



Épidémiologie des cancers primitifs de l'os :

- Environ 300 nouveaux cas par an, tous types confondus, dont la moitié chez des moins de 20 ans
- Taux de survie à 5 ans pour les patients diagnostiqués entre 0 et 14 ans : 75 %

iStock

TUMEURS OSSEUSES :

des cancers pour lesquels la recherche se mobilise

Les cancers primitifs de l'os sont des maladies rares : ils ne représentent que 0,5 à 1 % des nouveaux cancers chaque année, toutes localisations confondues. Dans la moitié des cas, il s'agit d'ostéosarcomes, qui touchent le plus souvent les moins de 20 ans. **Les métastases osseuses, elles, sont beaucoup plus fréquentes, en particulier chez l'adulte** : ce sont des tumeurs secondaires issues d'un cancer qui a « pris naissance », dans la plupart des cas, dans un autre organe (lire p. 26). Le point sur ces tumeurs osseuses et les recherches en cours.

— PARRAIN : DOMINIQUE HEYMANN —

LES CANCERS PRIMITIFS DE L'OS

Une famille hétérogène de tumeurs rares

Des douleurs ostéoarticulaires continues et progressives, qui ne vont qu'en s'aggravant : c'est bien souvent le seul symptôme d'une tumeur osseuse. Cette forme de cancer, très rare, se développe à l'intérieur ou plus rarement à la surface de l'os. Parce que les symptômes sont peu spécifiques, elle est souvent diagnostiquée tardivement.

« Dès qu'il y a suspicion, une radiographie est indispensable pour détecter quelque chose d'anormal, explique le Pr François Gouin, chef du service de chirurgie orthopédique du CHU de Nantes. Cet examen est complété par une **IRM**, qui rend visible l'extension d'une tumeur en dehors de l'os. » Deuxième étape du diagnostic : une biopsie chirurgicale, afin de récupérer suffisamment de matériel tumoral pour le faire analyser par un anatomo-pathologiste. « Le prélèvement chirurgical et l'analyse du matériel prélevé sont des étapes difficiles, elles doivent être réalisées par des experts dans un centre spécialisé », précise le Pr Gouin ; en France, treize centres sont identifiés par l'Institut national du cancer (INCa). « L'aspect des cellules, leur organisation, la façon dont elles envahissent les tissus avoisinants... tous ces indices nous permettent d'émettre des hypothèses de diagnostic, explique le Dr Marie-Françoise Heymann, anatomo-pathologiste (Institut de cancérologie de l'Ouest, Site René Gauducheau, Saint-Herblain; université de Sheffield). On peut ensuite chercher des **biomarqueurs** particuliers pour affiner, par exemple préciser un type de cancer, différencier une tumeur primitive d'une métas-

IRM : technique d'imagerie qui permet de visualiser avec une grande précision les organes et tissus mous dans différents plans de l'espace ou en trois dimensions.

BIOMARQUEUR : molécule biologique que l'on peut doser, caractéristique d'un état ou d'une pathologie.

3 QUESTIONS AU PARRAIN DU DOSSIER

PR DOMINIQUE HEYMANN

Professeur d'oncologie osseuse, département d'oncologie et métabolisme, université de Sheffield (Grande-Bretagne), laboratoire européen associé (Inserm/Université de Nantes/Université de Sheffield) « Unité de recherche sur les sarcomes »

Beaucoup de recherches portent sur le micro-environnement tumoral. De quoi s'agit-il ?

Une tumeur n'est pas homogène : elle est composée de cellules cancéreuses, mais aussi de cellules du tissu local - ici, l'os -, de vaisseaux sanguins, de cellules immunitaires... dont le fonctionnement est perturbé par la présence de cellules cancéreuses. Par exemple, une métastase osseuse provenant d'un cancer du sein stimule les ostéoclastes, les cellules chargées de la dégradation osseuse, ce qui provoque une forte dégradation osseuse à l'origine d'un relargage de calcium dans le sang (hypercalcémie) qu'il faut traiter.

Ce microenvironnement tumoral constitue-t-il une cible pour de nouvelles thérapies ?

Oui : en comprenant comment les cellules cancéreuses modifient leur environnement pour qu'il soit plus propice à leur développement, on peut espérer s'y attaquer. En oncologie, on utilise déjà des médicaments qui bloquent la formation de nouveaux vaisseaux (anti-angiogéniques) par exemple ou qui renforcent l'action du système immunitaire (immunothérapie). Dans le cadre de l'ostéosarcome, des études sont en cours pour étudier les liens entre macrophages (des cellules immunitaires), croissance tumorale et développement de métastases. En effet, on sait qu'il existe différents types de macrophages et tous ne sont pas impliqués de la même façon dans la biologie d'une tumeur.

Les chercheurs s'intéressent aussi aux cellules quiescentes. Pourquoi ?

Dans une tumeur, certaines cellules cancéreuses sont très actives, d'autres sont en dormance. Or les chimiothérapies ne sont actives que contre les cellules qui se multiplient. Ces cellules dormantes ou quiescentes, non détruites, peuvent être à l'origine d'une récurrence, lorsqu'elles se « réveillent ». Nous devons comprendre pourquoi certains patients récidivent et d'autres pas, et comment ces cellules sortent de leur état de dormance. Là encore, le microenvironnement joue certainement un rôle important.

→ **Radiographie de la jambe**
d'une femme de 46 ans
montrant un chondrosarcome
(orange) du péroné (à droite).

GRADE :
le grade d'un cancer correspond
à son agressivité, c'est-à-dire sa capacité
à se développer rapidement et/ou à former
des métastases.

PIC D'INCIDENCE :
lorsque le nombre de nouveaux cas est
à son maximum.

EXÉRÈSE :
intervention chirurgicale qui consiste
à retirer un élément nuisible à l'organisme
ou un corps étranger.

MALADIE DE PAGET :
pathologie caractérisée par un remodelage
anormal de l'os, certaines zones se
détruisent trop alors que d'autres se
développent de façon trop importante.

tase, ou une tumeur de bas **grade** d'une tumeur de haut grade. » Si un cancer de l'os est confirmé, d'autres examens (scintigraphie osseuse, radio thoracique...) sont réalisés pour déceler d'éventuelles métastases, qui sont malheureusement présentes chez 15 à 20 % des malades dès le diagnostic.

Des tumeurs très différentes

Il existe différents types de tumeurs primitives malignes de l'os. Les plus fréquentes sont :

- **l'ostéosarcome**, qui représente 50 % des cas. Il survient le plus souvent chez les garçons (adolescents ou jeunes adultes) avec un **pic d'incidence** autour de 18 ans. Ces tumeurs se situent préférentiellement sur des os longs

Des tumeurs très rares

Avec environ seulement 150 cas par an, l'ostéosarcome est considéré comme un cancer rare. C'est aussi le cas du sarcome d'Ewing et du chondrosarcome. Mais il existe d'autres tumeurs osseuses primitives – une cinquantaine de sous-types identifiés à ce jour – encore plus rares : elles ne concernent chacune que quelques nouveaux cas par an. Des cancers extrêmement rares, donc, comme l'adamantinome, qui se développe au niveau de la partie centrale des os longs, surtout le tibia, parfois sur la mandibule ou le maxillaire. On le traite uniquement par une chirurgie d'**exérèse**, et son pronostic est bon (87 % de survie à 10 ans), mais il y a un risque de rechute ou de métastases parfois très tardives. Quant au chordome, qui survient essentiellement chez l'adulte, il siège en général au niveau de l'articulation entre la tête et le cou, le sacrum ou les corps vertébraux. Chirurgie et radiothérapie sont mises en œuvre pour le traiter ; l'intérêt de la chimiothérapie et des thérapies ciblées est encore à l'étude.



(tibia, fémur ou humérus), à proximité des plaques de croissance (voir infographie page de droite). Les ostéosarcomes constituent une grande famille de tumeurs très hétérogènes, souvent très agressives. « *Quand ces tumeurs sont diagnostiquées chez des adultes, en général après 60 ans, elles peuvent être liées à une anomalie osseuse préexistante, comme une **maladie de Paget*** », précise le Pr Gouin.

- **le sarcome d'Ewing** occupe la deuxième position en termes de fréquence, il affecte plus souvent des adolescents, avec un pic d'incidence autour de 15 ans. Il s'agit là aussi d'un cancer agressif qui forme souvent des métastases. « *Le sarcome d'Ewing se caractérise par une anomalie génétique particulière : la fusion de deux gènes conduit en effet à la production d'une protéine anormale qui favorise la prolifération cellulaire* », explique le Dr Franck Tirode, du centre Léon-Bérard (Inserm, U1052, Lyon). Cette anomalie génétique a été caractérisée en

CROISSANCE OSSEUSE ET TUMEURS

L'os est un tissu vivant, qui subit de nombreuses modifications tout au long de la vie, et particulièrement durant la croissance.

STUCTURE D'UN OS LONG

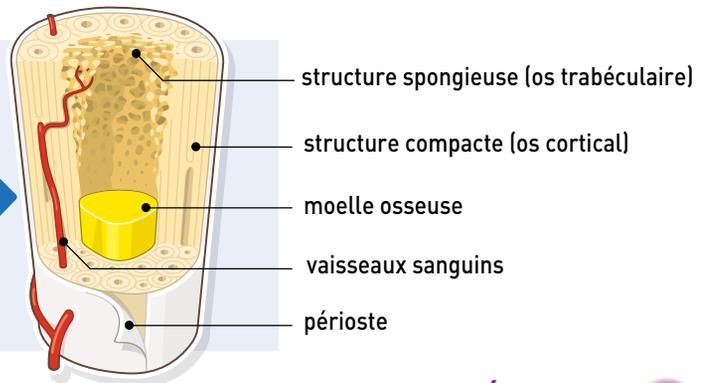
diaphyse (milieu)

plaque de croissance (cartilage de conjugaison)

métaphyse

épiphyse

Selon leur type, les tumeurs cancéreuses se développent préférentiellement à différents endroits.



TUMEURS CANCÉREUSES

sarcome d'Ewing

ostéosarcome

tumeur à cellules géantes / sarcome à cellules claires

1992 par l'équipe du Pr Olivier Delattre, à l'Institut Curie. Elle a permis la mise au point d'un test de diagnostic moléculaire de ce cancer, utilisé en routine depuis 2012 en France.

• enfin, le **chondrosarcome**, qui est une prolifération de cellules cartilagineuses malignes, concerne plutôt des adultes après 30 ans.

« Les facteurs de risques des cancers de l'os sont très mal connus, reconnaît le Pr Gouin. L'âge de survenue et la localisation sur les os longs suggèrent qu'il y a un lien entre cette croissance rapide et le développement tumoral. »

Une prise en charge standardisée

« Pour la plupart des ostéosarcomes et sarcomes d'Ewing, le protocole de prise en charge est bien établi, précise le Pr Gouin. Cela commence toujours par une chimiothérapie, qui provoque la **nécrose** des cellules cancéreuses et permet ensuite d'opérer dans des conditions optimales, en minimisant le risque de dissémi-

NÉCROSE :
mort prématurée des cellules à cause d'une maladie ou d'un agent extérieur.

nation des cellules cancéreuses dans l'organisme. » En effet, quand on intervient dans l'os, le risque est grand que des cellules cancéreuses se disséminent, un peu comme de la poussière. Le chirurgien prend des marges de sécurité pour être sûr d'enlever toute la tumeur : avant les années 1980, l'amputation était quasi systématique, tandis qu'aujourd'hui le chirurgien pratique une exérèse de la tumeur puis une reconstruction osseuse, soit par greffe soit par prothèse. Pour les plus jeunes patients, il existe des prothèses adaptées à la croissance osseuse. La tumeur est ensuite analysée par l'anatomopathologiste : « En déterminant le taux de cellules nécrosées, nous identifions si la tumeur a bien répondu ou pas à la chimiothérapie, et donc nous pouvons estimer le risque de récurrence », explique le Dr Marie-Françoise Heymann. Cela permet aux oncologues de déterminer la chimiothérapie post-opératoire à mettre en œuvre. « Encore 40 % de patients répondent mal



→ **Dès qu'il y a suspicion, une radiographie est indispensable pour détecter quelque chose d'anormal.** Cet examen est complété par une IRM, qui rend visible l'extension d'une tumeur en dehors de l'os.

médicament qui stimule l'activité des macrophages, a été développé il y a quelques années pour traiter certains ostéosarcomes métastatiques ; un essai clinique utilisant cette molécule est actuellement en discussion en France. Des recherches sont également en cours pour identifier les patients qui seront bons ou moins bons répondeurs aux traitements. « *Les chercheurs s'intéressent de plus en plus au microenvironnement de la tumeur* (lire « 3 questions au parain du dossier » p. 21), nous espérons que cela nous donnera de nouvelles pistes thérapeutiques. »



TÉMOIGNAGE

D^r Benjamin Ory,
laboratoire Sarcomes osseux et remodelage des tissus calcifiés,
Inserm U1238 (Nantes)

L'épigénétique des tumeurs osseuses

« Notre équipe travaille sur l'épigénétique, c'est-à-dire les facteurs qui modulent l'expression des gènes : nous nous intéressons plus particulièrement à des modifications chimiques qui se superposent à l'ADN et vont "éteindre" certains gènes ou au contraire amplifier leur activité. Nous voulons comprendre pourquoi dans certaines cellules osseuses, particulièrement les **ostéoblastes**, certains gènes se trouvent très exprimés lorsqu'il y a un cancer. Pour cela, nous cartographions des régions de l'ADN qui portent ces modifications épigénétiques, pour identifier ensuite les gènes associés et comprendre leur rôle dans le processus même de la cancérisation. Nous avons par ailleurs testé une molécule qui inhibe ces gènes qui s'expriment de façon trop importante dans les cellules cancéreuses. Pratiquée *in vitro* sur des cellules cultivées et dans des modèles animaux, cette stratégie thérapeutique s'est avérée efficace contre des ostéosarcomes et des tumeurs d'Ewing. Mais avant de passer à des essais cliniques chez l'homme, nous souhaitons mieux comprendre les mécanismes en jeu, et surtout pourquoi cela n'affecte pas d'autres fonctions cellulaires normales, où ces régions sont naturellement impliquées. »

à la chimiothérapie, et nous n'avons pas de traitement optimal pour eux », regrette le P^r Gouin. Concernant la radiothérapie, elle est surtout utilisée pour les sarcomes d'Ewing, les ostéosarcomes et les chondrosarcomes étant peu sensibles à ce traitement.

Plusieurs pistes de recherche

Beaucoup de recherches portent actuellement sur l'**immunothérapie**. « *On sait que certaines cellules immunitaires, appelées macrophages, jouent un rôle important dans le développement des ostéosarcomes* », explique le P^r Dominique Heymann, responsable d'une équipe de recherche Inserm au département d'oncologie et métabolisme de l'université de Sheffield (Grande-Bretagne). Ainsi, le mifamurtide, un

→ **Plusieurs pistes de recherche sont aujourd'hui explorées** : l'immunothérapie, le microenvironnement de la tumeur, l'utilisation de radium radioactif ou encore les thérapies ciblées.



iStock

D'autres pistes thérapeutiques sont à l'essai, comme l'utilisation du radium 223 : administré par voie intraveineuse, cet élément radioactif se fixe préférentiellement sur les zones où le remodelage osseux est important, ce qui est le cas dans une tumeur osseuse.

Pour le sarcome d'Ewing, l'espoir serait de mettre au point une thérapie ciblée qui inhiberait spécifiquement la protéine anormale issue de la fusion des deux gènes : « *Certains laboratoires développent actuellement de tels médicaments, mais les essais cliniques ne sont pas faciles à mettre en place car le nombre de patients concernés est très faible* », souligne le Dr Tirode. D'autres études cherchent à comprendre pourquoi environ 35 % des patients atteints d'ostéosarcome récidivent ou développent des

