INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CANCÉROLOGIE

Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade

I-10-141

Dr Jérôme ALEXANDRE
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade

Objectifs :

- **Décrire les grands principes des traitements en cancérologie et expliquer la nécessité d'une décision multidisciplinaire en tenant compte de l'avis du patient.**
- **Expliquer les effets secondaires les plus fréquents et les plus graves des traitements, leurs signes d'appel et leur prévention.**

• Ils peuvent être séparés en deux grands types :

– **Les traitements locaux :** ils visent à assurer la destruction des cellules malignes au siège de la tumeur primitive (ou éventuellement d'une métastase). L'éradication de la tumeur primitive est toujours une étape indispensable à la guérison d'un cancer.

* Objectifs carcinologiques : détruire non seulement la tumeur macroscopiquement visible mais également ses prolongements microscopiques dans les tissus sains environnants et les métastases fréquemment présentes dans les ganglions satellites.
* Limites : nécessité de préserver le pronostic fonctionnel et/ou esthétique de l'organe atteint.
* Moyens :
  - La chirurgie.
  - La radiothérapie externe et la curiethérapie de contact (endocavitaire ou interstitielle).

– **Les traitement systémiques :** ils visent à détruire les cellules malignes où qu'elles se trouvent : au siège de la tumeur primitive, mais aussi et surtout dans des sites métastatiques à distance. Leur importance tient au fait que dans une large proportion de cancer il existe déjà au moment du diagnostic des métastases infra-cliniques (micro-métastases). Le traitement local utilisé seul est donc très souvent insuffisant.

* Objectifs : principalement de détruire les métastases qu'elles soient cliniquement perceptibles ou non, dans un objectif curatif (destruction complète) ou symptomatique (destruction partielle).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* Limites : nécessité de préserver les tissus sains. Actuellement, aucun traitement systémique n'est totalement spécifique du tissu tumoral.
* Moyens :
  - Curiethérapie métabolique.
  - Chimiothérapie cytotoxique.
  - Hormonothérapie.
  - Immunothérapie.
  - Thérapeutiques " ciblées ".

– **Stratégies multidisciplinaires :** en dehors de petits cancers localisés curables par la chirurgie seule, la plupart des cancers de l'adulte nécessitent l'association d'un ou plusieurs traitements locaux et d'un ou plusieurs traitements systémiques. Il doit donc exister une concertation des différents spécialistes concernés dès la démarche diagnostic et avant toute décision thérapeutique. Cette concertation a été rendue obligatoire par le législateur dans le cadre d'unités de concertation pluridisciplinaires en oncologie (UCPO).

A - LA CHIRURGIE

- Elle reste une étape incontournable du traitement curatif de la majorité des cancers.

1. Importance de l'exérèse

- Le plus souvent la chirurgie carcinologique n'a d'utilité que si elle assure une exérèse macroscopiquement totale de la tumeur. Compte tenu de la présence habituelle de prolongements tumoraux microscopiques en périphérie de la tumeur et des difficultés pour le chirurgien de préciser les limites exactes de la tumeur, l'exérèse doit toujours emporter du tissu sain entourant la tumeur. On parle d'exérèse élargie. La marge de tissu sain nécessaire est fonction du site tumoral, de la taille de la tumeur et de son agressivité : elle est le plus souvent de 1 à 2 cm.
- Souvent des considérations anatomiques et/ou carcinologiques rendent nécessaire l'ablation de l'organe où se situe la tumeur dans sa totalité. Il s'agit d'une exérèse radicale.
- Une exérèse dans le même temps des ganglions satellites à la tumeur (lymphadénectomie) est généralement nécessaire. Elle est fonction du siège de la tumeur. Son objectif est double : thérapeutique et surtout pronostique. L'existence d'une atteinte ganglionnaire est toujours un facteur de mauvais pronostic qui indique généralement un traitement systémique et/ou local complémentaire.

2. Bilan pré-opératoire

- Bilan d'extension loco-régionale : il doit permettre d'évaluer si la tumeur est résécable dans sa totalité et de préciser en fonction de l'extension quel type de chirurgie sera nécessaire.
- Bilan d'extension à distance : le plus souvent, la présence de métastases à distance constitue une contre-indication au moins temporaire à l'exérèse de la tumeur primitive. Il existe cependant des exceptions : cancer du testicule, du rein, de l'ovaire (si carcinose péritonéale isolée), du côlon (si métastase hépatique unique extirpable).
- Bilan d'opérabilité : il doit permettre de vérifier que le patient peut supporter l'exérèse d'une partie d'un organe vital :
  – Avant chirurgie pulmonaire : EFR, scintigraphie pulmonaire de perfusion quantitative, gaz du sang.
  – Avant hépatectomie : bilan d'hémostase, albuminémie, bilirubinémie.
  – Avant néphrectomie : clairance mesurée de la créatinine, éventuellement scintigraphie rénale quantitative.

3. Information au patient

- Il doit toujours être prévenu du fait que l'extension tumorale peut s'avérer en peropératoire plus importante que prévue. Il existe donc toujours un risque que la chirurgie soit plus mutilante que celle initialement programmée.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

4. Principes de la chirurgie carcinologique

- Voie d'abord large déterminée au préalable.
- Exploration soigneuse pour les tumeurs de la cavité abdominale ou thoracique, associée à des prélèvements de toute lésion ou liquide suspect.
- Examen anatomopathologique extemporané : il permet de confirmer le diagnostic de malignité en peropératoire avant de réaliser une exérèse optimale. La réalisation de coupes en congélation d'un fragment tumoral permet d'obtenir un résultat en quelques minutes.
- Exérèse en mono-bloc de la tumeur : celle-ci ne doit pas être fragmentée avant d'être extraite totalement, au risque de favoriser la dissémination des cellules tumorales dans le lit opératoire.
- Réparation/remplacement de l'organe envahi.

5. Contrôle qualité

- C'est le rôle de l'examen anatomopathologique :
  - Qualité de l'exérèse : toutes les marges sont évaluées pour préciser la distance entre la tumeur et la limite d'exérèse. On différencie trois types d'exérèse :
    - * R0 : exérèse microscopiquement complète.
    - * R1 : exérèse macroscopiquement complète mais microscopiquement incomplète (absence de marge de sécurité entre la tumeur et la limite d'exérèse).
    - * R2 : exérèse macroscopiquement incomplète.
  - Qualité de la lymphadénectomie : le nombre de ganglions prélevés est un renseignement très important pour s'assurer que le résultat du curage est significatif.

6. Indications de la chirurgie en cancérologie

- Exérèse complète de la tumeur primitive dans un objectif curatif : implique le plus souvent l'absence de métastase à distance (exception faite du cancer du testicule où la présence de métastase ne contre-indique pas l'orchidectomie et ne fait pas renoncer à un objectif curatif).
- Exérèse de la tumeur primitive à visée de cyto-réduction : des cellules cancéreuses sont laissées en place mais la chirurgie facilite l'action d'un traitement systémique ultérieur et améliore le pronostic :
  - Cancer de l'ovaire avec carcinose péritonéale.
  - Cancer du rein avec métastases pulmonaires ou osseuses.
- Chirurgie palliative : elle vise essentiellement à palier au dysfonctionnement d'un organe envahi : anastomose gastro-jéjunale dans un cancer de l'antre, jéjunostomie dans un cancer de l'estomac ou de l'œsophage, colostomie dans un cancer du côlon gauche, laminectomie en cas de compression médullaire par épidurite…
- Chirurgie des métastases : elle est indiquée dans des situations bien précises :
  - Métastases extirpables dans leur totalité (pulmonaires, hépatiques ou cérébrales).
  - Absence d'autre site métastatique et de tumeur primitive en place.
  - Cancer lentement évolutif : idéalement intervalle de plus d'un an depuis la dernière évolution tumorale perceptible.

B - TRAITEMENTS UTILISANT LES RADIATIONS IONISANTES

- L'utilisation thérapeutique des rayonnements ionisants (photons X ou gamma, électrons de haute énergie, neutrons rapides, protons, particules lourdes...) regroupe :
  - La radiothérapie externe (téléradiothérapie, RTE) où la source radiogène est à distance du patient.
  - La curiethérapie (brachythérapie) où la source de rayonnement est mise au contact (curiethérapie endocavitaire) ou à l'intérieur du volume à irradier (curiethérapie interstitielle).
  - La curiethérapie métabolique où la source de rayonnement administrée par voie générale va se concentrer dans les tissus cibles. Elle peut être considérée comme un traitement systémique et sera traitée à part.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

1. Moyens de production du rayonnement ionisant en radiothérapie externe

- Les rayonnements photoniques (électromagnétiques) sont les plus utilisés. Il existe principalement deux moyens de production :
  - Utilisation d'une source radio-active externe placée dans un container métallique étanche dont le rayonnement est dirigé vers le volume à irradier. Les appareils de télécobalt développés dans les années 50 produisent des rayons g d'une énergie de 1,3 MeV grâce à une source de Cobalt 60 (60Co).
  - Les accélérateurs linéaires qui produisent des faisceaux d'électrons et de rayons X de haute énergie (4 à 32 MeV) et qui remplacent maintenant progressivement les appareils au cobalt.

2. Moyens de production du rayonnement ionisant en curiethérapie de contact

- La source radioactive est placée au contact direct de la zone à traiter. On utilise donc des sources radio-actives émettant un rayonnement d'énergie plus faible que pour une irradiation externe, de type b ou a qui ne pénètre les tissus que sur quelques centimètres. Les éléments les plus utilisés sont le cesium 137 (137Cs) et l'iridium 192 (192Ir).
  - La curiethérapie endocavitaire : la source radio-active est placée dans une cavité naturelle au contact de la zone à traiter. Elle est utilisée en particulier pour le traitement des cancers du col ou du corps de l'utérus.
  - La curiethérapie interstitielle : la source radioactive est placée au sein de la zone à traiter à l'aide de guides. Ce type de traitement est utilisé en particulier pour les cancers de prostate et de la sphère ORL.

3. Mécanismes d'action des rayonnements ionisants

- Effets primaires (physico-chimiques) des radiations ionisantes dans la matière vivante :
  - L'unité physique de dose d'énergie absorbée par la matière irradiée est le gray (Gy). Un gray vaut un joule d'énergie radiative absorbée par une masse de un kilogramme (1 Gy = 1 J.kg-1). Il a remplacé dans le S.I. le rad (1 Gy = 100 rad).
  - Les radiations ionisantes agissent soit par action directe sur les macromolécules biologiques, soit essentiellement par l'action indirecte de radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau intracellulaire. Ces radicaux libres puissamment oxydants tel que OH vont réagir avec les macromolécules biologiques.
  - Dans les deux cas se produisent des transferts d'énergie intra et intermoléculaires de sorte que des liaisons chimiques covalentes peuvent être rompues ou créées et modifier des macromolécules. Toutes ces modifications représentent des radiolésions.
  - La cible biologique principale est l'ADN cellulaire, ses modifications aboutissent à des ruptures simple- et double-brin, des lésions des bases puriques et pyrimidiques et des adduits ADN-protéine.
- Effets cellulaires des radiations ionisantes :
  - Les radiolésions sont plus ou moins réversibles chimiquement et réparables biologiquement selon les conditions physiques de l'irradiation et la situation biologique de la cellule pendant et après l'irradiation. Ainsi, une même dose physique d'irradiation (nombre de gray) peut avoir des conséquences biologiques très différentes.
  - Les coupures double brin (CDB) sont les radiolésions les plus graves. Elles échappent fréquemment aux mécanismes de réparation de l'ADN et déclenchent un processus biologique complexe, pouvant aboutir après plusieurs heures soit à leur réparation par des mécanismes de recombinaison, soit le plus souvent à la mort cellulaire. Une dizaine de CDB peut suffire à tuer une cellule.
- Les trois paramètres les plus importants de la radiosensibilité cellulaire sont :
  - L'oxygénation cellulaire : en hypoxie, le rendement radiolytique de l'eau baisse et l'irradiation est moins efficace. L'hypoxie est un facteur important de radiorésistance tumorale.
  - La position des cellules dans le cycle cellulaire : la phase G2-M est la plus radiosensible et le milieu de la phase S la période la plus radiorésistante du cycle cellulaire, G1 et G0 sont

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

de sensibilité intermédiaire.

– La radiosensibilité intrinsèque des cellules : chaque type cellulaire, normal ou pathologique acquière, du fait de sa différenciation, des caractéristiques radiobiologiques particulières qui se traduisent globalement par un certain niveau de radiosensibilité. On appelle ceci la radiosensibilité intrinsèque de cette lignée cellulaire. Ses paramètres ne sont pas tous connus, mais les capacités de réparation des radiolésions, et les mécanismes de contrôle de l'intégrité du génome et de la mort cellulaire programmée (apoptose) ont certainement un rôle.

• La conséquence ultime de l'irradiation cellulaire peut être de trois ordres :

– La réparation ad integrum et la poursuite normale de la vie cellulaire (différenciation, mitoses...), c'est la situation la plus probable pour les faibles doses, inférieures à 1 gray.

– La survie avec l'acquisition de mutations non létales susceptibles d'aboutir à la transformation néoplasique de la cellule. Les radiations ionisantes étant beaucoup plus cytotoxiques que mutagènes, cette situation a une faible probabilité, essentiellement mesurable entre 0 et 4 gray. Au-delà, la cytotoxicité est telle que le risque de survie avec transformation diminue puis devient négligeable.

– La mort cellulaire : une cellule est considérée comme " morte " en termes radiobiologiques si elle n'est plus capable d'avoir une descendance sur plusieurs générations cellulaires, c'est la perte du caractère clonogène. Aussi, le terme de mort cellulaire recouvre-t-il plusieurs situations :

* La nécrose cellulaire qui est rare.
* L'arrêt définitif en G1 du cycle cellulaire avec poursuite des fonctions métaboliques, ce qui est le cas le plus fréquent pour les tissus sains non prolifératifs.
* La poursuite normale ou ralentie du cycle cellulaire sur une ou plusieurs générations cellulaires, et finalement la mort de toutes les cellules filles en interphase ou au décours d'une mitose : c'est la mort reproductive. C'est ce dernier cas qui prédomine dans les tumeurs irradiées et le phénomène est d'autant plus rapide que la tumeur est plus proliférante.

• Cependant, la précocité (avant la première mitose) et le mécanisme ultime de la mort cellulaire (déclenchement d'une apoptose ou bien nécrose) dépendent du type cellulaire et sont très variables. Ainsi, une tumeur à croissance plus rapide aura aussi une régression plus rapide sous radiothérapie, sans que cela ne préjuge forcément de sa radiocurabilité.

4. Effets des radiations ionisantes sur les cellules saines et tumorales

• L'effet différentiel entre cellules saines et tumorales :

Les tissus sains environnant une tumeur et la tumeur elle-même sont presque également sensibles aux radiations ionisantes. La radiothérapie repose donc sur un compromis entre la nécessité de délivrer à la tumeur la dose la plus élevée possible pour une probabilité de guérison maximale, tout en épargnant le plus possible les tissus sains avoisinants.

Toutes les conditions d'indication d'une radiothérapie et tous ses paramètres techniques vont avoir pour but d'augmenter l'effet différentiel entre la tumeur à détruire et les tissus sains à respecter.

La vraie limite de la radiothérapie est la sensibilité retardée des tissus sains d'importance vitale. On appelle " organe critique " un organe situé dans le volume à irradier ou dans son voisinage immédiat et dont la radiosensibilité limite de manière absolue la dose de radiothérapie dans ce volume ce qui peut en réduire, voire en annuler, les capacités curatrices.

Les quatre principaux paramètres de l'effet différentiel sont :

– Le volume anatomique irradié qui doit être à la fois le plus complet (comprendre tout le volume tumoral) et le plus restreint possible (exclure le plus possible de tissus sains de la région recevant la pleine dose) ce qui nécessite d'utiliser à chaque séance plusieurs faisceaux centrés sur la cible et modifiés au besoin par des caches particuliers.

– La dose totale délivrée qui doit respecter la tolérance des organes critiques concernés.

– Le fractionnement de cette dose totale ou le débit de dose pour la curiethérapie.

– La sensibilité relative entre la tumeur et les organes critiques concernés par le traitement.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

On connaît pour chaque organe critique un ou plusieurs seuils de dose à ne pas dépasser, selon le risque que l'on juge acceptable. Ces seuils de doses sont nommés doses de tolérance (TD) et se réfèrent à un fractionnement " classique " de 2 Gy par séance quotidienne cinq jours par semaine, pour une probabilité de complication de 5 % à 5 ans lorsque l'irradiation intéresse la totalité de l'organe (ex. : 45 Gy pour la moelle épinière, 17.5 Gy pour les poumons adultes, 10 Gy pour le cristallin, 23 Gy pour un rein...).

● Effets des radiations ionisantes sur les tissus sains :

La nature composite d'un tissu, sain ou tumoral, et les mécanismes d'homéostasie tissulaire font que la réponse d'un tissu à l'irradiation n'est pas le simple cumul des réponses cellulaires. La déplétion cellulaire est le phénomène primaire dont l'ampleur va varier en fonction :

– De la différenciation : plus une cellule est différenciée et moins elle est radiosensible, ainsi les cellules souches d'un tissu sont les plus radiosensibles et les cellules différenciées fonctionnelles sont presque insensibles à la radiothérapie.
– De la capacité de réparation lente des radiolésions entre deux fractions d'irradiation (réparation des lésions potentiellement létales) qui est d'autant plus faible que les cellules sont plus proliférantes.

La repopulation à partir des cellules souches survivantes va répondre à la déplétion cellulaire pour rétablir la structure normale du tissu.

Il existe deux grands modèles de tissus sains du point de vue de leur réponse à l'irradiation :

– Les tissus compartimentaux à renouvellement rapide (peau, phanères, muqueuses, moelle hématopoïétique). Ils sont schématiquement composés de trois compartiments :
  * Le compartiment des cellules souches dont la fraction proliférante est extrêmement radiosensible. La majorité de ces cellules sont quiescentes et relativement radiorésistantes.
  * Le compartiment d'amplification et de différenciation où les cellules sont progressivement radiorésistantes.
  * Le compartiment différentié presque insensible à l'irradiation (à l'exception remarquable des lymphocytes).
  * Le temps de transit à travers ces compartiments est propre à chaque tissu et n'est pas modifié par l'irradiation.

La réponse de ce tissu au cours d'une irradiation fractionnée est une déplétion précoce plus ou moins importante des deux premiers compartiments suivie rapidement d'une activation de la prolifération du compartiment des cellules souches.
L'efficacité de ce phénomène à compenser la poursuite de la déplétion cellulaire dépendra de l'intensité de l'irradiation par rapport aux capacités de réparation et de prolifération de ce tissu. Ainsi, un tel tissu va atteindre durant l'irradiation fractionnée un nouvel équilibre avec des capacités fonctionnelles réduites et un aspect histologique hypotrophique. Dès la fin de l'irradiation la structure normale se rétablit sans séquelles grâce aux cellules souches survivantes.

– Les tissus non compartimentaux à renouvellement lent (parenchymes : foie, rein, poumon, système nerveux central...; tissu conjonctif) :
  * Ils n'ont que des cellules différenciées non proliférantes mais chacune capable d'entrer en mitose pour compenser les pertes cellulaires lentes physiologiques.
  * Ils ne présentent donc pas de déplétion cellulaire significative durant l'irradiation mais les cellules vont accumuler des radiolésions en fonction de l'intensité de l'irradiation effectuée.
  * Si une certaine dose est atteinte telle que le taux de radiolésions ainsi accumulées provoque la mort reproductive à chaque mitose de remplacement cellulaire, la déplétion cellulaire va alors apparaître lentement, de manière très retardée et sans traduction symptomatique. Au-delà d'un certain seuil de déplétion, une stimulation mitotique globale du parenchyme peut se produire et précipiter encore la déplétion cellulaire avec pour conséquence une faillite globale et irréversible de l'organe. La dose seuil au-delà de laquelle ce risque est à considérer n'est autre que la dose de tolérance de l'organe.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– Sauf exception, une radiothérapie est fractionnée : On appelle " fractionnement " la valeur de la dose par fraction (habituellement 1.8 à 2.5 gray) et " étalement " la durée en jours de la totalité du traitement (une séance par jour 5 à 4 fois par semaine, soit environ 9 à 10 gray par semaine de traitement). Le rôle du fractionnement et de l'étalement sont fondamentaux dans la tolérance des tissus sains à une radiothérapie.

En faisant varier l'intervalle entre deux fractions on peut aisément dissocier ces deux paramètres et montrer que :

* L'étalement en permettant une repopulation plus ou moins efficace des tissus compartimentaux à renouvellement rapide est le paramètre majeur de la tolérance de ce type de tissus.
* Le fractionnement en saturant plus ou moins, à chaque fraction, les capacités de réparation lente des radiolésions des tissus non compartimentaux à renouvellement lent est le paramètre majeur de la tolérance de ce type de tissus.

N.B. : Ainsi, pour une même dose totale, les effets cliniques à court et à long terme d'une irradiation sont très différents selon le rythme d'administration de cette dose. Donner la dose totale d'une radiothérapie sans en préciser le rythme s'il est différent du rythme " classique " est donc peu informatif.

● Effets des radiations ionisantes sur les tumeurs :

Si la tumeur était un tissu clonogène homogène, on pourrait calculer le nombre de fractions à lui délivrer, et partant la dose totale à administrer, en connaissant son volume (nombre de cellules clonogènes) et sa radiosensibilité (survie pour la dose d'une fraction). Le résultat ne correspond pas à la réalité clinique car d'autres paramètres interviennent et la tumeur se modifie au cours de la radiothérapie.

– Quatre paramètres (les quatre " R ") modulent la réponse tumorale. Certains ne sont pas propres à la tumeur d'autres le sont :

* La réoxygénation d'une tumeur hypoxique intervient au fur et à mesure de sa régression volumique et de sa pression interne. Sa radiosensibilité s'en trouve augmentée. Un étalement minimum est nécessaire à ce phénomène.
* La repopulation débute ou s'accélère après quelques jours de traitement, augmente la radiorésistance de la tumeur par l'accroissement de la fraction proliférante, et réduit sa radiocurabilité par l'augmentation du nombre de cellules clonogènes à détruire. Un trop grand étalement aggrave ce phénomène et est une cause d'échec de la radiothérapie.
* La réparation partielle des radiolésions intervient après chaque fraction avec une efficacité plus ou moins grande selon l'équipement enzymatique et génétique de la tumeur. Des fractions trop faibles favorisent ce phénomène de radiorésistance.
* La redistribution de la population cellulaire dans les différentes phases du cycle cellulaire dépend de la persistance des mécanismes de régulation du cycle cellulaire souvent déficients dans les tumeurs (mutation de p. 53) et peut modifier la radiosensibilité.

Il existe donc globalement une opposition entre les caractéristiques optimales du fractionnement et de l'étalement favorables à la bonne tolérance d'une radiothérapie et celles de son efficacité anti-tumorale.

● Interactions entre les radiations et les médicaments anti-cancéreux :

On utilise de plus en plus fréquemment l'association concomitante d'une chimiothérapie au cours d'une radiothérapie. La majorité de ces traitements ne recourent qu'à 2 ou 3 médicaments parmi un groupe très restreint (sels de platine, 5-Fluoro-Uracile, étoposide, hydroxyurée).

Ce ne sont pas des radiosensibilisateurs car ils ont besoin d'avoir un effet propre pour être contributifs à l'effet global du traitement. Ils agissent en synergie avec l'irradiation.

Leur utilisation généralement accentue les effets secondaires précoces mais pas les effets tardifs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

5. Indications de la radiothérapie

• Radiothérapie exclusive à visée curative :

– Tumeurs accessibles à la curiethérapie et à la radiothérapie externe, donc traitables de manière très localisée à des doses élevées (de l'ordre de 70 Gy pour la tumeur primitive et 45 Gy dans les aires lymphatiques de drainage) : tumeurs petites ou moyennes, cutanées ou proches des orifices naturels (cavité buccale, lèvre, paupières, vagin, col utérin, canal anal, prostate, petites tumeurs du sein...). Elle permet d'éviter une chirurgie mutilante en particulier pour une tumeur localisée de la corde vocale, cancer cutané du visage...

– Certaines tumeurs très radiosensibles malgré une grande extension et une situation profonde (25 à 40 Gy) : métastases ganglionnaires de séminome testiculaire, maladie de Hodgkin y compris stade III sans critère de gravité.

• Radiothérapie adjuvante :

Elle vise à réduire le risque de rechute locale, régional ou ganglionnaire après qu'une rémission complète ait été obtenue par d'autres moyens thérapeutiques.

– La radiothérapie post-opératoire peut permettre de réaliser une chirurgie moins mutilante. L'exemple type est le cancer du sein localisé traité par tumorectomie suivi d'une radiothérapie sur le sein (45 à 50 Gy) + complément localisé à la zone d'exérèse.

– La radiothérapie post-chimiothérapie de la maladie de Hodgkin après mise en rémission complète ou partielle par chimiothérapie : 25 à 40 Gy selon les volumes et l'âge du patient.

• Radiothérapie pré-opératoire :

Elle est réalisée avant l'acte opératoire pour le faciliter et limiter les risques de rechutes loco-régionales dans les mêmes conditions que la radiothérapie adjuvante. Ses avantages sur la stratégie adjuvante est de pouvoir apprécier la radiosensibilité de la tumeur, et surtout d'éviter les risques de complications tardives favorisées par la séquence chirurgie–radiothérapie. La radiothérapie de 30 à 45 Gy préopératoire des cancers du rectum localement évolués en est l'exemple type.

• Radiothérapie prophylactique :

Les indications prophylactiques visent à traiter une dissémination microscopique dans une région limitée de l'organisme alors que la lésion principale est considérée en rémission durable. Il s'agit en général de prévenir une rechute dans un " sanctuaire " protégé de la chimiothérapie. Les exemples types en sont l'irradiation encéphalique dans les leucémies aiguës lymphoïdes de l'enfant et les cancers bronchiques à petites cellules.

• Radiothérapie palliative :

Elle est réalisée sur la tumeur primitive ou une métastase dans le but d'apporter une amélioration symptomatique mais sans espoir de rémission à long terme.

Les indications palliatives sont très nombreuses étant donnée la bonne tolérance immédiate du traitement et la possibilité de l'appliquer à des patients en très mauvais état général. On recourt presque constamment à des radiothérapies hypofractionnées (30 Gy en 10 fractions ou une ou deux séries de 20 Gy en 5 fractions).

Traitements antalgiques des métastases osseuses lytiques ou non, des cancers du pancréas, etc.
Décompression des radiculalgies néoplasiques, traitement d'urgence des compressions médullaires par épidurite ou médiastinales avec syndrome cave supérieur.

Traitement symptomatique de tumeurs dépassées de l'œsophage, des bronches, métastases cérébrales, etc.

• Associations radio-chimiothérapie concomitantes :

Ce type de traitement est en plein essor. Sa supériorité par rapport à une radiothérapie seule a été démontrée dans de nombreuses tumeurs localement avancées inopérables : œsophage, canal anal, rectum, poumon, col de l'utérus. Leur toxicité hématologique et locale précoce nécessite une surveillance intensive.

• Irradiations corporelles totales :

Elles font partie du " conditionnement " pré-allogreffe dans le traitement des hémopathies. Le rôle de l'ICT est de participer à l'immunosuppression pour éviter le rejet de la greffe, d'assurer la destruction de la moelle du receveur pour permettre à la greffe d'occuper sa place, et probablement aussi d'avoir un effet anti-leucémique sur la maladie résiduelle.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

6. Principaux effets secondaires

- Deux types d'effets secondaires s'observent :
  - Des effets précoces qui sont constants et apparaissent pendant la radiothérapie ou les semaines et mois qui suivent.
  - Des effets tardifs, aléatoires et rares, survenant plusieurs mois ou des années après l'irradiation.

Quels qu'ils soient, ces effets secondaires ne se produisent que dans les volumes irradiés.

- Les effets secondaires précoces :
  - Ils sont dus à l'inefficacité transitoire du renouvellement d'un tissu à renouvellement rapide (peau, phanères, muqueuses, moelle hématopoïétique) et disparaissent complètement avec la repopulation des compartiments tissulaires après la fin de la radiothérapie.
  - Ils se traduisent par des épidermites sèches ou suintantes, des mucites bucco-pharyngées et digestives (odynophagie, dysphagie), des diarrhées, des leucopénies et thrombopénies plus que des anémies. Globalement, il s'agit de l'atteinte des barrières naturelles de l'organisme et leur prise en charge générale à pour but de prévenir les surinfections et la dénutrition. En dehors des pancytopénies sanguines profondes, ces manifestations ne nécessitent que rarement l'arrêt de la radiothérapie mais peuvent être facteurs de mortalité toxique notamment dans les associations radio-chimiothérapie concomitantes.
- Les effets secondaires tardifs :
  - Les mécanismes sont complexes et associent quatre composantes : une déplétion en cellules fonctionnelles par mort reproductive tardive, des modifications du tissu conjonctif de soutien avec une fibrose active, une ischémie par appauvrissement micro vasculaire, et enfin une accumulation de lésions génétiques qui peuvent, rarement, conduire à une cancérisation.
  - Evolution : comme l'apparition symptomatique d'un effet tardif est le plus souvent l'aboutissement d'un long processus ayant dépassé les capacités de compensation du tissu atteint, la tendance spontanée est souvent, mais pas toujours, à l'aggravation inexorable.
  - Prévention : actuellement, les conditions d'apparition des effets tardifs sont bien connues et leur prévention est très efficace. D'une manière générale, ils sont liés à une ou plusieurs des conditions suivantes : dose totale trop élevée, fractionnement trop grand, volume traité trop grand, traitement chirurgical associé trop extensif, pathologie antérieure ou ultérieure surajoutée du même organe.

Les standards thérapeutiques actuels utilisant des photons de haute énergie administrés selon plusieurs faisceaux ont réduit les risques. L'élément qui reste le plus critique est le volume traité. En effet, les réserves physiologiques permettent d'amputer une partie d'un parenchyme quelconque par une dose d'irradiation très supérieure à la dose de tolérance à condition de faire très attention à la quantité de volume épargné et à ses réelles capacités fonctionnelles. Ainsi, on ne pourra pas irradier autant de foie sain que de foie cirrhotique, de même dans le cas des poumons atteints de BPCO.

Le cas du système nerveux central et de la moelle épinière est totalement à part. Il s'agit d'organisations fonctionnant en série. La destruction d'une partie aussi petite soit-elle, abolit une fonction entière. Aussi, dans le cas de ces organes, on reste toujours, quel que soit le volume traité, en deçà de la dose de tolérance : à savoir 55 à 60 Gy pour un petit volume d'encéphale, et 35 à 45 Gy pour respectivement l'ensemble ou un section courte de la moelle épinière.

- Principales complications tardives par leur fréquence ou leur gravité :
  - * La xérostomie : c'est plus une séquelle qu'une complication car elle est quasi constante en cas d'irradiation ORL du fait de la sensibilité des glandes salivaires. Elle gène l'élocution et l'alimentation, et nécessite une hygiène buccale stricte et une fluoration dentaire à vie.
  - * L'ostéoradionécrose mandibulaire : c'est une ostéite septique liée au développement d'une infection focale dentaire dans un os irradié. Elle évolue vers la fracture spontanée mais peut guérir au bout de plusieurs mois ou années. Sa prévention repose sur l'avulsion de toutes les dents infectées avant toute radiothérapie ORL.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* La myélite radique spinale : selon son niveau et sa gravité, elle peut se traduire par un signe de Lhermitte, un syndrome de Brown-Séquard, une tétraplégie ou une paraplégie. Elle ne doit pas se produire et résulte généralement d'une faute technique qui a entraîné un surdosage au-delà de 45 Gy.
* La fibrose pulmonaire radique : elle se développe au-delà de 20 Gy, et reste fréquemment asymptomatique si elle est limitée.
* La péricardite radique : il s'agit d'une péricardite constrictive chronique.
* Le grêle radique : c'est une complication redoutable des irradiations abdominales ou pelviennes. Il se manifeste par des douleurs, des sub-occlusions, des fistules et des sténoses, une malabsorption. Il est favorisé par un antécédent de chirurgie intrapéritonéale.
* La cystite radique et la rectite radique : elles sont des complications de la radiothérapie pelvienne et/ou de la curiethérapie utéro-vaginale. Elles se manifestent respectivement par une petite vessie peu compliante, ou une cystite hémorragique, et par un syndrome rectal avec ou sans rectorragies avec un risque de fistule recto-vaginal.
* La fibrose sous-cutanée radique : elle n'a de conséquences graves qu'au niveau d'un pli ou si elle est circonférentielle.
* Les lymphœdèmes des membres : ils sont favorisés par une chirurgie de l'aire ganglionnaire, associée à une radiothérapie. Ils sont particulièrement fréquents au niveau du membre supérieur après curage axillaire et radiothérapie pour le traitement du cancer du sein. Le traitement de la stase lymphatique repose sur l'utilisation de contentions, le drainage lymphatique, la prévention des infections locales.
* Les fractures pathologiques radiques consolident peu ou pas.

- Particularités des effets de la radiothérapie chez l'enfant :
  - Plus grande radiosensibilité des tissus de l'enfant, sauf pour le foie et les poumons.
  - Arrêt ou la diminution du développement des tissus irradiés, qui est responsable de troubles de la croissance squelettique et musculaire, de retards neuropsychologiques et de déficits endocriniens.
  - Longue espérance de vie des enfants guéris qui permet l'expression de séquelles très tardives.

La RTE doit être évitée si possible chez le très petit enfant. La dose de 20 Gy en fractionnement habituel est une limite importante. Elle ne doit pas être atteinte dans les poumons avant 2 ans, et les cartilages de conjugaison avant 6 ans.

- Cancers secondaires et risques génétiques après radiothérapie :
  - Risque leucémogène de l'association MOPP-radiothérapie dans la maladie de Hodgkin. Ni la RTE, ni la chimiothérapie ne sont en eux-mêmes très leucémogènes alors que la combinaison RTE + 6 MOPP peut entraîner jusqu'à 10 % de leucémies dans les dix ans.
  - Risque de tumeur solide dans le territoire irradié : en particulier, augmentation du risque de cancer du sein en cas d'irradiation du bourgeon mammaire avant l'âge de 15 ans (radiothérapie sus-diaphragmatique de la maladie de Hodgkin chez la jeune fille) et extrême sensibilité de la thyroïde.
  - Des sarcomes peuvent apparaître, rarement, en bordure de volumes irradiés, là où la dose est suffisamment faible pour permettre la survie des cellules mutées.
  - Conséquences pour la descendance en cas d'irradiation des gonades : elles se limitent essentiellement à une réduction importante de la fertilité. En cas de fertilité, la descendance n'a pas de pathologie particulière.

C - LA CURIETHERAPIE METABOLIQUE

1. Choix du radio-élément

- Il doit répondre à un certain nombre de caractéristiques :
  - Type de rayonnement produit : il doit être principalement de type b de faible pénétration tissulaire afin d'épargner les tissus sains. Le fait qu'il émette également un rayonnement g permet la réalisation d'une imagerie de répartition du traceur mais implique un isolement du patient en chambre plombé, c'est le cas en particulier de l'iode 131.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– Il doit être capable de se concentrer dans l'organe cible :
  * Du fait de ses caractéristiques propres : iode 131 dans la thyroïde, phosphore 32 dans les cellules hématopoïétiques, samarium 153 ou strontium 89 dans l'os.
  * Grâce à la conjugaison du radio-élément avec un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène spécifiquement tumoral. Cette modalité reste encore du domaine de la recherche.
– Il doit être rapidement éliminé de l'organisme pour ne pas entraîner d'irradiation prolongée du patient et ne pas contaminer l'environnement.

2. Mesures de radioprotection

● Elles sont fonctions du radio-élément utilisé :
– Isolement en chambre plombé si émission d'un rayonnement gamma (iode 131, Samarium 153).
– Recueil des urines et élimination selon une filière sécurisée en fonction de l'isotope utilisé.

3. Principales indications

– A visée curative dans le carcinome différencié de la thyroïde : après thyroïdectomie et arrêt de l'opothérapie substitutive, l'iode 131 se fixe dans les cellules métastatiques.
– A visée de rémission prolongée dans la polyglobulie essentielle : le phosphore 32 s'incorpore dans les cellules hématopoïétiques et induit une dépression prolongée de l'activité médullaire après une seule administration. Le principal risque à long terme concerne l'apparition d'une leucémie aiguë secondaire.
– Traitement symptomatique des métastases osseuses douloureuses :
  * Le strontium 89 se fixe sur les métastases ostéo-condensantes, en particulier du cancer de la prostate.
  * Le samarium 153 peut se fixer sur les métastases ostéolytiques.

● Le principal effet secondaire de ces deux traitements est la dépression médullaire, généralement modérée.

D - LA CHIMIOTHERAPIE CYTOTOXIQUE

1. Mécanismes d'action généraux

● Les cytotoxiques anticancéreux sont sélectionnés pour leur capacité in vitro à inhiber la croissance de lignées cellulaires tumorales :
– Cet effet anti-tumoral est la résultante d'un arrêt du cycle cellulaire (effet cytostatique) et d'une mort cellulaire (effet cytotoxique). Celle-ci se fait principalement par un processus d'apoptose (mort cellulaire programmée).

● La plupart des cytotoxiques entraînent directement ou indirectement des lésions sur l'ADN : coupures, mutations, arrêt de la synthèse… Ces lésions ont comme principale conséquence d'entraîner des perturbations dans le déroulement du cycle cellulaire.
– Les objectifs du cycle cellulaire sont d'assurer que :
  * L'ADN est répliqué totalement et une seule fois.
  * Des copies identiques de chaque chromosome sont distribuées à chacune des deux cellules filles.
– Le cycle cellulaire normal est hautement régulé (figure 1). Il peut être interrompu si :
  * La balance facteurs de croissance/inhibiteurs est déséquilibrée.
  * Ses objectifs cités plus hauts ne peuvent être remplis.
– L'interruption du cycle se fait au niveau de " points de restriction " situés à la transition entre les phases G1 et S d'une part, et G2 et M d'autre part. Ils ne peuvent être passés qu'après vérification de l'intégrité du génome et du bon déroulement du cycle.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

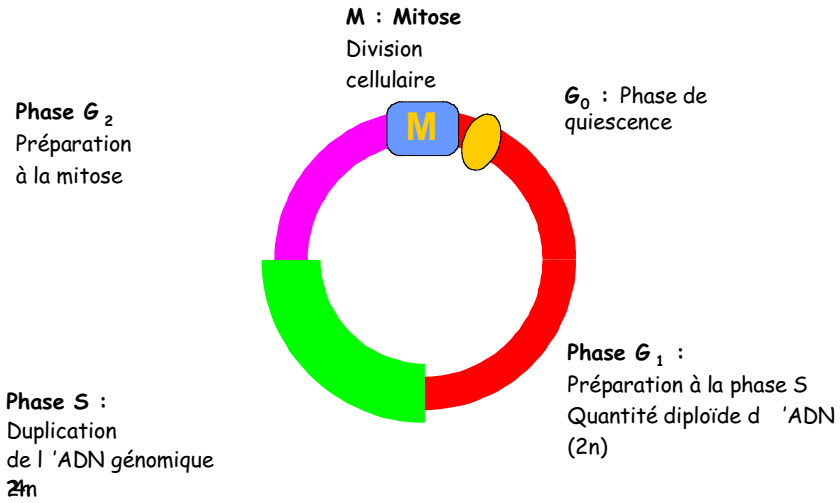


Figure 1 : Le cycle cellulaire

– Les mécanismes moléculaires qui concourent à la mort cellulaire ou à l'arrêt du cycle après la survenue de lésions sur l'ADN induites par un cytotoxique, restent mal connus. La machinerie cellulaire est capable de détecter des lésions sur l'ADN susceptibles de mettre en péril l'intégrité du génome. Il s'ensuit alors un arrêt du cycle cellulaire permettant une réparation des lésions de l'ADN. Dans certains cas, en particulier, si les lésions sont trop importantes pour être réparées se produit une apoptose.

La voie de la protéine p53 a été la plus étudiée. La survenue de lésions sur l'ADN provoque, directement ou indirectement une accumulation intra-cellulaire de p53 qui va être capable d'induire l'expression de protéines impliquées dans l'arrêt du cycle cellulaire et/ou l'apoptose (figure 2).

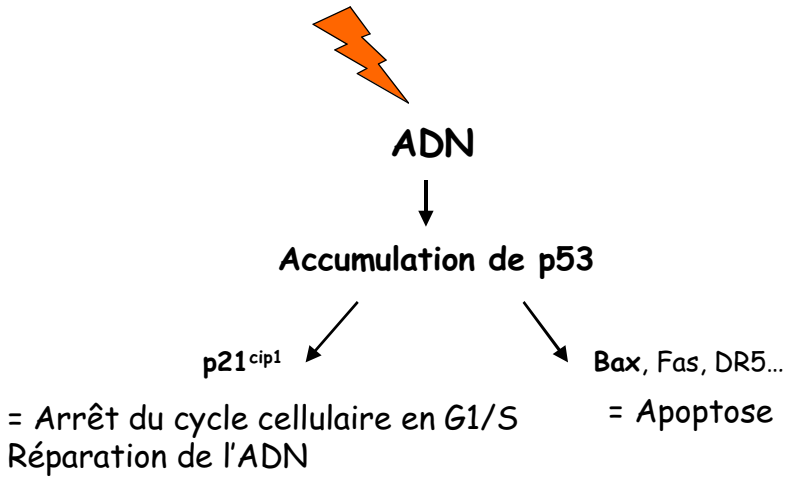


Figure 2 : Lésions de l'ADN et p53

- La protéine p53 semble jouer un rôle important dans la sensibilité à certains cytotoxiques : dans ce cas, les cellules tumorales déficientes pour p53 sont chimiorésistantes. Cependant, ce rôle n'a été retrouvé que dans certains types tumoraux, en particulier les hémopathies. Il existe probablement beaucoup d'autres protéines impliquées dans la réponse cellulaire à la chimiothérapie.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– Comment s'exerce la spécificité antitumorale (AT) des agents cytotoxiques ? In vitro et in vivo, les cytotoxiques ont une toxicité préférentielle pour les cellules tumorales par rapport aux cellules saines. Les mécanismes en cause ne sont pas tous parfaitement élucidés.
  * La plupart des agents AT ont une toxicité élective pour les cellules en cycle, ils sont dits " cycle-dépendant ".
    ▪ Dans une tumeur la proportion de cellules en cycle est généralement supérieure à celle observée dans les tissu sain (mais toujours très inférieure à 100 %).En clinique, une croissance tumorale rapide est souvent corrélée à une plus grande chimiosensibilité initiale (lymphome, cancer du sein, cancer bronchique à petites cellules).
  * Apoptose préférentielle des cellules tumorales :
    ▪ P53 peut conduire à l'apoptose ou à l'arrêt du cycle en fonction du contexte génétique.
    ▪ Dans les cellules cancéreuses, des mutations sur certains oncogènes ou anti-oncogènes peuvent favoriser l'apoptose induite par p53, plutôt que l'arrêt du cycle cellulaire qui permettrait la réparation des lésions.
  * Sur-expression de la cible moléculaire du cytotoxique (topo-isomérase) dans les cellules tumorales par rapport aux cellules saines.
  * Inactivation des mécanismes de réparation des dommages à l'ADN dans les cellules tumorales.
  * Mais aucun cytotoxique n'est parfaitement spécifique des cellules tumorales :
    ▪ Effet toujours significatif sur les cellules saines.
    ▪ Un risque toxique important et un index thérapeutique étroit sont des caractéristiques de tout cytotoxique.

2. Classification des cytotoxiques en fonction de leur mécanisme d'action

● Les cytotoxiques couramment utilisés en clinique ont principalement deux types de cibles (figure 3) :
– L'ADN pour la majorité d'entre eux.
– Le fuseau mitotique.

● Certains agents agissent principalement sur les cellules dans une phase déterminée du cycle cellulaire. Ils sont dits " phase-dépendants " :
– Les anti-métabolites et les anti-topo-isomérase 1 agissent principalement pendant la phase de synthèse de l'ADN (S).
– Les poisons du fuseau agissent durant la mitose.

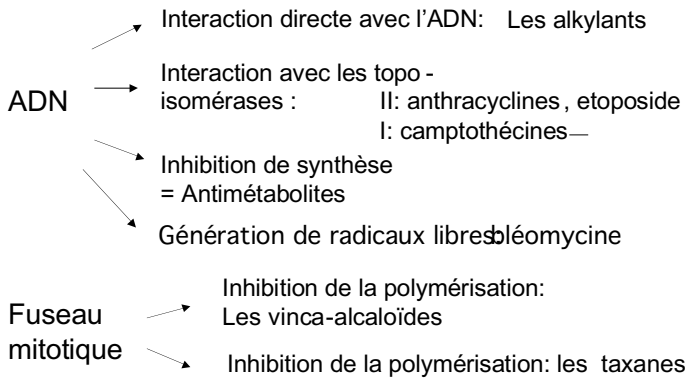


Figure 3 : Principaux cytotoxiques en fonction de leur mécanisme d'action

– Les alkylants :
  * Ce sont des molécules très réactives, électrophiles, c'est à dire riches en charges positives et formant des liaisons covalentes avec des molécules nucléophiles (chargées " - "). Leur principal cible est l'ADN.
  * La plupart ont 2 sites alkylants par molécule : ils sont dits " bi-fonctionnels ". Ils forment des ponts intra-brins ou inter-brins rendant la réplication impossible ou erronée (mutations).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* Les alkylants ont en commun d'être hématotoxiques et de pouvoir provoquer des mutations non létales dans les cellules saines, d'où un effet leucémogène. On en distingue plusieurs familles :
  - Les moutardes à l'azote :

- La Caryolysine (Chlorméthine) : utilisée exclusivement dans le traitement des maladies de Hodgkin.
- L'Alkéran (Melphalan). Il est utilisé en particulier dans les myélomes.
- Le Chloraminophène (Chlorambucil). Il est indiqué dans les leucémies lymphoïdes chroniques et certains lymphomes non hodgkiniens.
  - Les Oxazophorines : l'Endoxan (Cyclophosphamide) et l'Holoxan (Ifosfamide). L'élimination urinaire d'un métabolite toxique, l'acroléine, est responsable de cystites hémorragiques.
  - Les sels de Platine :
- Le Cisplatine : c'est un médicament majeur de la cancérologie, en particulier pour le traitement des cancers de l'ovaire, du testicule, les cancers épidermoïdes...

Très peu hématotoxique, peu alopéciant, ses principales toxicités sont rénales et neurologiques.

- Le Paraplatine (Carboplatine) a une efficacité voisine ou inférieure au cisplatine en fonction des indications, mais un profil de toxicité très différent : non néphrotoxique et non neurotoxique, il est par contre hématotoxique.
- L'Eloxatine (oxaliplatine) a un spectre d'activité différent des autres platines. Il est en particulier actif dans les cancers du côlon. Sa toxicité est essentiellement neurologique périphérique.
  - Les nitroso-urées :
- Ces produits, du fait de leur grande liposolubilité, passent facilement la barrière hémato-encéphalique, et sont donc utilisés dans les tumeurs cérébrales.
- Leur toxicité porte principalement sur les plaquettes, avec des thrombopénies retardées (6 à 8 semaines) et cumulatives.
- Il s'agit du CCNU (Lomustine), du BCNU (Carmustine) et du Muphoran (Fotémustine)
  - Autres alkylants :
- Le Déticène (Dacarbazine).
- L'Hexastat (Hexaméthylmélamine).
- Le Thiotépa.
- L'Amétycine (Mitomycine C) : Elle a une toxicité hématologique retardée, et peut provoquer des microangiopathies thrombotiques.

– Les inhibiteurs de topo-isomérase :

Les topo-isomérases sont des enzymes présentes dans le noyau de toutes les cellules. Elles régulent la conformation (structure 3D) de l'ADN durant la réplication et la transcription. Elles agissent au niveau des zones de torsion excessive de l'hélice en provoquant des coupures réversibles sur l'ADN. La topo-isomérase I provoque des coupures simple brin, la topo-isomérase II des coupures double brins.

* Les inhibiteurs de topo-isomérase I stabilisent le complexe topo I – ADN. Il s'ensuit une coupure non réparée de l'ADN et un arrêt de la réplication. Les anti-topo I actuellement disponibles appartiennent à la famille des camptothécines :
  - Le Campto (Irinotécan) est indiqué dans les cancers colo-rectaux. Il a une toxicité très particulière : syndrome cholinergique lors de la perfusion, et surtout diarrhée retardée, après le 5ème jour, nécessitant un traitement immédiat par Lopéramide à hautes doses.
  - L'Hycamtin (Topotecan) est principalement utilisé dans le cancer de l'ovaire.
* Les inhibiteurs de topo-isomérase II stabilisent le complexe topo II – ADN. Ils provoquent la formation de coupures double brin non réparés. On distingue :
  - Les intercalants qui se placent entre les deux brins d'ADN. Ce sont essentiellement les anthracyclines dont l'Adriblastine (Adriamycine, Doxorubicine) est le chef de file (daunorubicine, Farmorubicine-Epirubicine, Pirarubicine–Theprubicine sont des analogues).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Ses indications sont nombreuses, aussi bien en hématologie (lymphomes) qu'en cancérologie (cancers du sein, sarcomes, cancer de l'estomac).
- Les autres intercalants sont la mitoxantrone, l'actinomycine D.
- Les anti-topo II directs qui forment une liaison covalente avec la topo II. Il s'agit des épipodophylotoxines dont le chef de file est l'etoposide (vepeside).

– Les antimétabolites :

Ce sont des analogues des acides nucléiques composant l'ADN: Ils bloquent leur synthèse et s'intègrent à leur place dans l'ADN. La conséquence en est un blocage de la réplication.
Ils agissent principalement pendant la phase S. Leur activité cytotoxique est donc dépendante de la proportion de cellules tumorales en phase S au moment de l'administration. L'effet antitumoral peut donc être augmenté avec la durée d'exposition.
On distingue :

* Les analogues des bases pyrimidiques :
- De l'uracile : 5 fluoro-uracile. Il inhibe la thymidilate synthétase. Cette inhibition est d'autant plus forte que la quantité de folates réduits est importante dans la cellule, ce qui explique la potentialisation du 5FU par l'acide folinique.

Il est très largement employé en cancérologie : tumeurs digestives et en particulier du côlon, cancers du sein, carcinomes épidermoïdes en association avec le Cisplatine.

- De la cytidine : cytosine-arabinoside (ara-c), gemcitabine

* Les analogues des bases puriques :
- De la guanine : 6-mercaptopurine.
- De l'adénine : fludarabine.

* Analogue de l'acide folique, Co-enzyme indispensable à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques : il s'agit principalement du methotrexate. Sa toxicité, essentiellement hématologique et muqueuse peut être très majorée par une insuffisance rénale ou la prescription concomitante d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens responsables d'une défixation protéique. Son antidote est le folinate de calcium.

– Les poisons du fuseau :

Ils agissent au niveau du fuseau mitotique, en inhibant la polymérisation (vinca-alcaloïdes) ou la dépolymérisation (taxoïdes) de la tubuline. Ils bloquent la cellule en mitose et provoquent la mort cellulaire.

* Les vinca-alcaloïdes (alcaloïdes de la Pervenche de Madagascar) :
- L'Oncovin (Vincristine) : surtout utilisé en hématologie.
- Le Velbé (Vinblastine).
- La Navelbine (Vinorelbine) :active dans les cancers du sein et dans les cancers bronchiques.

* Les Taxoïdes : médicaments majeurs, ils sont actifs dans les cancers de l'ovaire, du sein, du poumon à non-petites cellules, de la prostate.
- Le Taxol (Paclitaxel)
- Le Taxotère (Docétaxel) : ces toxicités spécifiques sont : des altérations unguéales (coloration, fragilisation), un syndrome de fuite capillaire avec oedèmes et prise de poids.

– Autres agents :

* La Bléomycine : génère des radicaux libres qui vont entraîner des lésions de l'ADN.

* La Kidrolase (Asparaginase) est un inhibiteur de la synthèse protéique, en particulier hépatique, justifiant la surveillance des facteurs de la coagulation (fibrinogène). Elle n'est employée qu'en hématologie, dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques.

3. Principales toxicités des anticancéreux

- On distingue les toxicités aiguës qui surviennent quelques minutes à quelques jours après l'administration et les toxicités retardées ou cumulatives qui surviennent généralement après plusieurs administrations et parfois plusieurs mois après, l'arrêt du traitement.
- Les toxicités aiguës concernent avant tout les tissus à renouvellement rapide : moelle osseuse, muqueuses.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– Toxicité hématologique :

Il s'agit de la complication aiguë la plus fréquente. Elle est maximum entre le 8ème et le 15ème jour et est généralement réversible. Il s'agit surtout d'une neutropénie et plus rarement d'une thrombopénie (mais certains produits tels que les nitrosurés sont surtout thrombopéniants). Du fait de la longue durée de vie des globules rouges, l'anémie apparaît généralement de façon retardée. La plupart des cytotoxiques sont hématotoxiques, mais à des degrés variables. Les plus hématotoxiques sont les alkylants (sauf le cisplatine), les inhibiteurs de topo-isomérases, les taxanes. Trois cytotoxiques sont classiquement dépourvus d'hématotoxicité : la vincristine, la bléomycine et la L-asparaginase.

* Conséquences de la neutropénie : il existe un risque accru d'infection bactérienne et fongique lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 0,5 G/l. Le risque augmente avec la profondeur de la neutropénie (< 0.1 G/l) et sa durée (> 7 jours).
  - En cas de neutropénie asymptomatique après une chimiothérapie pour tumeur solide : la durée prévisible de neutropénie est courte (< 7 jours). Le risque infectieux est faible et concerne surtout des bactériémies à cocci gram + commensaux de la peau. Il n'y aucune précaution particulière à prendre sauf la surveillance de la température. Pas de mesure d'isolement et surtout pas d'hospitalisation systématique (risque d'infection nosocomiale).
  - En cas de neutropénie après chimiothérapie intensive pour une hémopathie. La neutropénie est souvent prolongée et profonde. Il existe un risque majeur d'infection bactérienne et fongique (candidose, aspergillose). Une hospitalisation de principe en chambre à flux laminaire peut être nécessaire.
  - En cas de fièvre durant une période de neutropénie (neutropénie fébrile) : il peut s'agir d'une bactériémie (de point de départ cutané ou digestif le plus souvent) qui peut s'aggraver très rapidement et aboutir en quelques heures au choc septique et au décès. Il s'agit donc d'une urgence thérapeutique nécessitant une hospitalisation. Du fait de la neutropénie, il n'existe généralement pas de foyer infectieux clinique. Une pneumopathie pourra se signaler uniquement par une dyspnée et une hypoxémie sans signe clinique ni radiologique " en foyer ". Après deux séries d'hémocultures sur la voie veineuse centrale et sur une veine périphérique, une antibiothérapie intra-veineuse probabiliste à large spectre doit être immédiatement débutée. Cette antibiothérapie est généralement double et comprend une b-lactamine (par exemple ceftriaxone et netromycine). Elle est adaptée secondairement si un germe est isolé (il l'est rarement). Un glycopeptide n'est prescrit d'emblée qu'en cas de choc septique ou suspicion clinique d'infection staphylococcique, sinon en cas d'aggravation clinique secondaire malgré les antibiotiques ou si la fièvre persiste à 72 heures. L'amphotéricine B est introduite si la fièvre persiste à une semaine. L'antibiothérapie doit être prolongée au moins 48 h après apyrexie et jusqu'à ce que les PNN soient supérieurs à 0,5 G/l.
  - Place des facteurs de croissance (G-CSF : Neupogen, Granocyte) : ils sont indiqués principalement en prévention secondaire, pour éviter la récidive d'une neutropénie fébrile. Ils n'ont pas d'intérêt en curatif (lorsque la neutropénie est installée) sauf en cas d'infection grave.
* Conséquences de la thrombopénie : le risque hémorragique existe surtout en cas de thrombopénie < à 20 G/l. Une transfusion est alors nécessaire.
* Conséquences de l'anémie. Elle peut être responsable d'une asthénie et d'une altération de la qualité de vie dès qu'elle est inférieure à 10 g/dl. De l'érythropoïétine recombinante peut alors être prescrite, mais son efficacité est inconstante.

– Toxicité muqueuse et cutanée :

* Mucite oro-pharyngée (stomatite) : elle évolue généralement parallèlement à la neutropénie (les médicaments très hématotoxiques sont généralement également pourvoyeurs de mucite). Son traitement est symptomatique et repose sur les bains de bouche antiseptiques, les antifongique systémiques et les antiviraux en cas de mucite sévère pour traiter les surinfections fréquentes.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* Syndrome main-pied : érythème et douleurs des paumes et des plantes provoquées surtout par le 5FU.
* Diarrhée : elle concerne surtout le 5 Fluoro-uracile et l'irinotecan. Elle apparaît de façon retardée, 5 jours environ après l'administration.

– Nausées – vomissements :

Ils sont fréquents et mal ressentis. Le mécanisme est central, il est secondaire à la stimulation des centres de vomissements à partir d'une zone chimiosensible située dans le plancher du 4ème ventricule. Il a pour médiateur principal la dopamine. Les agents anti-cancéreux les plus émétisants sont le cisplatine, les anthracyclines, le cyclophosphamide.

On distingue :

* Les vomissements immédiats : les plus fréquents, survenant dans les 24 heures suivant l'injection. Ils sont généralement bien contrôlés par les anti-émétiques.
* Les vomissements retardés (> 24 h, jusqu'à plus d'une semaine) : sont plus rares et surviennent surtout avec le cisplatine. Les anti-émétiques sont généralement moins efficaces.
* Les vomissements anticipés : surviennent avant l'injection lorsque les précédentes ont été mal tolérées. Ils nécessitent la prescription de benzodiazépine.

Pour les chimiothérapies les plus émétisantes, la prescription préventive d'agoniste des récepteurs 5HT3 (Zophren, Kytril, Navoban) associé aux corticoïdes constitue le traitement de référence.

– Réactions d'hypersensibilité :

* Les réactions anaphylactiques peuvent s'observer avec tout cytotoxique. Elles sont particulièrement fréquentes avec les taxanes, l'étoposide, les platines.
* Syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, myalgies) survenant quelques minutes après l'administration : habituel avec la bléomycine. Il peut également s'observer avec la gemcitabine, l'oxaliplatine.

– Alopécie :

Elle est très fréquente et toujours réversible. Elle survient généralement progressivement après quelques semaines de traitement. Les principaux agents alopéciants sont les anthracyclines, le cyclophosphamide, l'irinotecan et les taxanes. Elle peut dans certains cas être prévenue par le port d'un casque de glace pour réfrigérer le cuir chevelu.

– Nécrose cutanée en cas d'extravasation :

Il s'agit d'un risque majeur, les lésions engendrées pouvant être extrêmement délabrantes. Il concerne les anthracyclines, les poisons du fuseau et l'étoposide. Ce risque impose le recours à la voie veineuse centrale.

– Toxicité cardiaque :

Elle peut-être aiguë ou chronique.

* Aiguë :
  - Ischémie myocardique (angor de repos, voir infarctus du myocarde) avec le 5-FU de mécanisme mal connu (il ne s'agit pas d'un spasme). Elle survient en cours de perfusion.
  - Arythmie et/ou troubles de la conduction avec les anthracyclines, les taxanes.
* Chronique :

Les anthracyclines peuvent induire une cardiomyopathie dilatée irréversible. Elle survient de façon retardée (jusqu'à plusieurs années) et le risque augmente avec la dose cumulée reçue. Elle est plus fréquente et survient pour des doses cumulées plus faibles chez l'enfant et le sujet âgé, s'il existe des antécédents de radiothérapie médiastinale ou du sein gauche, et des antécédents cardiovasculaires (HTA, coronaropathie, ...). La prévention repose sur :

- Evaluer la fonction cardiaque avant traitement, puis régulièrement en cours de traitement : fraction d'éjection ventriculaire gauche mesurée par échographie ou méthode isotopique (l'ECG est de peu d'intérêt).
- Respect de la dose cumulée maximum au-delà de laquelle le risque devient inacceptable :

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Doxorubicine : 550 mg/m2
- Daunorubicine : 600 mg/m2.
- Epirubicine : 900 mg/m2.
- Piparubicine : 1400 mg/m2.
- Mitoxantrone : 200 mg/m2.

– Toxicité neurologique :

* La neurotoxicité périphérique : elle est observée avec les poisons du fuseau et les sels de platine (excepté le carboplatine). Il s'agit d'une polynévrite à prédominance sensitive. Sur le plan clinique, la symptomatologie s'exprime par des paresthésies, des troubles de la sensibilité profonde et superficielle, une hyporéflexie ostéotendineuse, rarement un déficit moteur. Il s'agit d'une toxicité retardée et cumulative, peu régressive et qui peut être responsable d'un handicap fonctionnel important.
  - L'oxaliplatine peut être responsable de paresthésies aiguës (quelques heures à quelques jours après l'administration) majorées par le froid.
  - Le cisplatine peut être responsable d'une surdité de perception bilatérale par atteinte chochléaire.
  - La constipation par atteinte neurologique végétative est fréquente avec les alcaloïdes de la Pervenche, en particulier la vincristine.
* La neurotoxicité centrale : elle concerne les agents anti-cancéreux qui passe la barrière hémato-encéphalique comme la vincristine (convulsions), la procarbazine, l'aracytine (syndrome cérébelleux), le méthotrexate à fortes doses et l'ifosfamide.

– Toxicité pulmonaire :

Il s'agit surtout de la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine. Il s'agit d'une toxicité retardée et cumulative imposant de ne pas dépasser une dose de bléomycine de 300 mg. Les facteurs favorisants ce type de complication sont la radiothérapie médiastinale et l'oxygénothérapie à forte dose (anesthésie générale, plongée sous-marine). Cette toxicité peut être détectée lorsque survient une baisse de la DLCO (taux de transport de l'oxyde de carbone) aux épreuves fonctionnelles respiratoires.

– Toxicité rénale :

* Insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire :
  - Le cisplatine : toxicité constante si des précautions ne sont pas prises : hyperhydratation encadrant la perfusion de cisplatine avec apport de sodium et magnésium.
  - Le méthotrexate lorsqu'il est utilisé à forte dose : la précipitation du méthotrexate dans les tubules rénaux peut être prévenue par l'alcalinisation des urines.
* Insuffisance rénale chronique irréversible :
  - Le cisplatine peut être responsable d'une toxicité tubulaire cumulative et irréversible.
  - L'ifosfamide peut être responsable d'une tubulopathie avec fuite potassique et phosphocalcique.

– Risque de leucémie aiguë secondaire :

* Les alkylants peuvent être responsables de myélodysplasie et de leucémie aiguë secondaire de mauvais pronostic, survenant généralement plus de 5 ans après la fin du traitement.
* Les inhibiteurs de la topo-isomérase Ils sont responsables de leucémie aiguë plus précoces, 2 ans après en moyenne.

– Risque de stérilité :

Ce risque est fonction d'un certain nombre de paramètres : plus fréquent chez l'homme que chez la femme, utilisation d'alkylant, âge élevé.

4. Modalités d'administration de la chimiothérapie

- Mono-versus polychimiothérapie :

– Il n'y a aucun exemple de tumeur de l'adulte curable par une monochimiothérapie.

* Des mutations aléatoires surviennent dans les cellules tumorales et sont responsables de l'émergence de clones chimiorésistants.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* Une tumeur de 1 cm (109 c.) possèderait statistiquement au moins un clone chimiorésistant à chaque cytotoxique.

– La polychimiothérapie peut prévenir l'émergence de clones chimiorésistants.
* Sauf s'il existe des résistances croisées, ce qui est souvent le cas en pratique.
* Elle est limitée par l'addition des toxicités de chacun des anticancéreux utilisés.
* Les associations doivent concerner des cytotoxiques de mécanisme d'action et de toxicités différents.

● Voie d'administration :

La plupart des cytotoxiques sont disponibles uniquement par voie intra-veineuse. Ils s'administrent de façon discontinue, c'est à dire à raison d'une injection toutes les 2 à 3 semaines, une injection correspondant à un cycle.

● Doses : elles sont généralement exprimées en milligramme par m_ de surface corporelle, calculée à partir du poids et de la taille.

5. Mécanismes de résistances à la chimiothérapie

● Le cytotoxique ne peut atteindre sa cible moléculaire :

– La résistance cinétique : la plupart des agents anti-cancéreux ne peuvent agir que sur les cellules en cycle. Ils sont donc inefficaces sur les cellules tumorales qui ne se divisent pas. La proportion de ces cellules est variable, elle est plus importante dans les tumeurs très volumineuses.

– La résistance vasculaire : le cytotoxique ne peut diffuser jusqu'aux cellules tumorales.
* Dose administrée insuffisante ou catabolisme excessif (médicament inducteur enzymatique).
* Tumeur très volumineuse mal vascularisée.
* Tumeurs cérébrales et testiculaires : le cerveau et les testicules sont des organes sanctuaires où la chimiothérapie ne diffuse pas. Ceci explique la fréquence des rechutes cérébro-méningées lors du traitements des leucémies aiguës, lymphomes de haut grade et des cancers du poumon ou du sein.

– Détoxification intracellulaire du cytotoxique : la cellule tumorale est capable d'éliminer le cytotoxique avant qu'il ne puisse agir sur sa cible :
* Molécules d'efflux transmembranaire qui rejètent le cytotoxique à l'extérieur de la cellule.
* Catabolisme intra-cellulaire.

● Le cytotoxique atteint sa cible mais la cellule cancéreuse survie.

– Le cytotoxique ne peut agir sur sa cible du fait d'une modification de celle-ci, par exemple mutation de la tubuline empêchant l'action des taxanes.

– Les lésions sur l'ADN sont rapidement réparées.

– Les lésions sur l'ADN ne provoquent pas d'arrêt du cycle cellulaire ni d'apoptose, par exemple du fait d'une inactivation du gène p53.

6. Principales indications de la chimiothérapie cytotoxiques

● Les tumeurs peuvent être classées en fonction de leur sensibilité aux cytotoxiques actuellement disponibles :

– Tumeurs chimio-curables : curables par la chimiothérapie seule même en phase métastatique. Il s'agit en général de tumeurs à temps de doublement court, où la fraction de cellules engagées dans le cycle cellulaire est élevée.
* Tumeurs germinales, choriocarcinome.
* Leucémie aiguë, lymphomes malins de haut grade et maladie de Hodgkin.
* Tumeurs embryonnaires de l'enfant : néphroblastome, neuroblastome…

– Tumeurs très chimio-sensibles mais non chimio-curables : une rémission peut être obtenue dans la majorité des cas et le pronostic peut être grandement amélioré en phase métastatique mais la guérison est rarement possible du fait de la fréquence des rechutes chimio-résistantes :

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* Adénocarcinome du sein, de l'ovaire.
* Cancer bronchique à petites cellules.
* Adénocarcinome colorectal.

– Tumeurs modérément chimiosensibles : les rémissions sont inconstantes et la guérison n'est pas possible en phase métastatique, mais la chimiothérapie améliore la durée et la qualité de vie :
* Adénocarcinome de l'estomac.
* Cancer bronchique à non-petites cellules.
* Carcinome épidermoïde ORL.
* Cancer de vessie.

– Tumeurs peu chimiosensibles ou chimiorésistantes : la chimiothérapie n'améliore pas ou peu le pronostic en phase métastatique. Les rémissions sont rares :
* Adénocarcinome du pancréas.
* Adénocarcinome du rein.
* Mélanome.

● Cancer métastatique :

C'est la principale indication de la chimiothérapie. Son efficacité est variable suivant le siège de la tumeur primitive (cf. supra) mais aussi en fonction de facteurs pronostics tels que l'état général, le nombre de sites métastatiques, le taux de LDH.

Cependant, dans la grande majorité des tumeurs solides de l'adulte, la chimiothérapie n'est pas curative. Ceci est dû au fait qu'elle laisse presque toujours persister un contingent de cellules malignes chimio-résistantes. Les objectifs de la chimio-thérapie sont alors de deux ordres :

– Amélioration des symptômes et de l'état général.
– Prolonger la vie des patients en retardant la progression (et donc les complica-tions.

Cette chimiothérapie est dite palliative car son objectif est globalement de permettre au patient de disposer d'une période avec une qualité de vie acceptable la plus longue possible (quelques mois pour un cancer du poumon à quelques années pour un cancer du sein ou du côlon).

● Tumeurs localisées opérables d'emblée :

L'utilisation de la chimiothérapie dans cette situation a essentiellement pour objectif d'agir sur les micro-métastases (non détectables par les techniques radiologiques classiques) qui pourraient être à l'origine d'une rechute.

La chimiothérapie est réalisée le plus souvent après l'intervention d'exérèse. On parle de chimiothérapie adjuvante. Elle suppose que l'éradication complète de la tumeur primitive ait été obtenue (le plus souvent par chirurgie) et que le bilan d'extension à distance clinique et radiologique est négatif.

La chimiothérapie peut être utile à deux conditions :

– Si la tumeur est habituellement chimiosensible.
– S'il existe un risque important de développer des métastases à distance. Ce risque peut être évaluer en fonction de facteurs pronostics recueillis principalement par l'anatomopathologie sur la tumeur.

Les cancers dans lesquels la chimiothérapie adjuvante a un intérêt démontré sont les suivants :

– Adénocarcinome du sein.
– Adénocarcinome du côlon.
– Adénocarcinome de l'ovaire.
– Tumeur germinale non séminomateuse du testicule.
– Ostéosarcome.

La chimiothérapie adjuvante est réalisée selon un protocole défini pour une durée de 4 à 6 mois.

La même chimiothérapie est parfois réalisée avant l'intervention chirurgicale. Elle alors appelée néo-adjuvante. Cette stratégie permet d'agir plus vite sur les micro-métastases dans les tumeurs à développement rapide et de diminuer la taille de la taille de la tumeur primitive pour permettre une chirurgie moins mutilante. Les indications reconnues sont :

– Adénocarcinome du sein de plus de 3 cm lorsqu'une mastectomie serait nécessaire.
– Sarcome osseux : ostéosarcome et sarcome d'Ewing.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Tumeurs localement avancées inopérables :

Les volumineuses tumeurs qui ne peuvent bénéficier d'une exérèse complète peuvent relever d'une chimiothérapie systémique :

– Pour diminuer le volume de la tumeur et permettre secondairement la chirurgie. La chimiothérapie peut être réalisée en association avec la radiothérapie.
– Pour agir sur les micro-métastases qui sont très souvent présentes dans cette situation, en particulier dans le cancer du sein ou du poumon.

E - L'HORMONOTHERAPIE

- Dans certains cancers, les hormones endogènes stimulent la prolifération tumorale du fait de la présence de récepteurs spécifiques. Il s'agit principalement du :
  – Cancer du sein : exprime les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone dans 70 % des cas environ.
  – Cancer de la prostate : exprime le récepteur à la testostérone dans plus de 90 % des cas.
- L'hormonothérapie vise à empêcher la fixation des hormones sur les récepteurs tumoraux et ainsi à inhiber la prolifération tumorale.

1. La castration

- Elle consiste à supprimer la production d'hormones par les gonades. Différents moyens peuvent être utilisés :
  – Chirurgie : ovariectomie bilatérale ou pulpectomie, moyen le plus rapide et le moins coûteux…mais irréversible.
  – Radiothérapie : irradiation des ovaires : également irréversible.
  – Pharmacologique :
    * Les analogues de la LH-RH (leuproréline - Enantone, goséréline - Zoladex et triptoréline - Décapeptyl) suppriment le caractère pulsatile de la sécrétion de LH-RH par l'hypothalamus et entraînent une désensibilisation des récepteurs hypophysaires, provoquant une diminution de la sécrétion de LH. Il s'ensuit une suppression de la production des stéroïdes sexuels par les gonades : testostérone ou oestrogènes. Une augmentation transitoire de la production d'hormone est possible en début de traitement du fait de la non suppression, au cours de la première semaine de traitement du caractère pulsatile de la sécrétion de LH-RH. L'effet est réversible si le traitement est interrompu.
    * Les oestrogènes de synthèse (distilbène, ST 52) inhibent également la production des gonatrophines hypophysaires. Ils ont été utilisés chez l'homme dans le cancer de prostate mais présentent une toxicité importante : rétention hydro-sodée, risque thrombo-embolique et coronarien.

2. Suppression de la production extra-gonadique des hormones sexuelles

- Après castration ou ménopause naturelle, il persiste une production faible d'androgènes par les surrénales. Chez la femme, les androgènes surrénaliens sont transformées en oestrogènes par une aromatase.
  – Les anti-aromatases (anastrazole – Arimedex, letrozole – Femara, hexemestane – Aromasine) sont utilisés chez la femme ménopausée.
  – L'amino-glutimide (Oriméthène) inhibe la production stéroïdienne par les surrénales. Elle nécessite la prescription d'hydrocortisone à dose substitutive. Son efficacité est inférieure aux anti-aromatases.
  – Les progestatifs de synthèse, utilisés dans le cancer du sein.

3. Les Inhibiteurs périphériques

- Ils se fixent sur le récepteur de l'hormone et empêchent l'action de l'hormone native. Leur effet est proche de celui d'une castration :

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– Anti-androgènes se fixent sur le récepteur de la testostérone :
  * Anti-androgènes stéroïdiens : acétate de cyprotérone (Androcur).
  * Anti-androgènes non stéroïdiens : flutamide - Eulexine, bicalutamide – Casodex.
– Anti-œstrogènes : le tamoxifène. Il possède un effet antagoniste, anti-œstrogène sur la tumeur mais un effet agoniste sur le tissu osseux (d'où un effet protecteur anti-ostéoporotique) et la muqueuse de l'endomètre. Il est susceptible de provoquer un adénocarcinome de l'endomètre après plusieurs années. Il augmente également le risque de pathologie thrombo-embolique.

4. Indications de l'hormonothérapie

● Adénocarcinome de prostate métastatique :
Le traitement hormonal est utilisé en première intention car la tumeur est presque toujours hormonosensible initialement. Ce traitement repose sur la suppression androgénique totale obtenue soit par pulpectomie soit par agoniste de la LH-RH. Dans ce deuxième cas, un anti-androgène est prescrit pendant 8 jours avant de débuter l'agoniste, puis pendant un mois en associant les deux traitements. Ceci a pour but d'éviter les conséquences de la poussée d'hyperandrogénie en début de traitement par agoniste de la LH-RH.

● Adénocarcinome du sein :
Il est nécessaire lors du diagnostic de rechercher l'expression par la tumeur des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone, présents dans environ 70% des cas. L'hormonothérapie n'a de chance d'être active que si les récepteurs sont présents.
– Chez la femme ménopausée : le traitement de référence est le tamoxifène. Les anti-aromatases tendent cependant à le remplacer, en particulier en phase métastatique.
– Chez la femme non ménopausée : l'hormonothérapie est souvent moins efficace même s'il existe des récepteurs hormonaux. On utilisera soit le tamoxifène seul soit l'association castration et tamoxifène.

● Adénocarcinome de l'endomètre : les progestatifs peuvent parfois être utilisés en phase métastatique.

F - L'IMMUNOTHERAPIE

● L'immunité anti-tumorale est à médiation cellulaire. Il existe très souvent des peptides immunogènes reconnus comme étranger au soi à la surface des cellules tumorales. Cependant au stade de cancer cliniquement décelable, il n'existe pas de réaction immunitaire efficace contre les cellules tumorales. L'immunothérapie vise à rétablir une réponse immunitaire anti-tumorale efficace.

1. Immuno-modulateurs non spécifiques

Il s'agit de l'interleukine 2 et de l'interferon alfa. Ils stimulent le système immunitaire de façon non spécifique.
– Ils sont utilisés principalement dans le cancer du rein et le mélanome métastatiques. Leur efficacité est cependant très faible.
– La toxicité est importante, liée à leur action non spécifique.

2. Allogreffe de moelle osseuse

● Après une allogreffe de moelle osseuse, les lymphocytes transplantés vont réagir contre les cellules tumorales de l'hôte. Il s'agit de l'effet " greffon versus tumeur ", très utilisé pour les leucémies aiguës de mauvais pronostic et la leucémie myéloïde chronique.

3. Stratégies expérimentales

● Elles visent à provoquer une réaction immunitaire spécifique de la tumeur.
– Vaccination anti-tumorale : un antigène tumoral est administré au patient de telle façon qu'il provoque une réaction spécifique.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– Immunisation ex-vivo: des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigène sont mis en contact ex-vivo avec des cellules tumorales puis ré-injectées.

G - THERAPEUTIQUES CIBLEES

1. Les limites de la chimiothérapie cytotoxique " classique " sont connues :

– Faible spécificité pour les cellules tumorales d'où un index thérapeutique étroit et un risque toxique important.
– Fréquence des résistances acquises du fait de l'instabilité génétique des cancers.

• Le décryptage des mécanismes moléculaires de la cancérogénèse en cours depuis plusieurs décennies a permis d'envisager des thérapeutiques ciblant une anomalie moléculaire qui n'est présente que dans les cellules tumorales.

2. Les avantages théoriques sont nombreux

• Plus grande spécificité pour les cellules tumorales et donc meilleur index thérapeutique.
• Possibilité de reconnaître les cancers potentiellement " sensibles " au traitement car porteurs de l'anomalie moléculaire en cause.
• Efficacité potentielle dans des cancers considérés comme chimiorésistants.

3. Exemple : inhibition du récepteur de facteur de croissance HER2 par un anticorps monoclonal

• HER2 est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase :
– Il possède plusieurs ligands dont le TGFa et transmet un message de prolifération.
– Le gène HER2 est amplifié dans 20 % des cancers du sein ce qui aboutit à une hyperexpression du récepteur et procure un avantage sélectif aux cellules tumorales.
• Le trastuzumab (Herceptine) est un anticorps monoclonal dirigé contre HER2 :
– Il est actif uniquement dans les cancers du sein où HER2 est surexprimé (détection par immunohistochimie).
– Il augmente l'efficacité de la chimiothérapie et améliore le pronostic dans les formes métastatiques.
– Il possède une toxicité cardiaque car HER2 est exprimé par le myocarde.

H) INFORMATION DU PATIENT

1. L'information du patient est une obligation légale et déontologique

• Article 35 du code de déontologie : " le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. Toutefois, dans l'intérêt des malades et pour des raisons légitimes que le praticien apprécie en conscience, un malade peut être tenu dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave (…). Un pronostic fatal doit être révélé qu'avec circonspection, mais les proches doivent en être prévenus, sauf exception ou si la malade a préalablement interdit cette révélation ou désignés les tiers auxquels elle doit être faite ".

2. Conditions de l'entretien

• Les conditions matérielles de l'entretien, surtout lorsqu'il s'agit de la première annonce du diagnostic sont primordiales :
– Le lieux : un bureau ou une chambre, permettant de respecter la confidentialité.
– Le médecin doit donner l'impression d'être disponible : assis à la même hauteur que le patient, et idéalement non interrompu par le téléphone.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

3. Nature de l'information donnée au patient

- La grande difficulté pour le praticien est de devoir adapter son discours à chaque patient en fonction de :
  - Ses capacités de compréhension.
  - Ses ressources psychiques : capacités à surmonter l'annonce d'un diagnostic de cancer, éventuellement de non–curabilité.
- Ceci implique d'écouter le patient, de l'interroger fréquemment sur ce qu'il a compris. Mieux vaut chercher à susciter des questions, que faire un long monologue.
- L'information doit avant tout être sincère et honnête, sans chercher forcément à donner, surtout lors du premier entretien, toutes les informations en la possession du corps médical (nombre et siège des métastases, taille de la tumeur…). Certains patients refusent d'entendre le diagnostic de cancer. Ce mécanisme de défense doit être respecté, au moins temporairement.
- Certaines expressions doivent être proscrites : tumeur "gentille ", " petit " cancer, traitement " doux ". Certains termes ont une charge émotionnelle importante et doivent être utilisés avec prudence : métastase, soins palliatifs, incurabilité…
- Il est souvent préférable de prévoir plusieurs entretiens séparés de quelques jours car le patient à qui vient d'être annoncé le diagnostic de cancer, ne retient pas les informations qui lui sont données dans la suite de l'entretien.
- L'annonce d'un pronostic sera toujours prudente en évitant toute donnée chiffrée. En effet, les statistiques médicales ont un intérêt collectif (proportion de patients vivants à 5 ans par exemple) mais pas individuel (vivant ou mort). De plus, les statistiques peuvent ne pas être comprises par le patient comme le médecin s'y attendait.
- Autant que possible, l'annonce d'un diagnostic ou d'une rechute devra être suivi dans le même entretien de l'explication d'un projet de soins, qui peut être un traitement spécifique ou purement symptomatique mais qui permet au patient construire un projet positif porteur d'espoir.

4. Information de l'entourage

- Elle est primordiale mais doit éviter deux écueils principaux :
  - Ne pas respecter le secret médical : idéalement, les informations seront données à une ou deux personnes proches, désignées par le patient.
  - Annoncer au conjoint un pronostic péjoratif à court ou moyen terme sans tenir compte de ses ressources psychiques et en laissant le patient lui-même dans l'ignorance totale de la gravité du pronostic : ceci peut entraîner des difficultés de communication dans le couple et une souffrance du conjoint.

5. Consentement aux soins

- Article 36 du code de déontologie " si la patient refuse les investigations ou les traitements proposés, le médecin doit respecter cette volonté après avoir informé le patient des conséquences ". Cette notion a encore été renforcée par la loi relative aux droits des malades de mars 2002 : " le consentement libre et éclairé de la personne doit être obtenue avant la mise en œuvre de tout examen ou de tout traitement ". Ce consentement peut être recueilli oralement. Il doit être fait mention dans le dossier médical des informations données aux patients.
- Dans deux cas un consentement écrit doit impérativement être obtenu :
  - Recherche biomédicale (Loi " Huriet ").
  - Etude génétique pour l'identification d'un gène de susceptibilité au cancer (article L 1131-1 du code de la santé publique).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier