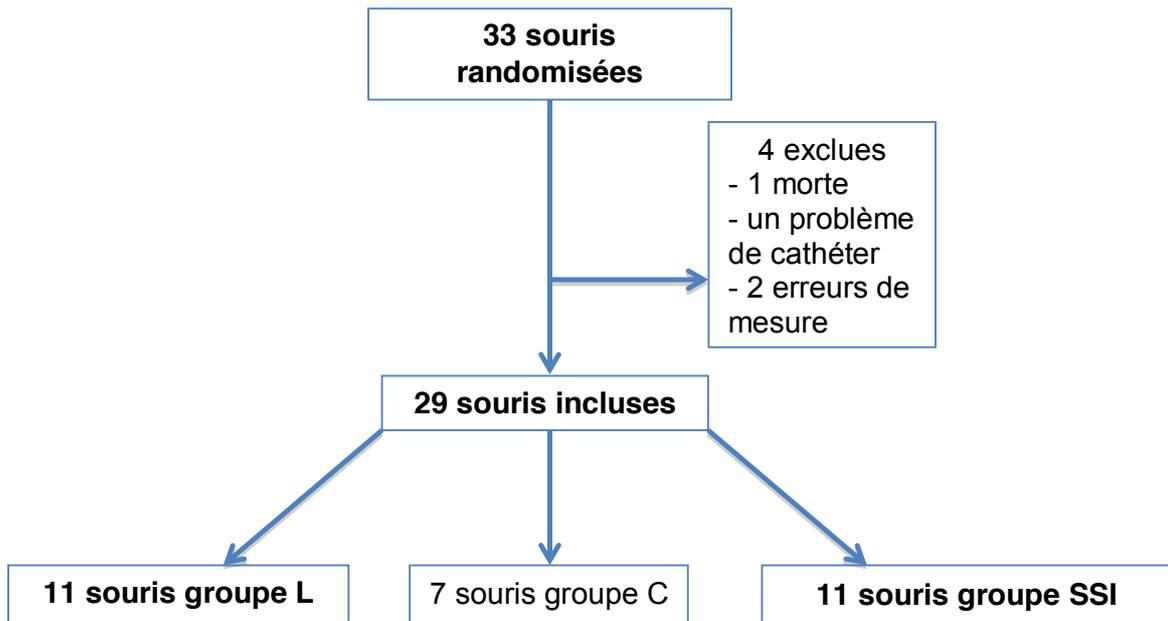


Figure 10. Diagramme de flux.

### C. Concernant les volumes tumoraux :

#### 1. Statistiques descriptives

##### a) Groupe Lévocabivacaine

Les données concernant les volumes tumoraux du groupe L sont rapportées dans le tableau 3.

|                              | <b>Donnée calculée</b> | <b>J0</b>   | <b>J14</b> | <b>J21</b> | <b>J28</b>  |
|------------------------------|------------------------|-------------|------------|------------|-------------|
| <b>Volume mm<sup>3</sup></b> | <b>Médiane</b>         | <b>30,5</b> | <b>0</b>   | <b>9,2</b> | <b>39,3</b> |
|                              | <b>25%</b>             | 23,9        | 0          | 0          | 13,1        |
|                              | <b>75%</b>             | 47,9        | 5,6        | 24         | 53,1        |

Tableau 3. Médianes et quartiles des volumes tumoraux, groupe L.

Il existe une différence significative entre les médianes des volumes aux différents temps de l'étude (Kruskall Wallis,  $p < 0,001$ ).

Il existe une différence significative entre les volumes entre J0 et J14, J0 et J21, J14 et J21, J14 et J28, J21 et J28 (Test Student-Newman-Keuls,  $p < 0,05$ ).

Il n'existe pas de différence significative entre les médianes des volumes à J0 et J28 dans le groupe L ( $p > 0,05$ ).

### **b) Groupe sérum salé isotonique**

Les données concernant les volumes tumoraux du groupe SSI sont rapportées dans le tableau 4.

|                                  | <b>Donnée<br/>calculée</b> | <b>J0</b>   | <b>J14</b>  | <b>J21</b>  | <b>J28</b>  |
|----------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Volume<br/>mm<sup>3</sup></b> | <b>Médiane</b>             | <b>39,5</b> | <b>10,5</b> | <b>35,6</b> | <b>80,6</b> |
|                                  | <b>25%</b>                 | 11,5        | 0,0         | 19,0        | 42,0        |
|                                  | <b>75%</b>                 | 47,9        | 22,4        | 63,8        | 190,7       |

*Tableau 4. Médianes et quartiles des volumes tumoraux, groupes SSI.*

Il existe une différence significative entre les médianes aux différents temps de l'étude (Kruskall Wallis,  $p < 0,001$ ).

Il existe une différence significative entre les volumes à J0 et J14, J14 et J21, J14 et J28, J21 et J28 et J0 et J28 (Test Student-Newman-Keuls,  $p < 0,05$ ).

Il n'existe pas de différence significative de volume entre J0 et J21 ( $p > 0,05$ ).

### **c) Groupe chirurgie**

Les données concernant les volumes tumoraux du groupe C sont rapportées dans le tableau 5.

|                                  | <b>Donnée<br/>calculée</b> | <b>J0</b>   | <b>J14</b> | <b>J21</b>  | <b>J28</b>  |
|----------------------------------|----------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| <b>Volume<br/>mm<sup>3</sup></b> | <b>Médiane</b>             | <b>61,1</b> | <b>0,0</b> | <b>17,1</b> | <b>59,3</b> |
|                                  | <b>25%</b>                 | 3,2         | 0,0        | 14,7        | 33,9        |
|                                  | <b>75%</b>                 | 87,4        | 19,0       | 42,3        | 268,6       |

*Tableau 5. Médianes et quartiles des volumes tumoraux, groupe chirurgie.*

Il existe une différence significative entre les médianes aux différents temps de l'étude (Kruskall Wallis,  $p=0,042$ ).

Il existe une différence significative entre les volumes à J0 et J14, J14 et J28 ( $p<0,05$ ).

Il n'est pas mis en évidence de différence significative entre les volumes tumoraux dans les autres cas ( $p>0,05$ ).

