

Cancérologie

Préparation IECN

Sommaire

Chapitre 1 : Généralités cliniques

- 1.1 Fréquence du cancer
 - 1.1.1 Epidémiologie descriptive
 - 1.1.2 Epidémiologie analytique
 - 1.1.3 Variations dans le temps et dans l'espace
 - 1.1.4 Des points essentiels sur le plan épidémiologique
- 1.2 Diagnostic
 - 1.2.1 Le diagnostic positif
 - 1.2.2 Le diagnostic d'extension
 - 1.2.3 L'observation
 - 1.2.4 Les aspects psychologiques
 - 1.2.5 Le contexte familial et socio-économique
- 1.3 Le TNM
- 1.4 Les principes de traitements
- 1.5 Le pronostic
- 1.6 La surveillance
- 1.7 Les marqueurs
- 1.8 Les résultats
- 1.9 Les essais randomisés

Chapitre 2 : Prévention, dépistage, cancers professionnels

- 2.1 Définitions
- 2.2 La prévention primaire
 - 2.2.1 Exposition professionnelle
 - 2.2.2 Exposition médicale

- 2.2.3 Exposition générale
- 2.3 Prévention secondaire et prévention tertiaire : dépistage des lésions précancéreuses et des cancers localisés asymptomatiques
- 2.4 Les cancers professionnels

Chapitre 3 : Biologie du cancer

- 3.1 Un nouveau modèle biologique
- 3.2 Histoire naturelle du développement des tumeurs solides
- 3.3 La cellule cancéreuse : vision globale
 - 3.3.1 Caractères généraux de la cellule cancéreuse
 - 3.3.2 Anomalies biochimiques
- 3.4 Modes de propagation des tumeurs
- 3.5 Mécanismes moléculaires de l'oncogénèse
 - 3.5.1 Oncogènes
 - 3.5.2 Anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur
 - 3.5.3 Les gènes de réparation de l'ADN
 - 3.5.4 Apoptose
 - 3.5.5 Télomérases
 - 3.5.6 Néoangiogénèse tumorale - facteurs de régulation
- 3.6 Génétique et cancer
 - 3.6.1 Introduction
 - 3.6.2 Exemple 1 : cancers colorectaux et génétique
 - 3.6.3 Exemple 2 : génétique et cancers du sein et de l'ovaire

Chapitre 4 : Bases de la radiothérapie

- 5.1 Introduction
- 5.2 Bases biologiques
- 73 5.3 Téléradiothérapie
- 76 5.4 Curiethérapie
- 76 5.5 Radiothérapie métabolique
- 76 5.6 Indications
- 77 5.7 Nouvelles techniques
- 79 5.8 Aspects cliniques pratiques
 - 79 5.8.1 Les moyens pour donner la dose à l'endroit souhaité
 - 82 5.8.2 Les unités de la radiothérapie
 - 82 5.8.3 La dosimétrie
 - 87 5.8.4 La dose clinique
 - 88 5.8.5 Les doses utiles

88 5.9 Pour en savoir plus

91 **Chapitre 5 : Principes de la chimiothérapie anti-tumorale**

- 91 6.1 Cibles biologiques
- 92 6.2 le modèle de Skipper
- 92 6.3 Les cellules en prolifération
- 93 6.4 La courbe de croissance gomperzienne
- 93 6.5 La théorie de Goldie-Coldman
- 93 6.6 Mécanisme de résistance
- 94 6.7 Mécanismes d'action
- 95 6.8 Classifications des cytotoxiques
- 95 6.9 Principe d'association des cytotoxiques
- 96 6.10 Indication de la chimiothérapie
- 96 6.11 Dose-intensité
- 97 6.12 Prise en charge des effets secondaires de la chimiothérapie
- 98 6.13 Perspectives

101 **Chapitre 6 : Principe de la prise en charge
psychologique du patient cancéreux**

- 101 7.1 Le cheminement du patient cancéreux
 - 101 7.1.1 L'annonce du diagnostic
 - 102 7.1.2 Les traitements
 - 102 7.1.3 La surveillance
 - 102 7.1.4 La rechute
 - 102 7.1.5 La phase palliative
- 103 7.2 Les problèmes psychologiques rencontrés
 - 103 7.2.1 La dépression
 - 103 7.2.2 L'anxiété
 - 104 7.2.3 Les systèmes de défense
- 104 7.3 L'attention au malade
- 105 7.4 Conclusion

Chapitre 1

Généralités cliniques

1.1 Fréquence du cancer

1.1.1 Epidémiologie descriptive

1.1.1.1 Taux de mortalité

Le cancer est responsable de 26 % des décès en France, 31 % chez l'homme, 21 % chez la femme. Il est la 1^{ère} cause de décès chez l'homme (maladies cardiovasculaires 29 %) et la 2^{ème} chez la femme après les maladies cardiovasculaires (38 %). Il est la 1^{ère} cause de décès chez la femme entre 20 et 60 ans. Ces pourcentages de décès sont connus en France parce que la déclaration des causes de décès est obligatoire.

En 2015 on note 380 000 nouveaux cas 210 000 chez l'homme et 170 000 chez la femme. Les cancers les plus fréquents sont prostate 50 000, poumon 30 000 et colon 23000 chez l'homme et sein 50 000, colon 20 000 et poumon 14000 chez la femme. On note 150 000 décès 85000 chez l'homme et 65000 chez la femme. Les cancers les plus tueurs sont le poumon 21000, puis le colon 9000 et la prostate 8500 chez l'homme et sein 12 000, colon 8500 et poumon 9500 chez la femme.

Cancer du poumon : incidence stable chez l'homme avec une diminution de la mortalité et en augmentation chez la femme et une augmentation de la mortalité. Age médian au diagnostic de 65 ans

Cancer du colon: diminution de l'incidence et de la mortalité. Age Médian au diagnostic de 65 ans

Cancer du sein et de la prostate : cancer de bon pronostic avec une survie net à 5 ans de 87% et 93% respectivement

1.1.1.2 Taux de morbidité ou taux d'incidence

La fréquence des cancers est moins bien connue que la mortalité par cancer parce qu'il n'y a pas de déclaration obligatoire de cette maladie. Globalement en 2002, il y a environ 250 000 nouveaux cancers par an et 150 000 décès. L'estimation est faite à partir des taux de décès, des statistiques disponibles (Sécurité Sociale, registres des cancers dans certains départements).

Les taux de mortalité et de morbidité sont exprimés plus précisément en **taux brut** (qui est le taux pour 100 000 habitants) et en **taux standardisé** qui tient compte en plus de la répartition des âges (pour permettre des comparaisons car la fréquence des cancers varie avec l'âge et les répartitions selon les âges varient selon les pays et les régions).

La fréquence des cancers augmente régulièrement en France en même temps qu'augmente l'âge moyen de la population. De plus la fréquence augmente par la découverte de petits cancers à un stade très précoce grâce aux moyens de détection actuels, en particulier des épithéliomas in situ du sein et des micros cancers de la prostate. Ces cancers surtout lorsqu'ils surviennent chez des sujets âgés, n'étaient pas comptabilisés autrefois car très souvent ils n'ont pas le temps de se développer suffisamment pour entraîner des signes cliniques et le décès des malades. A cause de ce fait, et à cause des progrès des traitements, le nombre de cancers augmente actuellement plus vite que les décès par cancer

1.1.2 Epidémiologie analytique

Elle cherche à retrouver les causes ou les facteurs favorisant l'apparition des cancers en mettant en relation la fréquence de certains cancers avec certaines habitudes alimentaires, intoxications (alcool, tabac), activités professionnelles (cancers professionnels...), certains comportements, modes de vie.

Elle s'appuie en particulier sur les différences de fréquence de certains cancers dans le temps et dans l'espace en recherchant les causes apparentes.

Elle s'appuie sur des enquêtes rétrospectives ou prospectives auprès de certaines populations permettant de définir des populations à risque d'avoir tel ou tel cancer.

Exemples typiques

1. Les enquêtes rétrospectives dans les cancers des cavités aériennes de la face ont débouché sur les travailleurs du bois avec reconnaissance d'une maladie professionnelle indemnisable et mise au point de méthodes préventives efficaces contre les particules de bois, en particulier celles dont les dimensions se sont révélées les plus dangereuses.
2. Les enquêtes rétrospectives dans les cancers du cavum en Chine ont permis de trouver 3 cofacteurs, à savoir l'infection par le virus d'Epstein-Barr, les infections pharyngées à répétition, l'alimentation riche en poisson séché.
3. Les enquêtes prospectives réalisées chez des fumeurs ont bien confirmé la relation du tabac avec le cancer bronchique, et ont permis en plus de découvrir la relation du tabac avec le cancer de la vessie.

1.1.3 Variations dans le temps et dans l'espace

1.1.3.1 Dans le temps

Globalement la fréquence des cancers augmente avec l'espérance de vie de la population considérée. En France le taux standardisé d'incidence était de 300 (pour 100 000 habitants) dans la période 1978-1982 et il était, 15 ans plus tard, de 350. On a enregistré 80000 décès par cancer en 1954 et 135 000 40 ans plus tard, et ceci malgré une diminution de la mortalité grâce à l'amélioration du diagnostic et du traitement. L'augmentation des décès est due à l'important accroissement de la population de plus de 50 ans dans la période considérée.

En France, lors des 30 dernières années, les cancers des bronches, de la prostate et du sein ont augmenté de fréquence alors que diminuaient les cancers de l'estomac et du col de l'utérus. Par contre, les décès par cancer du sein ont peu augmenté, principalement parce que le diagnostic est devenu plus précoce et parce que le traitement est devenu plus efficace. Les cancers du col de l'utérus sont non seulement devenus moins fréquents, mais en plus, la mortalité a diminué de façon importante à cause des diagnostics précoces par dépistage. Les cancers bronchiques ont augmenté de fréquence chez les fumeurs en même temps que la consommation de tabac augmentait alors que la fréquence des cancers bronchiques chez les non-fumeurs est restée stable.

Aux USA, les décès par cancer bronchique chez la femme ont augmenté de façon importante de sorte qu'ils ont dépassé les décès par cancer du sein à partir de 1990. Avec un décalage dans le temps, une évolution du même type s'observe en France mais les décès par cancer bronchique restent encore loin des décès par cancer du sein.

En France, comme ailleurs, le cancer de l'estomac a diminué de fréquence. On attribue cette évolution à la diminution de la prise d'aliments salés et fumés grâce à la généralisation de l'emploi du réfrigérateur.

1.1.3.2 Dans l'espace

Dans les pays développés, si la fréquence globale des cancers est du même ordre dans chaque pays il peut y avoir des différences importantes concernant les localisations. Par exemple, sur la période 78-82, on a estimé le taux standardisé d'incidence des différents cancers en France et on les a comparé à ceux du Royaume-Uni. On a obtenu ainsi chez les hommes (pour 100 000 habitants) un taux pour les cancers ORL de 47,6 en France et de 9,2 au R.U., et pour les cancers bronchiques 45,4 en France et 72 au R.U. les mêmes localisations chez les femmes ont donné pour les cancers ORL 4,1 en France et 3,1 au R.U., et pour les cancers bronchiques 3,7 en France et 19 au R.U. (à l'époque l'alcoolisme était plus important chez les hommes en France et le tabagisme chez les hommes et chez les femmes au R.U).

Au Japon, le cancer de l'estomac est le plus fréquent et sa fréquence diminue chez les Japonais de la Côte Ouest des USA avec les modifications des habitudes alimentaires.

Dans les pays en voie de développement les cancers sont beaucoup moins fréquents car la proportion des 50 ans et plus est faible. Par exemple pour un cancer en Inde il y en a 4 aux USA. Par contre leur gravité est en général plus grande car le diagnostic est habituellement tardif et les moyens thérapeutiques insuffisants.

1.1.4 Des points essentiels sur le plan épidémiologique

Le cancer est d'abord lié à l'âge. Il est exceptionnel avant 35 ans (il est cependant la 2ème cause de mortalité chez l'enfant et chez le jeune adulte après les morts violentes). Sa fréquence augmente régulièrement ensuite. Cette augmentation à partir de 35 ans fait apparemment du cancer une maladie du vieillissement alors qu'avant 35 ans les cancers sont de types « embryonnaires » ou proches des cancers expérimentaux en particulier de cause virale.

Pour beaucoup de cancers au delà de 35 ans, il y a comme une « usure » de tel ou tel organe exposé à une cause « d'irritation » pendant des années. C'est le cas pour les 2 principales causes connues par les statistiques : **l'alcool et le tabac** qui sont **responsables d'environ 25 % des cancers observés** (bronches, ORL, vessie). Par ailleurs, à ce sujet, il faut indiquer que la persistance de l'intoxication alcoolotabagique grève les résultats des traitements.

POINTS CLÉS

1. Le cancer est la première cause de mortalité en France.
2. Quatre localisations cancéreuses (prostate, sein, poumon, côlon-rectum) rendent compte de la moitié des cancers en France.
3. L'incidence et la mortalité de la plupart des cancers diminuent régulièrement à l'exception notable des cancers du poumon de la femme qui augmentent jusqu'à devenir la première cause de mortalité de la femme française.
4. 3 millions de Français(e)s sont vivants avec un diagnostic de cancer porté au cours de leur vie (prévalence totale).
5. 40 % des cancers sont dépendants des comportements et modes de vie.
6. Le principal facteur de risque de développer un cancer est l'âge.
7. Le tabac est responsable de 45 000 décès annuels par cancer.
8. « La seule cigarette sans risque est celle qu'on ne fume pas ! ».
9. L'alcool est responsable de 15 000 décès annuels par cancer.
10. 20 à 25 % des cancers sont imputables aux comportements alimentaires.
11. 4 à 8,5 % des cancers sont d'origine professionnelle.
12. 3 % des cancers ont une origine infectieuse.
13. La quasi-totalité des cancers du col de l'utérus sont dus à l'infection par un papillomavirus (HPV).
14. Un Programme National de Réduction du Tabagisme (PNRT) est en cours de réalisation.
15. La prévention du cancer du col de l'utérus repose sur la vaccination contre HPV et le dépistage par frottis du col utérin.
16. Le critère de jugement d'une campagne organisée de dépistage d'un cancer est la réduction de la mortalité.
17. Les cancers du sein, du côlon-rectum et du col de l'utérus font l'objet d'un programme national de dépistage (objectif du Plan cancer 2014-2019 pour le cancer du col).
18. Le dépistage du cancer du sein concerne les femmes de 50 à 74 ans, sans risque particulier, et leur propose un examen clinique des seins et une mammographie tous les deux ans.
19. Le dépistage du cancer du col concerne les femmes de 25 à 65 ans et leur propose un frottis cervico-utérin tous les 3 ans après 2 FCU normaux à un an d'intervalle.

LE COUP DE POUCE DE L'ENSEIGNANT

1. Toujours regarder le mode d'expression des données épidémiologiques : chiffres bruts ou taux standardisés qui, seuls, permettent des comparaisons dans le temps et l'espace.
2. Le tabac, et non l'alcool, est le principal facteur de risque du cancer du pancréas.
3. L'efficacité d'une campagne de dépistage d'un cancer ne se juge pas sur l'augmentation de la durée de vie des malades dépistés mais sur la diminution de la mortalité.
4. Le dépistage des cancers de la prostate et du poumon n'est pas organisé en France.

1.2 Diagnostic

1.2.1 Le diagnostic positif

1.2.1.1 Les signes révélateurs

Ils sont très variables selon la localisation et on insiste sur l'absence fréquente de corrélation anatomoclinique.

Trois éléments sont particulièrement suspects :

- l'hémorragie (y compris sous anticoagulants),
- les troubles fonctionnels récents persistant au-delà de 2 à 3 semaines (telle la dysphonie dans le cancer du larynx) et en tout cas une évolution vers l'aggravation, éventuellement entrecoupée de paliers mais sans véritable amélioration,
- l'apparition d'une tuméfaction.

Assez souvent (10 - 15 % des cas) c'est l'examen systématique du médecin qui découvre la tumeur alors que le malade vient pour un autre motif.

Enfin, certains cancers sont découverts par dépistage systématique de masse ou par un dépistage orienté sur une population à risque.

1.2.1.2 Les arguments en faveur du diagnostic

Il est utile de faire un diagnostic « précoce » car les résultats sont bien meilleurs dans le groupe des petites tumeurs (T1-T2) que dans le groupe des tumeurs plus évoluées, diagnostiquées plus tardivement (T3-T4).

Les arguments locaux sont cliniquement l'infiltration associée dans les cas typiques à une ulcération et à un bourgeonnement hémorragique. Une ulcération, avec ou sans bourgeonnement, est surtout suspecte si elle s'accompagne d'une infiltration. Une ulcération traumatique ou

infectieuse se répare rapidement seule ou avec un traitement antibiotique. Une ulcération qui persiste au delà de 10 jours est suspecte.

Des signes spécifiques existent pour certaines localisations. Exemples : une tuméfaction du sein avec rétraction cutanée est un cancer du sein, une sinusite douloureuse et hémorragique est un cancer des cavités aériennes de la face jusqu'à preuve du contraire...

Les arguments locaux existent en **endoscopie** pour les organes accessibles à ce moyen d'investigation. L'infiltration se manifeste par une rigidité. Au moindre doute, on profite de l'examen pour faire des biopsies. En imagerie, existent également des arguments locaux. L'infiltration, l'envahissement se manifestent par des diminutions de mobilité et par des « lacunes » ou des opacités à contours irréguliers.

Des signes spécifiques existent également en imagerie pour certaines localisations. Exemples : l'opacité stellaire avec microcalcifications en amas au même endroit et un peu à distance dans le cancer du sein, l'opacité en TDM ou IRM du cerveau plus ou moins régulière mais avec nécrose en son sein dans le glioblastome...

Les arguments liés au contexte tiennent compte de l'âge, d'une éventuelle intoxication alcoolique tabagique, d'un contexte familial d'orientation (par exemple plusieurs cancers du sein dans la famille alors qu'on a une petite tuméfaction mammaire avec image peu éloquente), d'une origine géographique particulière, d'une pathologie prédisposante (par exemple antécédents de polypes coliques pour les cancers du colon et du rectum).

Les arguments biologiques ne sont habituellement d'aucun secours lorsque le diagnostic n'est pas d'emblée évident. Un syndrome inflammatoire avec une CRP élevée, PCT normale et une VS élevée au delà de 40 à la 1^{ère} heure est rarement observée dans ces situations et elle peut être élevée pour d'autres raisons. Les marqueurs tumoraux ne sont élevés que lorsque les tumeurs sont importantes ou lorsqu'elles ont diffusé c'est à dire lorsque la masse tumorale est importante sauf pour le PSA dans le cancer de la prostate, l'Alpha FP et la Bêta HCG dans le cancer du testicule, la calcitonine dans le cancer médullaire de la thyroïde.

1.2.1.3 Les arguments de certitude

Ils sont histologiques ou cytologiques à la suite de biopsies. Ils reposent sur l'aspect malin des cellules et l'envahissement des tissus normaux. Ils permettent **la certitude médicale** et précisent la variété, notion utile pour le pronostic et le traitement. **Enfin l'intérêt est également médicolégal.** Il y a cependant des situations exceptionnelles au cours desquelles le traitement peut être entrepris sans certitude histo cytologique représentées essentiellement par les tumeurs médiastinales compressives avec syndrome cave supérieur sans élément périphérique biopsiable et les tumeurs du tronc cérébral et parfois pour l'hépatocarcinome ou il existe de critères diagnostic radiologique.

1.2.1.4 Les diagnostics différentiels

Pour chaque localisation tumorale existent des diagnostics différentiels, c'est-à-dire des pathologies qui peuvent plus ou moins prêter à confusion avec un cancer. Le plus souvent, ce sont des dysplasies ou des tumeurs bénignes. En pratique il faut les connaître pour ne pas se laisser égarer et diminuer ainsi la fréquence des diagnostics tardifs.

1.2.2 Le diagnostic d'extension

Le bilan d'extension par la clinique, l'imagerie, l'endoscopie et les constatations chirurgicales a une importance capitale pour le pronostic et le traitement.

Cliniquement on précise le siège de la tumeur et les dimensions en cm en faisant des schémas et des photographies si possible. Parfois la distinction entre infiltration inflammatoire et infiltration tumorale est difficile à faire. Un réexamen après un court traitement antibiotique et anti inflammatoire permet en général de faire le partage.

Pour l'extension régionale ganglionnaire, on procède avec la même précision. Le dessin sur la peau des limites ganglionnaires permet des photographies utiles. On recherche enfin d'éventuelles localisations à distance directement accessibles à l'examen clinique : ganglionnaires, cutanées, hépatiques, pleurales. On recherche aussi des signes fonctionnels pouvant traduire la présence de métastases osseuses (douleurs), pleuro pulmonaires (toux, gêne respiratoire), cérébrales (maux de tête, ralentissement idéomoteur, petits troubles aphasiques), ganglionnaires intra abdominales (douleurs, troubles digestifs).

L'imagerie a un intérêt majeur pour le bilan d'extension. Elle fait appel à la tomодensitométrie (TDM ou scanner) à l'IRM, aux autres examens radiologiques spécialisées en cas de besoin, et enfin aux examens scintigraphiques principalement représentés par la scintigraphie osseuse. Le TEP donne des renseignements très spécifiques et sensibles. Le plus souvent on utilise le TEP au FDG (fluorodeoxyglucose) qui mesure l'activité métabolique glycolytique d'une tumeur. Ce type d'examen peut être utile pour faire le bilan à la recherche de métastases avant une chirurgie. Il existe d'autre type de TEP scanner comme le TEP à la fluorocholine pour la recherche de métastase d'un cancer de la prostate ou le TEP à la FluoroDopa dans le cadre du bilan des tumeurs cérébrales. Ces examens permettent de préciser l'extension tumorale locale et régionale. Les problèmes posés par l'interprétation des résultats sont variables selon les localisations et doivent être étudiés dans les chapitres consacrés aux localisations particulières. Dans certains cas, en cas de doute, on peut utiliser la ponction cytologique sous scanner.

Le bilan d'extension permet de bien définir le problème carcinologique à résoudre. S'il est bien fait et à temps, il augmente les chances de succès. Le bilan d'extension est adapté à la situation apparente du malade. Des recommandations sont faites pour chaque localisation tumorale. On ne fait pas tout à tout le monde. Des examens trop nombreux par esprit de système perturbent la vie du malade et coûtent cher aux assurances maladie.

L'endoscopie permet de mesurer l'extension en surface des tumeurs accessibles à ce moyen d'investigation et éventuellement à des organes de voisinages (arbre trachéo-bronchique pour les cancers de l'œsophage, vessie pour les cancers de l'utérus par exemple).

En cas d'intervention chirurgicale, le compte rendu opératoire et histologique donnent des informations utiles sur les structures envahies et sur l'extension éventuelle au delà de la zone d'exérèse chirurgicale. **On sait si l'exérèse est histologiquement complète ou non et s'il existe un envahissement ganglionnaire régional ou non (N+ ou N-)**. On précise alors le **nombre de ganglions envahis** comparativement au **nombre de ganglions identifiés** et s'il existe des ruptures capsulaires et/ou des foyers néoplasiques en dehors des ganglions.

L'aide apportée par **les prélèvements histologiques et cytologiques** est importante. Il s'agit de prélèvements sur des zones suspectes à l'examen clinique, à l'endoscopie, en peropératoire ou même en imagerie (ponction sous scanner) ou de prélèvements systématiques.

La recherche de 2èmes cancers (appelés également 2^{èmes} localisations) est systématique pour certaines localisations : foyers multifocaux dans le même organe pour un cancer de vessie, un cancer de l'œsophage ou un cancer du colon et 2^{èmes} cancers de la sphère ORL pour les cancers ORL par exemple.

1.2.2.1 L'étude de l'évolutivité

L'évolutivité est une notion qui a été mise en évidence et systématisée dans le cancer du sein ou l'on distingue avec une gravité croissante : la simple croissance rapide, l'inflammation locale (au niveau de la tumeur) et l'inflammation régionale (au niveau du sein). L'intérêt pronostique et thérapeutique de cette notion est important dans le sein. L'inflammation est une notion impossible à utiliser pour les tumeurs profondes et elle doit être distinguée de la simple inflammation d'origine infectieuse pour toutes les tumeurs des muqueuses qui s'accompagnent constamment ou presque d'une ulcération. En pratique donc, en dehors du sein, c'est la notion de croissance rapide qui définit à elle seule la « poussée évolutive ». Sa valeur pronostique est retrouvée pour chaque localisation dès lors qu'elle est mesurée. C'est pour cette raison que la tumeur doit être mesurée précisément dès le premier examen et remesurée ultérieurement en profitant du temps du bilan. Souvent c'est par le malade seulement qu'on apprend en l'interrogeant que l'anomalie a doublé en 1 ou 2 mois.

1.2.2.2 L'étude du terrain

Ce terrain est, avec la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire, **un élément de pronostic important. Il modifie souvent le traitement théorique** prévu par le stade du cancer. La maladie en effet est souvent observée chez des personnes âgées (plus de 70 ans) et, pour les cancers en rapport avec l'alcool et le tabac, l'âge physiologique est souvent supérieur à l'âge physique. Des tares sont possibles (cirrhose, artérite, coronaropathies, bronchoemphysèmes, polynévrite). Les antécédents pathologiques et les pathologies associées sont donc recherchés soigneusement.

Dans l'étude du terrain, il faut préciser le poids actuel et noter le poids « habituel » pour comparaison (en notant également la taille). Les pertes de poids de 10 % par rapport au poids habituel sont un signe de gravité.

Une appréciation globale de l'état général du malade est donnée par les indices de performance tel l'**Indice de Karnofsky ou le Performans Status (OMS)**.

Indice de Karnofsky

100 %	Etat général normal, aucune symptomatologie.
90 %	Symptomatologie minime.
80 %	Activité normale avec quelque effort.
70 %	Incapable d'avoir une activité normale mais peut se soigner seul.
60 %	A besoin d'aide de temps en temps, est capable de subvenir à la plupart de ses besoins. Au lit ou en fauteuil moins de la moitié de la journée.
50 %	A besoin de beaucoup d'aide. Au lit ou en fauteuil plus de la moitié de la journée. Fait sa toilette seul.
40 %	Ne peut plus se soigner seul. Nécessite une aide et des soins spéciaux.
30 %	Hospitalisation nécessaire, incapable de faire sa toilette, mange seul.
20 %	Traitement intensif nécessaire, doit être nourri.
10 %	Moribond.

Performans status (maintenant plus utilisé bien que moins précis)

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
1	Activité physique diminuée mais malade ambulatoire et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.
2	Malade ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
3	Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

1.2.3 L'observation

Son importance est capitale. Pour le traitement initial et pour la surveillance, on se réfère toujours à l'observation initiale. A chaque rechute ou événement majeur, l'observation est mise à jour, complétée aussi soigneusement que lors de l'observation initiale. Elle doit donc contenir les éléments indispensables que sont :

- **la description écrite des lésions avec schémas (dimensions en cm)** et photos si les lésions s'y prêtent,
- la description des **signes fonctionnels** et d'une **éventuelle évolutivité**,
- **l'appréciation du terrain** (antécédents, état actuel)
- **les documents d'imagerie** (si nécessaire les documents les plus importants sont dupliqués),
- **le compte rendu anatomopathologique** ou cytologique,
- les **éléments biologiques utiles** (en particulier les marqueurs s'il y en a),
- les **éventuelles constatations chirurgicales** avec un double du compte rendu opératoire

- **les informations données au malade** sont notées dans un but pratique et médico légal.

1.2.4 Les aspects psychologiques

La crainte du cancer, d'une évolution fatale après une « longue et pénible maladie » est présente chez tous les malades à des niveaux variables selon les personnalités et selon l'état de la maladie. L'information doit être loyale, adaptée, utile (une trace qu'elle a été donnée doit exister dans l'observation comprenant l'exposé des risques importants des traitements). **Ceci doit s'effectuer dans le cadre d'une consultation d'annonce. A la fin le patient doit avoir reçu un plan personnalisé de soin résumant les principes de sa prise en charge.** Toutes les précautions doivent être également prises pour que le malade ait confiance dans la médecine et dans l'équipe soignante qui s'occupe de lui. Il ne faut certainement pas brusquer l'information. Il faut éviter de décourager le malade en donnant des informations trop dures à entendre et sans ouverture vers une évolution « favorable » à un titre ou à un autre (au maximum la guérison sans séquelles, au minimum des traitements symptomatiques efficaces). La gravité des craintes, la fragilité de certaines personnalités, fait qu'il peut être nécessaire de faire appel à un médecin de formation psychiatrique ou à un psychologue, de préférence entraînés à ce contexte clinique particulier. En pratique, et quelque soit l'importance du temps consacré aux problèmes techniques, il faut laisser un temps libre pour la relation médecin-malade, assez long pour que le malade puisse s'exprimer et pour qu'un climat de confiance puisse s'établir.

1.2.5 Le contexte familial et socio-économique

La maladie, par sa gravité potentielle, déstabilise non seulement le malade, mais également ses proches (nouvelle répartition des rôles dans la famille, anxiété). Et les relations professionnelles sont plus ou moins interrompues. Des problèmes économiques peuvent survenir, sources d'inquiétude pour tous. Si la famille est souvent un soutien, elle peut aussi être effondrée et être un poids pour le malade. Il est impossible de traiter un cancer en ignorant ces problèmes. L'assistante sociale a un rôle capital dans l'estimation de la situation socio économique du malade. Son intervention a un intérêt pratique (permettre au malade de faire valoir ses droits) et psychologique (il se sent soutenu).

1.3 Le TNM

Le TNM est un système de classement reposant sur l'extension tumorale locale, régionale (ganglionnaire) et métastatique. Il a été établi pour permettre des comparaisons en particulier internationales. Il était initialement exclusivement clinique afin d'être applicable par toutes les équipes (classement simple à faire, peu coûteux). Son succès, les progrès de la cancérologie, le désir de faire des comparaisons plus fines, ont fait introduire dans le classement certaines données de l'imagerie et les constatations anatomopathologiques.

Les classements ont varié dans le temps de sorte qu'il est nécessaire de préciser l'année du TNM choisi pour décrire une population tumorale. Les dimensions centimétriques de T et de N sont de

plus en plus prises en compte au détriment des autres critères. D'une certaine façon, le **TNM résume l'observation mais ne la remplace pas**. A lui seul, il ne peut permettre de poser les indications de façon correcte.

Le **T** va de 1 à 3 ou 4 selon l'extension locale révélée par le bilan clinicoradiologique. Le pT va de 1 à 3 ou 4 et tient compte de l'extension tumorale constatée par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Le **N** va de N0 à N3 selon la taille et le siège des adénopathies. N- et N+ sont utilisés en l'absence ou en présence d'un envahissement ganglionnaire à l'analyse anatomopathologique des ganglions.

Le **M** correspond à l'existence (M1) ou non (M0) de métastases.

Pour les comparaisons, on peut regrouper les cas en stades selon le schéma habituel suivant :

Stade I : T1N0M0

Stade II : T1 N1 M0 et T2 N0 ou N1 Stade

III : T1 N2 T2 N2 T3 N0 ou N1 ou N2

Stade IV : T4 et/ou N3 et/ou M positif.

1.4 Les principes de traitements

Il a pour but d'être **le plus efficace possible, le mieux toléré possible** (en particulier avec le moins de séquelles possibles) et enfin d'être le moins cher possible. Ce dernier aspect ne doit pas être négligé et semble destiné à avoir une importance croissante.

Globalement, la survie à 5 ans est passée de 25-30 % il y a 30 ans à 40 % voire plus

Ce progrès a été obtenu autant par le diagnostic précoce et le dépistage que par la plus grande efficacité des traitements.

L'efficacité est définie par la possibilité de guérison mais aussi par la possibilité d'obtenir un effet palliatif valable.

Les moyens

On estimait il y a quelques années que l'influence des différentes méthodes thérapeutiques se répartissait approximativement de la façon suivante (De Vita et Coll.) : Pour 100 cancers

- 22 étaient guéris à 5 ans par chirurgie
- 12 par radiothérapie
- 6 par chirurgie + radiothérapie
- 4 par chimiothérapie +/- chirurgie +/- radiothérapie.

On fait actuellement plus de chimiothérapie et on a gagné 5 % de plus à 5 ans.

Les traitements sont devenus plus conservateurs et il y a plus de chirurgies réparatrices.

La **chirurgie** peut être curative, conservatrice ou radicale (non conservatrice) ou radicale avec réparation. Elle peut être palliative.

La **radiothérapie** peut être curative ou palliative faisant appel à la radiothérapie externe, à la curiethérapie en sources scellées (c'est à dire sans contamination possible de l'organisme) ou à la curiethérapie en sources non scellées (exemple de l'I¹³¹ pour le cancer de la thyroïde).

Les traitements médicaux spécifiques du cancer, chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie, sont utilisés dans un but curatif soit seuls, soit en association avec les traitements loco régionaux dans le but de traiter la maladie infraclinique à distance de la tumeur primitive. Ce traitement est alors adjuvant s'il est fait après le traitement loco-régional et **néoadjuvant (ou premier)** s'il est fait avant. Lorsqu'il est néoadjuvant, il est utilisé également dans le but de faciliter le traitement loco-régional. Les traitements médicaux seuls sont en général non curatif.

Les différents traitements spécifiques du cancer sont de plus en plus intriqués **d'où l'aspect pluridisciplinaire de la cancérologie et la nécessité de décider de manière collégiale tout traitement en reunion commune pluridisciplinaire (RCP)**.

Il y a enfin les **traitements médicaux non spécifiques du cancer** : inhibiteurs de la résorption osseuse (denosumab=inhibiteur de RANKL ou diphosphonate), correcteurs ou protecteurs des effets adverses des traitements (Setrons et anti NK1 ou neuroleptique pour les vomissements chimio ou radio induits par exemple).

1.5 Le pronostic

Le pronostic est lié à :

- L'existence ou non d'une *extension métastatique* qui, sauf exceptions, indique que le malade ne pourra pas guérir (les exceptions sont les lymphomes malins, les cancers du testicule, certaines métastases isolées ou très peu nombreuses et groupées accessibles à une chirurgie d'exérèse).
- En l'absence d'extension métastatique décelable les principaux facteurs pronostics sont dans l'ordre :
 - *la taille de la tumeur* (plus encore la taille en cm que le T du TNM). S'y associe l'extension aux organes de voisinage ce qui définit habituellement le T4. Ce sont les tumeurs de grande taille qui en sont en général responsables. Cette extension à une valeur pronostique en ce sens que le traitement chirurgical devient plus difficile dans ce cas. A noter que les petites tumeurs à cheval sur plusieurs structures sont classées T4. Elles ont cependant un « bon » pronostic en rapport avec leur taille. C'est bien la taille de la tumeur le facteur pronostic principal, mais, à taille égale, l'envahissement d'un organe de voisinage est un élément de pronostic défavorable supplémentaire.
 - *L'état général*. Il est lié à l'existence de la tumeur, aux conséquences nutritionnelles éventuelles de celle-ci (obstacle sur la voie digestive), à l'âge, aux antécédents pathologiques, à l'intoxication alcoolotabagique, à une situation économique insuffisante etc...
 - *L'extension ganglionnaire*. Elle est d'autant plus fréquente que la taille de la tumeur est grande. Les deux facteurs pronostics sont donc habituellement liés. Cependant

l'extension ganglionnaire est bien un facteur pronostic en soi. En effet, à taille tumorale égale, le pronostic est toujours plus défavorable en cas d'extension ganglionnaire. *Le nombre de ganglions envahis* est un élément pronostic (particulièrement bien étudié dans le cancer du sein), de même que *la taille du plus gros ganglion*. La grosse adénopathie palpable, en général plus ou moins fixée (par le volume et par l'extension en profondeur hors du ganglion) est un élément de mauvais pronostic.

- *La notion de poussée évolutive*. Cette notion n'est pas applicable à toutes les tumeurs car il faut avoir la possibilité de définir une croissance rapide (impossible à définir pour une tumeur qu'on vient de découvrir) ou une inflammation locale ou régionale (impossible à utiliser pour toutes les tumeurs ulcérées des muqueuses qui sont nécessairement plus ou moins surinfectées). Lorsqu'elle peut être reconnue, la poussée évolutive accompagne presque toujours des tumeurs de grande taille avec adénopathie. Elle ajoute une gravité supplémentaire au pronostic.
- *Le caractère indifférencié, ou peu différencié* de la tumeur pour les épithéliomas et les sarcomes à l'anatomopathologie.
- *La persistance ou non de l'intoxication alcoolotabagique*, pour les cancers ORL.

1.6 La surveillance

En cours de traitement, on contrôle, d'une part, **la tolérance** et d'autre part **l'évolution du cancer**.

La surveillance des traitements médicaux concerne essentiellement la situation hématologique et pour la radiothérapie la tolérance cutanéomuqueuse. Pour la chimiothérapie, le risque infectieux domine et pour la radiothérapie, le risque de radiomucite domine (avec selon le siège de la région irradiée des dysphagies, des diarrhées, des cystites, des rectites... le risque immédiat le plus fréquent étant la déshydratation et la dénutrition). La surveillance permet **d'adapter le traitement à la tolérance**.

L'évolution du cancer est surveillée (mensurations des tumeurs, dosages des marqueurs) pour **contrôler l'efficacité du traitement** avec éventuellement une adaptation de celui-ci en fonction de l'efficacité. Par exemple, une chimiothérapie première inefficace sera remplacée par une autre plus toxique mais éventuellement plus active. Telle tumeur trop grosse pour bénéficier d'une chirurgie conservatrice d'emblée aura ou n'aura pas, dans certains cas, un traitement conservateur selon la qualité de la réponse au traitement médical ou à la radiothérapie.

La **surveillance après traitement** a pour but de déceler les **rechutes locorégionales et métastatiques** à un stade clinique précoce afin que le traitement ait le plus de chance possible d'obtenir un résultat significatif curatif ou palliatif. Elle repose sur la clinique, l'imagerie, éventuellement l'endoscopie et les marqueurs biologiques. Si un marqueur est élevé initialement, la surveillance du taux en cours d'un traitement prolongé ou après traitement est très utile pour déceler une nouvelle rechute ou un échappement au traitement médical.

Les problèmes diagnostiques et thérapeutiques liés aux rechutes sont fréquents puisqu'ils concernent 60 % des malades. La fréquence des consultations de surveillance s'adapte à l'évolution connue de la maladie. La surveillance est en général assurée à la fois par le spécialiste

d'organe et le cancérologue avec habituellement des consultations alternées. Il est nécessaire que ce dernier suive le malade pour bien mesurer les conséquences de son traitement sur le plan de l'efficacité et de la tolérance. La surveillance après traitement concerne en effet aussi les **séquelles et complications**. L'étude à postériori des conditions techniques du traitement permet parfois de modifier les traitements ultérieurs pour diminuer ou supprimer les séquelles et les complications. Cette même étude à postériori peut concerner les rechutes de la maladie. **La surveillance régulière des malades après traitement est indispensable pour analyser les résultats et faire des progrès**. C'est une des raisons qui ont amené à la création des Centres Anti-Cancéreux (Centres de Lutte Contre le Cancer : dans ces institutions, la surveillance ultérieure est assurée systématiquement avec les moyens nécessaires pour assurer le suivi).

La surveillance soulève **quelques problèmes psychologiques**. Le malade doit en comprendre l'intérêt et l'accepter. Certains malades en rémission complète ont en effet tendance à rejeter tout contact avec l'équipe soignante parce qu'ils désirent oublier leur maladie. D'autres sont angoissés longtemps avant la consultation de crainte que l'on trouve quelque chose et par le rappel de leur maladie. Certains n'arrivent pas à se réadapter dans la vie normale. D'autres qui ont bien fait face pendant le traitement, qui parfois même ont continué de travailler pendant celui-ci, font un syndrome dépressif « paradoxal » lorsque le traitement est fini, alors qu'ils sont en rémission complète. Heureusement, beaucoup de malades sortent renforcés de l'épreuve, en particulier les alcoolos-tabagiques qui ont cessé leur intoxication à cette occasion. Si une rechute survient, le risque d'une crise de confiance éloignant le malade de l'équipe soignante est important. Dans ce cas, le malade peut demander avis ailleurs ce qui n'est pas nécessairement la meilleure solution. Il peut aussi ne pas se faire traiter. Pour éviter la plupart de ces écueils, il faut instaurer et maintenir un climat de confiance réel en expliquant, entre autre, dès le début, qu'un risque de rechute ultérieur existe justifiant des consultations de surveillance à long terme.

1.7 Les marqueurs

Les marqueurs servent plus à la **surveillance** après traitement initial qu'au diagnostic initial.

Les plus courants sont :

L'alpha-fœtoprotéine (AFP) dans les carcinomes hépatocellulaires et les cancers du testicule (en sachant que ce marqueur peut être élevé dans les cirrhoses hépatiques et les hépatites toxiques ou infectieuses).

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) dans les carcinomes du colon, du sein, du pancréas, de l'ovaire (en sachant que ce marqueur peut être élevé chez les fumeurs, dans les pancréatites, les cirrhoses hépatiques, les colopathies inflammatoires).

L'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le cancer de la prostate (en sachant que ce marqueur peut être élevé en cas de prostatite ou d'adénome prostatique).

Le CA 15/3 dans l'adénocarcinome mammaire.

Le CA 125 dans l'adénocarcinome ovarien (en sachant qu'il peut être augmenté dans toutes les causes d'irritation péritonéale et dans la grossesse).

Le CA 19/9 dans les adénocarcinomes pancréatiques et du colon (en sachant que ce marqueur peut être augmenté dans les pancréatites et les colites).

La gonadotrophine chorionique sous unité bêta (Bêta HCG) dans les cancers du testicule et le choriocarcinome placentaire (en sachant que ce marqueur est augmenté dans la grossesse). La

Neuron Specific Enolase (NSE) dans les cancers bronchiques à petites cellules et les neuroblastomes.

Une immunoglobuline monoclonale dans le myélome (en sachant que ce marqueur peut être augmenté en cas de gammapathie monoclonale isolée).

Les catécholamines et leurs métabolites dans le phéochromocytome.

La chromogranine pour les tumeurs neuroendocrines bien différenciées

Pour les marqueurs qui peuvent être augmentés lors d'une pathologie bénigne, la différence habituelle est que, d'une part, le marqueur est à un faible taux et que, d'autre part, il n'augmente pas régulièrement contrairement à ce qu'on observe avec la pathologie maligne correspondante.

1.8 Les résultats

Les critères de jugement sont :

- La **survie** qui est représentée par la **survie globale**, elle-même mesurée par méthode directe, la méthode actuarielle ou la méthode de Kaplan-Meyer (ces 2 dernières méthodes permettent de calculer la survie sans que tous les malades aient atteint les délais étudiés). **D'autres survies** peuvent être étudiées telles que la survie sans rechute (ou survie un 1^{ère} rémission) que a l'avantage de faire apparaître plus rapidement des différences entre les traitements mais dont les résultats ne sont pas nécessairement confirmés ultérieurement par la survie globale. La survie sans maladie évolutive correspond à la survie en état de guérison apparente.
- **Les « causes » de décès** lesquels sont soit avec évolution loco régionale, soit avec métastases, soit avec les deux, soit en rapport avec une « autre cause » (sans rapport avec le cancer traité), ou avec une cause inconnue.
- **La qualité de la survie** qui est beaucoup moins souvent analysée car plus difficile à étudier (séquelles diverses). Elle est cependant de plus en plus souvent prise en compte.
- **Les rechutes** locales, régionales et métastatiques dont on précise les dates de survenue, le siège, le type, le traitement, les résultats.

Ces études sont souvent gênées par les malades dits « perdus de vue ». Ce sont ceux qui n'ont pas été revus par les médecins. Pour la survie, ces « perdus de vue » ne posent problème que lorsqu'ils sont nés à l'étranger (les réponses aux lettres aux mairies de naissances sont alors très aléatoires). Pour les études prospectives et surtout pour les essais thérapeutiques, les malades qui risquent particulièrement d'être « perdus de vue » sont en général exclus car les informations sur la survie risquent d'être insuffisantes.

1.9 Les essais randomisés

Lorsqu'il n'y a pas de supériorité connue évidente entre 2 attitudes thérapeutiques différentes, on entreprend volontiers un essai randomisé pour savoir laquelle est la meilleure des deux. Ces essais sont légalement encadrés par la loi pour protéger le malade. Ces études sont approuvées par le Comité consultatifs de protections des personnes (CPP) et par l'ANSM. On vérifie la validité de l'étude, on informe correctement le malade et on couvre les risques de l'étude par une assurance particulière. Le malade est libre de participer ou non. En cancérologie beaucoup de progrès thérapeutiques sont modestes de telle sorte qu'ils ne peuvent être reconnus que par la méthode des essais randomisés. Même ainsi les différences sont parfois si modestes que, pour la même comparaison, certains essais donnent une différence et d'autres non, de sorte que ce sont souvent des méta analyses, qui reprennent les résultats individuels des différents essais pour les étudier ensemble, qui permettent de conclure.

Chapitre 2

Prévention, dépistage, cancers professionnels

Auteurs : J.Y. Follezou, F. Baillet

2.1 Définitions

D'une façon générale la prévention des cancers regroupe l'ensemble des mesures qui permettent de prévenir l'apparition d'une tumeur maligne ou le développement d'une tumeur localisée asymptomatique.

On distingue ainsi trois types de prévention :

1. La **prévention primaire**, qui a pour objectif l'éradication des causes des cancers ;
2. La **prévention secondaire**, dont l'enjeu est le dépistage et le traitement des états précancéreux ;
3. La **prévention tertiaire**, qui a pour but le dépistage et le traitement du cancer à un stade localisé et asymptomatique.

La prévention secondaire et la prévention tertiaire, qui relèvent de pratiques très similaires sont logiquement regroupées sous le qualificatif de **dépistage**.

2.2 La prévention primaire

Elle consiste à soustraire l'individu aux facteurs cancérigènes identifiés. Ceux-ci sont principalement de trois types : des substances chimiques, les radiations ionisantes et certains virus. Le tableau 1 présente des facteurs dont la carcinogénéicité pour l'Homme a été établie.

Les stratégies de prévention dépendent en premier lieu du type d'exposition qui peut être professionnel, médical ou général (environnement et comportement)

Tableau 1 Facteurs dont la cancérogénéicité pour l'Homme est établie (donné à titre indicatif)

Facteur d'exposition	Localisation
Aflatoxines	Foie
Agents alkylants	Vessie. Leucémies
Aluminium (production)	Poumon. Vessie
Amiante, erionite et talc contenant des fibres asbestiformes	Poumon. Plèvre. Péritoine
Amines aromatiques	Vessie
Arsenic	Foie. Poumon. Vessie
Benzène	Leucémies
Bis-chlorométhyle-éther et chlorométhylméthyl-éther	Poumon
Boissons alcoolisées	Bouche. Pharynx. Larynx. Œsophage. Foie. Sein
Caoutchouc (industrie)	Leucémie. Vessie
Chique (bétel plus tabac)	Bouche
Chlornaphazine, amine aromatique	Vessie
Chlorure de vinyle	Foie
Chrome	Poumon
Contraceptifs oraux combinés	Foie
Contraceptifs oraux séquentiels	Endomètre
Fabrication de l'alcool isopropyl	Nez
Fonderie fer et acier	Poumon
Gaz moutarde	Poumon
Hydrocarbures polycycliques	Peau. Larynx. Bouche. Poumon. Rein. Vessie
Immunosuppresseurs (azathioprine Ciclosporine)	Lymphomes non hodgkiniens. Maladie de Kaposi. Foie. Peau
Magenta (fabrication)	Vessie
8-Méthoxypsoralène + UV	Peau
Nickel	Sinus nasal. Ethmoïde. Poumon
Œstrogènes post ménopause	Endomètre
Œstrogènes (exposition in utero)	Vagin. Col. Testicule
Phénacétine	Rein
Poussière de bois	Sinus nasal. Ethmoïde
Poussière de cuir	Leucémie

Radiations ionisantes	Os. Peau. Sein. Cerveau Leucémie Foie
Radon (mines d'uranium, de fer)	Poumon
Rayonnement ultra violet	Peau. Lèvre
Stéroïdes : anabolisants	Foie
Tabac	Bouche. Larynx. Pharynx Poumon. Œsophage
Virus hépatites B et C	Foie
Virus HTLV-1	Leucémie
Papillomavirus	Col de l'utérus

2.2.1 Exposition professionnelle

Tableau 2 Liste des cancers professionnels reconnus en France et agent(s) ou source(s) d'exposition (donné à titre indicatif)
(D'après Abadia, 1990 et Hill, 1994)

Localisation tumorale	Agent ou source d'exposition
Peau (épithélioma)	Arsenic et ses composés minéraux Brais, goudrons et huiles de houille. Dérivés du pétrole. Huiles anthracéniques. Suies de combustion du charbon
Os (sarcome)	Rayonnements ionisants
Ethmoïde	Bois. Nickel
Bronchopulmonaire	Acide chromique. Amiante. Arsenic. Bis chlorométhyl éther. Chromate de zinc. Chromates et bichromates alcalins ou alcalino-terreux. Nickel. Rayonnements ionisants (inhalation). Oxydes de fer.
Plèvre	Amiante (mésothéliome et autres)
Péricarde	Amiante (mésothéliome primitif)
Péritoine	Amiante (mésothéliome primitif)
Vessie	Amino 4 diphényle. Benzidine et homologues. Bêta naphtylamine. Dianisidine. 4 Nitro diphényle.

Cérébrale (glioblastome)	N méthyl et N-éthyl N' nitro N nitrosoguanidine. N méthyl et N éthyl N nitrosourée.
Foie (angiosarcome)	Arsenic et dérivés. Chlorure de vinyle
Leucémies	Benzène Rayonnements ionisants

Le tableau 2 donne la liste des cancers professionnels reconnus en France et les agents ou sources d'exposition identifiés.

La prévention de ces cancers consiste à soustraire les individus exposés au contact des agents connus.

Elle est d'ordre réglementaire, c'est à dire qu'elle est fixée par la loi et les décrets qui en découlent. Elle doit être doublée d'une surveillance médicale régulière, à visée de dépistage, les mesures d'éradication causale les plus strictes et les mieux appliquées n'étant jamais infaillibles.

2.2.2 Exposition médicale

Certains traitements médicaux sont cancérigènes. Pour l'essentiel il s'agit des radiations ionisantes, des œstrogènes, des agents anticancéreux et de certains immunosuppresseurs.

Ces traitements ne doivent évidemment être mis en œuvre que lorsque le bénéfice attendu est largement supérieur aux risques encourus.

2.2.3 Exposition générale

Elle comprend des facteurs de l'environnement et des facteurs comportementaux.

Les facteurs de l'environnement sont essentiellement regroupés sous le terme de pollutions. Celles-ci peuvent être industrielles, individuelles (automobile) ou alimentaires (ingrédients cancérigènes). Les mesures préventives sont également d'ordre réglementaire.

Les facteurs comportementaux concernent des attitudes, conscientes ou non, d'exposition à des risques cancérigènes. A l'échelle mondiale, il s'agit avant tout de la consommation de tabac et d'alcool.

Il s'agit également de pratiques sexuelles, via certaines maladies sexuellement transmissibles qui constituent un facteur de risque (hépatites B et C, VIH, HTLV, Herpès virus, Papilloma virus). Des facteurs nutritionnels peuvent favoriser l'apparition de certains cancers. Des enquêtes épidémiologiques ont permis de mettre en évidence des facteurs alimentaires qui semblent prédisposer à la cancérisation.

Ainsi, une alimentation riche en graisses saturées augmenterait le risque de cancer colo-rectal. La consommation de fibres pourrait diminuer le risque de ce cancer. L'ingestion régulière de fruits et de légumes riches en bêta-carotène est associée à un risque réduit de cancer. L'obésité est liée à un risque accru.

Enfin, l'hyper exposition solaire constitue un facteur étiologique majeur du mélanome malin. La prévention en matière de risque comportemental s'appuie fondamentalement sur l'information concernant ces risques.

Pour certains facteurs des mesures spécifiques peuvent accompagner ou renforcer l'effort éducatif : traitement médical de l'obésité, vaccination contre l'hépatite B, utilisation des préservatifs.

Depuis quelques années des essais de chimioprévention ont été entrepris, le plus souvent ciblés sur des populations présentant un risque particulier. Ils font essentiellement appel à des antioxydants (vitamines C et E, sélénium, bêta-carotène), à des facteurs potentiels de différenciation cellulaire (acide rétinoïque) ou à des hormones (anti-œstrogènes).

2.3 Prévention secondaire et prévention tertiaire : dépistage des lésions précancéreuses et des cancers localisés asymptomatiques

Il faut distinguer le **dépistage de masse** et le **dépistage dans des populations présentant un risque particulier** (dites population à risque).

Le premier s'adresse à la population générale, sans autres précisions que l'âge et le sexe. Le second concerne des individus identifiés comme présentant un facteur de risque particulier autre que le sexe et l'âge. Les principales populations à risque sont listées dans le tableau 3.

Tableau 3 Exemple de populations à risque élevé de cancers
(D'après C. Hill, 1994)

Caractéristiques des sujets à risque	Type de cancer attendu
Professions particulières	Voir tableau 2
Cancer du sein chez mère ou sœur	Sein
Asbestose	Bronches, mésothéliome
Dysplasies de l'œsophage	Œsophage
Fumeurs	Bronches
Volumineux polype(s) adénomateux	Colorectal
Polypose colique familiale	Colorectal
Antécédents familiaux de cancers colorectaux (parents, fratrie)	Colorectal
Kératose actinique	Peau

Albinos	Peau
Cancers cutanés baso-cellulaires	Autres baso-cellulaires
Dysplasie intra-épithéliale du col	Col utérin

Le dépistage chez les sujets à risque a un coût social relativement peu élevé, car il s'adresse à une population numériquement faible et, sauf exception, fait appel à des examens peu onéreux. En revanche, le dépistage de masse, qui s'adresse à la population générale est d'un coût social élevé. Les principales lésions précancéreuses sont regroupées dans le tableau 4.

Tableau 4 Lésions précancéreuses les plus fréquentes

Dysplasies du col utérin
Adénomes colo rectaux
Dysplasies de l'œsophage
Leucoplasies épithéliales buccales
Certaines mastopathies bénignes
Kératoses.

A l'heure actuelle le dépistage de Masse est recommandé pour : le cancer du col de l'utérus et le cancer du sein et le cancer du colon.

Pour le col de l'utérus : 1. La réalisation d'un frottis du col de l'utérus est recommandée chez les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans, tous les trois ans (après 2 frottis normaux à 1 an d'intervalle).

2. la vaccination chez les filles de 11 à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes jusqu'à 26 ans et chez les personnes immunodéprimées jusqu'à 19 ans ;

Pour le cancer du sein : Tous les deux ans, [les structures de gestion](#) envoient un **courrier d'invitation personnalisé** aux femmes âgées de 50 à 74 ans, à partir des fichiers transmis par les régimes d'assurance maladie ;

Les femmes sont invitées à se rendre chez un **radiologue agréé** dont les coordonnées figurent dans la liste jointe au courrier ;

L'examen comprend **une mammographie** (deux clichés par sein, face et oblique) **et un examen clinique** des seins. Il est **pris en charge à 100 %** par l'assurance maladie, sans avance de frais ;

Si aucune anomalie n'est décelée, la mammographie est ensuite systématiquement relue par un second radiologue expert. Le programme de dépistage organisé bénéficie d'une **double lecture encadrée** : les radiologues participants dits « premiers lecteurs » doivent effectuer **au moins 500 mammographies par an**. Les radiologues assurant la deuxième lecture doivent, quant à eux, s'engager à lire **au moins 1 500 mammographies par an** dans le cadre de cette activité de seconde lecture ;

Lorsqu'une anomalie est décelée, le radiologue premier lecteur effectue immédiatement un bilan diagnostique pour raccourcir le délai d'une éventuelle prise en charge et éviter une attente angoissante pour la patiente.

Pour le cancer du colon : Tous les deux ans, délivré par le médecin généraliste ou à défaut par [les structures de gestion](#) envoient un **courrier d'invitation personnalisé** aux personnes âgées de

50 à 74 ans, à partir des fichiers transmis par les régimes d'assurance maladie, un test immunologique de recherche de sang dans les selles. En cas de positivité une coloscopie est effectuée.

On sait désormais qu'il existe des gènes de prédisposition à certains cancers. Cinq à dix pour cent des cancers surviennent quand ces gènes sont présents, bien que l'étude familiale ne permettent pas de les soupçonner... Ainsi, en dépit d'une pénétrance génique très incomplète le cancer peut être considéré comme la maladie héréditaire la plus fréquente !

Le dépistage de ces gènes, notamment pour le cancer du sein et de l'ovaire n'est pas encore de pratique courante mais devrait s'étendre rapidement dans les toutes prochaines années.

2.4 Les cancers professionnels

On estime qu'environ 10 % des salariés sont exposés à des cancérogènes reconnus comme tels. On estime également que 5 % des cancers observés en France sont d'origine professionnelle et que moins de 10 % de ceux-ci sont indemnisés essentiellement par absence de déclaration.

Parmi les cancers professionnels, ceux provoqués par l'amiante sont ceux qui provoquent le plus de décès : 2000 en 1996 (750 mésothéliomes et 1200 cancers bronchiques). L'amiante fait partie des cancérogènes certains pour l'homme classés comme tels par le Centre International de Recherche sur le Cancer de Lyon (CIRC). Il figure comme d'autres produits cancérogènes sur les tableaux de maladie professionnelle du régime général ou du régime agricole de Sécurité Sociale comme :

- L'arsenic
- Le bischloro-méthyl éther
- Les dérivés du chrome
- Les goudrons, suies et dérivés du charbon et de sa combustion
- Les rayonnements ionisants
- Les amines aromatiques
- Les oxydes de fer
- Les poussières de bois
- Les huiles minérales dérivées du pétrole
- Les poussières de cobalt associées au tungstène.

Pour ces produits la prise en charge (frais liés aux soins et rente en cas d'invalidité) ne se fait que pour des activités professionnelles définies avec une durée d'exposition minimum et selon un délai de prise en charge. Le médecin décrit la maladie dans un certificat et le malade, dans les 2 ans qui suivent, demande la reconnaissance de la maladie professionnelle à son organisme de Sécurité Sociale. Lorsque les conditions de reconnaissance pour ces produits ne sont pas remplies (par exemple activité professionnelle non sur la liste) l'imputabilité doit être reconnue par une Commission spéciale le « Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles » (CRRMP) qui décide s'il y a « un lien essentiel et direct » entre la maladie et le travail. Cette commission examine également les cas concernant les cancérogènes reconnus par le CIRC et non

inscrits sur les tableaux (par exemples les brouillards ou vapeurs d'acide sulfurique pur ou en mélange), ou tout autre situation où l'on suspecte médicalement une relation entre un éventuel cancérigène, un cancer et une activité professionnelle particulière.

Toutes ces déclarations permettent non seulement d'aider les victimes mais aussi d'entreprendre des actions de prévention particulièrement utiles. De plus ces déclarations permettent de découvrir et de reconnaître (avec des délais plus ou moins longs) de nouvelles maladies professionnelles. Le médecin, quelque soit son activité, doit donc être vigilant pour faire reconnaître les maladies professionnelles.

Biologie du cancer

3.1 Un nouveau modèle biologique

La modélisation du processus de cancérogenèse comporte trois étapes :

Une première étape **d'initiation** consiste en une dysrégulation génomique (multiples évènements mineurs) aboutissant à une dysrégulation majeure. Il en résulte une transformation cellulaire. Une deuxième étape de **promotion** est le résultat d'un faisceau d'interactions entre cytokines (facteurs de croissance) et leurs récepteurs. Il en résulte une perte de l'homéostasie tissulaire et l'émergence de clones cellulaires transformés.

La troisième étape **d'invasion locale** est à l'origine du phénomène de dissémination métastatique, elle résulte d'interactions entre le stroma et l'épithélium.

3.2 Histoire naturelle du développement des tumeurs solides

Quatre phases caractérisent l'évolution naturelle des tumeurs solides : une phase pré-clinique, une phase infraclinique, une phase clinique et une phase terminale.

1. La **phase préclinique** résulte de la présence d'une anomalie génomique acquise ou transmise, incapable à elle seule de transformer une cellule normale en cellule cancéreuse, mais qui réduit le nombre de phénomènes acquis nécessaires à la transformation cellulaire.
2. La **phase infraclinique** comporte une étape d'initiation aboutissant à une transformation cellulaire (acquisition d'un phénotype de cellule maligne). Il s'agit d'une étape acquise par action conjointe sur le génome d'agents carcinogènes (initiateurs = mutagènes) et d'agents cocarcinogènes (promoteurs : non mutagènes, facteurs de croissance-like).

L'étape de promotion entraîne l'apparition d'une émergence d'un phénotype cellulaire tumoral indépendant des contrôles tissulaires. L'étape de promotion est associée à une étape de progression infraclinique lente initiale puis exponentielle.

Ces 2 étapes sous-tendent 2 notions capitales :

La **notion de promoteur** : facteurs de croissance, phénomènes d'autocrinie et de paracrinie, interactions cellulaires et angiogénèse.

Une notion d'hétérogénéité tumorale avec expression d'un phénotype tumoral particulier.

3. La **phase clinique** apparaît lors du développement de plus 10^9 cellules tumorales. Une progression métastatique apparaît après une première phase d'invasivité locale. Le phénomène métastatique résulte de multiples étapes toutes limitantes :
 - croissance de la tumeur primitive (angiogénèse)
 - invasion (sécrétion d'enzymes protéolytiques et migration cellulaire)
 - survie dans la circulation générale

- arrêt dans les organes cibles (adhésion spécifique à l'endothélium vasculaire et aux membranes basales)
 - extravasation (sécrétion d'enzymes protéolytiques et migration cellulaire)
 - croissance dans l'environnement tissulaire spécifique au sein de l'organe cible, de la métastase primaire (récepteurs aux facteurs de croissance, phénomènes d'autocrinie) — métastases secondaires
4. La **phase terminale** est le résultat d'un échappement thérapeutique. Les cellules tumorales sont caractérisées par une autonomie de croissance, une adaptabilité métabolique cellulaire, des phénomènes de pharmacorésistance.

3.3 La cellule cancéreuse : vision globale

La cellule cancéreuse possède les caractéristiques phénotypiques suivantes (7 marques du cancer de Hannan et Weinberg):

1. Insensibilité au facteur de croissance inhibiteur
2. Autosuffisance vis-à-vis des facteurs de croissance
3. résistance à l'apoptose
4. immortalité
5. capacité d'invasion et de métastases
6. Evasion au système immunitaire
7. capacité à générer de la néoangiogénèse

3.3.1 Caractères généraux de la cellule cancéreuse

Caractères résiduels la cellule garde un certain degré de différenciation caractéristique du tissu originel (ce qui permet de la reconnaître en anatomopathologie)

Caractères morphologiques acquis

Anomalies du noyau : volumineux, multiples, nucléoles visibles, hyperploïdie

Anomalies de la taille des cellules : hétérogènes

Anomalies cytoplasmiques : augmentation du rapport cyto-nucléaire

Anomalies de la membrane cytoplasmique : perte de l'inhibition de contact, modification de l'adhésivité, modifications des antigènes de surface.

Caractères dynamiques acquis

Taux élevé, autonome, anarchique et indéfini de mitoses

Mort cellulaire par hypoxie

3.3.2 Anomalies biochimiques

Moindre différenciation (diminution des activités de synthèse, de sécrétion, d'excrétion).
Synthèse de substances en quantité et de qualité anormales : Immunoglobulines, Hormones (syndromes paranéoplasiques). Troubles de l'induction enzymatique.

Notion de croissance tumorale

La tumeur comporte 3 compartiments

- Le compartiment des cellules en division,
- Le compartiment des cellules quiescentes,
- Le compartiment de cellules incapables de se diviser.

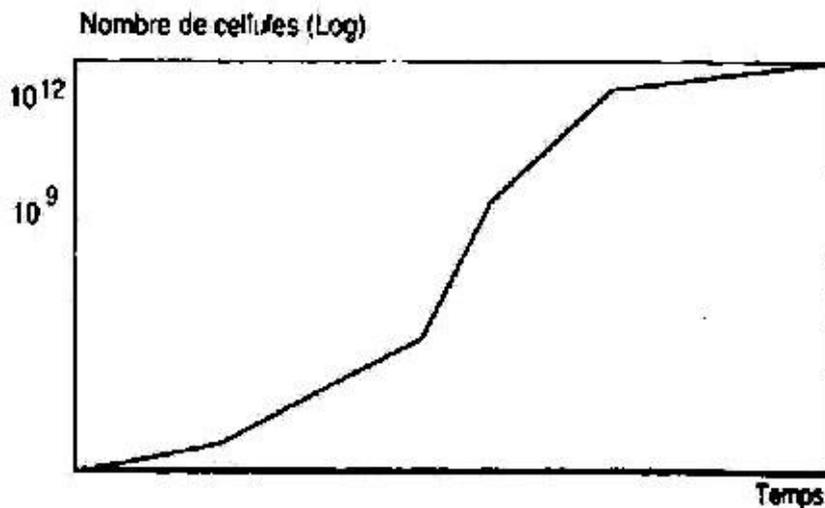
3 paramètres définissent la cinétique de croissance tumorale

- Le coefficient de prolifération tumorale (nombre de cellules engagées en division),
- Le coefficient de perte cellulaire,
- La durée du cycle cellulaire (paramètre de moindre importance).

Les phases du cycle cellulaire se répartissent en moyenne de la façon suivante :

- M : moins de 2 heures
- G1 : moins de 3 jours
- S : 8 à 12 heures
- G2 : quelques heures
- G0 : très variable, plus une tumeur est différenciée, plus le temps de doublement est long.

La courbe de croissance tumorale suit une courbe de type Gompertzienne (figure)



Seuil de détection : 1 g = 10^9 cellules = 30 doublements cellulaires (2^{30}).

Lors du décès : 10^{12} cellules = 1 kg = 10 doublements de plus (2^{40})

La phase pré-clinique est 3 à 4 fois plus longue que la phase clinique.

Exemple : pour les cancers du sein la phase préclinique peut atteindre 8 ans.

3.4 Modes de propagation des tumeurs

Une **phase d'extension locale initiale** est observée. Les cellules cancéreuses adoptent des caractéristiques de mobilité accrue, de perte de l'inhibition de contact, de moindre cohésion intercellulaire.

Des substances favorisant cette progression sont sécrétées. Il s'agit de facteurs d'angiogénèse comme le VEGF, de facteurs toxiques induisant une nécrose tissulaire, de facteurs protéolytiques à l'origine d'une destruction de l'élastine et du collagène comme les métalloprotéinase, d'une activation des phénomènes de lyse locale. Ces phénomènes permettent de traverser les membranes basales ce qui définit le côté invasif d'une tumeur.

L'extension régionale résulte de facteurs mécaniques (compression tumorale et invasion sur les organes de voisinage), de modifications de la vascularisation régionale. L'extension régionale est liée à la nature du tissu d'origine (stroma péri-tumoral, réaction inflammatoire).

Une progression locale peut se propager anatomiquement le long des gaines des nerfs, des vaisseaux, des aponévroses.

L'extension métastatique repose le plus souvent sur les deux voies de dissémination décrites ci-dessous.

- Dissémination lymphatique : les cellules tumorales atteignent le premier relais ganglionnaire, puis le canal thoracique et enfin la circulation sanguine.
- Dissémination hématogène : cette voie est particulièrement fréquente pour les sarcomes, ainsi que pour beaucoup de carcinomes (poumon, colo-rectal, estomac, rénal, prostate, endocrinien).

Parmi les grandes voies de dissémination hématogènes :

- grande circulation à partir du poumon
- poumon à partir du système cave —
foie à partir du système porte

Cette multiplicité de voies de dissémination reflète celle des sites métastatiques. Autres voies de dissémination :

- séreuses (cancer de l'ovaire, cancer du colon)
- anatomiques le long des conduits naturels (uretère, vessie)

3.5 Mécanismes moléculaires de l'oncogénèse

3.5.1 Oncogènes

3.5.1.1 Définition

Tout gène cellulaire, appelé proto-oncogène (c-onc), susceptible de devenir, par suite d'une modification qualitative ou quantitative, *un gène transformant*, c'est-à-dire un gène capable de conférer expérimentalement le phénotype cancéreux (transformation) à une cellule normale eucaryote.

L'altération d'un allèle est suffisante pour entraîner une activation anormale. (phenotype dominant)

Les oncogènes sont répartis en 6 grandes classes en fonction des oncoprotéines pour lesquels ils codent :

1. **les facteurs de croissance** (assurent une boucle de régulation autocrine),
Exemple : proto-oncogènes codant pour les protéines de la famille FGF (fibroblast growth factor)
2. **les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance**
Exemple : le proto-oncogène erbB1 code pour le récepteur à l'EGF (epidermal growth factor)
3. **les G-protéines ou protéines membranaires liant le GTP** *Exemple* : proto-oncogènes de la famille *ras*
4. **les tyrosines protéine-kinases membranaires (JAK2 par exemple)**
5. **les protéine-kinases cytosoliques**
6. **les protéines à activité nucléaire** : contrôlent la transcription de gènes cibles en interagissant avec l'ADN.
Exemple : les proto-oncogènes *fos*, *jun* et *c-myc*

3.5.1.2 Mécanismes d'activation des oncogènes

Ils sont multiples :

Intégration virale

Exemple 1 : HBV :

Mécanisme d'intégration-chimérisme.

Insertion du DNA viral au niveau d'un gène régulateur aboutissant à un gène chimère à l'origine de la synthèse d'une protéine hybride.

Exemple 2 : HTLV I et II, HPV :

Insertion au hasard du virus qui possède ses propres séquences activatrices.

Mutation ponctuelle dans une séquence codante pour un proto-oncogène aboutissant à une modification fonctionnelle de l'oncoprotéine. Les mutations faux-sens entraînant la substitution d'un acide aminé par un autre, sont capables d'activer des proto-oncogènes en oncogènes, en touchant par exemple un site catalytique ou en entraînant une activation substitutive de la protéine. *Exemple* : mutation faux-sens et activation de la famille *ras* aboutissant à un blocage en conformation active, liée au GTP.

Délétion

Les délétions, qui aboutissent le plus souvent à une perte de fonction, peuvent parfois entraîner une activation anormale si elles touchent une région régulatrice.

Exemple : l'activation du proto-oncogène erbB1 qui code pour le récepteur à l'EGF peut résulter de la délétion de la partie extra-membranaire et le domaine kinase intracytoplasmique est alors actif de façon constitutive.

Réarrangement structural

Des altérations chromosomiques (translocations, inversions...) peuvent avoir pour conséquence moléculaire la formation d'un gène hybride généré par la fusion de régions codantes entraînant la synthèse de protéines chimériques non fonctionnelles.

Exemple : Les translocations t(2 ; 13)(q35 ; q14) et t(1 ; 13)(p36 ; q14) sont constamment observées dans les rhabdomyosarcomes alvéolaires.

Amplification génique

L'amplification correspond à une augmentation anormale du nombre de copies du gène dans la cellule, les copies surnuméraires se trouvant alors, soit sous forme intégrée dans un chromosome, soit sous forme de minichromosomes surnuméraires, les chromosomes double-minute (DM). Cette amplification entraîne généralement une augmentation du niveau de l'expression du gène.

Exemple : Les proto-oncogènes *c-myc* et *N-myc* et HER2 sont souvent amplifiés dans les tumeurs solides.

Dérégulation de l'expression, stabilisation d'un m RNA codant

pour une oncoprotéine :

Les proto-oncogènes, lors de translocations chromosomiques, peuvent être déconnectés de leur environnement moléculaire normal et placés sous le contrôle inapproprié d'autres séquences à l'origine d'une modification de leur expression.

3.5.2 Anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur

Définition

Ces gènes sont aptes à inhiber la croissance cellulaire lorsqu'ils sont introduits dans les cellules tumorales. Cette propriété s'explique par la capacité de ces gènes à réguler négativement le cycle cellulaire et à induire l'apoptose ou mort cellulaire programmée.

Action cellulaire récessive : une altération des 2 allèles est nécessaire à l'obtention d'une perte d'activité.

2 étapes sont nécessaires :

1ère étape somatique (cancer sporadique) ou **germinale** (cancer héréditaire : facteur de prédisposition) **2ème étape : somatique**

Mécanisme d'action

Les anti-oncogènes agissent principalement en phase G1/S. Cette transition G1/S est sous la dépendance des facteurs de transcription de la famille E2F qui contrôlent l'expression de gènes indispensables à la phase S de synthèse de l'ADN. Les protéines de la famille E2F existent soit sous forme libre, soit sous forme inactive complexée à la protéine RB. L'aptitude de la protéine RB à fixer les facteurs de transcription E2F dépend de son état de phosphorylation. En effet, lorsque la protéine RB est non phosphorylée, elle est active et peut fixer les facteurs E2F, il en résulte un blocage de la transition G1/S. Lorsque la protéine RB est phosphorylée, elle devient inactive et est incapable de fixer la protéine E2F qui, libérée, permet la transition G1/S. La phosphorylation de RB est elle-même sous la dépendance de complexes protéiques

jouant le rôle de verrous moléculaires au niveau de la transition entre les différentes phases du cycle. Ces complexes sont composés d'unités régulatrices, les cyclines, et d'unités catalytiques, les kinases dépendantes de cyclines ou CDK (Cyclin Dependant Kinase). L'association de ces deux unités constitue le complexe actif.

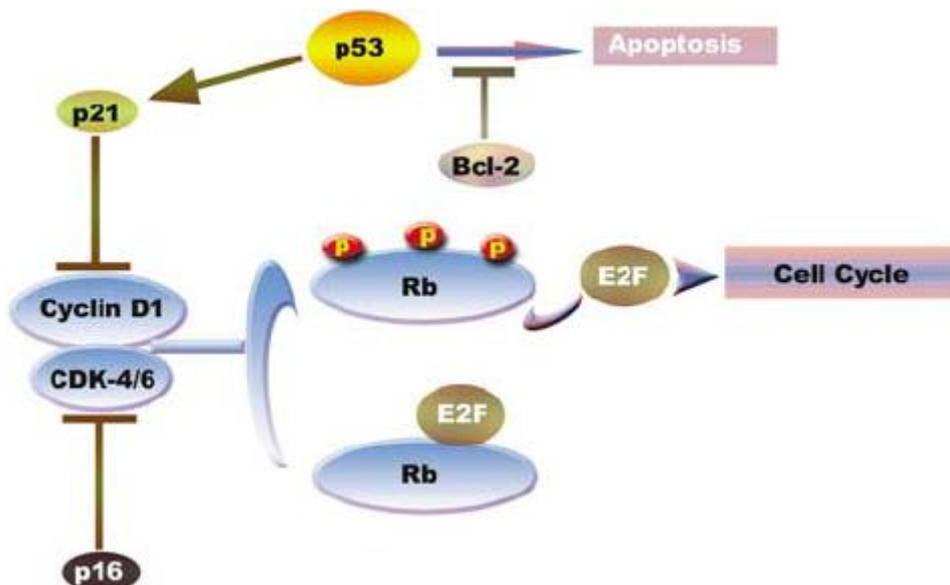
Les complexes cyclines/CDK sont eux-mêmes régulés par des protéines inhibitrices (p16, p15, p18, p19 et p21, p57 et p27), qui agissent en se fixant sur les CDKs, et donc en empêchant la constitution du complexe actif. Le gène p21, inhibiteur universel de CDK, est régulé par la protéine p53 au niveau transcriptionnel. Les gènes RB, p16 et p53 interviennent sur la même voie biologique, qui régule la transition G1/S.

La protéine p53 régule la transcription de nombreux gènes dont certains (*bax*) régulent l'apoptose.

Altérations des gènes suppresseurs de cancers

Les altérations moléculaires à l'origine de la perte de fonction des gènes suppresseurs dans les tumeurs solides sont variées. Il peut s'agir de mutations ponctuelles, de délétions, d'insertions, d'anomalies de méthylation des promoteurs inhibant la transcription.

La voie biologique contrôlant le cycle cellulaire au niveau de la transition G1/S et passant par les gènes suppresseurs p53, p16 et RB, est la voie la plus fréquemment altérée dans les cancers. Par exemple, l'inactivation constitutionnelle du gène suppresseur RB est à l'origine des formes héréditaires de rétinoblastome et représente également un facteur de risque génétique pour le développement d'ostéosarcomes. Chez l'adulte, les mutations somatiques de RB sont observées dans les cancers du sein ou du poumon à petites cellules. Le mélanome malin familial peut résulter de mutations constitutionnelles de p16 ou de CDK et les mutations somatiques de p16 sont très fréquemment retrouvées dans les tumeurs solides. Les mutations somatiques de p53 représentent l'altération moléculaire la plus fréquemment observée dans les tumeurs solides et les mutations constitutionnelles de ce gène constituent la base moléculaire du syndrome de Li-Fraumeni, syndrome prédisposant à un très large spectre de tumeurs incluant en particulier des sarcomes des tissus mous, des ostéosarcomes, des tumeurs du système nerveux central, des cancers du sein et des corticosurrénales.



3.5.3 Les gènes de réparation de l'ADN

Il s'agit de la 3^{ème} catégorie de gènes dont l'altération intervient dans la cancérogenèse. Ils interviennent *indirectement* dans ce processus.

Les cassures double brin de l'ADN font suite à des cassures d'un seul brin d'ADN non corrigées avant la réplication de l'ADN. Elles sont la conséquence, par exemple, d'une exposition à des agents externes tels que les radiations ionisantes ou suite à des liaisons entre des bases de deux brins complémentaires.

Les cellules disposent de six grandes voies de la réparation de l'ADN appelées

- Réparation directe (DR) *Direct Repair*
- Réparation par excision de nucléotides (NER) *Nucleotide excision repair*
- Réparation par excision de bases (BER) *Base excision repair* (Les poly-(ADP-riboses) polymérase (PARP) sont les enzymes participant aux réparations des lésions simple brin.)
- Réparation des mésappariements (MMR) *Mismatch repair*
- Réparation par recombinaison homologue (HR) *Homologous repair*
- Jointure d'extrémités non-homologues (NHEJ) *Non-homologous end-joining*

3.5.3.1 Système de réparation des mésappariements (mismatch repair)

Intervient lorsque les mutations de l'ADN résultent d'erreurs de la réplication (dérapage de l'ADN polymérase ou DNA polymerase slippage)

Il comprend les gènes hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6

Implication clinique : l'altération constitutionnelle de ces gènes est à l'origine du cancer colorectal familial non associé à une polypose colique, ou syndrome HNPCC (Hereditary non Polyposis Colorectal Cancer), ou syndrome de Lynch qui représente une des premières cause de cancer colorectal héréditaire touchant exclusivement l'adulte. (risque de cancer du colon, grele, endometre, ovaire, voie urinaire, estomac)

3.5.3.2 Système de réparation NER (Nucleotide Excision Repair)

Il s'agit d'un système de réparation de mutations induites par des carcinogènes environnementaux (UV, carcinogènes chimiques).

Implication clinique : l'altération constitutionnelle des gènes du système excision-resynthèse prédispose à des maladies caractérisées par une hypersensibilité aux rayonnements UV tel le Xeroderma Pigmentosum. Cette pathologie à transmission autosomique récessive est caractérisée par une prévalence élevée de tumeurs cutanées dès l'âge de 4 ans.

3.5.3.3 Système de réparation homologue (Homologous repair)

Dans le cas des cassures double brin de l'ADN, plusieurs mécanismes sont mis en œuvre :

- La voie principale *Homologous recombination (HR)*
 - Elle répare le brin lésé en se basant précisément sur la copie intacte d'ADN à disposition après la réplication .
- Les voies alternatives *Non-homologous end joining (NHEJ)* et *Single-strand annealing (SSA)* qui sont associées à un taux plus élevé d'erreur de réparation. De ce fait, ces voies alternes sont donc considérées comme mutagènes par rapport à la voie HR car cette réparation se fait au prix de davantage d'erreurs dans le code génomique.

Les enzymes BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, RAD51 C ... participent à la réparation HR des lésions double brin.

LES GÈNES *BRCA1* & 2 :

Ils encodent des protéines impliquées notamment dans la transcription, la régulation du cycle et la réparation d'ADN, lors de cassures double brin, par le mécanisme de la réparation par recombinaison homologue (HR). En cas de déficit par mutation *BRCA* de ces protéines, le relais est pris par des voies alternatives nettement moins stables sur le plan génomique et il en découle un potentiel carcinogène de cette mutation.

Les patientes porteuses d'une mutation germinale hétérozygote du gène *BRCA1* ou *BRCA2* ont un risque augmenté de développer un cancer du sein jusqu'à l'âge de 70 ans de 60 à 85% et de l'ovaire de 15 à 40%.

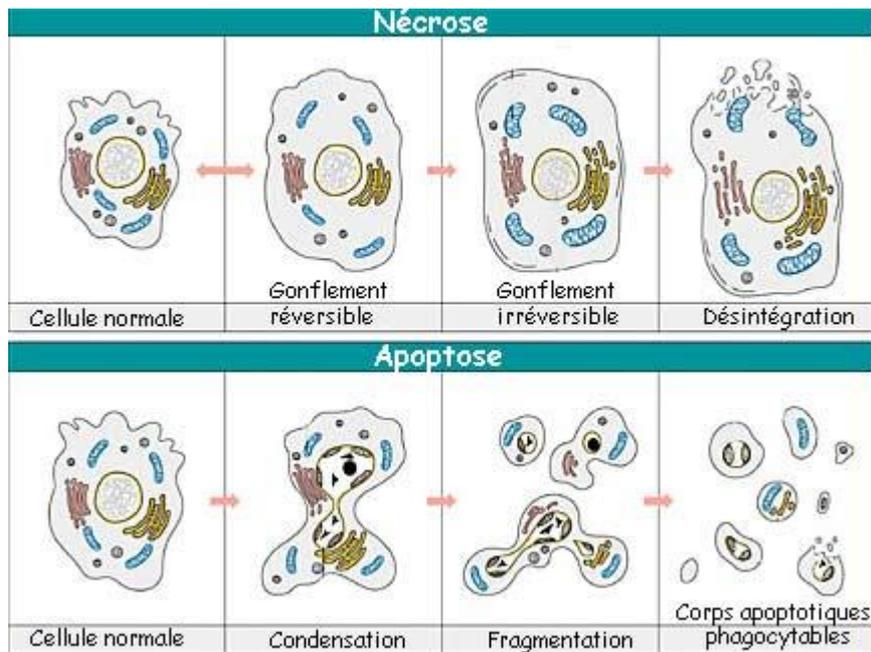
Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* encodent des protéines impliquées notamment dans la transcription, la régulation du cycle et la réparation de l'ADN par le mécanisme "*HR*". Lorsqu'une cellule hétérozygote pour *BRCA* perd son unique allèle fonctionnel au cours d'un accident évolutif, l'activité de HR s'arrête au profit des voies alternes telles que le NHEJ. L'instabilité génétique qui en découle explique le potentiel carcinogénique de cette mutation

3.5.4 Apoptose

Définition

Il s'agit de la mort cellulaire programmée, processus hautement régulé aboutissant à la destruction cellulaire de façon organisée et indépendante de tout phénomène d'inflammation. Critères morphologiques : condensation de la chromatine à la périphérie, le long de la membrane nucléaire fragmentation du noyau, éclatement de la cellule en de nombreuses vésicules ou corps apoptotiques.

Critères électrophorétiques : échelle d'ADN typique par la fragmentation caractéristique de l'ADN en brins dont la dimension est un multiple de 180-200 pb.

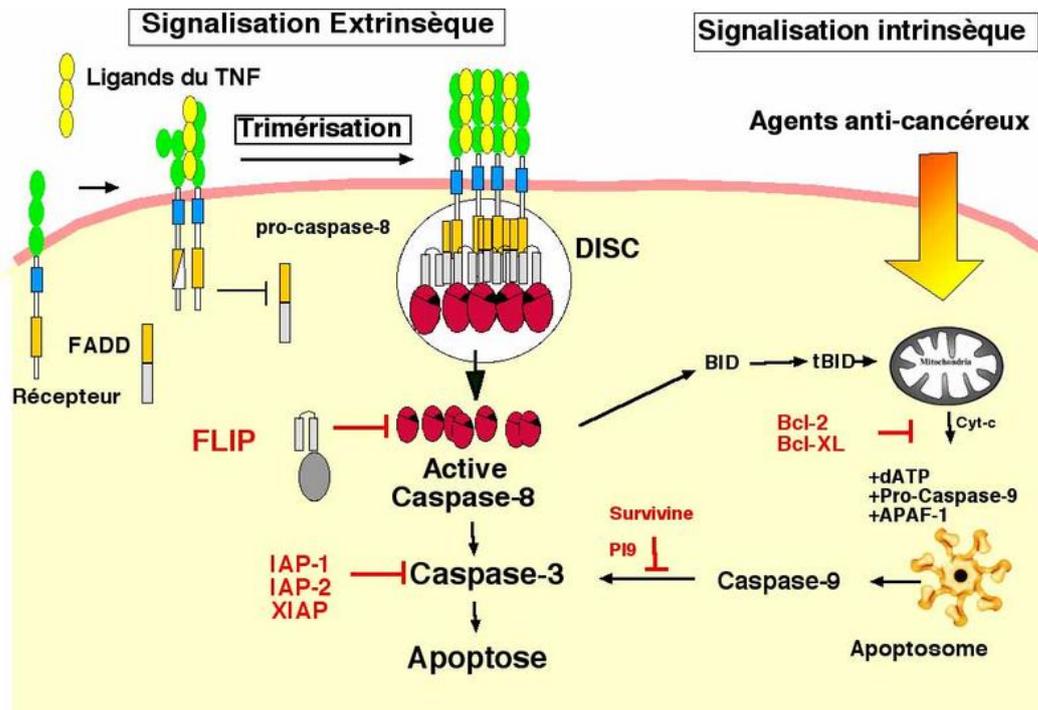


Mécanisme de survenue

L'apoptose survient dans de nombreuses situations « physiologiques » telles que : embryogenèse, suppression de facteurs de croissance, régulation hormonale de l'homéostasie, équilibre immunitaire, érythropoïèse, renouvellement cellulaire et sénescence. L'apoptose est un processus physiologique lent appartenant à un programme de « suicide altruiste », contrairement à la mort cellulaire nécrotique.

Mise en jeu moléculaire

L'apoptose est dépendante de protéines appelées caspases. Ces protéines sont des cysteines protéases induisant un clivage et une activation de la protéine d'aval. L'apoptose est activé par une voie intrinsèque dite mitochondriale ou extrinsèque impliquant des récepteurs de mort comme FAS, TRAIL, et TNFR

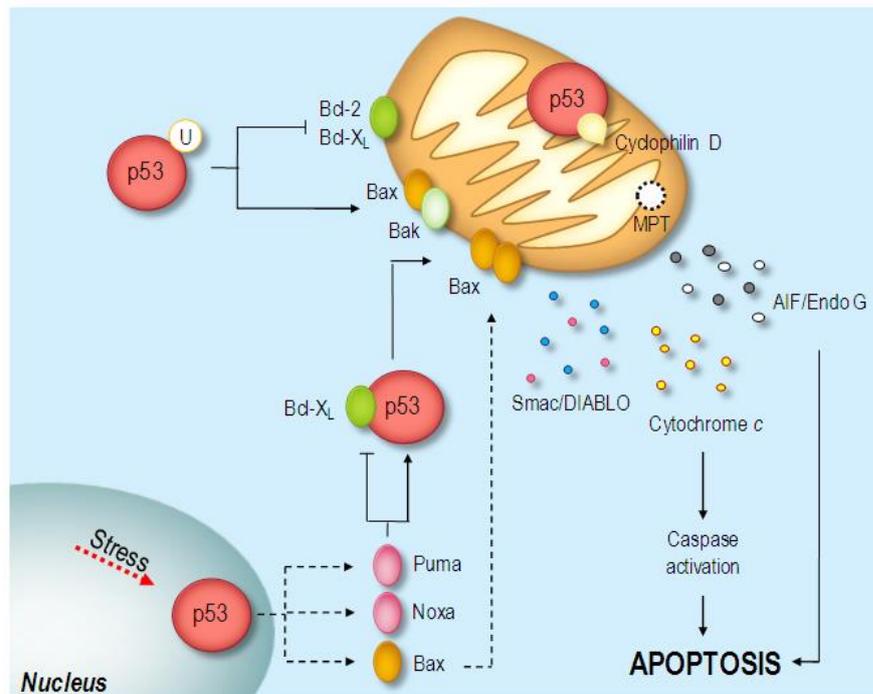


Contrôle génétique et rapport avec le cycle cellulaire

La famille bcl-2

- Gène bcl-2
Il s'agit d'un gène de résistance à l'apoptose dans l'espèce humaine, surexprimé dans 70 % des cancers du sein et 30 à 60 % des cancers de la prostate.
- Gènes bcl-x
 - Bcl-xl code pour une protéine à activité anti-apoptotique.
 - Bcl-xs code pour une protéine tronquée pro-apoptotique.
- Gène bax
 - code pour une protéine se complexant avec les protéines bcl-2 :
 - Le complexe Bcl-2/bax est anti-apoptotique.
 - Le complexe Bax/bax est pro-apoptotique.

P53 joue un rôle essentiel dans l'apoptose en activant BAX et en inhibant BCL2.



Implication en pathologie humaine

Le cancer résulte d'un défaut de mort cellulaire des cellules transformées par inhibition de l'apoptose. *Exemples* : Lorsque l'oncogène HER2/neu est surexprimé, (25 % des cancers du sein) une résistance à l'apoptose est observée. Des inhibiteurs des protéines BCL sont utilisés en hématologie.

3.5.5 Télomérases

Les télomérases sont responsables du pouvoir prolifératif indéfini des cellules tumorales. Une activité télomérase est retrouvée dans 85 % des cancers humains.

En culture, le potentiel prolifératif des cellules normales est limité (processus de sénescence), alors que celui des cellules cancéreuses n'est pas limité. Les télomères sont des régulateurs du nombre de répliquions programmées pour une cellule. Les télomères sont des complexes de DNA et de protéines constituant l'extrémité des chromosomes et les protégeant de la dégradation et des fusions terminales.

Dans les cellules « normales », les télomères se raccourcissent progressivement de division cellulaire en division cellulaire. Ce phénomène serait lié à l'incapacité des DNA-polymérases à répliquer les extrémités ADN linéaires des chromosomes eucaryotes.

Les télomères des cellules cancéreuses gardent une longueur stable, impliquant que ces cellules ont acquis la capacité de restaurer et de maintenir la stabilité des séquences télomériques grâce aux télomérases.

Chez l'humain, l'activité télomérase est absente dans la majorité des lignées cellulaires, à l'exception des lignées tumorales et de lignées à capacité mitotique constante comme les cellules souches. Les télomérases jouent un rôle crucial dans l'immortalisation des cellules. La sous-unité catalytique hTERT semble avoir un rôle prédominant, cette protéine fait partie de la famille des transcriptases

reverse. Cette sous-unité est exclusivement exprimée dans les cellules et tissus présentant une activité télomérase au contraire des autres sous-unités plus ubiquitaires. L'activation de hTERT est une étape critique de la progression tumorale et joue un rôle dans la transformation maligne de cellules humaines. hTERT pourrait dans l'avenir être une cible thérapeutique à prendre en compte.

3.5.6 Néangiogenèse tumorale - facteurs de régulation

Introduction

Une étroite corrélation a été observée entre croissance tumorale et angiogénèse. Celle-ci est nécessaire aux apports nutritifs et aux apports d'oxygène indispensables dans la croissance tumorale. Le processus de néangiogenèse résulte d'un déséquilibre entre facteurs proangiogéniques et facteurs antiangiogéniques. Des protéases, sécrétées par les cellules tumorales ou originaires du stroma (exemples : uPA = activateur du plasminogène de type urokinase, métalloprotéinases) participent au phénomène d'angiogénèse. Ce dernier débute par une perte de l'inhibition de contact des cellules endothéliales qui vont migrer puis proliférer puis se réorganiser architecturalement pour former des néovaisseaux (rôle des facteurs de croissance et de facteurs chimio-tactiques). Le mouvement des cellules endothéliales dépend de facteurs chimiotactiques (existence d'un gradient de concentration de ces facteurs de l'origine à la cible de la migration). Certains récepteurs à la surface des cellules endothéliales interagissent avec des récepteurs stromaux (rôle des intégrines) dans le mouvement des cellules endothéliales également.

Les facteurs de croissance jouent un rôle prépondérant dans la prolifération des cellules endothéliales :

- VEGF :
Il s'agit d'un puissant inducteur de l'angiogénèse in vivo, son action est médiée par 2 récepteurs endothéliaux de type Tyrosine Kinase :
 - R *flt-1* (tissus normaux)
 - R VEGF-R2 = ex *flk-1* (tissus tumoraux)
 L'expression du VEGF est médiée par l'hypoxie.
- FGF :
Le bFGF stimule in vitro la prolifération des cellules endothéliales.
- PDGF :
Le PDGF stimule la sécrétion d'agents mitogènes endothéliaux par les cellules stromales.
- EGF/EGF-R :
Il régit la boucle autocrine de la croissance endothéliale. Il facilite la sécrétion de VEGF par les cellules stromales.

Inhibition de l'angiogénèse

Il existe des inhibiteurs naturels de l'angiogénèse tels que PAI1, PAI2, TIMP1 et 2. Cette voie biologique est l'objet du développement d'agents thérapeutiques à activité anti angiogénique (anticorps anti récepteur du VEGF, oligonucléotides antisens du VEGF ou du bFGF). Certains schémas de chimiothérapie ont une activité antiangiogénique (action sur les cellules endothéliales des néovaisseaux), tels que l'administration hebdomadaire de Taxol (paclitaxel).

3.6 Génétique et cancer

3.6.1 Introduction

Le cancer résulte d'une altération génétique, et présente un caractère de maladie génétique « au sens moléculaire du terme ». Mais les altérations sont le plus souvent restreintes aux cellules tumorales, et le cancer est donc une maladie génétique somatique. Le cancer n'est le plus souvent pas une maladie génétique au sens « mendélien » du terme dans la mesure où celui-ci n'est pas héréditaire. Dans les formes sporadiques, les anomalies impliquées dans la cancérogenèse sont restreintes aux cellules tumorales : elles sont dites somatiques.

Les formes héréditaires de cancer de transmission autosomique dominante représentent 1 à 5 % des cancers.

Certains éléments permettent d'évoquer une forme héréditaire : lorsque les sujets sont apparentés au premier degré, lorsque 2 générations successives au minimum sont atteintes, lorsque plusieurs tumeurs primitives sont développées chez un même individu, lors de l'existence d'un syndrome malformatif associé à un cancer, et lors d'une précocité de survenue d'un cancer.

Les formes héréditaires sont secondaires à une anomalie présente dans toutes les cellules de l'organisme et donc constitutionnelle. Puisque cette anomalie est présente dans les gamètes, cette altération est également dite germinale.

Les formes héréditaires résultent essentiellement de l'inactivation constitutionnelle de gènes suppresseurs mais elles sont parfois secondaires à une activation constitutionnelle de proto-oncogènes ou à une inactivation constitutionnelle des gènes de réparation de l'ADN.

Exemple 1 : cancers colorectaux et génétique

La probabilité d'être atteint d'un cancer colorectal au cours de la vie est de 5 %. Les cancers colorectaux sont en majorité sporadiques. Le principal facteur de risque de développer un cancer colorectal est lié à la présence d'un antécédent familial de cancer colo-rectal. Le risque relatif de développer un cancer colorectal pour les apparentés de premier degré d'un malade atteint de cancer colo-rectal est significativement supérieur à 1. Le risque relatif est modulé par deux facteurs principaux : l'âge du cas index et le nombre de malades au sein de la famille. Deux syndromes prédisposent fortement au risque de cancer colo-rectal, il s'agit de la polypose adénomateuse familiale (PAF) et du cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) qui sont des maladies à transmission autosomique dominante. Le risque cumulé au cours de la vie de développer un cancer colorectal lorsqu'un sujet est porteur d'une altération de l'un de ces gènes est supérieur à 80 % en l'absence de traitement préventif. Ce risque concerne au plus 5 % des familles de sujets ayant eu un cancer du colon, et le diagnostic aura été fait dans plus de la moitié des cas avant 45 ans.

1. La polypose adénomateuse familiale (PAF)

Diagnostic génétique mutation constitutionnelle du gène APC dans 90 % des PAF. **Diagnostic clinique chez le cas index**

- polypose adénomateuse colique et rectale diffuse

- manifestations extra-coliques : adénomes duodénaux, polypose fundique glandulo-kystique, hypertrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien, ostéomes, tumeurs desmoïdes, médulloblastomes, hépatoblastomes, cancers de la thyroïde.

Conseil génétique

Une analyse moléculaire est proposée aux sujets cliniquement atteints afin de caractériser la nature des anomalies génétiques associées à leur pathologie.

Dans les familles des sujets atteints, la stratégie de dépistage s'appuie sur le diagnostic génétique afin de restreindre la surveillance aux sujets porteurs de la mutation. Dans les familles où la mutation n'a pas été identifiée, il n'est pas possible de baser la prise en charge médicale des apparentés des patients sur un test génétique prédictif.

Recommandations internationales pour les apparentés au premier degré Le pronostic est dominé par le risque de dégénérescence des polypes coliques.

- coloscopies annuelles à partir de l'âge de 11 ans, jusqu'à l'âge de 40 ans (âge où l'expressivité de cette maladie atteint un niveau proche de 1).
- gastroscopies/3ans à partir de l'âge de 20 ans.

Il n'existe pas de traitement curatif médicamenteux à l'heure actuelle. Le traitement est essentiellement chirurgical (colectomie totale +/- conservation rectum et surveillance par rectoscopie en cas de conservation rectale).

2. Le cancer colorectal héréditaire sans polypose (SYNDROME HNPCC)

Diagnostic génétique altérations des gènes MMR (*MisMatch Repair*), impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN : MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, MSH6.

Diagnostic clinique : 3 critères d'Amsterdam

- 3 parents au moins sont atteints d'un CCR ou d'un cancer de l'intestin grêle, de l'endomètre, du rein ou des voies urinaires, des voies biliaires, de l'estomac ou de l'ovaire,
- et un des parents est uni aux 2 autres par un lien de parenté au 1^{er} degré (père, mère, frère, sœur, enfant),
- et 2 générations successives sont atteintes,
- et au moins 1 des parents a eu un cancer avant l'âge de 50 ans.

Les lésions extracoliques susceptibles de s'associer à la PAF sont multiples : tumeur desmoïde, hépatoblastome, cancer papillaire de la thyroïde. Dans le cadre de ces associations, on définit le syndrome de GARDNER associant kystes épidermoïdes, tumeurs desmoïdes et ostéome de la mandibule et le syndrome de TURCOT. Dans ce cas la tumeur cérébrale la plus fréquemment rencontrée est le médulloblastome.

□ **Syndrome HNPCC-site spécifique = Syndrome de Lynch I :**

Cancers colorectaux exclusivement +/- polypes adénomateux ou hyperplasiques

□□ **Cancer Family Syndrome = Cancer Family Syndrome (CFS) = Sd de**

Lynch II :

Cancer colon et/ou rectum

Cancer endomètre ++

Cancer voies urinaires excrétrices, estomac, voies biliaires, intestin grêle, ovaire.
Syndromes associés : kératoacanthome, cancer spino-cellulaire, kyste sébacé, glioblastomes (Syndrome de Turcot possiblement associé avec la PAF ou HNPCC).

Conseil génétique

Une analyse moléculaire est proposée aux sujets cliniquement atteints afin de caractériser la nature des anomalies génétiques associées à leur pathologie.

Dans les familles des sujets atteints, la stratégie de dépistage s'appuie sur le diagnostic génétique afin de restreindre la surveillance aux sujets porteurs de la mutation. Dans les familles où la mutation n'a pas été identifiée, il n'est pas possible de baser la prise en charge médicale des apparentés des patients sur un test génétique prédictif.

Une mutation constitutionnelle de l'un des gènes MMR est observée dans 50 à 70 % des cas d'HNPCC répondant aux critères d'Amsterdam.

L'altération des gènes MMR entraîne une instabilité du génome dans les cellules tumorales. Cette instabilité est visible dans la région des microsatellites avec mise en évidence d'un phénotype RER+ (*Replication Error*) dans 92 % des tumeurs. La probabilité de trouver une mutation constitutionnelle sur l'un des gènes MMR est proche de 10 % dans les familles où les critères d'Amsterdam ne sont pas au complet. Dans cette situation, l'établissement du statut RER des cellules tumorales (adénome ou cancer) est un examen complémentaire utile, qui peut être proposé dès que le critère d'âge ou les deux critères de nombre et de parenté, sont présents.

L'existence d'un phénotype RER+ pourra conduire à une recherche d'altération génétique constitutionnelle chez ces malades au même titre que ceux issus des familles où les 3 critères d'Amsterdam sont présents.

Recommandations internationales pour les apparentés au 1^{er} degré

- coloscopies/2ans avec chromoendoscopie à partir de 25 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic familial le plus précoce,
- pas de limite d'âge de fin de surveillance,
- échographie endovaginale annuelle +/- frottis aspiratif après 30 ans.

3.6.3 Exemple 2 : génétique et cancers du sein et de l'ovaire

Caractéristiques générales

Le cancer du sein présentant une incidence élevée dans la population générale, il faut distinguer les formes héréditaires familiales et la survenue de concentrations familiales fortuites de cancer du sein.

Les altérations moléculaires constitutionnelles

3 gènes de prédisposition principaux sont décrits dans les cancers du sein familiaux.

- BRCA1 (chromosome 17)
 - 50 % des familles de « cancer du sein seul »
 - 90 % des familles de « cancers sein et ovaire »
- BRCA2 (chromosome 13)
 - corrélation avec envahissement ganglionnaire

Syndrome du « cancer du sein seul » et « cancers du sein et de l'ovaire » Cancer du sein chez l'homme

— BRCA3 (chromosome 8)

Familles de cancer du sein seul

Fonction des protéines BRCA1 et BRCA2

Rôle physiologique dans le contrôle négatif du cycle cellulaire lors des cassures double brin d'ADN.

Altérations somatiques présentes dans les cancers du sein et de l'ovaire

— *activation d'oncogènes* par mécanisme d'amplification : MYC, *cerbB2*, cycline D1

— *inactivation de gènes suppresseurs* de tumeur : p53, BRCA2, Rb

— *instabilité* générale du génome traduisant des erreurs de réplication de l'ADN

Conseil génétique

Plus de 200 mutations différentes du gène BRCA1 et 80 du gène BRCA2 ont été répertoriées. Plus de 80 % des mutations conduisent à une protéine absente ou tronquée non fonctionnelle. L'identification d'une mutation inactivatrice permet de retenir l'origine génétique d'une histoire familiale. Quelques mutations faux-sens ont été rapportées. Un test de prédisposition ne peut être proposé à une personne indemne que si la mutation responsable de l'histoire familiale a été identifiée à partir de l'étude préalable d'un apparenté atteint.

Dans une famille dans laquelle la mutation a été identifiée, un résultat négatif c'est à dire la non détection de cette mutation, signifie l'absence de prédisposition du parent non porteur. C'est actuellement le principal bénéfice attendu de la pratique de ces tests. Un résultat positif s'accompagne d'un risque tumoral mammaire élevé chez les femmes et à un risque de transmission de 50 % à chaque enfant chez un parent, que ce soit un père ou une mère. Le risque tumoral mammaire est déjà de 3 % avant l'âge de 30 ans, de 13 % entre 30 et 39 ans, de 24 % entre 40 et 49 ans. Le risque de tumeur controlatérale est estimé à 60 % à l'âge de 70 ans. Se trouve ainsi posé le difficile problème de la mastectomie prophylactique comme alternative à un suivi clinique et mammographique débuté très précocement.

Prévention

Attitude consensuelle :

— à partir de 20 ans : surveillance clinique bi-annuelle

— à partir de 30 ans : mammographie annuelle

— débuter la surveillance 5 ans avant le diagnostic le plus précoce dans la famille

— une mastectomie peut être proposée : décision collégiale incluant la patiente

— difficulté de la prévention ovarienne : ovariectomie proposée à partir de l'âge de 40 ans.

NB : la mastectomie prophylactique bilatérale en cas de mutation BRCA1 ou 2 n'est pas consensuelle, d'autant plus qu'elle n'assure pas une protection à 100 %. La prévention ovarienne est difficile. La place du dosage du CA 125 et de l'échographie pelvienne endovaginale reste mal définie en prévention primaire, du fait d'une sensibilité et d'une spécificité médiocres. Une surveillance gynécologique et sénologique régulière est préconisée en association avec l'autopalpation mammaire mensuelle. Certains auteurs recommandent une ovariectomie à partir de 40 ans dans les familles BRCA1, cette attitude ne fait pas l'objet d'un consensus à l'heure actuelle.

Chapitre 5

Bases de la radiothérapie

5.1 Introduction

La radiothérapie est l'utilisation thérapeutique des radiations ionisantes. Ses origines remontent au début du siècle, après la découverte des rayons X par W. Röntgen (1895), de la radioactivité par H. Becquerel (1896) et du radium 226 par P. et M. Curie (1898). La radiothérapie est principalement utilisée en cancérologie, pour traiter en combinaison ou non avec la chirurgie et/ou la chimiothérapie, la tumeur primitive et les adénopathies satellites et souvent certaines métastases (osseuses et cérébrales surtout). Elle est utilisée chez les deux tiers des cancéreux. La radiothérapie moderne s'est développée à partir de 1950 avec l'avènement des appareils de haute énergie (télécobalts, accélérateurs linéaires) et le remplacement du radium 226 par des radioéléments artificiels (iridium 192 et césium 137).

Trois techniques sont actuellement pratiquées :

- la *radiothérapie externe* qui utilise des faisceaux de radiations pénétrant les tissus à travers la peau,
- la *curiethérapie*, qui consiste à implanter des sources radioactives scellées dans la tumeur (endocuriethérapie ou curiethérapie interstitielle), ou encore à son contact, dans une cavité naturelle (curiethérapie endocavitaire), ou dans un conduit naturel (curiethérapie endoluminale),
- la *radiothérapie métabolique*, qui utilise des radioéléments administrés sous forme liquide.

5.2 Bases biologiques

L'action des radiations ionisantes dans les tissus est d'abord physique, puis chimique, enfin biologique. Les particules incidentes provoquent l'ionisation (éjection d'un électron par effet Compton principalement ou par effet photoélectrique) ou l'excitation (passage d'un électron sur une orbite d'énergie supérieure) des atomes cellulaires. Les rayonnements non chargés (photons, neutrons) sont indirectement ionisants, les particules chargées directement ionisants (électrons, protons). Les électrons ainsi libérés brisent les molécules en formant des radicaux libres, élément instables capables de léser les molécules nobles de la cellule, en particulier les acides nucléiques responsables de la division cellulaire et de la synthèse des protéines. Les lésions sont sublethales en cas de rupture d'un brin d'ADN et en général lethales en cas de rupture de 2 brins. Les dégâts occasionnés à la cellule sont d'autant plus graves que la cellule est bien oxygénée, car la combinaison des radicaux libres avec l'oxygène donne lieu à la formation de molécules

hyperoxygénées hautement réactives (peroxydes, par exemple). A l'inverse l'hypoxie augmente la radiorésistance cellulaire.

Ces lésions nucléaires peuvent soit provoquer la mort de la cellule (mitotique ou apoptotique), soit être réparées plus ou moins complètement. Les tissus sains ont en règle une capacité de restauration et de prolifération plus grande que les populations tumorales entre les séances d'irradiation. C'est pour bénéficier de cet effet différentiel que la dose totale est fractionnée et étalée dans le temps : il est ainsi classique de délivrer 5 traitements de 2 Gy par semaine, soit 10 Gy par semaine. Une radiothérapie a pour objectif de délivrer une dose suffisante au volume-cible tumoral tout en épargnant les organes critiques voisins. La dose absorbée est exprimée en grays (1 Gy = 1 J/kg de matière). Les doses nécessaires au contrôle de la maladie sont de 20-35 Gy pour un séminome testiculaire, 30-45 Gy pour un lymphome, 65-75 Gy pour un carcinome et de 70-80 Gy pour un sarcome. Les tumeurs de volume limité sont plus radiosensibles (il y a plus de stérilisations à doses égales si la tumeur est petite) et les doses ci-dessus peuvent être réduites si le cancer résiduel après chirurgie est infraclinique ou pour traiter des extensions régionales non macroscopiques de la tumeur).

L'irradiation occasionne dans les tissus sains des réactions précoces qui sont réversibles en quelques semaines : *radiodermite aiguë*, marquée par un érythème, une desquamation et une épilation, *radiomucite aiguë*, se traduisant par un énanthème, des fausses membranes, des douleurs, *hypoplasie médullaire*, lorsque le volume irradié est important, aboutissant à une diminution dans le sang du nombre des leucocytes des plaquettes et des hématies etc... En fait, ce sont les réactions tardives, qui peuvent survenir au bout de plusieurs mois ou années, et sont peu réversibles, qui sont le vrai facteur limitant de la radiothérapie : *radio dermite chronique*, marquée par une peau fine, sèche, atrophique, couperosée, *myélite radique*, *néphrite chronique*, *fibrose pulmonaire*, *péricardite et myocardite radiques*, *xérostomie*, *grêle radique*, *vessie et rectite radiques*, *plexite et encéphalite radiques*. Ce risque de complication conduit à fixer une dose limite pour chaque tissu : 70 Gy pour la peau, 45 Gy pour la moelle épinière, 55 Gy pour le tronc cérébral, 15 Gy pour les reins, 20 Gy pour les poumons, de 30 à 60 Gy pour l'intestin grêle (selon le volume irradié) 40 Gy pour le cœur. A partir de 40 Gy une diminution chronique de la sécrétion salivaire est possible (et il est souvent nécessaire de donner plus, cf cancers ORL). Le risque de vessie et de rectite radiques existe au-delà de 65 Gy. La dose de 55 Gy ne doit pas être dépassée au niveau du plexus brachial et 50 Gy au niveau du cerveau en entier. Certains organes sont particulièrement radiosensibles : une irradiation ovarienne à une dose de 12 Gy suffit pour provoquer une castration définitive ; une cataracte peut apparaître dès 2 Gy et est constante à 7 Gy (en dose unique).

5.3 Radiothérapie externe

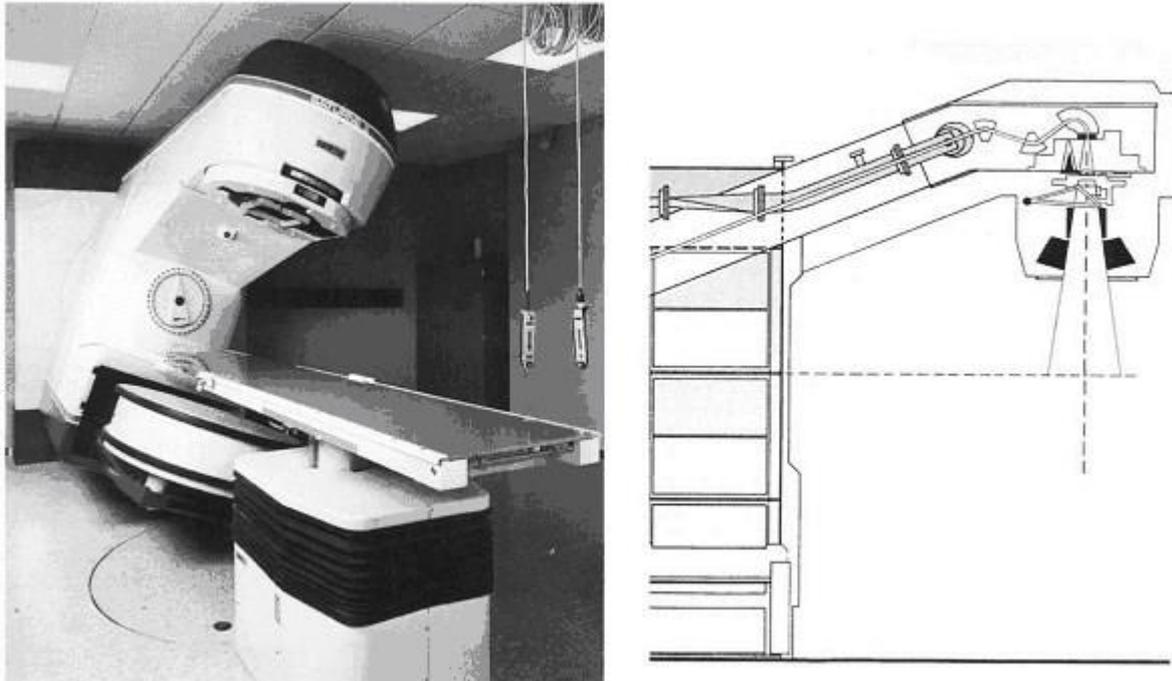


Figure 1 Accélérateur linéaire et coupe de la tête

Photographie d'un accélérateur linéaire et coupe de la tête avec son système de déviation et de collimation

Les *accélérateurs linéaires* produisent des électrons d'énergie comprise entre 6 et 25 MeV, qui sont libérés par un canon à électrons, puis accélérés par un champ de haute fréquence alternatif produit par un magnétron ou un klystron ; l'interposition dans le faisceau d'une cible en tungstène conduit à la production de photons X d'énergie maximale 25 MeV. Les caractéristiques des photons X de 10 MeV ou plus (maximum de dose à plusieurs cm sous la surface cutanée, rendement en profondeur très élevé) en font des appareils adaptés au traitement des tumeurs du thorax, de l'abdomen et du pelvis. Les propriétés balistiques des électrons font qu'ils peuvent être utilisés pour traiter des volume-cibles superficiels, particulièrement s'ils sont situés devant un organe-critique (moelle épinière par exemple).

Les *cyclotrons* sont des machines complexes et coûteuses, produisant des particules lourdes, qui présentent un intérêt biologique (neutrons) ou balistique (protons).

Tous les appareils ont un collimateur dont les mâchoires mobiles délimitent le faisceau et en déterminent les dimensions ; leur forme, rectangulaire ou carrée, peut être modifiée par des caches standardisés ou personnalisés, placés sous le collimateur. Les derniers accélérateurs sont munis de collimateurs multilames qui permettent d'avoir des faisceaux de forme complexe sans collimateur additionnel.

La radiothérapie moderne suppose en outre un environnement technique important :

- un *tomodensitomètre*, pour repérer le volume tumoral et les organes critiques,

- un *conformateur*, qui permet le tracé des contours cutanés dans des plans transverses ou sagittaux,
- un *simulateur*, appareil de radiodiagnostic qui permet le centrage des faisceaux (il simule l'appareil de traitement en permettant de voir ce qui sera irradié par chaque faisceau),
- un *système informatique*, pour faire la dosimétrie, c'est à dire visualiser la distribution spatiale de la dose et calculer les temps de traitement.

La radiothérapie est effectuée par plusieurs faisceaux convergents dont les dimensions, la position et la pondération sont déterminées pour délivrer une dose homogène à la tumeur et protéger les organes critiques : par exemple une porte d'entrée antérieure, une postérieure et deux latérales, droite et gauche. La qualité de la contention de la région irradiée est enfin essentielle ; le positionnement et l'immobilisation du malade sont assurés par des accessoires indispensables à une bonne reproductibilité du traitement ; faisceaux lasers, craniostats, masques thermoformés, cadre stéréotaxique, etc.

5.4 Curiethérapie

Elle utilise des sources d'iridium 192 ou de césium 137 suffisamment miniaturisées pour autoriser le chargement différé. Des tubes sont implantés au bloc opératoire sous anesthésie, puis les sources y sont chargées après le contrôle radiologique de l'application et la dosimétrie. L'implantation des tubes peut donc se faire avec toute la minutie désirée puisqu'elle se fait en atmosphère non radioactive. Le chargement des sources de rayonnement peut être manuel ou automatisé par un projecteur. La disposition des sources obéit à un système prévisionnel, tel que le système de Paris. La curiethérapie se fait à bas (0,4-2 Gy/h) ou haut débit de doses (> 12 Gy/h = HDR = High Dose Rate). Dans le premier cas il s'agit d'une irradiation continue, dans le cadre d'une hospitalisation dans une chambre à parois munies de protections ; dans le deuxième cas, le traitement est fractionné, ne nécessite pas d'hospitalisation, mais un projecteur de sources radioactives. La curiethérapie peut être exclusive ou compléter une irradiation externe à dos modérée. Elle s'adresse à des cancers de petit volume, bien limités et techniquement accessibles : utérus, cavité buccale, oropharynx, peau, sein, vessie, etc...

5.5 Radiothérapie métabolique

Technique peu répandue, elle fait le plus souvent appel à l'iode 131 dans certaines formes de cancers de la thyroïde ; une dose de 100 mCi (millicurie) peut être renouvelée plusieurs fois. Une autre indication se trouve dans les cancers neuroendocrine métastatique ou de l'octreotide marqué à luthetium radioactif peut être utilisé (Lutathera)

5.6 Indications

La radiothérapie est impliquée dans le traitement des deux tiers environ des cancers et de la moitié de ceux qui sont curables. Le pourcentage de survivants à long terme donné par la radiothérapie seule est de 27 % alors que la chirurgie est responsable de 50 %, la chirurgie + la radiothérapie de 14 %, la chimiothérapie de 3 % et la chimiothérapie + un autre traitement de 6 %. Elle peut être utilisée soit exclusivement, soit en combinaison avec la chirurgie ou la chimiothérapie. Elle est dite :

- préopératoire, si elle précède une exérèse chirurgicale, dans le but de la rendre possible, de la faciliter ou de la limiter,
- postopératoire, si elle fait suite à une résection de la tumeur primitive et/ou des adénopathies satellites, dans le but d'éradiquer les îlots tumoraux macroscopiques ou microscopiques laissés en place ;
- conservatrice lorsqu'elle remplace une thérapeutique mutilante : mammectomie, laryngectomie totale, amputation abdomino-périnéale, cystectomie totale, etc...

Si la radiothérapie est le plus souvent employée à visée curative pour traiter la tumeur primitive et les premiers relais ganglionnaires, elle est aussi utilisée pour traiter des métastases ou des tumeurs localement trop avancées pour pouvoir espérer une guérison, dans un but cytoréducteur, décompressif, antalgique ou hémostatique (s'il existe une tumeur qui saigne ou qui obstrue un organe comme l'œsophage ou dans le cas de métastases osseuses). La dose est alors souvent délivrée en un petit nombre de fractions (par exemple 30 en 10 fractions et 12 jours), pour obtenir une action plus rapide au prix d'un dérangement minimal du malade.

5.7 Nouvelles techniques

La radiothérapie fait actuellement l'objet de nombreux développements.

La *radiothérapie corporelle totale* est destinée à préparer une allogreffe de moelle osseuse pour traiter certaines formes de leucémies ou d'aplasies. Une dose de 10 Gy est délivrée à l'ensemble de l'organisme en une seule séance, avec protection des poumons à 8 Gy.

La *radiothérapie cutanée totale* par des électrons de 4 MeV est utilisée pour traiter le mycosis fungoïde et quelques autres lymphomes cutanés. Une dose de 30 Gy est délivrée à l'ensemble du revêtement cutané en 12 fractions étalées sur 6 semaines.

La *radiothérapie peropératoire* consiste à irradier une tumeur profonde (rectale, pancréatique, etc...) par électrons au cours d'une intervention chirurgicale, après avoir éloigné les organes critiques (intestins, rein, etc...). Elle permet donc de délivrer au volume-cible une dose supplémentaire tout en épargnant ces organes critiques.

La *radiochimiothérapie*, c'est à dire l'administration concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie, notamment par dérivés du Platine, a été développée pour des carcinomes épidermoïdes du pharynx, des bronches, de l'œsophage et du canal anal. Les résultats sont supérieurs à ceux de l'irradiation classique exclusive, localement et en terme de survie.

La *radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique* (irradiation en condition stéréotaxique par de multiples petits faisceaux convergents vers une cible de petit volume). Au début utilisée en une seule dose elle permet le traitement de malformations artério-veineuses ou de tumeurs cérébrales de dimensions limitées, mais inextirpables. Elle utilise un cadre de stéréotaxie chirurgical en séance unique elle est habituellement appelée radiochirurgie.

Actuellement elle est délivrée avec des accélérateurs linéaires et permet de traiter en 3-5 fractions des tumeurs primitives ou des métastases dans la plupart des organes. Ceci nécessite des accélérateurs particulier avec des systèmes d'imagerie précis permettant de cibler parfaitement une tumeur même pendant les mouvements respiratoire.

La *radiothérapie par protons* permet de délivrer une dose élevée dans un volume limité tout en protégeant les tissus sains limitrophes (grâce au pic de Bragg). Elles sont essentiellement utilisées pour traiter les mélanomes, de la choroïde, et les chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne.

La *radiothérapie conformationnelle et en modulation d'intensité (IMRT)* représentent les derniers progrès en matière de radiothérapie externe. Ces progrès sont liés à ceux de l'imagerie et de l'informatique. Dans ces deux cas on définit exactement sur une console où apparaît l'imagerie en position de traitement les contours de la tumeur, les zones où une extension ganglionnaire est possible, les organes protéger avec les doses maxima qu'ils peuvent recevoir. Le programme de dosimétrie calcule la meilleure façon de procéder en définissant les faisceaux, les collimations et les pondérations pour la radiothérapie conformationnelle. Dans la modulation d'intensité les lames du collimateur multilame s'interposent plus ou moins dans le faisceau pour moduler la dose selon ce qui est souhaité.

5.8 Aspects cliniques pratiques

Les unités de la radiothérapie

Le *gray* : Dose absorbée correspondant à 1 Joule/Kg

Le *rad* : Ancienne unité de dose absorbée dans le système CGS (centimètre, gramme, seconde) 100 rads = 1 gray. Le gray est devenu l'unité de référence à l'occasion de l'abandon du système CGS au profit du système MKS (mètre, kilogramme, seconde).

Le *röntgen* : Dose d'exposition dans l'air. Était autrefois utilisé en thérapeutique lorsque la dose était mesurée à partir de la dose dans l'air à l'entrée des faisceaux (à l'aide d'un dosimètre placé dans le faisceau). Sa valeur est proche de celle du rad.

Le *curie* : Quantité de radioactivité correspondant à la radioactivité d'1 gramme de radium. Les sources de cobalt 60 sont mesurées en curies et les fils d'iridium 192 en millicuries par cm. Le *becquerel* : est devenu l'unité officielle de radioactivité. Il correspond à 1 désintégration par seconde.

5.8.3 La dosimétrie

En radiothérapie externe

À l'exception des tumeurs cutanées, pratiquement toutes les tumeurs sont situées à une profondeur telle que plusieurs portes d'entrée sont nécessaires pour avoir une irradiation sélective de la tumeur. La répartition de la dose pour 1 faisceau d'accélérateur linéaire de 10 MeV est donné figure 2.

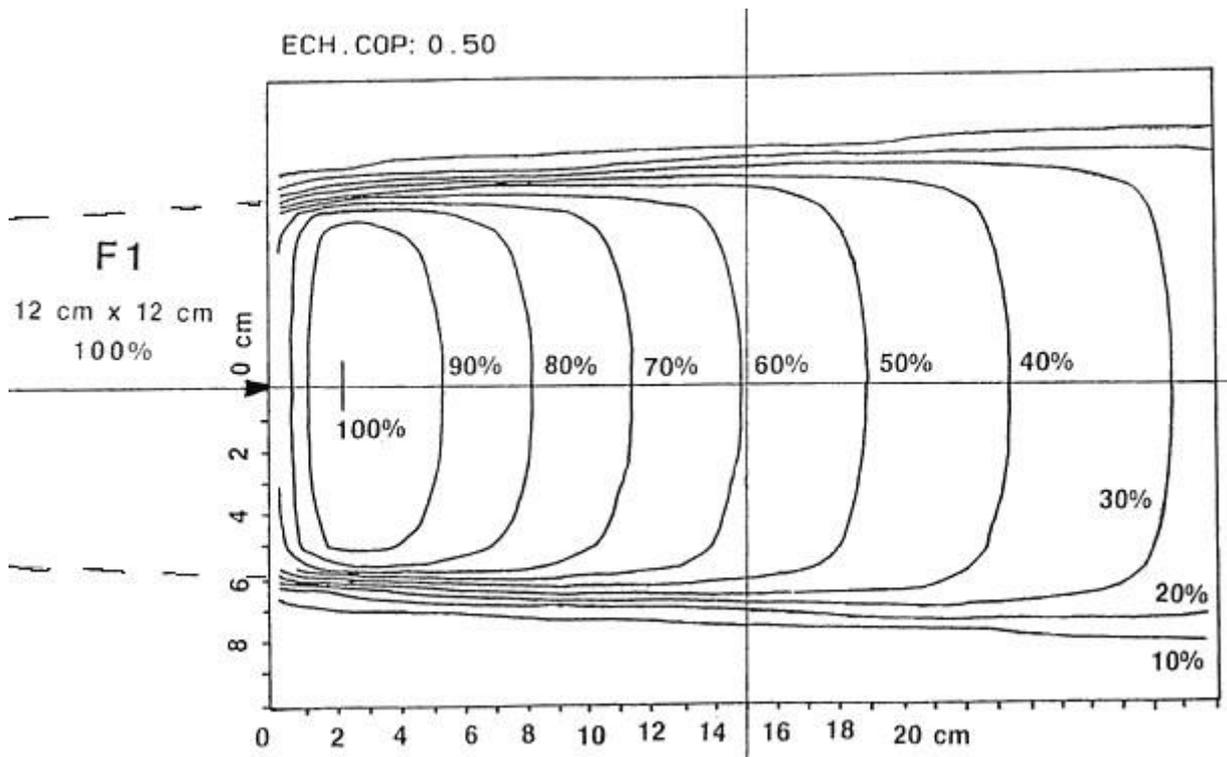


Figure 2 Exemple de rendement en profondeur d'un faisceau de 10 MeV

On se rend compte que pour traiter une tumeur de la région hypophysaire par exemple il faut utiliser 4 faisceaux orthogonaux comme le montre la figure 3 (technique des feux convergents).

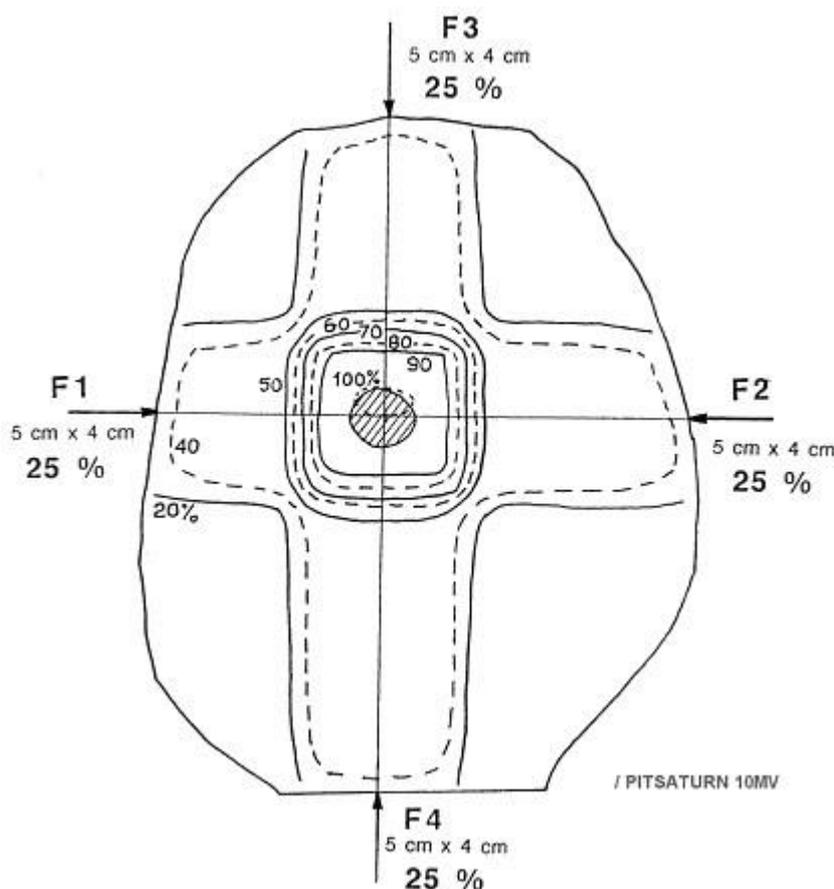


Figure 3 Exemple de dosimétrie avec 4 faisceaux convergents de 10 MeV

Le 100 % est au centre, au point d'intersection des 4 faisceaux, au point de référence ICRU (point de référence internationale pour l'expression de la dose).

L'addition des doses des 4 faisceaux convergents permet de définir la dose 100 % au point de rencontre du centre des 4 faisceaux. C'est la dose à ce point qui doit être utilisée pour les comparaisons internationales (point ICRU). Pour ce cas, la dose de 55 Gy en fractionnement et étalement classiques est donnée sur une isodose d'enveloppe entourant largement la tumeur : l'isodose 95 %. Les doses en dehors du volume traité sont visibles grâce au tracé des isodoses en pourcentage.

En curiethérapie en sources scellées la dose décroît très rapidement à courte distance des sources comme le montre la figure 4.

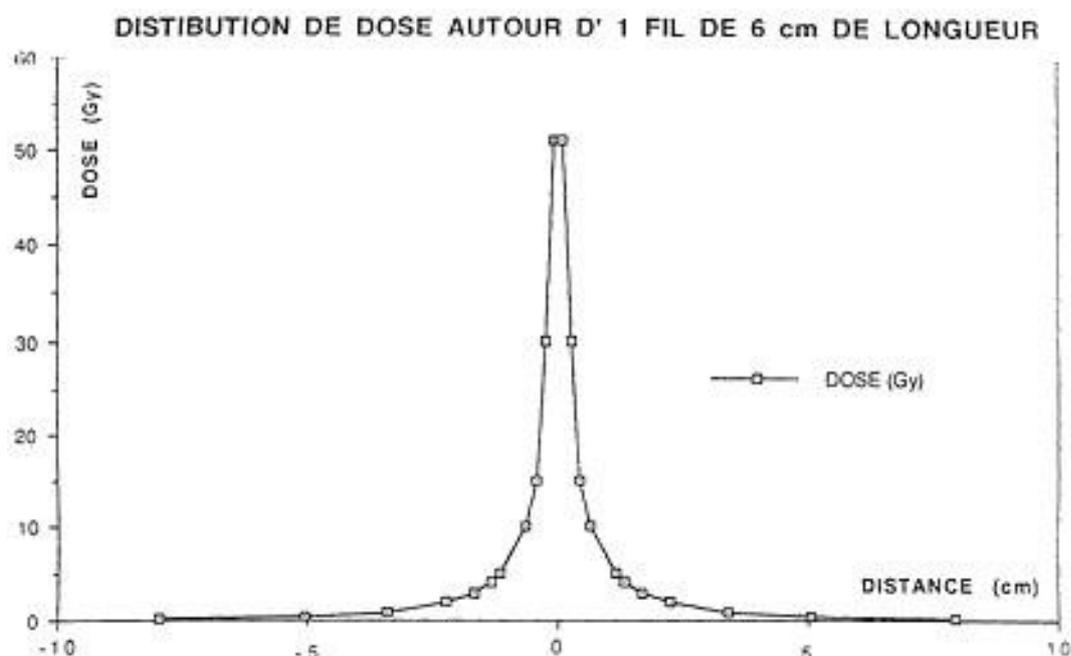


Figure 4 Répartition de la dose autour d'une ligne de curiethérapie

Il y a décroissance rapide de la dose selon la loi de l'inverse du carré de la distance

L'avantage est que la dose, est très faible en dehors du dispositif de curiethérapie contrairement à ce qui existe avec la radiothérapie externe. L'inconvénient par contre est que la dose est très inhomogène à l'intérieur du dispositif. On a en effet inévitablement des zones « chaudes » le long des lignes radioactives, sources possibles de nécrose, et des zones « froides » dans les régions les plus éloignées des lignes radioactives, sources possibles de non stérilisation tumorale ou de récurrence. En pratique on utilise des lignes radioactives parallèles et équidistantes et on essaie d'avoir des écartements faibles de 10 à 15 mm maximum.

En cas de curiethérapie pour cancer de l'utérus (les sources radio actives sont au contact des tissus mais ne les pénètrent pas), la position des sources est imposée par l'anatomie. L'isodose de référence est choisie de telle sorte qu'une partie des paramètres soit englobée dans le volume traité et que la dose à la vessie et au rectum ne soit pas trop importante. La figure 5 donne un exemple de curiethérapie pour cancer du col de l'utérus.

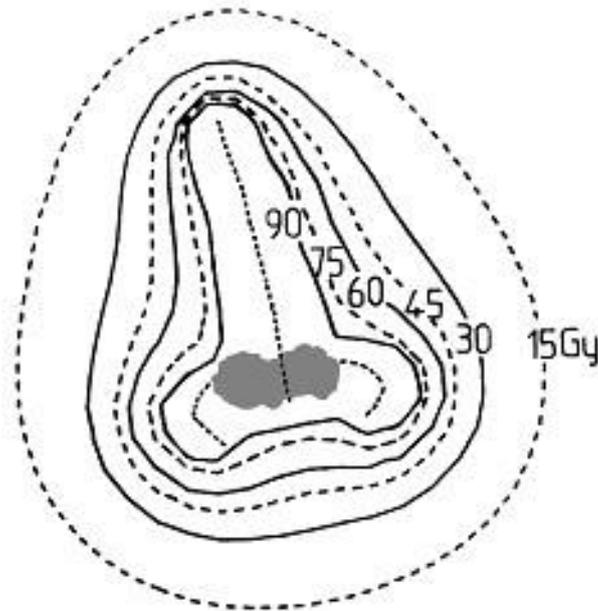


Figure 5 Exemple de curiethérapie pour un cancer du col de l'utérus

5.8.4 La dose clinique

La dose « biologique » et en particulier la dose « clinique » dépendent de la dose physique en gray multipliée par un certain nombre de facteurs de correction (F). **Dose clinique = dose physique x F.T. x F.V. x F.Q. x F.I.**

- Le facteur **T** ou **facteur temps** est en pratique le plus important. Une radiothérapie ne peut être définie seulement par la dose totale. Par exemple pour une même dose totale les résultats ne seront pas les mêmes selon que l'irradiation sera faite avec 5 séances hebdomadaires de 2 Gy ou avec 3 séances hebdomadaires de 3,3 Gy. Par ailleurs 30 grays donnés en 10 séances et 12 jours correspondent approximativement sur le plan clinique à 45 Gy avec 5 fois 1,8 Gy hebdomadaires. **Le facteur temps classique correspond à une dose donnée au rythme de 1,8 Gy à 2 Gy par séance 5 fois par semaine.** Une dose totale ne définit donc une radiothérapie que si on indique, en même temps les paramètres du facteur temps à savoir le fractionnement et l'étalement (nombre de séances et nombre de jours entre le début et la fin du traitement). Habituellement quand on ne le précise pas (ex : radiothérapie après mastectomie de 45 Gy) c'est qu'il s'agit d'un facteur temps classique.
- Le facteur **V** ou **facteur volume**, remarqué dès le début de l'utilisation de la radiothérapie, a une grande importance pratique. A doses égales en effet la tolérance des tissus sains diminue avec l'augmentation du volume irradié. C'est la raison pour laquelle pour **toute radiothérapie à doses élevées** (doses entières ou doses « curatives ») **il est le plus souvent nécessaire de réaliser une ou plusieurs réductions du volume traité.**
- Le facteur **Q**, ou **facteur de qualité**, tient compte du fait qu'à dose égale l'effet biologique varie selon la nature du rayonnement (on parle d'EBR = Efficacité Biologique Relative).

- Le facteur **I**, ou **facteur individuel**, correspond au fait que certains individus réagissent moins ou plus que d'autres pour une même dose. Dans l'ensemble, pour une même dose, les autres facteurs de correction étant identiques, les réactions sont très semblables d'un malade à l'autre. Les malades « réagissant trop » sont peu nombreux mais justifient cependant une surveillance attentive en cours d'irradiation pour adapter le traitement à l'importance des réactions.

5.8.5 Les doses utiles

La dose pour la maladie infraclinique est de 50 Gy en fractionnement classique.

La maladie infra-clinique correspond à la maladie non cliniquement détectable autour de la tumeur et dans la « région » en particulier dans les ganglions de drainage. Elle est souvent présente après chirurgie apparemment « complète » (c'est la maladie résiduelle infra clinique) :

- Cette dose divise par 3 ou 4 la fréquence des récurrences dans le volume irradié.
- Elle est bien tolérée dans un grand volume.
- Elle peut être nuancée selon la gravité : 45-50 Gy pour les « bons cas » et 55, 60, voire 65 Gy, pour les « mauvais cas » (N+ avec ruptures capsulaires multiples en ORL par exemple).
- Elle peut être nuancée aussi selon la variété anatomopathologique. Pour les aires ganglionnaires ilio lombaires d'un séminome elle est de 20 à 25 Gy, pour le canal rachidien d'un médulloblastome de 30 Gy, pour un lymphome malin de 30 à 35 Gy, pour un sarcome des parties molles de 55 Gy.

La dose pour la maladie macroscopique

Pour les cancer épidermoïde la dose est de 70 à 75 Gy **en fractionnement classique pour les tumeurs de la tête et du cou** et de 60 à 65 Gy **pour les tumeurs du tronc** (dose maximum, tolérée en fractionnement classique). Pour les séminomes la dose est de 30 à 35 Gy, pour les tumeurs cérébrales de 55 à 60 Gy, pour les lymphomes de 35 à 45 Gy, pour les sarcomes des parties molles de 55 à 80 Gy.

Chapitre 6

Principes de la chimiothérapie anti-tumorale

6.1 Cibles biologiques

La découverte des agents anti-cancéreux a le plus souvent été fortuite. C'est le cas des premiers agents mis en évidence comme les moutardes azotées (découverte fortuite sur les travaux portants sur les gaz de combat) ou l'actinomycine D (recherche sur les antibiotiques). Ces agents ont alors été identifiés pour leur toxicité médullaire chez l'animal, suggérant une activité anti-proliférative. A l'inverse d'autres médicaments ont fait l'objet d'une recherche plus rationnelle :

- Le 5 Fluoro-Uracile a été conçu pour « piéger » l'une des enzymes clés de la synthèse de l'ADN (la thymidylate synthétase).
- Les travaux du National Cancer Institute de Bethesda ont permis de lancer des campagnes de criblages (screening) de plus de 40000 composés par an sur un système de lignées cellulaires établies in vitro. Si la démarche sur la molécule elle-même n'est pas rationnelle (tout composé pouvant être testé, qu'il soit d'origine synthétique ou naturelle), la méthodologie pour isoler un composé cyto-toxique actif est très élaborée.
- La synthèse au laboratoire d'analogues de molécules déjà identifiées, afin d'en améliorer l'index thérapeutique (diminution des effets secondaires, augmentation de l'activité anti-tumorale) est une troisième voie de recherche ciblée.

La plupart des agents anti-cancéreux inhibent des enzymes nécessaires à la synthèse de l'ADN, exerçant leur activité maximale durant la phase S. C'est le cas des anti-métabolites, mais également, mais également des anthracyclines. Les poisons du fuseau bloquent la cellule en phase M. Les agents alkylants, le cisplatine, la bléomycine, agissent durant l'ensemble des phases du cycle. Les agents **cycle-dépendants** sont des molécules qui interagissent de façon covalente avec l'ADN, alors que les molécules **phase-dépendants** interagissent avec les enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN. Ces notions sont à l'origine de rationnels pharmacologiques, l'activité de ces agents phase-dépendants étant augmentée par la durée d'administration de la molécule : l'inhibition durable des enzymes clés est à l'origine d'une cytotoxicité accrue.

L'ensemble de ces molécules ne sont pas dirigées sur une cible moléculaire spécifique de la cellule cancéreuse. Leur activité est liée à une différence de cinétique de croissance cellulaire entre les cellules cancéreuses et les cellules bénignes. Les cellules cancéreuses, ou du moins une importante fraction, croient rapidement et sont sensibles au poison dirigé contre ces cellules en répliation.

6.2 le modèle de Skipper

Cette théorie a été établie sur le modèle murin de la leucémie L1210.

Les cellules sont en croissance logarithmique (ou exponentielle). Toutes les cellules sont en division sans cellule en phase de repos (G0), avec un temps de doublement constant. Plusieurs « lois » ont été élaborées à partir de ce modèle :

- La mort de la souris survient lorsque les cellules malignes ont atteint un nombre critique ou dépassent une fraction du poids de la souris. Le temps de survie des animaux est ainsi lié au nombre de cellules tumorales injectées à la souris.
- Les cellules détruites par le médicament suivent une cinétique de premier ordre. Ainsi une dose fixe de médicament va tuer un pourcentage constant de cellules tumorales, quelle que soit la masse tumorale initiale. Une molécule qui détruit 99 % de la tumeur va détruire cette fraction indépendamment de la taille tumorale initiale. De cette relation linéaire, la curabilité va donc dépendre de la masse tumorale initiale, de l'activité de la drogue et du nombre d'administration du médicament.

Ce modèle présente malheureusement de nombreuses limites. Dans les tumeurs solides humaines, de nombreuses cellules sont en phase de repos (phase G0) et le temps de doublement peut varier entre des cellules au sein d'une même tumeur. La courbe de croissance cellulaire dans ces tumeurs suit non pas une croissance linéaire mais une croissance **gompertzienne**.

Ces lois de Skipper ne s'appliquent que pour des cellules situées dans le compartiment en prolifération.

6.3 Les cellules en prolifération

Le modèle de skipper suggère qu'une tumeur peut être guérie à un stade précoce par la chimiothérapie. Seules les tumeurs germinales et le lymphome de Burkitt s'appliquent à ce modèle. Les micro-métastases de nombreuses tumeurs sont rarement composées de telles cellules en phase de prolifération.

Une fraction de cellules au sein d'une tumeur est en phase de prolifération, déterminant la croissance de la tumeur. Une telle population est la cible de la chimiothérapie. La détermination de cette fraction proliférante peut se définir expérimentalement par la mesure de l'index de thymidine tritiée, ce qui n'est pas applicable à la pratique clinique courante. La mesure au microscope de l'index mitotique (élément pris en compte dans le grade SBR du cancer du sein par exemple) ou du marquage par l'anticorps ciblant la protéine Ki67 qui est exprimée par les cellules en prolifération est un élément déterminant pour apprécier l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante (dans les cancers du sein et les sarcomes notamment).

6.4 La courbe de croissance gomperzienne

Les tumeurs humaines suivent une courbe de croissance très différente de la croissance linéaire observée par Skipper dans la leucémie L1210. Le volume tumoral résulte d'une population en expansion et d'une population en régression témoin de population quiescente et de mort cellulaire. La prolifération tumorale entraîne des défauts de vascularisation de la tumeur aboutissant notamment à une anoxie de la cellule ralentissant son cycle cellulaire et/ou l'entraînant dans une phase de non-prolifération (phase G0) voire dans la mort cellulaire et la nécrose.

Les cellules non proliférantes deviennent ainsi temporairement résistantes à la chimiothérapie. Les cellules non proliférantes sont moins sensibles notamment en raison d'un allongement du temps permettant la réparation des dommages survenant sur l'ADN. La courbe gomperzienne représente une sigmoïde comportant plusieurs temps :

- Le premier temps est lent en raison du faible nombre de cellules en division.
- Le deuxième temps est la phase de croissance la plus rapide permettant l'acquisition du volume tumoral maximal.
- Puis survient un plateau lié à l'anoxie de nombreuses cellules et à la nécrose spontanée.

6.5 La théorie de Goldie-Coldman

Dans de nombreuses situations cliniques, une résistance à la chimiothérapie va apparaître. La théorie de Goldie et Coldman repose sur le fait qu'au moment du diagnostic la plupart des tumeurs possèdent des clones résistants.

Pour un gramme de tumeur, soit 10^9 cellules, le taux de mutation par gène est probablement de 10^5 à 10^4 clones sont potentiellement résistants à une drogue donnée dans cette tumeur.

La résistance à deux drogues survient alors dans moins d'une cellule sur $10^5 \times 10^5$ soit 10^{10} cellules.

Ceci est la base de l'intérêt d'utilisation de plusieurs drogues dans un protocole de chimiothérapie.

6.6 Mécanisme de résistance

Plusieurs types de résistance à la chimiothérapie ont été observés dans la pratique clinique :

- La résistance intrinsèque survient d'emblée lors de l'administration des premières séances de chimiothérapie, sans phase de sensibilité initiale. De nombreuses tumeurs sont ainsi d'emblée résistantes : c'est le cas du mélanome, de nombreux sarcomes et de tumeurs cérébrales notamment.

- La chimio-résistance acquise : après une phase initiale de grande chimio-sensibilité, apparaît secondairement une progression de la maladie témoignant d'une résistance acquise. C'est le cas de nombreuses tumeurs solides comme les cancers du sein et de l'ovaire.

Les mécanismes moléculaires expliquant ces phénomènes de résistances ont été mis en évidence ces 20 dernières années. Les plus importants sont les suivants :

- La surexpression de protéines membranaires, comme la gp170, sont des pompes entraînant un flux du cytotoxique du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire. La concentration intracellulaire du médicament est donc diminuée, réduisant ainsi son efficacité. Le gène MDR codant pour la gp170, est amplifié dans la cellule cancéreuse ayant acquis une résistance, aboutissant à la surexpression de cette protéine membranaire. Cette protéine de membrane est retrouvée sur certains tissus sains notamment sur les cellules de Kupfer jouant un rôle physiologique dans la détoxification de l'organisme.
- Chacune des cibles des médicaments anti-cancéreux peut se modifier subissant des modifications qualitatives ou quantitatives. Cette cible peut en effet muter, elle n'est alors plus reconnue par le cytotoxique (modification qualitative). La cible peut également être produite en grande quantité dans la cellule cancéreuse (modification quantitative) en raison d'une amplification du gène codant pour cette cible. Dans le premier cas le médicament ne reconnaît plus sa cible, dans le second cas la quantité de médicament est insuffisante pour entraîner une cytotoxicité significative. Ceci est retrouvé pour les vinca-alcaloïdes et les modifications qualitatives sur leur cible, la tubuline, qui en raison d'une mutation sur son site de liaison, n'est plus reconnue par ces médicaments. Les cibles contre lesquelles sont dirigés les anti-métabolites, comme la thymidylate synthétase pour le 5FU et la DHFR pour le méthotrexate peuvent subir des modifications qualitatives et/ou quantitatives.
- Les phénomènes de réparation de l'ADN peuvent être dérégulés aboutissant ainsi à la réduction de la cytotoxicité par réparation accélérée des lésions créées sur l'ADN, grâce notamment à l'amplification de gènes codant pour des protéines de réparation dont le niveau est nettement amplifié.

6.7 Mécanismes d'action

L'ensemble des constituants cellulaires peuvent être la cible des cytotoxiques :

- L'ADN est la principale cible, avec la création de ponts inter ou intra-brins sur la double hélice.
- Les protéines du cytoplasme, notamment la tubuline, peuvent être endommagées par les cytotoxiques, ce qui est à l'origine de perturbations de la structure de la cellule et des échanges énergétiques intracellulaires.
- Les mitochondries, les protéines membranaires sont également des cibles des cytotoxiques.

6.8 Classifications des cytotoxiques

FAMILLE	CHEF DE FILE	ANALOGUE	CIBLE	EFFETS SECONDAIRES	INDICATION	RESISTANCE	REMARQUE
Anthracyclines	Adriamycine	Fluorouracile	ADN (intercalation) Topoisomérase II	Cardiotoxicité Neutropénie Alopécie	Sein Autres	□ réparation ADN □gp 170 modification de la Topoisomérase II	Dose Max. < 500 mg/m ²
Alkylant	Cyclophosphamide	Ifosfamide	ADN	Neutropénie Toxicité vésicale	Sein Poumon	□réparation de l'ADN	
Sels de Platine	Cisplatine	Oxaliplatine Carboplatine	ADN (Alkylation) Protéines cytoplasm. Mitochondrie	Néphrotoxicité Neuropathie périph. Anémie Nausées- Vomissements	Très large Oxaliplatine : cancer colique	Multifactorielle	Oxaliplatine et Carboplatine : non néphrotoxiques
Vinca-alkaloïdes	Vincristine	Vinorelbine	Tubuline : inhibe la polymérisation	Neurotoxicité	Poumon, Sein	Mutation sur la tubuline	
Taxanes	Paclitaxel	Docetaxel	Tubuline : inhibe la dépolymérisation	Neurotoxicité Alopécie Neutropénie	Sein Ovaire	Mutation sur la tubuline	
Inhibiteurs de Topoisomérase I	CPT-11 irinotecan		Topoisomérase I	Diarrhées	Colon	Mutation sur Topo I	
Inhibiteurs de Topoisomérase II	Etoposide		Topoisomérase II	Neutropénie	Poumon Testicule	Mutation sur Topo II □gp 170	
Antimétabolites	5FU Methotrexate pemetrexed	Capecitabine	Inhibe la TS Inhibe la DHFR	Mucite Diarrhées Mucite Neutropénie Néphrotoxicité Mucite Neutropénie Néphrotoxicité	Colon Sein Sein Ostéosarcome Poumon	□ TS Mutation de DHFR	
Nitrosurées	BCNU	CCNU Fotémustine Temozolomide	Alkylation	Thrombopénie	T. Cérébrales Mélanome	□ réparation	
Divers	Bléomycine		Intercalant	Toxicité Pulmonaire	Poumon, testicule		Dose Max. < 150 mg/m ²

6.9 Principe d'association des cytotoxiques

L'association de deux ou de plusieurs produits a été construite de façon empirique ou rationnelle. Les principales règles d'association reposent sur :

- La théorie de Goldie et Coldman, permettant de réduire le nombre de clones résistants.
- L'utilisation de drogues à mécanismes d'action distincts permettant de créer des lésions sur des cibles cellulaires différentes, réduisant ainsi l'acquisition de phénomènes de résistance.
- L'utilisation de drogues à mécanisme de résistance cellulaire non croisée.
- Un profil de toxicité différent, permettant d'éviter des effets secondaires sévères et limitant.

6.10 Indication de la chimiothérapie

La chimiothérapie peut être administrée avec le traitement à but curatif d'une maladie :

- A titre néoadjuvant : la chimiothérapie est administrée avant le traitement local qu'il soit chirurgical et/ou radiothérapique. Le but de ce traitement est d'une part de réduire le volume tumoral afin de favoriser un traitement conservateur, d'autre part de lutter contre les micrométastases à distance.
- La chimiothérapie adjuvante : elle est administrée après le traitement local, en cas de risque de récurrence sur un mode métastatique. Elle s'adresse donc à la maladie infra-clinique. Elle est prescrite en présence de facteurs de mauvais pronostic définis notamment sur la taille tumorale, le statut ganglionnaire et les critères histo-pronostiques

La chimiothérapie peut être palliative : elle est administrée devant une maladie métastatique. Son but est d'obtenir une rémission partielle ou complète, afin de prolonger la survie du patient et de réduire les symptômes liés à la maladie. En phase métastatique, seules les tumeurs germinales peuvent faire l'objet d'un traitement à visée curatrice.

6.11 Dose-intensité

La théorie de Hryniuk a permis de retrouver une relation linéaire entre la dose de chimiothérapie administrée et la réponse au traitement. En pratique, cette théorie peut être suivie :

- En augmentant la dose lors d'une, voire 2 cures de chimiothérapie. C'est le cas des intensifications de dose où la dose est multipliée par 5 ou par 10 par rapport au traitement conventionnel. Ce traitement expose à une toxicité médullaire sévère et définitive, imposant un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques et leur ré-injection au décours immédiat de cette intensification. Ce concept est actuellement abandonné dans le traitement des tumeurs solides en raison de l'absence de preuve de son efficacité par rapport à une chimiothérapie conventionnelle.
- La dose-intensité peut être augmentée en rapprochant l'intervalle entre deux cycles de chimiothérapie. Ce concept est actuellement utilisé, notamment dans le cancer du sein, en contournant notamment la toxicité médullaire des médicaments grâce à l'administration de facteurs de croissance (G-CSF).

6.12 Prise en charge des effets secondaires de la chimiothérapie

Les principaux effets secondaires de la chimiothérapie sont les suivants :

Nausées, vomissements

Les vomissements aigus, notamment lié au cisplatine, sont actuellement bien contrôlés grâce à l'administration d'anti-HT3 (Sétron) et les inhibiteur de type NK1 (Aprepitant) et des corticoïdes. Les nausées/vomissements tardifs survenant vers le troisième-quatrième jour, sont malheureusement difficile à contrôler (prescription de corticoïdes), ils sont sensibles aux neuroleptiques comme le metoclopramide ou l'olanzapine.

Toxicité hématologique

- *La neutropénie* survient en général vers le 8^{ème} - 10^{ème} jour. Elle expose à un risque infectieux. Elle peut être prévenue par l'administration de G-CSF, administré par voie sous cutanée pendant 5 à 10 jours au décours immédiat de la chimiothérapie. Une *neutropénie fébrile* peut nécessiter une hospitalisation en urgence, pour la réalisation de prélèvement infectieux (hémoculture, ECBU) et la mise en route d'une antibiothérapie intraveineuse à large spectre. Lorsqu'il n'y a aucun signe de gravité et que la neutropénie est courte une surveillance a domicile ainsi qu'un traitement antibiotique per os est possible.
Devant une *neutropénie sans fièvre*, un maintien à domicile est de mise, avec une surveillance médicale répétée.
- *L'anémie* : elle peut être prévenue par l'administration d'érythropoïétine associée à une supplémentation en fer et en acide folinique. En cas d'anémie sévère et mal tolérée, une transfusion globulaire est nécessaire.
- *La thrombopénie* : elle entraîne un risque vital en cas de thrombopénie inférieure à 20.000/mm³. Elle nécessite alors une hospitalisation pour transfusion plaquettaire. Il n'existe pas de facteur de stimulation de la lignée plaquettaire.

Toxicité muqueuse

Elle peut survenir sous forme de mucite et de stomatite, mais peut toucher l'ensemble du tube digestif.

Elle est liée à une atteinte directe du médicament sur les muqueuses éventuellement associée à une infection fongique et/ou herpétique.

Le traitement repose sur l'administration de bains de bouche associant bicarbonate, antiseptique et antifongique. Un traitement anti-herpétique et anti-fongique est souvent associé.

En cas de dysphagie sévère, le patient doit être hospitalisé pour une réhydratation et renutrition parentérale.

Toxicité cardiaque

La toxicité myocardique est liée essentiellement aux anthracyclines. Elle survient pour une dose cumulée d'environ 500 mg/m² d'Adriamycine. Elle nécessite une surveillance répétée de la fraction d'éjection ventriculaire par échographie cardiaque ou fraction d'éjection isotopique. Il convient de ne pas dépasser cette dose cumulée, ou d'utiliser des médicaments cardio-protecteurs en association.

Toxicité neurologique

Il s'agit essentiellement d'une neuropathie périphérique, liée à l'oxaliplatine, aux taxanes et aux vinca-alcaloïdes. Il convient de pratiquer une surveillance clinique régulière éventuellement associée à un électromyogramme. Il n'existe pas de traitement préventif ni curatif de cette toxicité et le médicament en cause doit être arrêté.

Toxicité rénale

Elle est principalement liée à l'administration du cisplatine et au pemetrexed. Il convient d'associer une hyperhydratation lors d'administration de ce médicament, de maintenir au décours de la chimiothérapie un bon état d'hydratation et de ne pas associer d'autres médicaments néphrotoxiques (IEC, AINS, metformine).

En résumé : Toxicité commune : Alopecie, mucite, nausée vomissement, toxicité hématologique

Toxicité propre : Neurologique : taxane, alcaloïde de la vinca, oxaliplatine

Renal : cisplatine, pemetrexed

Digestive : irinotecan (diarrhéé), 5FU (mucite)

Cutanée : capecitabine (syndrome main pieds)

Cardiaque : anthracycline (cumulative) 5FU (spasme cardiaque)

6.13 Les thérapies ciblées

Les progrès apportés par la biologie ont permis d'identifier des phénomènes moléculaires assez spécifiquement observés dans les cellules cancéreuses par rapport aux tissus sains. C'est le rationnel pour une chimiothérapie ciblée, spécifiquement dirigée contre la tumeur ou son environnement.

Ces thérapies ciblées peuvent être classées en fonction de leur composition et, dans ce cas, on distingue deux types de thérapies ciblées :

- . les anticorps monoclonaux qui vont se lier spécifiquement à certaines protéines présentes à la surface de la cellule cancéreuse ou présentes sur des cellules de son environnement (stroma)
- . les petites molécules qui sont capable de pénétrer à l'intérieur des cellules cancéreuses ou dans des cellules de l'environnement du cancer

Elles peuvent être classées également en fonction de leur mode de fonctionnement, ou de ce qu'elles ciblent au sein des cellules. Suivant cette classification on peut grouper ces médicaments comme suit :

- . les inhibiteurs d'enzymes qui vont interagir avec une ou des étapes de l'activation des facteurs de croissance cellulaire
- . les inducteurs de l'apoptose
- . les inhibiteurs de l'angiogenèse et la néo-angiogenèse

Afin d'appréhender les différentes cibles possibles de ces nouvelles thérapies orales, essentiellement des inhibiteurs de la tyrosine kinase mais également de PARP, du protéasome ou encore de la Cycline D1.

Les molécules ciblant l' EGFR : L'EGFR est un récepteur membranaire de type tyrosine kinase exprimé par les cellules épithéliales. Il existe des anticorps (Cetuximab et panitumumab) reconnaissant la partie extracellulaire et bloquant la signalisation induite par ce récepteur. Ces anticorps sont utilisés pour la prise en charge du cancer du colon et des cancers ORL. Pour les cancers du colon 50% des malades présentent une mutation d'aval dans la voie de signalisation des MAPK kinases sur les gènes RAS ou BRAF. Ces mutations doivent être recherchées avant

prescription de l'anticorps car en cas de mutation le traitement est inefficace. Ces traitements induisent des éruptions cutanées acnéiformes et des atteintes ungueales.

Il existe aussi des inhibiteurs de tyrosine kinase (Oraux) ciblant la partie intracellulaire du récepteur (Erlotinib, gefetinib, afatinib, osimertinib). Ces médicaments sont utilisés pour la prise en charge des cancers bronchiques s'il y a une mutation activatrice de l'EGFR. Ces mutations doivent être recherchées en début de traitement. Ces médicaments induisent une toxicité cutanée et digestive.

Des médicaments ciblent également un récepteur cousin de l'EGFR (HER2). HER2 est surexprimé dans 20% des cancers du sein et de l'estomac. Il est aussi surexprimé ou présente une mutation activatrice de manière exceptionnelle dans d'autres cancers comme le colon ou le poumon.

Des anticorps ciblant HER2 peuvent être utilisés (Trastuzumab et pertuzumab). Il existe aussi un anticorps ciblant HER2 et couplé directement à une enzyme cytotoxique le TDM1 (trastuzumab-emtansine). Ces médicaments ont une faible toxicité à l'exception d'une toxicité cardiaque cumulative.

Les antiangiogéniques : On note aussi la présence d'anticorps ciblant essentiellement le VEGFA ou le VEGFR et des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Le trastuzumab est un anticorps ciblant le VEGFA il est largement utilisé dans la prise en charge du cancer colorectal, bronchique et ovarien. Il a peu d'effet secondaire hormis une hypertension artérielle, une protéinurie et des troubles de la cicatrisation nécessitant d'arrêter le traitement avant de réaliser une intervention chirurgicale.

Il existe d'autres inhibiteurs comme le ramucirumab (un anticorps anti VEGFR2) et l'afflibercept une protéine chimérique formée de 2 récepteurs VEGFR1 et 2 solubles.

Il existe une multitude de petites molécules orales ciblant le VEGFR. Du fait de leur faible affinité spécifique pour le VEGFR ces molécules ont une action plus large sur de nombreux récepteurs ce qui module leur efficacité et leur toxicité. On note les molécules ; vandetanib, axitinib, sunitinib, regorafenib, sorafenib, pazopanib, lenvatinib, cabozantinib.

Les inhibiteurs de BRAF et MEK : Le mélanome exprime dans 50% des cas une mutation activatrice de BRAF (V600E) impliquée dans le processus oncogénique. En cas de présence de cette mutation les malades peuvent bénéficier d'un traitement combinant un inhibiteur de BRAF (vemurafenib ou dabrafenib) et un inhibiteur de MEK (cobimetinib ou trametinib). Ces médicaments ont essentiellement des toxicités cutanées et digestives (diarrhée). Ces médicaments semblent montrer une efficacité pour le traitement des cancers bronchiques et des cancers coliques avec une mutation de BRAF.

Les inhibiteurs de CDK4/6 : Les molécules CDK4/6 sont capables de s'associer avec la cycline D pour activer le cycle cellulaire et promouvoir le passage de la phase G1 en phase S. Le complexe Cycline D/CDK4 contrôle E2F en phosphorylant et dégradant la protéine RB. Un inhibiteur de CDK4/6 est donc capable de bloquer ce mécanisme et ainsi de maintenir un taux élevé de protéine RB dans une cellule et ainsi bloquer sa prolifération. Le palbociclib et le ribociclib ont démontré leur efficacité dans le cancer du sein hormono dépendant en association avec de l'hormonothérapie. Leur toxicité principale est hématologique.

Les inhibiteurs de PARP : Au cours de son existence, l'ADN d'une cellule subit de multiples dommages. Des systèmes de réparation de l'ADN jouent un rôle fondamental dans la préservation de l'intégrité du génome. Ils existent plusieurs voies de réparation de l'ADN en fonction du type de cassure : simple ou double brin faisant intervenir plusieurs mécanismes : réparation des mésappariements (MMR) Mismatch repair, réparation par recombinaison homologue directe (HDR) Homologous Direct repair, réparation des cassures non-homologues (NHEJ) Non-homologous end-joining, Réparation par excision de bases (BER) Base excision repair, réparation des mésappariements (MMR) Mismatch repair,... Les gènes BRCA1 et 2 encodent des protéines impliquées notamment dans la transcription, la régulation du cycle et la réparation d'ADN, lors de cassures double brin, par le mécanisme HR. En cas de déficit par mutation BRCA de ces protéines, le relais est pris par des voies alternes (ex. : NHEJ) nettement moins stable sur le plan génomique et il en découle un potentiel carcinogène de cette mutation.

Les poly- (ADP-riboses) Polymérase (PARP) sont des enzymes qui, comme les protéines BRCA, sont impliquées dans la réparation de l'ADN pour les cassures simple brin.

Ces voies de réparation sont complémentaires et si l'une des voies est déficiente et que l'on bloque l'autre, on aboutit, par le phénomène de létalité synthétique, à la mort cellulaire par apoptose. Il a donc été démontré que des inhibiteurs de PARP (olaparib, rucaparib) ont une efficacité pour le traitement du cancer de l'ovaire et du sein en cas de déficit de la réparation homologue (notamment en cas de mutation de BRCA 1 ou 2)

Le guidage du traitement par la médecine de précision : Des tests génétiques sur la tumeur sont nécessaires avant de débuter un traitement d'un cancer dans la plupart des cas. Dans le cadre du cancer bronchique une recherche de mutation de l'EGFR, HER2, de BRAF des réarrangements de ALK ou ROS1 et une amplification de MET est recherchée. Pour le mélanome la mutation de BRAF est recherchée. Pour le cancer du côlon une recherche des mutations de RAS et BRAF et une recherche du statut MSI (instabilité des microsatellites) doit être effectuée. Pour le cancer du sein triple négatif et le cancer de l'ovaire des mutations de BRCA1 et 2 doivent être recherchées. Ces analyses se font sur une biopsie tumorale par analyse génétique. Dans un avenir proche une analyse par biopsie liquide (prise de sang avec recherche de l'ADN circulant) pourra être une alternative.

Les hormonothérapies :

Il s'agit de traitements visant à bloquer la production d'hormone nécessaire à la survie des cellules tumorales. Ceci a un intérêt essentiellement dans le cadre du cancer du sein et du cancer de la prostate.

Pour le cancer du sein : Deux types d'hormonothérapie sont utilisés pour traiter les femmes atteintes d'un cancer du sein : les traitements à base de médicaments et, plus rarement, les traitements non médicamenteux.

Les traitements à base de médicaments : Il existe trois types de médicaments, administrables en comprimés par voie orale ou sous forme liquide en injection intramusculaire ou sous-cutanée.

On distingue :

Les anti-œstrogènes qui empêchent les œstrogènes de stimuler les cellules cancéreuses en prenant leur place au niveau des récepteurs hormonaux des cellules ou en abîmant ces récepteurs. L'anti-œstrogène utilisé pour le cancer du sein est le tamoxifène (ce médicament donne un surrisque de cancer de l'endometre). Il peut être utilisé chez la femme non ménopausée.

Les anti-aromatases (ou inhibiteurs de l'aromatase) qui empêchent la fabrication des œstrogènes chez la femme ménopausée. Ils provoquent une ostéoporose et des douleurs articulaires

Les analogues de la LH-RH qui suppriment la production des hormones féminines par les ovaires chez la femme non ménopausée.

Les traitements non médicamenteux Ils consistent à stopper la production d'œstrogènes par les ovaires, par chirurgie (ovariectomie) ou par irradiation des ovaires (radiothérapie).

Choix du type d'hormonothérapie : Le type d'hormonothérapie et les doses utilisées varient d'une personne à l'autre. Le choix du type d'hormonothérapie varie notamment selon le statut menopausale

De manière générale :

chez la femme non ménopausée :

- Les [anti-œstrogènes](#) sont le plus souvent proposés comme premier traitement pour une durée de 5 ans;
- Les [agonistes de la LH-RH](#) sont envisageables au cas par cas, sur une durée de 3 à 5 ans ;

chez la femme ménopausée :

- les [anti-aromatases](#) sont le plus souvent proposés comme premier traitement pour une durée de 5 ans ou pendant 2 ans, suivi par un traitement par tamoxifène (pour un total de 5 ans de thérapie hormonale).
- Les anti-œstrogènes peuvent être proposés pendant 2 à 3 ans, suivis d'un inhibiteur de l'aromatase (pour un total de 5 ans de thérapie hormonale) ou, seuls, pendant 5 ans

Pour le cancer de la prostate : Les médicaments d'hormonothérapie sont le plus souvent administrés par voie orale, injectés sous la peau ou en intramusculaire. Plus rarement, la production de testostérone est supprimée par l'ablation chirurgicale des testicules.

Les traitements médicamenteux consiste en des analogues ou des antagonistes de la LH-RH, qui bloquent la production de la testostérone par les testicules. On parle de castration chimique. En complément des analogues de la LH-RH, des anti-androgènes (par voie orale) sont généralement prescrits au début du traitement. Ils ont pour objectif d'éviter une hausse transitoire de la testostérone qui se produit parfois avec ce type de médicaments : on parle d'effet « flare-up ». Les anti-androgènes agissent comme des anti-hormones en prenant la place de la testostérone au niveau des récepteurs hormonaux des cellules. Les plus courants sont le flutamide, le bicalutamide, le nilutamide et l'acétate de cyprotérone. Ces traitements sont administrés sur des maladies localisées en complément de la radiothérapie ou en situation métastatique.

Les effets indésirables suivants sont communs aux différents types d'hormonothérapie :

- bouffées de chaleur,
- troubles de l'érection,
- baisse de la libido,
- prise de poids,
- diminution de la masse osseuse (ostéoporose),
- gonflement et sensibilité de la poitrine (gynécomastie),
- irritabilité.

Il existe 2 nouvelles hormonothérapies du cancer de la prostate utilisé en situation métastatique :

L'acétate d'abiraterone : c'est le seul inhibiteur de la biosynthèse des androgènes disponible actuellement sur le marché ciblant spécifiquement le CYP17A1. Cette molécule inhibe l'activité du complexe enzymatique 17 α -hydroxylase/C17-20-lyase (CYP17) permettant d'une part un blocage de la biosynthèse des androgènes testiculaires et surrénaliens, agissant sur la composante extratumorale de cette synthèse, et d'autre part, un blocage de la biosynthèse des androgènes dans la cellule tumorale elle-même, agissant donc aussi sur la composante intratumorale. Ce mécanisme d'action est intéressant puisque le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration est toujours hormono-sensible et il synthétise les androgènes dont il a besoin pour stimuler sa propre croissance.

L'enzalutamide est une molécule faisant partie de la classe des antiandrogènes non stéroïdiens. C'est un inhibiteur des récepteurs aux androgènes.

L'immunothérapie : c'est une des principale révolution de la cancérologie actuelle. On note 2 types des médicaments.

Les anticorps ciblant les points de contrôles de la réponse immunitaire. Ces anticorps se fixe sur des récepteurs exprimés à la surfaces des lymphocytes T infiltrants les tumeurs. Ces anticorps « réveillent » les lymphocytes antitumoraux et ainsi renforce leur fonction. Actuellement on note la présence de deux types d'anticorps : les anticorps anti CTLA-4 (ipilimumab) qui sont actifs dans le mélanome métastatique et les anticorps ciblant PD1 ou PDL1 (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab) qui sont actifs dans un grand nombre de types tumoraux (melanome,

poumon, ORL, Rein, Vessie, foie, cancé du colon MSI). Ces traitements n'ont pas d'effets secondaires classiques mais ont plutôt tendance à donner des pathologies autoimmunes (colite, thyroïdite, diabète, etc...)

Chapitre 7

Principe de la prise en charge psychologique du patient cancéreux

Le patient cancéreux nécessite une prise en charge psychologique d'autant plus que le cancer est une maladie mettant en jeu, à plus ou moins long terme, le pronostic vital, qu'il s'accompagne le plus souvent de traitements pénibles et que, dans l'imaginaire collectif, son image est déplorable. Cette prise en charge doit s'effectuer tout au long de la maladie par le corps médical et l'équipe soignante. De ces constatations sont nées la psycho-oncologie qui consiste à inscrire le souci du confort moral du patient et de la qualité relationnelle avec lui comme faisant partie intégrante du projet de soins en cancérologie. L'objectif est de prévenir et de réduire autant que possible la souffrance psychologique du patient permettant ainsi d'améliorer sa qualité de vie, son adhérence au traitement, et ses relations familiales ou amicales. La prise en charge psychologique implique de connaître quelques notions spécifiques au patient cancéreux.

7.1 Le cheminement du patient cancéreux

Le patient cancéreux se trouve confronté tout au long de sa maladie à plusieurs étapes traumatisantes. A chaque étape une prise en charge psychologique est nécessaire.

7.1.1 L'annonce du diagnostic

L'annonce d'un cancer est perçue par le patient et son entourage comme un choc traumatique. Annoncer un cancer à un patient entraîne un écroulement de l'illusion de l'immortalité. Le mot cancer est associé dans notre inconscient à la mort, la maladie, la souffrance, la mutilation, l'isolement, l'incurabilité, l'ennemi intérieur. La communication d'un diagnostic de cancer implique donc de tenir compte de la souffrance psychologique qu'elle entraîne. Le malade doit percevoir qu'on est sensible à cet aspect de la question, qu'on est, d'une certaine façon, à ses côtés pour l'aider à surmonter l'épreuve. De la qualité de cette prise en charge dépendra la qualité de la

relation médecin malade et la compliance au traitement. Actuellement cette annonce doit être faite dans une consultation dédiée. Le patient doit recevoir des informations sur le pronostic de la maladie et sur le traitement de cette maladie. Ceci doit être fait si possible en présence d'un proche et avec empathie. Le patient doit recevoir un plan personnalisé de soin.

7.1.2 Les traitements

Les traitements cancérologiques sont fréquemment mal vécus en raison des effets secondaires physiques qu'ils impliquent et de la souffrance morale associée.

L'exemple de la chirurgie du cancer du sein permet de comprendre qu'une simple mastectomie est vécue par les femmes comme une perte de la féminité, de la maternité, de la sexualité. Il faudra donc au moment de l'intervention prendre en compte la souffrance physique que cela implique mais aussi la souffrance morale. De même la chimiothérapie est associée par les patients à l'alopecie, le passage à l'état de malade, aux vomissements. C'est pourquoi des effets secondaires disproportionnés au traitement reçu devront faire rechercher une souffrance psychologique (risque de refus de terminer le traitement, de fuite...).

7.1.3 La surveillance

Paradoxalement, après le traitement initial, alors que le malade n'a plus ni tumeur ni traitement, celui-ci peut être victime de troubles anxio-dépressifs importants. Il n'a plus en effet à lutter contre les diverses difficultés quotidiennes rencontrées pendant le traitement, il n'a plus d'équipe s'occupant de lui, il est seul devant un avenir inconnu et plus ou moins menaçant (surveillance nécessaire...) et en général incompris : tout le monde doit être satisfait, soignants et malade, puisque le traitement est fini et qu'il a été efficace...

Ultérieurement les consultations de surveillance sont plus ou moins traumatisantes rappelant au malade qu'il n'est peut-être qu'en sursis (syndrome de Damoclès).

7.1.4 La rechute

L'annonce d'une rechute est une étape traumatisante pour le patient qui se trouve confronté de nouveau à la maladie. L'anxiété et un sentiment de découragement sont fréquents avec une crise de confiance dans la médecine, dans l'équipe soignante (surtout si elle n'a pas clairement parlé de ce risque au début), et bien sûr dans son avenir propre.

7.1.5 La phase palliative

Il s'agit probablement d'un des moments les plus difficiles de la relation médecin malade. Il existe une difficulté pour le médecin à avouer la situation d'échec, une difficulté pour le malade et/ou la famille à l'accepter (« ce qu'un médecin n'a pas envie de dire à un malade qui n'a pas envie de

l'entendre »). C'est dans cette phase de la maladie que les soins dits de confort (physique et psychologique) sont primordiaux. Le médecin pourra se faire aider par l'unité mobile d'accompagnement. Il s'agit d'équipes spécialisées prenant en charge les patients en phase palliative dont l'objectif est d'apporter un maximum de confort tant au plan physique que moral. Il peut aussi confier le malade à une Unité de soins palliatifs.

7.2 Les problèmes psychologiques rencontrés

La maladie cancéreuse doit être envisagée comme une crise entraînant souvent des perturbations du comportement ou des troubles de l'humeur (50 % de troubles anxio-dépressifs dans le cours de la maladie). Pour cette raison des psychiatres et des psychologues intégrés au sein de l'équipe de cancérologie ou du réseau de cancérologie (psycho-oncologues) sont nécessaires pour seconder les cancérologues et l'équipe soignante. Leur présence est obligatoire dans les « centres de référence de cancérologie » (Circulaire Ministère Santé 3.1998) devenus « sites spécialisés et sites hautement spécialisés de cancérologie ». Les conséquences psychologiques dépendent de l'importance des agressions physiques et psychiques subies par le malade et de sa personnalité avec sa propre histoire personnelle.

7.2.1 La dépression

La dépression en cancérologie est souvent sous-estimée (1 cas sur 2 n'est ni repéré ni pris en charge). On estime trop facilement qu'il est « normal » qu'un patient cancéreux soit triste et plusieurs symptômes de la dépression peuvent être confondus avec ceux de la maladie cancéreuse et les effets secondaires des traitements, en particulier l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement, et l'insomnie. En réalité la dépression est fréquente puisqu'elle survient au cours de l'évolution chez approximativement 25 % des malades.

Cette dépression doit être repérée par le médecin, confirmée et prise en charge par le psychiatre avec, si nécessaire, prescription médicamenteuse. Certaines phases de la maladie constituent des situations à risque de dépression comme l'annonce du diagnostic, la fin du traitement, la rechute et la phase palliative. Il est nécessaire de connaître les signes de la dépression et d'y être attentif afin de pouvoir poser le diagnostic rapidement. Toute la difficulté réside à reconnaître les signes de la dépression et à ne pas les attribuer à la maladie cancéreuse ou à des réactions normales face au cancer. On s'appuie en pratique sur l'importance disproportionnée des troubles psychologiques. A l'inverse il ne faut donner des antidépresseurs à des malades seulement parce qu'ils sont tristes ou parce qu'ils pleurent...

7.2.2 L'anxiété

L'anxiété est elle aussi souvent méconnue en cancérologie. Pourtant il faut savoir y penser pour mieux la prendre en charge. Des troubles anxieux doivent être évoqués devant les symptômes

classiques de l'anxiété mais aussi devant des abus de somnifères ou de tranquillisants, devant des effets secondaires au traitement disproportionnés, devant des patients agressifs.

7.2.3 Les systèmes de défense

Le malade porteur de cancer utilise pour se protéger psychologiquement, pour rendre tolérables sa situation objective, des systèmes de défenses conscients et inconscients qu'il faut respecter le plus souvent car ils permettent au malade de « tenir », de contenir l'angoisse envahissante qui le menace.

La phase de sidération

Il s'agit d'une phase où le patient est comme KO. La nouvelle qu'il entend (annonce du diagnostic de cancer, de rechute) entraîne un effet traumatique tel que le patient reste sans réaction alors qu'il a le sentiment que le monde s'écroule, que sa vie bascule... La sidération entraîne une période réfractaire où les explications du médecin sont peu ou non entendues avec un risque d'incompréhensions ultérieures (« pourtant je lui ai bien expliqué »).

Le déni

Il s'agit d'un mode de défense consistant en un refus par le sujet de reconnaître la réalité d'une perception traumatisante. Le déni est un mécanisme inconscient permettant de diminuer l'angoisse de mort mais il empêche le dialogue avec l'équipe soignante.

La passivité

Elle consiste à se laisser guider par le médecin sans se poser de question.

L'hyperactivité

Le patient tente de mener de front sa maladie, sa vie privée, sa vie professionnelle. Il peut s'agir le plus souvent d'une fuite en avant.

7.3 L'attention au malade

A tous les stades de la maladie le malade a besoin de sentir qu'on s'intéresse à lui en tant que personne et pas seulement en tant que problème cancérologique à résoudre. Il a besoin de s'exprimer donc d'être écouté. L'information ne doit pas être à sens unique. Ecoute et dialogue permettent d'établir un climat de confiance indispensable au traitement et à la surveillance. Les différents médecins et tous les membres de l'équipe soignante sont tous concernés par cette démarche où il n'y a pas de petit rôle. Ils doivent être solidaires, donnant des informations (surtout pas contradictoires).

Il faut également tenir compte de l'entourage du malade, en particulier bien réaliser que pour sa famille le cancer est aussi très grave. Celle-ci en effet est le plus souvent tenaillée par l'inquiétude, déstabilisée. Cela peut être à l'origine de réactions familiales qui paraissent inappropriées. Par ailleurs le malade se fait souvent beaucoup de souci pour sa famille même s'il n'en parle pas. Il ne faut donc pas hésiter à s'intéresser à cette question d'autant que des solutions peuvent être

trouvées, en particulier avec l'aide du service social. Ce type de démarche permet au malade de sentir qu'on s'intéresse vraiment à lui en tant que personne.

Les difficultés psychologiques sont donc à prévenir, à déceler et à traiter au besoin. Ecouter le malade, l'inciter à s'exprimer est un bon moyen pour prévenir et déceler ces difficultés en n'oubliant pas que le malade sans problème qui ne dit rien n'est pas forcément celui qui a le moins besoin d'aide psychologique.

Enfin les informations données, tout en étant exactes, ne doivent pas être décourageantes (il ne faut pas décourager le malade). Il faut souligner le côté positif de la situation qui va, au mieux d'une quasi-certitude de guérison, au pire à l'affirmation que les traitements symptomatiques à notre disposition sont très efficaces.

7.4 Conclusion

Actuellement, la prise en charge d'un malade doit être globale (la maladie mais aussi la personne). Grâce à cette vision globale du patient celui-ci peut enfin trouver un interlocuteur à qui il peut confier ses angoisses, son impuissance et même ses espérances. Un des rôles du médecin est d'écouter et d'être attentif à la détresse psychologique du patient.