

Généralités en cancérologie
-----------------------------

**1. Définitions :**

**Cancer :** Nom générique donné à toutes les tumeurs malignes qui ont tendance à s'étendre.

**Tumeur :** nom générique donné à des productions pathologiques constituées par un tissu de nouvelle formation et distinct d'un processus inflammatoire.

**Maligne :** se dit d'une maladie qui présente un caractère grave, susceptible de se généraliser et d'aboutir à la mort du malade.

\* dictionnaire des termes techniques de médecine (Garnier et Delamare)

**Cancer :** Maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale et anémique au sein d'un tissu normal de l'organisme. Au cours de l'évolution de la maladie certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases.

\* dictionnaire Wikipédia

**2. Historique :**

Le terme de « cancer » est utilisé depuis l'antiquité pour désigner toute excroissance anormale comme des tumeurs, des ulcérations... (Hippocrate a déjà introduit le terme de « karcinos » pour désigner ces processus expansifs)

Le terme est utilisé plus particulièrement pour les maladies oncologiques (« oncos » masse, grosseur) depuis les connaissances scientifiques de la maladie.

Au Moyen-Âge les chirurgiens décrivent assez précisément des tumeurs comme le cancer du rectum ou du sein dans le cadre des autopsies.

C'est, au fur et à mesure des études avec notamment la naissance de l'anatomopathologie et de la découverte du système lymphatique, que les scientifiques ont commencé à comprendre le principe de l'évolution de la maladie : le point de départ est locorégionale puis la dissémination se fait par voie lymphatique.

Néanmoins, cette maladie restait incurable malgré les traitements (chirurgie, onguents, saignées).

La découverte des rayons X en 1895 et de la radioactivité en 1896 révolutionna les pratiques thérapeutiques. Le développement de la radiothérapie s'est alors opéré en un peu plus d'un siècle, sur deux fronts parallèles. Cette dualité reposant sur la distinction entre les rayonnements d'origine nucléaire (radioactivité), et ceux d'origine extra nucléaire produits par des appareils.

- La radiothérapie externe au Radium
- La radiothérapie dite conventionnelle (basse énergie)
- La télé cobalthérapie
- Les accélérateurs de particules (haute énergie)
- La curiethérapie

Et parallèlement :

- Pour les traitements à visée locorégionale : la chirurgie
- Pour les traitements à visée générale : chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie

La recherche permet et continue de progresser sur plusieurs fronts :

- L'oncologie médicale ou la connaissance de la maladie par le biais de l'expérience médicale et des études en laboratoire
- La biologie cellulaire ou une meilleure compréhension de la cancérogenèse pour trouver des pistes de contrôle de la maladie
- Les thérapies pour tendre vers toujours plus d'efficacité et de tolérance

### 3. La maladie

#### 3.1. Epidémiologie :

*Définition : Branche de la médecine qui étudie les différents facteurs intervenant dans l'apparition et l'évolution des maladies, que ces facteurs dépendent de l'individu ou du milieu qui l'entoure.*

##### L'épidémiologie descriptive :

L'épidémiologie descriptive a pour but d'apprécier la fréquence des cancers dans une population définie par un critère géographique, chronologique, racial ; le but étant de faire progresser les connaissances étiologiques.

La fréquence des cancers s'exprime sous la forme d'un taux.

- Le taux de morbidité est le nombre de cas existants dans une population au cours d'une période donnée
- Le taux d'incidence est le paramètre essentiel. Il représente le nombre de nouveaux cas survenus par année dans la population. On le rapporte en général à 100 000 personnes.
- Le taux de prévalence est le nombre de cas existants dans la population à un moment donné
- Le taux de mortalité est le nombre de décès par cancer survenus dans la population pendant une période donnée

La fréquence des cancers en France est obtenue à partir des documents fournis par :

- L'institut de la statistique et des études économiques (INSEE)
- La section « cancer » de l'institut de la santé et de la recherche médicale (INSERM)
- Les registres des cancers (Régions)

En France, les cancers qui tuent le plus sont :

- les cancers du colon et du rectum pour les deux sexes
- les cancers du poumon, des VASD, de la prostate chez l'homme
- les cancers du sein et de l'utérus chez la femme

##### L'épidémiologie analytique :

L'épidémiologie analytique vise à rechercher s'il existe une relation entre un facteur étiologique éventuel et un cancer.

*Définition : l'étiologie correspond à l'étude des causes des maladies*

- Dans une enquête prospective, on constitue un échantillon représentatif de la population générale, on note si les sujets sont exposés ou non à un facteur et on enregistre tous les cas de cancers qui se produisent
- Dans une enquête rétrospective, on constitue un échantillon de sujets atteints d'un cancer donné et un échantillon de témoins, de même profil, qui en est indemne, et on les compare

Pour certains épidémiologistes, 70 à 80 % des cancers trouveraient leurs causes dans des facteurs environnementaux.

Le rôle des enquêtes épidémiologiques est de mettre en évidence

- des facteurs cancérogènes certains ou possibles
- de définir sur un plan statistique des groupes à haut risque.

Le tabac est actuellement le principal cancérogène dans l'espèce humaine, il est le responsable essentiel des cancers bronchiques.

La consommation d'alcool accroît le risque de cancer bucco pharyngé, de l'œsophage et du foie (chez les grands buveurs, le risque est multiplié par 10, pour l'hypo pharynx, par 25, pour l'œsophage). L'alcool éthylique n'est pas en lui-même cancérogène, c'est vraisemblablement un agent de promotion plus que d'initiation (cocarcinogène) par les carences nutritionnelles qu'il induit au niveau des épithéliums.

Les ultraviolets ont une action cancérogène sur la peau. Ils augmentent considérablement le risque de cancer baso et spino cellulaire. Les mélanomes malins ont vu leur fréquence multipliée par 5 depuis les années 1950.

Les radiations ionisantes sont cancérogènes. Les exemples historiques sont nombreux : Leucémies des pionniers de la radiologie, cancers cutanés chez les radiologistes, sarcomes osseux des peintres de cadrons lumineux, cancers du poumon chez les mineurs de Silésie (radon), irradiés au Japon, à Tchernobyl

L'alimentation intervient sans aucun doute dans la genèse des cancers. La preuve du rôle et des mécanismes des facteurs alimentaires est cependant difficile à obtenir. Des études évoquent le rôle de la sous nutrition ou des hydrocarbures pour le cancer de l'estomac ; de la surnutrition, des aliments riches en graisses et pauvres en fibres pour le cancer du colon.

Des facteurs génétiques interviennent certainement dans certains processus de cancérisation comme le rétinoblastome

Différents virus seraient impliqués dans l'apparition de cancers :

- HBV (virus de l'hépatite B) à l'origine de l'hépatome malin (endémique dans certaines régions d'Afrique)
- EBV (virus Epstein Barr) responsable de la mononucléose infectieuse à l'origine du lymphome de Burkitt (tumeur ganglionnaire se développant surtout chez les enfants en Afrique tropicale)
- HPV (Human Papillomavirus) responsable de la plupart des cancers du col utérin

Le comportement sexuel et la vie génitale influenceraient les cancers des organes génitaux. On parvient à définir des groupes à risque.

Les cancers professionnels représentent environ 1 à 3 % des cancers. Leur particularité est que le lien entre l'agent cancérigène et la maladie est particulièrement évident. L'exemple le plus connu est l'amiante responsable de cancer du poumon mais surtout de la plèvre (mésothéliome) mais il y a aussi le travail du bois mis en relation avec des adénocarcinomes de l'ethmoïde.

*Mésothéliome : tumeur maligne développée aux dépens de l'endothélium pleural ou mésothélium, caractérisée cliniquement par un épanchement pleural hémorragique récidivant très douloureux, évoluant vers la mort en quelques mois.*

### 3.2. **Forme et évolution de la maladie :**

**Dans la carcinogenèse**, on distingue deux étapes:

- L'initiation : évènement irréversible qui se déroule au niveau de la cellule (cellule initiée)
- La promotion : cette étape peut aboutir soit directement à un cancer soit à une tumeur bénigne soit à un état précancéreux

De ce point de vue, les substances cancérigènes peuvent être distinguées entre agents initiateurs et agents promoteurs.

#### **La terminologie (tumeur maligne) distingue les tumeurs selon le tissu d'origine :**

épithéliums	carcinomes (épithélioma)
recouvrement cutané	carcinome
muqueuses, glande	adénocarcinome
tissus conjonctifs	sarcome
mous, fibreux,	fibrosarcome
adipeux	liposarcome
muscle strié, muscle lisse	rhabdomyosarcome, léiomyosarcome
osseux, cartilagineux	ostéosarcome, chondrosarcome
tissus hématopoïétique	leucémies, maladie myéloprolifératives, lymphomes malins, dysglobulinémies
tissus nerveux	glioblastomes, astrocytomes

**Dans l'évolution** on distingue :

- L'extension locale

Au niveau des épithéliums, la cancérisation passe par différentes séquences pour passer de l'épithélium normal à un épithélium hyperplasique puis dysplasique qui aboutit au cancer in situ puis invasif.

- Dans le stade in situ, les cellules cancéreuses restent encore confinées dans l'épithélium. Il se caractérise en théorie par une absence de risque métastatique.
- Dans le stade invasif, les cellules cancéreuses atteignent les tissus voisins du fait de la pression exercée par la population cellulaire croissante, des capacités des cellules tumorales à franchir les barrières cellulaires et des réactions de l'hôte.

Le cancer est avant tout une tumeur qui se développe d'une façon autonome et envahit progressivement l'organisme.

*Infiltration des cellules cancéreuses :*

- Les cellules cancéreuses produisent des séquences d'acides aminés qui à partir d'un tronc vasculaire préexistant, va développer des néo vaisseaux : c'est l'angiogenèse qui permet le développement de la tumeur (ce phénomène n'a pas lieu pour les tumeurs bénignes).
- Les cellules cancéreuses ont la capacité de se multiplier de façon anarchique (elles échappent au contrôle de prolifération que possèdent les cellules normales)
- Les cellules cancéreuses ont la capacité à infiltrer l'organe où elles se développent ; elles s'insinuent entre les cellules saines du tissu, grâce à des enzymes protéolytiques qui digèrent le tissu de soutien qui donne à l'organe son architecture normale.

*L'étude du développement d'une tumeur* est réalisée au moyen de *courbes de croissance* tumorale. Elles expriment la croissance de la tumeur en nombre de cellules en fonction du temps : Le *temps de doublement* = temps mis par la tumeur pour doubler de volume (en réalité, le Temps réel > Temps de doublement potentiel

Le temps de doublement a une valeur pronostique et permet au médecin d'estimer approximativement l'espérance de survie d'un malade.

➤ L'extension « à distance »

L'extension métastatique est la caractéristique essentielle de la malignité d'une tumeur. Plus de 50% des cancers ont pour cause de décès non pas la croissance locale de la tumeur mais le *développement de métastases*.

Les cellules cancéreuses peuvent à tout moment quitter la tumeur principale ; ces départs étant possibles dès le début de la croissance tumorale.

- Par *voie lymphatique*, les cellules doivent aborder les ganglions qui peuvent les éliminer ou les accepter
- Par *voie sanguine*, les cellules doivent traverser l'adventice pour se fixer dans un tissu péri vasculaire ; elles peuvent être détruites ou entreprendre un développement

### **3.3. Circonstances de découvertes :**

Le dépistage : c'est la recherche et éventuellement la découverte, par un examen systématique d'une lésion cancéreuse ou précancéreuse, à un stade où il n'existe pas de symptôme clinique.

Les signes fonctionnels : motivent une consultation par le patient qui signale au médecin

- La modification apparente d'une lésion cutanée
- L'apparition de troubles (digestifs, urinaires, respiratoires)
- Des saignements (bronches, colon, utérus, vessie...)
- L'apparition d'une tuméfaction en un point quelconque de l'organisme (masse, nodule, ulcération)

- La persistance d'un symptôme (toux, enrrouement, fièvre, douleur, fatigue...)

La découverte fortuite : c'est la découverte d'une lésion cancéreuse au cours d'investigations pratiquées dans un autre contexte

### 3.4. Le diagnostic :

Le diagnostic clinique se définit comme la découverte d'une tumeur chez un patient venu consulter pour un symptôme. Dans ce cas le médecin procédera à :

- Un interrogatoire orienté
- Un examen clinique soigneux
- La prescription d'examens para cliniques orientés par le contexte

L'examen anatomopathologique sera la preuve histologique, recherchée dans tous les cas et aucun traitement ne sera instauré sans la confirmation anatomopathologique.

Ainsi, les tumeurs accessibles feront l'objet (par voie percutanée ou endoscopique) de prélèvements qui seront analysés. Les tumeurs plus profondes feront l'objet de résection chirurgicale plus ou moins étendue. On peut distinguer :

- Biopsie : prélèvement
- Cytologie : ponction guidée (pince ou aiguille)
- Tumorectomie : intervention chirurgicale

Les examens para cliniques permettront aux médecins de faire une classification objective de la maladie avec la double connotation : diagnostic et pronostic, puis en conséquence de faire des choix thérapeutiques adaptés.

Ces examens s'inscrivent d'abord dans le cadre du bilan d'extension locale, puis ganglionnaire, puis métastatique. Ils comportent différents examens qui seront prescrits avec pertinence :

- Chirurgie : temps capital du bilan d'extension couplé à un temps thérapeutique
- Imagerie médicale : radiographies, examens contrastés, échographies, scanner, IRM, scintigraphies
- Biologie : NFS, marqueurs, récepteurs hormonaux...

*Exemple diaporama : IRM cérébrale*

- a) image coronale pondérée en T2 montrant une large tumeur hétérogène avec un œdème périphérique et un effet de masse au niveau du lobe pariétal*
- b) image sagittale avant contraste pondérée en T1 montrant une mauvaise délimitation de l'extension tumorale*
- c) image pondérée en T1 après contraste dans le plan sagittal*
- d) image pondérée en T1 après contraste dans le plan axial qui montrent un rehaussement focal de la tumeur ainsi que l'extension de la lésion*

*La tumeur a été confirmée par examen anatomopathologique : glioblastome multiforme*

### 3.5. La classification :

La classification est basée sur le système TNM, centré sur trois facteurs essentiels :

- L'extension de la tumeur proprement dite (T)
- L'extension ganglionnaire (N)
- Les métastases (M)

L'objet de ce système est de faciliter les choix de traitement, l'évaluation des résultats et de fournir les informations sur les éléments de pronostic.

#### **4. Une question de santé publique :**

##### **4.1. Les actions gouvernementales :**

###### **4.1.1. Les centres de lutte contre le cancer :**

Le Docteur REGAUD chargé de recherche consacrée à l'effet des radiations ionisantes à l'Institut Curie, dénonce l'absence de structures de soins organisées pour les malades atteints de cancer.

Il se voit alors confier la direction de la Fondation Curie qui obtient le statut de fondation privée à but non lucratif, le 27 mai 1921. Grâce à des dons, il fait construire, deux pavillons, consacrés respectivement aux consultations et aux traitements.

L'entité formée par la Fondation Curie et l'Institut du radium est donc le premier établissement de soins et de recherche spécialisé dans la lutte contre le cancer.

S'inspirant de ces rapports, le ministre de l'époque (Paul STRAUSS) donne à tous les préfets des instructions pour que s'organisent au plan régional des structures qui rassemblent les compétences pour lutter contre le cancer du point de vue du diagnostic précoce et du point de vue des traitements.

Neuf centres de lutte contre le cancer vont ouvrir en France entre 1923 et 1924.

En 1928, dix mille patients consultent dans ces établissements. Près de la moitié d'entre eux y sont hospitalisés. La Fondation Curie et les centres de Bordeaux, Strasbourg, Nantes et Nancy, jouent un rôle particulièrement important puisqu'ils accueillent à eux seuls près de 70% des malades.

Néanmoins, des disparités existent entre les centres, c'est pourquoi l'harmonisation des pratiques devient une priorité.

Il faudra attendre 1945 et un texte législatif signé du Général De GAULLE, pour voir promulguée une ordonnance qui fixe l'organisation des centres.

Soixante ans plus tard, les centres continuent de défendre leur rôle tout en développant des liens avec les centres hospitaliers publics.

Ils sont regroupés au sein d'une fédération (FNCLCC) pour assurer leur mission de soins, de prévention, de dépistage, de recherche et d'enseignements.

###### **4.1.2. Le plan cancer :**

Le 14 juillet 2002 le président Chirac annonce l'ouverture d'un chantier national consacré particulièrement à la lutte contre le cancer.

Ce plan, dont l'objectif est de faire baisser le taux de mortalité par cancer à 20%, s'étendra sur 5 années et comportera 70 mesures axées sur :

- La prévention
- Le dépistage
- Des soins mieux centrés autour du patient
- L'accompagnement social
- La formation
- La recherche

Le plan cancer est également à l'origine de l'institut national du cancer (INCa) dont l'objectif est de coordonner l'ensemble des acteurs de la cancérologie et donner une visibilité internationale à la politique de santé en cancérologie.

La mission de l'INCa est particulièrement centrée sur l'expertise et la communication.

#### **4.1.3. Les campagnes de dépistage :**

Le dépistage a pour but essentiel de détecter des cancers à des stades précoces.

Le dépistage peut être conçu à différents niveaux :

- Le dépistage de masse est un dépistage passif orienté en fonction des risques, les personnes sont convoquées pour subir un examen médical dans le cadre de la médecine du travail ou scolaire par exemple
- Le dépistage individuel est un dépistage actif, le patient consultant de sa propre initiative

Les examens de dépistage doivent être simples et non agressifs pour être acceptés ; ils ne doivent pas être générateur d'angoisse ou de cancérophobie, ils doivent être suffisamment spécifique et présenter un bon rendement diagnostique.

Exemples : col utérin, sein, peau, prostate, rectum

A la suite de la publication des résultats favorables d'essais de dépistage dans de nombreux pays, l'ADEMAS (Association pour le Dépistage des Maladies du Sein) a été créée en 1989 pour débiter une campagne de dépistage du cancer du sein dans le Bas-Rhin. Cette campagne pilote a reçu le soutien du Programme « Europe contre le Cancer » ainsi que du Conseil Régional d'Alsace, du Conseil Général du Bas-Rhin, de la Ligue Contre le Cancer et des Caisses d'Assurance Maladie.

L'ADEMAS ALSACE est une Association de droit local sans but lucratif qui regroupe les professionnels impliqués dans la campagne de dépistage du cancer du sein en Alsace.

(Depuis le 06 février 2008 : autorisation de la radiologie numérique pour le dépistage).

#### **4.1.4. La mobilisation ministérielle :**

Différentes circulaires émanant de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins concernent l'organisation des soins en cancérologie :

- La circulaire DHOS/SDO/01 du 3 mai 2002 est centrée sur l'actualisation du volet cancérologie des SROS notamment pour ce qui concerne les équipements en radiothérapie.
- La circulaire N°DHOS/SDO2005/101 du 22 février 2005 précise que « Chaque établissement de santé, exerçant l'activité de traitement du cancer doit garantir une organisation appuyée sur la pluridisciplinarité, l'utilisation des référentiels validés et sur un travail en réseau »
- La feuille de route en radiothérapie, parue le 29 novembre 2007, à la demande du ministre de la Santé, est le fruit d'un travail collectif dont l'objectif de faire « barrage » à un nouvel « Epinal ».



Elle décline les différents axes en rapport avec la sécurité et la qualité des traitements :

1. Qualité et sécurité des pratiques – Assurance qualité
2. Mettre en place un système de radio vigilance
3. Ressources humaines et formation
4. Sécurité des installations
5. Relation avec les patients et les publics
6. Inspection et contrôles
7. Connaissance de la discipline : Rapport annuel

Ce groupe de travail a réuni différents représentants :

1. les directions du ministère (DHOS, DGS)
2. les autorités indépendantes (HAS, ASN)
3. les agences sanitaires (AFSSAPS, INCa, InVS)
4. les sociétés savantes (SFRO, SFPM, SNRO, AFPPE)

#### **4.2. Les structures de soins :**

Les unités de soins en cancérologie (chirurgie, oncologie médicale, radiothérapie) peuvent être installés dans des structures de statuts juridiques différents

Elles diffèrent du point de vue des modes d'organisation, de gestion, de financement et de participation aux missions de service public

Les statuts des personnels travaillant dans ces établissements sont également variés

Ainsi on distingue en France :

- ↪ Les établissements publics (CHU, CHR) sous la tutelle de la DHOS et de la DGS
- ↪ Les Centres de Lutte contre le Cancer (Établissements privés à but non lucratif, participant au Service Public Hospitalier), ces centres sont chargés d'une mission globale (prévention, dépistage, soins, enseignement, recherche)
- ↪ Les structures libérales ou privées

Les Services de radiothérapie sont dotés « d'équipements lourds »

- ↪ On appelle équipement lourd, « *...les équipements destinés à pourvoir soit au diagnostic soit à la thérapeutique ou à la rééducation fonctionnelle ...et qui ne peuvent être utilisés que dans des conditions d'installation et de fonctionnement particulièrement onéreuses ...* »
- ↪ La création, l'extension, la transformation des installations et équipements lourds sont soumis à autorisation du Ministère chargé de la Santé et de l'Agence Régionale de l'Hospitalisation

#### **4.3. Les associations :**

Pour améliorer le quotidien des malades, de nombreuses associations proposent des conseils, des services et des actions répondant à leurs attentes :

- La fédération nationale de lutte contre le cancer
- L'institut Curie et l'Institut Gustave Roussy
- L'association pour la recherche sur le cancer
- La ligue contre le cancer
- Le forum jeune solidarité cancer

## 5. Les traitements :

Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie constituent les éléments de choix pour les médecins qui traitent les cancers.

En pratique, la tendance est d'associer différents moyens selon des protocoles établis avec pour objectifs principaux : efficacité et tolérance.

A noter que toute décision thérapeutique ne sera arrêtée qu'après :

- concertation pluridisciplinaire
- confirmation de l'anapathologiste de la nature cancéreuse des lésions
- un bilan d'extension comprenant les examens requis selon la localisation primitive.

### 5.1. La chirurgie :

La chirurgie représente toujours le moyen clé et déterminant dans le traitement des tumeurs solides. Son rôle sera clairement défini :

- ↪ Elle peut représenter une étape diagnostique : l'anatomopathologiste est un collaborateur indispensable au chirurgien ; le développement actuel des examens extemporanés permet à l'histopathologiste de guider l'opérateur en précisant les limites à donner à l'exérèse
- ↪ La chirurgie peut être radicale : elle concerne l'exérèse complète de la tumeur et dans la plupart des cas des ganglions de voisinage. L'examen des pièces opératoires conduit à des renseignements essentiels (qualité de la résection, nature histopathologique, stade et grade de la maladie, récepteurs...)
- ↪ La chirurgie conservatrice : est une chirurgie limitée, moins étendue, au profit de traitements associés
- ↪ La chirurgie palliative : n'augmente pas les chances de guérison mais améliore le confort de vie du malade
- ↪ La chirurgie reconstructrice : permet de réparer les mutilations effectuées lors d'exérèses de tumeurs (prothèses, greffes...)

### 5.2. L'hormonothérapie :

L'hormonothérapie s'adresse à une variété particulière de cancers : les cancers hormonodépendants. Lorsqu'on prive ces cancers de leur état hormonal habituel, leur croissance s'arrête. Différents moyens existent :

- ↪ Suppression de la glande sécrétrice
- ↪ Bloquer la sécrétion hormonale
- ↪ Bloquer l'action des hormones à l'un ou l'autre niveau d'influence

L'hormonothérapie est particulièrement utilisée chez les patientes ménopausées dont les tumeurs sont beaucoup plus fréquemment « hormonodépendantes ».

- ↪ **Les antioestrogènes** sont capables d'inhiber pendant de longues périodes la croissance des cellules tumorales qui auraient échappé aux autres thérapeutiques, elles agissent en bloquant les récepteurs oestrogéniques
- ↪ **Les antiaromatases** tendent actuellement à remplacer les antioestrogènes, elles ont une action "plus spécifique" en empêchant la transformation en estrogènes des androgènes (toujours sécrétés même après la ménopause).

### 5.3. L'immunothérapie :

L'immunothérapie relève des thérapeutiques récentes issues du génie génétique qui a permis d'identifier des protéines qui stimulent ou inhibent l'activation ou la prolifération des lymphocytes très impliqués dans les processus de défenses de l'organisme contre les cellules tumorales.

« Qu'est-ce que l'interféron ? » : Il s'agit d'une **substance secrétée par nos cellules normales, lorsque nous subissons une agression, par exemple celle d'un virus**. Le gène responsable de la production de l'interféron a pu être isolé et il est possible aujourd'hui de fabriquer en laboratoire l'interféron humain.

**L'interféron est prescrit** dans le traitement de leucémies, de lymphomes, de certaines formes de cancer de la moelle osseuse ou de mélanome malin.

On l'utilise à doses variables, selon les indications, par injections sous-cutanées.

### 5.4. La chimiothérapie :

#### 5.4.1. Définition :

Par définition, la chimiothérapie représente le moyen médical utilisant des médicaments de la classe des antimétabolites pour le traitement des cancers.

La chimiothérapie a été introduite dans le traitement des cancers il y a plus de 40 ans, les médicaments utilisés interfèrent dans le métabolisme cellulaire, qui, de ce fait, entraîne la destruction des cellules tumorales.

#### 5.4.2. Objectifs :

Dans ce type de traitement on distinguera deux phases :

- l'induction de la rémission, c'est-à-dire le blocage de la prolifération des cellules cancéreuses (dans certaines leucémies, le pourcentage de rémission peut atteindre 100%)
- le traitement complémentaire, ou *chimiothérapie adjuvante* permet d'éviter (ou tout du moins permet de retarder) la récurrence, prolongeant ainsi la survie du malade ; en effet dans de nombreux cas, alors que le bilan de la maladie ne montre pas de métastases, tout permet de suspecter l'existence de micro métastases, c'est à ce stade que la CTA a de réelles chances de détruire de petits amas cellulaires (la chimiothérapie a fait ses preuves dans les traitements de cancers du sein à haut risque de dissémination)

#### 5.4.3. Les médicaments :

- **les antimétabolites** : substances qui inhibent la synthèse des acides nucléiques de la cellule en raison de leur analogie structurale avec les produits naturels (\*Méthotrexate, \*Fluoro Uracile)
- **les agents alkylants** : groupements chimiques très réactifs qui vont se combiner avec les bases des acides nucléiques, bloquant la réplication dans la cellule (Moutardes à l'azote : \*Alkéran, \*HoloXan, \*Endoxan, \*Caryolysine ; sels de Platine : \*Cis Platine)
- **les antibiotiques anticancéreux** et agents intercalants : produits obtenus par culture de micro-organismes, agissant sur la synthèse des acides nucléiques (Anthracyclines : \*Adriablastine, \*Novantrone)

- **les inhibiteurs de la mitose** : alcaloïdes de la pervenche qui agissent en bloquant la division cellulaire (\*Oncovin, \*Eldisine)

La chimiothérapie se pratique sous la forme de protocoles relativement standardisés, les cures se répètent sur des rythmes variables sur des durées plus ou moins longues

Plusieurs drogues associées agissant à des niveaux différents dans la synthèse des protéines cellulaires peuvent être synergiques et permettre d'obtenir un effet antitumoral plus important c'est la base de la *polychimiothérapie* qui repose sur des associations de plusieurs drogues dans les protocoles construits et testés.

#### **5.4.4. Toxicité :**

L'inconvénient majeur de la CTA est que la pleine efficacité est très proche de la toxicité

- toxicité hématologique
- toxicité digestive
- toxicité cardiaque, rénales, neurologique

Une surveillance très étroite des organes et tissus est obligatoire pendant le traitement

La toxicité digestive peut être contrôlée par l'administration de médicaments

La majorité de ces produits, administrés par voie intraveineuse, sont irritants pour les veines et devront être administrés par perfusion lente.

L'extravasation doit absolument être évitée en raison de risque de nécrose.

C'est pourquoi l'utilisation de systèmes d'accès veineux implantables s'est généralisé.

### **5.5. La radiothérapie :**

#### **5.5.1. Définition :**

Par définition la radiothérapie consiste en l'utilisation de *radiations ionisantes* à des fins thérapeutiques. Comme la chirurgie elle représente un traitement à visée *locorégionale*. La chirurgie « enlève », les radiations « détruisent » mais ces deux techniques ne s'opposent pas, elles collaborent.

La radiothérapie occupe toujours une place (60%) importante dans la stratégie thérapeutique des cancers :

- ↳ *Les résultats obtenus au cours des essais randomisés ont été déterminants dans le choix des thérapeutiques. Ils ont permis de mettre en avant l'intérêt de la radiothérapie dans l'augmentation du taux de contrôle local et de survie après chirurgie ainsi que son rôle dans la préservation d'organes. (Professeur LE FLOCH, Service de Radiothérapie, C.H.U TOURS, Président de la SFRO 2001)*

#### **5.5.2. Objectifs :**

Le but de la radiothérapie est de réaliser la destruction complète d'une colonie cancéreuse.

Différentes situations se rencontrent :

- **La RT peut être exclusive** : elle est alors le seul moyen thérapeutique employé (indiqué pour les petites tumeurs, les cancers très radiosensibles ou inopérables)

- **La RT est complémentaire** : associée à la chirurgie elle peut concerner la même cible ou des cibles différentes (postopératoire, préopératoire, per opératoire)
- **La RT est palliative ou symptomatique** : (antalgique, décompressive, hémostatique), l'objectif n'est pas la guérison mais le prolongement de la survie et l'amélioration du confort de vie du malade.

### **5.5.3. Les rayonnements utilisés :**

Les rayons  $\gamma$  issus de la radioactivité (télé cobalthérapie)

Les rayons X et les électrons issus des accélérateurs de particules

Ces rayonnements se distinguent particulièrement par leur pouvoir de pénétration.

Le pouvoir de pénétration est défini en dosimétrie à l'aide des courbes de rendement en profondeur et des cartes isodoses de base.

### **5.5.4. Rappels de radiobiologie :**

L'histoire a démontré que les rayonnements ionisants sont intéressants pour traiter des cancers mais le risque radiologique demeure, il faut donc maîtriser leur application.

« La radiobiologie est la science qui permet de décrire et comprendre les mécanismes d'action des radiations ionisantes au niveau cellulaire et tissulaire avec les effets qui en résultent et les conséquences sur l'organisme vivant »

- ✓ Les radiations ionisantes comportent des rayonnements électromagnétiques ou particulaires possédant une énergie suffisante pour être à l'origine d'une ionisation
- ✓ L'irradiation d'un volume de matière par des radiations directement ionisantes (particules) aboutit à la création d'ionisations, d'excitations.
- ✓ L'irradiation d'un volume de matière par des radiations indirectement ionisantes (photons) donne lieu à des interactions de type effet photo électrique, effet Compton, création de paires, selon l'énergie
- ✓ Suite aux effets physiques : Excitations + Ionisations  $\Rightarrow$  Les effets chimiques
- ✓ Les effets chimiques  $\Rightarrow$  Lésions moléculaires de l'ADN
- ✓ Les lésions résultent : Des effets directs ou des effets indirects (radiolyse de l'eau)
- ✓ Les effets cellulaires nécessitent une analyse à long terme : Elle montre les conséquences de l'irradiation d'une cellule (cellule éliminée par le système immunitaire ou cellule réparée ou cellule mutée ou mort cellulaire)
- ✓ Les manifestations observées au niveau des tissus peuvent être secondaires à des lésions létales ou non létales ; elles sont complexes et multifactorielles
- ✓ Les cellules cancéreuses sont plus sensibles que les cellules saines, de plus elles ont moins de capacités à réparer (effet différentiel)
- ✓ Les effets tissulaires peuvent être : Précoces ou Tardifs
- ✓ Les effets tissulaires et les conséquences sur l'organisme sont liés : au mode d'irradiation, à la dose et au débit de dose, à l'étendue, à l'étalement et au fractionnement.

### **5.5.5. En pratique :**

- ↪ Le médecin définit : le plan de traitement, les volumes à traiter, les doses à atteindre, le fractionnement et l'étalement
- ↪ La préparation du traitement nécessite un scanner de dosimétrie grâce auquel le médecin procède au tracé des contours : volume cible et organes critiques
- ↪ Le médecin définit ainsi le PTV (planning target volume) ou volume prévisionnel
- ↪ Le radio physicien (PSRPM) détermine la balistique du traitement
- ↪ Le logiciel de dosimétrie permet la visualisation des champs de traitement, des volumes traités et protégés, de la dosimétrie
- ↪ Le système fournit les paramètres d'installation au manipulateur qui effectue les contrôles requis avant la première séance.

### **5.5.6. La surveillance :**

Le manipulateur tient à jour la carte de traitement.  
Il vérifie régulièrement la coïncidence des données  
Il participe à la surveillance clinique et dosimétrique du patient.  
Il doit appliquer à son niveau les procédures de contrôles des équipements

## **5.6. La curiethérapie :**

### **5.6.1. Définitions**

La curiethérapie est une technique de traitement des tumeurs solides par mise en place de sources radioactives à l'intérieur d'un organisme.

Selon la position du radioélément par rapport à la tumeur on distingue :

- La curiethérapie interstitielle ou endo-curiethérapie
- La plésiocuriethérapie ou curiethérapie de contact (C. endocavitaire, C. endoluminale)

Selon le débit de dose on distingue :

- La C. à haut débit de dose ( $DD > 12 \text{ Gy/h}$ )
- La C. à bas débit de dose ( $DD < 2 \text{ Gy/h}$ )

### **5.6.2. Radioéléments utilisés**

- Le Césium 137 utilisé principalement pour des applications gynécologiques avec projecteurs de source
- L'Iridium 192 conditionné sous forme de fils ou d'épingles pouvant être facilement coupés
- L'iode 125 est utilisé en curiethérapie sous forme de grains implantés de façon temporaire ou permanente (utilisé au US depuis 1960)

Activité d'une source :

En curiethérapie elle s'exprime en Mégabecquerels (MBq), le curie a été abandonné en 1985

$$1\text{Bq} = 2,7 \cdot 10^{-11}\text{Ci}$$

$$1\text{Ci} = 3,7 \cdot 10^{10}\text{Bq} \quad (1\text{mCi} = 37\text{MBq})$$

*Les instances internationales ont proposé de spécifier les sources en terme de :*

Activité linéique d'une source :

Activité/Unité de longueur (MBq/cm)

### **5.6.3. Les systèmes d'application**

*Ils ont pour but :*

- De s'adapter à l'anatomie des patients
- De conserver le positionnement des sources
- De permettre le chargement différé des sources
- De minimiser l'exposition du personnel

En gynécologie (C. endocavitaire)

Les applicateurs en métal, rigides, à chargement différé  $\Rightarrow$  Sonde utérine, colpostats

Les applicateurs plastiques

Les moulages (méthode de IGR)  $\Rightarrow$  Empreinte exacte de la cavité vaginale

Les systèmes d'application en curiethérapie interstitielle

Les aiguilles vectrices

Les boucles plastiques

Les cavaliers ou gouttières

### **5.6.4. La dosimétrie :**

Un système est défini comme un ensemble de règles concernant l'activité des sources, la géométrie et la méthode de l'implantation comprenant les temps d'application.