## **2. Comparaison des volumes tumoraux entre les groupes Chirurgie et SSI**

Les données concernant la comparaison des volumes tumoraux entre SSI et C sont rapportées dans le tableau 6.

| <b>Groupe</b>  | <b>N</b> | <b>Médiane</b> | <b>25%</b> | <b>75%</b> |
|----------------|----------|----------------|------------|------------|
| <b>SSI J28</b> | 11       | 80,6           | 42,0       | 190,7      |
| <b>C J28</b>   | 7        | 59,3           | 33,9       | 268,6      |

*Tableau 6. Médianes et quartiles des volumes tumoraux (mm<sup>3</sup>) à J28 dans les groupes SSI et C.*

Il n'existe pas de différence entre les volumes des groupes chirurgie et SSI à J28 ( $p=0,928$ ).

### 3. Comparaison des volumes tumoraux entre les groupes L et SSI

Les données concernant la comparaison entre les volumes tumoraux entre les groupes L et SSI à J0, J14, J21 et J28 sont rapportées dans les tableaux 7, 8, 9.

| Groupe | N  | Médiane | 25%    | 75%    |
|--------|----|---------|--------|--------|
| SSI J0 | 11 | 39,500  | 11,500 | 47,900 |
| L J0   | 11 | 30,500  | 23,900 | 47,900 |

Tableau 7. Médianes et quartiles volumes tumoraux (mm<sup>3</sup>) à J0 dans les groupes SSI et L.

A J0 ne peut pas conclure à une différence significative entre le groupe SSI et le groupe L (p=0,870).

| Groupe  | N  | Médiane | 25%   | 75%    |
|---------|----|---------|-------|--------|
| SSI J15 | 11 | 10,500  | 0,000 | 22,400 |
| L J15   | 11 | 0,000   | 0,000 | 5,600  |

Tableau 8. Médianes et quartiles volumes tumoraux (mm<sup>3</sup>) à J14 dans les groupes SSI et L.

A J14, on ne met pas en évidence de différence significative entre les volumes médian du groupe SSI et du groupe L (p=0,099).

| Groupe  | N  | Médiane | 25%    | 75%    |
|---------|----|---------|--------|--------|
| SSI J21 | 11 | 35,600  | 19,000 | 63,800 |
| L J21   | 11 | 9,200   | 0,000  | 24,000 |

Tableau 9. Médianes et quartiles volumes tumoraux (mm<sup>3</sup>) à J21 dans les groupes SSI et L.

A J21, les volumes tumoraux sont significativement inférieurs dans le groupe lévobupivacaïne (p=0,009).

| <b>Groupe</b>  | <b>N</b> | <b>Médiane</b> | <b>25%</b> | <b>75%</b> |
|----------------|----------|----------------|------------|------------|
| <b>SSI J28</b> | 11       | 80,600         | 42,000     | 190,700    |
| <b>L J28</b>   | 11       | 39,300         | 13,100     | 53,100     |

Tableau 10. Médianes et quartiles volumes tumoraux (mm<sup>3</sup>) à J28 dans les groupes SSI et L.

A J28, les volumes tumoraux sont significativement inférieurs dans le groupe lévobupivacaïne (p=0,023).

#### **D. Concernant le nombre de tumeurs**

##### **1. Statistiques descriptives**

##### **a) Groupe lévobupivacaïne**

Les données concernant le nombre de tumeurs du groupe L sont rapportées dans le tableau 11.

|                           | <b>Donnée<br/>calculée</b> | <b>J0</b> | <b>J14</b> | <b>J21</b> | <b>J28</b> |
|---------------------------|----------------------------|-----------|------------|------------|------------|
| <b>Nombre<br/>tumeurs</b> | <b>Médiane</b>             | 3         | 0          | 1          | 3          |
|                           | <b>25%</b>                 | 2         | 0          | 0          | 2          |
|                           | <b>75%</b>                 | 6         | 1          | 3          | 5          |

Tableau 11. Médianes et quartiles, nombre de tumeurs groupe L.

Il existe une différence significative entre les médianes des groupes (p<0,001).

Il existe une différence significative entre le nombre de tumeurs à J0 et J14, J0 et J21, J14 et J21, J14 et J28, J21 et J28 ( $p < 0,05$ ).

Il n'existe pas de différence significative entre le nombre de tumeurs à J0 et J28 dans le groupe L ( $p \geq 0,05$ ).

### **b) Groupe sérum physiologique**

Les données concernant le nombre de tumeurs dans le groupe SSI sont rapportées dans le tableau 12.

|                           |                | <b>Donnée<br/>calculée</b> | <b>J0</b> | <b>J14</b> | <b>J21</b> | <b>J28</b> |
|---------------------------|----------------|----------------------------|-----------|------------|------------|------------|
| <b>Nombre<br/>tumeurs</b> | <b>Médiane</b> |                            | 4         | 1          | 3          | 4          |
|                           | <b>25%</b>     |                            | 1         | 0          | 2          | 3          |
|                           | <b>75%</b>     |                            | 5         | 2          | 4          | 6          |

*Tableau 12. Médianes et quartiles du nombre de tumeurs, groupe SSI.*

Il existe une différence significative entre les médianes des groupes ( $p < 0,001$ ).

Il existe une différence significative entre les médianes à J0 et J14, J14 et J21, J14 et J28 ( $p < 0,05$ ).

Il n'existe pas de différence entre les médianes à J21 et J28, J0 et J21 ainsi qu'entre J0 et J28 ( $p > 0,05$ ).

### **c) Groupe Chirurgie**

Les données concernant le nombre de tumeurs dans le groupe C sont rapportées dans le tableau 13.

Il n'existe pas de différence significative entre les médianes aux différents temps de l'étude ( $p = 0,057$ ).

|                           | <b>Donnée<br/>calculée</b> | <b>J0</b> | <b>J14</b> | <b>J21</b> | <b>J28</b> |
|---------------------------|----------------------------|-----------|------------|------------|------------|
| <b>Nombre<br/>tumeurs</b> | <b>Médiane</b>             | <b>2</b>  | <b>0</b>   | <b>2</b>   | <b>4</b>   |
|                           | <b>25%</b>                 | <b>1</b>  | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>3</b>   |
|                           | <b>75%</b>                 | <b>3</b>  | <b>3</b>   | <b>4</b>   | <b>6</b>   |

Tableau 13. Médianes et quartiles du nombre de tumeurs, groupe C.

