

## LE PATIENT CANCÉREUX AMBULATOIRE TRAITÉ PAR RADIOTHÉRAPIE

### AMBULATORY PATIENT TREATED FOR CANCER BY RADIOTHERAPY

J. VANDERICK \*

#### RÉSUMÉ

*Le peu de connaissances en radiothérapie acquises par le médecin généraliste au cours de sa formation le rendent souvent désarmé face à un patient qui lui pose de nombreuses questions quant aux effets secondaires du traitement ou le consulte en urgence suite à la survenue brutale de réactions imprévues. Quelle attitude adopter face à une dermatite, une mucite, une leucopénie, une alopecie, sur radiothérapie ? Sans se montrer exhaustif, cet article vise à expliquer la pathogénie des réactions aiguës ou chroniques les plus fréquentes rencontrées lors des traitements ambulatoires, à aider à leur reconnaissance précoce, à envisager leur suivi en commun avec le radiothérapeute, leur pronostic et si nécessaire leur traitement en première ligne.*

#### DÉFINITION ET SIGNIFICATION DE LA TOLÉRANCE DE DOSE EN RADIOTHÉRAPIE

Le but de la radiothérapie est de guérir les tumeurs malignes par leur destruction sans provoquer d'effets secondaires aux tissus sains environnants ; dans de telles conditions, le traitement pratiqué produit un index thérapeutique (taux de curabilité/taux de complications) très favorable. A l'exception de tumeurs intrinsèquement très radiosensibles (séminomes, lymphomes, ...), un taux de curabilité raisonnable peut être obtenu par radiothérapie en prenant parfois le risque d'endommager certains tissus environnants ; les doses curatives de traitement sont en général assez proches du degré de «tolérance» des tissus sains. D'autre part, il n'existe pas de règles permettant de différencier objectivement un effet secondaire acceptable d'un autre qui ne le serait pas. L'expérience clinique du radiothérapeute, la situation clinique elle-même, les antécédents médicaux, le suivi régulier au cours du traitement radiothérapeutique constituent de multiples facteurs capables d'influencer son déroulement. Un même effet secondaire peut-être considéré comme acceptable pour un patient et inacceptable pour un autre individu en fonction de facteurs sociaux, professionnels, Un ra-

#### ABSTRACT

*Because of lack of knowledge in front of acute and late normal tissue reactions due to radiotherapy, a general practitioner is sometimes helpless and hopeless, facing a patient consulting with questions, or side effects. Which behaviour to take, looking to a skin reaction, a mucositis, a leucopenia, an hairloss, ? The aim of this paper is to describe the pathogeny of development of frequent acute and/or late reactions related to ambulatory radiotherapy, to help to diagnose early, to facilitate common follow up and, if necessary, to give options for symptomatic medical treatments.*

diothérapeute peut être également tenté de prendre plus de risques qu'un autre pour obtenir un meilleur taux de réponse avec un risque accru de réactions secondaires.

De tout ceci découle l'importance du suivi clinique quotidien des patients pendant et après le traitement radiothérapeutique et l'importance d'un bon dialogue entre le médecin traitant et le radiothérapeute-oncologue dans le suivi en commun des patients.

#### MODÈLES EXPÉRIMENTAUX

La tolérance à une irradiation clinique repose en partie sur certains mécanismes investigués lors d'irradiations expérimentales : les modèles qui en découlent peuvent expliquer certains des symptômes rencontrés chez les patients.

#### Réactions aiguës

##### Tissus compartimentaux

En cas d'irradiation d'un tissu sain, il existe généralement 3 catégories de cellules ou de compartiments tissulaires :

- les cellules souches, ayant un potentiel très important de reproduction en cas de perte de l'homéostasie

tissulaire (couche basale de l'épiderme, cryptes intestinales,)

- les cellules différenciées, incapables de se diviser et mourant par sénescence. Leur durée de vie peut varier d'un tissu à l'autre (hématies, polynucléaires, villosités intestinales,)
- les cellules en voie de maturation (compartiment intermédiaire), partiellement différenciées mais encore capables de se diviser.

De nombreux tissus répondent à ce modèle : moëlle hématopoïétique, épithélium intestinal, épiderme, épithélium vésical, ...

La radiosensibilité va de manière décroissante des cellules souches aux cellules en voie de maturation. Les cellules différenciées sont généralement les plus radio-résistantes.

Le délai d'apparition des lésions puis des réparations peut varier très fort d'un tissu à l'autre : par exemple, l'effet d'une irradiation sur l'intestin se manifestera en quelques jours, y compris la récupération tissulaire, la vitesse de renouvellement cellulaire étant très rapide ; au niveau du testicule, les mêmes phénomènes d'azoospermie et de récupération peuvent prendre de longs mois.

#### Modèles non-compartimentaux

D'autres tissus ne possèdent pas de véritable distinction entre cellules souches et cellules fonctionnelles : en cas de perte d'homéostasie, la plupart des cellules sont capables de se multiplier pour régénérer l'organe. Ce sont par exemple, la thyroïde, le derme et le foie.

La disparition de cellules par irradiation entraîne la prolifération de cellules voisines, de manière d'autant plus intense que la dose d'irradiation a été forte : si les cellules qui se multiplient sont aussi incapables de mener leurs divisions à leur terme suite à l'irradiation, il s'ensuit une diminution relativement rapide du nombre de cellules actives dans le tissu, entraînant éventuellement un déficit fonctionnel. Ainsi, dans la thyroïde, de faibles doses de radiothérapie peuvent mener à des insuffisances thyroïdiennes très tardives, 10 ou 15 ans après irradiation, en cas d'irradiation en mantelet pour maladie de Hodgkin ; une hypothyroïdie peut survenir beaucoup plus rapidement après une irradiation du cou à doses plus élevées dans le cadre d'une néoplasie tête & cou.

#### Réactions tardives

On estime que les cellules souches ont perdu une partie de leur pouvoir de régénération, soit par dommage cellulaire direct de l'irradiation, soit parce que le micro-environnement nécessaire au bon fonctionnement cellulaire a disparu (perturbations de la micro-circulation), soit encore parce que le pouvoir de multiplication des cellules est quasi nul (cellules nerveuses). Certaines déplétions cellulaires massives peuvent s'ajouter : atrophie du rein par diminution du nombre de néphrons liée à la disparition progressive des cellules souches dans chaque néphron.

Le temps d'apparition des lésions tardives est d'autant plus précoce que la dose totale d'irradiation a été élevée.

#### APPLICATION EN CLINIQUE DES RÉACTIONS AIGUËS ET TARDIVES D'UN TISSU À UNE IRRADIATION

En clinique, on distingue schématiquement :

- les réactions aiguës qui sont souvent précoces, apparaissent dans les jours ou les semaines suivant l'irradiation ou même en cours de radiothérapie et sont généralement réversibles ; celles-ci ne laissent généralement que peu ou pas de séquelles et leur symptomatologie peut être amendée par un traitement médical, souvent symptomatique. Elles disparaissent après que les cellules souches restantes aient restauré l'intégrité du tissu.
- les réactions tardives qui apparaissent après un délai de quelques mois à quelques années, sont originaires de tissus à renouvellement excessivement lents et sont considérées comme irréversibles : en cas d'irradiation fractionnée, ce sont ces réactions tardives qui seront à l'origine de la limite de dose thérapeutique à ne pas dépasser : (exemples : risque de paraplégie au niveau de la moëlle épinière, fibrose pulmonaire et médiastinale entraînant un important déficit respiratoire par trouble de la diffusion, ostéoradionécrose de la mandibule irradiée, fibrose post-radique, etc).

Certaines situations cliniques en équilibre peuvent se déstabiliser suite à l'apparition d'une agression tissulaire supplémentaire : par exemple, dermite de rappel cutanée dans une zone de peau irradiée suite à l'administration d'une chimiothérapie, ostéoradionécrose d'une mandibule irradiée suite à une extraction dentaire ou à l'infection d'une racine dentaire, la perforation intestinale suite à une distention mécanique des anses intestinales, ...

Les cellules de l'endothélium vasculaire des capillaires jouent souvent un rôle important dans la pathogenèse de certains de ces effets : leur prolifération tardive peut obstruer partiellement ou totalement la lumière et ralentir ou stopper le flux sanguin.

On observe souvent des réactions tardives de fibrose et/ou de nécrose sur radiothérapie de manière plus importante chez les patients atteints de vasculites (diabète instable ou HTA de longue date, par exemple).

De nombreux facteurs interviennent dans la genèse possible de réactions à la radiothérapie :

- le fractionnement (la dose par séance quotidienne) joue une importance considérable sur ces réactions tardives : en pratique, un fractionnement classique (une dose de 2 Gy par jour, à raison de 5 séances par semaines) sera préféré à d'autres schémas si on veut obtenir un minimum de réactions à long terme chez des patients ayant un espoir de survie suffisant.
- la dose totale de radiothérapie administrée.
- les réserves de tissu fonctionnel : on peut admettre que la radiothérapie administrée dans un organe lèse une petite partie de celui-ci en détruisant la fonctionnalité des cellules irradiées. Il ne s'en suivra aucune conséquence en clinique, pourvu qu'il reste une réserve abondante de cellules fonctionnelles ; ce sont par exemple, le poumon, le foie, la moëlle osseuses et les reins

- le volume de tissu traité : à dose égale, un patient irradié présentera d'autant plus de symptômes que la volume irradié est grand : par exemple, une irradiation sur la presque totalité de la cavité buccale pour une tumeur tête & cou étendue générera plus rapidement des effets secondaires qu'une irradiation limitée sur la même cavité buccale pour une tumeur à un stade débutant. La migration de cellules régénérantes à partir de la bordure du volume irradié peut aussi jouer un rôle dans la récupération des effets secondaires : pour la peau, les cellules de la couche basale voisine du champ d'irradiation peuvent aider à réparer plus rapidement une dermite radio-induite ; ce phénomène est d'autant plus marqué que le volume irradié était petit.
- l'association à d'autres traitements chirurgicaux ou médicaux préalables ; le risque de voir se développer des effets secondaires sera plus importants lors d'une irradiation chez un patient qui a déjà eu un traitement chimiothérapique préalable. Le taux de complications suite à une irradiation post-opératoire du petit bassin est plus important que celles liées à une irradiation pré-opératoire. Dans le cas d'une association chimio-radiothérapie simultanée, la chimiothérapie destinée à potentialiser l'effet local de la radiothérapie sur les cellules tumorales peut aussi potentialiser les réactions secondaires sur les tissus sains (apparitions de réactions aiguës ou tardives pour des doses administrées plus basses).

#### *Revue de quelques réactions secondaires radio-induites par sites*

##### *Peau et annexes*

Ce tissu a de loin été le plus étudié en radiothérapie, depuis la découverte des rayons X. Les appareils d'orthovoltage (appareils à rayons X, émetteurs de basses énergies du début du siècle à la fin des années cinquante) employés anciennement délivraient des doses de rayonnements très élevées à la peau et cette dernière devenait souvent le facteur limitant de l'irradiation externe d'une tumeur située plus profondément. Grâce aux appareils de mégavoltage (Cobalt et accélérateurs linéaires devenus les appareils de référence depuis les années soixante), les réactions cutanées sont souvent de plus en plus limitées et le maximum de dose à la tumeur peut facilement être atteint sans complications cutanées.

En pratique, on distingue plusieurs degrés de réactions aiguës en cours d'irradiation :

- réaction érythémateuse débutant dès la deuxième ou troisième semaine d'irradiation fractionnée, probablement secondaire à une déplétion en cellules de la couche basale de l'épiderme.
- progression possible vers une perte d'imperméabilité avec apparition d'une desquamation sèche ou humide.
- apparition d'une ulcération franche.

Grâce à un traitement approprié, ces réactions aiguës peuvent souvent guérir sans aucune séquelle à long terme.

La récupération de l'épiderme est pratiquement totale

dans les deux à trois semaines qui suivent la fin de la radiothérapie fractionnée.

Le cuir chevelu peut développer une alopecie dès qu'une dose de 5 à 10 Gy est atteinte. Pour des doses jusqu'à 50 Gy, la repousse des cheveux n'apparaît que plusieurs mois après la fin de la radiothérapie. Au-delà de ces doses, l'alopecie est probablement définitive. Les glandes sébacées sont généralement plus sensibles et la peau d'une zone irradiée apparaît plus sèche et son toucher moins velouté.

La réaction de fibrose cutanée observée à long terme après irradiation est liée à l'irradiation du derme : elle peut s'observer même en l'absence de réactions aiguës pendant l'irradiation : atrophie cutanée avec rétraction sur la surface d'irradiation, associée à une induration homogène ; des télangiectasies peuvent apparaître dans le même temps. Après irradiation du larynx pour un épithélioma des cordes vocales, une fibrose sous-cutanée associée à des télangiectasies s'observe plus fréquemment si la peau reçoit plus de 68.5 Gy en 25-28 fractions ; une fibrose de la peau du sein peut s'observer au-delà de 60 à 65 Gy (2 Gy par fraction).

##### *Mesures préventives ou curatives employées*

Il n'existe pas de traitement spécifique des effets aigus ou tardifs induits par l'irradiation. Les mesures d'accompagnement les plus habituelles sont :

- abstention de solution à base d'alcool (effet photosensibilisant) et de crème grasse sur la peau des zones irradiées.
- application préventive quotidienne d'une lotion ou crème contenant du panthénol pendant la radiothérapie. En cas de desquamation sèche, utilisation d'une crème cicatrisante contenant de l'oxyde de zinc et de l'huile de foie de morue ou de la sulfadiazine d'argent. Si la desquamation est humide, séchage et tannage bi-quotidien de la peau par application d'éosine aqueuse 2 % jusqu'au moment où la desquamation retrouve un aspect sec et la peau commence à se renouveler.
- en cas de surinfection cutanée, utilisation d'une solution de type Carrel-Dakin ou de l'eau oxygénée, associée si nécessaire à une prise d'antibiotiques.
- en prévention de la sécheresse résiduelle après radiothérapie, emploi bi-hédomadaire de crèmes hydratantes commerciales. Si le (ou la) patient(e) souhaite exposer modérément au soleil une zone de peau préalablement irradiée, emploi préventif d'un écran solaire total pour éviter toute dermite ultérieure.
- prévention de tout traumatisme cutané sur une peau irradiée préalablement.

##### *Muqueuses voies aéro-digestives supérieures*

Le schéma d'irradiation le plus classique de 2 Gy/jour jusqu'à une dose totale de 70 Gy en 7 semaines induit chez la totalité des patients une mucosite confluyente aiguë pour une durée pouvant s'étendre jusqu'à 4 à 5 semaines après irradiation. Un suivi clinique régulier en cours de traitement est indispensable : suivi de l'état général, de

l'hydratation du patient et de la perte de poids éventuelle. Dans 5 % des cas, on sera amené à envisager une nutrition entérale par sonde naso-gastrique ou même parentérale temporaire en attendant la guérison de la mucite. Les mesures préventives employées lors du démarrage d'une irradiation pour tumeur tête & cou sont :

- la mise en état de la dentition avant toute radiothérapie et exérèse des dents malsaines.
- l'emploi de bains de bouche désinfectants systématiques désinfectants et sans alcool, ou alcalins pendant la radiothérapie, par exemple 1 c-à-café de bicarbonate de soude dans 1/2 verre d'eau, en rinçage en dehors des repas de 3 à 6 fois par jour. Dans certaines situations, il appartiendra au radiothérapeute de placer le patient sous antibiothérapie et antimycotiques durant toute la durée de la radiothérapie : ce traitement, en évitant la prolifération microbienne et mycotique retarde l'apparition de la mucite et son intensité.

Il est pratiquement impossible d'exclure les glandes salivaires d'une irradiation de la sphère ORL lorsque le volume-cible de radiothérapie doit inclure la totalité des structures envahies macro- ou microscopiquement. L'effet majeur rencontré est la xérostomie : la sécheresse de bouche peut se développer dès la première semaine de radiothérapie ; la salive émise devient blanchâtre, épaisse, acide, collante sur les muqueuses. La sévérité de la xérostomie dépend du volume glandulaire irradié et de la dose totale (cette dose est toutefois très variable selon les patient(e)s ; les parotides sont les plus sensibles ; une irradiation seule des glandes sous-mandibulaires et sublinguales et qui épargne les parotides induit rarement une xérostomie.

Aucun traitement médicamenteux spécifique de la xérostomie n'est efficace : l'emploi de salives artificielles, de solutions rafraîchissantes peut aider le patient.

La xérostomie favorise le développement de caries secondaires et l'apparition de dysgueusie éventuelle.

Nécessité d'une hygiène buccale correcte, d'administrations hebdomadaire de fluor sur les dents et de contrôles dentaires réguliers.

La dysgueusie disparaît généralement 60 à 120 jours après l'arrêt du traitement radiothérapeutique.

#### *Muqueuses gynécologiques*

L'action de la radiothérapie est pratiquement identique à celle sur les muqueuses aéro-digestives supérieures. La muqueuse épidermoïde de la vulve est de loin plus radiosensible que la muqueuse vaginale.

L'emploi préventif de solutions désinfectantes type Carel-Dakin au niveau vulvaire est souhaitable si la vulve est incluse dans le volume-cible, de même que des irrigations vaginales désinfectantes (chlorhexidine diluée à 0,5 ou 1 mg/ml, une irrigation de 100 ml tous les jours en cours de radiothérapie) dans le cadre général des tumeurs gynécologiques.

L'emploi topique d'antimycotiques est déconseillé (effet souvent radiosensibilisant de ces substances)

#### *Effet sur les structures gastro-intestinales*

Lors des traitements de tumeurs abdominales, l'irradiation du tractus gastro-intestinal est inévitable. Une mucite aiguë se manifeste sous forme d'une diarrhée ou d'une gastrite. L'emploi d'un régime approprié, d'anti-spasmodiques, voire l'arrêt momentané du traitement autorisent souvent une récupération rapide. Les atteintes chroniques tardives peuvent être soit la prolongation d'effets secondaires aigus, soit se révéler indépendamment de ceux-ci : des altérations radiques de la microcirculation provoquent atrophie muqueuse, fibrose sous-muqueuse et séreuse pouvant aller jusqu'à la nécrose ; dans un délai d'un à deux ans après irradiation, les patients peuvent se présenter avec ulcères profonds, fistules ou sténose.

Une probabilité de complications (5 % est rencontrée pour des doses de 45 à 50 Gy en 25 fractions sur l'estomac et le jéjuno-iléon, de 55 à 60 Gy sur le colon, le rectum et l'anus et de 60 à 65 Gy sur l'oesophage.

#### *Tissus hématopoïétiques*

Pour un même volume anatomique irradié, le volume de moëlle active incluse dans les champs d'irradiation peut varier en fonction de l'âge du patient. La plupart des irradiations classiques n'entraînent que peu de modification de la formule sanguine, à l'exception de la lymphopénie qui peut varier en amplitude et en durée en fonction de la dose totale, du volume de tissu et de la zone corporelle traitée. Le taux des neutrophiles et plaquettes commence à diminuer une semaine après le début de la radiothérapie, atteignant un nadir à 2-3 semaines avec retour à la normale un à deux mois après fin du traitement ; on constate généralement très peu de variations du taux d'hémoglobine. Tous ces effets sont souvent la résultante de l'élimination des cellules souches médullaires dans les zones irradiées. En cas de faibles doses ( $\leq 30$  Gy, 2 Gy par fraction), la repopulation médullaire post-irradiation se fait à partir par une migration de cellules souches en provenance des autres zones de moëlle active, d'autant plus que le patient est jeune. Au-delà de ces doses, il n'y aura plus aucune repopulation médullaire ultérieure dans la zone irradiée. Les effets immunitaires d'une irradiation partielle sont complexes mais n'entraînent généralement pas de carence fonctionnelle.

L'emploi systématique de traitements antibiothérapeutiques prophylactiques n'est pas indiqué, même si le patient reçoit d'autres médicaments immunosuppresseurs.

#### *Effets sur les autres tissus*

Cette description de réactions tissulaires sur radiothérapie pourrait passer en revue l'ensemble des tissus du corps humain. Citons encore brièvement le poumon : dans un intervalle de 2 à 6 mois après radiothérapie, la présence d'une toux sèche chronique, de dyspnée progressive accompagnée d'une condensation dans le champ d'irradiation doit évoquer le diagnostic de pneumonie radique, à traiter en association avec le radiothérapeute.

Les réactions du tissu cardiaque, du système nerveux

central et périphérique, de la vessie, de l'os, du foie, des reins sortent du cadre de cet exposé.

#### CONCLUSION

Une collaboration étroite avec le généraliste s'impose tout d'abord pendant la radiothérapie : 90 à 95 % des patients traités le sont de manière ambulatoire ; en cas d'urgence ou d'inquiétude, ils peuvent avoir recours à leur médecin généraliste. Il importe que ce dernier puisse avoir le « bon réflexe » principalement en cas de symptôme aigu ou — si nécessaire — entrer en contact rapidement avec le service de radiothérapie-Oncologie.

Dans le cadre du suivi en commun à long terme après traitement, il arrive fréquemment qu'un symptôme se déclare de manière progressive sans que le patient ne le rattache à la radiothérapie antérieure : le médecin généraliste appelé en première ligne ne doit pas sous-estimer une séquelle chronique de radiothérapie au stade débutant ; sa progression insidieuse sans traitement adéquat pourrait amener des complications importantes voire irréversibles.

#### BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

1. Tubiana M, Dutreix J, Wambersie A : Effets sur les tissus sains. In Radiologie, édité par Hermann, éditeur des sciences et des arts, Paris, 1986, pp 106-139
2. Van Der Kogel A, Kian Ang A : Complications related to radiotherapy. In Oxford Textbook of Oncology on CD-Rom, edited by Peckam M, Pinedo H, Veronesi U, Oxford University Press and Optimedia, 1996, chapter 19.8
3. Steel G : Basic Clinical Radiobiology for Radiation Oncologists, edited by Edward Arnold Publishers, London, 1993, 223 pp
4. Sandow P, Baughman R : Dental and oral care for the head and neck cancer patient. In Management of Head and Neck Cancer, A Multidisciplinary Approach, edited by Million R, Cassisi N, JB Lippincott Company, Philadelphia, second edition, 1994, pp 185-191

---

\* Ces mesures ne sont données qu'à titre indicatif, sont basées sur l'expérience clinique et peuvent varier d'un centre de Radiothérapie-Oncologie à l'autre.