



Note informative

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

La protonthérapie

SOMMAIRE

La radiothérapie est utilisée dans le traitement de la moitié des cancers. Ses effets bénéfiques sont bien démontrés, mais l'application courante de cette technologie emploie des photons ionisants (rayons X ou gamma) qui ne manquent pas, malgré leur précision de plus en plus grande, d'endommager des tissus sains adjacents aux lésions tumorales. Ces effets indésirables, incluant même des cancers secondaires, limitent la dose maximale du rayonnement assurant un meilleur contrôle local des tumeurs. C'est pourquoi, des chercheurs et cliniciens ont proposé, depuis près de 50 ans, de recourir aux particules atomiques chargées (le plus souvent protons ou ions carbone) qui déposent la plus grande partie de leur énergie à la fin de leur trajectoire, c'est-à-dire directement sur la tumeur cible. Les dommages aux tissus sains ou aux organes sensibles adjacents et en aval du volume traité sont donc réduits. Cette propriété présenterait également un grand intérêt dans le traitement des cancers pédiatriques.

La protonthérapie constitue la forme la plus répandue de cette nouvelle approche, mais sa complexité et le besoin d'une infrastructure lourde et coûteuse ont restreint sa diffusion à travers le monde. Toutefois, l'intérêt pour cette technologie s'accroît de plus en plus. C'est pourquoi, la Direction de la lutte contre le cancer, au ministère de la Santé et des Services sociaux, saisie de ce dossier, a demandé à l'AETMIS d'examiner le bien-fondé du recours à cette technologie et de rendre compte de son analyse dans une brève note informative.

D'abord, seront décrits la technologie, ses avantages et inconvénients présumés ainsi qu'un bref état de situation de la protonthérapie dans le monde. Un chapitre présentera un état des connaissances sur l'efficacité et l'innocuité de la protonthérapie dans ses différentes applications cliniques, avec comme pierre d'assise principale les revues systématiques et les rapports d'évaluation des technologies. Après avoir abordé brièvement les aspects économiques de cette technologie, nous ferons état des indications privilégiées dans différents pays, tant chez les adultes que chez les enfants, en précisant les nombres potentiels de patients qui leur correspondent. Le chapitre suivant discutera de certains enjeux soulevés par la qualité des données probantes et de leur influence sur les décisions d'introduction de cette technologie et de couverture publique des traitements offerts sur place ou à l'étranger. Enfin, nous dégagerons les principaux constats découlant de ce tour d'horizon sur les multiples enjeux cliniques et opérationnels de la protonthérapie.

Une note informative est une évaluation qui dégage les constats majeurs d'une analyse rigoureuse de la documentation scientifique, complétée, si nécessaire, par l'examen d'enjeux contextuels bien définis. Une note informative repose sur une recherche documentaire ciblée, le rassemblement de renseignements contextuels pertinents et quelquefois la consultation de quelques experts. Ce type de document ne fait habituellement pas l'objet d'un examen critique par des lecteurs externes, mais est présenté aux membres du Conseil de l'AETMIS pour information ou approbation.

Table des matières

1. Introduction	1
2. La technologie.....	2
3. Efficacité et innocuité cliniques.....	5
4. Aspects économiques ..	15
5. Indications privilégiées et nombre de patients.....	18
6. Enjeux d'évaluation et de prise de décision.....	22
7. Conclusion	25
RÉFÉRENCES	27

RÉALISATION

La présente note informative a été préparée par Jean-Marie R. Lance, M.Sc., conseiller scientifique principal à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La relecture a été effectuée par D^{re} Véronique Déry, directrice générale associée aux opérations et par D^{re} Alicia Framarin, directrice scientifique. Enfin, il faut souligner la contribution spéciale de D^{re} Myriam Bouchard, radio-oncologue, et de M. Régnald Lemieux, Ph.D., physicien médical, tous les deux du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, qui ont accepté de commenter le projet de note.

30 août 2010

1. INTRODUCTION

La radiothérapie est une approche utilisée couramment dans le traitement du cancer. Selon une revue des guides de pratique fondés sur les données probantes, le taux optimal d'utilisation de cette thérapie s'établirait à 52 % [Delaney *et al.*, 2005]. Elle repose sur l'emploi d'une source externe émettant des photons (rayons X ou gamma) qui ont une activité ionisante indirecte. Grâce aux nouvelles techniques comme la radiothérapie de conformation par modulation d'intensité (RCMI)¹ ou la radiothérapie stéréotaxique², on peut administrer avec davantage de précision des doses importantes du rayonnement sur les tumeurs. Toutefois, bien qu'ils convergent sur les tissus malades, les faisceaux de photons traversent tant en amont qu'en aval des tissus sains, qu'ils peuvent endommager. Ces lésions entraînent quelquefois des conséquences à long terme qui varient entre autres selon le type de tissu, la dose de radiation et la sensibilité individuelle, mais pouvant aller jusqu'à provoquer des tumeurs cancéreuses secondaires. Ces effets indésirables ont pour conséquence de contraindre la dose nécessaire pour assurer le contrôle tumoral, même si cette contrainte est atténuée par l'étalement de l'irradiation dans le temps et son fractionnement (ou dose par fraction) [SFRO, 2007].

Dans ce contexte, l'hadronthérapie³ représente une modalité de radiothérapie innovante, puisque les particules atomiques chargées (protons ou autres ions, surtout carbone) ont pour caractéristique de perdre la plus grande partie de leur énergie à la fin de leur trajectoire, au moment où leur vitesse est considérablement réduite. Cette propriété particulière fait en sorte que les dommages aux tissus sains ou aux organes sensibles adjacents aux tumeurs, particulièrement ceux situés en aval du volume cible traité, sont moins importants. C'est pourquoi l'utilisation de faisceaux d'ions a aussi été proposée pour le traitement de tumeurs pédiatriques, puisque les enfants sont plus à risque de complications ou de tumeurs secondaires lorsqu'ils sont exposés à des radiations. L'irradiation par protons, ou protonthérapie, est actuellement la modalité la plus répandue parmi les techniques d'hadronthérapie.

Bien que cette technique soit utilisée depuis plusieurs années (première application clinique en 1954, en Californie, selon Manchón et ses collaborateurs [2009]), la protonthérapie est une technique de haute technicité qui exige une infrastructure lourde et coûteuse, ce qui a limité sa diffusion à travers le monde. Mais récemment, l'intérêt pour cette technologie, particulièrement pour le traitement des cancers pédiatriques, s'est accru. Ainsi, la Direction de la lutte contre le cancer, au ministère de la Santé et des Services sociaux, a sollicité l'expertise de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) pour examiner le bien-fondé du recours à la protonthérapie. Après discussion, il a été convenu que l'AETMIS prépare une brève note informative résumant les multiples évaluations, travaux et informations générales publiées récemment. La note ciblera particulièrement la détermination de la meilleure utilisation de cette technologie, particulièrement pour les cancers pédiatriques, et les indications pour lesquelles elle peut apporter des bénéfices probants.

1. « La RCMI est une radiothérapie conformationnelle 3D (RTC 3D) au cours de laquelle la fluence (quantité de photons par unité de surface) de chacun des faisceaux est modulée. Les collimateurs multilames offrent la possibilité de réaliser cette modulation en combinant l'utilisation des lames et le facteur temps. En effet, habituellement, les limites du champ d'irradiation sont déterminées pour toute la durée d'une séance; la modulation intègre le fait que les lames peuvent être déplacées au cours d'une séance, ce qui crée des variations de doses sur l'ensemble du champ. Le but de la RCMI est d'obtenir des distributions de doses de niveau élevé recouvrant le volume cible et épargnant au mieux les organes sains. Elle se distingue de la RTC 3D par l'étape de planification inverse et par les techniques d'irradiation » [Dillenseger et Moerschel, 2009, p. 298 (section 7 du chapitre 10, rédigée par Éric Lim)].

2. La radiothérapie stéréotaxique est « une technique de haute précision basée sur l'utilisation de microfaisceaux convergents permettant d'irradier à haute dose de très petits volumes. Elle est utilisée pour traiter certaines tumeurs cérébrales par exemple. Cette technique peut être réalisée soit à l'aide d'une machine dédiée (gamma-knife), soit avec un accélérateur linéaire muni de cônes cylindriques de diamètre modulable. On parle aussi de radiochirurgie [...] lorsque l'intervention se fait en une séance unique, sous anesthésie locale et nécessite la pose d'un cadre (armature en métal) dit de stéréotaxie sur la tête du patient ». Institut national du cancer (France). Cancer info [site Web]. Rubriques « La radiothérapie », disponible à : <http://www.e-cancer.fr/pendant-les-traitements/la-radiotherapie/les-techniques-de-radiotherapie-externe>, et « La chirurgie », disponible à : <http://www.e-cancer.fr/pendant-les-traitements/la-chirurgie/les-differentes-techniques-de-chirurgie>.

3. « L'hadronthérapie est une technique de radiothérapie qui utilise des hadrons pour traiter des tumeurs cancéreuses ». Les hadrons, qui sont des particules formées de quarks, d'antiquarks et de gluons, constituent le noyau des atomes. Parmi eux, les baryons (protons et neutrons) et les ions sont utilisés en hadronthérapie [OQLF, 2008].

La recherche documentaire soutenant la présente note a essentiellement ciblé les revues de la littérature les plus récentes, qu'elles soient systématiques ou non, les rapports formels ou de veille en évaluation de technologie (base de données HTA d'INAHTA⁴), les articles publiés dans les revues scientifiques (banque MEDLINE) et des documents gouvernementaux ou d'organismes (associations ou établissements). La recherche s'est poursuivie jusqu'à la fin de juillet 2010. Les mots clés utilisés ont été *proton therapy, proton beam therapy, particle therapy*⁵ ou leurs équivalents français, « protonthérapie » et « hadronthérapie ». Puisque plusieurs études traitaient de façon générale de l'hadronthérapie, le terme apparaîtra à plusieurs reprises dans le texte, mais l'analyse se concentrera sur les résultats de la protonthérapie.

2. LA TECHNOLOGIE

2.1 LE CONCEPT

Les principales composantes technologiques d'un centre de protonthérapie sont : le système de planification du traitement; l'infrastructure de positionnement du patient; le système de production du faisceau; le système de transport du faisceau; les systèmes d'administration de la dose thérapeutique (tête rotative ou installation fixe); les systèmes de contrôle du traitement et de sécurité; le système de gestion des données; l'interface des systèmes et réseaux informatiques; un équipement adéquat d'imagerie. Toute installation moderne de protonthérapie doit être entièrement intégrée dans ses composantes techniques et cliniques et avec les autres fonctions hospitalières [Flanz et Smith, 2009].

Propriétés physiques et radiobiologiques

Sur le plan de la balistique, la distribution de la dose en profondeur est caractérisée par un pic étroit de dose absorbée (connu sous le nom de pic de Bragg) et l'énergie cinétique initiale des protons détermine à quelle profondeur ce pic va se former⁶. Au-delà de ce point, il n'y a pas de « faisceau de sortie », la dose d'aval devenant négligeable sur quelques millimètres, c'est-à-dire qu'elle tombe pratiquement à zéro. L'intensité du faisceau détermine la dose qui sera déposée dans le tissu cible. Une deuxième caractéristique physique concerne la distribution de dose en bordure du faisceau : on observe une très faible dispersion du rayonnement entraînant une pénombre latérale très étroite [Bouyon-Monteau *et al.*, 2010; Edlinger *et al.*, 2002].

En ce qui a trait aux propriétés radiobiologiques, c'est-à-dire à l'importance des dommages cellulaires obtenus sur la cible tumorale, il y a peu de différence entre les protons et les photons puisque dans les applications cliniques de la protonthérapie, de façon courante dans la plupart des centres, on multiplie la dose absorbée par un facteur de 1,1⁷ (efficacité biologique relative ou EBR établie par rapport à la dose d'un rayonnement de référence, souvent le cobalt-60) [Schulz-Ertner, 2009; Edlinger *et al.*, 2002]. Les protons nécessitent donc une dose d'énergie inférieure pour atteindre le même effet biologique que les photons. La valeur générique de 1,1 s'applique lorsqu'on utilise un faisceau ayant une énergie de 70 à 250 MeV⁸, qui représente la valeur thérapeutique en protonthérapie. Toutefois, comme le montrent des mesures radiobiologiques et des études microdosimétriques, on observe un accroissement mineur de l'efficacité biologique relative vers la fin du pic de Bragg (l'EBR étant de 1,2 à 1,5), mais sans en connaître les conséquences biologiques [Weber *et al.*, 2007].

4. La base de données HTA (Health Technology Assessment) est une initiative de l'organisme INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment); elle est gérée par le Centre for Reviews and Dissemination, à l'University of York, au Royaume-Uni.

5. Le terme « particle therapy » est le terme communément utilisé pour « hadron therapy ».

6. Par exemple, un faisceau de 70 MeV atteint 3,5 cm en application ophthalmique et un faisceau de 250 MeV, jusqu'à 35 cm pour l'ensemble des applications.

7. Le facteur de 1,1 correspond à la valeur générique, mais il peut varier entre 0,9 et 1,9, selon l'énergie des protons utilisés, le fractionnement de l'irradiation ou le modèle biologique étudié [Weber *et al.*, 2007].

8. L'abréviation MeV fait référence au mégaélectron-volt, « unité d'énergie couramment utilisée en physique nucléaire ». [OQLF, 1990].

Mise en œuvre de la protonthérapie

La source des protons est l'hydrogène (isotope le plus courant sans neutrons), atome auquel on a fait perdre son unique électron; les protons acquièrent une énergie élevée en étant accélérés par des synchrotrons ou des cyclotrons [Edlinger *et al.*, 2002]. Le faisceau issu de l'accélérateur doit être modifié pour s'adapter à la taille et à la profondeur variable des tumeurs. Différentes énergies de protons sont donc additionnées dans un même faisceau afin de déposer la dose de radiation en étalant des pics de Bragg consécutifs dans une configuration précise en profondeur dans l'incidence de ce faisceau. Deux modalités sont possibles : soit l'emploi d'un faisceau à énergie fixe, qu'on module avec des collimateurs, des compensateurs et des filtres ou diffuseurs (*range shifters* ou *scatterers*) d'épaisseur variable (modulation passive), soit la variation directe et dynamique de l'énergie du flux produit à l'aide de champs magnétiques (modulation active) [Durante et Loeffler, 2010]. Pour assurer la plus grande précision balistique, plusieurs mécanismes sont utilisés, dont la simulation du traitement à partir des données d'imagerie et logiciels de calcul de dose, le positionnement très précis du patient (cadre stéréotaxique, moules de contention personnalisés) et l'assurance qualité sur l'ensemble de la chaîne. La plus grande rigueur est donc exigée pour tirer le bénéfice clinique potentiel balistique des faisceaux de protons [Bouyon-Monteau *et al.*, 2010] puisque son efficacité biologique relative est établie à 1,1.

