

## PRISE EN CHARGE DU CANCER

Une fois le diagnostic de cancer posé, l'état du patient peut nécessiter un traitement médical et des soins spécialisés pendant des mois, et souvent des années. Les principales modalités de traitement, à savoir la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, peuvent être administrées seules ou en association. Actuellement, des efforts considérables sont faits pour créer des centres anticancéreux spécialisés dans lesquels les médecins pratiquent un traitement multimodal, basé sur les dernières connaissances scientifiques, sous réserve que celui-ci ait été évalué au cours d'essais cliniques appropriés. Lorsque le traitement a réussi, une réadaptation spécifique peut être nécessaire.

Si le traitement n'est pas curatif, il est crucial que les patients conservent la meilleure qualité de vie possible. Pour nombre d'entre eux, les soins de soutien et les soins palliatifs sont essentiels et nécessitent souvent une gamme de prestations de santé qui dépasse la discipline de l'oncologie.



## RESUME

- > La chirurgie oncologique est en passe de devenir une discipline de spécialistes. Des progrès récents dans ce domaine ont permis une identification plus précise du contour des tumeurs, ce qui a entraîné une réduction du nombre de récidives locales.
- > La pratique de la chirurgie mini-invasive, de la laparoscopie et de la fibroscopie a été facilitée par l'apparition de nouvelles technologies.
- > Le risque de cancer extrêmement élevé chez les patients atteints de syndromes familiaux conduit de plus en plus souvent les médecins à envisager la chirurgie prophylactique, à savoir la mastectomie chez les porteuses de mutations des gènes BRCA1/2, et la colectomie chez les patients atteints d'adénomatose colique familiale.
- > La prise en charge chirurgicale repose sur une approche globale du patient et ne saurait se limiter à la simple excision de la tumeur.

Bien que la chirurgie ait existé longtemps avant l'introduction des autres traitements du cancer, la discipline appelée chirurgie oncologique n'est toujours pas reconnue comme spécialité médicale dans tous les pays. Il s'agit plutôt d'un concept qui s'est développé récemment et qui a évolué lorsque la radiothérapie et la chimiothérapie sont devenues des modalités thérapeutiques différentes (Voir *Radiothérapie* p. 284 et *Oncologie médicale* p. 289). Le chirurgien, qui, auparavant, opérait seul, fait dorénavant partie intégrante d'une équipe d'acteurs qui travaillent ensemble contre le cancer dans le cadre d'un programme complexe de traitements multimodaux.

Etant donné que les chirurgiens oncologues ne peuvent espérer être opérationnels sur tous les types de tumeurs solides, surtout si l'on considère les techniques de pointe que nécessite ce type

d'interventions, ils doivent désormais se spécialiser en fonction des sous-groupes de tumeurs selon l'organe atteint, comme les tumeurs des voies digestives supérieures et les tumeurs colorectales. Des tendances à l'hyperspécialisation en chirurgie hépato-bilio-pancréatique, en chirurgie endocrinienne et en chirurgie vasculaire sont également apparues. Les tentatives pour créer des sous-groupes d'intervention, avec de nouvelles spécialisations dans un type d'acte chirurgical donné, comme la greffe d'organes ou la vidéo-laparoscopie, ont généralement échoué. A l'heure actuelle, on observe une tendance à recruter des chirurgiens spécialistes d'un ou de plusieurs organes. Non seulement ces spécialistes apportent une connaissance de base de la biologie du cancer, mais ils sont également capables de prendre part à une recherche multidisciplinaire et de collaborer avec des collègues de spécialités médicales différentes.

Cependant, dans le but d'assurer au patient une qualité de soins optimale, l'approche chirurgicale doit tenir compte à la fois du type de pathologie et du type d'organe touché, car un nombre croissant d'études démontre que le cancer affecte souvent plusieurs organes. Les chirurgiens oncologues ont favorisé la standardisation de la pratique chirurgicale dans le but d'allonger l'espérance de vie de leurs patients. Leur participation à des essais cliniques multicentriques a permis de comparer les résultats cliniques des procédures chirurgicales et les résultats du traitement anticancéreux [1,2].

## Notions d'éthique et organisation de la prise en charge

La prise en charge de patients atteints de cancer, quel que soit leur âge, nécessite une approche éthique et psychologique spécifique. La plupart des patients passent par un stade de refus, avant d'accepter leur maladie au fur et à mesure que le diagnostic et le traitement évoluent. Il est possible que la décision de recourir à



Fig. 6.1 En présence de tumeurs solides, la chirurgie est curative lorsque la tumeur est confinée à son site anatomique d'origine.



Fig. 6.2 Un patient subissant un traitement par électrolyse pour une tumeur du foie non résécable. Deux cathéters-électrodes en platine génèrent un faible courant électrique qui entraîne l'ablation de la tumeur localisée

la chirurgie soit prise lorsque la maladie a déjà entraîné une dégradation de la qualité de vie du patient. Celui-ci perçoit souvent le cancer comme un processus de mutilation et d'autodestruction. Il est

alors fréquent qu'il considère l'intervention chirurgicale soit comme une opération de dernier recours, soit comme une injure supplémentaire faite à son corps détruit par la maladie. Ainsi, du point de vue du patient, l'intervention chirurgicale est perçue à la fois comme un nouveau fardeau, mais également comme une opportunité de guérison. Les chirurgiens qui prodiguent des soins aux cancéreux doivent les aider à retrouver leur libre arbitre et leur autodétermination. L'intérêt de ce travail de psychologue est de permettre de préparer le patient à donner son consentement éclairé à une intervention chirurgicale. Cela s'avère particulièrement utile si l'on souhaite lui demander de participer à un essai clinique par la suite. En pratique, les patients accordent souvent plus facilement leur confiance à une équipe pluridisciplinaire bien structurée et bien coordonnée qu'à un médecin travaillant seul.

En raison de la large diffusion des connaissances en matière de cancer, les relations entre le patient et le chirurgien ont évolué, pour donner naissance à de nouveaux comportements face au risque opératoire. De nombreux chirurgiens impliqués dans la prise en charge des patients cancéreux ont dû se résoudre à passer d'une approche thérapeutique centrée sur la chirurgie, à une approche de chirurgien oncologue, engagé dans une stratégie multidisciplinaire qui associe une prise en charge par type d'organe et par type de pathologie. Ces chirurgiens sont donc mieux placés pour relever de nouveaux défis.

Par ailleurs, on observe une tendance générale à la centralisation des soins anticancéreux dans les hôpitaux, qui permettent de former des équipes pluridisciplinaires. La radiothérapie et la chimiothérapie cytotoxique sont souvent regroupées dans des cliniques d'oncologie qui donnent aux chirurgiens oncologues la possibilité de se concentrer sur la partie chirurgicale du traitement. Cependant, étant donné qu'il n'est ni réaliste ni souhaitable de priver la chirurgie générale de son rôle dans le traitement, l'amélioration de la connaissance et du savoir-faire des chirurgiens généralistes en matière de pratique oncologique reste une priorité.

Pathologie sous-jacente	Type de cancer associé	Prophylaxie
<b>Cryptorchidisme</b>	Cancer du testicule	Orchidopexie
<b>Formes familiales du cancer du côlon</b> Formes familiales du cancer du côlon Polypose adénomateuse familiale (PAF) ou cancer colorectal héréditaire sans polypose		
<b>Rectocolite hémorragique</b>	Cancer du côlon	Colectomie
<b>Néoplasies endocriniennes multiples types 1 et 2 (MEN1, MEN2)</b>	Cancer médullaire de la thyroïde	Thyroïdectomie
<b>Formes familiales de cancer du sein (BRCA 1, BRCA 2)</b>	Cancer du sein	Mastectomie
<b>Formes familiales de cancer de l'ovaire (BRCA1)</b>	Cancer de l'ovaire	Ovariectomie

Tableau 6.1 La chirurgie, moyen de prévention du cancer V.T. DeVita et al., (1997) *Cancer: Principles and practice of oncology* © Lippincott, Williams & Wilkins.

### Types de traitements chirurgicaux

#### Chirurgie prophylactique

L'une des stratégies possibles de prévention du cancer est la résection chirurgicale des tumeurs associées à une dysplasie sévère (Tableau 6.1). Un exemple significatif de ce type de thérapie est la coloproctectomie totale, que l'on pratique chez de jeunes patients atteints de polypose adénomateuse familiale asymptomatique (Fig. 6.4). On peut également prendre l'exemple de la pancréatectomie totale que les chirurgiens réalisent chez les patients atteints d'une tumeur intracanaléculaire papillaire et mucineuse du pan-



Fig. 6.3 Foie d'un patient atteint de cirrhose qui présente les symptômes d'un carcinome hépatocellulaire à foyers multiples

créas à foyers multiples avec des zones de dysplasie sévère à modérée (Fig. 6.5). Enfin, dans le cas d'une cirrhose de stade avancé, à partir de laquelle des carcinomes hépatocellulaires de petite taille et indétectables peuvent se développer [3], on peut considérer que la transplantation hépatique est une stratégie thérapeutique destinée à prévenir le cancer du foie.

#### Chirurgie curative

Pour que le traitement soit curatif, il est indispensable d'obtenir le contrôle local de la tumeur. Cela implique d'éradiquer complètement la tumeur primitive ainsi

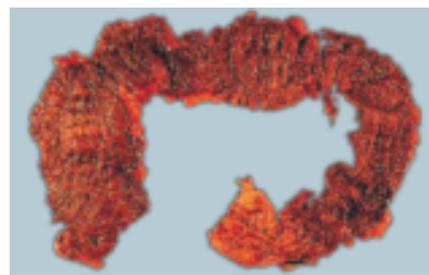


Fig. 6.4 Pièce opératoire d'une coloproctectomie totale pratiquée chez un garçon de 14 ans en raison d'une polypose adénomateuse familiale: on peut observer de nombreux polypes

Année	Mastectomie radicale (%)	Mastectomie radicale modifiée (%)
1972	47,9	27,7
1976	25,5	51,9
1977	20,9	55,4
1981	3,4	72,3

Lors d'une mastectomie radicale, l'intégralité du tissu mammaire est résecté ainsi que le petit pectoral et le grand pectoral. Un curage axillaire est également effectué. Dans la technique modifiée, le grand pectoral est conservé.

**Tableau 6.2** Comparaison de la mastectomie radicale de Halsted et de la mastectomie radicale modifiée dans le traitement du cancer du sein : le recours à la technique modifiée, moins drastique, a augmenté de façon constante].

que les lésions présentes dans les ganglions lymphatiques régionaux. Pour atteindre ce but, la chirurgie est la stratégie la plus appropriée et, de ce point de vue, elle constitue toujours la clef de voûte du traitement [4]. Néanmoins, la chirurgie curative n'est plus synonyme de chirurgie mutilante. Dans ses grandes orientations, la chirurgie oncologique est maintenant plus conservatrice que par le passé : les chirurgiens oncologues évitent de pratiquer des opérations débilantes aussi longtemps qu'une résection adéquate de la tumeur est possible. Cependant, avant de faire subir au patient une intervention chirurgicale potentiellement dangereuse, il est crucial de réaliser un bilan préopératoire.

Pour prendre un exemple, dans le cas du cancer du sein chez la femme, la chirurgie conservatrice illustre parfaitement la façon dont on peut réconcilier la nécessité d'un traitement adéquat, la conservation

du sein, et l'amélioration de la qualité de vie. En effet, bien qu'efficace, la mastectomie radicale était associée à un traumatisme psychologique dû à l'amputation du sein. Cela a incité les médecins à envisager des actes chirurgicaux plus conservateurs (Tableau 6.2) et il est devenu clair qu'une mastectomie partielle seule conduisait à un taux de récurrence locale considérable. L'étude de la littérature des années 1980 et 1990 a révélé chez les femmes atteintes de cancer du sein, un taux de survie global et un taux de survie sans maladie équivalents, qu'elles aient subi une mastectomie ou bien une chirurgie mammaire conservatrice associée à un traitement radiothérapeutique postopératoire [5]. Etant donné qu'elle constitue une alternative thérapeutique à la mastectomie, la chirurgie mammaire conservatrice revêt une importance toute particulière. En effet, grâce au dépistage mammographique, la taille moyenne des

tumeurs invasives a diminué, tandis que l'incidence des cancers du sein non invasifs est en augmentation. En ce qui concerne les cancers de l'estomac, la chirurgie est le seul traitement curatif possible, et les résultats de la gastrectomie se sont améliorés depuis 1970 (Tableau 6.3) [4]. La comparaison des taux de survie à 5 ans met en valeur des écarts considérables entre les résultats des études japonaises et américaines (100% au Japon et 50% aux Etats-Unis pour les cancers de stade I). Ces écarts peuvent s'expliquer en partie par des différences en matière de technique chirurgicale ou de méthodes de stadification. En effet, au Japon, la dissection extensive des ganglions lymphatiques fait partie de la technique chirurgicale standard. En outre, les médecins pratiquent plus souvent la gastrectomie totale et la dissection des organes voisins.

#### *Chirurgie palliative*

Au cours des dernières décennies, l'utilisation accrue des techniques interventionnelles s'est traduite par une baisse des indications de la chirurgie palliative. Le recours aux technologies de l'endoscopie et de la radiologie en soins palliatifs a permis une amélioration significative des symptômes invalidants, particulièrement dans les cas où la tumeur obstruait la lumière des vaisseaux sanguins par compression.

#### **Progrès technologiques**

Au cours des vingt dernières années, l'instrumentation chirurgicale a connu des évolutions régulières. L'avènement de la fibroscopie, entre autres nouvelles technologies, a eu un impact important sur l'évolution de la chirurgie moderne. La laparoscopie (en d'autres termes l'examen endoscopique de l'intérieur de la paroi abdominale) constitue désormais un outil fondamental pour diagnostiquer les lymphomes non hodgkiniens intrapéritonéaux et la carcinose péritonéale (dissémination importante d'un carcinome dans la cavité abdominale). Associée à l'échographie, cette technique joue un rôle de plus en plus important dans la stadification de nombreux cancers, tels que les cancers foie et du pancréas [6]. En outre, de

Période	Résectabilité (%)	Mortalité (%)	Survie à 5 ans (%)
Avant 1970	37	15	38
Avant 1980	53	13	52
Avant 1990	48	5	55

**Tableau 6.3** Amélioration significative de la survie et de la mortalité après traitement chirurgical du cancer de l'estomac. A.J.A. Bremers et coll. (1999) *Cancer Treatment Reviews*, 25 : 333-353]

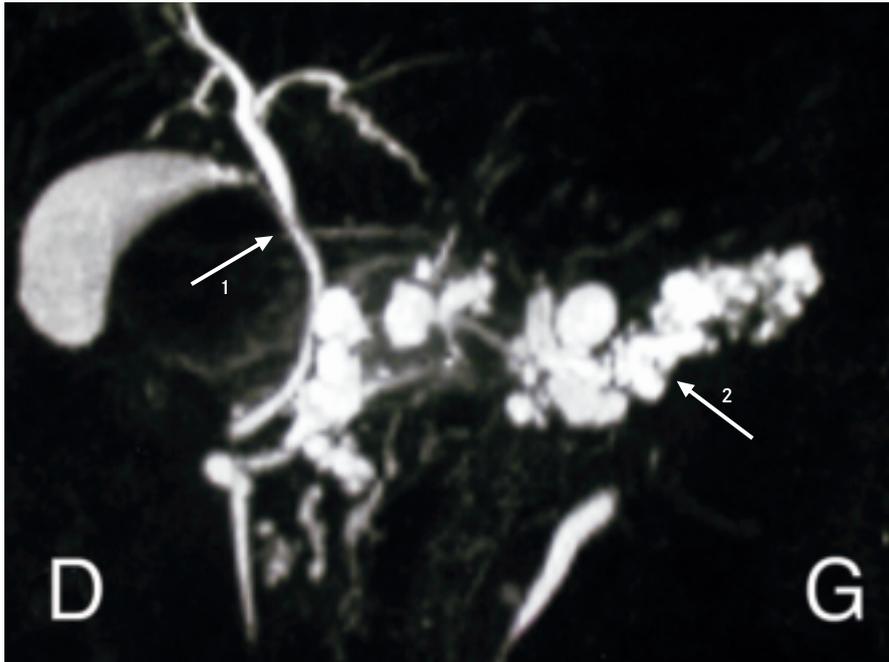


Fig. 6.5 Tumeur intracanaléaire papillaire et mucineuse du pancréas chez un patient adulte qui a ensuite subi une pancréatectomie totale. Cette image a été obtenue par imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection d'un produit de contraste.

1 = Canal cholédoque, 2 = Canal de Wirsung. On notera de multiples dilatations engendrées par la présence de tissu tumoral.

D = Droite, G = Gauche]

nouvelles techniques opératoires pour traiter le cancer sont encore à l'étude actuellement. Les premiers résultats de la résection du carcinome colique par voie laparoscopique semblent être prometteurs, bien qu'il faille encore étudier de façon plus approfondie certains rapports isolés qui font état de récives au niveau du site de l'orifice. L'exérèse des métastases pulmonaires périphériques peut être réalisée au moyen d'une thoracoscopie avec résection cunéiforme. Cependant, des études plus spécifiques sont nécessaires pour que la thoracoscopie et la laparoscopie soient admises parmi les interventions conventionnelles en chirurgie oncologique. En effet, il ne faut pas déroger aux principes de l'oncologie dans le seul but d'y intégrer les méthodes complexes associées aux techniques de la vidéo-endoscopie.

Ces dernières années, des techniques d'ablation non chirurgicales ont également fait leur apparition. Elles sont

conçues pour faciliter la destruction des tumeurs localisées en utilisant soit des agents chimiques, soit des agents physiques, tels que la chimio-embolisation artérielle, l'injection d'alcool, la cryothérapie, l'ablation par radiofréquences (ARF), l'électrolyse (Fig. 6.2) et la chimiohyperthermie [7]. Non seulement ces techniques peuvent être utilisées dans des traitements palliatifs, mais elles peuvent également faire partie intégrante de traitements curatifs, au sein desquels elles peuvent soit constituer une alternative thérapeutique à l'exérèse, soit être associées à la résection chirurgicale, selon le stade de la tumeur et l'état général du patient.

Actuellement, la transplantation hépatique est considérée comme la meilleure stratégie thérapeutique chez certains patients soigneusement sélectionnés et seulement atteints d'une cirrhose avec un carcinome hépatocellulaire de petite taille, circonscrit au foie (Fig. 6.3). Bien

qu'il soit encore controversé, ce nouveau mode de traitement, qui soigne à la fois la tumeur et la cirrhose, est mieux accepté dans les pays développés, et connaît un succès grandissant. Cependant, son application à grande échelle se heurte à un manque chronique de donneurs, et donc à une pénurie d'organes disponibles pour les greffes. La greffe du foie pratiquée avec des donneurs vivants apparentés est devenue une stratégie alternative précieuse pour faire face à cette pénurie importante de greffons de foie cadavériques. Cette technique a d'ailleurs été utilisée chez certains patients soigneusement sélectionnés qui présentaient un éventail limité de tumeurs du foie malignes. Dans les pays asiatiques, où les greffes de foie à partir de donneurs morts sont pratiquement inexistantes (en particulier au Japon et à Hong Kong), des centres spécialisés travaillent actuellement pour mettre progressivement cette nouvelle technique au point.

#### Place de la chirurgie oncologique au sein de la thérapie multimodale

La chirurgie reste le traitement de première intention pour guérir de nombreux cancers. Cependant, il est quelquefois impossible de réaliser une résection curative ou bien d'améliorer le pronostic au moyen d'une résection. Pour combler ces déficiences, des thérapies adjuvantes associant la chimiothérapie et la radiothérapie ont été mises au point. Lorsque ces thérapies sont utilisées en complément de l'intervention chirurgicale, on peut considérer qu'elles font partie intégrante de la chirurgie oncologique moderne.

La radiothérapie a été incluse dans un traitement néoadjuvant afin de permettre une amélioration du stade de certaines tumeurs telles que le carcinome rectal. Ce traitement néoadjuvant peut permettre de procéder à la résection de certaines tumeurs qui étaient inaccessibles à la chirurgie auparavant. Il est possible d'obtenir des résultats similaires dans le traitement des métastases hépatiques et colorectales mal placées et de taille importante, en utilisant la chimiothérapie pour transformer certaines lésions non-résécables en lésions résécables. La

## TELEMEDECINE

En matière de traitement du cancer, les principales perspectives qu'offre la télé-médecine sont la diffusion de l'information à des fins d'assurance-qualité et le partage des ressources technologiques médicales. Internet constitue un vecteur formidable de dissémination de l'information et de la connaissance à travers le monde. Actuellement, l'utilisation systématique de la télé-médecine est limitée aux pays développés. Le recours à la télé-médecine reste sporadique dans les pays en développement car l'accès à internet y est très souvent restreint. Dans les pays développés, avec l'apparition de services internet de pointe, il est très vraisemblable que ce phénomène de partage des ressources technologiques médicales entre les différents établissements de santé prenne une ampleur considérable. Ces ressources technologiques perfectionnées peuvent inclure le télé-diagnostic, la planification des soins en ligne (dans le cadre d'une radiothérapie), des services de télé-médecine tels que le traitement d'images à distance (y compris les images 3D ou les images virtuelles utilisées à des fins de formation ou de diagnostic), et enfin un deuxième contrôle des soins effectué par un système expert qui vérifie le bon déroulement des traitements. Cette seconde vérification peut améliorer les résultats de la thérapie pour un coût abordable.

A l'heure actuelle, grâce aux capacités des réseaux modernes qui ne limitent plus la quantité de données électroniques transmises, les défis majeurs que doit relever l'informatique médicale de pointe sont la gestion d'une quantité considérable d'informations et la prise en charge de l'assurance-qualité. Bien que de nombreux efforts aient été faits pour développer les dossiers médicaux électroniques, il n'existe pour l'instant aucune norme informatique reconnue (Comité européen de Normalisation, Comité technique pour l'Informatique médicale <http://www.centc251.org/>).

Dans les pays développés, la plupart des hôpitaux ont recours au traitement électronique des données pour assurer leurs prestations. Souvent, chaque département utilise son propre système d'information sur support numérique. Dans la plupart des cas, les applications informatiques de ces départements sont utilisées depuis plusieurs années, et n'offrent aucune possibilité d'interconnexion. En outre, la communication peut s'avérer impossible même au sein du système d'information de l'hôpital, en raison de protocoles de communication propriétaires. Dans la pratique, dans un même établissement de santé, les informations pertinentes concernant les patients sont diffusées dans de nombreux systèmes d'information dépourvus de fonctionnalités d'échange correctes. Certains ont tenté d'utiliser la technologie du Web pour créer

des plates-formes d'intégration avec un protocole de communication HL 7 (Health Level 7 <http://HL7.org>). Cependant, ces plates-formes présentent des inconvénients en matière de manipulation des données, de sécurité, et de rapidité d'exécution. L'intergiciel d'intégration CORBA (Common Object Request Broker Architecture, un produit de l'Object Management Group <http://www.omg.org/>) peut constituer une solution alternative, mais ses applications commerciales devront faire leurs preuves dans la pratique clinique quotidienne.

Seule une distribution à grande échelle d'infrastructures électroniques dans les établissements de santé permettra d'intégrer les bienfaits de la télé-médecine à la pratique médicale. Dans les pays développés, la mise en place progressive des dossiers patients électroniques laisse entrevoir une amélioration significative du rapport coût/efficacité des traitements et de l'assurance-qualité. Dans les pays en développement, la généralisation de l'accès à l'information disponible sur internet jouera un rôle majeur dans la diffusion de la connaissance et des normes médicales (Ricke J, Bartelink H, *Eur J Cancer* 36, 827-834, 2000 ; Wootton R ed, *European telemedicine* 1998/ 99. Kensington Publications, London 1999).

thérapie néoadjuvante peut également permettre une diminution du taux de récurrence régionale après la résection curative de carcinomes agressifs, tels que l'adénocarcinome du pancréas exocrine [8]. L'objectif de la chirurgie de cytoréduction est de retirer la plus grande partie possible de la masse tumorale. Ce type d'opération, qui consiste à éliminer des fractions importantes d'amas de cellules malignes identifiés, est appelée 'chirurgie de réduction tumorale'. Cette intervention, qui est couramment utilisée dans le traitement de première intention du cancer de l'ovaire, permet une amélioration conjointe de la survie à cinq ans et de la survie médiane chez les patientes

qui présentent des résidus tumoraux de petite taille. Cependant, il est possible que certaines de ces constatations soient dues à la sélection des patientes effectuée avant intervention, plutôt qu'à un changement dans l'évolution naturelle de la maladie provoqué par l'opération. La chirurgie de réduction tumorale est en général associée à une chimiothérapie et à une radiothérapie postopératoire. La chirurgie de cytoréduction et la chimiothérapie intrapéritonéale sont de plus en plus fréquemment utilisées dans le traitement de la carcinose péritonéale induite par un cancer de l'ovaire. Des progrès récents en matière de radiothérapie peropératoire peuvent permettre

de proposer des stratégies thérapeutiques supplémentaires aux patients atteints de tumeurs cancéreuses mal réséquées ou inaccessibles, telles que les tumeurs des voies biliaires. En effet, les cholangiocarcinomes situés au niveau des voies biliaires peuvent être traités par une thérapie adjuvante peropératoire qui consiste à placer des sources radioactives thérapeutiques après la résection, que celle-ci soit réussie ou non.

### *Avenir de la chirurgie oncologique*

De nos jours, les pays développés disposent en règle générale de centres hospitaliers importants qui possèdent des unités d'oncologie spécialisées, ou bien

d'un réseau de centres anti-cancéreux dont les ressources en personnel et en matériel sont suffisantes. Malgré ces infrastructures, la chirurgie oncologique reste une discipline à part dans de nombreux pays, tant à l'échelon local qu'à l'échelon national.

L'adoption de nouvelles technologies dans ce domaine doit être subordonnée à

l'établissement de preuves scientifiques qu'elles sont efficaces sur le patient et qu'elles offrent un rapport coût / efficacité supérieur à celui des techniques actuelles. Durant la phase d'évaluation, ces technologies doivent seulement être utilisées dans le cadre d'essais cliniques multicentriques, sous la surveillance accrue des oncologues. Le respect de ces

consignes permettra à la fois de veiller à l'amélioration constante du résultat des traitements, et de maîtriser les coûts de prise en charge du cancer [2].

## REFERENCES

1. Vetto J, ed. (1999) *Current Practice and Therapy in Surgical Oncology*, Hagerstown, MD, Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
2. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, eds (1998) *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook*, Hagerstown, MD, Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
3. Mion F, Grozel L, Boillot O, Paliard P, Berger F (1996) Adult cirrhotic liver explants: precancerous lesions and undetected small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology*, 111: 1587-1592.
4. Bremers AJ, Rutgers EJ, van de Velde CJ (1999) Cancer surgery: the last 25 years. *Cancer Treat Rev*, 25: 333-353.
5. Fisher B (1999) From Halsted to prevention and beyond:

advances in the management of breast cancer during the twentieth century. *Eur J Cancer*, 35: 1963-1973.

6. Berry DP, Maddern GJ (2000) Other in situ ablative techniques for unresectable liver tumours. *Asian J Surg*, 23: 22-31.
7. Luck AJ, Maddern GJ (1999) Intraoperative abdominal ultrasonography. *Br J Surg*, 86: 5-16.
8. Partensky C, Maddern GJ (1999) Pancreatectomy after neoadjuvant chemoradiation for potentially resectable exocrine adenocarcinoma of the pancreas. In: Mornex F, Mazoner, JJ, Droz, JP, Marty, M eds, *Concomitant Chemoradiation: Current Status and Future*, Paris, Elsevier.

## SITES INTERNET

Society of Surgical Oncology (USA):  
<http://www.surgonc.org>

European Society for Surgical Oncology:  
<http://www.esso-surgeonline.be/>

World Federation of Surgical Oncology Society:  
<http://www.wfsos.com/>

On-line Medical Dictionary (CancerWeb):  
<http://cancerweb.ncl.ac.uk/omd/>

# RADIOTHERAPIE

## RESUME

> Pour une prise en charge optimale des patients atteints de cancer, la radiothérapie est un outil fondamental. Son efficacité dépend de facteurs techniques, tels que la nature et les paramètres du faisceau d'irradiation, mais également de facteurs biologiques, comme l'impact de l'hypoxie et de la prise de médicaments sur la radiosensibilité de la tumeur.

> A l'échelle nationale, la radiothérapie est la clef de voûte des stratégies de lutte contre le cancer. Le recours à la radiothérapie exige une planification à long terme des traitements, et un inventaire approprié des moyens médicaux disponibles.

> Dans de nombreux cas, un patient atteint de cancer peut être traité de manière efficace et complète par radiothérapie, sans recourir à une technologie sophistiquée, et pour un coût modéré.

A l'heure actuelle, on estime que sur l'ensemble des cas de cancer diagnostiqués à travers le monde, 50 % des patients pourraient tirer parti de la radiothérapie à une étape ou à une autre de l'évolution de leur maladie. La radiothérapie pourrait soit faire partie d'un traitement radical à visée curative, soit être utilisée au sein d'une thérapie palliative afin de soulager la douleur ou d'autres symptômes. Traiter des patients par radiothérapie implique de prévoir longtemps à l'avance la construction d'installations spécifiques, mais également l'embauche de médecins, de radiophysiciens et de techniciens spécialisés [1]. Dans de nombreuses parties du monde, bien que le coût de modernisation des infrastructures soit bel et bien compris dans le tarif de bon nombre de prestations de santé, les performances des installations de radiothérapie sont très médiocres. Dans les dix prochaines années, la situation devrait s'améliorer de façon significative à l'échelle de la planète, grâce à la fiabilité croissante des équipements de radiothérapie modernes et à la baisse du prix des infrastructures connexes de planification informatisée des traitements.

## Radiobiologie

La radiobiologie est définie comme l'utilisation de radiations ionisantes sur une pathologie maligne à des fins thérapeutiques. Les appareils à rayons X de haute énergie modernes génèrent des rayonnements jusqu'à cent fois plus pénétrants que ceux qui sont utilisés en radiodiagnostic. Ces rayonnements peuvent prendre la forme de faisceaux étroits, concentrés sur des régions du corps bien précises, ce qui permet de traiter des tumeurs situées en profondeur en n'irradiant que de façon infime les tissus sains avoisinants. Bien que la majorité des traitements administrés de cette façon soient à base de rayons gamma ou de rayons X, les accélérateurs d'électrons et les accélérateurs de particules permettent également de délivrer des doses de radiations ionisantes. Les fondements biologiques de l'effet thérapeutique des rayonnements ont fait l'objet d'études approfondies à la fois dans des cultures cellulaires et sur des tumeurs animales. Dans la plupart des cas, le dosage de la radiothérapie clinique s'effectue sur la base de l'expérience des praticiens plutôt que grâce à la modélisation biologique, bien que les examens effectués en laboratoire permet-

tent d'établir des corrélations. En raison de l'hétérogénéité considérable des tumeurs rencontrées, il est très difficile de formuler un pronostic définitif quant à leur évolution.

Après avoir administré des doses de rayonnements différentes, certains radiothérapeutes ont utilisé des courbes de survie cellulaire afin de déterminer la meilleure méthode pour améliorer la sélectivité des rayonnements entre les cellules malignes et les cellules saines. Les radiations endommagent considérablement l'ADN, mais la plupart



Fig. 6.6 Représentation schématique de l'intérieur d'un accélérateur linéaire. Le guide d'ondes permet d'augmenter la vitesse des électrons avant qu'ils n'atteignent leur cible ©Varian Medical Systems.



Fig. 6.7 Préparation d'un patient à un traitement de radiothérapie sur un accélérateur linéaire moderne. © Varian Medical Systems © Varian Medical Systems.

Type de matériel	Energie du rayonnement	Rendement 50% (profondeur à laquelle l'ionisation produite par le faisceau d'électrons est de 50%)	Coût approximatif de l'appareil (en millions de dollars américains)
<b>Orthovoltage</b>	50-250 KeV	4 cm	0,2
<b>Télécobalt</b>	1,25 MeV	9 cm	0,6
<b>Accélérateur linéaire</b>	4-20 MeV	15 cm	1,0
<b>Accélérateur de particules</b>	4-20 MeV	5-20 cm	20 - 50

Tableau 6.4 Caractéristiques techniques des appareils de radiothérapie

des cellules parviennent à le réparer (*Activation des agents cancérigènes et réparation de l'ADN* p. 89). Le taux de destruction de l'ADN dépend du type de rayonnement utilisé et augmente en présence d'oxygène. Or, la plupart des tumeurs sont hypoxiques, tout simplement parce que leur croissance a créé des besoins en oxygène supérieurs à leur apport sanguin (*Invasion et métastase* p. 121), ce qui les rend moins radiosensibles. Les différentes techniques utilisées pour surmonter cette difficulté, telles que l'utilisation d'oxygène hyperbare, la neutronthérapie ou bien l'utilisation de sensibilisateurs de cellules hypoxiques, ne sont que des solutions partielles. Il est vraisemblable que plus notre compréhension des mécanismes de génétique moléculaire du cancer sera approfondie,

plus l'on pourra anticiper les effets des radiations de façon précise. Cela permettra de mettre en place des protocoles d'irradiation et des dosages plus adaptés, mais aussi de les personnaliser davantage, d'améliorer leur efficacité et de réduire leur toxicité.

#### Matériel nécessaire

Réaliser une radiothérapie nécessite un matériel hétérogène et sophistiqué [2]. En radiothérapie, l'énergie du rayonnement détermine le pouvoir de pénétration du faisceau et se mesure en électrons volts (Ev). L'équipement de base est un appareil d'orthovoltage qui émet des rayonnements de faible énergie et qui n'est autre qu'un simple appareil de radiodiagnostic amélioré. Il est capable de générer un faisceau d'une

énergie maximum de 250 KeV. Cependant, l'utilisation d'un tube à rayons X standard pour produire un faisceau de plus haute énergie n'est pas sans poser des problèmes, car le faisceau fait chauffer la cible (à savoir l'élément qui génère des rayons X lorsqu'il est soumis au bombardement électronique). Malgré des systèmes de refroidissement par eau élaborés, la cible se détériore rapidement lorsque l'on utilise des tensions plus élevées. Bien que la pénétration de ces rayonnements de faible énergie ne soit que de 1-4 cm, ils sont efficaces dans le traitement des cancers superficiels de la peau et le traitement palliatif des métastases osseuses. L'utilisation, par le passé, de plusieurs champs d'irradiation en ortho-voltage pour traiter les tumeurs profondes a provoqué des effets secondaires graves, tels que des réactions cutanées sévères et l'irradiation d'un volume important de tissu sain.

La radiothérapie isotopique fait appel à des sources de rayonnement gamma et génère des faisceaux de plus haute énergie. A l'origine, on utilisait des sources de radium, mais celles-ci ont été remplacées par des sources de cobalt. Les télécobalts peuvent produire une énergie de 1.25 MeV et sont extrêmement fiables. En effet, la source de cobalt est logée dans une boîte en plomb équipée d'un volet électrique, et la seule source de panne possible est une dysfonction du mécanisme d'obturation. Cependant, l'utilisation des télécobalts engendre des problèmes de radioprotection, car les sources de cobalt doivent être changées tous les cinq ans en raison de la dégradation des matériaux radioactifs. En outre, des incidents surprenants se sont produits dans les pays en développement où des têtes de cobalt volées ont été revendues comme de la simple ferraille, ce qui a entraîné la fabrication de mobilier domestique et de meubles de bureau hautement radioactifs.

De nos jours, les accélérateurs linéaires (Fig. 6.7) constituent la référence absolue en matière de radiothérapie. La vitesse des électrons augmente lorsqu'ils traversent un guide d'ondes linéaire d'à peu près un mètre de long, puis ils viennent frapper une cible qui transforme leur énergie cinétique en rayons X. De tels appareils peuvent produire de façon fiable des faisceaux dont l'énergie maximale peut atteindre 20 MeV. Ces

Type de tumeur	Dose totale Gray (Gy)	Durée de traitement (semaines)	Fractionnement (Dose (Gy) par fraction)
<b>Cancer de la prostate</b>	64	6	32 (2)
<b>Glioblastome</b>	60	6	30 (2)
<b>Cancer de l'oesophage</b>	60	6	30 (2)
<b>Cancer du larynx</b>	60	6	30 (2)
<b>Tumeur de l'hypophyse</b>	50	5	25 (2)
<b>Cancer du poumon</b>	50	4	20 (2.5)
<b>Maladie de Hodgkin</b>	40	4	20 (2)
<b>Métastases osseuses</b>	8	1	1 (8)

Tableau 6.5 Le traitement par radiothérapie est adapté à certains types de cancer

faisceaux traversent directement la surface de la peau et ne provoquent que très peu, voire pas du tout de réactions cutanées. Il est nécessaire d'utiliser plusieurs faisceaux pour que les tumeurs profondes reçoivent une dose maximale de radiations, et que les tissus sains ne soient que faiblement irradiés. La quantité d'énergie transmise par chaque faisceau diminue au fur et à mesure qu'ils pénètrent dans les tissus. Grâce à l'appareillage moderne et aux infrastructures de planification informatisée des traitements, l'utilisation de trois champs permet généralement une excellente répartition de la dose de radiothérapie dans la plupart des régions du corps. Les caractéristiques des rayonnements et les coûts des appareils de radiothérapie figurent dans le Tableau 6.4.

Le processus par lequel le radiothérapeute détermine le volume tumoral à irradier est appelé 'planification'. Les informations obtenues grâce aux examens cliniques, aux radiographies simples, à la tomodynamométrie, et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont utilisées pour définir le volume cible sur lequel un rayonnement à haute dose sera administré. On utilise un simulateur (en d'autres termes un appareil de diagnostic possédant les mêmes caractéristiques qu'un appareil de traitement) pour vérifier que le repérage anatomique du volume cible est juste. Dans de nombreux cas, la planification des traitements par tomodynamométrie permet de repérer le

volume tumoral en réalisant un marquage directement sur les clichés effectués. Lors d'une irradiation en petits champs très précis, comme dans le traitement des tumeurs de l'hypophyse ou du larynx, il est nécessaire d'utiliser un système de contention. Il s'agit d'un masque fin en Plexiglas, conçu pour s'adapter au visage de chaque patient et sur lequel des marques ont été faites au niveau des points d'entrée et de sortie. De cette façon, la balistique de l'irradiation est reproduite à l'identique d'un jour sur l'autre. Ceci permet d'éviter les imprécisions dues aux légers changements de position du patient et aux modifications du contour ou de la forme de la peau engendrées par une éventuelle perte de poids au cours de la thérapie. La radiothérapie radicale est en général administrée de façon fractionnée, par petites doses quotidiennes, cinq jours par semaine. Cela permet de délivrer une dose létale à la tumeur, tout en donnant aux tissus sains le temps de se régénérer et de réparer les lésions provoquées à leur ADN par les rayonnements.

Les avantages comparés des télécobalts par rapport aux accélérateurs linéaires font souvent l'objet de discussions. Par le passé, il y a eu pas mal d'inquiétudes dans les pays en développement concernant le coût des accélérateurs linéaires, leur fiabilité et leur nécessité médicale [3]. Dans les pays développés, les accélérateurs linéaires sont devenus des instruments de travail privilégiés en radiothérapie, grâce à la construction de réseaux informatiques

nationaux, voire internationaux, et à des progrès techniques récents en matière de collimation des faisceaux, de radiothérapie conformationnelle et de modélisation. Bien que certains tiennent encore les télécobalts pour des instruments efficaces [4], la plupart des organismes considèrent que les accélérateurs linéaires représentent l'avenir de la radiothérapie [5], y compris le Royal College of Radiologists britannique.

### Dosimétrie

L'irradiation peut être mesurée de différentes façons. Dans les premiers temps, pour évaluer grossièrement la dose reçue, on utilisait le dosimètre photographique. On surveillait l'apparition d'un érythème cutané et on mesurait l'effet des rayonnements sur des pastilles de produits chimiques déposées sur la peau. Puis, en 1937, on créa le 'Roentgen' qui représentait l'énergie du faisceau telle qu'elle était mesurée dans une chambre d'ionisation. Cependant, cette unité de mesure ne reflétait pas la dose absorbée par le volume cible chez le patient. Le 'Rad' fut la première unité de dose absorbée ; 1 Rad représentait alors l'équivalent de 100 Ergs d'énergie absorbée par gramme de tissu. Actuellement, on utilise une unité de mesure provenant du système SI (Système International), le Gray (Gy), qui est égal à 100 Rads. Très souvent, l'unité utilisée pour le fractionnement des doses est le centi-Gray (cGy), l'équivalent de 1 Rad. Même à dose égale, les différents types de

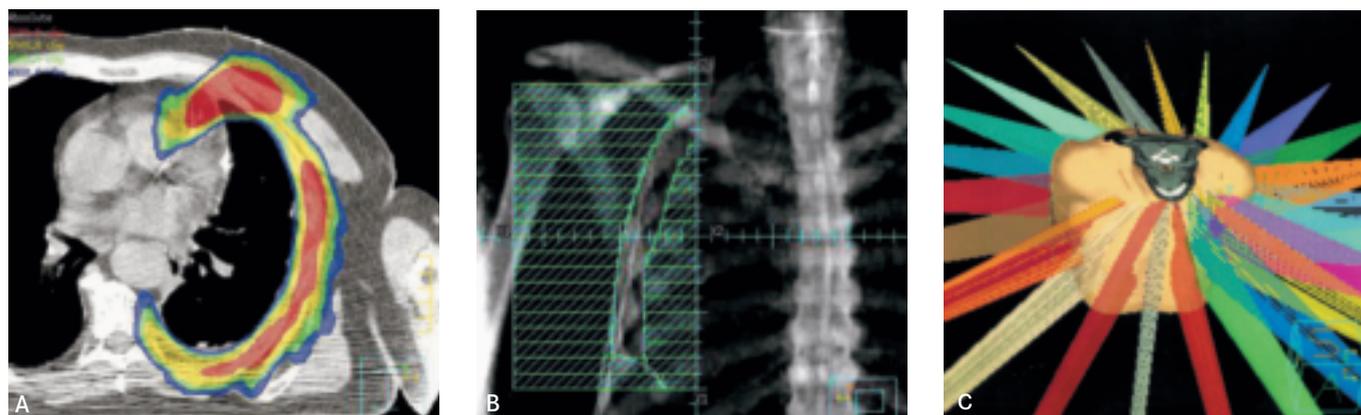


Fig. 6.8 Traitement par radiothérapie conformationnelle d'un mésothéliome de la plèvre. A Distribution de la dose calculée en coupe axiale ou en coupe transversale. B Exemple de cliché vu de la source ou BEV (Beam's Eye View). Sous cet angle de portique caractéristique, le champ d'irradiation vu de la source possède une forme en croissant qui s'adapte au volume cible. C Plusieurs faisceaux vus de la source formant un seul champ de rayons X qui décrit un arc et se conforme au volume cible ©Varian Medical Systems]

## CANCEROLOGIE ET FORMATION MEDICALE

La déclaration d'Edimbourg de 1988 (World Conference on Medical Education, Lancet, 2 : 464, 1988) avait pour but de changer le programme des facultés de médecine pour que celles-ci 'reflètent véritablement les besoins spécifiques de la société qui les entoure'. Or on assiste actuellement à une aggravation généralisée des chiffres du cancer dans le monde et à un alourdissement de la charge de travail des professionnels de la santé. Cette recrudescence des cas de cancers incite les gouvernements à intensifier la lutte contre cette maladie, et cela doit se traduire par une meilleure formation des étudiants de médecine en cancérologie. Or, la monographie de l'Union internationale contre le Cancer (UICC) (Robinson E et coll. Cancer Education for Undergraduate Medical Students : Curricula from Around the World, UICC, Genève, 1994) fait état des préoccupations mondiales au sujet de la formation en cancérologie des étudiants en médecine, et fournit une série de programmes types.

En effet, dans les facultés de médecine, la plupart des programmes de formation sont encore organisés pour répondre aux

besoins de disciplines ou de départements traditionnels plutôt qu'à ceux de la collectivité ou des patients. Cela gêne la mise en place d'un enseignement clinique interdisciplinaire, structuré en fonction des différents types de prestations de santé. En outre, cette organisation empêche l'intégration dans les programmes des nouvelles connaissances en biologie et en épidémiologie du cancer, mais également de traitements plus efficaces. Les enseignants de médecine soulignent que l'expérience des étudiants joue un rôle tout à fait déterminant dans la façon dont ils appréhendent le cancer tout au long de leur existence. Il est possible que la formation qu'ils suivent en troisième cycle ne soit pas en mesure de faire évoluer leurs premières impressions de façon significative. Dans de nombreux cas, la seule formation spécifique en cancérologie que reçoivent les médecins est celle qui est dispensée au cours de leurs études. Cela tient en partie à ce qu'aucune des structures pédagogiques de troisième cycle n'est directement responsable des cours sur la prise en charge et la lutte contre le cancer. Or, de toute évidence, il est essentiel que les étudiants en médecine soient formés convenablement en

cancérologie. La déclaration conjointe de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et de l'Union internationale contre le Cancer (UICC), qui proclame que 'dans la plupart des pays, il y a un décalage considérable entre les taux de guérison réels de certains cancers et les taux de guérison maximums obtenus en utilisant les données actuelles de la science' donne à réfléchir (Undergraduate Education in Cancer, UICC/WHO Workshop in Geneva, 1981). Pour réformer l'enseignement de la cancérologie dans les facultés de médecine, une des premières mesures importantes consiste à créer un comité de formation en cancérologie, ou bien à nommer un coordinateur des cours de cancérologie dans toutes les IUFR (Instituts Universitaires de Formation et de Recherche). Enfin, dans les domaines de la biologie du cancer, mais aussi de la prévention, du diagnostic, du traitement et du contrôle des symptômes de cette maladie, une réorganisation du programme existant, avec l'introduction d'un apprentissage par type de problème rencontré permettrait de pallier bon nombre des carences soulignées dans les rapports sur la formation en cancérologie des étudiants en médecine.

rayonnements ont des effets biologiques distincts sur les tissus, qu'il s'agisse de rayons X d'énergies différentes ou bien de rayonnements à base de neutrons ou de particules ionisantes. Il faut donc tenir compte de cette spécificité dans le calcul des normes de radioprotection. L'unité de mesure utilisée pour la radioprotection est le "Sievert". Le Sievert est le produit de la dose absorbée en centi-Grays et d'un facteur de qualité Q qui est égal à 1,0 pour la plupart des rayons X, à 10 pour les neutrons, et à 20 pour les particules alpha.

Lorsque qu'une radiothérapie est prescrite, le choix de la période de traitement, le fractionnement des doses, et le volume tumoral à traiter sont tous interdépendants. En radiothérapie radicale, de nombreux plans de traitement sont élaborés sur la base d'une dose d'approximativement 60 Gy administrée en 30 fractions quotidiennes de

2 Gy chacune, du lundi au vendredi, pendant six semaines. Lors d'un traitement palliatif, une dose totale moindre peut être subdivisée en fractions beaucoup plus importantes sur une période courte. En effet, une fraction unique et substantielle de 8 Gy peut permettre de soulager les douleurs osseuses. Lorsque l'on augmente la dose par fraction, cela altère davantage les tissus sains car ceux-ci ont moins de temps pour effectuer les processus de réparation habituels. Par conséquent, les effets biologiques produits par la même dose totale sont beaucoup plus importants si celle-ci est administrée sur une période courte que si elle est délivrée sur une période longue. Plusieurs formules complexes ont été élaborées afin de mettre en relation l'étalement et le fractionnement de la dose. Le radiothérapeute adapte le dosage en fonction du type de tumeur, de la nature du traitement (radical ou palliatif) mais aussi

du volume et des caractéristiques du tissu sain soumis aux rayonnements (Tableau 6.5). La quantité totale de rayonnements tolérée varie considérablement d'une région du corps à l'autre. En effet, après l'exposition à des rayonnements, les capacités de réparation de certains types de tissus corporels sont médiocres. Les tissus les plus sensibles sont le cristallin, la moelle épinière, le poumon, le rein, et l'intestin grêle. Pour éviter de les irradier, il est souvent nécessaire d'élaborer des plans de traitement perfectionnés en fonction de l'état général du patient et de ses chances de guérison. Plus récemment, en radiothérapie conformationnelle, l'utilisation de plans de traitement dont les champs d'irradiation s'adaptent parfaitement à la forme de la tumeur s'est répandue (Fig. 6.8). Ces plans permettent de réduire la toxicité sur les tissus sains, d'obtenir une augmentation progressive de la dose réelle

administrée sur le site tumoral, et ainsi d'améliorer les chances d'éradication, en l'absence de métastase.

### Brachythérapie

Ce terme signifie littéralement 'traitement à courte distance'. On l'emploie pour désigner des techniques dans lesquelles une source radioactive est placée directement 'dans ou au contact' d'une tumeur. De tels systèmes s'avèrent très efficaces dans le traitement du cancer du col de l'utérus. Le cancer du col est fréquent dans de nombreux pays en développement, et si une meilleure éducation à la santé pouvait inciter les femmes à consulter plus tôt, elles seraient plus nombreuses à guérir de ce cancer grâce à cette technique de traitement relativement peu sophistiquée. Dans le principe, des sources de césium ou d'un autre isotope sont placées directement dans l'utérus avec un supplément de matériel radioactif placé dans la cavité vaginale. De cette façon, une irradiation

de haute intensité en forme de poire est délivrée sur une période de deux à trois jours. Il existe des systèmes plus sophistiqués dans lesquels l'isotope, sous forme de billes de cobalt ou d'iridium, est inséré grâce à un système hydraulique, réduisant ainsi l'exposition du personnel et de l'entourage à l'irradiation. Les fils d'iridium 191 sont flexibles et peuvent être facilement insérés dans les tumeurs de la langue, de la muqueuse buccale, de l'anus et du sein. Ce système permet de délivrer de très hautes doses d'irradiation au site précis de la tumeur. Les fils restent en place pendant 3 à 5 jours, et les résultats obtenus sont aussi bons que ceux observés avec des systèmes de radiothérapie externe beaucoup plus coûteux.

### Effets secondaires de la radiothérapie

La plupart des patients tolèrent relativement bien la radiothérapie. Les problèmes proviennent essentiellement de la sensibilité

intrinsèque du tissu normal inévitablement présent dans le champ de traitement. Les membranes muqueuses deviennent oedémateuses et douloureuses, et dans certains cas extrêmes, la réaction cutanée aboutit à une ulcération et laisse des cicatrices. L'irradiation abdominale entraîne une entérite et des diarrhées. Faiblesse générale et vomissements constituent les effets secondaires aigus de la radiothérapie. La plupart de ces problèmes peuvent être surmontés grâce à des soins infirmiers et aux médicaments permettant de soulager les vomissements, les migraines, les diarrhées et les oedèmes. La prestation d'une radiothérapie de qualité exige un travail d'équipe de toute une série de professionnels afin de d'augmenter les bénéfices du traitement et d'en réduire les effets secondaires.

## REFERENCES

1. Porter A, Aref A, Chodounsky Z, Elzawawy A, Manatrakul N, Ngoma T, Orton C, Van't Hooft E, Sikora K (1999) A global strategy for radiotherapy: a WHO consultation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 11: 368-370.
2. Price P, Sikora K, eds (2000) *Treatment of Cancer, 4th Edition*, London, Chapman and Hall.
3. Borras C, Stovall J, eds (1993) *Design Requirements for Megavoltage Radiotherapy X-Ray Machines for Cancer*

*Treatment in Developing Countries*, New Mexico: Los Alamos Laboratories.

4. Van Dyk F, Battista J (1996) Cobalt 60: an old modality, a renewed challenge. *Curr Oncol* 3: 23-34.
5. Royal College of Radiologists (1998) *Equipment, Workload and Staffing for Radiotherapy in the UK*, London

## SITES INTERNET

- International Society of Radiology:  
<http://www.isradiology.org>
- The Royal College of Radiologists (UK):  
<http://www.rcr.ac.uk>
- European Association and Congress of Radiology:  
<http://www.euro-rad.org>
- Cancer BACUP (UK): Understanding Radiotherapy:  
<http://www.cancerbacup.org.uk/info/radiotherapy.htm>

# ONCOLOGIE MEDICALE

## RESUME

- > L'efficacité des chimiothérapies varie beaucoup selon la malignité des tumeurs. Certains cancers, tels que les séminomes testiculaires, les leucémies et les lymphomes malins, répondent très bien au traitement, tandis que les tumeurs cérébrales (glioblastomes), pulmonaires et pancréatiques font partie des tumeurs les moins sensibles.
- > L'OMS a établi une liste des médicaments anticancéreux essentiels.
- > Les médicaments sont généralement utilisés en association; celle-ci est choisie et améliorée progressivement grâce à des essais cliniques randomisés.
- > L'efficacité des médicaments est limitée par une résistance intrinsèque ou induite.
- > La plupart des médicaments utilisés actuellement inhibent la synthèse de l'ADN et/ou la division cellulaire, provoquant ainsi l'apoptose. Des médicaments agissant sur les voies signalétiques spécifiques des tumeurs sont actuellement à l'étude. Parmi eux, on peut citer le Gleevec (ou Glivec), un inhibiteur de la tyrosine-kinase utilisé dans le traitement des tumeurs stromales et des leucémies myéloïdes aiguës.
- > La thérapie génique et certaines stratégies inédites d'immunothérapie font partie des nouvelles approches, mais les résultats cliniques obtenus jusqu'ici sont très décevants

## CHIMIOTHERAPIE

La chimiothérapie a été utilisée pour la première fois dans le traitement du cancer en 1943, à la suite de l'observation d'une leucopénie (réduction du nombre de leucocytes) chez le personnel militaire exposé au gaz moutarde après l'explosion d'un cuirassé dans le port de Bari. Cet

agent alcoylant fut adapté à une administration intraveineuse et engendra des réactions spectaculaires, mais de courte durée, chez les patients atteints d'un lymphome ou d'une leucémie. D'autres agents suivirent (inhibiteurs de l'acide folique et de la pyrimidine) et la taille de l'arsenal augmenta rapidement. Etant donné qu'une résistance au médicament était observée lorsque celui-ci était utilisé seul, la polychimiothérapie est devenue la norme. Au cours des années 1950 et 1960, le traitement des leucémies, des lymphomes et des choriocarcinomes a connu des avancées majeures et bon nombre de patients ont été complètement guéris. De nouveaux médicaments ont été découverts suite à d'importants programmes de criblage : vinca-alcaloïdes de la pervenche, anthracyclines extraites des champignons, et dérivés du platine issus des expériences portant sur les effets des courants électriques sur la croissance des bactéries. C'est au cours des années 1970 et 1980 que sont apparues des associations médicamenteuses utilisées dans le traitement du cancer testiculaire et de plusieurs tumeurs malignes de l'enfant. Ainsi, la chimiothérapie est aujourd'hui utilisée pour traiter des tumeurs malignes pédiatriques, des tumeurs des cellules

germinales (*Cancers de l'appareil génital masculin*, p. 210) et certains types de lymphomes (*Lymphomes*, p. 242). La chimiothérapie peut être administrée avant une opération chirurgicale (traitement néoadjuvant) pour faciliter la résection et empêcher l'apparition de métastases, ou



Fig. 6.9 Les agents chimiothérapeutiques injectables sont disponibles sous forme d'ampoules (photo) ou dans des seringues prêtes à l'emploi.

Taux élevé de réponse complète	Taux élevé de réponse complète	Faible taux de réponse complète
Taux de guérison élevé	Taux de guérison faible	Taux de guérison faible
Maladie de Hodgkin	Leucémie myeloïde aiguë	Cancer du poumon non à petites cellules
Leucémie lymphoblastique aiguë	Cancer du sein	Cancer du côlon
Cancer du testicule	Cancer de l'ovaire	Cancer de l'estomac
Choriocarcinome	Cancer du poumon à petites cellules	Cancer de la prostate
Cancer de l'enfant	Sarcome	Cancer du pancréas
Lymphome de Burkitt	Myélome	Glioblastome

Tableau 6.6 Chimiothérapie et cancers avancés : situation actuelle.

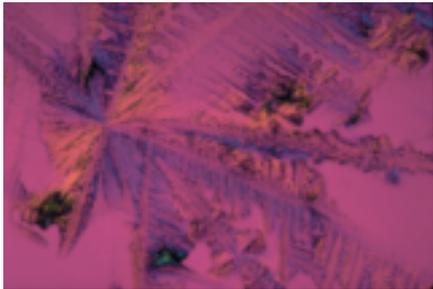


Fig. 6.10 Cristaux de cisplatine : depuis l'introduction des chimiothérapies à base de cisplatine, plus de 90% des patients atteints de tumeurs à cellules germinales à un stade avancé peuvent être guéris.

après une chirurgie de réduction tumorale (traitement adjuvant) pour réduire le risque de récidive à long terme. En ce qui concerne les cancers du sein et du côlon, l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante a été prouvée par des essais randomisés à grande échelle suivis de méta-analyses poussées [1]. Il est évident que la chimiothérapie contribue à améliorer la qualité de vie des patients en palliant les symptômes et la douleur, même en l'absence de gain de survie.

De nouveaux médicaments ont été lancés et des associations inédites ont vu le jour. Toutefois, de nombreux défis restent à relever (Tableau 6.6). Malgré la mise au point souvent coûteuse de bon nombre d'agents nouveaux, les avantages en termes de taux de guérison restent faibles. L'association de chimiothérapies lourdes à des greffes de moelle osseuse et l'utilisation de facteurs de croissance médullaire, de thérapies biologiques telles que les anticorps monoclonaux ou les cytokines ont eu des résultats globaux peu satisfaisants tout en entraînant des dépenses considérables. L'oncologie médicale est principalement soutenue par les Etats-Unis, qui dépensent 60% du budget mondial consacré aux traitements anticancéreux, mais dont le nombre de patients cancéreux ne représente que 4% de la population (Fig. 6.11). Il existe d'énormes différences culturelles en matière d'utilisation de la chimiothérapie. Ainsi, des médecins formés aux Etats-Unis préconisent des schémas agressifs chez des patients qui, dans d'autres pays, ne

bénéficieraient que de soins palliatifs. Cette situation est à la source d'un véritable dilemme pour les responsables des budgets consacrés aux soins de santé. Par exemple, l'utilisation du paclitaxel chez les patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique prolonge la survie de six mois, pour un coût de 12 000 dollars. Dans bon nombre de pays, cette somme serait largement supérieure aux coûts globaux des soins de santé pour la vie entière d'un patient cancéreux. Toutefois, la pression exercée pour promouvoir l'utilisation de spécialités pharmaceutiques onéreuses est énorme. Les conférences, les voyages et autres événements de formation financés par l'industrie pharmaceutique sont rarement le véritable reflet d'une définition efficace des priorités du traitement du cancer dans les pays les plus pauvres.

#### Base biologique

Les structures moléculaires des médicaments actuellement utilisés dans le cadre des chimiothérapies anticancéreuses sont très diverses. Les médicaments anticancéreux se caractérisent par leur toxicité pour les cellules en division et peuvent, par conséquent, entraîner la mort de celles-ci. Bon nombre d'agents au(x) mécanisme(s) d'action relativement clair(s) influencent les processus biologiques nécessaires à la division cellulaire, en particulier la synthèse de l'ADN ou de l'ARN (Fig. 6.12). Les antimétabo-

lites inhibent la synthèse des précurseurs de l'acide nucléique. Ainsi, le méthotrexate inhibe la dihydrofolate-réductase, limitant donc la synthèse de l'acide folique sous forme réduite nécessaire à la production des purines et des pyrimidines. Le 5-fluorouracile et la cytarabine sont des agents similaires. Après la synthèse, le traitement macromoléculaire de l'ADN dépend des topo-isomérases; ces enzymes sont inhibées de manière spécifique par un certain nombre de classes médicamenteuses, telles que les anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine et épiburicine), les épipodophylotoxines (étoposide et téniposide) et les camptothécines (irinotecan et topotecan). Certains médicaments altèrent la structure de l'ADN mature: c'est le cas des agents alcoylants (cyclophosphamide, chlorambucil et procarbazine) et des dérivés du platine (cisplatine et carboplatine). Le fonctionnement du fuseau mitotique est influencé de diverses manières par les vinca-alcaloïdes (vincristine et vinblastine) et les taxanes (paclitaxel et composés apparentés). Les agents hormonaux tels que le tamoxifène agissent sur la prolifération des cellules sensibles aux hormones et sont donc efficaces dans le traitement du cancer du sein. Toutefois, très souvent, les mécanismes pharmacologiques tels que ceux décrits ci-dessus ne justifient pas les différences marquées observées dans la réponse de certains types de tumeurs aux divers agents utilisés, et dont les mécanismes restent inconnus.

Les médicaments cytotoxiques sont souvent liés à une pharmacorésistance. Les tumeurs (affectant un tissu sain) peuvent présenter une résistance intrinsèque ou acquérir cette résistance à la suite du traitement. On peut penser que cette résistance concerne des médicaments dont la structure est similaire, mais elle s'étend souvent à plusieurs classes d'agents dont les structures n'ont rien de commun (voir encadré: *Résistance à la chimiothérapie anticancéreuse*, p. 293). Bon nombre d'études expérimentales ont étudié ce phénomène en sélectionnant des populations cellulaires capables de proliférer en présence d'une forte concen-

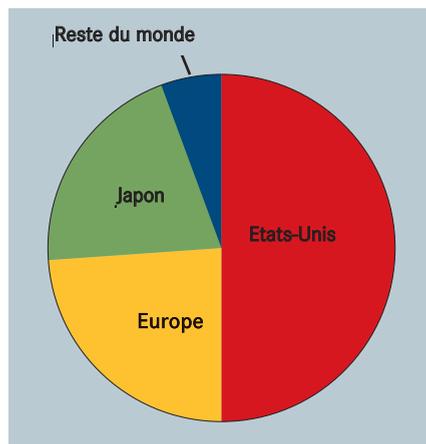


Fig. 6.11 Marché mondial des médicaments anticancéreux.

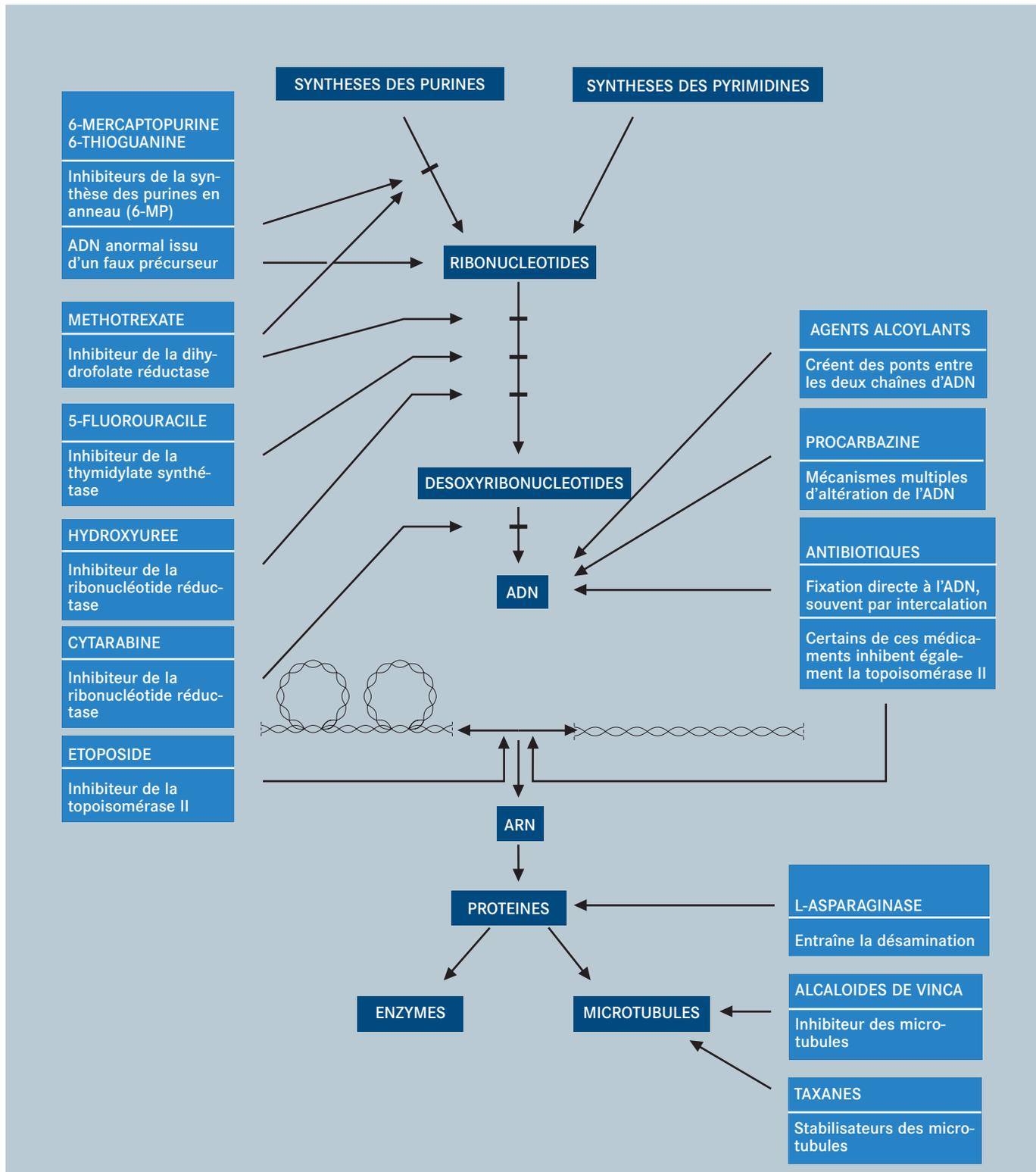


Fig. 6.12 Vue d'ensemble des mécanismes et des sites d'action de certains agents chimiothérapeutiques anticancéreux

Sensibilité au traitement (par ordre décroissant d'efficacité)	Cancer
Catégorie 1	Cellules germinales, leucémies, lymphomes, choriocarcinomes
Catégorie 2	Sein, colorectal, ovaire, ostéosarcome, sarcome d'Ewing, tumeur de Wilms
Catégorie 3	Poumon, vessie, prostate, estomac, col utérin
Catégorie 4	Tête et cou
Catégorie 5	Foie, mélanome, pancréas, cerveau, rein, thyroïde

Tableau 6.7 Classement des cancers selon l'efficacité de la chimiothérapie

tration médicamenteuse. Même si l'on a observé des processus impliqués dans ce phénomène, tels que la production de la protéine 1 multirésistante (qui induit le transport du médicament hors des cellules), on cherche toujours à déterminer dans quelle mesure ces processus limitent les réponses des patients.

### Prestation des soins

De plus en plus, les chimiothérapies peuvent être administrées en hôpital de jour ou en ambulatoire. Ces solutions permet-

tent de réduire les coûts et ont la préférence de la plupart des patients et de leur famille. L'objectif du traitement doit être défini de manière réaliste avant sa mise en œuvre. Il faut considérer l'ensemble des facteurs pronostiques suivants: stade de la maladie, localisation des métastases, état général du patient, degré d'acceptation des effets toxiques probables du traitement et existence des installations nécessaires au traitement des complications. Pour pouvoir mesurer la réponse aux traitements, il est essentiel

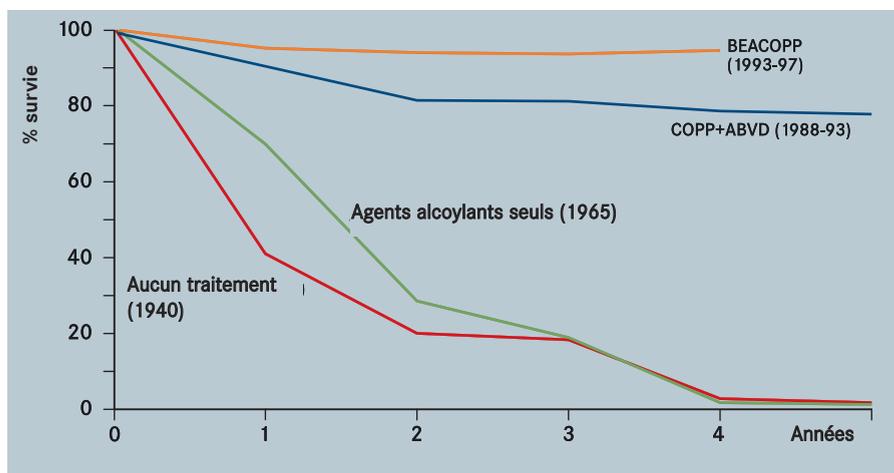


Fig. 6.13 Les polychimiothérapies sont plus efficaces qu'un agent unique dans le traitement de la maladie de Hodgkin. (ABVD = adriamycine [doxorubicine], bléomycine, vinblastine et dacarbazine; BEACOPP = bléomycine, étoposide, adriamycine [doxorubicine], cyclophosphamide, oncovine [vincristine], procarbazine et prednisone ; COPP = cyclophosphamide, oncovine [vincristine], procarbazine et prednisone).

de noter avec soin le degré auquel des localisations clés sont atteintes. Bien qu'une tumeur donnée puisse être éradiquée dans certaines circonstances, il est impossible de guérir tous les patients souffrant de cette tumeur. Le rapport entre les risques et les bénéfices doit être discuté avant le traitement. Les patients cancéreux disposent de plus en plus d'informations sur leur maladie et les traitements possibles. Une évaluation honnête du rapport coût-efficacité est essentielle dans les pays où le coût global du traitement est à la charge du patient. La chimiothérapie anticancéreuse implique de pouvoir accéder à des laboratoires pour surveiller au moins la numération globulaire, les fonctions hépatique et rénale, ainsi que les marqueurs tumoraux. Les chimiothérapies administrées sous la supervision d'une infirmière sont très efficaces et appréciées des patients. Des protocoles clairs doivent être mis en place et adaptés aux circonstances particulières. Pour bon nombre de cancers guérissables, le premier traitement est le plus important. Toute diminution des doses, tout retard ou changement de médicament peut avoir un impact négatif sur le taux de réponse au traitement. Les décideurs et les patients doivent comprendre qu'il est inacceptable de réduire les doses ou le nombre de cycles pour économiser de l'argent. L'efficacité des chimiothérapies adjuvantes est aujourd'hui prouvée en ce qui concerne les cancers du sein et du côlon. Là encore, une observance stricte des protocoles est essentielle pour obtenir les meilleurs résultats.

Plusieurs médicaments coûteux ont récemment été mis sur le marché pour traiter les cancers les plus prévalents. Même s'ils entraînent un taux de réponse significatif chez les patients présentant des métastases, ces réponses peuvent être de courte durée et ne prolonger la survie que de quelques semaines. Aucun essai bien conçu incluant des paramètres pertinents, tels qu'une analyse coût-bénéfice, n'a permis de déterminer dans quelle mesure certains de ces nouveaux agents devaient remplacer des agents génériques plus anciens et moins chers [2]. Ce choix comporte inévitablement un élément

## RESISTANCE A LA CHIMIO-THERAPIE ANTICANCEREUSE

Même si plusieurs anticancéreux utilisés seuls ou en association ont une influence spectaculaire sur l'évolution des affections malignes, le succès obtenu est loin d'être universel. Certains types de tumeurs sont relativement résistants aux anticancéreux. Dans d'autres cas, on observe effectivement une réponse claire au traitement, mais avec le temps, le processus morbide reprend et les médicaments se révèlent inefficaces, qu'il s'agisse de ceux utilisés à l'origine ou d'autres agents utilisés pour la première fois. Ce phénomène est appelé 'pharmacorésistance' ; celle-ci peut être intrinsèque ou acquise, selon le cas.

D'importantes ressources ont été consacrées à l'étude des mécanismes de la pharmacorésistance pour comprendre et enfin surmonter celle-ci. On s'est principalement intéressé aux cultures des cellules de tumeurs malignes résistantes à certains médicaments et aux populations cellulaires qui deviennent résistantes lorsqu'elles sont cultivées en présence d'une concentration médicamenteuse augmentée progressivement. Ces cultures reflètent partiellement le comportement clinique des tumeurs, en particulier dans la mesure où les cultures 'sélectionnées' pour lesquelles un médicament unique est utilisé deviennent également résistantes à certains autres médicaments.

Les mécanismes de la pharmacorésistance des cellules en culture sont maintenant connus. En général, la résistance est due à une mutation ou à une expression altérée de gènes dont les produits induisent le transport du ou des médicaments vers l'intérieur ou l'extérieur de la cellule, le métabolisme et donc la concentration médicamenteuse intracellulaire, et à la protéine enzymatique ou structurale à laquelle le médicament se lie (parfois appelée cible) pour entraîner une cytotoxicité. Ainsi, le gène de résistance multiple *MDR1* code pour la P-glycoprotéine qui induit le transport d'une famille de 'médicaments à base de produits naturels' (qui comprennent les vinca-alcaloïdes et les épipodophylotoxines, mais excluent par exemple le cisplatine) vers l'extérieur de la cellule et réduit donc leur concentration intracellulaire et la cytotoxicité (Tan B et coll., *Curr Opin Oncol*, 12: 450-458, 2000). Les agents tendant à inhiber la P-glycoprotéine, et donc à restaurer la sensibilité

Classe de composé	Mécanisme(s) de résistance
Antimétabolites Méthotrexate	Altération du transport actif Polyglutamation défectueuse
5-Fluorouracile (5-FU)	Augmentation de la DHFR Altérations des enzymes d'activation Augmentation de la thymidylate synthétase Augmentation de la dUMP
Agents alcoylants Dérivés de la moutarde	Réduction de l'absorption cellulaire Augmentation du glutathion cellulaire Amélioration de la réparation de l'ADN
Nitrosourées	Amélioration de la réparation de l'ADN via l'O <sup>6</sup> -alkyl guanine transférase Réduction de l'absorption cellulaire
Dérivés du platine	Augmentation du glutathion cellulaire Amélioration de la réparation de l'ADN
Anthracyclines et agents similaires	P-glycoprotéine Altération de l'activité des topo-isomérases II Augmentation du glutathion cellulaire
Alcaloïdes naturels Taxanes	Altérations de la tubuline P-glycoprotéine

Tableau 6.10 Quelques causes de la résistance aux cytotoxiques.

médicamenteuse, ont été identifiés (Szabó D et coll., *Anticancer Res*, 20: 4261-4274, 2000; Persidis A, *Nat Biotechnology*, 17: 94-5, 1999). Suivant la concentration médicamenteuse employée au cours du processus de sélection, une surexpression de la P-glycoprotéine peut se produire lorsque la concentration d'ARN messager augmente, avec ou sans amplification du gène *MDR1*. L'expression altérée des gènes impliqués dans l'apoptose peut également être responsable de la résistance (cf. par exemple Helmbach H et coll., *Int J Cancer*, 93: 617-22, 2001). L'amplification des gènes et les effets qui y sont liés se limitent aux cellules malignes et l'on considère qu'ils reflètent l'instabilité génomique qui caractérise la biologie du cancer. L'exploitation des mécanismes de pharmacorésistance pour améliorer les résultats cliniques chez les patients atteints des cancers concernés est pour l'instant limitée. Des enquêtes ont été réalisées afin d'établir la surexpression des gènes impliqués dans la résistance pour certains types de tumeurs. De telles études peuvent être appliquées à des tumeurs particulières pour l'élaboration de traitements. Il est possible de démontrer les mécanismes

de pharmacorésistance observés dans le cancer clinique. Toutefois, les résultats sont globalement complexes : peu de généralisations spécifiques peuvent être faites et les traitements efficaces ne s'appliquent souvent qu'à des cas particuliers. De même, les résultats des essais cliniques portant sur les inhibiteurs de *MDR1* ou relatifs aux nouveaux médicaments développés spécifiquement pour mettre en échec certains processus de résistance ne constituent pas les armes principales de la chimiothérapie anticancéreuse. Cependant, les connaissances actuelles tendent à confirmer que les associations médicamenteuses sont plus efficaces que les monothérapies dans le cadre de la chimiothérapie anticancéreuse. En fait, la vulnérabilité des monothérapies a été prouvée en relation avec le médicament STI-571 ('Gleevec') développé pour inhiber de manière spécifique le produit du gène dont le rôle est essentiel dans l'étiologie de la leucémie myéloïde chronique (McCormick F, *Nature*, 412, 281-282, 2001).

subjectif et variera selon l'affectation globale des ressources consacrées au traitement du cancer dans un pays donné.

### Catégories d'efficacité

Les protocoles d'utilisation des médicaments et les agents à utiliser suivant le cancer à traiter ont souvent été choisis de manière empirique. Des essais cliniques ont été mis sur pied dans ce but et des normes reconnues, allant du consentement éclairé du patient à une analyse statistique adaptée, ont été définies pour ces essais. Les médicaments cytotoxiques sont souvent utilisés (en général en association) à la plus forte dose possible. La posologie est limitée par la toxicité, c'est-à-dire par les dommages que l'agent peut entraîner sur les tissus sains. Certains effets toxiques tels que la chute de cheveux peuvent avoir une importance moindre, mais la mort des cellules proliférantes dans l'intestin, la moelle osseuse ou d'autres localisations peut provoquer des nausées, une dépression médullaire ou des effets secondaires divers.

Il existe plus de 200 types de cancers qui répondent de manière variable à la chimiothérapie. Les tumeurs peuvent être divisées en cinq catégories selon l'utilité relative de la chimiothérapie (Tableau 6.7). Cette classification constitue une base d'évaluation du bénéfice global pour la santé apporté par des interventions définies. Elle est bien entendu appelée à évoluer avec l'apparition de nouveaux médicaments plus efficaces.

**Catégorie 1 :** tumeurs pour lesquelles il est établi que l'utilisation d'un médicament ou d'une association médicamenteuse, seule ou avec d'autres modalités thérapeutiques, entraînera une guérison caractérisée par une durée de vie normale chez certains patients et la prolongation de la survie chez la plupart d'entre eux.

**Catégorie 2 :** tumeurs pour lesquelles la survie moyenne est prolongée lorsque la chimiothérapie est utilisée comme adjuvant à la chirurgie locale ou à la radiothérapie dans les stades précoces de la maladie.

**Catégorie 3 :** tumeurs pour lesquelles il est établi qu'un médicament ou une association médicamenteuse entraînera une

réponse cliniquement significative chez plus de 20% des patients. La survie est prolongée chez la plupart des patients, parfois pour une courte durée.

**Catégorie 4 :** tumeurs dont le contrôle local peut être amélioré par l'utilisation de la chimiothérapie avant, pendant ou après la chirurgie et la radiothérapie.

**Catégorie 5 :** tumeurs pour lesquelles il n'existe actuellement aucun médicament efficace. Des réponses objectives sont observées chez moins de 20% des patients et aucun élément issu d'essais cliniques contrôlés randomisés ne prouve un bénéfice pour la survie par rapport aux meilleurs soins de soutien.

La plupart des cancers les plus prévalents dans le monde appartiennent à la catégorie 3 (Tableau 6.7).

### Définition des priorités pour les soins aux cancéreux

La chimiothérapie ne constitue qu'une approche parmi d'autres dans la lutte contre le cancer (*Approche mondiale de la lutte contre le cancer*, p. 314). Quel que soit l'environnement, une définition rigoureuse des priorités est nécessaire afin d'accroître au maximum le bénéfice global de l'intervention médicale. Cette définition prendra en compte la prévention, l'éducation, le diagnostic précoce et les autres modalités thérapeutiques définies par

ailleurs. L'OMS a récemment publié ses recommandations quant à la définition des priorités des agents anticancéreux en créant une liste des médicaments essentiels [3]. Ceux-ci ont été classés selon leur utilité pour le traitement des tumeurs de catégories 1, 2 ou 3 et en relation avec l'incidence mondiale des tumeurs sensibles aux traitements. Treize médicaments permettent d'obtenir des résultats positifs contre certains cancers, et quatre autres

Liste OMS des médicaments anticancéreux essentiels	
Bléomycine	Procarbazine
Chlorambucil	Tamoxifène
Cyclophosphamide	Vincristine
Doxorubicine	Vinblastine
Etoposide	Cytarabine
5-Fluorouracile	Dactinomycine
Méthotrexate	Daunorubicine
Prednisolone	6-Mercaptopurine
Cisplatine	Ainsi que deux anti-émétiques

Tableau 6.8

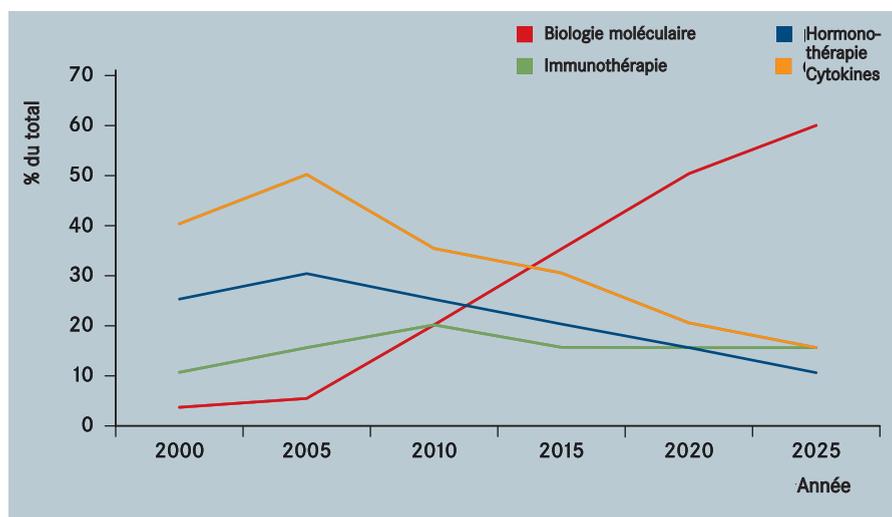


Fig. 6.14 Evolution probable des approches de chimiothérapie, 2000-2025.

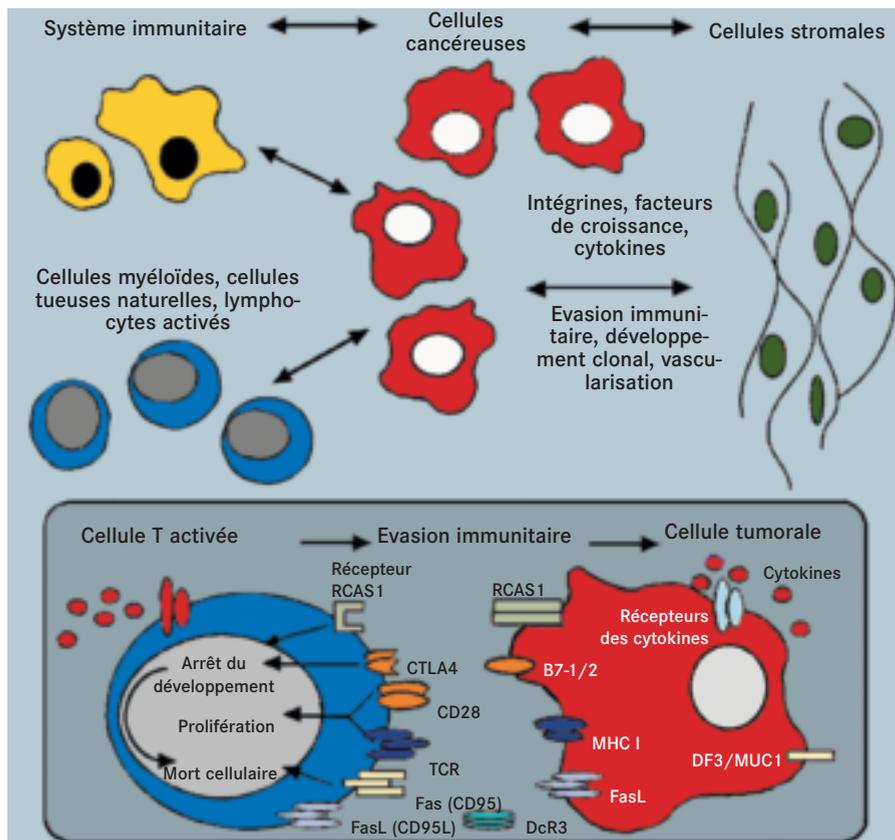


Fig. 6.15 Les cellules tumorales sont sous pression sélective pour contourner les mécanismes de restriction de la croissance de l'organisme.

Schéma du haut : des interactions complexes se produisent entre les cellules tumorales, leur micro-environnement et le système immunitaire. Les cellules stromales voisines transfèrent les nutriments et les signaux de stimulation de la croissance aux cellules cancéreuses et stimulent la vascularisation. Les cellules des systèmes immunitaires inné et adaptatif peuvent attaquer les cellules cancéreuses. Schéma du bas : plusieurs mécanismes peuvent entraîner l'évasion ou la contre-attaque des cellules cancéreuses envers le système immunitaire. On peut citer l'altération de la présentation des antigènes, la limitation de l'activation des cellules T cytotoxiques, l'expression du ligand de Fas qui tue les cellules T cytotoxiques qui infiltrent les tumeurs, les cellules tueuses naturelles, les granulocytes ou les macrophages, ainsi que la production de mucines qui inhibent la prolifération des cellules T.

médicaments ont été jugés nécessaires dans le traitement des leucémies. On peut donc considérer qu'il existe 17 médicaments de première priorité (Tableau 6.8). Il s'agit de médicaments génériques relativement abordables qui devraient être largement distribués avant que les médicaments très coûteux faisant l'objet d'une forte publicité ne soient achetés. Un deuxième groupe de médicaments fait partie de la liste de priorité 2. L'intérêt de ceux-ci a été prouvé dans certaines situations cliniques, mais ils ne sont pas véritablement essentiels : il est possible de les

remplacer par des médicaments de priorité 1, dont les effets ne sont que palliatifs. Lorsque les ressources sont faibles, des types de traitements palliatifs moins coûteux, basés sur la radiothérapie ou les analgésiques, peuvent être indiqués. Parmi ces médicaments, peu sont disponibles sous forme générique. Le cas des taxanes (paclitaxel et docétaxel) illustre les problèmes pratiques liés à l'évaluation d'un médicament donné. Aux Etats-Unis, un essai contrôlé randomisé a démontré, chez les femmes souffrant d'un cancer ovarien ayant reçu en première

intention une association de paclitaxel et de cisplatine, une prolongation de la survie de 13 mois par rapport aux résultats obtenus en associant cyclophosphamide et cisplatine, ce qui constituait jusqu'alors le traitement le plus largement utilisé [4]. Les coûts supplémentaires par année de vie ajustée sur la qualité liés à l'utilisation du paclitaxel peuvent atteindre 20 000 dollars par patient. Dans cette situation, la décision de recommander l'utilisation courante du paclitaxel doit être basée sur le budget total lié aux soins de santé d'un pays donné [5]. Bien évidemment, les plus riches n'auront qu'à acheter le médicament ou à se le procurer à l'étranger, mais les systèmes de soins de santé nationaux vont être davantage confrontés à des décisions de rationnement, ce que les politiciens tentent d'éviter. On suggère souvent que l'industrie pharmaceutique devrait faire davantage d'efforts pour créer une grille de tarifs qui refléterait les économies locales. Malheureusement, l'importation parallèle (c'est-à-dire l'achat d'un médicament dans des pays pratiquant des tarifs peu élevés, puis son exportation vers des pays dans lesquels les prix sont plus élevés et l'encaissement de la différence) est un marché florissant. Les schémas élaborés de fixation des prix sont donc impopulaires auprès des principaux fabricants, qui verraient les prix chuter sur leurs marchés les plus rentables.

Les médicaments du groupe de priorité 3 sont des spécialités récentes, coûteuses, dont certaines sont peu efficaces. Environ 50% des patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique répondent au docétaxel, mais la durée du bénéfice n'est en général que de six mois environ. Un bénéfice similaire est observé lorsqu'un utilise la gemcitabine pour traiter les cancers du poumon non à petites cellules, l'irinotecan dans les traitements du cancer colorectal ou les agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH) dans le traitement du cancer de la prostate. Les fabricants distribuent des informations positives à travers des communiqués de presse et des agences de relations publiques qui soutiennent des associations de défense des patients,

ainsi que par des moyens plus conventionnels tels que la publicité dans les publications médicales. Ceci encourage la demande et perturbe le financement de l'offre médicamenteuse du secteur public. Pour corriger ce déséquilibre, il est essentiel d'éduquer les responsables politiques et le grand public. La volonté commune des pays en développement d'investir dans des systèmes de greffe des cellules souches illustre parfaitement cette situation. En effet, même s'il existe des preuves évidentes d'une relation solide entre la dose utilisée en chimiothérapie et le taux de réponse tumorale, aucune donnée randomisée fiable ne montre qu'une augmentation des doses combinée à l'utilisation de facteurs de croissance médullaire entraîne davantage de guérisons pour les cancers les plus prévalents. Le coût engendré est énorme et dépasse souvent 50 000 dollars par patient.

### Médicaments et soins de soutien

La plupart des chimiothérapies anticancéreuses efficaces ont d'importants effets secondaires. Des antiémétiques efficaces existent et devraient être administrés systématiquement, de manière précoce, avec la plupart des polychimiothérapies. Les stéroïdes (prednisolone ou dexaméthasone), les antagonistes des récepteurs de la dopamine (dompéridone, métoclopramide) et les antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>) (ondansétron, granisétron) sont des médicaments essentiels. Les prix doivent être fixés localement pour permettre d'effectuer un choix dans chaque catégorie.

La neutropénie (niveau anormalement bas de neutrophiles circulants) et le risque infectieux comptent parmi les effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses les plus courants ; ils conduisent à réduire les doses administrées, à retarder les cycles et à une efficacité moindre. Les facteurs de croissance hématopoïétiques mobilisent les cellules souches médullaires. Peu d'éléments prouvent que leur utilisation systématique améliore l'efficacité globale de la chimiothérapie classique et pourtant, deux d'entre eux sont des médicaments qui rapportent des milliards de dollars.

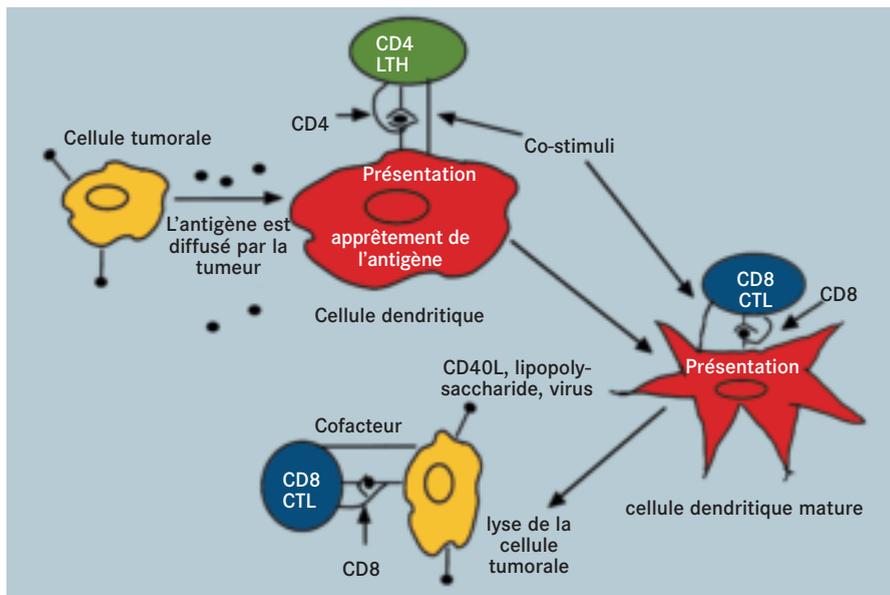


Fig. 6.16 La génération de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques dépend d'une interaction avec les cellules dendritiques matures (ensemble distinct de cellules productrices d'antigènes). LTC = cellule T cytotoxique, LTH = cellule T helper.

Il existe une large gamme de médicaments relativement peu coûteux pour soulager les symptômes divers des cancers. On notera l'importance particulière des analgésiques opioïdes, qui font souvent l'objet d'un contrôle strict et ne sont pas disponibles dans bon nombre de pays. L'éducation des politiques, des législateurs et des professionnels de la santé est indispensable pour réduire toutes les souffrances inutiles engendrées dans le monde par une utilisation inadéquate des analgésiques (*Soins palliatifs*, p. 306).

### Perspectives

Plusieurs éléments techniques vont faire progresser la chimiothérapie au cours des dix prochaines années [6]. De nouveaux objectifs remarquables ont été définis en biologie moléculaire pour l'élaboration de médicaments. Le projet génome humain va recueillir une quantité importante d'informations qui permettront de diviser le risque cancéreux en catégories et de définir les réponses probables au traitement (voir encadré *Impact du projet Génome humain*, p. 336). La compréhension et la mesure des schémas d'expression des gènes entraîneront la création de

nouveaux agents qui agiront sur la transduction du signal, la transcription des gènes, l'apoptose et l'angiogenèse. La thérapie génique (voir encadré *Thérapie génique et cancer*, p. 297) est prometteuse pour corriger les défauts de base qui conduisent au cancer. Il est probable que l'utilisation de nouvelles approches thérapeutiques centrées sur la biologie moléculaire se développera rapidement dans un futur proche (Fig. 6.14), mais la mise en œuvre des progrès sera coûteuse. Le traitement du cancer va sans aucun doute largement progresser au cours des dix prochaines années. Le plus grand défi auquel nous sommes confrontés aujourd'hui consiste à déterminer comment financer la mise en œuvre d'un système équitable de traitement du cancer dans un monde de plus en plus matérialiste.

### IMMUNOTHERAPIE

Au cours de la plus grande partie du 20<sup>ème</sup> siècle, les immunologistes spécialistes des tumeurs ont cherché à mettre au point des vaccins anticancéreux visant à stimuler le système immunitaire de l'hôte pour provoquer un rejet du cancer.

## THERAPIE GENIQUE ET CANCER

Les techniques de manipulation du matériel génétique développées de manière expérimentale ont donné naissance à la notion d'altération de la structure ou de l'expression génique, dans le contexte des traitements cliniques. Le déficit en adénosine déaminase fut la première maladie héréditaire traitée par thérapie génique clinique (Blaese RM et coll., *Science*, 270: 475-80, 1995). Grâce à l'injection de cellules T dans lesquelles le gène de l'adénosine déaminase avait été transféré via un vecteur rétroviral, on détecta de manière prolongée des cellules T transduites et fonctionnelles dans deux cas au moins. La progression des connaissances sur les lésions génétiques des cellules cancéreuses a permis l'émergence de la thérapie génique en tant que nouvelle méthode d'intervention contre le cancer agissant au niveau de l'expression génique. Etant donné qu'elle cible précisément les mécanismes de contrôle et de régulation de l'expression génique, la thérapie génique a les moyens d'atteindre un niveau de spécificité d'action beaucoup plus élevé que les thérapies médicamenteuses classiques (Gomez-Navarro J et coll., *Eur J Cancer*, 35: 2039-2057, 1999).

Un certain nombre de stratégies de thérapie génique anticancéreuse ont été développées dans le cadre d'essais cliniques de phase I ou II : *La compensation des mutations* : il s'agit de remplacer une fonction déficiente telle que celle d'un gène suppresseur de tumeur (par exemple, rétinoblastome) en administrant le gène du phénotype sauvage ou en éliminant la fonction d'un oncogène dominant (par exemple *E1A*). Toutefois, les tumeurs sont en général hétérogènes quant à leurs types d'expression de gènes suppresseurs de tumeurs/-d'oncogènes et elles possèdent plus d'une anomalie. Le développement d'une telle thérapie peut nécessiter l'expression 'permanente' du gène modifié.

*La chimiothérapie moléculaire* : il s'agit d'introduire dans une cellule tumorale un gène qui sera toxique pour celle-ci (par exemple, celui de la thymidine kinase), qui augmentera sa sensibilité aux traitements conventionnels (ainsi, le gène *P450* sensibilise le cancer du sein au cyclophos-

phamide) ou protégera la moelle osseuse contre la myélosuppression provoquée par la chimiothérapie. Parmi les problèmes à surmonter, on citera le faible taux de transfection observé lorsque le vecteur est administré par voie loco-régionale, la toxicité qui limite les doses pouvant être utilisées et l'apparition de sous-populations résistantes au traitement.

*L'immuno-potentialisation génétique* : elle vise à améliorer l'activité antitumorale des cellules du système immunitaire (par exemple les lymphocytes infiltrant les tumeurs) ou à augmenter l'immunogénicité de la cellule tumorale elle-même (par exemple, transfert du facteur de croissance granulocyte-macrophage (GM-CSF), de la famille B7 des molécules co-stimulantes ou du système majeur d'histocompatibilité (HLA)). Le faible taux de transfert, la tolérance des antigènes tumoraux et l'inhibition de la réponse immunitaire comptent parmi les obstacles à la réussite de cette stratégie.

Les promesses de la thérapie génique ont été tenues dans des contextes limités. Les immunodéficiences primaires sont considérées depuis longtemps comme un champ d'expérimentation possible pour la thérapie génique. Comme nous l'avons dit plus haut, le déficit en adénosine déaminase a été la première maladie héréditaire traitée par thérapie génique. Cependant, le faible nombre de cellules transduites par le gène requis n'était pas suffisant pour obtenir des bénéfices cliniques durables.

Les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) représentent toutefois des conditions uniques dans lesquelles les vecteurs actuellement disponibles peuvent encore être considérés pour une approche thérapeutique. Cette supposition se base sur l'avantage sélectif attendu conféré aux cellules transduites dans ce contexte. Le SCID lié au chromosome X se caractérise par une absence de lymphocytes T et de cellules tueuses naturelles (NK) matures due à un déficit en chaîne gamma des récepteurs des cytokines. La capacité des cellules CD34+ transduites par la chaîne gamma c des patients souffrant de SCID-X1 à se transformer en cellules T (Hacein-Bey S et coll., *Blood*, 92: 4090-7, 1998) et en cellules NK (Cavazzana-Calvo M et coll., *Blood*, 88: 3901-9, 1996) est à l'origine d'un essai

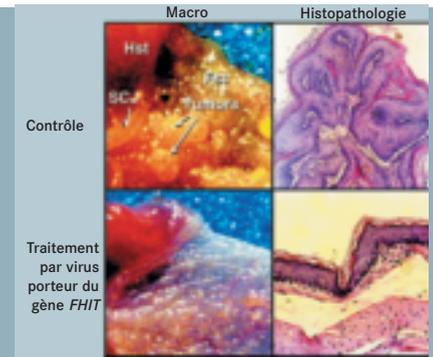


Fig. 6.17 Les tumeurs du pré-estomac (Fst) et de la jonction squamocylindrique entre le rumen (SCJ) et l'estomac postérieur (Hst) sont bien visibles chez les souris qui ne possèdent qu'un seul exemplaire normal du gène suppresseur de tumeur *FHIT*. L'administration orale d'un virus porteur d'un gène sauvage *FHIT* entraîne une réduction substantielle du nombre et de la taille de ces tumeurs et les épithéliums gastriques sont alors pratiquement normaux. K.R. Dumon et coll. (2001) *Proc Natl Acad Sci USA* 98:3346-51.

clinique portant sur le transfert de gènes *ex vivo* vers les cellules CD34+ des patients souffrant de SCID-X1.

Approuvé en janvier 1999, l'essai clinique a débuté au mois de mars suivant et a inclus 5 patients. Le transfert de gène *ex vivo* a entraîné un taux d'infection des cellules CD34+ de 40% et 14 - 26,5 X 10<sup>6</sup>/kg cellules CD34+ ont été réinjectées aux patients sans ablation chimique préalable. Chez tous les patients sauf un, des lymphocytes T ont été détectés à partir du 30ème jour et leur nombre a progressivement augmenté pour atteindre des valeurs ≥ à 3500/μl chez les deux premiers patients (Cavazzana-Calvo M et coll., *Science*, 288: 669-72, 2000) et d'environ 4800/μl chez le quatrième patient. Bien que ces résultats soient préliminaires, ils sont prometteurs et peuvent ouvrir la voie vers le traitement d'autres déficits immunitaires, et peut-être de cancers, par le transfert de gènes *ex vivo*.

### SITE INTERNET :

Essais cliniques portant sur le transfert des gènes humains, Office of Biotechnology Activities, Instituts nationaux de la santé (NIH) des Etats-Unis : <http://www4.od.nih.gov/oba/clinicaltrial.htm>

L'immunité peut être induite par des vaccins et l'administration d'autres agents tels que les produits bactériens (immunothérapie 'active'), ou par un agent exogène grâce à l'administration d'anticorps ou de cellules lymphoréticulaires (immunothérapie 'passive'). Les progrès réalisés sont significatifs, mais le chemin vers l'acceptation de l'immunothérapie en tant que modalité importante du traitement du cancer est encore long. Les problèmes proviennent en grande partie du fait que la plupart des antigènes cancéreux (protéines réparties sur la surface de la cellule tumorale qui entraînent une réponse du système immunitaire de l'hôte) sont également exprimés dans les tissus normaux, bien que les niveaux ou les stades de développement soient différents (par exemple, réapparition des antigènes fœtaux tels que l'alpha-fœtoprotéine et l'antigène carcino-embryonnaire). Cette absence de caractère 'étranger' explique les difficultés rencontrées dans l'immunisation contre les tumeurs. Il est également évident que la méthode par laquelle l'antigène est présenté au système immunitaire est essentielle dans la mesure où elle peut engendrer une tolérance des cellules T à l'antigène tumoral plutôt qu'une activation de celles-ci. Les réponses immunitaires varient en termes de qualité et de capacité à rejeter les tumeurs. Les éléments qui déterminent ces réponses sont de mieux en mieux compris et pris en compte dans la conception et l'administration des vaccins. Toutefois, la plasticité du génome des cellules tumorales permet la génération rapide de variantes de perte d'antigènes, ce qui, dans certains cas, dépasse les processus d'adaptation du système immunitaire. Les produits des cellules tumorales peuvent avoir des effets suppressifs directs sur les réponses immunitaires. Certaines cellules tumorales semblent également résistantes à la mort cellulaire programmée induite par les cellules immunitaires.

### Problèmes à surmonter en immunothérapie

L'efficacité de l'immunothérapie est limitée par certains problèmes intrin-

Mécanisme	Facteurs impliqués
Inhibition de la présentation des antigènes	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), interleukine-10 (IL-10)
Inhibition de la production de cytokines	IL-10, facteur de croissance transformant $\beta$ (TGF- $\beta$ ) Hormone mélanotrope $\alpha$
Tolérance des cellules T	Antigène tumoral, peroxyde d'hydrogène, absence de co-stimulation
Inhibition de la migration des leucocytes hors des vaisseaux sanguins	Prostaglandines E2, VEGF
Destruction des cellules T médiée par la tumeur	Ligand de Fas, ligand inducteur de l'apoptose lié au facteur de nécrose des tumeurs (TRAIL)
Résistance des cellules tumorales à la lyse	IL-10, immunosélection de l'antigène leucocytaire humain (HLA) et des variantes de perte d'antigènes

Tableau 6.9 Mécanismes impliqués dans l'inhibition des réponses immunitaires de l'hôte aux tumeurs.

sèques (Fig. 6.15). Les cellules cancéreuses peuvent recevoir des nutriments et des signaux de stimulation de croissance des cellules stromales voisines et favoriser la néovascularisation. Les cellules des systèmes immunitaires inné (ou non spécifique, par exemple les cellules myéloïdes: macrophages, neutrophiles) et adaptatif (ou acquis, nécessitant la production d'anticorps, par exemple les cellules lymphoïdes: cellules T, B, cellules tueuses naturelles) peuvent s'attaquer aux cellules cancéreuses. Les cellules myéloïdes peuvent attaquer des cellules tumorales indépendamment du système antigénique et du système majeur d'histocompatibilité (CMH); par exemple, les cellules tueuses naturelles (NK) sont activées par des cellules qui n'ont pas de molécules CMH de classe I. En revanche, les lymphocytes T cytotoxiques doivent être activés par des peptides dérivés des antigènes présentés par les molécules CMH. Le nombre de précurseurs T présents chez l'hôte afin de rejeter la tumeur met en évidence l'absence de caractère « étranger » de la tumeur. Plus

le nombre de cellules T reconnaissant la tumeur est élevé, plus les chances de rejet de la tumeur augmentent. On peut citer l'exemple extrême du rejet des allogreffes (greffes entre deux individus génétiquement différents), lié au fait que l'hôte possède une fréquence élevée (environ 1 sur 300) de précurseurs contre les alloantigènes. Même s'il est peu probable qu'une immunisation contre un seul antigène de cellule tumorale atteigne cette fréquence de cellules T, il est tout à fait possible que l'immunisation contre plusieurs antigènes atteigne ce niveau. On soupçonne depuis longtemps que les cellules T des cancéreux tolèrent les antigènes tumoraux. L'altération de la présentation antigénique entraîne la limitation de l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Ceci peut faire suite à l'expression du récepteur leurre DcR3 sur les cellules cancéreuses et à la neutralisation du ligand de Fas (CD95L) produit par les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules tueuses naturelles (Fig. 6.15, schéma du bas). L'expression du ligand de Fas peut tuer les lymphocytes T

cytotoxiques infiltrant la tumeur, les cellules tueuses naturelles, les granulocytes ou les macrophages. Les mucines, telles que DF3/MUC1, ou le nouveau ligand RCAS1 (molécule d'inhibition de la croissance exprimée dans plusieurs cancers de l'ovaire et de l'utérus) peuvent bloquer la prolifération des cellules T et complètent ainsi l'arsenal des armes utilisées par les tumeurs pour échapper au contrôle du système immunitaire.

L'introduction de la technique des tétramères a facilité l'évaluation de la tolérance. Les tétramères sont formés en reliant des molécules HLA de classe I biotinylées à l'avidine, puis en ajoutant à ce complexe des peptides reconnus par les cellules T. Des études dans des modèles murins transgéniques et chez des patients atteints de mélanomes ont montré que la tolérance des cellules T semble être corrélée à la faible avidité du récepteur des cellules T pour l'antigène correspondant [7].

Outre qu'il faut diriger contre l'antigène un grand nombre de cellules T à forte avidité, il est aussi important que les cellules T répondantes produisent des cytokines telles que IFN- $\gamma$  et IL-2, qui induisent des réponses transmises par les cellules T helper de type 1 (TH1), plutôt que des cytokines IL-4 et IL-10, qui induisent des réponses transmises par les cellules T helper de type 2 (TH2) et la production d'antigènes. Il est évident que les cellules tumorales ne constituent pas des cibles de destruction passives pour le système immunitaire, mais qu'elles sont sélectionnées en partie à partir des produits qui inhibent les réponses de l'hôte (Tableau 6.9).

### Principes d'immunothérapie

Les considérations ci-dessus ainsi que l'expérience acquise au cours des études passées sur l'immunothérapie laissent penser qu'il est possible de formuler des principes pouvant s'appliquer, quel que soit le cancer étudié.

L'immunisation pratiquée sur des sites éloignés de la tumeur réduit l'influence tumorale sur les cellules présentatrices d'antigènes. L'administration d'un vaccin peut être optimisée en termes de dose, de

fréquence et de durée. Les adjuvants (substances mélangées à un antigène afin d'améliorer la réponse immunitaire à celui-ci) peuvent augmenter le nombre de cellules présentatrices d'antigènes, favorisant ainsi l'apprêtement de ceux-ci. L'induction de réponses de cellules T de haute affinité est un objectif de plus en plus important qui suscite une bonne partie de l'intérêt porté à l'utilisation de vaccins à base de cellules dendritiques. En effet, des études menées sur plusieurs modèles animaux ont montré qu'il est possible d'enrayer la tolérance en procédant à une immunisation basée sur l'antigène présenté par les cellules dendritiques activées par des agents appropriés, comme le ligand CD40, le TNF- $\alpha$ , etc. [8-10]. La Figure 6.16 illustre les approches récentes sur la manière dont les cellules T helper peuvent entraîner la maturation des cellules dendritiques jusqu'au stade où celles-ci peuvent induire une activité cytotoxique des cellules T. La maturation des cellules dendritiques est induite par une interaction avec les cellules T helper qui expriment le ligand CD40. Cette maturation peut également être induite par les lipopolysaccharides, le TNF- $\alpha$  et les virus. Les lymphocytes T cytotoxiques activés peuvent tuer les cellules tumorales exprimant les antigènes correspondants. Les cellules tumorales peuvent inhiber la maturation des cellules dendritiques en libérant des facteurs tels que l'interleukine IL-10 et le facteur de croissance endothéliale vasculaire.

L'immunisation par de faibles doses d'antigènes, par exemple avec l'ADN plasmidique, semble également favoriser l'induction de cellules T de haute affinité. Les antigènes les plus indiqués pour être utilisés dans des vaccins varient selon le type de cancer, mais en général, l'objectif est d'inclure des antigènes exprimés dans des concentrations relativement élevées sur la cellule tumorale et contre lesquels il existe un nombre relativement élevé de cellules précurseurs [11-13]. Il est difficile d'augmenter le nombre relatif de cellules T dirigées contre un antigène particulier, et la déplétion du nombre global de cellules T avant immunisation compte parmi les approches utilisées. Les antigènes les

plus efficaces dans les modèles animaux sont des antigènes spécifiques à chaque individu. Ceci peut s'appliquer à l'être humain, mais l'utilisation de cellules ou d'extraits tumoraux autologues (dérivés de la propre tumeur de l'hôte) pose des difficultés pratiques chez la plupart des patients. Toutefois, l'objectif global consiste à intégrer aux vaccins des antigènes qui porteront le nombre de cellules T au-delà du seuil requis pour le rejet de la tumeur.

### Essais sur les vaccins anticancéreux

Les mélanomes constituent le cancer humain le plus étudié en termes de potentiel de traitement par immunothérapie. On a mené un certain nombre d'essais de phase III (comparaison de la valeur relative du nouveau médicament au traitement standard actuel) et de phases I/II (évaluation initiale de la tolérance d'un médicament et de sa pharmacocinétique, en général chez des patients dont la maladie est à un stade avancé / évaluation de l'activité du nouveau produit en tant qu'agent unique dans une étude ouverte et non comparative). Plusieurs centres ont décrit des essais de phase III basés sur l'utilisation de cellules entières ou de lysats de cellules entières [14]. Plus récemment, le développement des vaccins s'est concentré sur l'utilisation d'antigènes bien définis, tels que les épitopes peptidiques reconnus par les cellules T ou des protéines entières [7]. L'immunothérapie à base de cellules dendritiques est également testée dans un certain nombre de centres. Les tentatives d'induction de l'apoptose grâce aux ligands de la famille du TNF n'ont suscité que peu d'attention en tant que stratégie thérapeutique d'immunothérapie, mais elles contiennent peut-être la clé du succès de l'immunothérapie. L'interféron  $\alpha$ -2 (IFN- $\alpha$ 2) est capable d'induire l'apoptose par TRAIL (ligand inducteur de l'apoptose liée au TNF) (*Apoptose*, p. 115) de plusieurs types de lymphocytes tels que les cellules T CD-4, les cellules tueuses naturelles et les monocytes [15].

### Perspectives générales

La compréhension de la complexité des

cellules tumorales et du système immunitaire de l'hôte évolue progressivement. L'absence de caractère «étranger» de la plupart des antigènes, la tolérance de ceux-ci par le système immunitaire et la diffusion de facteurs immunosuppresseurs par les cellules tumorales sont un problème majeur pour le développement de vaccins efficaces. La plupart des essais cliniques de phase III existants sont basés sur l'utilisation de cellules entières ou de lysats de cellules entières et ont été lancés avant la découverte de certains des plus récents concepts d'immunologie tumorale. Les résultats de trois essais randomisés menés chez des patients présentant un mélanome n'ont montré aucun bénéfice substantiel lié au traitement par vaccin, mais plusieurs études importantes sont encore en cours. L'avènement d'un certain nombre de jeunes entreprises de biotechnologies et les nouvelles connaissances sur les antigènes spécifiques du cancer ont généré plusieurs approches inédites en matière de vaccins anticancéreux, notamment en ce qui concerne l'utilisation de vaccins à base de cellules dendritiques. Les prochaines années vont donc être une période très intéressante pour l'évolution de l'immunothérapie.

## HORMONOTHERAPIE

L'endocrinothérapie adjuvante est un composant classique de la prise en charge des tumeurs du sein et de la glande prostatique. En ce qui concerne le cancer du sein, le traitement anti-œstrogénique est recommandé chez toutes les femmes ménopausées dont la maladie métastatique vient d'être diagnostiquée, lorsque la biopsie tumorale montre l'expression du récepteur des œstrogènes (ER) ou de la progestérone (PR). Ce traitement est également administré si l'état du récepteur est inconnu, mais les cancers négatifs à l'ER ou au PR ne sont pas traités puisqu'on ne s'attend pas à une réponse. Depuis plusieurs années, le tamoxifène constitue le médicament de choix dans la mesure où plusieurs essais cliniques ont montré qu'il prolonge de manière significative la survie sans progression du cancer ; il peut également prévenir ou retarder le développement d'un cancer du sein chez les femmes à haut risque [16]. Inhibiteur sélectif de l'aromatase, l'anastrozole a démontré une efficacité similaire en tant que traitement de deuxième intention. Environ un quart des cancers du sein expriment la protéine HER2/neu (le

produit du gène *ERBB2*) et peuvent répondre aux thérapies à base d'anticorps monoclonaux (herceptine) qui se lient au récepteur.

Le cancer de la prostate a été le premier néoplasme humain traité avec succès par l'hormonothérapie, utilisée dans le traitement des maladies avancées depuis plus de soixante ans. La suppression androgénique peut être obtenue grâce aux agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante ou à l'orchidectomie. La majorité des patients souffrant d'un cancer de la prostate métastatique expriment une réponse initiale, souvent accompagnée d'un soulagement significatif des symptômes, mais le traitement est rarement curatif et, dans la plupart des cas, les tumeurs deviennent résistantes aux traitements anti-androgéniques.

L'hormonothérapie, souvent à base de progestatifs, est également indiquée et utile dans le traitement des cancers métastatiques de l'endomètre, pour lesquels elle est associée à une amélioration significative de la survie.

## REFERENCES

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1992) Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet*, 339: 71-85.
2. NCI/ASCO (1998) Integrating economic analysis into cancer clinical trials: the National Cancer Institute-American Society of Clinical Oncology Economics Workbook. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1-28.
3. Sikora K, Advani S, Korolchouk V, Magrath I, Levy L, Pinedo H, Schwartzmann G, Tattersall M, Yan S (1999) Essential drugs for cancer therapy: a World Health Organization consultation. *Ann Oncol*, 10: 385-390.
4. McGuire W, Neugut AI, Arikian S, Doyle J, Dezii CM (1997) Analysis of the cost-effectiveness of paclitaxel as alternative combination therapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 15: 640-645.
5. Sikora K (1999) Developing a global strategy for cancer. *Eur J Cancer*, 35: 24-31.
6. Sikora K (1998) Cancer. In: Marinker M, Peckham, M eds, *Clinical futures*, London, BMJ Books, 74-95.
7. Hersey P (2003) Principles in immunotherapy of melanoma. In: Thompson JF, Morton DL, Kroon, BBR eds, *Textbook of Melanoma: Pathology, Diagnosis and Management*, Martin Dunitz.
8. Lanzavecchia A (1998) Immunology. Licence to kill. *Nature*, 393: 413-414.
9. Sotomayor EM, Borrello I, Tubb E, Rattis FM, Bien H, Lu Z, Fein S, Schoenberger S, Levitsky HI (1999) Conversion of tumor-specific CD4+ T-cell tolerance to T-cell priming through *in vivo* ligation of CD40. *Nat Med*, 5: 780-787.
10. Diehl L, den Boer AT, Schoenberger SP, van der Voort EI, Schumacher TN, Melief CJ, Offringa R, Toes RE (1999) CD40 activation *in vivo* overcomes peptide-induced peripheral cytotoxic T-lymphocyte tolerance and augments anti-tumor vaccine efficacy. *Nat Med*, 5: 774-779.
11. Boon T, van der Bruggen P (1996) Human tumor antigens recognized by T lymphocytes. *J Exp Med*, 183: 725-729.
12. Rosenberg SA (1999) A new era for cancer immunotherapy based on the genes that encode cancer antigens. *Immunity*, 10: 281-287.
13. Gilboa E (1999) The makings of a tumor rejection antigen. *Immunity*, 11: 263-270.
14. Hersey P (2002) Advances in non-surgical treatment of melanoma. *Expert Opin Investig Drugs*, 11:75-85.
15. Nguyen T, Thomas WD, Zhang XD, Sanders J, Hersey P (2000) Immunologically mediated tumor cell apoptosis. The role of TRAIL in T cell and cytokine mediated responses to melanoma. *Forum (Genova)*, 10: 243-252.
16. O'Regan RM, Jordan VC (2002) The evolution of tamoxifen therapy in breast cancer: selective oestrogen-receptor modulators and downregulators. *Lancet Oncol*, 3: 207-214.

## SITES INTERNET

Drug Information: a guide to prescription and over-the-counter medications (USA): <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html>

US Food and Drug Administration Oncology Tools website: <http://www.fda.gov/cder/cancer/>

American Society of Clinical Oncology: <http://www.asco.org>

# REEDUCATION

## RESUME

- > La rééducation vise à permettre aux patients de restaurer au mieux leurs capacités physiques et psycho-intellectuelles malgré l'impact de la maladie ; elle améliore par conséquent la qualité de vie.
- > Les besoins médicaux, physiques, culturels, financiers et affectifs des individus doivent être pris en compte.
- > C'est grâce à une équipe pluridisciplinaire globale que l'on dispose des meilleurs moyens pour une rééducation réussie.

## Définition

La médecine contemporaine s'efforce de proposer des soins globaux aux patients. En ce qui concerne les patients cancéreux, il s'agit de prendre en compte non seulement l'état et le traitement en cours du patient, mais également les effets à long terme, les incapacités physiques, les problèmes professionnels et la réintégration sociale.

La rééducation est le processus qui consiste à restaurer au mieux le niveau fonctionnel d'un individu, à la suite d'une maladie, de blessures ou d'autres événements débilitants dont les conséquences physiques, psychologiques, sociales et professionnelles peuvent entraîner des déficiences, des incapacités ou des handicaps [1].

Une déficience résulte d'une perte de substance ou d'une altération d'une structure ou d'une fonction physiologique ou anatomique [2]. Il peut s'agir des caractéristiques ou des manifestations cliniques d'une maladie, telles que la faiblesse ou la confusion engendrée par une tumeur cérébrale.

Une incapacité est une diminution ou une perte totale de la capacité à accomplir une tâche ou une activité normale. Il s'agit des conséquences fonctionnelles de

la déficience. On peut citer par exemple l'incapacité à marcher due à la faiblesse engendrée par une tumeur cérébrale.

Un handicap résulte de l'interaction d'un individu avec son environnement; l'individu est limité dans l'accomplissement d'un rôle qui serait normal pour toute autre personne. On citera par exemple l'incapacité à continuer à exercer la profession de facteur à cause d'une incapacité à marcher due à la faiblesse engendrée par une tumeur cérébrale.

La rééducation est le processus par lequel les patients cancéreux améliorent au maximum leurs fonctions et réduisent au minimum leurs incapacités dues à la maladie, tout en tentant de maintenir leur qualité de vie (Tableau 6.11).

La qualité de vie d'un individu peut se définir comme la perception du bien-être par rapport à sa vie passée compte-tenu du 'contexte des systèmes de valeurs dans lequel il vit, et en relation avec ses objectifs et ses attentes'. [5]

## Perspective globale

Grâce au diagnostic précoce et aux progrès des traitements, les individus vivent plus longtemps après le diagnostic d'un

## Objectifs de la rééducation à la suite d'un cancer

**Amélioration au maximum des capacités fonctionnelles**

**Réduction maximale des incapacités liées au cancer**

**Maintien de la qualité de vie**

**Mise à disposition de traitements pour lutter contre les symptômes**

Tableau 6.11



Fig. 6.18 L'ergothérapie vise à rétablir les fonctions corporelles et les mouvements mécaniques, ainsi qu'à améliorer la qualité de vie des patients. Von Kantor and Associates, Fort Lauderdale, USA.

Année	Médecins rééducateurs diplômés	
	Nombre de médecins diplômés dans l'année	Nombre total de médecins diplômés
1975	65	1163
1978	114	1469
1980	101	1709
1985	166	2378
1990	287	3454
1995	298	4940
1998	317	5886
1999	334	6220

Tableau 6.12

cancer. Leur taux de survie moyen à cinq ans est de 50% dans les pays industrialisés, contre 30% dans les pays en développement. Toutefois, les patients cancéreux sont souvent affectés par des déficits liés à la mobilité, la cognition et l'autonomie. La rééducation aide les individus à mieux vivre avec le cancer. Le nombre de professionnels de la rééducation nécessaire à la prise en charge des patients et des personnes ayant survécu au cancer va donc en augmentant [4].

La rééducation peut améliorer la qualité de vie en éliminant ou en réduisant le 'poids des soins' qui doivent être apportés au patient cancéreux. La qualité de vie est définie de manière subjective pour chaque individu, mais elle inclut en général la notion de dignité. Celle-ci peut simplement être liée à l'utilisation d'une chaise percée plutôt que d'un bassin, à la capacité à s'habiller soi-même ou à se déplacer de son lit vers une chaise avec une aide limitée. La rééducation s'efforce de permettre aux patients cancéreux de conserver respect et dignité.

Étant donné la nature agressive de certains cancers, la plupart des cliniciens ont, à juste titre, concentré leurs efforts sur les traitements. Toutefois, d'énormes incapacités peuvent également être associées au cancer et à ses traitements, et c'est pourquoi la rééducation est indiquée chez les patients tout au long de la maladie. Il est important que le médecin traitant, l'oncologue médical, le chirurgien, l'oncologue radiothérapeute et le médecin en soins palliatifs soient conscients des bénéfices de la rééducation, qui réduit au minimum l'incapacité au stade le plus précoce possible de la maladie. Toutefois, contrairement aux maladies et aux traumatismes observés traditionnellement en médecine rééducative, le cancer peut avoir une nature progressive et nécessiter des interventions médicales parallèlement à la rééducation.

La rééducation des patients cancéreux doit établir un équilibre entre les bénéfices des traitements rééducatifs continus et les effets physiologiques de la progression tumorale et des traitements des cancers avancés. En ce qui concerne les cancers avancés, les traitements complémen-

taires n'engendreront peut-être pas de différences fonctionnelles significatives et pourront même empêcher les patients de faire ce qu'ils souhaitent en prenant sur leur temps et leur énergie, qui sont déjà limités. Par conséquent, comme pour d'autres traitements anticancéreux, il est très important de reconnaître le moment où 'trop, c'est trop'. Chez les patients souffrant d'un cancer avancé, la rééducation peut permettre d'avoir une vision objective du patient à travers son activité et ses capacités fonctionnelles, ce qui permet d'obtenir des informations importantes pour les décisions relatives aux soins palliatifs (*Soins palliatifs*, p. 306).

Il est important de connaître les traitements anticancéreux complémentaires prévus dans la mesure où ils peuvent avoir des conséquences sur l'état et les capacités du patient. Les chimiothérapies agressives peuvent entraîner une fatigue, une baisse des apports nutritionnels et une immunodépression, ce qui peut influencer les capacités fonctionnelles et la participation à un programme de rééducation. La chirurgie de réduction ou d'ablation tumorale peut entraîner des déficits neurologiques et musculo-squelettiques, sans oublier les autres complications associées aux chirurgies lourdes chez les personnes à haut risque. Si une intervention chirurgicale lourde est prévue dans un futur proche, les traitements des déficits fonctionnels en cours peuvent se révéler inutiles car d'autres déficits peuvent apparaître après l'intervention. Par conséquent, il est souvent judicieux de repousser la rééducation intensive jusqu'à ce que ces traitements soient terminés.

### Mise en œuvre de la rééducation

Étant donné la complexité des problèmes médicaux, physiques, sociaux, financiers et affectifs engendrés, la rééducation des patients cancéreux est dispensée de façon optimale par une équipe pluridisciplinaire globale. Une communication et un travail d'équipe efficaces sont essentiels à la définition et à l'exécution de stratégies rééducatives pour l'obtention de bons résultats. L'équipe peut comprendre un médecin rééducateur (spécialiste en médecine physique et en rééducation), le



Fig. 6.19 La procédure TRAM consiste à utiliser une partie du grand droit de l'abdomen pour reconstruire le sein après la mastectomie. Les flèches indiquent la cicatrice abdominale qui résulte de l'opération.

médecin traitant, un oncologue médical, un chirurgien, un oncologue radiothérapeute, un kinésithérapeute, un ergothérapeute, un orthophoniste, un coordinateur administratif, un travailleur social, un nutritionniste, une infirmière en rééducation et un aumônier (Tableau 6.13).

Le médecin rééducateur peut diagnostiquer et traiter les déficits des fonctions neuromusculaires, prescrire des séances de kinésithérapie, d'ergothérapie ou d'orthophonie, des modalités thérapeutiques comme la stimulation nerveuse transcutanée, une méthode de production d'électroanalgésie par application d'électrodes sur la peau ou des ultrasons ; il peut également procéder à des injections des parties molles ou intra-articulaires pour lutter contre les symptômes, réaliser des examens électrodiagnostiques et coordonner le programme global de rééducation créé par l'équipe pluridisciplinaire pour répondre aux besoins du patient (Tableau 6.14). Le kinésithérapeute peut évaluer la force du patient, l'amplitude de ses mouvements et sa mobilité fonctionnelle pour engager les traitements appropriés.

L'ergothérapeute peut évaluer les déficits observés dans les activités de la vie quotidienne qui consistent par exemple à s'alimenter, s'occuper de son hygiène personnelle, se laver, s'habiller et à faire sa toilette. Il conseillera ensuite les traitements adaptés.

L'orthophoniste évalue les déficits relatifs à la communication, la cognition et la déglutition. Les exercices de rééducation orofaciale, l'apprentissage des techniques de voix œsophagienne ou laryngée, l'utilisation d'outils de communications alternatifs, la rééducation de l'aphasie et les stratégies de déglutition font partie des traitements proposés.

Le nutritionniste ou le diététicien pourra évaluer l'état nutritionnel du patient et formuler des recommandations relatives à ses besoins alimentaires pour maintenir son niveau d'activité et, si possible, augmenter sa force et son endurance. La prise de compléments nutritionnels ou une alimentation complémentaire par sonde peuvent faire partie des recommandations alimentaires si les besoins nutritionnels du patient ne sont pas couverts.

Les infirmiers en rééducation apportent les soins infirmiers médicaux et chirurgicaux nécessaires pour les patients hospitalisés dont la rééducation est difficile. Ils doivent également renforcer les techniques de mobilité et de soins enseignés au patient par les autres thérapeutes et former les familles aux soins dermatologiques, à la prise en charge intestinale

#### Membres de l'équipe de rééducation pluridisciplinaire

- Médecin rééducateur
- Médecin traitant, oncologue médical, chirurgien, oncologue radiothérapeute
- Infirmière en rééducation
- Kinésithérapeute
- Ergothérapeute
- Orthophoniste
- Nutritionniste
- Coordinateur administratif
- Travailleur social
- Aumônier

Tableau 6.13

et vésicale, à l'administration des médicaments, à l'utilisation de la sonde d'alimentation, aux soins des plaies et à bon nombre d'autres problèmes liés aux soins.

L'assistant social aide à résoudre les problèmes d'adaptation du patient et de sa famille au cancer et à l'incapacité associée. Il faudra souvent mobiliser les ressources de la collectivité, la famille et les amis, pour que la sortie de l'hôpital s'effectue dans les meilleures conditions. L'assistant social connaît bien les organ-

ismes et les associations caritatives susceptibles de fournir, si besoin est, une assistance financière, des appareillages et des services.

Le coordonnateur administratif peut assister les patients en les orientant vers des spécialistes des soins à domicile et de l'appareillage, obtenir l'accord des assurances privées pour une hospitalisation en service de rééducation et s'occuper des questions relatives à la couverture sociale.

L'aumônier offrira un soutien spirituel aux patients et aux familles qui ont des difficultés à admettre le caractère imprévisible de la maladie.

Les soins de rééducation indiqués chez un patient peuvent être coordonnés par des médecins traitants, des oncologues et des chirurgiens qualifiés. Toutefois, on ne dispose souvent pas du temps et des ressources nécessaires à la mise en place d'une équipe de rééducation adaptée.

#### Contexte de la rééducation des patients cancéreux

Comme nous l'avons indiqué plus haut, la rééducation des patients cancéreux doit être mise en place au cours de la maladie afin de réduire et de prévenir les incapacités. Un programme de rééducation peut être prescrit avant toute intervention chirurgicale ou traitement pour favoriser la mise en condition du patient ou améliorer sa tolérance au traitement. Il est aussi possible de prescrire des thérapies spécifiques visant à maintenir l'amplitude des mouvements ou la force musculaire d'une partie du corps susceptible de subir les effets secondaires des traitements proposés. Les programmes de rééducation sont souvent engagés en cours de traitement afin de limiter les effets secondaires physiques de celui-ci et de permettre au patient de jouer un rôle actif dans le processus de récupération. Après une intervention chirurgicale ou une chimiothérapie, on a souvent recours à la rééducation lorsque les conséquences de la maladie et du traitement ont entraîné une baisse de la forme physique ou des déficits fonctionnels spécifiques. La rééducation des patients souffrant d'un cancer avancé et dont le fardeau lié à la tumeur est important pour

#### Interventions de rééducation

**Kinésithérapie : exercices de renforcement musculaire et de développement de l'amplitude des mouvements, rééducation des troubles de la démarche.**

**Ergothérapie : exercices pour l'accomplissement des activités de la vie quotidienne telles que se laver, s'occuper de son hygiène personnelle, s'habiller, faire sa toilette.**

**Orthophonie : évaluation cognitive et exercices, évaluation et rééducation de la déglutition.**

**Orthèses : assistance fonctionnelle et lutte contre la douleur.**

**Traitements pharmaceutiques : douleur, spasticité, contrôle vésical et intestinal.**

**Injections intra-articulaires, au point gâchette, ou injections de toxine botulique: lutte contre les symptômes.**

Tableau 6.14

## ETUDES DE CAS

*Un patient de 90 ans* atteint d'un fibrosarcome malin sur la partie inférieure de la jambe présente, un mois après la résection, des troubles de la démarche et de l'équilibre. A la suite des tests et études appropriés menés pour écarter une infection post-opératoire, une thrombose veineuse profonde ou une récurrence du cancer, l'anamnèse révèle qu'il trébuche sur les orteils de la jambe touchée. L'examen physique révèle une faiblesse des muscles dorsifléchisseurs de la cheville et des orteils de la jambe touchée. On peut demander à un orthésiste (spécialiste de l'appareillage orthopédique) de fabriquer une orthèse pour la cheville et le pied qui permettra de soutenir la dorsiflexion. Le kinésithérapeute peut ensuite entraîner le patient à la marche avec orthèse et un dispositif tel qu'une canne ou un déambulateur. Des exercices d'étirement des fléchisseurs plantaires de la cheville seront également utiles pour prévenir une contracture du fléchisseur plantaire. Ces mesures peuvent réduire le risque de chute chez les patients âgés. Enfin, l'ergothérapeute pourra évaluer le patient et s'assurer qu'il peut s'habiller (membres inférieurs) en lui proposant un dispositif pour atteindre ses membres ou un autre appareillage, selon les besoins.

*Une femme de 42 ans* présentant un cancer du sein traité par mastectomie radicale modifiée, suivie d'une reconstruction par lambeau du muscle abdominal, souffre d'une rigidité de l'épaule et d'un gonflement du bras droit, 8 semaines après l'opération. En supposant que les tests et les études appropriés aient été effectués afin d'écarter une récurrence de la maladie, une infection post-opératoire de la plaie ou une thrombose veineuse, on diagnostiquerait probablement un lymphœdème consécutif à l'exérèse ganglionnaire. L'examen du bras droit inclura une évaluation de la force, des sensations et de l'amplitude des mouvements. L'œdème pourra être évalué quantitativement par la mesure de la circonférence du bras à des distances mesurées à partir du coude et du poignet. Les déficits relatifs à l'amplitude des mouvements peuvent être traités grâce à un programme d'exercices d'ergothérapie ou de kinésithérapie. Le lymphœdème peut être réduit par un bandage ou un vête-

ment compressif et/ou des exercices manuels de drainage lymphatique. On pourra prescrire des médicaments contre la douleur neuropathique. Enfin, on pourra améliorer les connaissances du patient en matière de prise en charge du lymphœdème et de prévention en lui recommandant des modifications de ses activités.

*Un homme de 60 ans* présentant un cancer à cellules rénales avec atteinte métastatique de la colonne ayant entraîné une compression de la moelle épinière et une paraplégie (paralysie des jambes et de la partie inférieure du corps) est hospitalisé pour subir une radiothérapie palliative de la colonne. Les déficits résultant de la paraplégie peuvent être une perte de la mobilité et de l'autonomie, une perte des sensations dans le tronc inférieur, une vessie et un intestin neurogènes (dysfonctionnement de la vessie et de l'intestin dû à un mauvais fonctionnement des nerfs concernés). Bien que le pronostic soit mauvais, un programme de rééducation court et intensif en hôpital peut grandement contribuer à l'amélioration de la qualité de vie du patient en lui apprenant à s'occuper au mieux de lui-même et en montrant à son entourage comment le prendre en charge lorsqu'il n'en est plus capable. Grâce à la kinésithérapie, il pourra apprendre à améliorer sa mobilité au lit, les techniques de transfert du lit vers son fauteuil roulant et l'utilisation de celui-ci, ainsi que des mouvements pour contrôler la spasticité. L'ergothérapie permettra au patient d'apprendre des techniques pour utiliser au mieux ses membres supérieurs et lui permettre de se laver, de s'occuper de son hygiène personnelle, de faire sa toilette et de s'habiller plus facilement en tant que paraplégique. Les soins infirmiers de rééducation peuvent former le patient et sa famille à un programme d'entretien de la peau, à la mise en place d'un cathéter urinaire pour la prise en charge vésicale, et leur montrer les techniques et les médicaments utilisés pour gérer un intestin neurogène. L'éducation du patient et de sa famille contribuera également à la prévention de la thrombose veineuse profonde, la prévention et la prise en charge de la dysréflexie autonome et au maintien de l'énergie. Un programme de rééducation en hôpital associé à une radiothérapie sur une à deux semaines, permettra au patient paraplégique d'être mobile en fauteuil roulant et d'être autonome sans aide extérieure.

*Un patient de 33 ans* présentant un glioblastome multiforme frontal gauche a été traité par craniotomie (incision du crâne) et résection tumorale ayant entraîné une hémiparésie et une aphasie (dysfonctionnement de la parole). Le patient peut présenter des déficits relatifs à la mobilité, l'autonomie et la communication. Il peut être déprimé, souffrir de dysphagie et courir un risque d'aspiration (aspiration d'un corps étranger par les poumons). L'orthophoniste pourra évaluer les troubles de la parole et de la cognition et, si nécessaire, proposer une communication assistée. L'évaluation de la déglutition par contraste radiographique peut mettre en évidence l'aspiration; une modification du régime alimentaire, des techniques de déglutition ou une sonde d'alimentation peut être recommandée. Dans certains cas, le kinésithérapeute peut améliorer les problèmes de mobilité relatifs aux transferts du lit vers une chaise ou au déplacement. Suivant le degré de faiblesse, le patient pourra utiliser une canne, un déambulateur ou un fauteuil roulant. L'ergothérapie s'occupera des problèmes d'autonomie associés à l'hémiparésie (capacité à se nourrir, s'occuper de son hygiène personnelle, se baigner, et faire sa toilette). Le kinésithérapeute et l'ergothérapeute pourront élaborer en collaboration un programme de renforcement et d'étirements du côté touché. Les soins infirmiers de rééducation contribueront à évaluer la fonction intestinale et vésicale, ainsi que l'intégrité de la peau. Il faudra apprendre au patient et à sa famille comment prodiguer ces soins à domicile. Lorsque le niveau de fonctionnement du patient en matière de mobilité et d'autonomie est suffisant pour qu'il rentre chez lui, il peut s'avérer bénéfique de continuer certains des traitements en ambulatoire. Ceux-ci peuvent renforcer les concepts et techniques appris à l'hôpital et permettre de résoudre les difficultés rencontrées à domicile. Etant donné la nature de cette tumeur, il est probable que les détériorations neurologiques futures entraîneront d'autres déficits fonctionnels. Ce déclin doit être envisagé en proposant au patient et à sa famille l'information et l'appareillage nécessaires. Ce patient pourra également subir une irradiation cérébrale, de nouvelles interventions chirurgicales et chimiothérapies, ce qui nécessitera à nouveau une rééducation de soutien.

ra être axée sur des traitements conçus pour améliorer l'autonomie et la mobilité de base.

Enfin, l'accompagnement des patients en phase terminale peut porter principalement sur l'éducation des familles en matière de soins de base, de problèmes liés aux fonctions vésicales et intestinales, de soins dermatologiques, de la lutte contre la douleur et de soins palliatifs.

La rééducation des patients cancéreux peut avoir lieu dans des contextes divers suivant l'étendue de la maladie et des incapacités. Les kinésithérapeutes et les ergo-thérapeutes peuvent améliorer la mobilité et l'autonomie des patients ambulatoires présentant des faiblesses localisées. En ce qui concerne les patients

hospitalisés, une équipe pluridisciplinaire globale pourra coordonner les problèmes relatifs à la mobilité, l'autonomie, la cognition, la nutrition et les soins avant la sortie de l'hôpital et le retour du patient à son domicile. Cette même équipe pourra contribuer à apprendre aux membres de la famille et aux personnes s'occupant d'un patient souffrant d'un cancer avancé comment déplacer et s'occuper de celui-ci, lui permettant ainsi de passer des instants de qualité dans un environnement familial.

Les traitements ambulatoires peuvent être suivis en cabinet, en service de consultation ou en centre de rééducation. La rééducation des patients hospitalisés peut se faire dans le service de rééducation d'un centre hospitalier ou dans un

hôpital de rééducation indépendant prenant en charge les patients cancéreux. Etant donné les problèmes médicaux importants des patients souffrant d'un cancer avancé, il est bon de pouvoir s'adresser à des spécialistes de la chirurgie et de la médecine, ainsi qu'à des oncologues en cas d'urgence. L'accompagnement des patients en phase terminale peut s'effectuer dans un service de rééducation, de soins palliatifs ou dans un établissement de soins palliatifs. Quel que soit le stade de la maladie, la qualité de vie est l'objectif de la rééducation ; celle-ci peut également s'effectuer à domicile si cela est sans risque pour le patient et sa famille.

## REFERENCES

1. Garden FH, Gillis TA (1996) Principles of Cancer Rehabilitation. In: Braddom RL, Buschbacher R.M. eds, *Physical Medicine and Rehabilitation*, Philadelphia, Saunders, 1199-1214.
2. Organisation mondiale de la Santé (1980) *Classification internationale des handicaps: déficiences, incapacités et désavantages*, Genève, OMS
3. Levin V, Gillis TA, Yadav R, Guo Y (2002) Rehabilitation of Patients with Neurological Tumours and Tumour-related

Disabilities. In: Levin V ed., *Cancer in the Nervous System. 2<sup>nd</sup> Edition*, Oxford University Press.

4. Conference Report (2001) Cancer Rehabilitation in the New Millenium (Supplement). *Cancer*, 92: 970-1048.
5. WHO QOL Group (1998) The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHO QOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*, 46: 1569-1585.

## SITE INTERNET

American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation:  
<http://www.aapmr.org/>

# SOINS PALLIATIFS

## RESUME

- > Le soulagement des symptômes et le soutien des patients et de leurs familles sont au cœur des soins palliatifs. On considère également, entre autres, les besoins culturels et affectifs.
- > Le rôle des soins palliatifs est évalué au mieux à un stade précoce de la maladie, si possible au moment du diagnostic.
- > L'optimisation des soins palliatifs dépend d'une infrastructure (personnel, locaux, médicaments) et d'une méthodologie adaptées (modes d'administration, ajustement des doses par le patient); leurs résultats doivent être évalués.
- > La lutte contre la douleur adaptée à chaque cas est une composante essentielle des soins donnés aux cancéreux. Les traitements adjuvants ne se limitent pas aux besoins médicaux immédiats et doivent également prendre en compte les traditions individuelles et sociales.

Habituellement précédé d'une morbidité importante, le décès dû au cancer peut survenir:

- au moment du diagnostic (en particulier lorsqu'il est posé à un stade avancé, comme c'est généralement le cas dans les pays les moins industrialisés);
  - pendant le traitement, lorsque des symptômes majeurs résultant directement du traitement anticancéreux (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) sont observés;
  - lorsque la maladie est évolutive et qu'un traitement anticancéreux est peu ou pas efficace (même si ce traitement existe).
- A tous ces stades, le patient a besoin de soins globaux; un patient souffrant d'une maladie qui lui sera fatale doit bénéficier de soins palliatifs de qualité dès que le diagnostic est posé. Des soins complets doivent être proposés en parallèle au traitement anticancéreux, que ce soit dans un but curatif ou palliatif. Cette

approche des soins palliatifs (qui concerne l'ensemble des soins proposés à un patient souffrant d'une maladie qui lui sera probablement fatale) se distingue nettement d'autres modèles de soins apportés aux patients cancéreux, en particulier ceux dans lesquels les soins palliatifs ne constituent qu'une petite partie de la prise en charge globale.

## Principes des soins palliatifs

En ce qui concerne les patients dont la maladie est probablement incurable, les objectifs doivent être liés au maintien d'une qualité de vie optimale et au prolongement de la vie, mais non à l'immortalité. Des objectifs non réalistes n'entretiennent pas l'espoir et favorisent au contraire la détresse psychologique.

Les décisions doivent porter sur les soins globaux apportés au patient, y compris les traitements anticancéreux, lorsqu'il est clair qu'un bénéfice personnel en découlera. Pour le patient, la réponse tumorale s'apparente seulement en partie à un bénéfice; un véritable consentement éclairé doit être obtenu du patient dans des circonstances normales, ou de son représentant s'il n'est pas en mesure de le donner [1-4].

Au cours des vingt dernières années, les progrès de la médecine et des soins infirmiers palliatifs ont grandement amélioré les différents traitements qui peuvent être proposés aux patients souffrant des complications d'une maladie avancée, comme l'obstruction gastro-intestinale, par exemple. Au-delà de ces considérations globales, les problèmes spécifiques suivants doivent être considérés pour les soins palliatifs dispensés à chaque patient :

- le soulagement des principaux symptômes à tous les stades de la maladie, en particulier le soulagement de la douleur cancéreuse ;
- l'apport de soins globaux aux patients dont le décès est proche ;
- le soutien de la famille au cours de la maladie et après le décès du patient.

## Adaptation des soins palliatifs

L'évaluation des soins palliatifs peut être liée à des problèmes structurels (par exemple, personnel, installations, médicaments), des processus (modes d'administration des soins) ou des résultats cliniques [5]. En pratique, cette évaluation portera sur l'ensemble des trois catégories, qui pourront être examinées aux niveaux local, national et international [6].

L'évaluation doit prendre en compte :

- la disponibilité des médicaments essentiels, notamment de la morphine orale ;
- la disponibilité de professionnels formés auxquels les familles et les services de santé existants peuvent s'adresser, et l'existence de systèmes de formation [7] ;
- les éléments prouvant que les décisions sont justes et prennent en compte l'avis du patient ;
- la mesure des principaux symptômes et de leur soulagement (en particulier de la douleur), pendant et après le traitement anticancéreux.

Des études importantes sur les 'soins de fin de vie' engagées par les Etats-Unis ont mis en évidence des carences importantes. Une Commission faisant autorité a établi un rapport complet sur les soins de fin de vie, intitulé *Approaching Death*



Fig. 6.20 A tous les stades de la maladie, le patient a besoin de soins globaux. Mary Potter Hospice, North Adelaide, Australie du Sud.

pour l'Institute of Medicine de Washington [8]. Ce rapport propose des modifications applicables à l'échelle mondiale. Les soins palliatifs font partie des principales dimensions du modèle de soins proposé ('prise en charge mixte'), du moment où le diagnostic est posé jusqu'à l'issue fatale de la maladie. Ils ne sont pas liés au pronostic (ce qui sous-entend l'échec de tous les traitements anticancéreux disponibles). Il s'agit là d'une approche totalement inédite dont les applications ont des conséquences importantes sur la pratique clinique, l'éducation, la recherche, l'assurance-qualité et les administrateurs (et organismes de financement), ainsi que sur les spécialistes des soins palliatifs.

Le soulagement de la douleur associée au cancer varie et, dans certains cas, il est très insuffisant, même dans les pays disposant des ressources adaptées et de services spécialisés en soins palliatifs. Les obstacles à ce soulagement ont été recensés, et l'on compte parmi eux l'attitude des médecins, l'indisponibilité de médicaments essentiels et les obstacles culturels, particulièrement en ce qui concerne l'utilisation de la morphine. Au niveau des médecins et de la société, la peur qu'ont les patients de devenir dépendants reste souvent un obstacle, malgré le fait que ce type de dépendance ne soit pratiquement jamais observé lorsque les opiacés sont correctement utilisés. La

célèbre Wisconsin Cancer Pain Initiative, lancée au départ par les autorités de tutelle et des professionnels de la santé, a démontré à la satisfaction de tous que la disponibilité croissante de la morphine pour soulager la douleur associée au cancer ne s'est pas traduite par une augmentation du détournement de la drogue à d'autres fins.

Dans les pays moins développés, les soins palliatifs peuvent être basés uniquement sur une approche de santé publique en matière de soulagement de la douleur, les bénéfices obtenus n'étant pas réservés à des cas très limités, mais étendus de manière globale à toute la population. Cette approche s'est révélée particulièrement utile dans des pays comme l'Espagne, où le service mis en place en Catalogne est un modèle d'excellence basé sur la mobilisation de la société et de ses ressources dans le cadre des soins de santé classiques [9]. Les Etats doivent être encouragés à développer des directives nationales soulignant l'importance du soulagement de la douleur associée au cancer; ces lignes directrices existent d'ailleurs dans plusieurs pays. Celles développées par l'OMS insistent sur l'importance :

- d'une politique nationale en faveur de la disponibilité des médicaments utilisés pour soulager la douleur associée aux cancers;
- d'une disponibilité réelle des médicaments dans la société et les hôpitaux ;
- d'un programme d'éducation.

Ces éléments peuvent être considérés comme les trois côtés d'un même triangle et doivent tous être mis en œuvre pour pouvoir soulager la douleur associée au cancer. Les médicaments tels que la morphine orale doivent pouvoir être obtenus facilement ; la prescription doit être aisée et aucune restriction géographique ou temporelle ne doit exister. L'utilisation de la morphine dans le soulagement de la douleur associée au cancer doit être dictée par la nature et la sévérité de la douleur, et non par le pronostic.

L'Organe international de contrôle des stupéfiants soutient avec vigueur la libéralisation de la distribution de la morphine pour le soulagement de la douleur associée au cancer et considère la 'mise à disposition d'une quantité adaptée des médicaments soumis à contrôle utilisés à des fins médicales' comme 'un objectif essentiel des traités internationaux sur le contrôle des médicaments' [10]. Malheureusement, l'augmentation importante de l'utilisation de la morphine au cours des dix dernières années n'est souvent pas corrélée avec l'incidence des cancers avancés: il est presque certain que le soulagement de la douleur est souvent très mal adapté aux situations, même si les données sont pour l'instant insuffisantes.

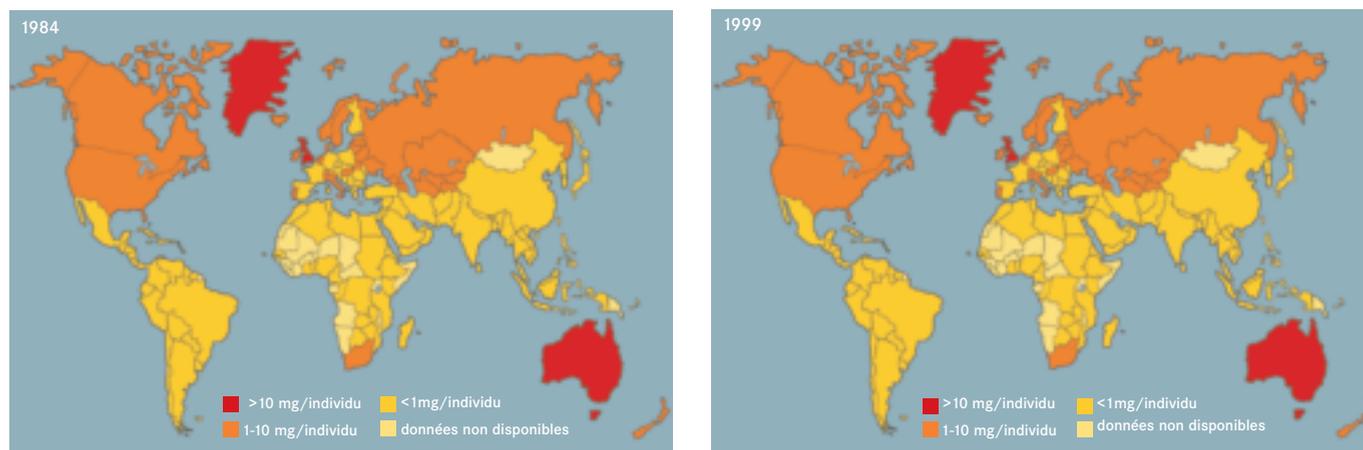


Fig. 6.21 La consommation mondiale de morphine a pratiquement triplé entre 1984 et 1999, principalement grâce à l'OMS, qui insiste toujours plus sur la nécessité d'utiliser de la morphine dans le traitement de la douleur associée au cancer.

Il est établi que certaines modifications des procédures améliorent la probabilité de soulagement de la douleur associée au cancer :

- Prise en compte de la douleur en tant que signe vital à évaluer dans les relevés hospitaliers;
- éducation du public afin d'élargir les attentes relatives au soulagement de la douleur;
- création d'un système de contrôle de la douleur associée au cancer aux niveaux local et national.

- élévation des soins apportés aux patients cancéreux au rang des problèmes de justice sociale : l'OMS reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit.

Une initiative cohérente doit maintenant être lancée afin de consolider les acquis de l'OMS et d'empêcher la souffrance inutile de bon nombre d'individus dans le monde, en particulier là où il existe des stratégies peu coûteuses de soulagement de cette douleur.

### Organisation des soins palliatifs

L'efficacité des soins palliatifs ne dépend pas nécessairement de l'existence de services de soins palliatifs spécialisés, mais elle implique la mobilisation de services et la reconnaissance de priorités au sein du système de soins de santé dominant, quel qu'il soit. Dans certains pays industrialisés, les services de soins palliatifs spécialisés sont au cœur de la prestation de soins et représentent un catalyseur et une ressource pour les

## MEDECINE COMPLEMENTAIRE ET MEDECINE PARALLELE

Dans la plupart des pays industrialisés, la majorité des patients cancéreux ont recours à des traitements complémentaires en plus des soins classiques pour soulager leurs symptômes et améliorer leur qualité de vie. D'autres, moins nombreux, utilisent des médicaments 'alternatifs' dont l'efficacité reste à prouver et qui sont en général invasifs, biologiquement actifs, et souvent présentés comme des alternatives équivalentes aux traitements anticancéreux dont l'efficacité est démontrée. Ces méthodes ont tendance à entraîner des dépenses considérables et de nombreux déplacements. Bon nombre d'entre elles sont associées à des risques importants d'effets secondaires où à un retard significatif dans l'obtention des soins nécessaires. Certaines alternatives, telles que les compléments contenant de fortes doses de vitamine C, les régimes alimentaires spéciaux, le cartilage de requin, l'IsCADOR et le laetrile ont fait l'objet d'études qui ont prouvé leur inefficacité.

En revanche, les bénéfices de certains traitements complémentaires sont bien établis. Des essais randomisés ont montré la valeur de l'hypnose et de l'acupuncture contre la douleur et les nausées, des thérapies centrées sur la relaxation, la musique et les massages pour traiter l'anxiété, la douleur et la dépression, ainsi que le yoga, le Tai Chi et la méditation pour améliorer la force et la stabilité. Ces traitements, ainsi que d'autres traitements complémentaires, sont proposés dans le cadre des programmes anticancéreux classiques. Certains traitements complémentaires, tels que l'assistance psychologique, les thérapies par le rire et l'assistance spirituelle sont utilisés depuis des

dizaines d'années en tant que soins 'de soutien' en médecine oncologique. Dans ce sens, la médecine complémentaire peut être considérée comme une extension des efforts réalisés précédemment pour la prise en compte des besoins généraux des patients (Cassileth BR, *The Alternative Medicine Handbook: The Complete Reference Guide to Alternative and Complementary Therapies*, WW Norton & Company, 1998).

Les promesses de la botanique sont très sous-exploitées et des études sérieuses doivent être menées afin de déterminer leur valeur dans la lutte contre le cancer ou leur capacité à améliorer le bien-être (Duke JA, *The Green Pharmacy*, New York, Rodale Press, 1997; Tyler VE, *Herbs of Choice: The Therapeutic Use of Phytomedicinals*, 1993 et Tyler VE, *The Honest Herbal: A Sensible Guide To The Use of Herbs and Related Remedies*, 1994, tous deux publiés par Pharmaceutical Press).

Toutefois, de nombreux médicaments à base de plantes sont toxiques, contaminés ou ont une influence négative sur les médicaments classiques. Ainsi, on sait maintenant que le millepertuis, utile dans le traitement de la dépression légère et modérée, diminue la concentration sanguine des inhibiteurs de protéase, de cyclosporine et d'autres médicaments immunosuppresseurs, ainsi que des pilules contraceptives, des hypolipémiants, de la Coumadin et des agents chimiothérapeutiques. Face à de tels problèmes, les oncologues doivent se montrer vigilants quant aux interactions potentielles, dont certaines, si ce n'est la plupart, n'ont pas fait l'objet d'études. Il est probablement plus sûr pour les patients de cesser d'utiliser les produits à base de plantes et autres produits disponibles sans ordonnance lorsqu'ils reçoivent un traitement anticancéreux.



Fig. 6.23 Les massages font partie des thérapies de relaxation.

Le bénéfice et les problèmes liés à la médecine complémentaire et parallèle vont probablement continuer à coexister dans la thérapeutique anticancéreuse. Le défi que doivent relever médecins et patients consiste à promouvoir et à tirer profit des traitements complémentaires bénéfiques en rejetant les alternatives non valables. Ces dernières années, médecine complémentaire et médecine conventionnelle sont de plus en plus associées, ce qui a entraîné la création de la médecine intégrée. Cette synthèse du meilleur des traitements complémentaires et des soins classiques ouvre la voie vers une prise en charge du cancer plus globale, plus humaine, répondant aux besoins, et qui, on l'espère, caractérisera l'avenir de la cancérologie.

## PROBLEMES EMERGENTS LIES AUX SOINS PALLIATIFS

1. L'adaptation des ressources nécessaires aux soins (en particulier et au moins pour le soulagement de la douleur) aussitôt qu'un cancer probablement incurable est diagnostiqué par rapport aux ressources consacrées au traitement anticancéreux (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et processus de diagnostic et de contrôle associés).

Il s'agit d'un problème international, mais des informations précises doivent être obtenues. Il mérite l'attention des économistes de la santé et une bonne connaissance des principes de l'OMS.

2. Le droit de mourir et de se laisser mourir : un problème dans les environnements de haute technologie.

Les circonstances dans lesquelles un traitement vain ne doit être ni engagé, ni maintenu, doivent être considérées.

3. La formation des professionnels, en particulier des médecins, aux connaissances, aux attitudes et aux compétences cliniques essentielles aux soins palliatifs contemporains.

L'audace et l'excellence qui caractérisent le programme national des Etats-Unis destiné à l'ensemble des médecins du pays peuvent avoir un impact mondial.

4. L'incidence grandissante du cancer (notamment des types de cancer les plus difficiles à traiter), en particulier dans les pays les moins industrialisés, associée au vieillissement de la population, à une consommation de tabac importante et à la pollution industrielle.

Dans de telles circonstances, l'équilibre entre les tentatives de guérison et les soins devient plus essentiel ; les soins doivent être apportés de manière efficace et maintenus au sein de l'ensemble de la population qui en a besoin. Il s'agit là de défis majeurs.

5. L'évaluation de l'adaptation des soins palliatifs à l'ensemble d'une société.

6. Les problèmes éthiques liés à la disparité des soins disponibles dans des circonstances variables à travers le monde (différences entre les pays et à l'intérieur des pays): pouvons-nous continuer à tolérer de telles disparités au cours de ce millénaire ?

Fondateur du réputé Hastings Institute for Ethics, Daniel Callaghan a récemment écrit : « L'importance essentielle de la médecine de soins palliatifs ne réside pas uniquement dans le bénéfice qu'elle peut apporter en fin de vie, mais également dans le remaniement des objectifs de la médecine, par sa tentative pour mieux équilibrer les soins et le traitement à visée curative, tout au long de la vie et pas seulement à la fin de celle-ci (...). Nous avons avant tout besoin d'une 'médecine durable' (...), qui accepte la mort en tant que composante de la condition humaine, n'est pas obsédée par la lutte contre la maladie et assimile le progrès à un apprentissage de comment mieux vivre et mourir en considérant la mortalité comme une marque fondamentale de la condition humaine. (Callaghan D, *J Palliat Care*, 8: 3-4, 2000; Callaghan D, *The troubled dream of life*, New York, 1993).

patients et les familles dont les problèmes sont plus lourds que la moyenne. Nous avons déjà fait référence à l'approche de santé publique consistant à mobiliser l'ensemble du système de soins de santé pour s'occuper des patients dont la maladie leur sera fatale, où qu'ils vivent. Cette approche passe par l'affectation de ressources adaptées aux patients concernés.

L'OMS recommande de consacrer aux soins palliatifs la moitié des ressources disponibles pour les soins dispensés aux patients cancéreux dans les pays industrialisés ; en d'autres termes, les ressources consacrées aux soins palliatifs devraient être égales à la somme des ressources disponibles pour l'ensemble des traitements anticancéreux (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie). Toujours selon l'OMS, au moins 80% des ressources devraient être consacrées

aux soins palliatifs dans les pays en développement. Elle souligne également qu'aucune mesure, autre que la mise à disposition étendue de soins palliatifs, n'est susceptible d'améliorer autant la qualité de vie des populations.

### Soins palliatifs et douleur associée au cancer à travers le monde

Les progrès mondiaux des soins palliatifs dépendent moins de la création de services de soins palliatifs spécialisés distincts des soins de santé classiques que de l'intégration des principes des soins palliatifs dans le système global de soins de santé. Celle-ci dépendra d'un important effort de planification qui aura des implications administratives, éducatives et de recherche, ce qui justifiera la mise en œuvre de programmes de démonstration spécialisés. De nombreuses informations sont

aujourd'hui disponibles en ce qui concerne les progrès internationaux accomplis par les services de soins palliatifs spécialisés ou par les systèmes de soins de santé classiques en la matière; des directives ont été élaborées par les autorités compétentes, dont l'Association Internationale pour les Hospices et les Soins Palliatifs. Les problèmes existent quel que soit le contexte, mais les progrès accomplis commencent à être reconnus. Dans les pays moins développés, les services de soins palliatifs sont très variables. Dans les pays industrialisés, les problèmes sont liés à l'application disparate d'un ensemble important de connaissances cliniques. La décision d'orienter des patients concernés vers les services de soins palliatifs spécialisés, comme cela devrait être le cas dans les situations difficiles, dépend des schémas d'orientation, ce qui peut gêner

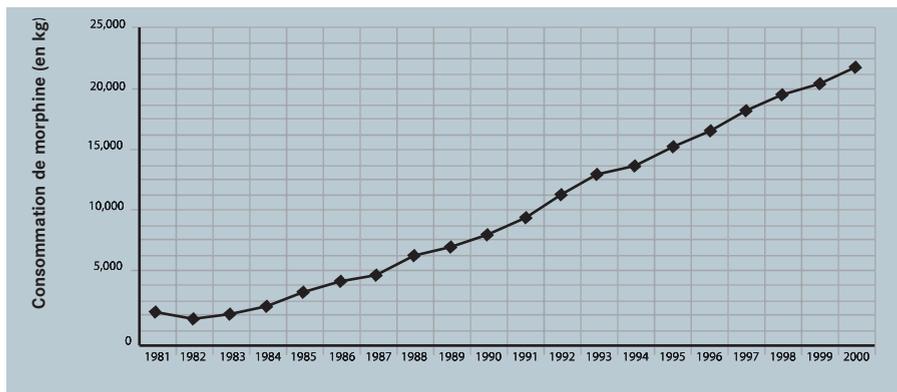


Fig. 6.22 La consommation de la morphine à des fins médicales est en augmentation constante.

la mise à disposition de soins palliatifs optimaux.

Les obstacles à l'atteinte d'un 'bon' niveau de soulagement de la douleur associée au cancer à travers les sociétés de tous les pays, en particulier dans les pays en développement, sont non seulement la diffusion des connaissances dans ce domaine, les changements d'orientation concernant la disponibilité des médicaments et la formation des professionnels de la santé et du public, mais également des problèmes plus subtils et sensibles. On ne compte plus les exemples de retard de mise en œuvre qui ne s'expliquent que par des facteurs culturels, qui doivent être respectés et compris.

Certains de ces problèmes majeurs sont d'ordre spirituel et philosophique et sont particulièrement sensibles dans les pays en développement. Les questions qui suivent sont occultées ou rarement posées ouvertement:

- L'adoption d'une stratégie reconnue de soulagement de la douleur associée au cancer risque-t-elle d'endommager le

tissu spirituel de notre société, de détruire notre conception de la signification de la vie, de la souffrance et de la mort ?

- Etant donné que nous manquons cruellement de ressources, pourquoi devrions-nous consacrer autant de temps, d'argent et d'efforts au traitement de la douleur de ceux qui ne peuvent plus travailler, au lieu d'essayer de guérir davantage d'individus ?

- Pourquoi le soulagement de la douleur cancéreuse est-il si faible en Occident, même dans les centres anticancéreux réputés ?

Ces sujets doivent être discutés dans un climat de confiance et une atmosphère de partenariat.

Il est essentiel que ceux qui tentent d'introduire l'approche de l'OMS relative au soulagement de la douleur soient bien conscients du contexte personnel, culturel et spirituel dans lequel ce nouveau mode de pensée et d'action doit s'intégrer. Les résultats bénéfiques pour les patients et leurs familles sont si importants qu'ils sont peut-être à la clé du changement, celui-ci devant être initié

au sein des populations locales. Cela dit, la conduite rationnelle des administrateurs expérimentés et des cliniciens peut avoir des conséquences spectaculaires. Pour améliorer le soulagement de la douleur associée au cancer dans le monde, le défi actuel consiste à mieux comprendre le contexte psychologique au sein duquel les moyens de soulager cette douleur doivent être mis en œuvre. La connaissance de la structure écologique globale et de ses composantes historique, sociale, économique, psychologique et spirituelle est essentielle au soulagement de la douleur associée au cancer. Sous certains aspects, certains pays dits en développement sont beaucoup plus développés sur le plan psychologique et spirituel que le reste du monde ; il est essentiel que tous reconnaissent que les échanges dans le cadre d'un partenariat constituent le moyen de progresser le plus prometteur du troisième millénaire.

Ceux qui déterminent les politiques de soins de santé ou qui sont en contact avec les patients doivent comprendre non seulement les aspects techniques, mais également la signification culturelle et spirituelle des nouvelles approches de la douleur ressentie par les patients, le besoin de reconnaissance (et non de dissimulation) de cette douleur et l'obligation de soulager la détresse qui peut l'être, sans nier (et en confirmant) les précieuses valeurs qui sont le ciment de la société. Le soulagement de la douleur et les soins palliatifs en général permettent d'exprimer la compassion, l'une des valeurs les plus fondamentales de toute société humaine.

## REFERENCES

1. Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, eds (1997) *Oxford Textbook of Palliative Medicine, 2nd Edition*, Oxford, Oxford University Press.
2. World Health Organization (1986). *Cancer Pain Relief and Palliative Care*, Geneva, WHO.
3. World Health Organization (1996). *Cancer Pain Relief and Palliative Care*, Geneva, WHO.
4. World Health Organization (1998). *Symptom Relief in Terminal Illness*, Geneva, WHO.
5. Higginson I, ed. (1993) *Clinical Audit in Palliative Care*, Oxford, Radcliffe Medical Press.
6. World Health Organization (2002). *National Cancer Control Programmes: Policies and Management Guidelines, 2nd Edition*, Geneva, WHO.
7. American Medical Association Institute of Ethics (1999) *EPEC Project. Education for Physicians on End of Life Care*, Chicago.
8. Field MJ, Cassel CK, eds (1997) *Approaching Death: Improving Care at the End of Life (Committee on Care at the End of Life, Division of Health Care Services, Institute of Medicine)*, Washington, D.C., National Academy Press.
9. Gomez-Batiste X, Fontanals MD, Roca J, Borrás JM, Viladiu P, Stjernsward J, Ruis E (1996) Catalonia WHO demonstration project on palliative care implementation 1990-1995: Results in 1995. *J Pain Symptom Management*, 12: 73-78.
10. Organe internationale de contrôle des stupéfiants (1999) *Rapport de l'Organe internationale de contrôle des stupéfiants pour 1999*, Vienne, Nations Unies.

## SITES INTERNET

The Macmillan Cancer Relief charity, UK:  
<http://www.macmillan.org.uk/framed.html>

National Hospice and Palliative Care Organization, USA:  
<http://www.nhpco.org/>

International Association of Hospice and Palliative Care, USA:  
<http://www.hospicecare.com>

American Pain Foundation:  
<http://www.painfoundation.org/>

Education for Physicians on the End of Life Care (EPEC):  
<http://www.epec@ama-assn.org>

The WHO Collaborating Center for Policy and Communications:  
<http://www.medsch.wisc.edu/painpolicy>

*Cancer Pain Release* (publication du programme mondiale de communication de l'OMS pour l'amélioration de la lutte contre la douleur cancéreuse, les soins palliatifs et de soutien):  
<http://www.whocancerpain.wisc.edu/>