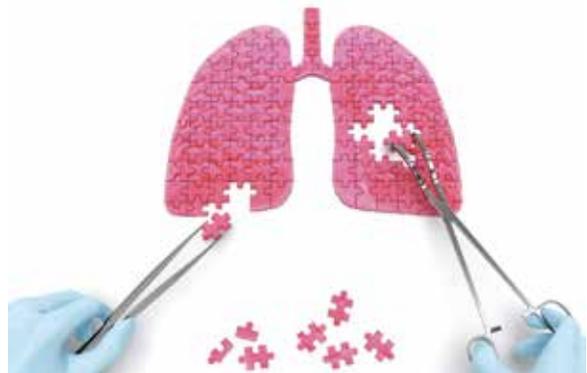
métastases responsables de leur décès. Ce phénomène est probablement lié à des cellules cancéreuses qui sont capables d'entrer en dormance, de résister ainsi à la chimiothérapie, puis de se réveiller pour former une nouvelle tumeur. L'identification de biomarqueurs liés à ces cellules cancéreuses en dormance permettrait d'adapter la prise en charge et de mieux surveiller les patients chez qui le risque de récurrence est important. Quoi qu'il en soit, « *tous les patients sont suivis pendant au moins dix ans. À cause de leur cancer mais aussi parce que l'intervention chirurgicale qu'ils ont subie a des conséquences fonctionnelles sur leur squelette que nous devons suivre au long cours, afin de prévenir les complications* », rappelle le Pr Gouin. ■

IMMUNO-THÉRAPIE :
approche thérapeutique qui mime les effets du système immunitaire, ou le stimule, pour détruire les cellules cancéreuses.

OSTÉOBLASTES :
cellules spécialisées dans la formation du tissu osseux.

Les métastases pulmonaires

15 à 20 % des patients souffrant d'un ostéosarcome présentent aussi des métastases, ce qui est associé à un mauvais pronostic. Dans la grande majorité des cas, elles siègent au niveau des poumons. Aujourd'hui, l'approche chirurgicale pour éliminer ces métastases pulmonaires permet de prolonger l'espérance de vie des malades. Cependant, malgré les progrès de la chirurgie et de la chimiothérapie, le taux de survie à 5 ans pour les ostéosarcomes métastatiques reste inférieur à 40 %, et cela a très peu progressé ces vingt dernières années. La mise au point de thérapies ciblées, l'immunothérapie et le développement de chimiothérapies administrables directement dans les poumons (par inhalation, par exemple) sont donc explorés par les chercheurs.



iStock

LES MÉTASTASES OSSEUSES

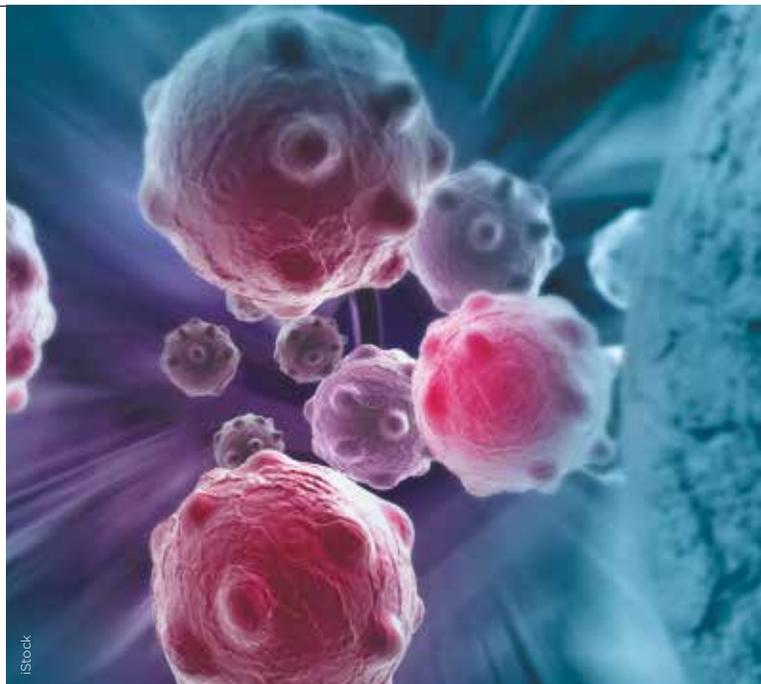
Des tumeurs fréquentes qui intriguent la recherche

La grande majorité des tumeurs osseuses découvertes chez l'adulte sont des métastases : elles se forment lorsque des cellules cancéreuses s'échappent d'une tumeur primitive siégeant dans un autre organe, et après avoir circulé via le sang ou la lymphe, elles s'installent dans l'os.

« Les cancers du sein, de la prostate, du poumon, du rein et de la thyroïde ont une tendance naturelle très forte à métastaser dans l'os : comme leurs cellules présentent des récepteurs à des molécules produites par des cellules osseuses, elles sont naturellement attirées par ce tissu-là, explique le Pr Cyrille Confavreux, rhumatologue au CHU de Lyon. Elles se développent le plus souvent dans le bassin, la colonne vertébrale ou le fémur. »

En parallèle du traitement de la tumeur primitive (par chimiothérapie et radiothérapie, notamment), la prise en charge des métastases osseuses repose sur deux classes de médicaments spécifiques, les biphosphonates et le denosumab, qui ralentissent la résorption osseuse (perte de tissu osseux) provoquée par les cellules cancéreuses, et sur un traitement qui corrige le taux anormalement élevé de calcium dans le sang (dû justement à la dégradation de l'os). Plusieurs interventions sont envisageables pour réduire les douleurs (voir encadré), mais aussi consolider l'os : chirurgie, radiologie interventionnelle (sous contrôle radioscopique, un ciment biocompatible est injecté dans l'os par exemple).

« Lorsque des cellules cancéreuses migrent dans l'os à partir d'un organe périphérique, elles entrent d'abord en dormance (ou quiescence), puis elles se réveillent parfois plusieurs années après pour former une métas-



↑ **Des métastases osseuses se forment** lorsque des cellules cancéreuses s'échappent d'une tumeur primitive siégeant dans un autre organe et s'installent dans l'os après avoir circulé via le sang ou la lymphe.

La prise en charge de la douleur

Les tumeurs osseuses sont douloureuses, c'est pourquoi la prise en charge de la douleur doit être intégrée au parcours de soins du patient dès leur diagnostic. Deux types de radiothérapie permettent de soulager ces douleurs : la radiothérapie externe, classiquement utilisée en cancérologie pour s'attaquer aux tumeurs, et la radiothérapie métabolique qui consiste à injecter par voie intraveineuse un produit faiblement radioactif qui va se fixer préférentiellement sur les cellules cancéreuses présentes dans le squelette et les irradier. Cependant, dans les deux cas, l'effet antalgique n'est pas immédiat, et la douleur peut même s'amplifier dans les jours qui suivent une séance avant de diminuer par la suite.

tase, décrit le Pr Confavreux. L'enjeu des recherches est de comprendre cette dormance, les facteurs qui la contrôlent, et d'identifier les relations qui s'établissent entre une métastase et son microenvironnement (les cellules de l'os qu'elles côtoient, les vaisseaux sanguins, le système immunitaire...). Il est aussi très important de pouvoir mieux évaluer le risque de fracture chez un patient, pour adapter sa prise en charge. » ■

VRAI FAUX

Les sarcomes, dont font partie les ostéosarcomes, sont des maladies rares

VRAI Les sarcomes sont des tumeurs qui se développent dans des tissus comme l'os mais aussi le muscle, le tissu adipeux (masse grasseuse)... Cela forme un ensemble très complexe et hétérogène de cancers. Si 4 000 personnes environ sont touchées chaque année, il existe plus de 50 types différents de sarcomes, selon le tissu touché, et plus de 150 sous-types selon les caractéristiques moléculaires de la tumeur. De sorte que chaque sarcome est une maladie rare.

Toutes les tumeurs osseuses sont malignes

FAUX Avant 40 ans, la très grande majorité (90 %) des tumeurs osseuses diagnostiquées sont bénignes : elles ne mettent pas en jeu le pronostic vital et ne se propagent pas dans d'autres parties du corps. Il existe une très grande variété de tumeurs bénignes, mais le plus souvent il s'agit d'un ostéochondrome : c'est une excroissance cartilagineuse qui se développe en général à l'extrémité d'un os long, au niveau de la plaque de croissance, préférentiellement entre 10 et 20 ans. S'il y a une gêne fonctionnelle, on procède à une exérèse chirurgicale.



On connaît toujours l'origine d'une métastase osseuse

Il arrive que l'on découvre une tumeur osseuse qui soit clairement identifiée comme une métastase, grâce à l'analyse anatomo-pathologique de ses cellules. Et pour autant, les données d'imagerie médicale (scanner, IRM) ne permettent pas de localiser le cancer qui en est à l'origine. En effet, les métastases osseuses se développent en général plusieurs années après la tumeur primitive. Et celle-ci peut avoir été prise en charge et soignée, ou bien même, plus rarement, avoir disparu sans qu'on la découvre, grâce à l'efficacité du système immunitaire.

FAUX

Les enfants ne peuvent pas participer aux essais cliniques

FAUX Au contraire, c'est grâce aux essais cliniques que des progrès énormes ont été faits récemment en matière de prise en charge des ostéosarcomes chez l'enfant. Ces essais sont très encadrés. Par ailleurs, en France, beaucoup d'essais portant sur les ostéosarcomes sont ouverts à des malades dès l'âge de 11-13 ans, et sans limite d'âge ensuite. De plus en plus d'essais intègrent en effet adultes et enfants car cela permet d'avoir un nombre de patients plus important et donc des résultats plus fiables.

Les ostéosarcomes touchent surtout des enfants

VRAI On estime que 60 % des tumeurs primitives de l'os surviennent chez des enfants âgés de 10 à 20 ans, avec un pic d'incidence pour l'ostéosarcome qui se situe vers 18 ans. Les jeunes garçons sont plus touchés que les filles. C'est pourquoi les spécialistes considèrent que ces cancers sont surtout liés aux pics de croissance, plus importants et plus rapides chez les garçons. Un deuxième pic d'ostéosarcome survient après 60 ans, ce qui implique d'autres mécanismes, notamment une pathologie préexistante comme la maladie de Paget.

EN SAVOIR PLUS

S'ENTRAIDER



INFO SARCOMES

L'association Info Sarcomes réunit patients, familles de malades et médecins spécialistes des sarcomes, toutes localisations confondues. Son credo : « informer pour mieux traiter ». Le conseil scientifique, exclusivement constitué de médecins et de chercheurs, assiste l'association dans la rédaction de ses supports d'information et lui apporte des recommandations dans la mise en œuvre de ses actions pour soutenir la recherche.

www.infosarcomes.org

www.facebook.com/infosarcomes

info@sarcomes.org

Info Sarcomes, Maison des associations
6, cours des Alliés, 35000 Rennes

UNION DES ASSOCIATIONS DE PARENTS D'ENFANTS ATTEINTS DE CANCER OU LEUCÉMIE

L'Union des associations de parents d'enfants atteints de cancer ou leucémie (**UNAPECLE**) est composée d'associations de parents et de proches qui, sous des formes

souvent différentes, ont un même objet social : aider les familles d'enfants atteints de cancer. Son site recense toutes les associations locales qui œuvrent sur le même thème en France.

www.unapecle.net

UNAPECLE, 354, route de Ganges
34000 Montpellier

Tél. : 06 69 60 68 26

LIRE



BEST SELLER

Nos étoiles contraires a connu un succès planétaire auprès des adolescents, tant dans sa version originale, le livre de John Green, que la version cinématographique sortie en 2014. C'est une histoire d'amour entre deux jeunes malades du cancer, Hazel, atteinte d'un cancer de la thyroïde, et Augustus, amputé suite à un ostéosarcome, tous deux âgés de 17 ans.

Nathan éditions, 336 p. (2013)

S'INFORMER



GUIDE PATIENTS

Mon enfant a un cancer : comprendre et être aidé est un guide patients réalisé par l'Institut national du cancer en partenariat avec la Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE). Il présente des informations sur le diagnostic et les traitements, mais aussi sur le soutien et les différentes formes d'accompagnement qui peuvent être proposés aux patients et à leurs familles.

Version PDF à télécharger :
www.e-cancer.fr/content/download/63416/570637/file/Mon-enfant-a-un-cancer-comprendre-et-etre-aide-2014.pdf

Commander une version papier, via
Cancer Info au 0 805 123 124
(service et appel gratuits)
du lundi au vendredi de 9h à 19h.