Selon une revue descriptive des études sur la protonthérapie réalisée pour l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [Trikalinos *et al.*, 2009], la dose totale administrée, soit par protons seulement, soit par photons et protons, variait de 32 à 94 GyE⁹ selon la catégorie de cancer. Lorsque les protons étaient utilisés comme complément d'irradiation, leur dose s'ajoutait à celle de 40 à 50 Gy délivrée par une radiothérapie classique. Dans ces études, les fractions ou unités de doses plus petites variaient tant d'une catégorie à l'autre de cancer qu'à l'intérieur d'une même catégorie, leur étendue étant généralement de 2 à 5 GyE. Le plus souvent, le traitement complet d'irradiation nécessitait de 20 à 40 séances (une par jour) étalées sur une période de 1 à 2 mois. Huybrechts et ses collaborateurs [2007] ont utilisé dans leur simulation du fonctionnement d'un centre de protonthérapie, une moyenne de 25 séances, chacune durant en moyenne 22 minutes (incluant la mise en place, la vérification du positionnement et l'irradiation). Toutefois, dans un rapport anglais [Proton Sub Group, 2006] décrivant un exercice de prévision de la demande de traitements de protonthérapie, une moyenne d'environ 30 séances/fractions par patient est plutôt utilisée. Au Centre de protonthérapie d'Orsay, à Paris, en moyenne, pour un traitement intracrânien, la mise en place requiert 35 minutes par faisceau alors que l'irradiation dure 1 minute¹⁰.

Dans quelques études, lorsque seule la protonthérapie était utilisée (par exemple, application au cancer du poumon non à petites cellules ou au cancer du sein), l'approche d'une irradiation hypofractionnée (doses fractionnées supérieures à 5 GyE) était privilégiée, le traitement complet durait environ deux semaines. La plupart des études sur le traitement du mélanome oculaire ont adopté une stratégie de fractionnement en quatre ou cinq doses, administrées en une semaine ou moins [Trikalinos *et al.*, 2009].

2.2 AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS PRÉSUMÉS

2.2.1 Innocuité

Comme mentionné dans l'introduction, la protonthérapie permettrait de réduire la dose intégrale (dose absorbée par tout le corps) comparativement à la radiothérapie classique puisqu'elle peut délivrer avec une grande précision la dose biologiquement efficace sur la tumeur cible en épargnant le plus possible les tissus et les organes dans son voisinage. Cet avantage peut se traduire par une diminution des effets tardifs indésirables graves et souvent irréversibles et du risque d'induction de cancer (secondaire) à long

9. Alors que Gy ou gray est l'unité de dose absorbée de rayonnement, le GyE, ou gray équivalent cobalt (aussi représenté par CGE), est l'unité de mesure de la dose biologiquement efficace (égale au produit de l'EBR et de la dose de rayonnement).

10. Centre de protonthérapie. Le traitement intracrânien [site Web], disponible à : <http://protontherapie.curie.info/fr/informations-patients/les-traitements/le-traitement-intracranien#8>.

terme [Palm et Johansson, 2007]. Une telle réduction de l'exposition des tissus sains aux radiations satisfait au principe ALARA (« as low as reasonably achievable », c'est-à-dire la valeur la plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre) [Health Council of the Netherlands, 2009]. C'est une propriété primordiale chez l'enfant, et une étude comparative se basant sur un modèle théorique d'estimation d'un second cancer a démontré que ce risque pouvait être abaissé significativement [Miralbell *et al.*, 2002].

Toutefois, cet avantage ne signifie pas qu'il y a absence d'effets indésirables, notamment des effets immédiats et moins graves, puisque des tissus sains sont irradiés sur la trajectoire du faisceau entrant et que l'étalement des pics de Bragg accroît la dose dans cette zone. Selon une revue technique descriptive [Trikalinos *et al.*, 2009], la plupart des études portant sur la protonthérapie font état, dans le corps du texte, de complications ou d'effets indésirables, et certains d'entre eux sont de nature invalidante et irréversible ou mettent la vie du patient en danger. Malheureusement, on ne peut encore déterminer si ces effets indésirables sont différents, moins nombreux ou moins graves que ceux provoqués par d'autres techniques de radiothérapie puisque les études comparatives sont rares.

De plus, une partie des effets indésirables de la protonthérapie est attribuable au fait que des neutrons secondaires sont émis lorsque le flux de protons est modulé en raison des interactions entre ces derniers et les composants mécaniques externes servant à la modulation. Cet effet se produit surtout dans des situations de modulation passive (emploi de filtres et de diffuseurs) et est beaucoup moins important lorsqu'on a recours à un système de balayage du faisceau de protons (*spot scanning*) : on administre plusieurs milliers de faisceaux individuels composés de pics de Bragg d'intensité différente par champ de traitement [Brenner et Hall, 2008; Weber *et al.*, 2007; Hall, 2006]. Une meilleure conception de la ligne du faisceau permet aussi de réduire la production de neutrons [Brenner et Hall, 2008].

Selon une simulation faite sur un fantôme¹¹ (représentant un homme adulte), Newhauser et ses collaborateurs [2009] ont estimé le risque à vie d'un cancer secondaire à 1,5 % pour la protonthérapie à modulation passive et à 0,8 % pour celle utilisant la technique du balayage « spot scanning ». Par comparaison, les risques associés à la radiothérapie de conformation avec modulation d'intensité (RCMI) et à la radiothérapie classique sont 7 et 12 fois plus élevés respectivement que ceux de la protonthérapie avec modulation active et 6 à 11 fois plus élevés si la modulation est passive.

Selon une simulation appliquée au cancer du cerveau [Zacharatou Jarlskog et Paganetti, 2008] pour estimer le risque attribuable à vie qu'un traitement par protonthérapie à modulation passive induise un cancer, les patientes seraient plus sujettes au cancer du sein et les hommes adultes, à la leucémie. Par contre, les patients pédiatriques masculins auraient plus de risque d'être frappés par un cancer du poumon, une leucémie ou un cancer de la thyroïde. Toutefois, ces estimations reposent sur des simulations et ne sont pas encore validées par des études cliniques; de plus, même si elles supposent que le risque de cancer secondaire est faible, il n'est aucunement éliminé, puisque des tissus sains resteront toujours irradiés sur la trajectoire du faisceau entrant.

2.2.2 Efficacité biologique

En outre, lorsque la radiothérapie classique évite de délivrer des doses plus élevées à cause d'une toxicité inacceptable, la protonthérapie permettra, par sa distribution de dose supérieure, une escalade de la dose visant à accroître les taux de contrôle tumoral et à améliorer la survie, sans augmenter les effets indésirables [Health Council of the Netherlands, 2009]. Cette caractéristique pourrait s'appliquer à des tumeurs voisines d'organes critiques, comme les tumeurs de la tête et du cou ou un sarcome rétropéritonéal, ou à des cas de réirradiations, mais également à des cancers du poumon non à petites cellules ou de la prostate. Par contre, cette hypothèse reste à être validée, particulièrement en ce qui concerne les cancers de la prostate et du poumon. Toutefois, outre la nature et le site de la tumeur à

11. Fantôme : « mannequin ou modèle mathématique utilisé pour simuler les effets des rayonnements sur l'organisme » [OQLF, 2005 (recommandé officiellement par la Commission générale de terminologie et de néologie (France))].

traiter, il est nécessaire de choisir une technique d'irradiation plus sécuritaire, comme le balayage (*spot scanning*).

2.3 SITUATION DANS LE MONDE

Selon le site du Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG)¹², en date du 31 juillet 2010, il y avait 35 centres d'hadronthérapie dans le monde, et 6 d'entre eux ont démarré leurs activités en 2009 ou 2010. Cinq sont des centres offrant des traitements par ions carbone et tous les autres, la protonthérapie seulement. Six centres ne traitent que des tumeurs oculaires, dont le seul centre canadien, situé à Vancouver. Les États-Unis comptent huit centres, dont un à Boston et un à Philadelphie (début des traitements en janvier 2010). À la fin de 2009, depuis leur ouverture, ces centres avaient traité 62 017 patients dont 56 854, avec des protons, chiffres auxquels il faut ajouter respectivement 14 270 et 10 243 patients traités dans des centres ayant cessé leurs activités. Par ailleurs, 24 centres sont en phase de construction (19, dont 4 aux États-Unis) ou de planification (5)¹³.

3. EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ CLINIQUES

3.1 REVUE TECHNIQUE DE LA LITTÉRATURE (AHRQ)

Récemment, l'Agency for Healthcare Research and Quality [Trikalinos *et al.*, 2009] publiait une revue technique sur la protonthérapie, qui faisait état de la littérature sans toutefois en analyser les conclusions. La recherche documentaire a d'abord permis de repérer 4 747 articles publiés avant (ou) le 2 février 2008, mais seulement 243 d'entre eux satisfaisaient aux critères d'inclusion (par exemple, 10 patients ou plus). La recherche d'études comparatives plus récentes, jusqu'au 11 juillet 2009, n'a pas été fructueuse. Les études retenues ont été classées en trois groupes : essais cliniques randomisés (ECR), études comparatives non randomisées et séries de cas. On a aussi fait état des types de résultats décrits.

En résumé, il n'y a d'ECR ou d'études comparatives non randomisées que pour les cancers de l'œil (quatre et sept, respectivement), de la tête et du cou (deux et une), de la prostate (trois et deux), gastro-intestinaux (une et deux) et de l'utérus (aucune et une), et plusieurs de ces études ne décrivaient pas des résultats de survie globale ou de survie spécifique. Les études comparatives utilisaient des comparateurs variés, comme la curiethérapie, le laser et la chirurgie, ou mettaient en opposition des combinaisons de traitements (dont un complément d'irradiation par protonthérapie), ou encore, étudiaient l'effet de doses différentes en intensité des flux de protons. Les autres cancers les plus étudiés, mais seulement dans des séries de cas, sont ceux de la moelle épinière et du poumon. Les séries de cas sont pour la très grande majorité de nature rétrospective.

Les auteurs ont conclu que les données probantes actuelles étaient insuffisantes, puisque les études sur l'efficacité et l'innocuité de la protonthérapie n'incluaient que dans de très peu de cas un comparateur (autre technique de radiothérapie ou chirurgie, par exemple), ciblaient des populations hétérogènes et employaient des définitions variées de résultats et d'effets indésirables.

12. Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG). Particle therapy facilities in operation (incl. patient statistics) [site Web]. Disponible à : <http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html> (consulté le 9 août 2010).

13. Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG). Particle therapy facilities in a planning stage or under construction [site Web]. Disponible à : <http://ptcog.web.psi.ch/newptcentres.html> (consulté le 9 août 2010).

3.2 SYNTHÈSE DES REVUES SUR L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITÉ

3.2.1 Revue systématique générale

La revue systématique la plus récente [Brada *et al.*, 2009] constituait une mise à jour de revues publiées par les mêmes auteurs [Brada *et al.*, 2007; Lodge *et al.*, 2007]. Les articles publiés entre 1980 et 2009, de qualité acceptable et comprenant 20 patients adultes ou plus et suivis pendant au moins 2 ans ont été inclus; aucune restriction ne s'appliquait aux études sur des patients pédiatriques. La plupart des études étaient des séries de cas rétrospectives ou de phase I ou II. Le tableau I résume les résultats de la recherche documentaire ainsi que les conclusions.

TABLEAU 1

Résultats et conclusions de la revue systématique de Brada et ses collaborateurs [2009]

SITE DE LA TUMEUR	NOMBRE*		RÉSULTATS DE LA PROTONTHÉRAPIE (VERSUS LE TRAITEMENT CLASSIQUE†)
	ÉTUDES	SUJETS	
Tête et cou	4	<i>167</i>	Aucune conclusion ferme (SG5, CL5, TTG)
Prostate	3	<i>1 751</i>	Aucune preuve de supériorité (SG5, CL5 et T _{≥2}) et base théorique de son utilisation déficiente
Tumeurs oculaires	<i>12</i>	<i>7 881</i>	Similarité, mais aucune preuve de supériorité (CL5 et préservation de l'œil)
Tumeurs gastro-intestinales (carcinome hépatocellulaire)	6	<i>140</i>	Aucune conclusion ferme (CL et T _{≥3})
Cancer du poumon	4	146	Aucune conclusion ferme (CL2 ou 3-5, SG2 ou 5, SS2 ou 5, T _{≥2})
Système nerveux central (tumeurs intracrâniennes ou rachidiennes)	<i>13</i>	<i>898</i>	Aucune preuve de supériorité en général (CL, SG5 et T)
- chondrosarcome de la base du crâne§†	2	190	Similarité, supériorité non prouvée (CL5, SG5)
- chordome ¹⁴ de la base du crâne§	4	<i>332</i>	Similarité, supériorité non prouvée (CL5, SG5?) en raison de problèmes de validité
Sarcomes ¹⁵	2	97	Aucune conclusion ferme (CL)
Autres sites (dont le cancer du col de l'utérus ou de la vessie)	3	80	Aucune conclusion ferme (CL, SG5 et T _{≥2} , préservation de la vessie)
TOTAL	<i>47</i>	<i>11 160</i>	
Tumeurs pédiatriques (base du crâne, tissus mous, astrocytome ¹⁶)†	5	155	Similarité (CL5, SG5) et traitement bien toléré (TTG ou T _{≥3})

SGx : taux de survie à x ans; CL : contrôle local; CLx : contrôle local à x ans; T_{≥x} : effets toxiques de grade x ou supérieur; TTG : effets toxiques tardifs graves.

* Les nombres d'études et de patients apparaissant en italique diffèrent de ceux présentés dans Brada *et al.* [2009], puisqu'ils ont été révisés sur la base des informations détaillées disponibles dans cette publication et les deux précédentes [Brada *et al.*, 2007; Lodge *et al.*, 2007].

† Dans la presque totalité des cas, la comparaison n'est pas faite sur la base d'études comparatives (randomisées ou non), mais sur la mise en parallèle de résultats indépendants issus de séries de cas.

‡ Inclus dans le total de la catégorie ou de l'ensemble.

14. Un chordome est une « tumeur le plus souvent maligne développée aux dépens des restes de la chorde dorsale », alors qu'un chondrosarcome est une « tumeur maligne mixte présentant, avec du tissu cartilagineux, des éléments embryonnaires » [Garnier et Delamare, 2009].

15. Un sarcome est une « tumeur maligne qui se forme aux dépens du tissu conjonctif ou des tissus qui en dérivent, dont les cellules prolifèrent très activement » [OQLF, 2001].

16. Un astrocytome est une « tumeur primitive du système nerveux central (cervelet, hémisphères cérébraux) développée à partir des astrocytes » [OQLF, 2000].

De façon générale, les auteurs ont conclu qu'aucune donnée probante valide ne démontrait que la protonthérapie présentait un avantage pour ce qui est de la survie, du contrôle de la tumeur ou de la toxicité, en comparaison avec le traitement classique pour les cancers étudiés : chondrosarcomes et chordomes de la base du crâne¹⁷, tumeurs oculaires, cancer de la prostate, cancers de la tête et du cou, sarcomes, carcinome hépatocellulaire, cancer du poumon, tumeurs cérébrales. Dans le traitement des cancers oculaires, alors que la revue de 2007 semblait montrer une tendance à la supériorité de la protonthérapie, la revue plus récente, la comparant à une technique de type RCMI, n'a pas confirmé cet avantage. Une même tendance a été soulignée pour ce qui est des chordomes de la base du crâne, mais les données probantes ont été jugées très limitées et leur qualité méthodologique, faible.

Quant aux cancers pédiatriques, les auteurs ont conclu que la protonthérapie était bien tolérée et que le contrôle local était similaire, mais que la comparaison directe était difficile à réaliser. Selon eux, la démonstration réelle de la réduction des effets indésirables tardifs ne pourra se faire qu'avec de plus grands échantillons et un plus long suivi.

Ces constats confirmaient les résultats de la revue systématique générale d'Olsen et ses collaborateurs [2007], qui soulignaient notamment le manque d'études comparatives rigoureuses. Brada et ses collaborateurs [2009] précisaient, dans leur discussion des résultats de leur revue, que, malgré les avantages théoriques de la protonthérapie, on ne pouvait encore établir clairement comment ils se concrétiseraient pour des types et des sièges tumoraux particuliers. De plus, la plupart des centres actuels de protonthérapie n'offraient pas encore le degré de perfectionnement des installations modernes de radiothérapie classique qui permettraient de mieux pallier les incertitudes entraînées par la mobilité du volume cible, l'hétérogénéité tissulaire et les changements temporels.

3.2.2 Revues narratives récentes

À titre illustratif, nous présentons deux revues narratives récentes, l'une réalisée par une société savante états-unienne, et l'autre par un groupe français de cliniciens. En mai 2010, l'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) mettait en ligne une évaluation de la protonthérapie dans le but de recueillir des commentaires publics [Evaluation Subcommittee, 2010]. La recherche documentaire comprend les articles publiés le ou avant le 1^{er} octobre 2009. Voici les principales conclusions de cette revue de nature narrative :

- Dans le cas des cancers du poumon, de la tête et du cou, des tumeurs malignes gastro-intestinales (sauf le carcinome hépatocellulaire) et des tumeurs malignes pédiatriques ne concernant pas le système nerveux central, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de la protonthérapie hors d'un contexte d'essais cliniques;
- Dans le cas du carcinome hépatocellulaire, du cancer de la prostate et des tumeurs oculaires, les données appuient l'efficacité de la protonthérapie, mais sans démontrer qu'elle est supérieure à la radiothérapie classique;
- Dans le cas des tumeurs malignes pédiatriques du système nerveux central, les données tendent à montrer la supériorité de la protonthérapie sur la radiothérapie classique, mais elles sont insuffisantes pour en faire une recommandation ferme;
- Les simulations dosimétriques semblent montrer l'avantage relatif de la protonthérapie sur la radiothérapie classique dans des situations d'irradiation craniospinale des patients pédiatriques, mais davantage de données cliniques sont nécessaires;
- Dans le cas des chordomes de la base du crâne, les données appuient la supériorité de la protonthérapie comparativement à la radiothérapie classique.

17. Les chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne ou du rachis sont des tumeurs reconnues pour leur radiorésistance et sont « proches de structures radiosensibles critiques comme le tronc cérébral, la moelle épinière cervicale ainsi que les structures (chiasme et nerf) optiques pour les tumeurs de la base du crâne ou de la moelle épinière, les organes thoraciques et les intestins pour celles situées en regard du rachis » [Weber *et al.*, 2007].

Enfin, les auteurs terminent leur évaluation en soulignant le besoin de recherche clinique dans tous ces domaines et la nécessité de l'encourager.

L'autre revue récente a été publiée à la fin d'avril 2010 par Bouyon-Monteau et ses collaborateurs [2010], des cliniciens surtout associés au Centre de protonthérapie d'Orsay (Paris). Voici les constats qui se dégagent de leur analyse :

- La protonthérapie, avec plus de 10 000 traitements des tumeurs de l'œil recensés dans la littérature, « a remplacé l'énucléation comme standard thérapeutique des tumeurs choroïdiennes », mais elle ne se démarque pas de la curiethérapie dans le cas des tumeurs antérieures.
- « L'indication d'un traitement postopératoire associant photon et protonthérapie de haute dose cumulée est devenue la règle pour les chondrosarcomes de bas grade et les chordomes de la base du crâne et du rachis cervical ». Le niveau de preuve reste faible (études rétrospectives).
- La protonthérapie serait justifiée dans le traitement des sarcomes paraspinaux, des tumeurs de la tête et du cou et du système nerveux central afin de préserver les organes critiques et les tissus voisins, mais ces applications restent insuffisamment explorées.
- Dans le cas des carcinomes du poumon non à petites cellules de stade I à III, des carcinomes de la prostate, des tumeurs digestives, du sein, du col de l'utérus ou de la vessie, la protonthérapie présente des résultats intéressants ou semblables à ceux d'autres traitements, mais les études doivent se poursuivre.
- Enfin, « la protonthérapie s'avère très attractive [sic] dans le domaine des tumeurs pédiatriques comme moyen de minimiser la dose délivrée aux tissus sains », par exemple pour les médulloblastomes, d'autres tumeurs cérébrales, les tumeurs d'Ewing du bassin et des neuroblastomes. Malgré les résultats encourageants (taux de contrôle local, tolérance immédiate et tardive) de cette technologie, ils ne reposent que sur un faible ensemble de cas publiés (environ 200 cas), ce qui ne justifie pas son application dans la pratique clinique courante; de plus, « la durée de suivi est loin d'être suffisante pour apprécier le bénéfice clinique escompté ».

3.2.3 Revues de littérature sur des cancers particuliers

Tumeurs et autres atteintes oculaires

Bekkering et ses collaborateurs [2009] ont réalisé une revue systématique rigoureuse des études publiées jusqu'en février 2007 ayant au moins 10 patients et présentant des résultats sur l'efficacité et l'innocuité de la protonthérapie. Au total, 37 études ont été répertoriées dont 5 essais cliniques randomisés, 2 études comparatives non randomisées et 30 séries de cas, et leur qualité a été jugée faible. Bien qu'aucune des études n'ait inclus comme comparateur un autre traitement (par exemple l'énucléation, la résection locale, la curiethérapie et la radiothérapie en conditions stéréotaxiques), les auteurs ont conclu que la protonthérapie générerait des résultats de survie favorables chez les patients ayant un mélanome¹⁸ de l'uvée¹⁹ ou de la choroïde²⁰, mais aussi des effets indésirables fréquents. Aucun effet bénéfique n'a été démontré pour ce qui est du traitement de l'hémangiome²¹ choroïdal et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Les auteurs ont souligné le besoin d'accroître la quantité et la qualité des données probantes pour donner un meilleur soutien aux résultats encourageants de la protonthérapie tout en réduisant ses complications. Cette conclusion est particulièrement importante lorsque la protonthérapie est utilisée dans le traitement de maladies oculaires bénignes.

18. Un mélanome est un « néoplasme développé aux dépens des cellules du système pigmentaire » [OQLF, 1990].

19. L'uvée est une membrane intermédiaire, située entre la sclérotique (enveloppe externe de l'œil) et la rétine, vascularisée et permettant de nourrir l'œil, comprenant l'iris, le corps ciliaire (élément anatomique auquel sont reliés les ligaments retenant le cristallin), et la choroïde. Source : Vulgaris-Médical. Encyclopédie. Uvée, uvéite [site Web]. Disponible à : <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/uvee-uveite-4728.html> (consulté le 3 mars 2010).

20. La choroïde est une couche vasculaire de l'uvée, postérieure au corps ciliaire, située entre l'épithélium pigmentaire et la sclérotique et qui sert essentiellement à la nutrition de la rétine [OQLF, 1980].

21. Un hémangiome est une « tumeur bénigne constituée par des vaisseaux néoformés et dilatés » [OQLF, 1990].

Ces résultats confirmaient ceux d'une revue précédente sur l'efficacité de la protonthérapie dans le traitement des mélanomes de l'uvée [Lee, 2007b]. Au total, 25 études comportant au moins 20 sujets ont été examinées, soit 2 ECR, 1 étude comparative et 22 séries de cas. L'auteur concluait que la preuve de l'innocuité et de l'efficacité était mixte. Les taux de contrôle tumoral obtenus étaient cohérents d'une étude à l'autre malgré leur hétérogénéité et, à tout le moins semblables à ceux de la curiethérapie. Il en était de même pour la survenue de métastases et la survie globale des patients. Toutefois, on ne pouvait déterminer si la protonthérapie permettait d'améliorer de façon significative les taux de sauvegarde de l'œil et de diminuer les complications oculaires post-traitement (rubéose de l'iris, glaucome néovasculaire, cataractes et perte de vision). Lee a insisté sur le besoin d'effectuer des études pour établir quelles sont les doses optimales dans le traitement des différents types de mélanomes de l'uvée ainsi que pour en réduire les complications, mais également sur la nécessité de réaliser des études comparatives à plus long terme pour confirmer ou non la supériorité présumée de la protonthérapie dans cette application.

Tumeurs de la tête et du cou

Lee [2007a] a aussi réalisé une évaluation sur l'innocuité et l'efficacité de la protonthérapie dans le traitement des tumeurs touchant directement ou indirectement (par proximité) les structures crâniennes chez les enfants et les adultes. Les 24 études repérées étaient toutes des séries de cas et 5 portaient sur des cancers pédiatriques; 4 études comparatives de simulations dosimétriques ont été ajoutées pour les fins de l'analyse. Les cancers chez les adultes étaient regroupés en cinq catégories : méningiomes²²; chordomes et chondrosarcomes; tumeurs hypophysaires (y compris les craniopharyngiomes²³); tumeurs nasopharyngiennes; neurinomes de l'acoustique ou schwannomes vestibulaires²⁴. Malgré l'avantage théorique présumé de la protonthérapie et la similarité apparente de ses résultats cliniques en comparaison de ceux de la radiothérapie classique, les auteurs ont conclu que, en raison de la faiblesse des études (aucune ne comparait la protonthérapie à d'autres approches) et de leur grande hétérogénéité méthodologique, on ne pouvait se prononcer ni sur l'innocuité ni sur l'efficacité réelles de la technologie. En conséquence, d'autres études de simulation dosimétrique et des essais comparatifs étaient requis pour démontrer l'utilité et la supériorité de la protonthérapie.

Une revue systématique plus ciblée a examiné le traitement des chordomes de la base du crâne par la protonthérapie et d'autres techniques d'irradiation, qui, en général, complètent le traitement chirurgical [Amichetti *et al.*, 2009]. Elle incluait les études publiées entre janvier 1980 et janvier 2008, comprenant au moins 10 patients et un suivi minimal de 24 mois. Les résultats examinés étaient le contrôle de la tumeur et les effets indésirables. Au total, 47 articles ont été retenus concernant 27 études différentes, mais toutes étant des séries de cas. Sept d'entre elles, totalisant 416 patients, portaient sur la protonthérapie (seule ou combinée avec la radiothérapie classique), 10, sur la radiothérapie classique seule (191 patients), 1, sur l'irradiation fractionnée en conditions stéréotaxiques (45 patients), 5, sur la radiochirurgie (109 patients) (surtout le scalpel gamma²⁵) et 4, sur l'hadronthérapie par ions hélium, néon ou carbone (206 patients). Les cas traités par protonthérapie étaient surtout des tumeurs avancées inopérables ou non complètement réséquées. La supériorité de la protonthérapie (seule ou combinée avec la radiothérapie classique) en matière de contrôle local n'était démontrée, selon les auteurs, que par comparaison indirecte à la radiothérapie classique, soit en moyenne 69,2 vs 33,5 % à 5 ans, avec relativement peu de complications sérieuses malgré les fortes doses délivrées. La protonthérapie permettrait une irradiation plus optimale des tumeurs plus volumineuses proches de structures saines

22. Un méningiome est une « tumeur bénigne, de croissance lente, arrondie ou ovoïde, vascularisée par une artère méningée, développée à partir de cellules arachnoïdiennes, exceptionnellement de cellules méningées ectopiques (méningiome intra-ventriculaire) comprimant, sans envahir, le tissu nerveux avoisinant » [OQLF, 1982].

23. Un craniopharyngiome est une « tumeur cérébrale mi-kystique, mi-charnue, souvent calcifiée, se développant chez l'enfant ou l'adolescent, au-dessus de la selle turcique » [OQLF, 1980].

24. Un neurinome de l'acoustique ou schwannome vestibulaire est une « tumeur bénigne qui se manifeste sur la gaine entourant le huitième nerf crânien, affectant les fonctions de l'oreille interne » [OQLF, 2006]. Elle se développe à partir des cellules de Schwann.

25. Le scalpel gamma est un appareil de radiochirurgie utilisant, comme source d'irradiation, les faisceaux de rayons gamma émis par 201 sources de cobalt-60, qui sont focalisés sur la lésion ou tumeur cérébrale à traiter. Définition inspirée d'un rapport de l'AETMIS [2002].

radiosensibles ou de forme plus irrégulière. Les auteurs ont enfin souligné le besoin de comparer la protonthérapie avec les meilleures techniques de radiothérapie conformationnelle.

Cancers pédiatriques

Habrand et ses collaborateurs [2009] ont récemment réalisé une revue de littérature sur la protonthérapie en radiothérapie pédiatrique. Leur examen des données de simulations dosimétriques provenant de 12 études différentes et ayant porté essentiellement sur des tumeurs de l'encéphale et du massif facial, révélait « le plus souvent une meilleure épargne des tissus sains de voisinage (surtout dans les régions recevant des doses “moyennes” ou “faibles”) ». Les auteurs ont souligné particulièrement, dans le cas de tumeurs intéressant la fosse postérieure, la protection de la cochlée et de l'hypophyse ainsi que la possible épargne des organes préachidiens et son retentissement sur la croissance. Cette protection est aussi assurée de façon satisfaisante pour des tumeurs de voisinage, des gliomes de la voie optique et des craniopharyngiomes et elle s'étend également au parenchyme cérébral. La protonthérapie permettrait une réduction de la dose pour les structures homolatérales de proximité pour ce qui est des tumeurs intraorbitaires. Enfin, d'autres études théoriques précliniques portant sur des localisations tumorales extracrâniennes laissent envisager une épargne des organes proches des volumes cibles, soit les reins et le foie dans le cas des neuroblastomes²⁶ abdominaux et les ovaires pour ce qui est des sarcomes osseux du pelvis.