## 2. Comparaison du nombre de tumeurs entre les 2 groupes L et SSI

Les données concernant la comparaison du nombre de tumeurs entre les groupes L et SSI sont rapportées dans les tableaux 14 et 15.

| <b>Groupe</b> | <b>N</b> | <b>Médiane</b> | <b>25%</b> | <b>75%</b> |
|---------------|----------|----------------|------------|------------|
| <b>SSI J0</b> | 11       | 4,000          | 1,000      | 5,000      |
| <b>L J0</b>   | 11       | 3,000          | 2,000      | 6,000      |

Tableau 14. Médianes et quartiles du nombre de tumeurs à J0 dans les groupes SSI et L.

Le nombre de tumeurs dans les 2 groupes n'est pas significativement différent à J0 ( $p=0,920$ ).

| <b>Groupe</b>  | <b>N</b> | <b>Médiane</b> | <b>25%</b> | <b>75%</b> |
|----------------|----------|----------------|------------|------------|
| <b>NPHYD28</b> | 11       | 4,000          | 3,000      | 6,000      |
| <b>NALD28</b>  | 11       | 3,000          | 2,000      | 5,000      |

Tableau 15. Médianes et quartiles du nombre de tumeurs à J28 dans les groupes SSI et L.

Il n'est pas retrouvé de différence significative du nombre de tumeurs entre les 2 groupes à J14 ( $p=0,211$ ), J21 ( $p=0,054$ ) et J28 ( $p=0,171$ ).

## **VI. DISCUSSION**

### ***A. Résultat principal***

L'administration en infiltration continue (7 jours) de la cicatrice chirurgicale par de la lévobupivacaïne réduit significativement le volume des récives tumorales de cancer cutané épidermoïde cutané (SCC) chez la souris, par rapport à l'administration de sérum physiologique. Cela est constaté à J21 et J28 après exérèse tumorale.

### ***B. Résultat secondaire***

Le nombre de récives tumorales n'est pas différent avec l'administration de lévobupivacaïne par rapport au sérum physiologique à J21 et J28 post-opératoire.

### ***C. Validité externe et contexte***

Nos résultats concordent avec plusieurs études expérimentales montrant un effet antiprolifératif des anesthésiques locaux sur les cellules cancéreuses (23)(100)(98)(104)(99) in vitro. Ce travail s'inscrit dans une dynamique de recherche concernant l'évaluation des effets des anesthésiques locaux sur la cellule cancéreuse. Il vient compléter les études préliminaires in vitro (23) et a permis le dépôt d'un brevet via la cellule de valorisation de l'INSERM (Annexe 1).

L'action directe de la lévobupivacaïne sur les berges des cicatrices chirurgicales de tumeur, et cela de façon continue pendant une semaine, peut permettre d'expliquer nos résultats. L'effet observé s'explique probablement par un ralentissement de la prolifération tumorale des récives locales de SCC, sans arrêt complet de celle-ci. On constate que le volume tumoral 28 jours après la chirurgie revient au même niveau que le volume avant chirurgie dans le groupe traité tandis qu'il est plus élevé dans le groupe contrôle.

Les études utilisant des cathéters avec administration continue pendant plusieurs jours concernent l'anesthésie loco-régionale et non l'infiltration de la cicatrice chirurgicale. Le mécanisme d'action sur l'effet limitant la récive cancéreuse est

donc potentiellement différent de celui suggéré dans notre étude, qui s'appuie sur une modification de la bioénergétique des cellules tumorales.

Une action systémique (indirecte) de l'anesthésique local ne peut toutefois être exclue étant donné l'administration prolongée et la diffusion sous cutanée du produit. Un effet anti-prolifératif lié à des modifications immunitaires chez les souris pourrait donc être impliqué dans la diminution de la récurrence cancéreuse, rapprochant nos résultats des études utilisant l'ALR (71)(107)(105).

#### ***D. Limites***

Notre étude présente certaines limites :

- L'absence de diminution du nombre de récurrences n'a pas pu être démontrée,
- Un seul type histologique de tumeur a été étudié sur l'animal,
- Un seul type d'anesthésique local a été utilisé,
- Le nombre de souris dans le groupe chirurgie était moins important que dans les deux autres groupes. Le résultat de la comparaison entre le groupe sérum physiologique et chirurgie est donc à modérer,
- Toutes les souris ont été anesthésiées pour les manipulations, ne permettant pas dans ce cas une comparaison entre anesthésie locale prolongée pure et anesthésie générale seule,
- La méthode de comparaison peut être discutée du fait d'une estimation par calcul du volume tumoral total. En effet, seule la mesure de la partie visible de la tumeur a été réalisée, puis le volume a été estimé à partir de cette mesure.

#### ***E. Perspectives***

L'extension de la technique à d'autres types de cancers et à d'autres organes doit être étudiée afin d'en évaluer l'impact. En effet, il existe une grande variabilité de profils du métabolisme énergétique entre les types histologiques de tumeurs in vitro et in vivo (15). Par conséquent, le mécanisme d'action mitochondrial évoqué pour

expliquer l'action de la lévobupivacaïne sur le SCC dans notre étude n'est pas forcément reproductible sur tous les modèles de tumeurs. Une publication préalable sous forme de brevet de notre groupe de travail a permis de montrer un effet de la lévobupivacaïne sur les cellules cancéreuses de prostate. Mais afin d'étendre les éventuelles indications de l'utilisation des AL en cancérologie, chaque type de tumeur devra être évalué sur des modèles in vivo.

La réalisation pratique de ce modèle sur cancer cutané permettait un accès simple à la tumeur. Il faudrait probablement envisager des gels avec diffusion prolongée d'AL associé à un autre agent de chimiothérapie pour les tumeurs situées en profondeur dans d'autres organes.

Si ces résultats venaient à se confirmer en clinique, les applications en cancérologie et en anesthésie pourraient être multiples. Les patients opérés de cancers spinocellulaires évolués, métastatiques ou non, pourraient bénéficier de cathéters péri-cicatriciels avec un possible impact sur les récidives locales voire les métastases à distance. La place de l'anesthésie et le choix de la technique anesthésique pour certaines chirurgies de cancer pourraient prendre une part plus importante dans le procédé thérapeutique du cancer et les perspectives pronostiques. De plus, des résultats positifs permettraient de renforcer le rôle de l'ALR et ainsi limiter en conséquence le recours à une anesthésie générale, parfois délétère et non nécessaire, comme en témoigne les différentes études sur le potentiel immuno-déprimant de celle-ci. Toutefois, aucune augmentation du risque métastatique n'a été formellement identifiée avec l'anesthésie générale.

Il est donc nécessaire de réaliser des essais cliniques afin de confirmer ces données chez l'Homme et d'étendre ces recherches à d'autres types de tumeurs.

Au moins deux essais cliniques multicentriques sont en cours avec pour objectif d'analyser la récurrence du cancer : l'un concerne le cancer du sein avec ou sans bloc paravertébral associé à l'anesthésie générale (Outcomes Research Consortium, Cleveland Clinic, USA, NCT00418457) (122), l'autre le cancer colorectal avec ou sans anesthésie péridurale (NCT00684229). Plus de 1000 patients doivent être inclus dans chaque essai. Les premiers résultats sont attendus fin 2013.

En attendant ces résultats, nous devons garder à l'esprit que l'ALR a un effet majeur et direct sur la réhabilitation précoce postopératoire. De plus, elle diminue l'incidence des douleurs chroniques (123)(124). Pour ces simples raisons, nous devons promouvoir les techniques d'ALR en période postopératoire.

## **VII. CONCLUSION**

L'infiltration cicatricielle continue prolongée durant 7 jours de lévobupivacaïne réduit la taille des récidives tumorales cutanées post-opératoires chez les souris SKH-1. Cet effet peut être expliqué par des modifications de profil du métabolisme énergétique des tumeurs exposées à la lévobupivacaïne. Les implications de ces données sont multiples dans le domaine de la cancérologie et de l'anesthésie. Des études cliniques sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

*Annexe 1. Demande de dépôt de brevet Européen : anesthésiques locaux et utilisation dans le domaine de la cancérologie*



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

### Acknowledgement of receipt

We hereby acknowledge receipt of your request for grant of a European patent as follows:

|   |  |   |
|---|--|---|
| Submission number                             | 1000201317   |   |
| Application number                            | EP13306023.6   |   |
| File No. to be used for priority declarations | EP13306023   |   |
| Date of receipt                               | 17 July 2013   |   |
| Your reference                                | ROSSIGNO13015NC  |   |
| Applicant                                     | INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)                     |   |
| Country                                       | FR   |   |
| Title   | LOCAL ANESTHETICS AND USE THEREOF IN CANCER  |   |
| Documents submitted                           | package-data.xml<br>application-body.xml<br>SPECEPO-1.pdf text_13015<br>EP.pdf (26 p.) | ep-request.xml<br>ep-request.pdf (4 p.)<br>SPECEPO-2.pdf Drawings_1301<br>5 EP.pdf (6 p.) |
| Submitted by                                  | EMAIL=denise.hirsch@inserm-transfert.fr,CN=Denise<br>HIRSCH,O=INSERM TRANSFERT,C=FR    |   |
| Method of submission                          | Online   |   |
| Date and time receipt generated               | 17 July 2013, 14:15:40 (CEST)  |   |
| Official Digest of Submission                 | 53:D3:7B:67:25:65:E9:AB:D6:39:EB:CE:2C:E8:FE:59:13:87:6C:BD                            |   |

/INPI, section dépôt/

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
2. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 – Synthèse des résultats. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 2 p. Disponible à partir de l'URL: <http://www.invs.sante.fr>.
3. Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, Euvrard S, Euvard S, Stockfleth E, et al. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol*. 2007 May;156 Suppl 3:1–7.
4. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol*. 2010 Mar;146(3):283–7.
5. Hollestein LM, de Vries E, Nijsten T. Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2012 Sep;48(13):2046–53.
6. Guy GP, Ekwueme DU. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):863–74.
7. Tomsick RS. Cancer de la peau. [Internet]. 2011 Apr 19 [cited 2013 Jul 1]; Available from: <http://www.em-premium.com.ezproxy.u-bordeaux2.fr/article/287218/resultatrecherche/4>
8. Bonerandi J-J, Monestier S. Carcinome épidermoïde (spinocellulaire) et ses précurseurs. *Emc - Dermatol*. 2011 Jan;6(1):1–18.
9. Frenkel K. Carcinogenesis: Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species. In: Joseph R. Bertino, editor. *Encycl Cancer Second Ed* [Internet]. New York: Academic Press; 2002 [cited 2013 Jul 1]. p. 359–67. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0122275551000381>
10. Johnson KE, Wilgus TA. Multiple roles for VEGF in non-melanoma skin cancer: angiogenesis and beyond. *J Skin Cancer*. 2012;2012:483439.
11. O'Riain SC, Buggy DJ, Kerin MJ, Watson RWG, Moriarty DC. Inhibition of the stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E2. *Anesth Analg*. 2005 Jan;100(1):244–9.
12. Talmadge JE, Fidler IJ. AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer Res*. 2010 Jul 15;70(14):5649–69.
13. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the “seed and soil” hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*. 2003 Jun;3(6):453–8.
14. Forget P, Collet V, Lavand'homme P, De Kock M. Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Mar;27(3):233–40.

15. Jose C, Rossignol R. Rationale for mitochondria-targeting strategies in cancer bioenergetic therapies. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Jan;45(1):123–9.
16. Soga T. Cancer metabolism: key players in metabolic reprogramming. *Cancer Sci*. 2013 Mar;104(3):275–81.
17. Bendriss P, Dabadie P, Mazat JP, Letellier L, Erny P. [Molecular mechanism of action of local anesthetics]. *Ann Françaises Anesthésie Rèanimation*. 1988;7(3):189–97.
18. Nouette-Gaulain K, Bellance N, Prévost B, Passerieux E, Pertuiset C, Galbes O, et al. Erythropoietin protects against local anesthetic myotoxicity during continuous regional analgesia. *Anesthesiology*. 2009 Mar;110(3):648–59.
19. Nouette-Gaulain K, Quinart A, Letellier T, Sztark F. [Mitochondria in anaesthesia and intensive care]. *Ann Françaises Anesthésie Rèanimation*. 2007 Apr;26(4):319–33.
20. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology*. 1998 May;88(5):1340–9.
21. Cela O, Piccoli C, Scrima R, Quarato G, Marolla A, Cinnella G, et al. Bupivacaine uncouples the mitochondrial oxidative phosphorylation, inhibits respiratory chain complexes I and III and enhances ROS production: results of a study on cell cultures. *Mitochondrion*. 2010 Aug;10(5):487–96.
22. Nouette-Gaulain K, Sirvent P, Canal-Raffin M, Morau D, Malgat M, Molimard M, et al. Effects of intermittent femoral nerve injections of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on mitochondrial energy metabolism and intracellular calcium homeostasis in rat psoas muscle. *Anesthesiology*. 2007 May;106(5):1026–34.
23. Jose C, Bellance N, Chatelain EH, Benard G, Nouette-Gaulain K, Rossignol R. Antiproliferative activity of levobupivacaine and aminoimidazole carboxamide ribonucleotide on human cancer cells of variable bioenergetic profile. *Mitochondrion*. 2012 Jan;12(1):100–9.
24. Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJM, Baum M, Gukas ID. The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol Esmo*. 2008 Nov;19(11):1821–8.
25. Y. Goldfarb and S. Ben-Eliyahu. Surgery as a Risk Factor for Breast Cancer Recurrence and Metastasis: Mediating Mechanisms and Clinical Prophylactic Approaches. *Breast Dis*. 2006;(26):99–114.
26. Neeman E, Ben-Eliyahu S. Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. *Brain Behav Immun*. 2013 Mar;30 Suppl:S32–40.
27. Heaney A, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth*. 2012 Dec;109 Suppl 1:i17–i28.
28. Lloyd JM, McIver CM, Stephenson S-A, Hewett PJ, Rieger N, Hardingham JE. Identification of early-stage colorectal cancer patients at risk of relapse post-resection by immunobead reverse transcription-PCR analysis of peritoneal lavage fluid for malignant cells. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006 Jan 15;12(2):417–23.
29. Kundu JK, Surh Y-J. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res*. 2008 Aug;659(1-2):15–30.

30. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):883–99.
31. Tsuchiya Y, Sawada S, Yoshioka I, Ohashi Y, Matsuo M, Harimaya Y, et al. Increased surgical stress promotes tumor metastasis. *Surgery*. 2003 May;133(5):547–55.
32. Vitimberga FJ Jr, Foley DP, Meyers WC, Callery MP. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg*. 1998 Mar;227(3):326–34.
33. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 29;359(9325):2224–9.
34. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*. 2010 Aug;105(2):106–15.
35. Beloeil H, Nouette-Gaulain K. [The perioperative period in cancer surgery: a critical moment! Is there a role for regional anesthesia in preventing cancer recurrence?]. *Ann Françaises Anesthésie Réanimation*. 2012 Jun;31(6):528–36.
36. Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol*. 2004 Oct;5(10):617–25.
37. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*. 1997 Jan 24;88(2):277–85.
38. Pascual M, Alonso S, Parés D, Courtier R, Gil MJ, Grande L, et al. Randomized clinical trial comparing inflammatory and angiogenic response after open versus laparoscopic curative resection for colonic cancer. *Br J Surg*. 2011 Jan;98(1):50–9.
39. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain*. 2001 Feb 1;90(1-2):191–9.
40. Shavit Y, Martin FC, Yirmiya R, Ben-Eliyahu S, Terman GW, Weiner H, et al. Effects of a single administration of morphine or footshock stress on natural killer cell cytotoxicity. *Brain Behav Immun*. 1987 Dec;1(4):318–28.
41. Lewis JW, Shavit Y, Terman GW, Nelson LR, Gale RP, Liebeskind JC. Apparent involvement of opioid peptides in stress-induced enhancement of tumor growth. *Peptides*. 1983 Oct;4(5):635–8.
42. Page GG, Ben-Eliyahu S. Indomethacin attenuates the immunosuppressive and tumor-promoting effects of surgery. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2002 Aug;3(4):301–8.
43. Ben-Eliyahu S, Shakhar G, Rosenne E, Levinson Y, Beilin B. Hypothermia in barbiturate-anesthetized rats suppresses natural killer cell activity and compromises resistance to tumor metastasis: a role for adrenergic mechanisms. *Anesthesiology*. 1999 Sep;91(3):732–40.
44. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med*. 1996 May 9;334(19):1209–15.
45. Beilin B, Shavit Y, Razumovsky J, Wolloch Y, Zeidel A, Bessler H. Effects of mild perioperative hypothermia on cellular immune responses. *Anesthesiology*. 1998 Nov;89(5):1133–40.

46. Ydy LRA, Shessarenko N, de Aguilar-Nascimento JE. Effect of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response after colorectal cancer resection. *World J Surg.* 2007 Oct;31(10):2044–51.
47. Kaplan J, Sarnaik S, Gitlin J, Lusher J. Diminished helper/suppressor lymphocyte ratios and natural killer activity in recipients of repeated blood transfusions. *Blood.* 1984 Jul;64(1):308–10.
48. Chen G, Zhang F, Gong M, Yan M. Effect of perioperative autologous versus allogeneic blood transfusion on the immune system in gastric cancer patients. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2007 Aug;8(8):560–5.
49. Blajchman MA, Bardossy L, Carmen R, Sastry A, Singal DP. Allogeneic blood transfusion-induced enhancement of tumor growth: two animal models showing amelioration by leukodepletion and passive transfer using spleen cells. *Blood.* 1993 Apr 1;81(7):1880–2.
50. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2006;(1):CD005033.
51. Weber RS, Jabbour N, Martin RCG 2nd. Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jan;15(1):34–45.
52. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer.* 2001 Jun 15;91(12):2214–21.
53. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg.* 2003 Nov;97(5):1331–9.
54. Monzani E, Shtil AA, La Porta CAM. The water channels, new druggable targets to combat cancer cell survival, invasiveness and metastasis. *Curr Drug Targets.* 2007 Oct;8(10):1132–7.
55. Niwa H, Rowbotham DJ, Lambert DG, Buggy DJ. Can anesthetic techniques or drugs affect cancer recurrence in patients undergoing cancer surgery? *J Anesth.* 2013 May 14;
56. Beilin B, Rusabrov Y, Shapira Y, Roytblat L, Greemberg L, Yardeni IZ, et al. Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period. *Br J Anaesth.* 2007 Oct;99(4):522–7.
57. Tsuchiya M, Asada A, Arita K, Utsumi T, Yoshida T, Sato EF, et al. Induction and mechanism of apoptotic cell death by propofol in HL-60 cells. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 Oct;46(9):1068–74.
58. Inada T, Kubo K, Shingu K. Possible link between cyclooxygenase-inhibiting and antitumor properties of propofol. *J Anesth.* 2011 Aug;25(4):569–75.
59. Kushida A, Inada T, Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2007;29(3-4):477–86.
60. Mammoto T, Mukai M, Mammoto A, Yamanaka Y, Hayashi Y, Mashimo T, et al. Intravenous anesthetic, propofol inhibits invasion of cancer cells. *Cancer Lett.* 2002 Oct 28;184(2):165–70.
61. Miao Y, Zhang Y, Wan H, Chen L, Wang F. GABA-receptor agonist, propofol inhibits invasion of colon carcinoma cells. *Biomed Pharmacother Biomédecine Pharmacothérapie.* 2010 Nov;64(9):583–8.

62. Garib V, Lang K, Niggemann B, Zänker KS, Brandt L, Dittmar T. Propofol-induced calcium signalling and actin reorganization within breast carcinoma cells. *Eur J Anaesthesiol*. 2005 Aug;22(8):609–15.
63. Garib V, Niggemann B, Zänker KS, Brandt L, Kubens BS. Influence of non-volatile anesthetics on the migration behavior of the human breast cancer cell line MDA-MB-468. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002 Aug;46(7):836–44.
64. Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, Sakamoto S, Takahashi M, Kambara T, et al. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia*. 2004 Oct;59(10):954–9.
65. Wu RS-C, Wu K-C, Yang J-S, Chiou S-M, Yu C-S, Chang S-J, et al. Etomidate induces cytotoxic effects and gene expression in a murine leukemia macrophage cell line (RAW264.7). *Anticancer Res*. 2011 Jun;31(6):2203–8.
66. Fleischmann E, Marschalek C, Schlemitz K, Dalton JE, Gruenberger T, Herbst F, et al. Nitrous oxide may not increase the risk of cancer recurrence after colorectal surgery: a follow-up of a randomized controlled trial. *Bmc Anesth*. 2009;9:1.
67. Kvolik S, Dobrosevic B, Marczi S, Prlic L, Glavas-Obrovac L. Different apoptosis ratios and gene expressions in two human cell lines after sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Oct;53(9):1192–9.
68. Kvolik S, Glavas-Obrovac L, Bares V, Karner I. Effects of inhalation anesthetics halothane, sevoflurane, and isoflurane on human cell lines. *Life Sci*. 2005 Sep 23;77(19):2369–83.
69. O'Leary G, Bacon CL, Odumeru O, Fagan C, Fitzpatrick T, Gallagher HC, et al. Antiproliferative actions of inhalational anesthetics: comparisons to the valproate teratogen. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. 2000 Feb;18(1):39–45.
70. Loop T, Dovi-Akue D, Frick M, Roesslein M, Egger L, Humar M, et al. Volatile anesthetics induce caspase-dependent, mitochondria-mediated apoptosis in human T lymphocytes in vitro. *Anesthesiology*. 2005 Jun;102(6):1147–57.
71. Wada H, Seki S, Takahashi T, Kawarabayashi N, Higuchi H, Habu Y, et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. *Anesthesiology*. 2007 Mar;106(3):499–506.
72. Tylman M, Sarbinowski R, Bengtson JP, Kvarnström A, Bengtsson A. Inflammatory response in patients undergoing colorectal cancer surgery: the effect of two different anesthetic techniques. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Mar;77(3):275–82.
73. Müller-Edenborn B, Roth-Z'graggen B, Bartnicka K, Borgeat A, Hoos A, Borsig L, et al. Volatile anesthetics reduce invasion of colorectal cancer cells through down-regulation of matrix metalloproteinase-9. *Anesthesiology*. 2012 Aug;117(2):293–301.
74. Afsharimani B, Cabot P, Parat M-O. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2011 Jun;30(2):225–38.
75. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, et al. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg*. 1996 Mar;82(3):492–7.

76. Gavériaux-Ruff C, Matthes HW, Peluso J, Kieffer BL. Abolition of morphine-immunosuppression in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 May 26;95(11):6326–30.
77. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hildebrandt L, Howell AL, Weiss J, et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology*. 1995 Sep;83(3):500–8.
78. Lennon FE, Mirzapioazova T, Mambetsariev B, Salgia R, Moss J, Singleton PA. Overexpression of the  $\mu$ -opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. *Anesthesiology*. 2012 Apr;116(4):857–67.
79. Mathew B, Lennon FE, Siegler J, Mirzapioazova T, Mambetsariev N, Sammani S, et al. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. *Anesth Analg*. 2011 Mar;112(3):558–67.
80. Cronin AJ, Aucutt-Walter NM, Budinetz T, Bonafide CP, DiVittore NA, Gordin V, et al. Low-dose remifentanyl infusion does not impair natural killer cell function in healthy volunteers. *Br J Anaesth*. 2003 Dec;91(6):805–9.
81. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law P-Y, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002 Aug 1;62(15):4491–8.
82. Singleton PA, Garcia JGN, Moss J. Synergistic effects of methylnaltrexone with 5-fluorouracil and bevacizumab on inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis. *Mol Cancer Ther*. 2008 Jun;7(6):1669–79.
83. Harimaya Y, Koizumi K, Andoh T, Nojima H, Kuraishi Y, Saiki I. Potential ability of morphine to inhibit the adhesion, invasion and metastasis of metastatic colon 26-L5 carcinoma cells. *Cancer Lett*. 2002 Dec 10;187(1-2):121–7.
84. Hatsukari I, Hitosugi N, Ohno R, Hashimoto K, Nakamura S, Satoh K, et al. Induction of apoptosis by morphine in human tumor cell lines in vitro. *Anticancer Res*. 2007 Apr;27(2):857–64.
85. Page GG, Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain*. 1993 Jul;54(1):21–8.
86. Page GG, McDonald JS, Ben-Eliyahu S. Pre-operative versus postoperative administration of morphine: impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery. *Br J Anaesth*. 1998 Aug;81(2):216–23.
87. Sasamura T, Nakamura S, Iida Y, Fujii H, Murata J, Saiki I, et al. Morphine analgesia suppresses tumor growth and metastasis in a mouse model of cancer pain produced by orthotopic tumor inoculation. *Eur J Pharmacol*. 2002 Apr 26;441(3):185–91.
88. Sinicropo FA, Gill S. Role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2004 Jun;23(1-2):63–75.
89. Wang D, Dubois RN. Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010 Mar;10(3):181–93.
90. Holt D, Ma X, Kundu N, Fulton A. Prostaglandin E(2) (PGE (2)) suppresses natural killer cell function primarily through the PGE(2) receptor EP4. *Cancer Immunol Immunother Cii*. 2011 Nov;60(11):1577–86.

91. Harris RE. Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung. *Inflammopharmacology*. 2009 Apr;17(2):55–67.
92. Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Cross AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jul;106(7):1340–50.
93. Zhao Y, Zhu S, Li X, Wang F, Hu F, Li D, et al. Association between NSAIDs use and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Sep;117(1):141–50.
94. Renzi PM, Ginns LC. Effect of lidocaine on natural killer activity: rapid inhibition of lysis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1990;12(3):417–37.
95. Renzi PM, Ginns LC. Natural killer activity is present in rat lung lavage and inhibited by lidocaine. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1990;12(3):389–415.
96. Takagi S, Kitagawa S, Oshimi K, Takaku F, Miura Y. Effect of local anaesthetics on human natural killer cell activity. *Clin Exp Immunol*. 1983 Aug;53(2):477–81.
97. Krog J, Hokland M, Ahlburg P, Parner E, Tønnesen E. Lipid solubility- and concentration-dependent attenuation of in vitro natural killer cell cytotoxicity by local anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002 Aug;46(7):875–81.
98. Martinsson T. Ropivacaine inhibits serum-induced proliferation of colon adenocarcinoma cells in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Feb;288(2):660–4.
99. Lucchinetti E, Awad AE, Rahman M, Feng J, Lou P-H, Zhang L, et al. Antiproliferative effects of local anesthetics on mesenchymal stem cells: potential implications for tumor spreading and wound healing. *Anesthesiology*. 2012 Apr;116(4):841–56.
100. Sakaguchi M, Kuroda Y, Hirose M. The antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesth Analg*. 2006 Apr;102(4):1103–7.
101. Mammoto T, Higashiyama S, Mukai M, Mammoto A, Ayaki M, Mashimo T, et al. Infiltration anesthetic lidocaine inhibits cancer cell invasion by modulating ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF). *J Cell Physiol*. 2002 Sep;192(3):351–8.
102. Arai Y, Kondo T, Tanabe K, Zhao Q-L, Li F-J, Ogawa R, et al. Enhancement of hyperthermia-induced apoptosis by local anesthetics on human histiocytic lymphoma U937 cells. *J Biol Chem*. 2002 May 24;277(21):18986–93.
103. Lirk P, Berger R, Hollmann MW, Fiegl H. Lidocaine time- and dose-dependently demethylates deoxyribonucleic acid in breast cancer cell lines in vitro. *Br J Anaesth*. 2012 Aug;109(2):200–7.
104. Karniel M, Beitner R. Local anesthetics induce a decrease in the levels of glucose 1, 6-bisphosphate, fructose 1,6-bisphosphate, and ATP, and in the viability of melanoma cells. *Mol Genet Metab*. 2000 Jan;69(1):40–5.
105. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology*. 2001 Jun;94(6):1066–73.
106. Salo M, Nissilä M. Cell-mediated and humoral immune responses to total hip replacement under spinal or general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990 Apr;34(3):241–8.

107. Koltun WA, Bloomer MM, Tilberg AF, Seaton JF, Ilahi O, Rung G, et al. Awake epidural anesthesia is associated with improved natural killer cell cytotoxicity and a reduced stress response. *Am J Surg.* 1996 Jan;171(1):68–72; discussion 72–73.
108. Deegan CA, Murray D, Doran P, Ecimovic P, Moriarty DC, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on oestrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro. *Br J Anaesth.* 2009 Nov;103(5):685–90.
109. Conrick-Martin I, Kell MR, Buggy DJ. Meta-analysis of the effect of central neuraxial regional anesthesia compared with general anesthesia on postoperative natural killer T lymphocyte function. *J Clin Anesth.* 2012 Feb;24(1):3–7.
110. Schlagenhauff B, Ellwanger U, Breuninger H, Stroebel W, Rassner G, Garbe C. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2000 Apr;10(2):165–9.
111. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006 Oct;105(4):660–4.
112. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology.* 2008 Aug;109(2):180–7.
113. Tsui BCH, Rashiq S, Schopfloch D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, et al. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth J Can Anesthésie.* 2010 Feb;57(2):107–12.
114. Wuethrich PY, Hsu Schmitz S-F, Kessler TM, Thalmann GN, Studer UE, Stueber F, et al. Potential influence of the anesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome: a retrospective study. *Anesthesiology.* 2010 Sep;113(3):570–6.
115. Ismail H, Ho KM, Narayan K, Kondalsamy-Chennakesavan S. Effect of neuraxial anaesthesia on tumour progression in cervical cancer patients treated with brachytherapy: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth.* 2010 Aug;105(2):145–9.
116. De Oliveira GS Jr, Ahmad S, Schink JC, Singh DK, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2011 Jun;36(3):271–7.
117. Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Br J Anaesth.* 2011 Jun;106(6):814–22.
118. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg.* 2008 Jul;107(1):325–32.
119. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, You J, Mascha EJ, Sessler DI, et al. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology.* 2010 Jul;113(1):27–34.
120. Gupta A, Björnsson A, Fredriksson M, Hallböök O, Eintrei C. Reduction in mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in central Sweden. *Br J Anaesth.* 2011 Aug;107(2):164–70.

121. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JRA, Sessler DI, et al. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ*. 2011;342:d1491.
122. Sessler DI, Ben-Eliyahu S, Mascha EJ, Parat M-O, Buggy DJ. Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Methodology of a multicenter randomized trial. *Contemp Clin Trials*. 2008 Jul;29(4):517–26.
123. Capdevila X, Ponrouch M, Choquet O. Continuous peripheral nerve blocks in clinical practice. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008 Oct;21(5):619–23.
124. Andrae MH, Andrae DA. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD007105.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

**RESUME : L'infiltration cicatricielle continue de lévobupivacaïne chez les souris porteuses de tumeurs cutanées modifie les récurrences tumorales**

**Introduction:** Les anesthésiques locaux (AL) interagissent avec des enzymes clés du métabolisme énergétique cellulaire et pourraient ainsi modifier les récurrences locales des tumeurs. Nous posons l'hypothèse que la spécificité de cette action repose sur la bioénergétique remaniée des tumeurs. Des études expérimentales ont révélé un effet antiprolifératif des AL sur plusieurs types de cellules cancéreuses sans toutefois expliquer le mécanisme moléculaire impliqué. L'objectif de notre étude était d'évaluer cette hypothèse d'un effet anti-récidive de la lévobupivacaïne (L) sur des tumeurs cutanées de souris (squamous cutaneous carcinoma, SCC). **Matériel et Méthodes:** Des souris SKH-1 hairless immunocompétentes ont été exposées aux UVB jusqu'à obtention d'au moins une tumeur cutanée type SCC. Les souris ont été randomisées en trois groupes: Groupe L, Groupe SSI, Groupe Chirurgie. Dans chaque groupe, les souris ont bénéficié :i) d'un comptage et d'une mesure du volume tumoral total (VTT) des tumeurs cutanées, ii) d'une exérèse chirurgicale des tumeurs, iii) d'une infiltration locale au niveau des berges des incisions chirurgicales, iv) de la mise en place d'un cathéter multiperforé raccordé à une pompe osmotique permettant une infiltration cicatricielle continue pendant 7 jours. Dans le groupe L, l'infiltration était réalisée avec de la lévobupivacaïne. Du sérum salé isotonique remplaçait la lévobupivacaïne dans le groupe SSI. Les pompes et cathéters d'infiltration ont été enlevés sous sédation par isoflurane après 7 jours d'infiltration. Les souris ont été surveillées durant 28 jours après la chirurgie. Les récurrences des tumeurs cutanées ont été comptées et le VTT mesuré tous les 7 jours, en aveugle du traitement (J7, J14, J21, et J28). Les résultats sont exprimés en médiane [25% 75%] et la significativité était évaluée par le test de Mann Whitney, avec  $p < 0,05$  considéré significatif. **Résultats:** 29 souris ont été incluses : 11 dans le groupe L, 11 dans le groupe SSI, 6 dans le groupe Chirurgie. A J0, le nombre de tumeurs et le VTT ne sont pas significativement différents entre les groupes. A J28, le VTT est significativement inférieur dans le groupe L (39,3 [13,1-53,1] mm<sup>3</sup>) par rapport au groupe SSI (80,6 [42,0-190,7] mm<sup>3</sup>) ( $p=0,023$ ), de même qu'à J21 ( $p=0,009$ ). Le VTT à J28 n'est pas différents entre le groupe C et le groupe SSI ( $p=0,928$ ). Il n'y a pas de différence significative entre les groupes concernant le nombre de tumeurs. **Discussion:** L'infiltration cicatricielle continue prolongée durant 7 jours de lévobupivacaïne réduit la taille des récurrences tumorales cutanées post-opératoires chez la souris SKH-1. Des études cliniques sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

**ABSTRACT: Scar continuous infiltration of levobupivacaine in mice with cutaneous tumors alter tumoral recurrences**

**Introduction:** Local anaesthetics (LA) interact with the cellular energetic metabolism enzymes and could modify the local recurrences of tumours. We formulate the hypothesis that the specificity of this action lies on the rearranged bioenergetics of tumours. Experimental studies have showed an anti-proliferative activity of LA on different cancer cell types, but without explanations of the mechanism involved. The purpose of the study was to assess the hypothesis of an anti-recurrence effect of levobupivacaine on mice squamous cutaneous carcinoma (SCC). **Methods:** SKH-1 hairless immunocompetent mice have been exposed to UVB until obtaining at least one SCC tumour. Mice have been randomised in three groups: L (levobupivacaine), ISS (isotonic saline solution), S (surgery). Each group get i) a count and a measurement of tumour total volume (TTV) of cutaneous tumours, ii) a surgical excision of the tumours, iii) a local infiltration on the surgical scars, iv) an implementation of a multiperforated catheter supply by an osmotic pump for a continuous scar infiltration during 7 days. In the L group, this infiltration was done with levobupivacaine. Isotonic saline solution replaced levobupivacaine in the ISS group. Pumps and catheters were taken out under sedation after seven days of infiltration. Mice have been observed during 28 days after surgery. Cutaneous tumours recurrences have been counted and the TTV was calculated every seven days, blind of treatment (D7, D14, D21, D28). Results are denominated in median (25-75%) and significance was assess by Mann-Whitney test, with a  $p < 0,05$  threshold. **Results:** 29 mice have been inclusive: 11 in the L group, 11 in the ISS group, 6 in the S group. At D0, the number of tumors and the TTV were not significantly different between groups. At D28, TTV was smaller in the L group (39.3 [13,1-53,1] mm<sup>3</sup>) than in the ISS group (80,6 [42,0-190,7] mm<sup>3</sup>) ( $p=0,023$ ), likewise at D21 ( $p=0,009$ ). The D28 TTV was not different between C group and SSI group ( $p=0,928$ ). There is no difference between groups regarding the number of tumors. **Discussion:** Continuous scar infiltration during 7 days with levobupivacaine reduces the cutaneous tumours recurrences after surgery in SKH-1 mice. Clinical studies are necessary to confirm this result.

Mots clefs/key words: anesthésiques locaux/ local anaesthetics; levobupivacaine; cancer spinocellulaire/ squamous cutaneous carcinoma; bioénergétique des tumeurs/cancer cell bioenergetics.

Discipline: Anesthésie réanimation

UFR Sciences Médicales - Université Bordeaux 2 - 146, rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex