

Traitements individualisés des cancers de l'enfant DR Nicole Delépine

www.nicoledelapine.fr



Cancer de l'enfant

Pronostic

Enormes progrès ces 20 dernières années, qui ont transformé le pronostic

2/3 des tumeurs malignes de l'enfant guérissent actuellement

TRAITEMENT DU CANCER DE L'ENFANT

Objectifs

- **Détruire la tumeur initiale**
- **Détruire les métastases visibles ou non**
- **Empêcher les récurrences locales ou les métastases à long terme**

Mais effets secondaires sur les tissus sains

- **À court terme**
- **À long terme**

TRAITEMENT DU CANCER DE L'ENFANT

Traitement Général

- **Chimiothérapie,**
- **Hormonothérapie,**
- **Immunothérapie.**

Traitement local

- **Chirurgie,**
- **Radiothérapie,**
- **Laser.**

Chimiothérapie des cancers de l'enfant

Limitations essentielles de la chimiothérapie

- effet toxique **sur les tissus sains**
 - Toxicité immédiate parfois gravissime
 - Séquelles à long terme
- cellules d'emblée **résistantes ou mutations** après chimiothérapie, exigeant l'association de plusieurs drogues
- modicité du coefficient de prolifération
- difficultés de pénétration intratumorale

Principales toxicités à court terme des drogues utilisées en oncologie pédiatrique (1)

Méthotrexate Haute Dose : hépatique, rénale, hématologique (antidote = acide folinique)

- **Ifosfamide, Cyclophosphamide** : rénale, hématologique, et neurologique pour l'Ifosfamide
- **Antracyclines** : cardiaque
- **Vincristine, Vinblastine, Etoposide, Navelbine** : neurologique
- **Actinimycine D** : hépatique, muqueuses

Principales toxicités à court terme des drogues utilisées en oncologie pédiatrique (2)

- **Sels de platine** : rénale, hématologique, neurologique
- **Aracytine** : hépatique, SNC
- **campto**: syndrome cholinergique
- **Taxotère, Taxol**: syndrome pied-main
- **Témodal**: thrombopénie
- **VP 16 , Taxol, Taxotère**: allergie

Prévention possible pour certaines toxicités (1)

- **Bilan biologique adapté** avant chaque cure et quotidiennement pour les cures sur plusieurs jours avec possibilité ainsi d'arrêter en cours de cure.
- **Bilan cardiaque** : ECG et Échographie cardiaque avant les antracyclines.
- Surveillance **EMG** pour les neuropathies.

Prévention possible pour certaines toxicités (2)

- **Existence d'antidote:** Acide folinique pour le MTX, de Mesna (Uromitexan) pour les cystites dues à l'holoxan et à l'endoxan .
- **Aide de la pharmacocinétique** pour l'holoxan et le Méthotrexate .
- **Alcalinisation des urines et hyperhydratation** pour le Méthotrexate .
- **Hyperhydratation** pour les sels de platine .

Prévention possible pour certaines toxicités (3)

- **Corticothérapie et antihistaminiques** pour les allergies
- **Vit B1, B6** pour les neuropathies
- **Cardioxane et Lévocarnil** pour les toxicités cardiaques des anthracyclines, utilisation d'anthracyclines moins cardiotoxiques comme la Thp-Adriamycine
- **Répartition de la cure sur plusieurs jours** avec possibilité d'arrêter ou de diminuer les doses en cours de cure si toxicité: ex Actinomycine D, Cysplatine
- **Atropine** pour les syndromes cholinergiques

Dose des principales drogues utilisées dans le service (1)

La dose est calculée le plus souvent par rapport à la surface corporelle (qui tient compte du poids et de la taille); parfois en kg .

- **Thp-adriamycine : 30 à 60 mg/m² répartis sur 1 à 3 jour**
- **Vincristine : 1,5 mg/m² sans dépasser 2 mg par cure = cap dose**
- **Vinblastine : 3 à 5 mg/m² sur 1 jour**
- **Actinimycine D : 1,5 mg/m² sans dépasser 2 mg par cure = cap dose, en général répartie sur 5 jours**

Mode d'administration

Méthotrexate Haute Dose (1)

- Bilan rénal, hématologique, hépatique préchimio
- N'associer aucune drogue (CI absolue des AINS, des hépatotoxiques, du clamoxyl ...ect)
- Hyperhydratation IV et alcalinisation IV sur 3 à 6 h
- **A H0** : si PH u >7,5 **Méthotrexate iv sur 6H** en Y avec du bicarbonate à 14/1000 IV
- **A H6** : méthotrexatémie (pour l'efficacité), arrêt de la base et faire boire 1,5 l/m² à J1; 2l/m² à partir de J2
- **A partir de H14** : réhydratation IV si vomissements, à adapter quotidiennement

Mode d'administration

Méthotrexate Haute Dose (2)

- **A H20** : **antidote = léderfoline** per os ou IV si vomissements, à au moins 12 reprises toutes les 6 h, en adaptant les doses à la méthotrexatémie quotidienne H24, H48, H72 ect et à poursuivre jusqu'à obtenir une méthotrexatémie $< 0,02$ micromol/l
- **Poursuite de l'alcalinisation des urines** 5 jours soit IV soit per os (citrate de sodium)
- **Vit K si nécessaire**
- Surveillance poids, diurèse, vomissement, PH u ; bilan rénal, hépatique et hémostase quotidien

Mode d'administration de l'Ifosfamide = holoxan(1)

- Bilan rénal, hématologique, hépatique prè chimio
- Dose initiale prévue en répartition sur 5 jours puis adaptation de la dose à partir de J3 en fonction de la **pharmacocinétique** faite par le Dr Gourmel à Saint Louis
- Injection de **Mesna** = **Uromitéxan** pour la prévention des cystites hémorragiques et des troubles neurologiques

Mode d'administration de l'Ifosfamide = holoxan (2)

- Éviter les médicaments ayant des interactions avec le cytochrome 450 au niveau hépatique
- Surveillance poids, diurèse, vomissement, état de conscience
- Bilan sanguin rénal , hépatique quotidien
- Hydratation à adapter tous les jours en fonction des paramètres cliniques et biologiques

Mode d'administration de l'actinomycine D \equiv cosmogen lyovac (1)

- **Bilan rénal, hématologique, hépatique et hémostase prè chimio**
- **Contre-indication des médicaments hépatotoxiques ou en cas d'hépatite virale connue**
- **Répartition de la dose sur 5 jours**

Mode d'administration de l'actinomycine D \equiv cosmogen lyovac (2)

- **Bilan hépatique et hémostase** quotidien avec arrêt en cas d'augmentation des transaminases ou de perturbation de l'hémostase
- Risque de décès par **insuffisance hépatique si erreur de dose**

Traitements opposés aux complications intercurrentes des chimiothérapies

- Transfusion de culots globulaires et/ou érythropoïétine
- Transfusion de culots plaquettaires
- **Facteurs de croissance** hématopoïétique: G.CSF , GM.CSF
- **Transfusion de cellules souches** remplaçant de +en+ les greffes de moelle classiques et permettant l'administration de chimiothérapies plus toxiques
- **Antibiothérapie** lors des aplasies fébriles

Complications de la corticothérapie utilisée essentiellement dans les tumeurs cérébrales



Syndrome de
Cushing cortico-
induit

Complications tardives des chimiothérapies

- **Cardiaques:** Anthracyclines, Ifosfamide, Cyclophosphamide (ne pas dépasser 550 mg/m² de Doxorubicine).
- **Rénaux :** Cysplatine, Ifosfamide, cyclophosphamide.
- **Pulmonaires:** Bléomycine (pas dépasser 260 mg/m²), Méthotrexate.
- **Neurologiques :** Vinca-alkaloïdes.
- **Mutagénèse:** Alkylants, VP16
- **Lignée germinale:** azoospermie, aménorrhée réversibles.

Conclusion :

Mode d'administration optimale des chimiothérapies

- **Primum non nocere**
- **Administration continue ou discontinue et pharmacocinétique pour améliorer l'efficacité et/ou diminuer la toxicité**
- **Chronologie d'administration des drogues pour favoriser les potentialisations**

Chimiothérapie néo adjuvante = préopératoire

- Réduire le volume tumoral et faciliter la chirurgie conservatrice.
- Traiter la maladie au stade occulte
- Adapter les doses de médicament à chaque malade et à chaque tumeur: antimitogramme in vivo.

Chimiothérapie néo adjuvante = préopératoire

Pas trop longue pour éviter la **diffusion**

métastatique de cellules résistantes d'emblée

ou secondairement: **4 à 9 semaines** suivant la
tumeur

-

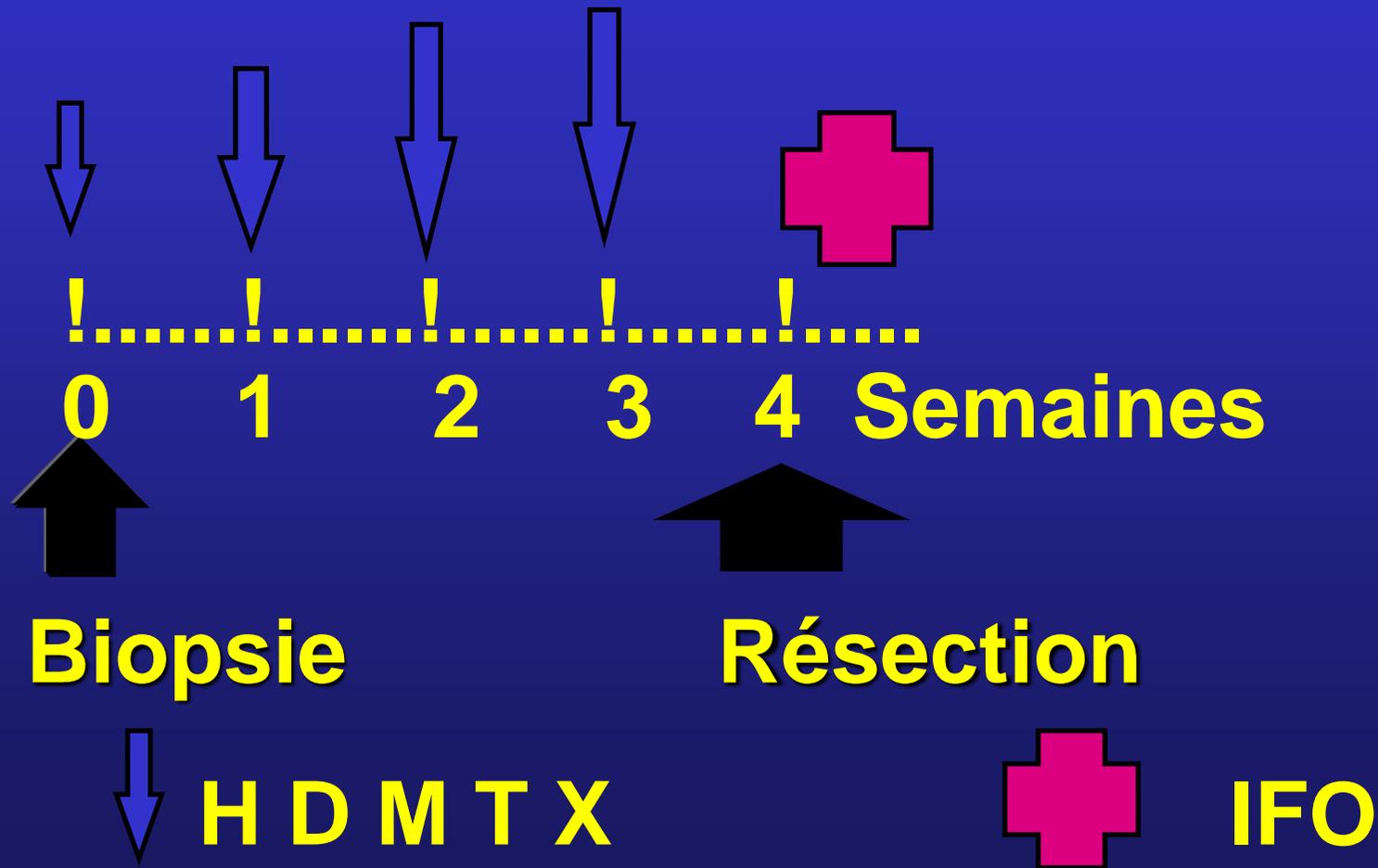
Chimiothérapie des cancers de l'enfant

Prévention et/ou traitement des métastases dans le même temps que la tumeur primitive

- Chimiothérapie **pré-opératoire** = **néo-adjuvante**
- Chimiothérapie per et/ou péri-opératoire
- Chimiothérapie **post-opératoire** = **adjuvante**

Etudes pilotes OS.DD1 & OS.DD11

Chimiothérapie préopératoire de 4 semaines



Méthotrexate haute Dose dans l'ostéosarcome

➤ **1re cure:** la dose dépend de âge

18 g/m²: 5 ans

15 g/m² : 10 ans

12 g/m² : 15 ans

8 g/m² : 20 ans

➤ **A partir de la 2ème cure:** augmentation des doses si **H6 insuffisant**, si réponse clinique, radiologique ou biologique insuffisante.

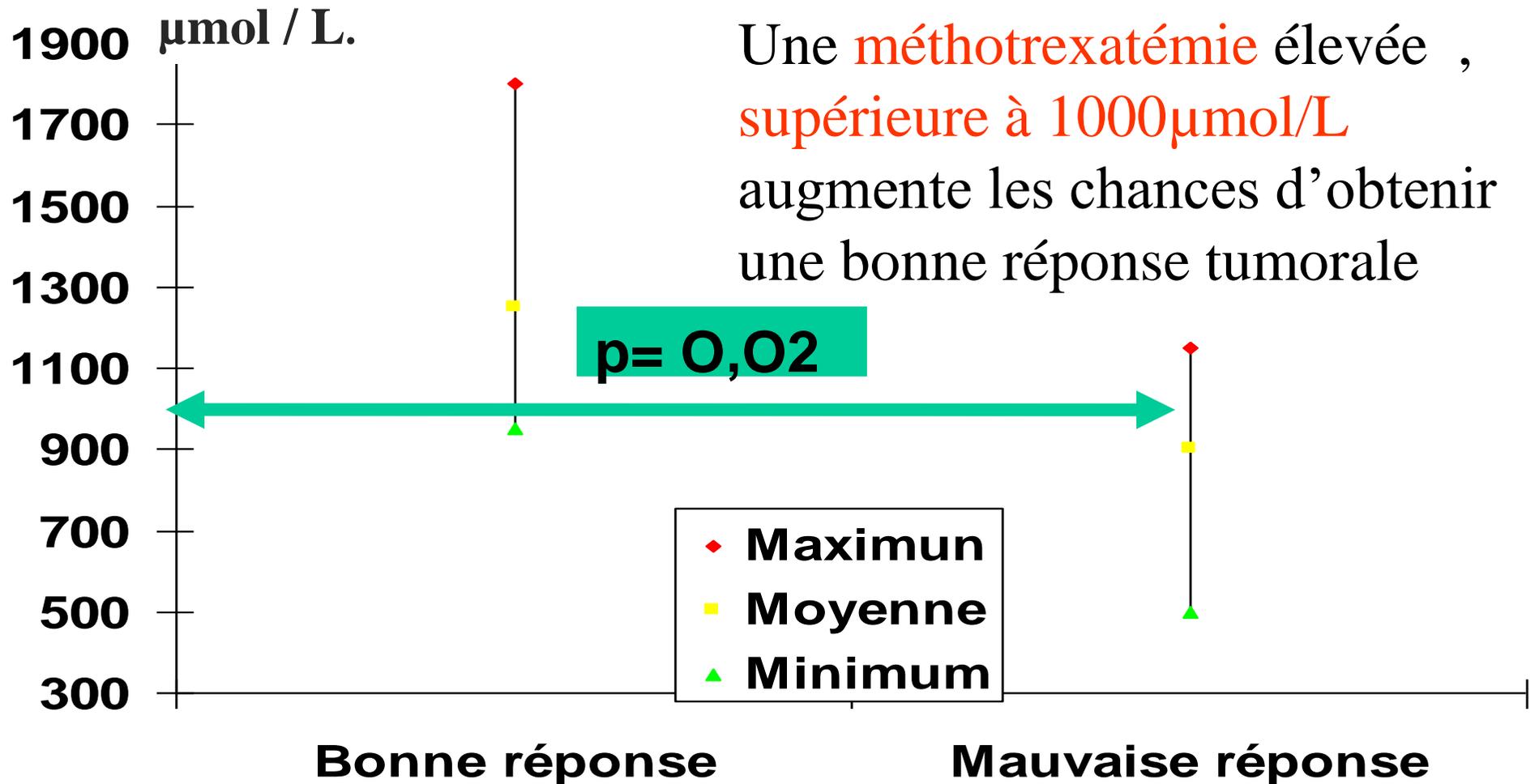
Apport de la pharmacocinétique en oncologie pédiatrique

Application au MTX Haute dose

Efficacité

- Dosage à H6
- obtenir un pic supérieur à 1000 ou 1500 $\mu\text{mol/l}$ à chaque cure

Corrélation entre la réponse tumorale et le pic sérique de méthotrexatémie



Apport de la pharmacocinétique

Application au MTX Haute dose

Toxicité

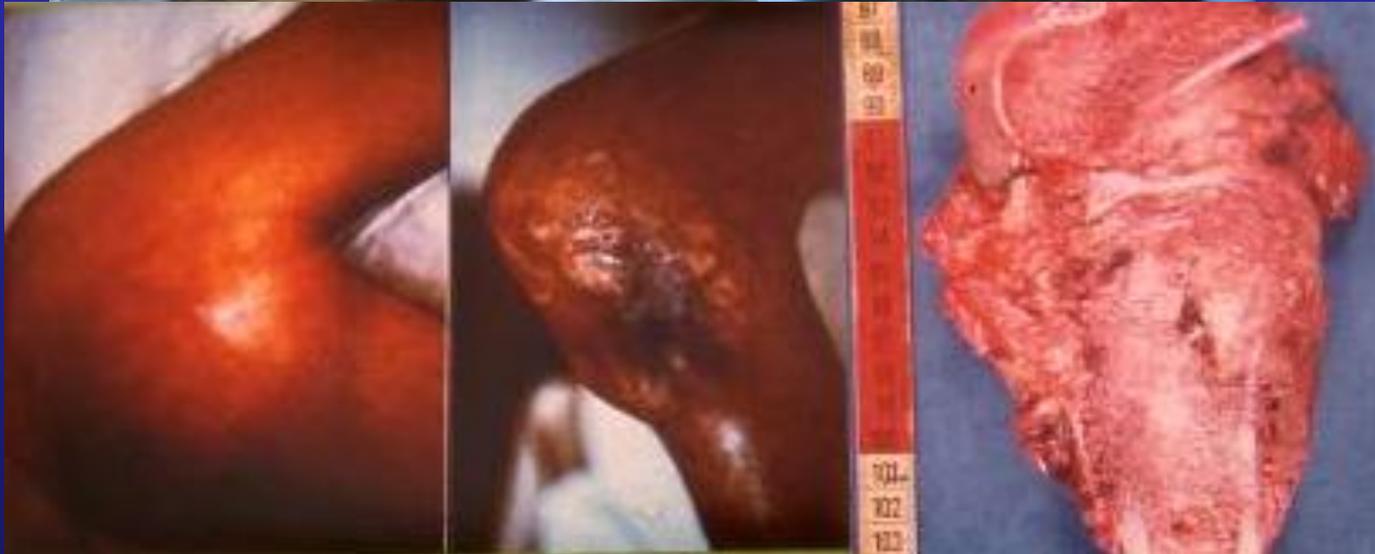
- Dosage à H24, H48, H72 et plus si nécessaire.
- la dose d'antidote (Acide folinique) est adaptée suivant la méthotrexatémie du jour.
- Celui-ci est poursuivi jusqu'à ce que la méthotrexatémie soit $< 0,2\mu\text{mole/l}$

Éfficacité de la chimiothérapie préopératoire

Diminution spectaculaire du volume
tumoral ayant permis la chirurgie exérèse



Effacité de la chimiothérapie préopératoire



Diminution spectaculaire du volume tumoral ayant permis la chirurgie d'exérèse

Efficacité de la chimiothérapie préopératoire

Diminution de l'hypervascularisation visible à l'angiographie

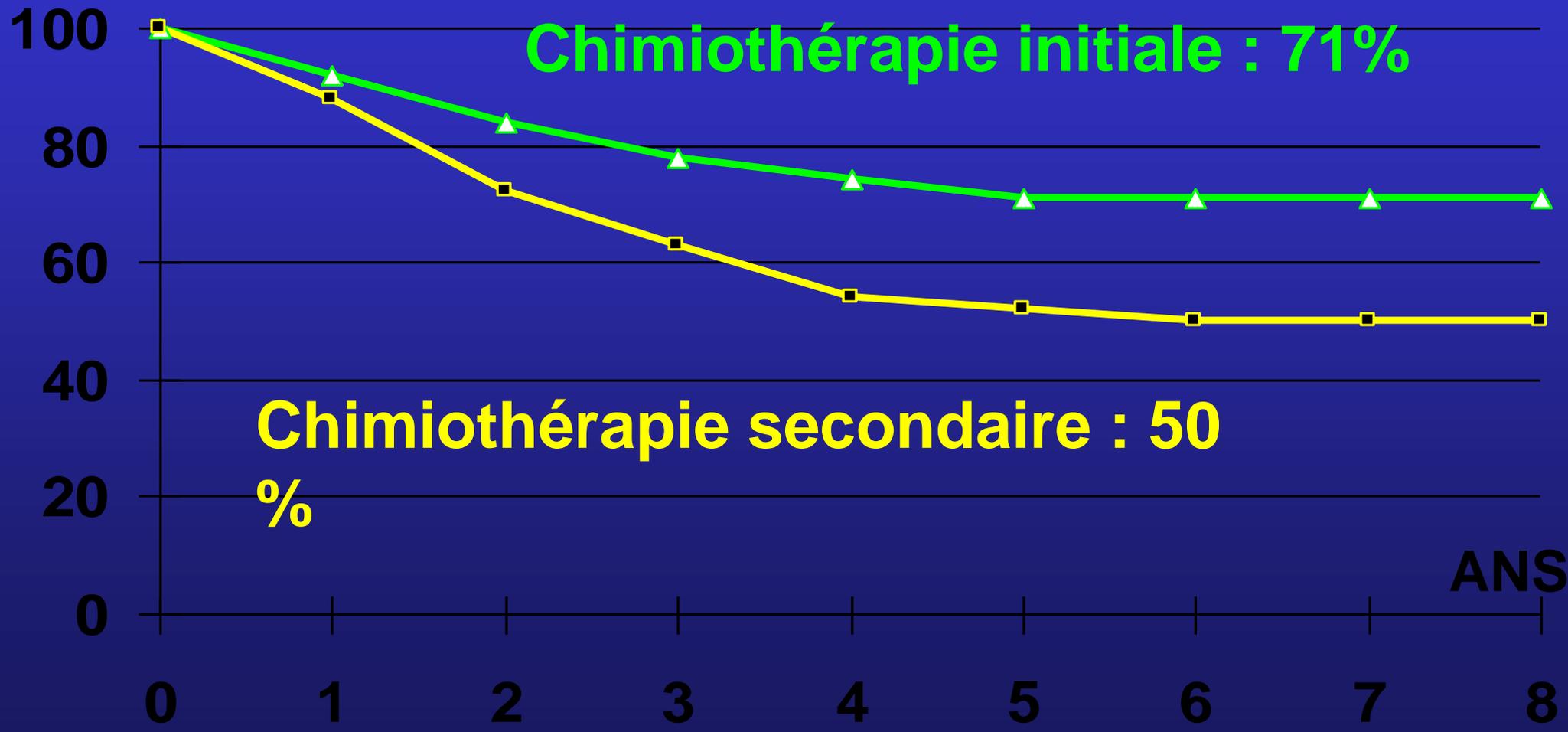


Effcacité de la chimiothérapie préopératoire

- Critère histologique sur la totalité de la pièce de résection
 - Pourcentage de nécrose tumorale aboutissant à une classification en bons, intermédiaires ou mauvais répondeurs

Ostéosarcome chimiothérapie immédiate versus chimiothérapie secondaire

% O.S.



Chimiothérapie périopératoire

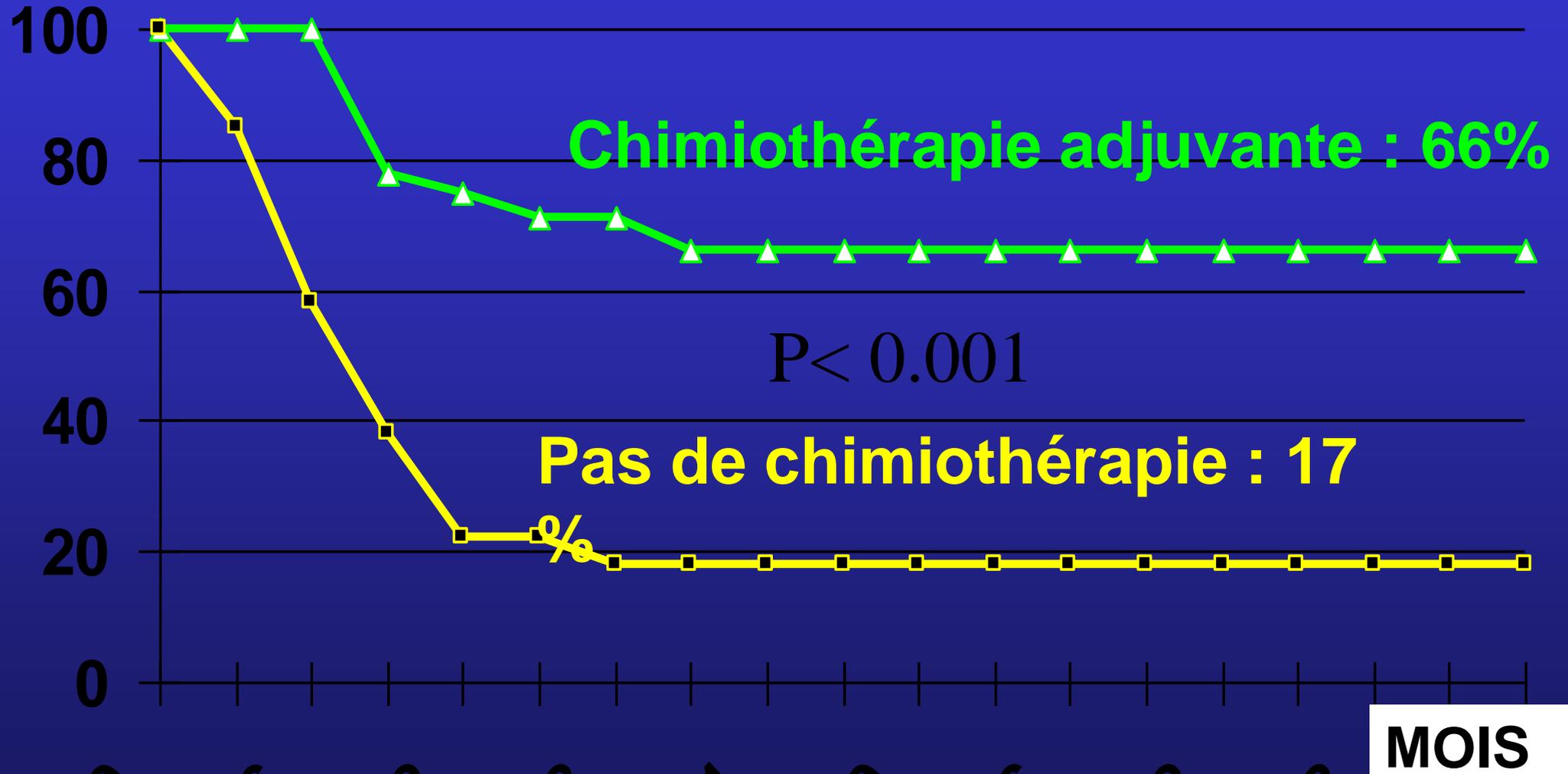
- Dans les **48 à 72h** postopératoire
- Sert à tuer les cellules tumorales éventuellement disséminées par la manipulation de la tumeur pendant la chirurgie, ou réveillées par les drogues anesthésiantes.

Chimiothérapie adjuvante = postopératoire

- Longue,
- Dépend du staging initial,
- **Adaptée à chaque patient**, suivant la réponse à la chimiothérapie préopératoire, la pharmacocinétique individuelle,
- **Multidrogues dont les drogues efficace en préopératoire pour contrer les résistances innées ou acquises.**

Ostéosarcome rôle de la chimiothérapie sur le taux de survie en rémission

% E.F.S.



Chirurgie dans le **CANCER DE L'ENFANT**

Deux objectifs

- **Enlever la tumeur**
- **Eventuellement reconstruire**

Chirurgie monobloc extratumorale

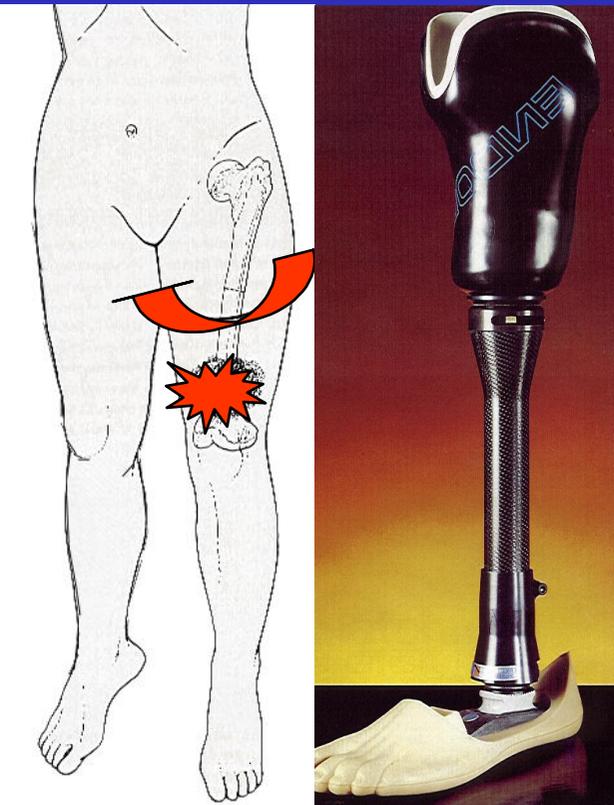
Monobloc

- Ne pas ouvrir la tumeur, elle doit être enlever d'un seul bloc.

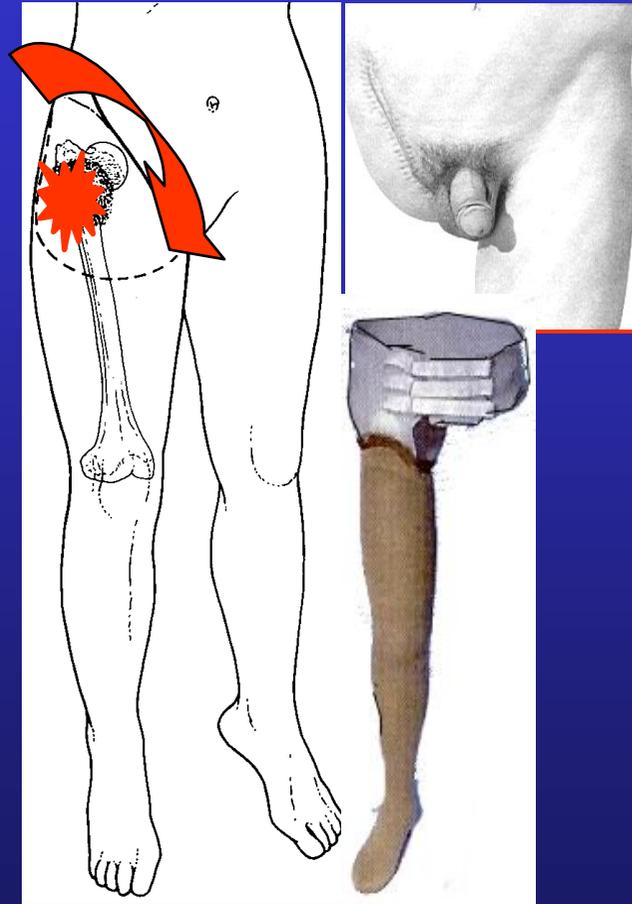
Extratumorale

- Limites saines,
- Ce caractère se vérifie en anatomopathologie: il doit exister une marge de sécurité de plusieurs mn de tissu sain.

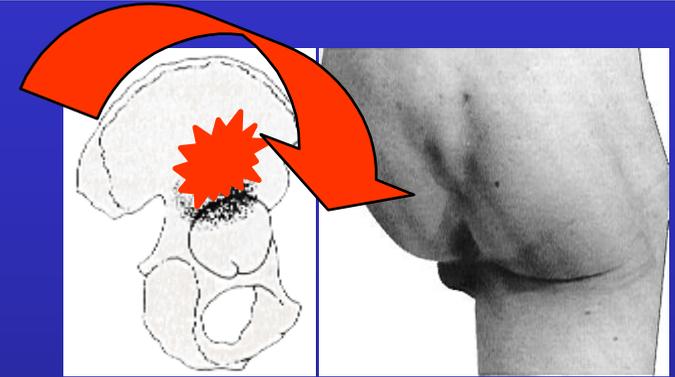
Il y a 30 ans la chirurgie pour sarcome d'un membre se résumait à l'amputation.



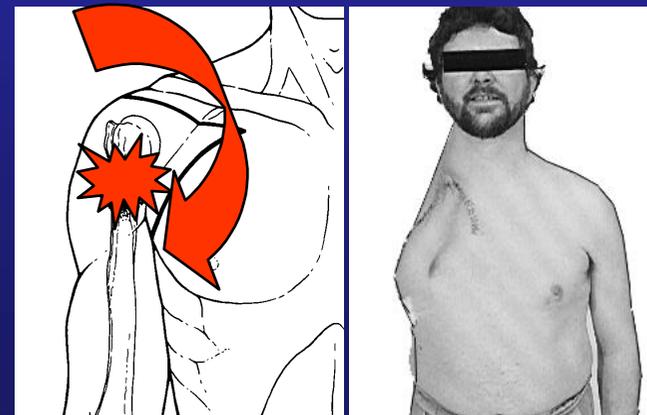
Ostéosarcome du fémur inférieur : amputation de cuisse



Chondrosarcome du fémur supérieur : désarticulation de hanche

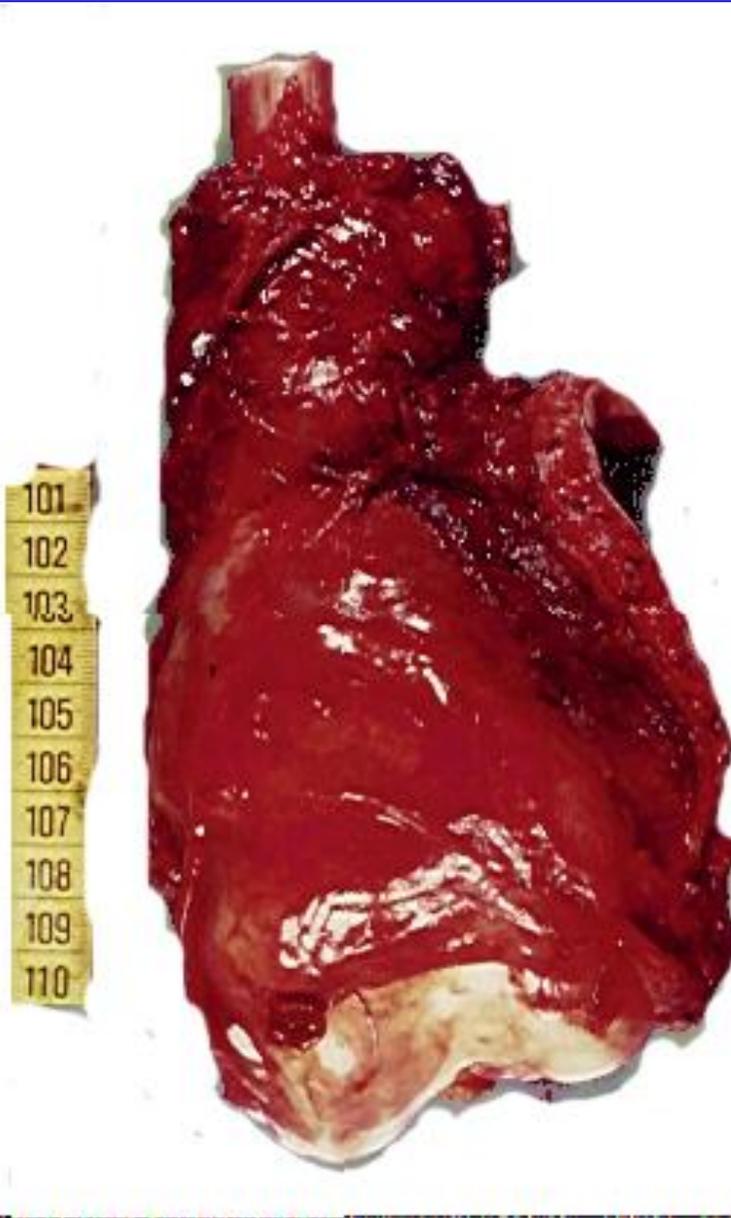


Chondrosarcome du cotyle traité par désarticulation interilioabdominale



sarcome de l'humérus : désarticulation interscapulothoracique

Progrès chirurgicaux : La chirurgie conservatrice



La Résection Monobloc Extra Tumorale enlève , sans séparer aucun élément des autres :

- la tumeur
- toutes ses extensions locales,
- la cicatrice et voie d'abord de biopsie,
- une couche de suffisante de tissu sain tout autour de la pseudo capsule.

La chirurgie conservatrice est possible même en cas de fracture



Reconstruction après chirurgie conservatrice de membre chez l'enfant

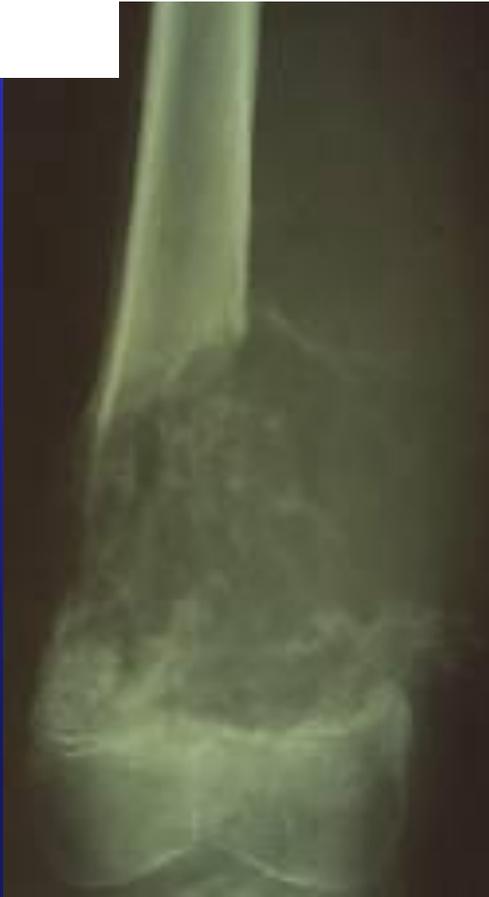
Prothèse de croissance en Titane

- **4 générations**
- **Jusqu'à plus de 10 cm d'allongement possible**

chirurgie conservatrice : grosse tumeur chez une enfant de 11 ans

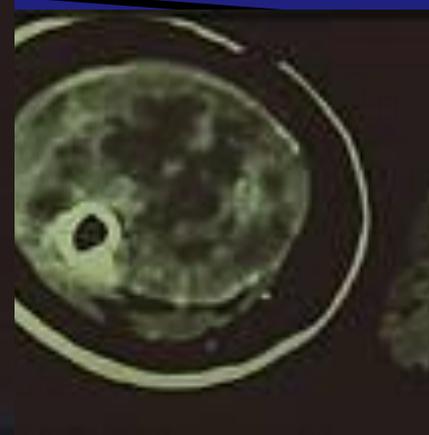
1985 :
ostéosarcome
télangectasique
Aspect initial

Résection
Prothèse de
croissance

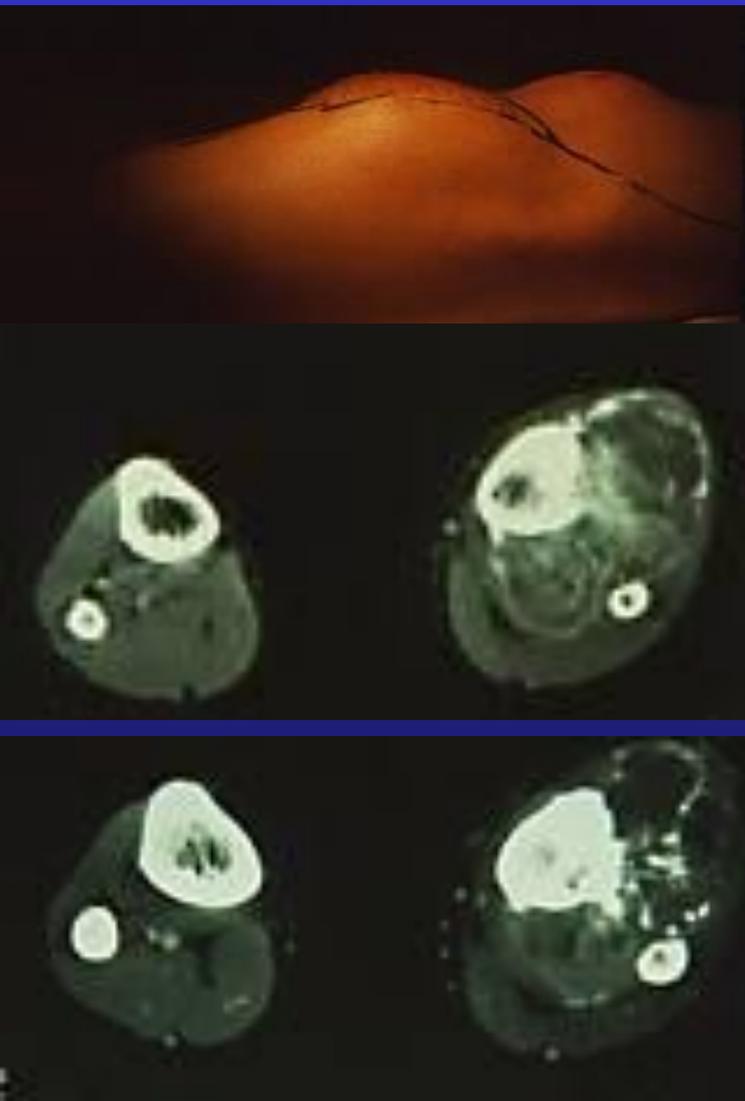


Mai 2001 :
Malade en
rémission
depuis 16 ans .

allongement de
12 centimètres.



Dans l'ostéosarcome a chirurgie conservatrice est possible même en cas de très grosse tumeur.



- Très gros O.S du tibia
- Résection monobloc du tibia et du péroné après chimiothérapie selon le protocole DD1
- R.C complète depuis 19 ans

Radiothérapie chez l'enfant

A éviter au maximum

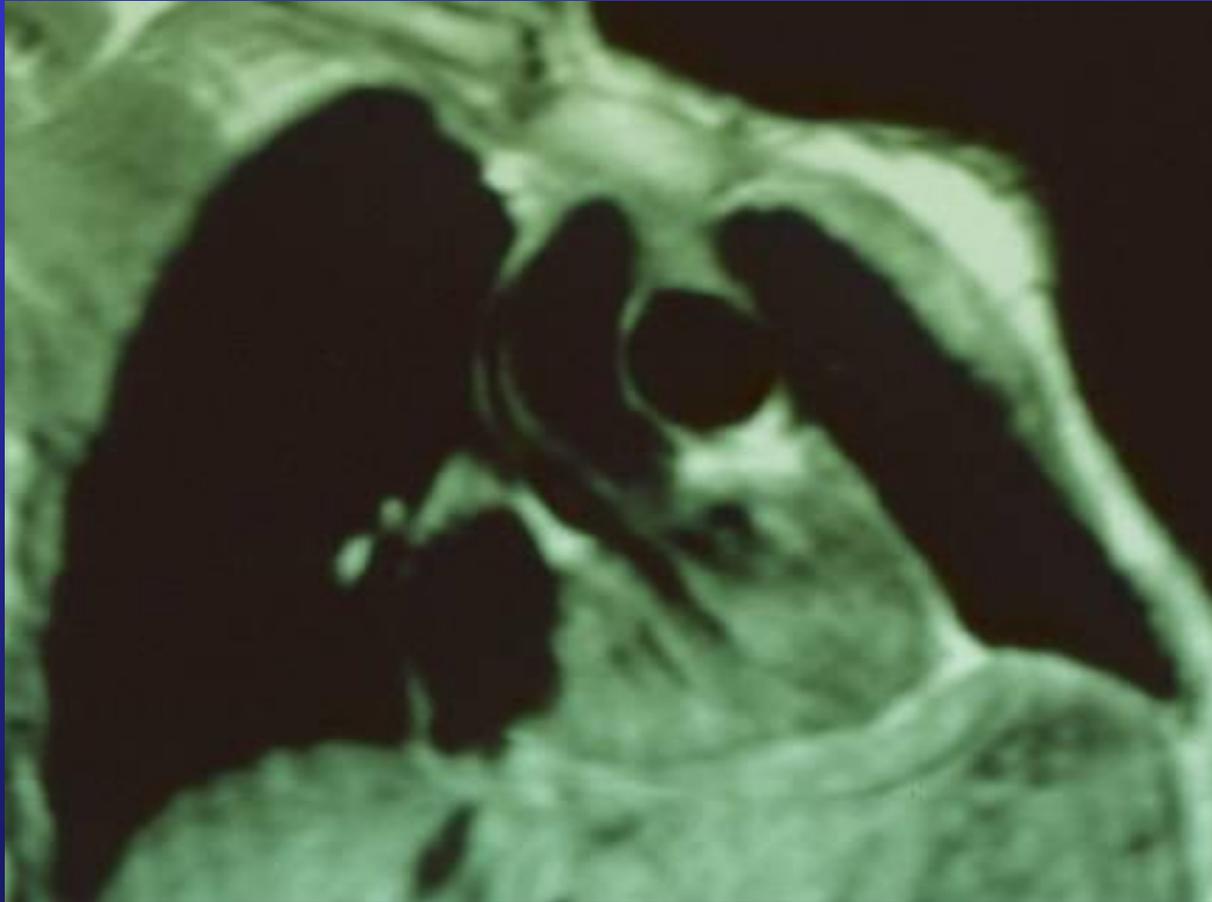
- **Séquelles locales importantes**
surtout sur un membre en
croissance
- **Séquelles cutanées importantes**
exposant aux infections de prothèses
- **Cancer secondaire** à long terme

Radiothérapie chez l'enfant

- Réservée aux tumeurs cérébrales inopérables ou pour certaines histologies (lymphome), à la prophylaxie des rechutes méningées de leucémies du névraxe dans les tumeurs cérébrales
- Parfois en complément d'une chirurgie non extratumorale et à des doses plus faibles

Complications de la radiothérapie 1

Malade traité à l'âge de 4 ans pour par
radiothérapie. Séquelles 10 ans plus tard



Thorax asymétrique peu fonctionnel à gauche

Complications de la radiothérapie



- **Malade traité 3 ans auparavant par radiothérapie. Vient pour reprise évolutive. Séquelles radiques sévères aux limites bien nettes .Genou raide en flessum**

Séquelles de la radiothérapie



**Suivi
stomatologique
et
reconstruction à
l'adolescence**

Séquelles de la radiothérapie



Cancer de l'enfant

Résultats et conclusions

- Meilleur pronostic pour les petites tumeurs **sans métastases visibles**
 - **Importance du diagnostic précoce**
- Si un protocole donne de bons résultats ne pas chercher à alléger
- Encore beaucoup de progrès à faire pour les guérir tous les cancers de l'enfant.

Cancer de l'enfant

Résultats

- Amélioration les **30 dernières années** : 70% à 80% sont actuellement guérissables
- **Années 60**: amélioration pour le Hodgkin
- **Années 70**: amélioration pour les lymphomes non Hodgkinniens et les L.A.L
- **Années 80**: amélioration pour les L.A non lymphoblastiques, les tumeurs germinales, les sarcomes des os.
- Encore beaucoup de progrès pour les tumeurs cérébrales et les neuroblastomes.

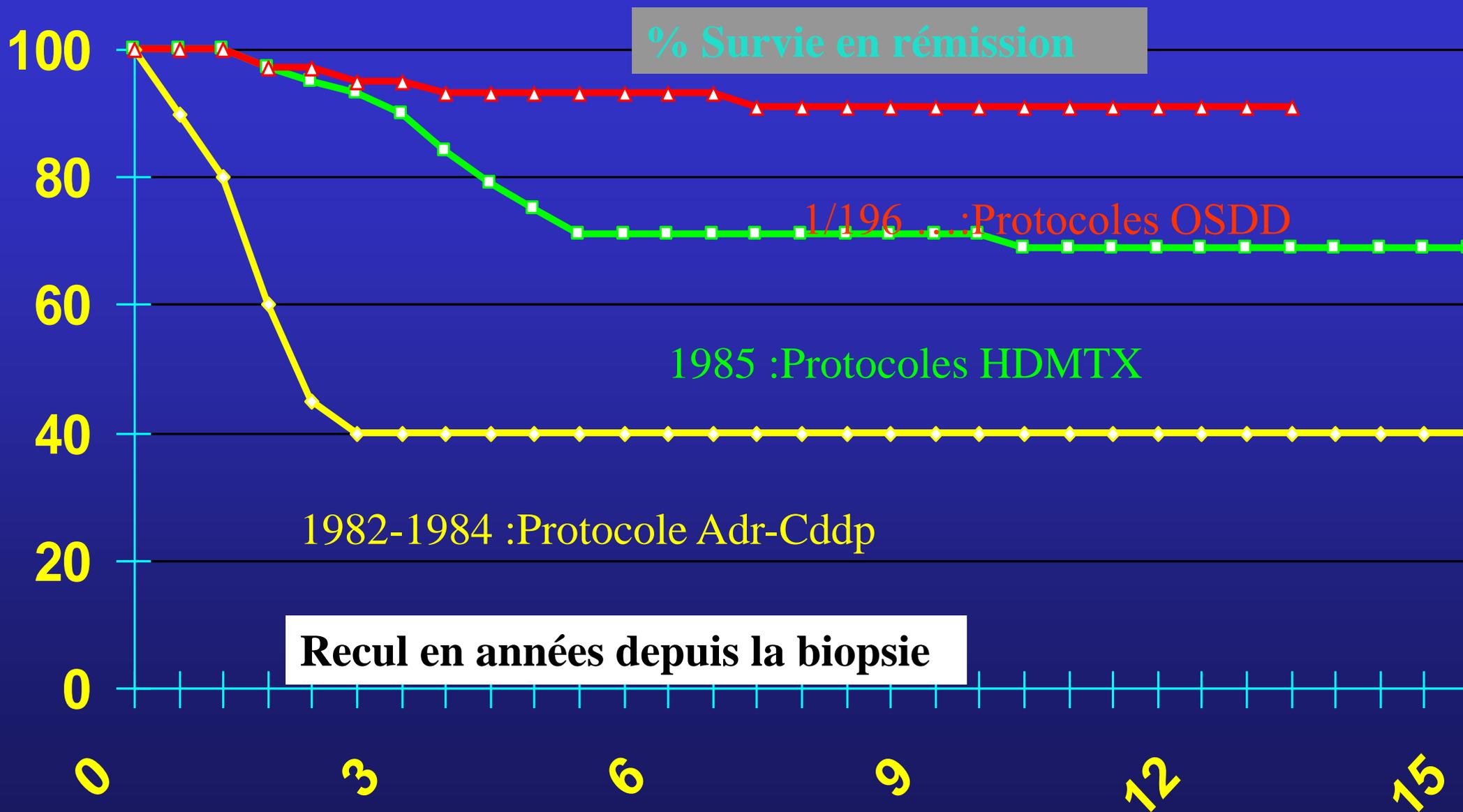
Résultats: statistique en Grande Bretagne

➤ 1987-1991: % de 1ère RC à 5 ans

- Gonades: 90%
- Hodgkin: 90%
- Rétinoblastome bon pronostic: 90%
- L.N.H, L.A.L: 70%
- Wilms: 80%
- Ostéosarcome: 60%
- Cerveau et moelle épinière: 55%
- Rhabdomyosarcome: 55%
- Ewing, L.A.N.L: 50%
- Neuroblastome: 40%

Amélioration de 15 à 20% depuis.

Ostéosarcomes: Nos Résultats 1980-2000



Résultat de nos protocoles EWDD chez l'enfant atteint de sarcome Ewing non métastatique.

% E.F.S.



25 patients âgés de moins de 19ans vus pour Ewing localisé

Cancer de l'enfant

Résultats et conclusions

- Meilleur pronostic pour les petites tumeurs **sans métastases visibles**
 - **Importance du diagnostic précoce**
- Si un protocole donne de bons résultats ne pas chercher à alléger
- Encore beaucoup de progrès à faire pour les guérir tous les cancers de l'enfant.

Rôle du médecin traitant dans la prise en charge d'une tumeur solide chez un enfant

- **Pivot du diagnostic précoce** initial et de l'orientation en urgence vers un service spécialisé.
- **Intermédiaire** entre le service de cancérologie et la famille.
- **Suivi à domicile** de l'enfant pendant les inter-cures.
- **Suivi** après la guérison définitive ou accompagnement de l'enfant pour une maladie résistante.

Unité d'oncologie pédiatrique de Raymond Poincaré

Points clefs

Origines

- **Service de pédiatrie générale Hérault**
 - **1973-1988 développement d'une activité d'oncologie pédiatrique**
 - **en coopération avec le service des PR G Mathé , Missot Jasmin**
 - **et d'orthopédie d'Henri Mondor**
 - **DR G Delépine qui développe la chirurgie conservatrice pour les tumeurs osseuses et des parties molles**

Origines

- **Service de pédiatrie à orientation oncologique
PR JC Desbois 1988-98**
 - **hôpital Robert Debré 15 lits**
- **transfert à Avicenne**
 - **unité réduite à sept lits 1999-2004**
- **accord du 19 octobre 2004 entre la direction des
Hôpitaux et l'APHP :**
 - **création d'une unité de 13 lits (+ 2 HDJ) à RP
pour assurer « le libre choix thérapeutique »
des parents dont les enfants sont atteints de
cancer**

Spécificité :

que veut dire libre choix thérapeutique ?

- **Actuellement la position de la SFCE est de faire rentrer un maximum d'enfants dans des essais thérapeutiques (80% le sont)**
 - **(cf.rapport Sommelet au sénat)**
- **or un certain nombre de pathologies sont relativement curables traitées dans de bonnes conditions**
- **ont des pertes de chances de survie si intégrées dans des essais**

le dogme

- la méthode des essais thérapeutiques, légitime dans certains cas (essais de phase II ou III et dans des maladies encore peu curables pour les phases IV) devient le dogme appliqué dans tous les cas et ne concluant presque jamais
- chaque article relatant un essai clinique appelle un autre essai clinique et ainsi de suite : *"la plupart des essais sont destinés à s'ajouter à d'autres essais »*
- comme tout dogme ,il attire l'inquisition et l'hégémonie amenant aux "polémiques "actuelles **un tel serait "contre les essais " (le diable!)**

l'autre pour, le bon sujet!

Les essais thérapeutiques contrôlés ne sont pas nécessairement source de progrès

- Certains groupes de malades l'ont comprisne souhaitent pas attendre des résultats incertains et trop lents
- Ainsi les associations de malades souffrant de SIDA ont réussi à imposer la trithérapie sans passer par des essais contrôlés qui en auraient retardé l'application

Les progrès en oncologie pédiatrique ne sont pas venus des essais systématiques

- **Les essais standardisés (et/ou randomisés)**
- **ne sont pas toujours fiables**
- **constituent une base de données biaisée**
- **ne respectent pas l'éthique en particulier le consentement éclairé avec informations sur les autres possibilités ouvertes**
 - **essai trop souvent présenté comme « le traitement de référence national ou international » le traitement « unique « possible en l'état actuel de la science**

Les progrès en oncologie pédiatrique ne sont pas venus des essais systématiques

- démonstration de ces assertions :
 - « *ma liberté de soigner* » N Delépine
 - éditions Michalon 2006
 - conférence à l'UQUAM 30 mai 2006
 - sur « essais thérapeutiques mythes et réalités »

1993

**Lucien
Israël**

**La vie
jusqu'au
bout**

Euthanasie et autres dérives

PLON

Je suis de ceux qui, pour chaque cas, recherchent l'optimisation individuelle, mais j 'ai dû pour cela renoncer dans bien des cas à publier des travaux parce qu 'ils ne sont pas dans l'orthodoxie méthodologique

Il y a dérive et une certaine médecine dite de recherche peut avec les meilleures intentions du monde perdre de vue le service à rendre, ici et maintenant, à celui qui en toute confiance remet son sort entre les mains d 'un médecin.

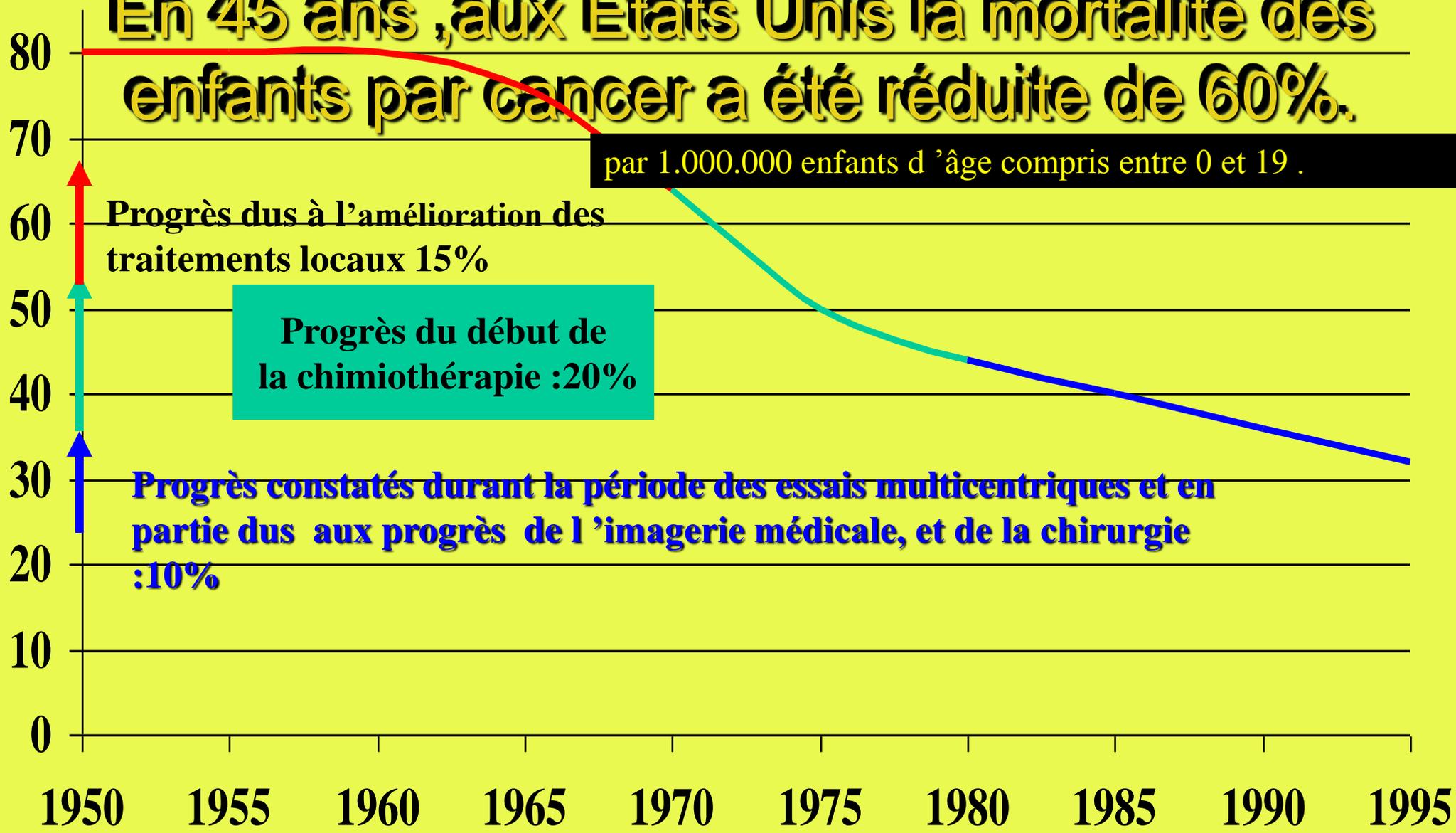
Il peut y avoir conflit entre la recherche d 'une certitude statistique et la recherche de l 'excellence pour chaque cas particulier

cancérologie infantile

les essais thérapeutiques contrôlés n'ont pas été source notable de progrès

- analyse des courbes de survie
 - grande majorité des gains de survie obtenue entre 1970 et 1985
 - avant l'ère des essais thérapeutiques randomisés systématiques
- depuis 1985 les progrès stagnent
- la période des grands essais multicentriques correspond à une diminution des progrès avec *aplatissement des courbes*

En 45 ans ,aux États Unis la mortalité des enfants par cancer a été réduite de 60%.



Données américaines provenant du National Center for Health Statistics

Survie des enfants souffrant d'ostéosarcome entre 1983 et 1994 en Europe

ensemble de l'Europe

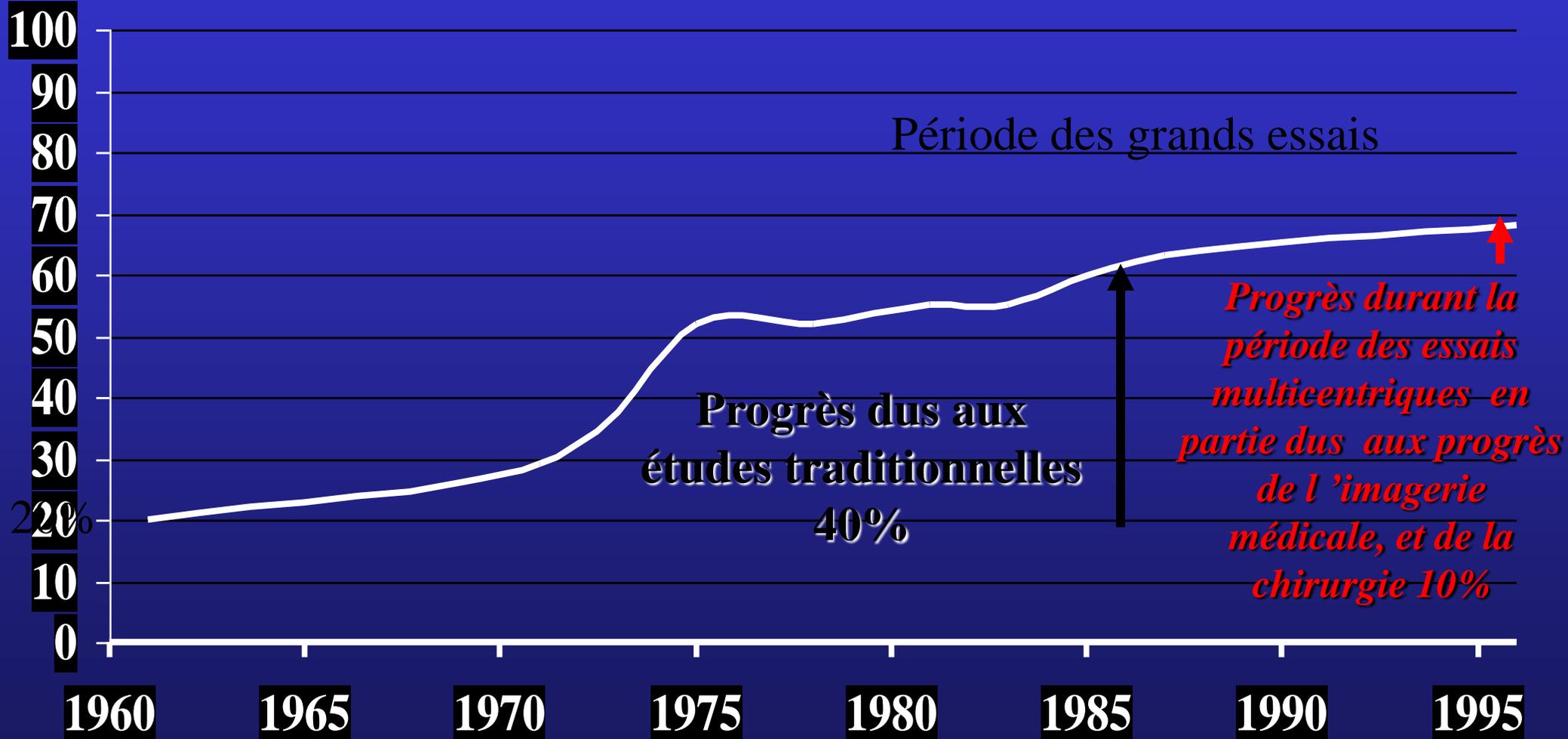
la survie à 5 ans atteignait **60,8% en 1983**

passée à **60,4% en 1994**

Cet échec par rapport au protocole de Rosen (82% dès 1982) est directement lié à l'instauration de protocoles multicentriques avec abandon des règles que le DR Rosen avait établies

cancers de l'os (USA)

L'essentiel des gains de survie (40%/50%) des progrès datent d'avant la période des grands essais multicentriques



Données américaines provenant du National cancer Institute (End Result Group) pour les périodes 1960-1963 et 1970-1973 et du SEER Program pour les périodes 1974-1996

la médecine selon Hippocrate

- « donner à chaque patient le meilleur traitement connu en l'état actuel de la science pour sa maladie »
- en adaptant le traitement à ses propres caractéristiques et à celles de sa tumeur (selon réponse clinique, pharmacologique iconographique etc.)
- la médecine selon Hippocrate est notre choix dans la grande majorité des situations

Libre choix thérapeutique

- c'est aussi le choix de nombreux parents regroupés en associations

- **association Ametist** créée en 1991

- devant la mise en cause du service d'oncologie pédiatrique de Robert Debré et la polémique diffamatoire sur son existence

association Regarde la Vie

- distractions de enfants mais aussi participation active à la sauvegarde de l'unité
- et bien d'autres

Pathologies

- Toutes les tumeurs solides de l'enfant et de l'adolescent
- points forts :
 - sarcomes des os et des parties molles
 - tumeurs cérébrales
 - tumeurs neuroendocriniennes (travail avec le GTE anciennement GETC)

La vie de l'unité

- en dehors des soins médicaux et paramédicaux
- aussi festif et distrayant que possible (pique nique, mini-spectacles, anniversaires, sorties, projet SLAM)
- de nombreux intervenants bénévoles visent à aider psychologiquement les patients en leur proposant des activités (art-thérapie) et/ou la réalisation d'un rêve ou mieux d'un projet de vie

Objectifs: développement de la réflexion
sur l'éthique en oncologie pédiatrique

- **en particulier sur les fins de vie et le concept d'euthanasie passive**
- **la psycho-oncologie**
- **les soins palliatifs et le traitement de la douleur en pédiatrie**

Objectifs: développement de la réflexion
sur l'éthique en oncologie pédiatrique

- les essais thérapeutiques en pédiatrie
- en collaboration avec le Geirso de l'université UQUAM (québec) (groupe d'études sur l'interdisciplinarité et les représentations sociales)
 - participation au groupe d'études sur la chaîne des médicaments

Objectifs: poursuite et développement de l'adaptation thérapeutique en oncologie pédiatrique

- par l'étude pharmacologique des antimétabolites
- théorique : participation au groupe de pharmacocinétique oncologique de la fédération des centres de lutte contre le cancer (GPCO) depuis sa création
- pratique au lit du malade (collaboration avec le service de biochimie de Saint Louis)

Objectifs: poursuite et développement des études immunologiques

- étude immunologique des patients cancéreux en collaboration avec l'université de Liège et des oncologues du centre de Charlebourg
- et des patients porteurs de matériel étranger depuis de nombreuses années en collaboration avec des immunologistes de l'APHP et du CHU d'Angers et les orthopédistes du service « réseau titane »

Objectifs : tumeurs osseuses et imagerie

- poursuite de l'étude de l'intérêt des nouvelles techniques d'imagerie en pathologie osseuse et des parties molles de l'enfant et de l'adolescent
- dans une double optique
- évaluation efficacité dans le dépistage des métastases et comparaison des techniques (IRM SCAN PET-SCAN)
- étude médico-économique