Au chapitre des données cliniques, les 8 études publiées (toutes des séries de cas) ne totalisaient que 170 cas. Les sites ou types tumoraux concernés étaient les suivants : astrocytomes bien différenciés; craniopharyngiomes; sarcomes des tissus mous (dont rhabdomyosarcome²⁷ orbitaire); chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne ou du cou; autres tumeurs du système nerveux central. Les suivis moyens variaient entre 18 et 75 mois. Les auteurs ont ainsi résumé les résultats : « ces données s'accordent sur un excellent taux de contrôle local ($\geq 70\%$) dans des indications certes sélectionnées (pour beaucoup, des processus bénins, à croissance lente) et une épargne remarquable des structures anatomiques de voisinage ». Au total, 24 complications ont été notées. Cependant, la durée de suivi des enfants dans ces études restait insuffisante pour apprécier un bénéfice (ou effet nocif) à long terme.

À titre complémentaire, mentionnons trois autres revues récentes [Timmermann, 2010; Merchant, 2009; Hardy et Bridge, 2008] ayant abordé essentiellement les mêmes indications. Dans les trois cas, les informations sur la recherche documentaire et ses résultats sont peu explicites et celles sur l'appréciation de la qualité des études absentes. Timmerman [2010] a répertorié 14 séries de cas publiées entre 1995 et 2009 : elles comptent au total 252 patients, les échantillons variant de 2 à 30 sujets, selon les études. Elle souligne les taux de contrôle satisfaisants ou même favorables ainsi que l'absence d'effets indésirables non prévus. Bien que Merchant [2009] reconnaisse aussi le nombre relativement faible d'enfants traités par protonthérapie et la rareté des données cliniques, il indique que les données de simulations dosimétriques et l'expérience clinique semblent procurer un avantage à cette technique notamment en ce qui a trait à la réduction des effets indésirables immédiats ou tardifs. Il conclut ainsi son article : « bien que les indications de la protonthérapie n'aient pas été établies pour tous les types de tumeurs pédiatriques, les stades de la maladie ou les conditions cliniques, y compris l'âge du patient, il y a consensus sur l'opinion que ces patients aient tout à gagner de cette modalité thérapeutique » (traduction libre). Hardy et Bridge [2008] ont manifesté un biais très favorable à l'égard des avantages potentiels de la protonthérapie, mais ont souligné le besoin de recherche clinique comprenant un suivi à long terme, à la fois pour démontrer la valeur réelle de cette technologie et la réduction des effets indésirables tardifs. Timmerman [2010] partage aussi cet avis, en concluant que l'utilisation de la protonthérapie doit être réservée à des contextes de recherche.

26. Un neuroblastome est un « néoplasme malin formé de cellules sympathiques embryonnaires, se développant à partir d'un ganglion sympathique et plus particulièrement de la médullosurrénale » [OQLF, 1982].

27. Un rhabdomyosarcome est une « rare tumeur maligne du tissu musculaire, à croissance rapide et métastases précoces » [OQLF, 1990].

Cancer du poumon non à petites cellules (« non-small cell lung cancer »)

Grutters et ses collaborateurs [2010] ont réalisé une méta-analyse des résultats d'études observationnelles (R : rétrospectives, P : prospectives ou de phase I ou II) portant sur différentes techniques d'irradiation (précisées ci-dessous) et jusqu'en août 2008. Il s'agissait de la mise à jour d'une revue antérieure [Pijls-Johannesma *et al.*, 2008b]. Les études devaient inclure au moins 20 patients, présenter des données de survie globale et spécifique à 2 et 5 ans et décrire les complications. Peu d'études ont été retenues parmi les 1 473 articles repérés : radiothérapie classique (11 études), radiochirurgie (11 études), protonthérapie (5 études, dont 2 P, 2 R et 1 phase II) et ions carbone (3 études).

En bref, les auteurs n'ont observé aucun avantage de survie à deux ans pour la protonthérapie lorsqu'ils comparaient ses résultats à ceux de la radiothérapie classique ou de la radiochirurgie. À cinq ans, la survie globale chez les patients traités par protonthérapie apparaissait supérieure ($p = 0,014$) en comparaison de la radiothérapie classique, mais non de la radiochirurgie. La protonthérapie, tout comme l'hadronthérapie par ions carbone, entraînerait moins d'effets indésirables, mais les données étaient nettement insuffisantes pour être concluantes, en raison de leur très faible validité. Dans une revue systématique portant sur les mêmes cinq études, Widesott et ses collaborateurs [2008] indiquaient qu'on ne pouvait pas tirer des conclusions sur l'avantage relatif de la protonthérapie et que son application au cancer du poumon présente des défis techniques importants.

Cancer de la prostate

Les revues les plus récentes sur le rôle et les résultats cliniques de la protonthérapie dans le cancer de la prostate ont été réalisées par Efstathiou et ses collaborateurs (incluant Zietman) [2009] et Coen et Zietman [2009]. Toutefois, ces revues ne sont pas vraiment détaillées, notamment en raison du peu d'études rigoureuses disponibles. Outre une série de cas [Slater *et al.*, 2004] portant sur 1 255 patients ayant le cancer de stade précoce, seuls 2 essais cliniques randomisés (ECR) ont été repérés et décrits. Le premier essai comparant photons (radiothérapie classique) et protons a été fait pour les tumeurs avancées de la prostate [Shipley *et al.*, 1995] : après l'administration chez 202 patients d'une dose de 54 Gy par photons dans la région pelvienne, les patients étaient randomisés, pour un complément d'irradiation (*boost*) dans un groupe haute dose (25,2 CGE²⁸ – protons) ou dose conventionnelle (16,8 Gy – photons). Après un suivi médian de cinq ans, les résultats n'étaient supérieurs que pour le sous-groupe de 57 patients présentant des tumeurs non différenciées.

L'autre ECR étudiait aussi l'escalade de la dose après un traitement par photons de 50,4 Gy, mais avec deux groupes de protonthérapie (total de 70,2 vs 79,2 CGE) chez 393 patients ayant un cancer de la prostate à un stade précoce [Zietman *et al.*, 2005]. Selon la mise à jour de cette étude [Zietman *et al.*, 2010] comprenant un suivi médian de 8,9 ans, les patients (à faible risque ou risque intermédiaire) recevant la dose supérieure ont présenté de meilleurs résultats quant à l'échec du contrôle local et la rechute biochimique. Ce bénéfice a été obtenu sans augmentation de complications graves (grade ≥ 3) immédiates ou tardives en ce qui touche aux fonctions génito-urinaires et gastrointestinales. Les résultats de mesures des fonctions urinaire, sexuelle et d'élimination des selles, après un suivi de 9,4 ans, n'ont pas montré non plus d'augmentation des problèmes après une dose supérieure [Talcott *et al.*, 2010]. Efstathiou et ses collaborateurs [2009] ont toutefois insisté sur l'absence d'une comparaison rigoureuse (par ECR) de l'efficacité et de la tolérabilité entre la protonthérapie et la RCMI.

Coen et Zietman [2009] ont souligné les résultats prometteurs de la protonthérapie pour délivrer précisément des radiations de doses élevées au cancer de la prostate tout en précisant que sa supériorité n'était pas encore démontrée rigoureusement et que son coût était trop élevé. Ils ont également proposé d'explorer, dans les années à venir, certaines pistes, comme les compléments de dose sur des parties de la prostate, l'hyperfractionnement des doses et la radiochirurgie.

28. CGE : Gy équivalents cobalt = proton Gy x 1,1.

3.2.4 Rapports d'agences d'évaluation des technologies

Trois agences ont abordé le sujet général de la protonthérapie (ou de la catégorie plus large de l'hadronthérapie), soit le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), en Belgique, l'agence d'évaluation des technologies de la santé de la Catalogne (AATRM - Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya) et une agence d'évaluation néerlandaise (Health Council of the Netherlands)²⁹. De façon générale, ces rapports font leur évaluation à partir du même corpus de revues synthèses ou d'études primaires, mais en utilisant une démarche méthodologique différente.

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)

L'agence d'évaluation belge a réalisé une revue systématique des études sur le traitement du cancer (ou des maladies de l'œil) par hadronthérapie, incluant la protonthérapie, publiées jusqu'en mars 2007 [Huybrechts *et al.*, 2007]. Les critères d'inclusion étaient les suivants : rapports d'évaluation de technologies, revues systématiques et essais cliniques; études ayant au moins dix patients; description de résultats (taux de contrôle local, survie globale, survie spécifique et innocuité). Les revues narratives et les rapports de cas étaient exclus. Des 175 études repérées, 45 ont été retenues; les études exclues ne répondaient pas aux critères d'inclusion ou étaient publiées dans une autre langue que l'anglais, le français ou le néerlandais. Les instruments d'appréciation de la qualité ont été précisés et appliqués à chacun des documents analysés.

De façon générale, selon le KCE, la revue des rapports d'évaluation et des revues systématiques disponibles montre que la protonthérapie peut être indiquée pour le traitement de tumeurs rares et particulières chez des groupes choisis de patients lorsque le traitement conventionnel risque de léser des structures fragiles adjacentes. Toutefois, la qualité des données probantes est faible et la recherche doit se poursuivre. En outre, des conclusions particulières s'appliquent selon les cancers ou leur toxicité :

- *Mélanome oculaire* : la protonthérapie est une option envisageable quand la curiethérapie n'est pas indiquée « à savoir quand le bord de la tumeur frôle le disque optique ou la fovéa ou quand sa largeur excède 5,5 mm ». Les auteurs précisent que les résultats des études ne permettent pas de dégager des arguments pour orienter le choix entre cette thérapie et celle par photons.
- *Chordomes de la base du crâne* : « il n'existe pas de données probantes issues d'essais comparatifs permettant d'affirmer la supériorité clinique des protons par rapport à la radiothérapie classique ». Il en est de même pour les effets toxiques induits par l'une ou l'autre thérapie.
- *Chondrosarcomes de la base du crâne* : les séries de cas (hétérogènes et de petite taille) ne montrent pas de différence entre les traitements par photons ou par protons en ce qui concerne le contrôle local de la tumeur ou la survie générale.
- *Tumeurs spinales et sacrococcygiennes* : il n'existe pas de données probantes permettant de justifier l'utilisation de la protonthérapie.
- *Tumeurs du système nerveux central de l'enfant* : « la thérapie par protons paraît peu toxique et bien tolérée », mais les données probantes sont insuffisantes « pour recommander en première intention » cette thérapie.
- *Cancers digestifs, du poumon, de la prostate et urogénitaux* : l'utilité clinique des protons demeure incertaine.
- *Toxicité induite par la protonthérapie ou l'hadronthérapie en général* : il n'existe ni étude comparative, ni rapports de patients faisant état d'effets toxiques de grade 4 (mettant la vie en danger ou invalidants).

29. Soulignons que la Haute Autorité de santé (France) a publié en février 2010 une évaluation portant exclusivement sur l'hadronthérapie par ions carbone [Blanchard, 2010].

En résumé, les auteurs concluent que « pour aucune des indications étudiées, nous ne disposons actuellement de suffisamment de données probantes issues d'essais contrôlés pour affirmer que le traitement par hadron » (incluant le proton) « donne lieu à une amélioration du contrôle local de la tumeur, de la survie en bonne santé ou de la survie en général. L'hadronthérapie reste un traitement expérimental même si plus de 50 000 malades dans le monde en ont bénéficié ».

Agence catalane d'évaluation des technologies (AATRM)

L'agence catalane d'évaluation des technologies de la santé (AATRM) a pour sa part réalisé une revue systématique des revues publiées jusqu'en janvier 2008 [Manchón *et al.*, 2009]. Les critères d'inclusion incluait toute revue (systématique, semi-systématique ou narrative) présentant des résultats cliniques de patients cancéreux traités par hadronthérapie et dont la langue de publication était l'anglais, l'espagnol ou le français. Un instrument d'appréciation de la qualité de ces revues a été utilisé.

Douze revues ont été retenues, dont neuf générales et trois particulières (deux pour le cancer de la prostate et une pour le cancer du poumon). Selon leur analyse, la protonthérapie, comparativement à la radiothérapie classique, offrirait des avantages cliniques probablement supérieurs dans le cas du mélanome de l'uvéa et des cancers pédiatriques. Ces avantages seraient probablement meilleurs ou similaires en ce qui a trait aux chordomes et aux chondrosarcomes de la base du crâne. Par contre, cette technologie ne procurerait aucun avantage comparatif supérieur pour ce qui est des cancers de la prostate et du poumon : l'efficacité est jugée similaire. Enfin, dans le traitement des tumeurs de la tête et du cou, le rôle de la protonthérapie ne peut être établi.

En résumé, selon les auteurs, aucune conclusion ferme sur l'efficacité de la protonthérapie ne peut être tirée de l'évaluation des études disponibles en raison de leurs grandes faiblesses méthodologiques. Toutefois, pour certaines tumeurs de faible incidence comme le mélanome de l'uvéa ou les tumeurs osseuses de la base du crâne, les données disponibles indiquent que les avantages de cette technologie pourraient être importants. Pour toutes les autres tumeurs, et particulièrement lorsqu'elles sont fréquentes, il est nécessaire de réaliser des essais cliniques bien conçus. Enfin, il y a lieu de considérer les effets que procurerait la protonthérapie en matière de réduction des cancers radio-induits.

Health Council of the Netherlands

Un organisme néerlandais a publié très récemment un rapport complet sur la protonthérapie [Health Council of the Netherlands, 2009]. Le point de départ de leur analyse des données probantes sur l'efficacité et de l'innocuité de cette technologie a été la revue systématique de Lodge et ses collaborateurs [2007], qui incluait les études publiées jusqu'en 2006. Ils ont mis à jour cette revue de façon à établir si les résultats des études plus récentes confirmaient ou modifiaient les conclusions de la revue systématique sur l'efficacité de la protonthérapie. Bien que les modalités d'appréciation de la qualité des études ne soient pas précisées, chacune d'elles a fait l'objet d'une description brève en annexe et de commentaires généraux dans le texte principal.

Les résultats sont regroupés en quatre catégories d'indications : standards, potentielles (amélioration possible du contrôle tumoral local), théoriques (réduction attendue des effets indésirables des radiations) et de réduction du risque de cancers radio-induits.

Les indications standards sont appuyées par des essais prospectifs de phase I ou II, des études observationnelles et cas-témoins et des revues systématiques, leurs résultats confirmant ceux d'abord obtenus par des études de simulation dosimétrique. L'agence néerlandaise a conclu que, pour ces indications bien définies, l'avantage de la protonthérapie par rapport à la radiothérapie classique par photons était suffisamment important pour qu'elle soit considérée comme une thérapie « acceptée » au même titre que les autres options thérapeutiques disponibles. Dans certains cas, la protonthérapie devrait même être privilégiée. Les indications standards de la protonthérapie, avec mention entre parenthèses du

pourcentage de patients que cette application toucherait dans l'ensemble des cas traités par radiothérapie en 2005, sont les suivantes :

- mélanomes intraoculaires (et quelques autres cancers de l'œil dont le traitement usuel présente un risque élevé) (37,5 % des cas de radiothérapie chez les adultes);
- tumeurs de la base du crâne et paraspinales, notamment les chordomes et les (chondro)sarcomes (90 % des cas chez les adultes); d'autres tumeurs intracrâniennes pourraient aussi être admissibles, y compris des méningiomes;
- certains cancers pédiatriques rares lorsque l'on vise à réduire l'exposition des tissus sains et des structures critiques aux radiations (40 % des cas); selon le Health Council, ces cancers peuvent être compris dans les catégories suivantes : tumeurs osseuses (sarcomes bien différenciés de la base du crâne, chondrosarcomes bénins à croissance rapide, sarcomes d'Ewing du crâne); sarcomes des tissus mous, y compris le rhabdomyosarcome; tumeurs de la tête et du cou, incluant le craniopharyngiome et le rhabdomyosarcome orbital; gliomes³⁰ bien différenciés, comprenant le gliome de la voie optique; méningiomes; autres tumeurs cérébrales (médulloblastome³¹, épendymome³² et astrocytome bien différencié; tumeurs extracrâniennes, notamment le neuroblastome; tumeurs oculaires, y compris le mélanome de l'uvéa et le rétinoblastome³³).

Les indications potentielles recoupent deux sous-catégories : a) les cas pour lesquels il faut délivrer une dose suffisante sur la tumeur cible tout en préservant les organes sensibles voisins; b) les cas pour lesquels des essais cliniques randomisés sont nécessaires pour mieux établir les bénéfices de la protonthérapie dans l'escalade de la dose. L'objectif est d'améliorer le contrôle tumoral local. Parmi ces indications potentielles se trouvent des tumeurs intracrâniennes, de la tête et du cou et le sarcome rétropéritonéal (de 9 à 25 % des cas, selon le siège), mais également des cancers plus fréquents pour lesquels des essais cliniques randomisés sont nécessaires : cancer du poumon (15 % des cas), cancer de la prostate (6 % des cas) et cancer de la vessie (6 % des cas).

Les indications théoriques dérivent d'études comparatives de simulation dosimétrique individuelle; l'objectif principal est de réduire les effets indésirables des radiations et ainsi d'améliorer la qualité du traitement. Ces indications regroupent entre autres les cancers de la tête et du cou (de 20 à 65 % des cas, selon le siège), les cancers urologiques (6 % des cas), le cancer du sein (4 %), le cancer du poumon (11 % des cas), les cancers gynécologiques (de 7 à 15 %, selon le siège) et des tumeurs gastrointestinales (de 2 à 20 % des cas, selon le siège). Ces applications cliniques potentielles devraient être validées par des études de cohorte prospectives (avec comparaison historique),

Enfin, les indications de réduction du risque de cancers radio-induits comprennent les cas de risques plus élevés d'incidence de tumeurs malignes secondaires attribuables aux radiations elles-mêmes : bien que ces cas concernent surtout des enfants ou des adolescents traités pour différents types de cancer, les jeunes adultes peuvent aussi être touchés. Ces indications regroupent le cancer du sein (5 % des cas), les hémopathies malignes chez les jeunes patients (Hodgkins : 6,5 % des cas; non-Hodgkins : 3 % des cas) et le cancer des testicules (séminome) chez les jeunes hommes (16 % des cas).

30. Gliome réfère à « l'ensemble des tumeurs primitives de l'encéphale et de la moelle, développées à partir d'une des nombreuses lignées cellulaires formant le parenchyme du cerveau, de la moelle, de la neurohypophyse, de l'épiphyse et de la rétine » [OQLF, 1982].

31. Le médulloblastome est une « tumeur primitive maligne du système nerveux central, récidivante et rapidement envahissante, siégeant au niveau du cervelet et du quatrième ventricule » [OQLF, 2000].

32. Un épendymome est une « tumeur primitive du groupe des gliomes, se développant à partir des cellules de l'épendyme dans les ventricules cérébraux ou dans la moelle » [OQLF, 1982].

33. Un rétinoblastome est une « tumeur maligne de cellules rétiniennes qui n'ont pu se développer normalement » [OQLF, 1979]. Elle survient chez le jeune enfant.

4. ASPECTS ÉCONOMIQUES

4.1 COÛT/EFFICACITÉ

Malgré l'absence de preuves solides sur l'efficacité de la protonthérapie, on a tenté d'estimer un rapport coût/efficacité. Une revue systématique, couvrant les articles publiés jusqu'au 1^{er} juin 2008, n'a repéré que cinq articles portant sur l'hadronthérapie, dont quatre sur la protonthérapie [Pijls-Johannesma *et al.*, 2008a]. Le traitement comparateur était la radiothérapie classique dans trois études faites par la même équipe sur différents cancers, et dans une, la RCMi dans le cas du cancer de la prostate. Toutes les études utilisaient la modélisation. Les rapports différentiels de coût par AVAQ³⁴ (année de vie ajustée en fonction de la qualité) se sont échelonnés de 3 811 à 67 000 €. Bien que ces rapports aient semblé intéressants selon des valeurs seuils acceptables socialement³⁵, les études n'étaient pas comparables entre elles, employaient des perspectives d'évaluation différentes et satisfaisaient peu aux critères standards de l'évaluation des technologies. De plus, les auteurs concluaient à la nécessité d'études supplémentaires, notamment sur l'efficacité de la protonthérapie. Une autre étude comparant la protonthérapie et la RCMi dans le traitement du cancer de la prostate localisé et à faible risque concluait que le bénéfice relatif net de la protonthérapie était insuffisant (faute de données probantes) et que sa valeur relative était faible (rapport différentiel coût par AVAC trop élevé) [Coen et Zietman, 2009].

4.2 COÛT D'INVESTISSEMENT ET DE FONCTIONNEMENT

Selon les évaluations réalisées dans différents contextes (Pays-Bas, États-Unis, Belgique et Australie), les coûts d'investissement et de fonctionnement requis pour un centre de protonthérapie sont très élevés. Le tableau 2 résume les principales informations repérées par notre recherche documentaire.

Quatre des six sources ne fournissent que des estimations générales, souvent partielles, qui peuvent sous-estimer les coûts réels. Par contre, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), en Belgique, a produit une évaluation financière détaillée de la mise sur pied d'un centre d'hadronthérapie (ions carbone et protons), ou, de façon moins détaillée, d'un centre de protonthérapie seulement [Huybrechts *et al.*, 2007]. Enfin, Peeters et ses collaborateurs [2010] ont élaboré un cadre analytique détaillé pour évaluer les coûts d'investissement et de fonctionnement d'un centre d'hadronthérapie (ions carbone et protons), d'un centre de protonthérapie et d'un centre de radiothérapie classique; la structure, les paramètres et leur estimation s'appuient sur une revue de la littérature, le rapport de l'agence belge (KCE) et le plan d'affaires pour un Institut européen d'ionthérapie, à Maastricht (Pays-Bas). Les auteurs ont aussi réalisé une analyse de sensibilité et évalué les coûts de traitement pour quatre types de cancer (prostate, poumon, tête et cou ainsi que chordomes de la base du crâne). Enfin, les trois estimations fournissant un nombre annuel de patients traités dépendent de l'hypothèse voulant que le nombre de patients pouvant bénéficier de l'hadronthérapie ou de la protonthérapie est suffisant pour utiliser la capacité maximale du centre, bien que ce niveau ne puisse être atteint qu'après quelques années. Toutefois, il faut comprendre que, selon les données probantes actuelles, la supériorité théorique de ces thérapies sur le plan de l'efficacité (comparativement à la radiothérapie classique) n'est pas démontrée chez un grand nombre de ces patients, par exemple ceux qui présentent un cancer de la prostate, du sein ou du poumon.

34. L'AVAQ est la traduction du terme anglais QALY (quality-adjusted life year); il s'agit d'une « unité de résultat d'une intervention où les gains (ou les pertes) d'années de vie subséquentes à cette intervention sont ajustés en fonction de la qualité de vie pendant ces années ». Source : ETS Glossaire.net. Année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) [site Web]. Disponible à : http://etmis.org/tiki-all_languages.php?page=AnneeDeVieAjusteeEnFonctionDeLaQualite (consulté le 17 mars 2010).

35. Le National Institute for Health and Clinical Excellence (Royaume-Uni) utilise comme valeur de référence de 20 000 à 30 000 € par AVAQ.

TABLEAU 2

Estimations des coûts d'investissement et de fonctionnement associés à un projet de centre de protonthérapie

AUTEURS PAYS	COÛT D'INVESTISSEMENT	COÛT DE FONCTIONNEMENT ANNUEL	NOTES
Peeters <i>et al.</i> , 2010 Pays-Bas <i>Modélisation</i> (€ en prix 2007)	<i>Centre d'hadronthérapie (ions carbone et protons)</i> 138,6 millions € (trois salles) (184,2 millions \$ CA)	32,1 millions € (dont 11,1 millions pour le financement*) (42,7 et 14,8 millions \$ CA)	Disponibilité de 14 heures/jour (250 jours/an) 1 810 patients/an
	<i>Centre de protonthérapie</i> 94,9 millions € (trois salles) (126,1 millions \$ CA)	21,8 millions € (dont 7,6 millions pour le financement) (29 et 10,1 millions \$ CA)	Disponibilité de 14 heures/jour 1 681 patients/an
Steinberg et Konski, 2009 États-Unis	<i>Centre de protonthérapie</i> De 20 millions (une salle de traitement) à 125 millions \$ US (plusieurs salles)† (de 23,8 à 140 millions \$ CA)	<i>Électricité</i> : de 50 000 à plus de 200 000 \$ US (de 59 600 à 238 360 \$ CA) <i>Entretien</i> : de 1,7 à 5 millions \$ US (de 2 à 6 millions \$ CA)	Chaque salle contient la tête rotative ou bras isocentrique
Trikalinos <i>et al.</i> , 2009 (AHRQ) États-Unis	<i>Centre de protonthérapie</i> \$ US : 20 millions (<u>une salle</u>) (23,8 millions \$ CA) 159 millions (<u>quatre salles</u>) (189,5 millions \$ CA) 140 et 225 millions (<u>cinq salles</u>) (166,9 et 268,2 millions \$ CA)		Solution à une salle : une pièce toute équipée, incluant le cyclotron
Department of Health, 2009 Angleterre		<i>Coût par patient</i> : 15 000 £ (1 500 patients/an) 21 000 £ (400 patients/an) (27 028 et 37 839 \$ CA)	Estimation ministérielle pour une installation construite au Royaume-Uni
Huybrechts <i>et al.</i> , 2007 (KCE) Belgique <i>Évaluation financière détaillée</i>	<i>Centre d'hadronthérapie (ions carbone et protons)</i> 159,6 millions € (<u>trois salles</u>) (212,3 millions \$ CA)	17,5 millions € (23,3 millions \$ CA)	Disponibilité de 12,5 heures/jour 900 patients/an
	<i>Centre de protonthérapie</i> 88,5 millions € (<u>trois salles</u>) (117,6 millions \$ CA) 77 millions € (<u>deux salles</u>) (102,3 millions \$ CA)	<i>Entretien</i> - installations : 3 % - équipements : 6,7 % <i>Électricité</i> : 500 MWh/an	Disponibilité de 14 heures/jour 884 patients/an
Australian Proton Project Working Party, 2006 ³⁶ Australie	De 110 à 150 millions \$ AU (<u>quatre salles</u>) (de 94,2 à 18,5 millions \$ CA)	<i>Coût par patient</i> : 25 000 \$ AU (21 411 \$ CA)	

* Le coût du financement est évalué à un taux d'intérêt annuel de 5 %, le remboursement s'étalant sur 20 ans.

† Nombre de salles non précisé.

Conversion en dollars canadiens selon la parité du pouvoir d'achat : 1 \$ US (2009) = 1,1918037 \$ CA; 1 € (2007) = 1,3291541;

1 \$ AU = 0,85644299; 1 £ (2009) = 1,801866 \$ CA. Source : OCDE. Parité et taux de change. Disponible

à : http://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=SNA_TABLE4 (consulté le 10 juin 2010).

36. Source : Australian Proton Project Working Party. Submission No. 115 to Hon. Alex Somlyay MP, Chairman, Standing Committee on Health and Ageing, House of Representatives, Canberra, Australia. Re: Commonwealth Parliamentary Enquiry into Health Funding. Disponible à : <http://www.protontherapy.com.au/html/sub115.pdf>.

Le rapport technique de l’AHRQ [Trikalinos *et al.*, 2009] mentionne un scénario à une salle de traitement qui ne pourrait coûter que 20 millions de \$ US. Dans ce dernier cas, la pièce unique contient tous les équipements nécessaires, y compris le cyclotron (synchrocyclotron cryogénique). La clé d’un tel exploit technologique reposerait sur la construction d’un accélérateur fonctionnant à un champ magnétique très élevé (10 tesla et utilisation d’une technologie superconductrice)³⁷. Ainsi, il sera possible de produire un faisceau de protons de 250 MeV, pouvant être modulé, dans une première version, par des systèmes passifs de mise en forme du faisceau, avec une évolution prévue vers la modulation d’intensité [Mazal *et al.*, 2010]. Toutefois, ce système n’est pas encore homologué par la FDA [Trikalinos *et al.*, 2009].

Selon Weber et ses collaborateurs [2007], qui se fondent sur une étude de Goitein et Jermann [2003], le coût par fraction thérapeutique (ou séance individuelle d’irradiation) serait 1,5 à 2,5 fois plus élevé pour la protonthérapie comparativement à la radiothérapie classique. Toutefois, l’évaluation de Peeters et ses collaborateurs [2010] en arrive à un chiffre plus élevé, soit 3,2, estimant le coût par fraction à 743 € (988 \$ CA) et 233 € (310 \$ CA), respectivement. Selon leur hypothèse d’une moyenne de 20 fractions par patient traité par protonthérapie et de 18 pour celui recevant la radiothérapie classique, le coût moyen par patient s’élèverait à 14 860 € (19 751 \$ CA) et 4 194 € (5 574 \$ CA), respectivement. L’analyse de sensibilité montre que les facteurs influençant le plus le rapport de 3,2 est le temps requis pour chaque séance d’irradiation (18 minutes en protonthérapie vs 10 minutes en photonthérapie selon l’hypothèse de base) et le profil de patients, une part d’entre eux nécessitant un allongement de la séance d’irradiation ou des techniques plus complexes (RCMI ou radiothérapie stéréotaxique, par exemple). Enfin, les tumeurs de la tête et du cou et les chordomes de la base du crâne traités par protonthérapie entraîneraient les coûts les plus élevés par patient, et les cancers du poumon et de la prostate les coûts les moins élevés. Dans ces derniers cas, l’écart financier avec des traitements plus avancés de radiothérapie serait réduit ou même inversé (cancer de la prostate traité par RCMI).

Selon Weber et ses collaborateurs [2007], comme on peut s’attendre, en raison de la compétition commerciale, à une baisse des coûts d’investissement et de fonctionnement, le rapport de coût pourrait n’être que de 1,6 à 1,3 dans les cinq à dix prochaines années. De plus, comme le soulignent Bouyon-Monteau et ses collaborateurs [2010], l’avantage présumé de la protonthérapie quant à la réduction des complications et séquelles ainsi que des récidives ferait en sorte que le coût global de la prise en charge des maladies concernées diminuerait.

4.3 COÛT DES SERVICES ASSURÉS OU ACHETÉS À L’ÉTRANGER

Selon l’information recueillie par le Department of Health [DoH, 2009] de l’Angleterre, en 2007, le programme états-unien d’assurance publique Medicare a payé en moyenne 24 054 \$ US (environ 29 100 \$ CA) pour un traitement de protonthérapie répondant aux indications approuvées. Selon la même source, en France, le coût moyen du traitement pris en charge par le système public est estimé à 40 635 € (environ 53 100 \$ CA).

Le Centre fédéral d’expertise des soins de santé [Huybrechts *et al.*, 2007] a envoyé un questionnaire à 15 centres européens et à 4 centres ailleurs dans le monde (Canada, États-Unis et Japon) pour vérifier s’ils seraient prêts à accueillir des patients belges, et si oui, combien et à quel coût. Selon les réponses obtenues, le coût de traitement d’une tumeur oculaire variait entre 3 400 et 20 000 € selon la durée et le lieu du traitement, alors que celui pour les autres tumeurs oscille entre 15 000 et 40 000 € (si on exclut l’estimation du centre américain variant entre 83 000 et 98 000 \$ US). Si les frais de déplacement et de séjour des patients étaient ajoutés, l’évaluation totale pour 51 patients s’élèverait à 1,7 millions €, soit environ 33 300 € par patient. Selon le Department of Health de l’Angleterre [DoH, 2009], selon le lieu et la nature des traitements, il en coûterait en moyenne de 40 000 à 90 000 £ pour faire traiter un patient à l’étranger,

37. Still River Systems. The Monarch250™ PBRT System [site Web]. Disponible à : <http://www.stillriversystems.com/products.aspx?id=50> (consulté le 10 juin 2010).

cette estimation excluant les frais de déplacement et de séjour. Enfin, un document récent (2008) de Proton Therapy Australia estime qu'il en coûte au gouvernement australien de 100 000 à 200 000 \$ AU pour faire traiter un patient aux États-Unis³⁸.

Selon des données fournies par la Régie de l'assurance maladie du Québec³⁹, de 2005 à 2009, 21 demandes de traitement de protonthérapie ont été acceptées et 2 ont été refusées. Toutefois, seulement 11 patients ont reçu les traitements. L'écart entre le nombre de demandes acceptées et le nombre réel de patients traités s'explique par le refus (cinq cas) du centre de protonthérapie de Boston (bilan des bénéfices et effets indésirables non favorable) ou par le désistement de patients (cinq cas) ayant refusé de s'y rendre (généralement des patients âgés).

Les adultes et les enfants (de 18 ans ou moins) ont été traités pour un chondrosarcome cérébral (5 et 0, respectivement), un chordome de la base du crâne ou d'une vertèbre cervicale (2 et 1), un carcinome neuro-endocrinien (1 et 0), un synoviosarcome⁴⁰ d'une vertèbre cervicale (1 et 0) et un rhabdomyosarcome (0 et 1). Le montant total déboursé pour ces traitements s'est élevé à 2,25 millions de dollars, soit 204 576 \$ par patient. On note que le montant moyen, qui était de 177 005 \$ pour les 3 premières années, est passé à 252 826 \$ pour les années 2008 et 2009. En 2010, trois demandes ont été acceptées pour le moment.

5. INDICATIONS PRIVILÉGIÉES ET NOMBRE DE PATIENTS

Quelles sont les indications possibles de la protonthérapie et les nombres de patients qui y sont associés? Des organismes d'évaluation ou professionnels comme des associations de radio-oncologues ont tenté de répondre à cette question. L'expérience de cinq pays européens, pour lesquels des données sont disponibles, est présentée à titre d'illustration, soit la Belgique, l'Italie, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et la Suède. Toutefois, la justification de ces indications suit des démarches différentes, notamment quant à l'utilisation des données probantes ou d'opinions d'experts.

Le **Centre fédéral d'expertise des soins de santé** (Belgique) est l'organisme qui restreint le plus les indications de la protonthérapie [Huybrechts *et al.*, 2007]. Leur méthode rigoureuse a été traitée plus tôt dans cette note (section 3.2.3). Les trois indications qu'il considère « envisageables aujourd'hui bien qu'étayées par un faible niveau de preuve » et les nombres de patients visés sont les suivants :

- Mélanome de l'uvée lorsque situé près du disque optique ou de la fovéa, ou si l'épaisseur est supérieure à 5 mm (2 enfants et 11 adultes);
- Chordomes non opérables de la base du crâne, de l'épine dorsale et du sacrum (7 adultes⁴¹);
- Chondrosarcomes de la base du crâne (3 enfants et 22 adultes).

En se basant sur des données d'incidence des cancers de 2003 et une population de 10,4 millions, l'organisme a estimé le nombre annuel de cas correspondant à des indications envisageables aujourd'hui (avec niveau de preuve) à environ 45 cas, soit 4,3 par million.

L'organisme a également tenu compte d'indications futures possibles (mais les données sont insuffisantes pour conclure), qu'il a résumées ainsi :

- « Tumeurs rares et particulières chez un nombre limité de patients lorsque le traitement conventionnel risque de léser des structures fragiles adjacentes » (moins de 50 enfants et adultes).

38. Proton Therapy Australia. Proton beam therapy: An advanced cancer treatment for Australians. 2007. Disponible à : <http://www.protontherapy.com.au/html/f0907.doc>.

39. D^{re} Élise Rheault, Direction des affaires professionnelles, Régie de l'assurance maladie du Québec, communication personnelle, 2 mars 2010.

40. Un synoviosarcome ou synovialome est un « néoplasme malin né aux dépens des synoviales ou des bourses séreuses, caractérisé par son dimorphisme histologique et par sa tendance métastatique marquée, essentiellement par voie lymphatique » [OQLF, 1982].

41. Pour certains de ces cas, notamment les chordomes spinaux et paraspiniaux, il s'agit d'une « indication future possible » non encore suffisamment démontrée.

Au total, le nombre de patients pouvant être traités par protonthérapie ne devrait pas dépasser 95 par année (9,2 par million).

Le **Health Council of the Netherlands** [2009] a estimé le nombre annuel de patients répondant aux critères d'une indication standard (voir section 3.2.3 pour le détail) à 252, soit environ 15 par million (population de 16,5 millions en 2008). Voici le résultat de leur exercice :

- Mélanomes intraoculaires (et quelques autres cancers de l'œil dont le traitement usuel présente un risque élevé) (45 adultes);
- Tumeurs de la base du crâne et paraspinales, notamment les chordomes et les (chondro)sarcomes (63 adultes);
- Médulloblastomes (24 enfants);
- Autres tumeurs cérébrales pédiatriques rares (120 enfants).

Toutefois, en incluant les autres catégories d'indications (potentielles, théoriques ou en vue de réduire les cancers radio-induits) dont l'efficacité n'est pas encore démontrée, le nombre total de patients pouvant éventuellement tirer un avantage de la protonthérapie pourrait atteindre annuellement 7 098 (430 par million).

Un exercice d'estimation du nombre de patients pouvant bénéficier de la protonthérapie a aussi été réalisé pour la Suède [Glimelius *et al.*, 2005]. Il est précisé au point de départ que la preuve de l'efficacité de la protonthérapie n'est pas très élevée et qu'elle s'appuie surtout sur l'expérience clinique (limitée à des essais de phase I ou II), les différences observées dans les études sur des modèles dosimétriques et les connaissances sur les relations dose-réponse. Une liste d'indications est dressée par ordre décroissant du soutien des cliniciens consultés quant à leur opinion sur le recours futur à la protonthérapie dans la pratique courante, avec mention du nombre annuel de patients potentiels :

- Mélanomes intraoculaires : indication considérée établie (15 patients);
- Chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne : indication de pratique courante dans la mesure du possible (de 20 à 25 patients);
- Méningiomes (de 30 à 40 patients).

Pour ce premier groupe, on obtiendrait un taux de 7,2 à 8,9 patients par million (population de 9 millions en 2005).

Les catégories qui suivent reposent surtout sur les avantages potentiels de la protonthérapie :

- Malformations artérioveineuses des vaisseaux cérébraux de taille supérieure à 10 cm² (de 20 à 25 patients);
- Réirradiations (de 150 à 400 patients);
- Cancers pédiatriques (excluant les médulloblastomes) (de 60 à 80 patients);
- Adénomes hypophysaires (de 10 à 15 patients);
- Cancers ORL (oto-rhino-laryngé), notamment nasopharynx et sinus (60 patients);
- Sarcomes de la base du crâne, de l'orbite et de l'épine dorsale (40 patients);
- Autres cancers ORL (240 patients).

Ce deuxième groupe ajouterait de 64,4 à 95,6 patients par million. Suit une liste de 15 autres catégories, comprenant par exemple les cancers du sein, du poumon, du foie et de la prostate et même les soins palliatifs : les avantages potentiels de la protonthérapie sont ici considérés moindres. Pour l'ensemble des indications étudiées, le nombre annuel de patients admissibles pourrait atteindre 275 par million, soit de 14 à 15 % des patients traités par irradiation.

Une étude fait état d'un même exercice pour l'Italie, en s'appuyant sur une analyse de l'**Association italienne de radio-oncologie** (AIRO) : le nombre potentiel de patients par année a d'abord été estimé à 831 patients, soit 13,8 par million (population de 58 millions en 2003) [Orecchia *et al.*, 2009; 2003]. Par la suite, ce chiffre a été révisé à plus de 1 000 patients ou 16,6 par million. Toutefois, le document de l'AIRO, bien que citant de nombreuses références, ne donnait aucune information sur la méthodologie de détermination des indications dites « privilégiées » ou « prioritaires » par l'AIRO. Voici la liste de ces indications privilégiées, accompagnées des nombres annuels non révisés :

- Mélanomes de l'uvée (310 patients);
- Chordomes de la base du crâne et du rachis (46 patients);
- Chondrosarcomes de la base du crâne et paraspinaux (90 patients);
- Méningiomes de la base du crâne (50 % des cas totaux, soit 125 patients);
- Tumeurs paraspinales (140 patients);
- Schwannomes des nerfs crâniens (10 % des cas totaux, soit 45 patients);
- Adénomes hypophysaires (10 % des cas totaux, soit 75 patients).

L'ajout d'indications potentielles, comme les tumeurs de la tête et du cou, les cancers du poumon (non à petites cellules), de la prostate, de la vessie, du pancréas et du foie ferait grimper le nombre annuel à 249 par million (chiffre non révisé par les auteurs).

Enfin, un **rapport anglais** [Proton Sub Group, 2006] a catégorisé les applications potentielles en deux groupes : les indications hautement prioritaires (ou essentielles) et les indications fortes. Le choix des indications du premier groupe s'appuie sur une expérience clinique déterminante ou un large consensus : proximité d'organes radiosensibles ou responsables de la croissance (chez les enfants), risques pour la vision, retard mental, cancers secondaires. Ces indications concerneraient 495 patients par année (8 par million). Le second groupe s'appuie sur l'hypothèse d'une distribution supérieure de la dose et d'une réduction du risque pour les tissus normaux critiques. Ces indications fortes ajouteraient 891 patients annuellement (15 par million). Toutefois, il existe peu d'information disponible sur les données probantes justifiant la détermination des indications dans l'un ou l'autre groupe. On indique ainsi au début du document, avec quelques références à l'appui, que la preuve d'un taux de contrôle local élevé est très forte pour ce qui est des tumeurs oculaires et celles de la base du crâne et paraspinales, une réduction des doses sur des tissus sains et des organes critiques voisins ainsi qu'une réduction du risque de cancer radio-induit chez les enfants traités pour un rhabdomyosarcome paraméningé ou un médulloblastome.

Voici la liste des indications qualifiées de « hautement prioritaires » :

ADULTES (385 patients) :

- Chordomes du rachis (40 patients) et de la base du crâne (60 patients);
- Chondrosarcomes de la base du crâne (30 patients);
- Mélanomes de la choroïde (100 patients);
- Tumeurs craniospinales sans autre précision (pinéale) (10 patients);
- Sarcomes spinaux et paraspinaux des tissus osseux et mous (120 patients);
- Tumeurs orbitales/des glandes lacrymales (25 patients);

ENFANTS (110 patients) :

- Gliomes de la voie optique centrale (21 patients);
- Rétinoblastomes (5 patients);
- Sarcomes pelviens (25 patients);
- Rhabdomyosarcome de l'orbite (5 patients);
- Rhabdomyosarcome paraméningé (12 patients);
- Chondrosarcomes et chordomes de la base du crâne (2 patients);
- Tumeur maligne de l'épiphyse (10 patients);
- Gliomes bien différenciés (30 patients).

Voici maintenant les indications dites « fortes » :

ADULTES :

- Méningiomes (300 patients);
- Tumeurs neuroectodermiques primitives (TNEP) (médullaires/intracrâniennes) (30 patients);
- Localisation anatomique difficile/malignité antérieure (200 patients);
- Neurinomes de l'acoustique (300 patients)

ENFANTS :

- Rhabdomyosarcomes paraméningés (6 patients);
- Médulloblastomes craniospinaux (55 patients).

Le total annuel de 1 386 patients, combinant les indications hautement prioritaires et fortes, correspond à 23 patients par million et représente un peu moins de 1 % du volume annuel de soins en radiothérapie au Royaume-Uni.

En conclusion, on observe une grande variation dans les indications appuyées plus ou moins fortement par les données probantes ou l'influence des opinions d'experts et de cliniciens, et en conséquence dans les nombres de patients admissibles (de 4,3 à 23 par million). Selon la population québécoise estimée à 7,9 millions⁴² au 1^{er} avril 2010, le nombre annuel de patients correspondant à cette variation pourrait s'étendre de 34 à 182, bien qu'il soit plus justifié de retenir une limite de 119 (correspondant à l'évaluation rigoureuse néerlandaise de 15 par million). La proportion des enfants admissibles, soit 11 % dans l'évaluation belge, 22 % dans le rapport anglais et 48 % dans l'analyse néerlandaise, si on se limite aux indications les plus restrictives, constitue un facteur critique de cette évaluation. Dans ce cas particulier, l'opinion des experts semble prévaloir davantage que les données probantes, qui sont très faibles, comme mentionné à la section 3.2. Enfin, comme le précise un guide du NHS pour l'orientation des patients à la protonthérapie, dans plusieurs cas, une résection chirurgicale de la tumeur ou une chirurgie de réduction tumorale aura été réalisée au préalable⁴³.

42. Statistique Canada. Estimations démographiques trimestrielles [site Web]. Disponible à : <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/100628/t100628a2-fra.htm> (consulté le 30 juin 2010).

43. NHS. National Commissioning Group for Highly Specialised Services. Guidance for the referral of patients abroad for NHS proton treatment. Disponible à : <http://www.ncg.nhs.uk/index.php/key-documents/proton-therapy/> (consulté le 28 juin 2010).

6. ENJEUX D'ÉVALUATION ET DE PRISE DE DÉCISION

6.1 PLACE DE LA PROTONTHÉRAPIE PARMIS LES TRAITEMENTS DE HAUTE PRÉCISION

Dans leur revue récente, Bouyon-Monteau et ses collaborateurs [2010] rappellent certaines nuances quant à l'opinion de quelques auteurs sur la supériorité présumée de la protonthérapie. En effet, dans les dernières années, de nouvelles techniques de radiothérapie utilisant les photons (radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, tomothérapie, Cyberknife®, arcthérapie, etc.) ont permis d'améliorer ses performances quant à la précision de conformation de la dose au volume cible prévisionnel et à la limitation de l'irradiation des organes à risque. En outre, les photons ne nécessitent pas de corrections d'hétérogénéité de doses, par exemple au voisinage de cavités aériques, et ils sont préférés lorsque le foyer opératoire comporte du matériel chirurgical métallique.

En contrepartie, ces auteurs soulignent que la protonthérapie présente un avantage balistique inégalable lorsqu'il faut irradier une tumeur voisine de structures hautement critiques et privilégier une escalade de la dose, comme c'est le cas dans le traitement des mélanomes oculaires et des sarcomes de la base du crâne et du rachis. Pour des régions tumorales particulièrement radiorésistantes, on pourrait même envisager le recours aux ions carbone, dont l'efficacité biologique relative est plus élevée. De plus, la protonthérapie avec modulation d'intensité paraît la technique la plus performante lorsque la protection des tissus sains est primordiale, comme en oncologie pédiatrique : elle allie en effet un avantage conformationnel et une dose intégrale plus faible. Ce bénéfice serait aussi maximal pour les grands volumes cibles des médulloblastomes ou des tumeurs digestives. Des résultats préliminaires laissent envisager une réduction plus grande du risque de subir un second cancer avec la protonthérapie, mais ces résultats doivent être validés par des études cliniques prospectives, notamment chez l'enfant.

Enfin, Bouyon-Monteau et ses collaborateurs [2010] affirment que « la protonthérapie n'est pas une technique miraculeuse : ses résultats dépendent étroitement de la rigueur avec laquelle elle est effectuée ». C'est pourquoi, tant dans les études cliniques que dans la pratique courante, il faut mettre l'accent sur les conditions optimales d'utilisation de cette technologie. Tout comme les autres techniques d'irradiation, la protonthérapie n'échappe pas à une évolution constante, notamment pour en arriver à « délivrer en routine [sic] des faisceaux dynamiques permettant les approches dites de modulation d'intensité » [Mazal *et al.*, 2010]. Des appareillages d'un genre nouveau (solutions compactes « tout intégré », accélérateurs à parois diélectriques, lasers protons, par exemple) s'annoncent déjà, pour pouvoir faire face à ce défi et répondre à la demande d'équipements fiables et performants, mais devant s'intégrer dans des locaux exigus et être économiquement accessibles. La mise en application clinique de ces nouvelles technologies devra bien sûr être démontrée.

6.2 LIMITES DE LA PREUVE EN PROTONTHÉRAPIE

Dans son évaluation, le Health Council of the Netherlands [2009] soulève l'enjeu majeur de la validation scientifique de la protonthérapie. L'essai clinique randomisé (ECR) reste l'étalon or pour démontrer le potentiel et l'efficacité d'une technique d'irradiation visant à améliorer le contrôle local tumoral et la survie du patient. Cependant, lorsque cette technique vise principalement à réduire les effets indésirables et les tumeurs induites, cette exigence se heurte à certains enjeux méthodologiques, pratiques et éthiques. L'évaluation des avantages cliniques de la protonthérapie requiert une autre approche méthodologique, outre celle des ECR, qui donne une place aux essais prospectifs de phase I et II ainsi qu'aux études observationnelles et cas-témoins. Toutefois, cela n'exclut pas le besoin de poursuivre la recherche et des études cliniques dans les conditions les plus rigoureuses possibles. Selon le rapport technique de l'AHRQ [Trikalinos *et al.*, 2009] et la revue de Bouyon-Monteau et ses collaborateurs [2010], cette exigence s'avère indispensable pour l'application de la protonthérapie à des cancers plus communs (sein, prostate, poumon et pancréas); de plus, des analyses économiques devront être réalisées pour permettre de bien apprécier le rapport coût/efficacité de cette technologie. Enfin, les essais comparatifs auront à tenir compte de l'évolution technologique rapide des différentes techniques

de traitement, dans le domaine de la radiothérapie par photons, de la protonthérapie et de l'hadronthérapie utilisant d'autres particules comme les ions carbone.

Ces commentaires vont à l'encontre de l'opinion de certains auteurs (par exemple, Goitein et Cox [2008]) qui remettent en question la nécessité même de faire des ECR, compte tenu de la supériorité théorique de la protonthérapie (meilleure distribution de la dose) qui permet de minimiser les effets indésirables (particulièrement la destruction de cellules saines) et du fait que ces essais ne constituent pas la seule source d'information influençant la décision médicale. Ils arguent que les ECR deviennent alors éthiquement inacceptables. Dans un article éclairant, Hofmann [2009] montre les éléments trompeurs de cette argumentation qui repose sur une pétition de principe et ne fait pas la distinction entre des mécanismes biologiques et physiques et l'efficacité, ou même l'efficience. D'autres principes fallacieux reposent sur l'aspect prometteur (ou d'espoir) d'effets bénéfiques, sur l'expérience du passé (phase de scepticisme avant l'adoption), sur l'innovation (tout est ce qui est nouveau est supérieur), de comparaison avec d'autres pays (il faut suivre le courant), sur l'équivoque (confusion entre le degré de confiance et le degré de preuve) ou sur l'extension d'une analogie (on suppose que la démarche de prise de décision en évaluation des technologies est semblable à celle effectuée dans la pratique clinique). La présence de ces éléments fallacieux est surtout imputable à l'incertitude, à laquelle les protagonistes réagissent avec optimisme ou pessimisme, mais cette argumentation peut conduire à des choix néfastes. L'auteur conclut ainsi : « les patients ont droit à la meilleure technologie disponible, sur la base des meilleures données probantes disponibles et aussi des meilleurs arguments » (traduction libre).

6.3 DONNÉES PROBANTES ET DÉCISIONS ADMINISTRATIVES À L'ÉGARD DE LA PROTONTHÉRAPIE

Australie

À la suite des représentations faites par une entreprise privée (Proton Therapy Australia Pty Ltd), le Therapeutic Goods Administration, du gouvernement australien, a accepté le 21 novembre 2007 d'inclure dans son registre l'équipement de protonthérapie; cette entreprise peut donc importer un tel système en Australie et le faire fonctionner⁴⁴. Toutefois, les démarches pour inscrire cette thérapie dans la liste des services publics (Medicare) n'ont pas encore abouti. Selon les projections de l'entreprise, à terme, 2 500 patients australiens ou étrangers pourraient être traités annuellement. Plusieurs revues réalisées dans ce pays ou en Nouvelle-Zélande ont montré les faiblesses des données probantes et ont peut-être contribué à la prudence de l'État australien. Par contre, ce dernier rembourse les frais engagés par les patients traités à l'étranger.

Belgique

Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé [Huybrechts *et al.*, 2007] rappelle d'abord, dans sa conclusion, la grande faiblesse des données probantes en faveur de l'hadronthérapie et le trop petit nombre de patients (moins de 100 par année) qui pourraient actuellement en bénéficier. Ce nombre est largement inférieur au seuil « nécessaire pour justifier les dépenses engagées dans la création en Belgique d'un centre d'hadronthérapie estimé à 159 millions d'euros et pour l'exploiter de manière efficiente (sans qu'il soit nécessaire de recruter une très large majorité de patients étrangers) ».

« Dans l'immédiat, la conclusion d'accords avec des centres d'hadronthérapie dans les pays voisins est par conséquent une option à envisager. Dans cette perspective, il est nécessaire de mettre sur pied une procédure uniforme qui prévoit une intervention de l'INAMI⁴⁵ avant le traitement et garantit un accès aisé au traitement. Il y a lieu de mettre sur pied une commission qui rassemblera les demandes des radiothérapeutes belges, établira les patients prioritaires, s'assurera de l'inclusion effective de tout patient

44. TGA eBS. Public Summary. Proton Therapy Australia Pty Ltd - Proton therapy system. Disponible à : [https://www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=147516&agid=\(PrintDetailsPublic\)&actionid=1](https://www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=147516&agid=(PrintDetailsPublic)&actionid=1) (consulté le 10 juin 2010).

45. L'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) est l'organisme belge qui rembourse partiellement les frais médicaux.

dans un essai clinique avec groupe contrôle et surveillera l'éventuelle apparition ultérieure de cancers secondaires. (...) Néanmoins, aux fins d'encourager la recherche biomédicale, l'innovation et le soutien de partenaires locaux industriels, un investissement dans le développement d'une technologie prometteuse peut s'envisager. Il convient dans ce cas de faire appel à des sources de financement spécifiques. »

Le gouvernement belge reste encore très hésitant à propos de la création d'un centre d'hadronthérapie en Belgique. Lors d'une séance plénière du Sénat de Belgique tenue le 11 mars 2010, la ministre des Affaires sociales et de la Santé publique reprenait ces conclusions du Centre fédéral d'expertise des soins de santé⁴⁶. Toutefois, elle mentionnait la possibilité de réaliser la première étape d'une étude de faisabilité sur la création d'un centre d'hadronthérapie en Belgique, en concertation avec le Belgian Hadrontherapy Consortium et les services universitaires de radiothérapie. Par ailleurs, elle rappelait la démarche de l'INAMI pour élaborer une convention établissant les modalités du choix des indications, du diagnostic et du suivi des patients admissibles à un traitement d'hadronthérapie à l'étranger. Une décision suivra alors sur l'implication de l'INAMI dans les coûts de traitement.

Espagne

La revue systématique réalisée par l'agence catalane d'évaluation des technologies (AATRM) répondait à un besoin soulevé dans un rapport sur la stratégie de lutte contre le cancer, préparé dans le cadre du Plan national de qualité du système national de santé en Espagne [Manchón *et al.*, 2009]. En effet, il n'y avait alors (et encore à ce jour) aucune installation d'hadronthérapie dans le pays. La complexité et le coût élevé de mise en place et de fonctionnement d'une telle installation rendaient nécessaire la détermination des indications pour lesquelles l'avantage apporté par la protonthérapie en justifierait le coût élevé. Les auteurs de la revue systématique ont conclu qu'elle justifiait la mise sur pied d'au moins un centre de protonthérapie en Espagne pour traiter les patients répondant aux indications appuyées par les données probantes. Ce centre devra consacrer une partie de ses activités à la recherche clinique pour contribuer à améliorer les preuves d'efficacité et d'innocuité, comme le propose aussi la stratégie de lutte contre le cancer.

Pays-Bas

Les auteurs du rapport d'évaluation néerlandais, sur la base de leur analyse et de l'hypothèse que les études futures confirmeront l'efficacité de la protonthérapie, ont conclu qu'un nombre important de patients cancéreux pourraient bénéficier de ses avantages (réduction des effets indésirables, meilleur contrôle de la tumeur et diminution des cancers radio-induits). Toutefois, la planification des investissements nécessaires requise devra répondre aux critères suivants :

- Installation de tout centre de protonthérapie dans un centre hospitalier « universitaire »;
- Validation clinique (études observationnelles ou ECR), durant la période initiale, des indications potentielles et théoriques, en plus du traitement des patients présentant des indications standards;
- Couverture des coûts engendrés par le traitement des patients présentant des indications standards, de ceux pour lesquels on désire réduire le risque de tumeurs radio-induites et de ceux participant à des études de validation clinique;
- Concentration des installations de protonthérapie et orientation efficace des patients vers ces centres par les autres hôpitaux hollandais.

Toutefois, aucune recommandation n'est faite quant au nombre de centres de protonthérapie requis et à leur emplacement. Selon une information publiée le 24 juillet 2009, le ministre néerlandais de la Santé a approuvé le plan d'un consortium d'introduire un centre de protonthérapie aux Pays-Bas d'ici 2013⁴⁷.

46. Sénat de Belgique. Annales. Séances plénières, jeudi 11 mars 2010 : séance de l'après-midi, 4-115. Demande d'explications de M^{me} Lieve Van Ermen à la vice-première ministre et ministre des Affaires sociales et de la Santé publique sur «l'hadronthérapie» (n° 4-1557). Disponible à : <http://senat.be/crv/4-115.pdf> (consulté le 11 juin 2010).

47. Bulletins Électroniques (BE). La protonthérapie disponible aux Pays-Bas en 2013 [site Web]. Disponible à : <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/60100.htm> (consulté le 11 juin 2010)..

Royaume-Uni

Actuellement, la seule installation de protonthérapie du Royaume-Uni (à Clatterbridge) ne traite que des tumeurs oculaires, et ce, chez 100 à 130 patients par année [DoH, 2009]. Dans son rapport aux ministres sur le développement de la radiothérapie en Angleterre, le National Radiotherapy Advisory Group (NRAG) a consacré une courte section à la protonthérapie [NRAG, 2007]. Une partie de son argumentation repose sur l'avis préparé par un sous-comité, dont il a été question dans un chapitre précédent de cette note [Proton Sub Group, 2006]. Rappelant que le nombre de patients traités par protonthérapie à l'extérieur du pays croîtra dans les prochaines années et que 400 patients par année pourraient en bénéficier, le NRAG recommandait qu'au moins une installation moderne de protonthérapie soit mise sur pied en Angleterre et que le Department of Health élabore un plan d'affaires à cette fin. Le NRAG précisait que cette mise sur pied pouvait s'appuyer sur un partenariat entre le NHS, l'industrie et les institutions académiques.

Le 18 août 2009, la ministre de la Santé donnait le feu vert au développement des services de protonthérapie en Angleterre et demandait à la National Specialised Commissioning Team de faire un appel d'offres pour identifier de possibles fournisseurs de ces services. Dans son cadre de développement de la protonthérapie, le Department of Health précisait que, selon les indications révisées par le NRAG (indications fortes mentionnées plus haut), il faudra prévoir un nombre annuel de 1 500 patients adultes et pédiatriques vivant en Angleterre et 200 patients de plus pour les autres constituantes du Royaume-Uni. Ces nombres incluaient les patients participant à des essais cliniques (5 %). Enfin, des activités de recherche et d'évaluation seront nécessaires pour maximiser les bénéfices de cette technologie et assurer son développement.

Jusqu'à ce que le centre de protonthérapie soit opérationnel, le Department of Health continuera à payer le traitement des patients britanniques en Suisse, en France et aux États-Unis; en 2009-2010, 50 patients profiteront de ce service. Le National Commissioning Group for Highly Specialised Services a produit un guide pour l'orientation des patients au Proton Therapy Clinical Reference Panel (PTCRP) pour approbation⁴⁸; ce guide précise entre autres les principes, les diagnostics reconnus, les prescripteurs, soit des équipes multidisciplinaires et les responsables de la coordination du processus et du suivi (équipes, cliniciens et établissement).

7. CONCLUSION

Voici les principaux constats qui se dégagent de cette note informative :

- La faiblesse des données probantes, surtout en raison de l'absence de solides études comparatives, ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité et l'innocuité relatives réelles de la protonthérapie, notamment par rapport aux techniques modernes de radiothérapie (photons).
- Toutefois, plusieurs organismes d'évaluation, services gouvernementaux et experts sont d'avis que, malgré la faiblesse de la preuve, la protonthérapie est indiquée pour le traitement de mélanomes intra-oculaires, de chordomes de la base du crâne et du rachis, de chondrosarcomes de la base du crâne, ces indications étant généralement reconnues dans la pratique. De plus, certains de ces groupes ou experts ajoutent, comme indications plus ciblées, après une évaluation clinique serrée de chaque cas, des tumeurs rares et particulières chez des groupes choisis de patients lorsque le traitement habituel par photons risque de léser des structures fragiles adjacentes. Les cancers pédiatriques (entre autres médulloblastomes, rétinoblastomes, rhabdomyosarcomes) sont souvent compris dans ce groupe plus ciblé, alors que, chez les adultes, peuvent s'y retrouver des méningiomes, des tumeurs intracrâniennes, des sarcomes spinaux ou paraspinaux des os ou des tissus mous, par exemple.

48. Document déjà cité à la note 42.

- Ces indications standards se traduisent par de très faibles nombres de patients, les estimations les plus serrées se situant entre 4,3 (Belgique) et 15 (Pays-Bas) par million de population. De tels taux se traduiraient au Québec par un nombre de patients variant entre 34 et 119 par année, selon la population estimée en 2010. Toutefois, dans la réalité, ces nombres pourraient être inférieurs puisqu'il faudra tenir compte de l'évaluation individuelle de chaque cas.
- Le coût de construction d'un centre de protonthérapie (avec trois salles de traitement) s'élèverait à environ 125 millions de \$ CA alors que son coût de fonctionnement pourrait atteindre 20 millions par année (et même, 30 millions, si on inclut le coût du financement). Ces estimations sont conditionnelles au traitement de 900 à 1 800 patients par année, nombres qui dépassent largement ceux qui correspondent aux indications standards de la protonthérapie.
- Il est difficile d'estimer le rapport coût/efficacité différentiel de la protonthérapie en raison de la grande incertitude qui entoure son efficacité, non seulement en ce qui a trait aux indications potentielles ou théoriques, mais également aux indications standards.
- Les administrations des services de santé de plusieurs pays couvrent les frais des patients présentant des indications standards pour la protonthérapie et ne pouvant être traités sur place. Elles ont établi ou prévoient établir des mécanismes rigoureux pour déterminer et orienter ces patients vers des centres offrant ce service à l'étranger. Au Québec, de 2005 à 2009, on a accepté en moyenne quatre demandes de traitement (patients traités à Boston) par année, mais seulement la moitié ont reçu les traitements. Le coût moyen par patient dans les deux dernières années s'établit à environ 250 000 \$.
- Tous les rapports et revues examinés dans cette note soulèvent le besoin de poursuivre la recherche sur les simulations dosimétriques, l'efficacité et l'innocuité de la protonthérapie, notamment dans le cadre d'études comparatives (ou observationnelles dans certaines circonstances) rigoureuses.
- Selon l'expérience des pays analysés dans cette note, toute décision d'introduction de la protonthérapie sur leur territoire soulève de nombreux enjeux cliniques, opérationnels (dont le nombre de patients), techniques (main-d'œuvre, expertise et équipements lourds spécialisés) et financiers (coût élevé), en plus d'être associée à des enjeux de recherche clinique et industrielle qui entraînent la nécessité de partenariats touchant le financement et l'utilisation. La décision de création d'un centre de protonthérapie doit donc reposer sur des études rigoureuses de pertinence et de faisabilité.

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La radiochirurgie stéréotaxique par accélérateur linéaire et gamma knife. Rapport préparé par Raouf Hassen-Khodja. Montréal, Qc : AETMIS, 2002.
- Amichetti M, Cianchetti M, Amelio D, Enrici RM, Minniti G. Proton therapy in chordoma of the base of the skull: A systematic review. *Neurosurg Rev* 2009;32(4):403-16.
- Bekkering GE, Rutjes AW, Vlassov VV, Aebersold DM, von Bremen K, Juni P, Kleijnen J. The effectiveness and safety of proton radiation therapy for indications of the eye: A systematic review. *Strahlenther Onkol* 2009;185(4):211-21.
- Blanchard S. Hadronthérapie par ions carbone : rapport préliminaire. Saint-Denis La Plaine, France : Haute Autorité de santé (HAS); 2010. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_934208/hadrontherapie-par-ions-carbone-rapport-preliminaire.
- Bouyon-Monteau A, Habrand JL, Datchary J, Alapetite C, Bolle S, Dendale R, et al. La protonthérapie : avenir de la radiothérapie? Première partie : aspects cliniques. *Cancer Radiother* 2010 [Epub ahead of print].
- Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer J* 2009; 15(4):319-24.
- Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Proton therapy in clinical practice: Current clinical evidence. *J Clin Oncol* 2007;25(8):965-70.
- Brenner DJ et Hall EJ. Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: A charged issue. *Radiother Oncol* 2008;86(2):165-70.
- Coen JJ et Zietman AL. Proton radiation for localized prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6(6):324-30.
- Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: Estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;104(6):1129-37.
- Department of Health (DoH). A framework for the development of proton beam therapy services in England. Londres, Angleterre : DoH; 2009. Disponible à : http://www.nscg.nhs.uk/?dl_id=219.
- Dillenseger JP et Moerschel E. Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie : quand la théorie éclaire la pratique. Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier Masson, 2009.
- Durante M et Loeffler JS. Charged particles in radiation oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(1):37-43.
- Edlinger C, Fay AF, Baffert S, Charpentier E, Jakobi-Rodrigues N, Féry-Lemonnier E. Protonthérapie. Tome I. Paris, France : Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT); 2002.
- Efstathiou JA, Trofimov AV, Zietman AL. Life, liberty, and the pursuit of protons: An evidence-based review of the role of particle therapy in the treatment of prostate cancer. *Cancer J* 2009;15(4):312-8.
- Evaluation Subcommittee of ASTRO's Emerging Technologies Committee (Evaluation Subcommittee). An evaluation of proton beam therapy [version du 13 mai 2010]. Fairfax, VA : American Society for Radiation Oncology (ASTRO); 2010. Disponible à : <http://www.astro.org/Research/CommentForm/documents/ProtonReport2010.pdf>.
- Flanz J et Smith A. Technology for proton therapy. *Cancer J* 2009;15(4):292-7.
- Garnier M et Delamare J. Dictionnaire illustré des termes de médecine. 30^e éd. Paris, France : Maloine; 2009.

- Glimelius B, Ask A, Bjelkengren G, Bjork-Eriksson T, Blomquist E, Johansson B, et al. Number of patients potentially eligible for proton therapy. *Acta Oncol* 2005;44(8):836-49.
- Goitein M et Cox JD. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol* 2008;26(2):175-6.
- Goitein M et Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(1):S37-50.
- Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol* 2010;95(1):32-40.
- Habrand JL, Bolle S, Datchary J, Alapetite C, Petras S, Helfre S, et al. La protonthérapie en radiothérapie pédiatrique. *Cancer Radiother* 2009;13(6-7):550-5.
- Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):1-7.
- Hardy P et Bridge P. What are the potential benefits and limitations of particle therapy in the treatment of paediatric malignancies? *J Radiother Pract* 2008;7(1):9-18.
- Health Council of the Netherlands. Proton radiotherapy: Horizon scanning report. La Haye, Pays-Bas : Health Council of the Netherlands; 2009. Disponible à : <http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/proton-radiotherapy>.
- Hofmann B. Fallacies in the arguments for new technology: The case of proton therapy. *J Med Ethics* 2009;35(11):684-7.
- Huybrechts M, Obyn C, Gailly J, Mambourg F, Vinck I, Ramaekers D. Hadronthérapie. KCE reports 67B. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2007. Disponible à : http://kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=8945&CREF=10108.
- Lee I. Proton beam therapy for the treatment of neoplasms involving (or adjacent to) cranial structures. Horizon Scanning Report. Canberra, Australie : HealthPACT Secretariat, Department of Health and Ageing; 2007a. Disponible à : <http://www.health.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/asernip-s-net-s-reports-2>.
- Lee I. Proton beam therapy for the treatment of uveal melanoma. Horizon Scanning Report. Canberra, Australie : HealthPACT Secretariat, Department of Health and Ageing; 2007b. Disponible à : <http://www.health.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/asernip-s-net-s-reports-2>.
- Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De Ruyscher D, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiother Oncol* 2007;83(2):110-22.
- Manchón P, Espinàs JA, Borràs JM. La hadronterapia en el tratamiento del cáncer [document en espagnol]. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm 2007/20. Madrid, Espagne : Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM); 2009. Disponible à : http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/hadronterapia_07-aatrm.pdf.
- Mazal A, Habrand J-L, Delacroix S, Datchary J, Dendale R, Desjardins L, et al. La protonthérapie : bases, indications et nouvelles technologies. *Bull Cancer* 2010;97(7):831-46.
- Merchant TE. Proton beam therapy in pediatric oncology. *Cancer J* 2009;15(4):298-305.
- Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(3):824-9.

- National Radiotherapy Advisory Group (NRAG). Radiotherapy: Developing a world class service for England. Report to Ministers from National Radiotherapy Advisory Group. Londres, Angleterre : Department of Health (DoH); 2007. Disponible à : http://www.dh.gov.uk/dr_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_074576.pdf.
- National Radiotherapy Advisory Sub Group on Proton and Heavy Particle Therapy for Cancer (Proton Sub Group). Proton treatment for cancer: A report for the National Radiotherapy Advisory Group. Advice to NRAG. Londres, Angleterre : Department of Health (DoH); 2006. Disponible à : http://www.cancer.nhs.uk/documents/nrag_files/proton%20subgroup%20report%20-%20fin.pdf.
- Newhauser WD, Fontenot JD, Mahajan A, Kornguth D, Stovall M, Zheng Y, et al. The risk of developing a second cancer after receiving craniospinal proton irradiation. *Phys Med Biol* 2009;54(8):2277-91.
- Office québécois de la langue française (OQLF). Grand dictionnaire terminologique. Montréal, Qc : OQLF. Disponible à : <http://www.oqlf.gouv.qc.ca/ressources/gdt.html>.
- Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy—A systematic review of clinical effectiveness. *Radiother Oncol* 2007;83(2):123-32.
- Orecchia R, Fossati P, Rossi S. The National Center for Oncological Hadron Therapy: Status of the project and future clinical use of the facility. *Tumori* 2009;95(2):169-76.
- Orecchia R, Krengli M, Amichetti M, Benassi M, Biti G, Magnani C, et al. Gruppo di Studio sulla radioterapia con adroni: implementazione di una rete di centri clinici sul territorio nazionale italiano [document en italien]. Milan, Italie : Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO); 2003. Disponible à : <http://web.archive.org/web/20070719084044/http://www.tera.it/ise/attach/DFILE/583/airo-ioni-20034.1doc.pdf>.
- Palm A et Johansson KA. A review of the impact of photon and proton external beam radiotherapy treatment modalities on the dose distribution in field and out-of-field; implications for the long-term morbidity of cancer survivors. *Acta Oncol* 2007;46(4):462-73.
- Peeters A, Grutters JP, Pijls-Johannesma M, Reimoser S, De Ruyscher D, Severens JL, et al. How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. *Radiother Oncol* 2010;95(1):45-53.
- Pijls-Johannesma M, Pommier P, Lievens Y. Cost-effectiveness of particle therapy: Current evidence and future needs. *Radiother Oncol* 2008a;89(2):127-34.
- Pijls-Johannesma M, Grutters JP, Lambin P, Ruyscher DD. Particle therapy in lung cancer: Where do we stand? *Cancer Treat Rev* 2008b;34(3):259-67.
- Schulz-Ertner D. The clinical experience with particle therapy in adults. *Cancer J* 2009;15(4):306-11.
- Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. Advanced prostate cancer: The results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(1):3-12.
- Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, et al. Proton therapy for prostate cancer: The initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(2):348-52.
- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Guide des procédures de radiothérapie externe 2007. Paris, France : SFRO; 2007. Disponible à : <http://www.sfro.org/francais/Guide%20RT%202007.pdf> (publié aussi dans *Cancer Radiother* 2008;12:143-313).
- Steinberg ML et Konski A. Proton beam therapy and the convoluted pathway to incorporating emerging technology into routine medical care in the United States. *Cancer J* 2009;15(4):333-8.

- Talcott JA, Rossi C, Shipley WU, Clark JA, Slater JD, Niemierko A, Zietman AL. Patient-reported long-term outcomes after conventional and high-dose combined proton and photon radiation for early prostate cancer. *JAMA* 2010;303(11):1046-53.
- Timmermann B. Proton beam therapy for childhood malignancies: Status report. *Klin Padiatr* 2010;222(3):127-33.
- Trikalinos TA, Terasawa T, Ip S, Raman G, Lau J. Particle beam radiation therapies for cancer. Technical Brief no. 1. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2009. Disponible à : [http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/58/173/particle%20beam%20mainreptrev11-09\(r\).pdf](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/58/173/particle%20beam%20mainreptrev11-09(r).pdf).
- Weber DC, Mirimanoff RO, Miralbell R. La radiothérapie par faisceaux de protons : bases physiques, indications et expérience suisse. *Bull Cancer* 2007;94(9):807-15.
- Widesott L, Amichetti M, Schwarz M. Proton therapy in lung cancer: Clinical outcomes and technical issues. A systematic review. *Radiother Oncol* 2008;86(2):154-64.
- Zacharatou Jarlskog C et Paganetti H. Risk of developing second cancer from neutron dose in proton therapy as function of field characteristics, organ, and patient age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):228-35.
- Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: Long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1106-11.
- Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossy CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1233-9.



Agence d'évaluation des technologies et des
modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
Tél. : 514 873-2563
Télec. : 514 873-1369
aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
<http://www.aetmis.gouv.qc.ca>

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).
La protonthérapie. Note informative préparée par Jean-Marie R. Lance. AETMIS NI-2010-03:1-30.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2010
Bibliothèque et Archives Canada, 2010
ISBN 978-2-550-58654-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2010.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.