



**HAL**  
open science

## Intérêts de la chronobiologie dans le traitement des cancers

Josette Grimandi

► **To cite this version:**

Josette Grimandi. Intérêts de la chronobiologie dans le traitement des cancers. Pharmaceutical sciences. 1988. dumas-01708770

**HAL Id: dumas-01708770**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01708770>**

Submitted on 14 Feb 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER, GRENOBLE I

U.F.R DE PHARMACIE  
DOMAINE DE LA MERCI  
LA TRONCHE

ANNEE 1988

N° D'ORDRE : 7057

INTERETS DE LA CHRONOBIOLOGIE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS

PRÉSENTÉE À  
L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER, GRENOBLE I  
POUR OBTENIR LE GRADE DE  
DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR  
MADEMOISELLE GRIMANDI JOSETTE  
[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1<sup>er</sup> SEPTEMBRE 1988 DEVANT  
MADAME LE PROFESSEUR H. BERIEL, PRÉSIDENT DU JURY

ET

MADAME J. RIONDEL, MAÎTRE DE CONFÉRENCES  
MONSIEUR J. ORSET, PHARMACIEN



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER, GRENOBLE I

U.F.R DE PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI

LA TRONCHE

ANNEE 1988

N° D'ORDRE :

INTERETS DE LA CHRONOBIOLOGIE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS

PRÉSENTÉE À

L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER, GRENOBLE I

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

MADemoiselle GRIMANDI JOSETTE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1ER SEPTEMBRE 1988 DEVANT

MADAME LE PROFESSEUR H. BERIEL, PRÉSIDENT DU JURY

ET

MADAME J. RIONDEL, MAÎTRE DE CONFÉRENCES

MONSIEUR J. ORSET, PHARMACIEN

A notre Président de thèse

Madame H. BERIEL

Nous vous remercions d'avoir accepté la présidence de ce travail et de nous avoir guidé tout au long de son exécution.

Nous vous témoignons toute notre reconnaissance pour votre accueil chaleureux, votre grande disponibilité, et pour tous les conseils éclairés que vous nous avez prodigués.

Soyez assurée de notre profonde et respectueuse gratitude.

A nos juges

Madame J. RIONDEL  
Maître de conférences

Malgré vos multiples activités, ce travail a pu profiter de votre attention et de vos conseils précieux et avisés.

Nous vous demandons d'accepter le respectueux témoignage de notre fidèle reconnaissance.

Monsieur J. ORSET  
Pharmacien

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être nos juges.

Nous vous demandons de trouver ici l'expression de notre déférente gratitude.

A mes parents

A ma grand-mère

A mon frère

A mes amis

A tous ceux qui m'ont soutenu au long de mes études

## SERMENT D'APOTHICAIRE

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement. D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

S O M M A I R E

## INTRODUCTION

### PREMIERE PARTIE

#### LE CANCER - GENERALITES

I - La cellule cancéreuse - ses caractéristiques.

II - Origine et développement du cancer

1 - Etiologie du cancer

2 - Développement des clones

a - La cinétique de la cellule cancéreuse

b - Le temps de doublement

3 - Définition de la malignité

4 - Dissémination de la cellule cancéreuse

5 - Anamnèse : Prédisposition au cancer

a - Facteurs génétiques et viraux

b - Facteurs chimiques ou physiques

c - Facteurs pathologiques chroniques

d - Tumeurs bénignes

e - Traumatismes

f - Facteurs psychologiques

III - CONCLUSION

### DEUXIEME PARTIE

#### CHIMIOOTHERAPIE ANTI-CANCEREUSE

I - Rappels sur l'A.D.N et sa replication

1 - A.D.N

2 - Replication de l' A.D.N

II - Les antimétabolites

1 - Sélection

a - Généralités

- b - Mode de sélection
- 2 - Mode d'action des anticancéreux
- 3 - Classification
  - a - Les alkylants
  - b - Les antimétabolites
  - c - Les antimitotiques vrais
  - d - Les intercalants
  - e - Les antinéoplasiques à effets variés
  - f - Conclusion
- 4 - Posologie
- 5 - Effets secondaires
  - a - Atteinte des cellules sanguines
  - b - Atteinte de l'épiderme et du système pileux
  - c - Atteinte des muqueuses digestives
  - d - Atteinte des lignées germinales
  - e - Atteinte neurologique
  - f - Autres toxicités chroniques : exemples
  - g - Atteintes locales

## TROISIEME PARTIE

### CHRONOBIOLOGIE

#### I - PROPRIETES ET CARACTERISTIQUES D'UN RYTHME BIOLOGIQUE

- 1 - Méthodes d'étude
- 2 - Caractéristiques d'un rythme biologique
- 3 - Naissance des rythmes biologiques
- 4 - Déterminisme des rythmes biologiques
- 5 - Notion de synchronisation et de synchroniseurs
- 6 - La structure temporelle et ses altérations

#### II - NOTION DE RYTHME AU SEIN DE LA TUMEUR

- 1 - Qu'appelle-t-on manifestations focales
- 2 - Manifestations focales et rythme circadien

3 - Conclusion

III - APPLICATIONS CLINIQUES DE LA CHRONOBIOLOGIE

- 1 - Chronochimiothérapie expérimentale
- 2 - Chronochimiothérapie clinique à l'échelle circadienne
- 3 - Résultats
- 4 - Une optimisation de la chimiothérapie
- 5 - Chronobiologie et toxicité de la doxorubicine

IV - AUTRES APPLICATIONS DE LA CHRONOTHERAPIE DES CANCERS

- 1 - Chronoradiothérapie
- 2 - Chronothérapie séquentielle

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

GLOSSAIRE

## PREMIERE PARTIE

- Figure 1 - Synthèse de l'A.D.N durant le cycle cellulaire
- Figure 2 - Fonction de GOMPERTZ

## DEUXIEME PARTIE

- Figure 3 - Modèle moléculaire de la double hélice d'A.D.N proposé par WATSON et CRICK
- Figure 4 - Représentation schématique de la double hélice
- Figure 5 - Représentation schématique d'une double chaîne d'A.D.N montrant l'orientation opposée des deux brins
- Figure 6 - Bases puriques et pyrimidiques de l'A.D.N
- Figure 7 - Structure des nucléotides de l'A.D.N
- Figure 8 - Replication de l'A.D.N selon l'hypothèse de WATSON et CRICK
- Figure 9 - Schéma de la replication
- Figure 10 - Prolifération cellulaire tumorale
- Figure 11 - Réduction cellulaire sous chimiothérapie en tenant compte de la prolifération tumorale
- Figure 12 - Image théorique d'une réduction cellulaire totale sous chimiothérapie
- Figure 13 - Mode d'action des alkylants
- Figure 14 - Le cycle cellulaire
- Figure 15 - Mécanisme d'action cellulaire du méthotrexate
- Figure 16 - Mode d'action des actinomycines
- Figure 17 - Illustration de diverses liaisons bifonctionnelles possibles entre le cisplatine et l'A.D.N
- Figure 18 - Résumé des mécanismes d'action des antinéoplasiques

### TROISIEME PARTIE

- Figure 19 - Exemple du rythme circadien du cortisol chez l'homme
- Figure 20 - La fonction sinusoïdale
- Figure 21 - Représentation schématique du rythme circadien
- Figure 22 - Représentation du pourcentage de survivants en fonction du temps
- Figure 23 - Néphrotoxicité du cis D D P selon l'heure d'administration, chez le rat
- Figure 24 - Néphrotoxicité du cis D D P selon l'heure d'administration, chez l'homme
- Figure 25 - Chronopharmacocinétique urinaire du cis D D P
- Figure 26 - Optimisation de la tolérance hématologique à la combinaison doxorubicine - cis D D P -

## DEUXIEME PARTIE

- Tableau I - Mécanisme d'action des drogues cytotoxiques
- Tableau II - Moments d'actions des drogues cytotoxiques
- Tableau III - Les produits usuels - mode d'administration - toxicité
- Tableau IV - Les différentes toxicités

## TROISIEME PARTIE

- Tableau V - Exemples de rythmes biologiques en fonction de leur période
- Tableau VI - Manifestations focales et rythme circadien

## INTRODUCTION

La chronobiologie est une discipline récente puisque ce sont les travaux d'HALBERG, à partir de 1969, et surtout de REINBERG, à partir de 1971, qui ont commencé à faire sentir l'importance du facteur temps dans les processus biologiques (13).

Jusqu'alors, l'optimisation d'un médicament était obtenue par des modifications de la molécule ou de la forme galénique et de la voie d'administration, afin d'obtenir le meilleur indice thérapeutique.

Maintenant, elle peut l'être par un choix judicieux du moment d'administration du médicament. Cette nouvelle perspective thérapeutique est la chronothérapie.

Elle se propose d'optimiser l'indice thérapeutique des médicaments et d'en réduire les effets non désirés. Au cours de ce travail, nous étudions la chronobiologie appliquée aux antimitotiques, nous donnons d'abord quelques généralités concernant le cancer, la chimiothérapie et la chronobiologie avant d'approfondir l'étude des anticancéreux utilisés sous cette forme.

PREMIERE PARTIE

## LE CANCER - GENERALITES

### I - LA CELLULE CANCEREUSE - SES CARACTERISTIQUES

Elle est marquée essentiellement par une profonde désorganisation de l'activité des gènes. La croissance fonctionne à sens unique, c'est à dire que sa mise en marche est normale, mais elle n'est pas limitée. Il y a perte de l'inhibition de contact au niveau cellulaire et donc une multiplication anarchique. Cette multiplication se traduit macroscopiquement par une tumeur, et microscopiquement par des modifications cytologiques.

La cellule cancéreuse est hyperactive, on observe un gros noyau à chromatine fine et un gros nucléole, le reste des éléments cellulaires, appareil de GOLGI, cytoplasme, mitochondries sont en général normaux.

En fait, la définition du cancer est d'ordre dynamique. On observe un métabolisme cellulaire dérégulé et une multiplication anarchique.

### II - ORIGINE ET DEVELOPPEMENT DU CANCER

#### 1 - Etiologie du cancer

Selon la terminologie de FOULD (1), on distingue lors d'un cancer, trois phases :

- phase d'initiation ou d'induction :

Une cellule est transformée par un cancérogène puissant physique ou chimique, par exemple.

- phase de promotion ou facilitation :

Où intervient la conjonction de multiples cofacteurs, multiplication cellulaire, formation d'un clone.

Les cellules malignes échappent au contrôle de l'organisme.

Ces deux phases qui se déroulent souvent pendant une longue période de temps constituent l'évolution occulte du cancer.

- phase de progression :

Profilération incontrôlée, progression du cancer, aboutissant au diagnostic clinique de la tumeur.

Une dissémination de cellules malignes peut avoir lieu par voie sanguine et lymphatique, donnant naissance aux métastases.

## 2 - Développement des clones

### a - La cinétique de la cellule cancéreuse

Les paramètres cinétiques des tissus tumoraux sont très variables selon les tumeurs, les zones tumorales, le degré d'évolution. La figure 1 (cf. page 4 ) montre la cinétique d'une cellule normale.

### b - Le temps de doublement

Temps de doublement : temps que met la tumeur pour doubler de volume.

Exemple : on admet qu'une tumeur n'est perceptible qu'au delà de 1 cm de diamètre (c'est à dire  $10^9$  cellules), cela signifie pour un cancer du sein, que le temps de doublement moyen, à partir de son apparition, est de trois mois.

On considère que la vie cachée préclinique du cancer est de 10 à 20 ans.

Ce temps de doublement dépend de plusieurs facteurs :

- durée du cycle cellulaire

- coefficient de prolifération =  $\frac{P}{P + Q}$

P = nombre de cellules en prolifération

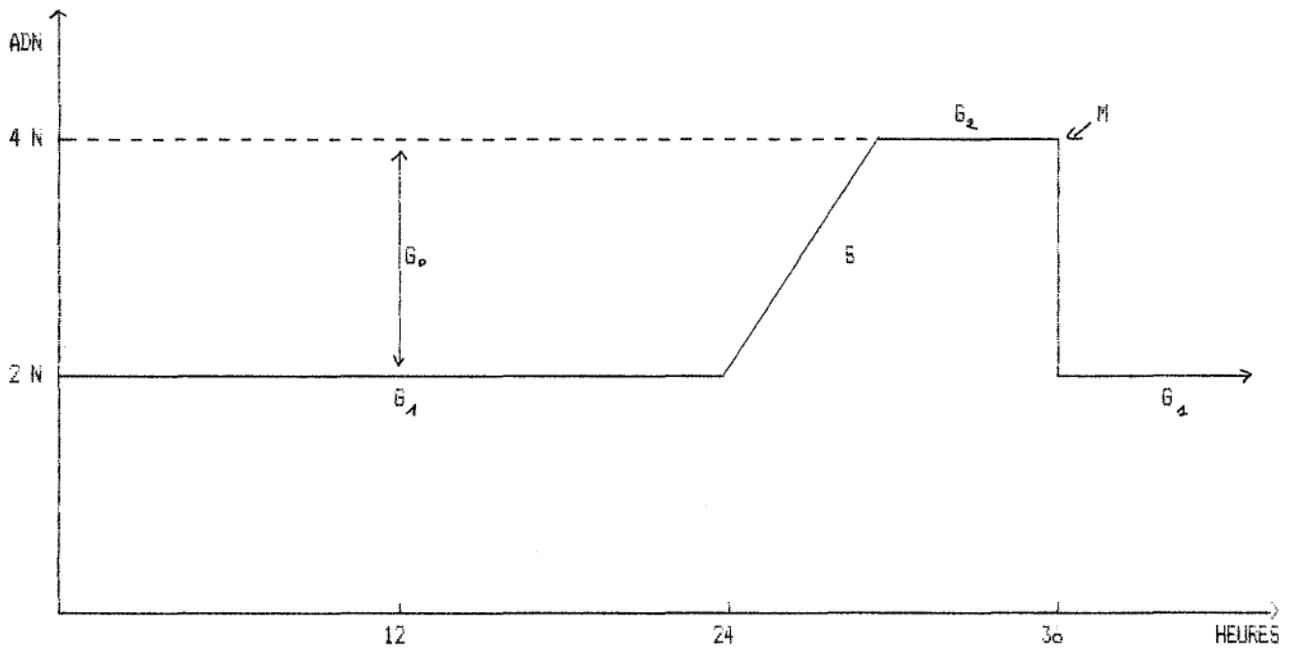
Q = nombre de cellules quiescentes

- perte cellulaire.

En effet, une tumeur est constituée de cellules asynchrones, en  $G_1$  - S -  $G_2$  et M, toutes ces cellules ayant un caractère anaplasique, mais également de cellules différenciées, à prolifération plus lente, de cellules en  $G_0$  au repos complet pouvant à tout moment réintégrer le cycle, de cellules mortes. La tumeur est aussi constituée de tissu conjonctif de soutien, le paléo et néostroma. On

FIGURE 1

Synthèse de l'ADN durant le cycle cellulaire.  
( D'après LAJTHA -1969 ).



- G<sub>0</sub> : cellule au repos
- G<sub>1</sub> : phase post-mitotique
- S : phase de synthèse de l'ADN
- G<sub>2</sub> : phase prémitotique
- N : quantité d'ADN [ 2 N : diploidie  
4 N : tétraploidie ]

définit une fonction exponentielle de croissance pour chaque tumeur, c'est la courbe de GOMPERTZ (cf. Figure 2 , page 6 ).

A partir du point d'inflexion de la courbe jusqu'à la mort du malade, plusieurs facteurs entrent en jeu, notamment :

- des facteurs hormono-dépendants (les cellules différenciées n'échappent pas aux lois de homéostasie),
- des facteurs physio-pathologiques (ils dépendent de la vascularisation tumorale et de la nécrose due à l'augmentation du volume tumoral)
- des facteurs immunologiques.

### 3 - Définition de la malignité

La malignité se définit bien entendu par l'aspect morphologique de la cellule cancéreuse mais plus encore par son aspect dynamique.

La cellule cancéreuse subit une perte de l'inhibition de contact par rapport aux cellules voisines, une accélération de la vitesse de multiplication, une glycolyse anaérobie, la plasticité et mobilité sont différentes. Elle peut sécréter ses propres facteurs de croissance. Elle possède un pouvoir métastatique.

### 4 - Dissémination de la cellule cancéreuse

La cellule diffuse par voie lymphatique et par voie veineuse. Cette diffusion est fonction de la plasticité cellulaire mais également de l'hôte (âge, état hormonal, état de son système réticulo-endothélial).

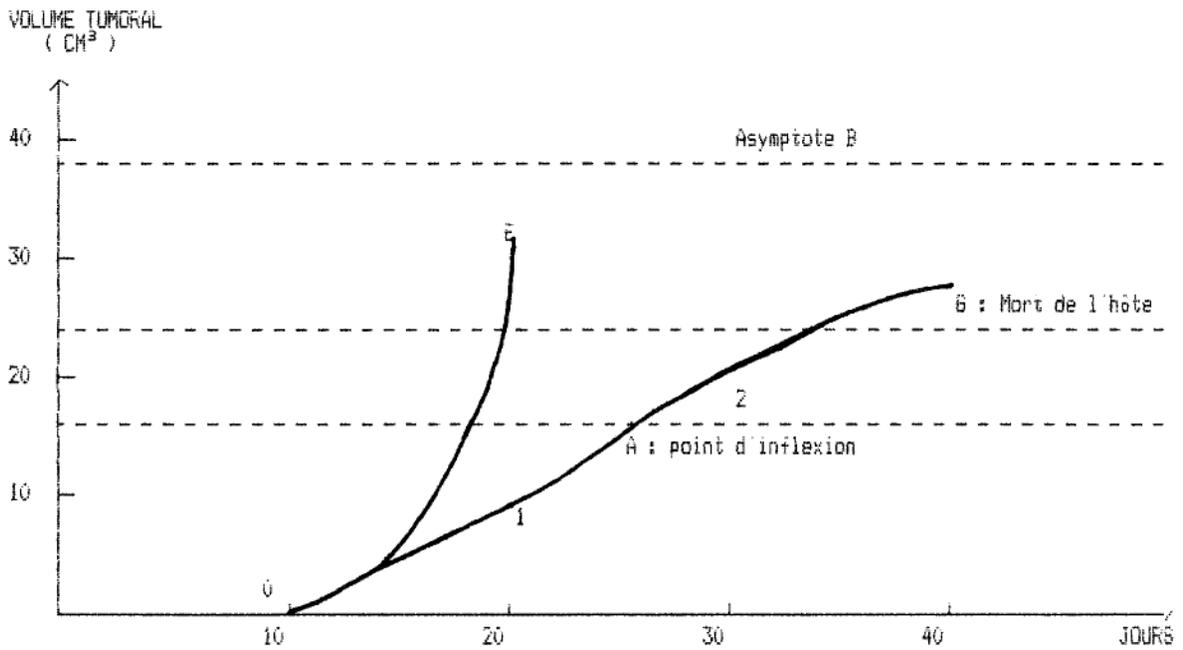
### 5 - Anamnèse : prédisposition au cancer

La plupart des cancers surviennent sans cause définissable . D'où leur caractère redouté. On considère actuellement le cancer comme une maladie multifactorielle.

FIGURE 2

COMPOSANTE DE LA TUMEUR C<sub>3</sub>HBA DE LA SOURIS

\* Fonction de GOMPERTZ ,croissance tumorale \*



E : exponentielle

G : Gompertz

a - Facteurs génétiques et viraux

Dans quelques cas précis, une tare transmise héréditairement peut être à l'origine d'une maladie de système. Maladie primitivement bénigne, mais vouée à la dégénérescence maligne.

Il existe quatre tares familiales :

- le xéroderma pigmentosum
- la polypose rectocolique
- la maladie exostosante d'OLLIER
- la maladie de RECKLINGHAUSEN

Plus rares, sont les états malins d'emblée :

- le sarcome de la choroïde
- le rétinoblastome malin
- la cylindromatose de DARIER

b - Facteurs chimiques ou physiques

Ce sont des cancers prévisibles, le plus souvent des cancers professionnels.

Ils sont souvent précédés d'une phase précancéreuse :

- Exemple :
- verrues cutanées
  - papillomatose vésicale

D'où l'importance de la prévention.

c - Facteurs pathologiques chroniques

Certaines affections peuvent être précurseurs d'un cancer :

- cicatrices de brûlure
- fistules d'ostéites chroniques entretenues
- cholecystites lithiasiques chroniques

\* Liaisons inflammatoires chroniques

Peuvent être précurseurs : les métrites chroniques du col utérin et des cicatrices entretenues du post-partum. La bronchite chronique des grands fumeurs précède souvent le cancer bronchique.

\* Lésions dystrophiques

- l'atrophie d'un testicule ectopique prédispose au cancer.
- la cirrhose du foie ou la maladie de PLEMMER VINSON, sont des états précancéreux.
- la maladie sclérokystique de RECLUS prédispose au cancer du sein.
- la papillomatose laryngée du grand fumeur induit un cancer.
- la leucoplasie buccale, chez le syphilitique peut précéder un cancer.

d - Tumeurs bénignes

Adénomes, kystes solitaires, fibromes, sont bénins et ne prédisposent pas au cancer.

Par contre, il existe des cancers thyroïdiens évoluant en une dizaine d'années sous des aspects adénomorphes et des mélanomes malins masqués par un aspect bénin.

e - Traumatismes

Il est considéré comme un facteur révélateur mais non déclenchant.

f - Facteurs psychologiques

Ils ont un rôle de plus en plus admis. Le stress, un choc nerveux, peuvent hâter l'apparition d'un cancer latent, mais non le provoquer.

On observe, que les alcooliques chroniques sont prédisposés à certains cancers : plancher de la bouche, sinus piriforme, oesophage

L'alcool a un rôle de cocarcinogène au même titre que le tabac. L'association ethylo-tabagisme favoriserait les cancers des voies aéro-digestives supérieures. D'autre part, les hyperthyroïdiens et les grands allergiques semblent relativement préservés.

*g- Facteurs alimentaires: Action des aliments fumés, ex: nitrites, nitrate*

### III - CONCLUSIONS

Lorsqu'une cellule cancéreuse se forme, elle ne donne pas obligatoirement une tumeur. Dans la plupart des cas, elle est détruite par des réactions de défenses immunologiques provoquées par des anticorps *liés aux cellules malignes qui neutralisent la*. Les réponses immunologiques sont dirigées contre les antigènes spécifiques des tumeurs qui se trouvent à la surface des cellules cancéreuses. Apparemment, le passage à l'état cancéreux provoque invariablement une réorganisation diastique de la surface cellulaire externe, ce qui crée de nouvelles configurations reconnues comme "étrangères" par le système immunologique de l'hôte. On ne comprend absolument pas pourquoi quelques rares cellules cancéreuses échappent à la surveillance immunologique et se transforment en tumeurs *malignes* pour donner naissance au cancer.

DEUXIEME PARTIE

CHIMIOThERAPIE ANTI-CANCEREUSE

I - RAPPELS SUR L'ACIDE DESOXY RIBO NUCLEIQUE ET SA REPLICATION

1 - Acide Desoxy ribo nucléique

L'A.D.N est une molécule bihélicoïdale. Chaque chaîne est formée par un assemblage régulier de nucléotides dans lequel le sucre de chaque nucléotide est lié par un groupement phosphate au sucre du nucléotide suivant.

Il existe quatre nucléotides, formés :

- d'un sucre : le désoxyribose
- d'un groupement phosphate
- d'une base purique ou pyrimidique

thymine et cytosine : bases pyrimidiques

adénine et guanine : bases puriques

Les deux chaînes sont réunies par des ponts hydrogènes entre les paires de bases. L'adénine s'associe à la thymine et la guanine à la cytosine. (cf. figure 3, 4, 5, 6, 7 pages 11, 12, 13, 14, 15).

2 - Replication de l'A.D.N (cf. Figure 8 page 16 ).

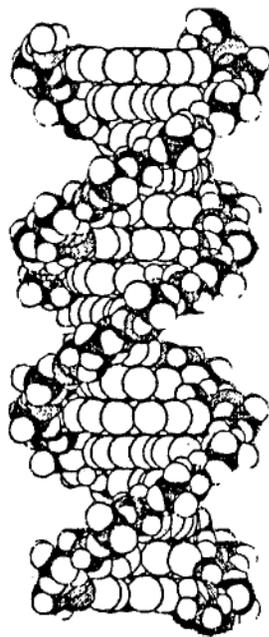
La replication de l'A.D.N s'effectue par la séparation des brins de la double hélice et la formation de molécules complémentaires sur chaque brin libre.

Une enzyme impliquée dans cette synthèse est l'A.D.N polymérase I, elle est capable de produire les polydésoxyribonucléotides. Elle associe entre eux les précurseurs nucléotidiques par des liaisons 3'-5' (atome de carbone du désoxyribose). Donc elle n'allonge la chaîne d'A.D.N que de 5' vers 3'. (cf. figure 9 page 17 ).

Il existe trois enzymes, les A.D.N polymérase I, II, III.

FIGURE 3

Modèle moléculaire de la double hélice d'ADN  
proposé par WATSON et CRICK



- H : Hydrogène
- O : Oxygène
- C : Carbone de la chaîne ribose-phosphate
- C : Carbone et azote des bases
- P : Phosphore

FIGURE 4

Représentation schématique de la double hélice

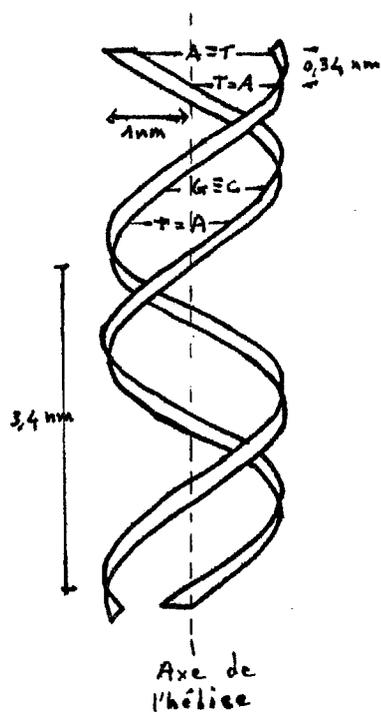
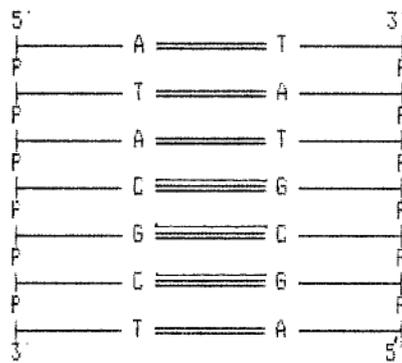


FIGURE 5

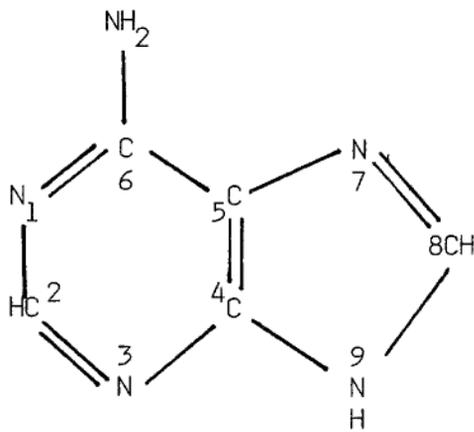
REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UNE DOUBLE CHAINE

D'ADN MONTRANT L'ORIENTATION OPPOSEE DES 2 BRINS.

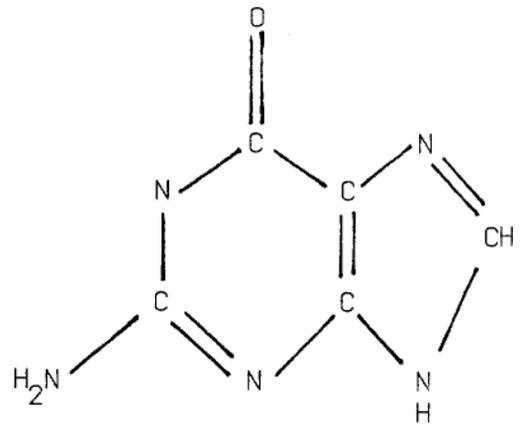


- . Complémentarité
- . orientation antiparallèle

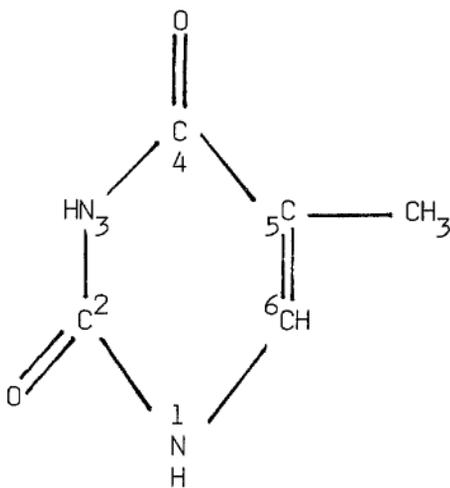
FIGURE 6



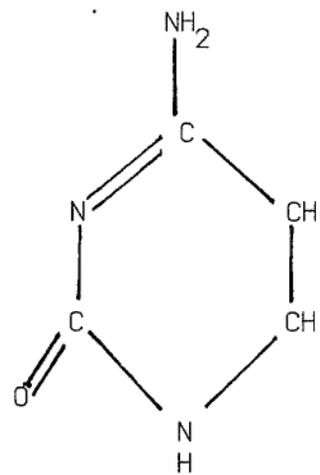
Adénine (A)



Guanine (G)



Thymine (T)  
(5-Méthyl-uracile)



Cytosine (C)

Bases puriques et pyrimidiques de l'A.D.N

FIGURE 7

Structure des nucléotides de l'ADN  
Désoxyribonucléoside 5' -monophosphate  
(monomère de l'ADN)

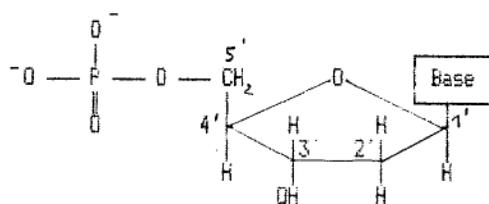


FIGURE 6

Replication de l'acide désoxyribonucléique selon  
l'hypothèse de WATSON et CRICK

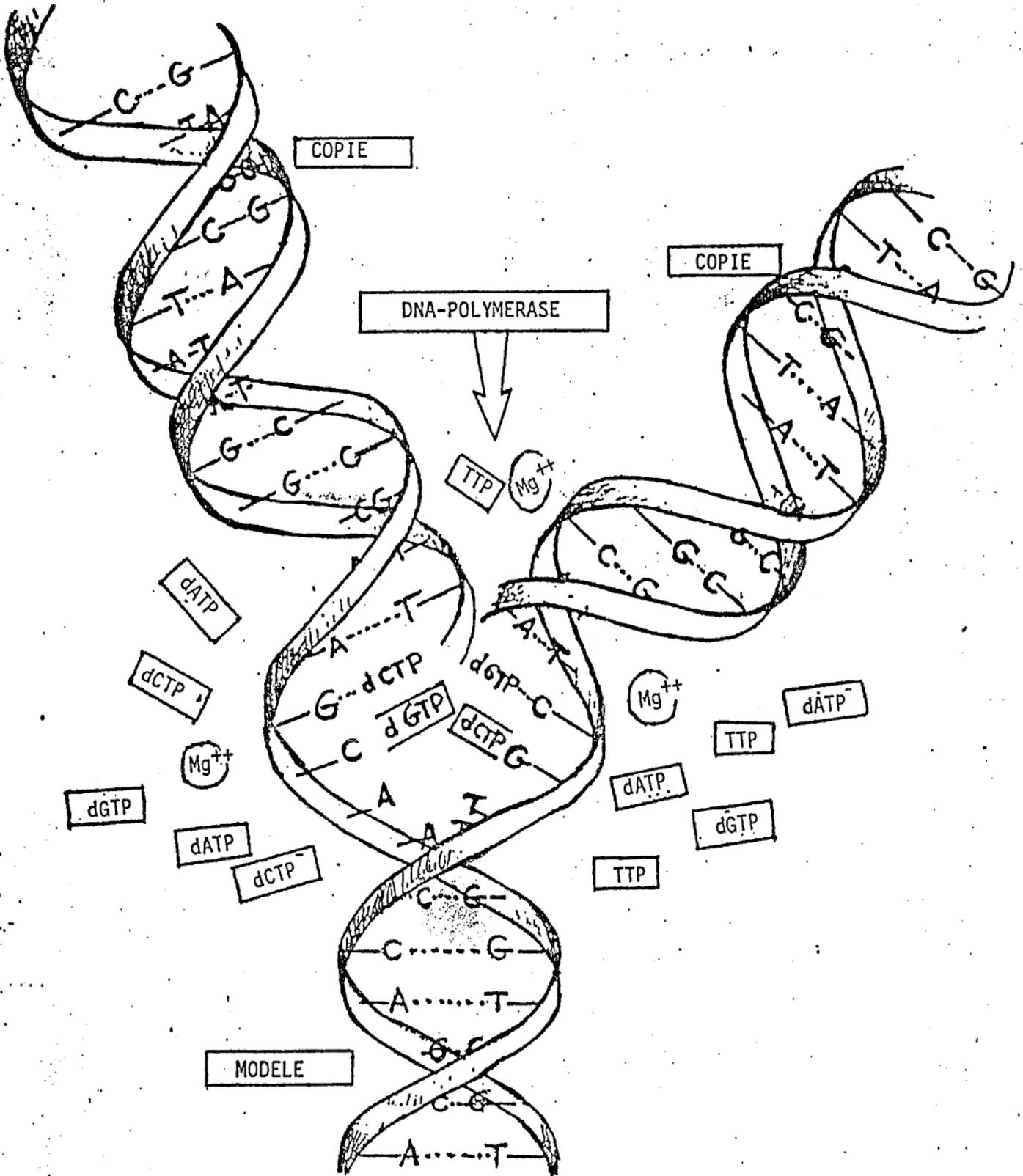
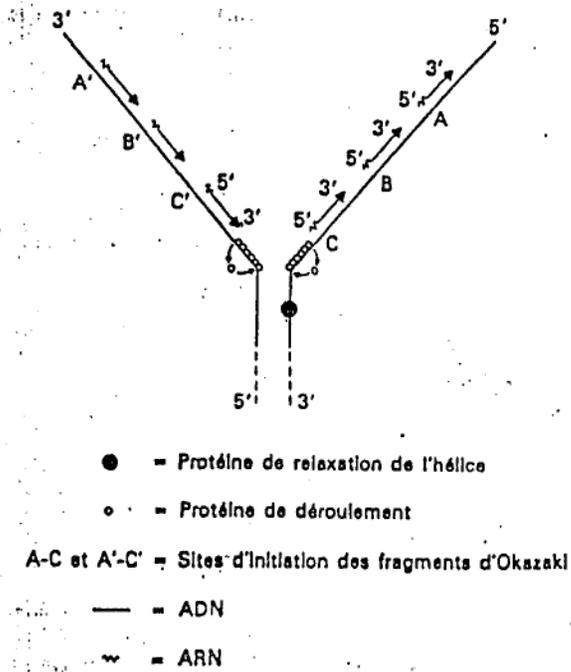


FIGURE 9

Schema de la synthèse discontinue de l'ADN ; événements  
supposés au niveau de la fourche de replication.



L'A.D.N polymérase III constitue le principal agent polymérisant.

L'A.D.N polymérase I est utilisée pour combler les vides entre les petits fragments précurseurs.

On ne connaît pas le rôle précis de l'A.D.N polymérase II.

## II - LES ANTIMITOTIQUES

### 1 - Sélection

#### a - Généralités

Les médicaments anticancéreux ne sont pas spécifiques de la cellule cancéreuse. Ce sont essentiellement des médicaments actifs sur les cellules en voie de multiplication rapide. Ce qui explique une partie des effets secondaires néfastes.

C'est en 1946 que les premiers travaux furent publiés. Des résultats avaient été obtenus sur des patients atteints de la maladie de HODGKIN après administration de "moutarde azotée".

Aujourd'hui, plus de trois cent mille produits ont été testés. Aux U.S.A est organisée une recherche systématique de nouveaux médicaments à l'échelle mondiale.

Tous les produits semblant actifs sont soumis aux tests de screening préconisés par le "Cancer Chemotherapy National Service Center" de Bethesda.

Ce sont des extraits de plantes provenant d'Afrique ou d'Amérique du Sud, des produits dérivant d'algues, d'invertébrés, des produits de fermentation et des composés chimiques de synthèse.

#### b - Mode de sélection

La seule méthode valable pour établir l'efficacité d'une molécule supposée anticancéreuse est empirique.

Les études sont réalisées in vitro, sur culture de tissus ou de cellules. Puis in vivo, sur tumeurs animales.

On admet en général comme actif, un produit capable de donner des résultats sur au moins trois types de tumeurs différentes.

Plusieurs étapes sont nécessaires (protocole préconisé par le National Cancer Institute) :

1er test : leucémie P388, in vitro

2ème test : leucémie L1210, tumeur <sup>sci</sup>asiatique transplantée sur souris DBA<sub>2</sub>, leucémie lymphoblastique (tumeur à croissance rapide). Mélanome B<sub>16</sub>.  
Tumeur du poumon de LEWIS, tumeurs murines solides à croissance lente.

3ème test : Xénogreffes de tumeurs humaines sur souris athymiques.

## 2 - Mode d'action des anticancéreux

En premier lieu, on observe que la multiplication cellulaire tumorale suit une loi exponentielle (cf. Figure 10 page 20 ).

D'autre part, il est possible de calculer mathématiquement la réduction cellulaire d'un traitement par anticancéreux.

MATHE a défini qu'un anticancéreux obéit à la loi cinétique d'ordre 1.

On s'aperçoit que la diminution tumorale n'est que d'un logarithme ( $10^{11} \rightarrow 10^{10}$ ). Ceci pour une cure, mais lors de l'application de la deuxième cure, le nombre de cellules ne sera plus à logarithme  $10^{10}$  mais à un niveau supérieur car la tumeur croît. Donc en fait, la courbe théorique est différente de la courbe existant en réalité. (cf. Figure 11 page 21 ).

D'autre part, compte tenu de l'interruption régulière des traitements, vue leur toxicité, la courbe représentée sur la Figure 11 semble la plus

FIGURE 10

Prolifération d'une cellule tumorale [REDACTED].

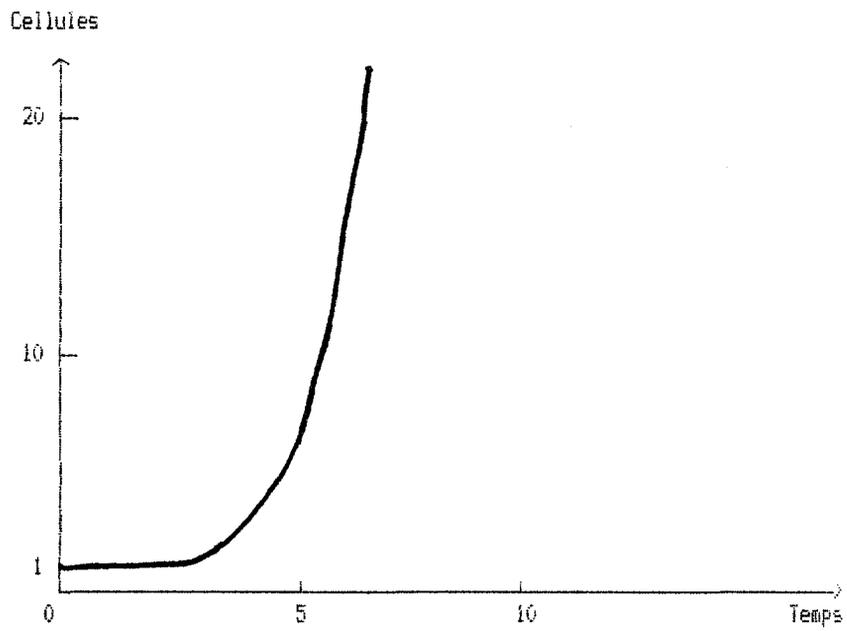
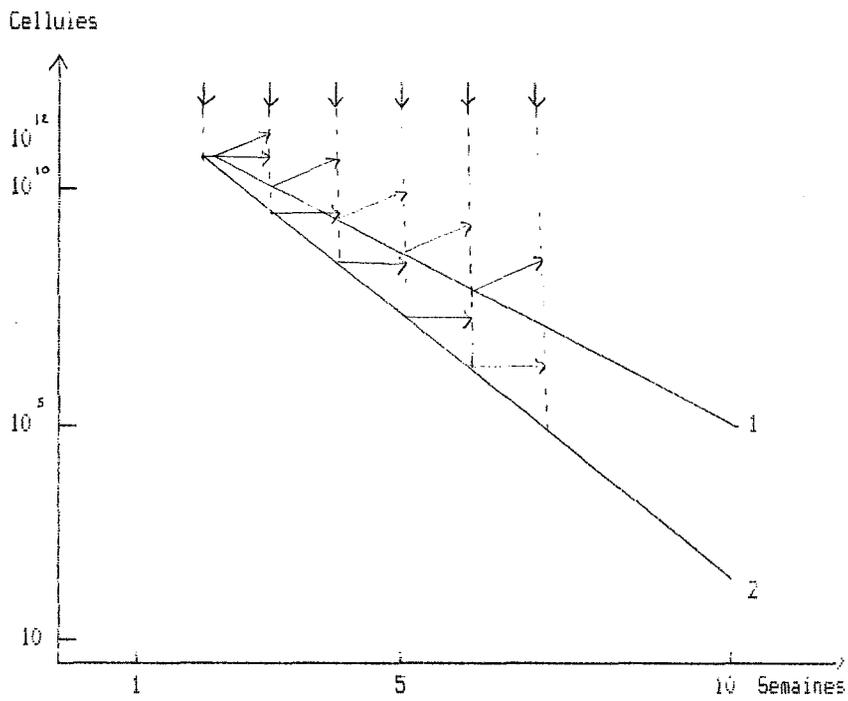


FIGURE 11

Réduction cellulaire sous chimiothérapie en  
tenant compte de la prolifération tumorale .



→ : cure

1 : courbe réelle

2 : courbe théorique

proche de la vérité. Une réduction cellulaire totale, a pu être observée dans certaines leucémies lymphoïdes aiguës, mais ce cas reste rare (cf. Figure 12 page 23).

### 3 - Classification

#### a - Les alkylants

Ils ont une action sur l'A.D.N déjà constitué. Ils agissent en alkylant le DNA c'est à dire en introduisant un groupement  $-CH_3$  ou  $-C_2H_5$  (méthyle ou éthyle) à la place d'un atome d'hydrogène. C'est une réaction de substitution nucléophile au niveau du DNA, sur les atomes de carbone, soufre, oxygène, phosphore.

Plusieurs sites de la molécule d' A.D.N peuvent être alcoylés, mais la réaction la plus cytotoxique, est celle où des molécules de guanine sont réunies par l'agent alcoylant, association en interbrin ou intrabrin. (cf. Figure 13 page 24 ).

Les alkylants provoquent un fractionnement de la double hélice avec fixation sur les bases et destruction de la molécule d'A.D.N.

Un point important à considérer lorsque l'on étudie les oncostatiques, est leur moment d'action dans le cycle cellulaire.

Donnons d'abord quelques rappels sur le cycle cellulaire (cf. Figure 14 page 25).

Les cellules en  $G_0$  (quiescentes ou hors-cycle) sont inattaquables par les oncostatiques et peuvent sous l'influence de stimuli variables retourner dans le cycle, ce sont ces cellules cancéreuses qui provoquent les récives.

Les alkylants agissent en phase S et surtout en phase  $G_2$ .

#### a.1 - Famille des chloréthylamides = moutardes azotées

- cyclophosphamide = Endoxan <sup>®</sup> (35)

Indications : - cancer du sein et ses métastases

FIGURE 12

Image théorique d'une réduction cellulaire  
totale sous chimiothérapie .

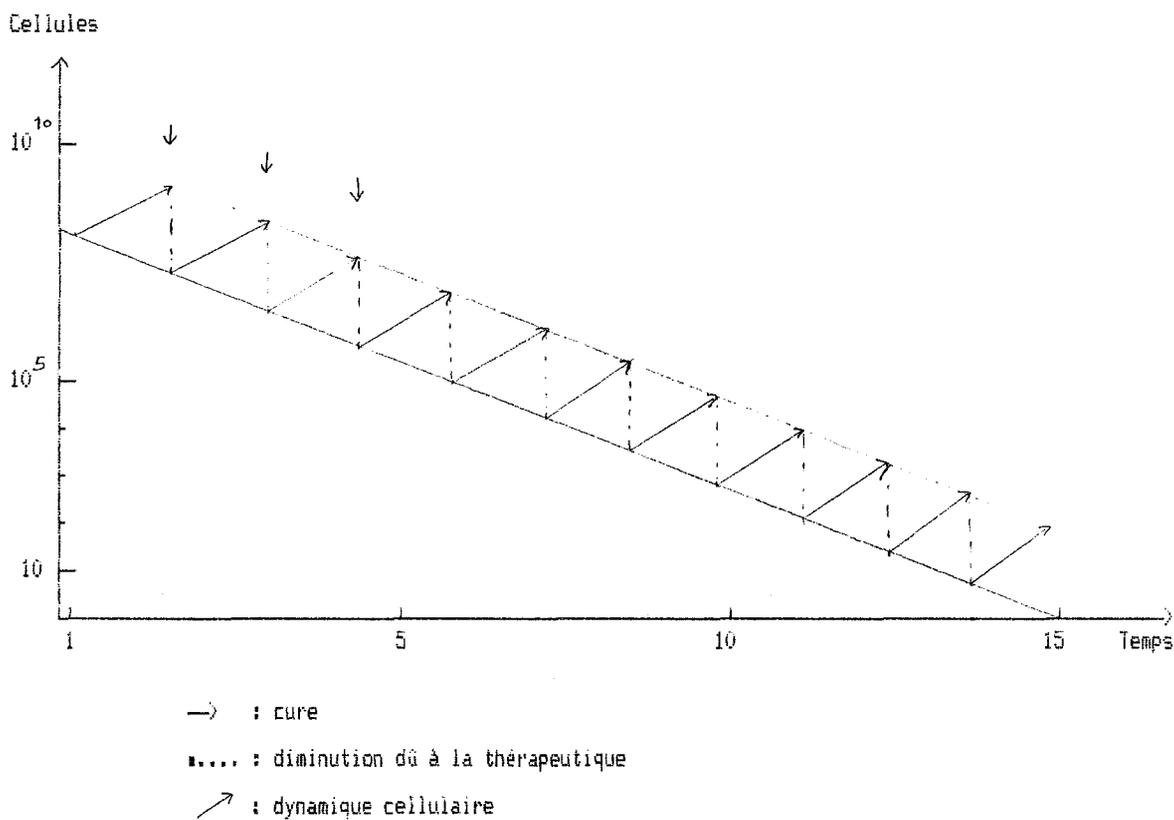
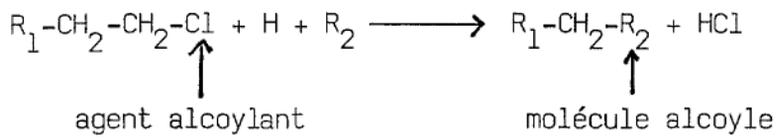
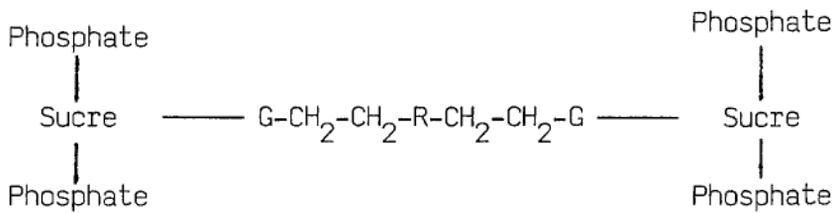
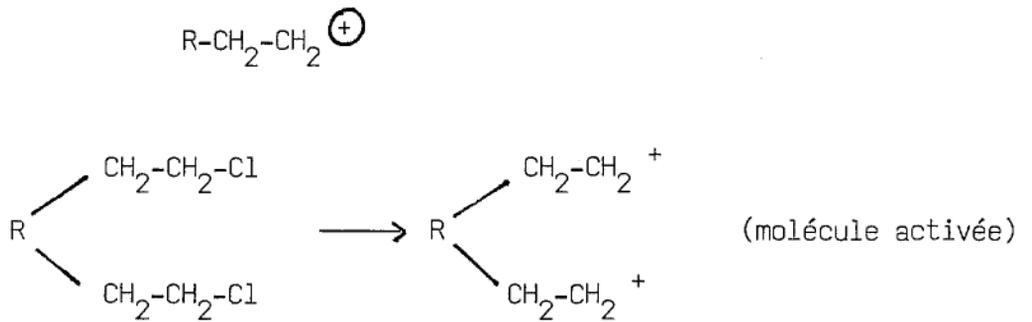


FIGURE 13



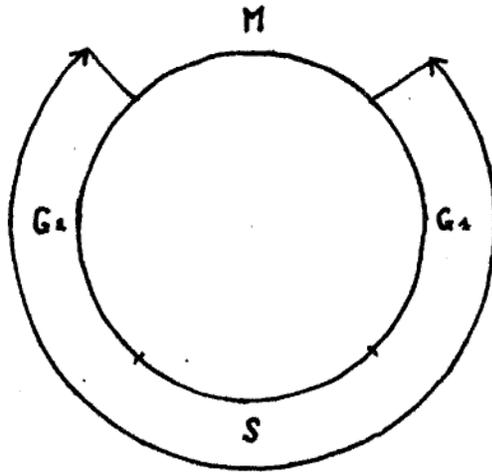
Le mécanisme se fait par la formation intermédiaire d'un ion carbonium,  $CH_2$ , chargé positivement



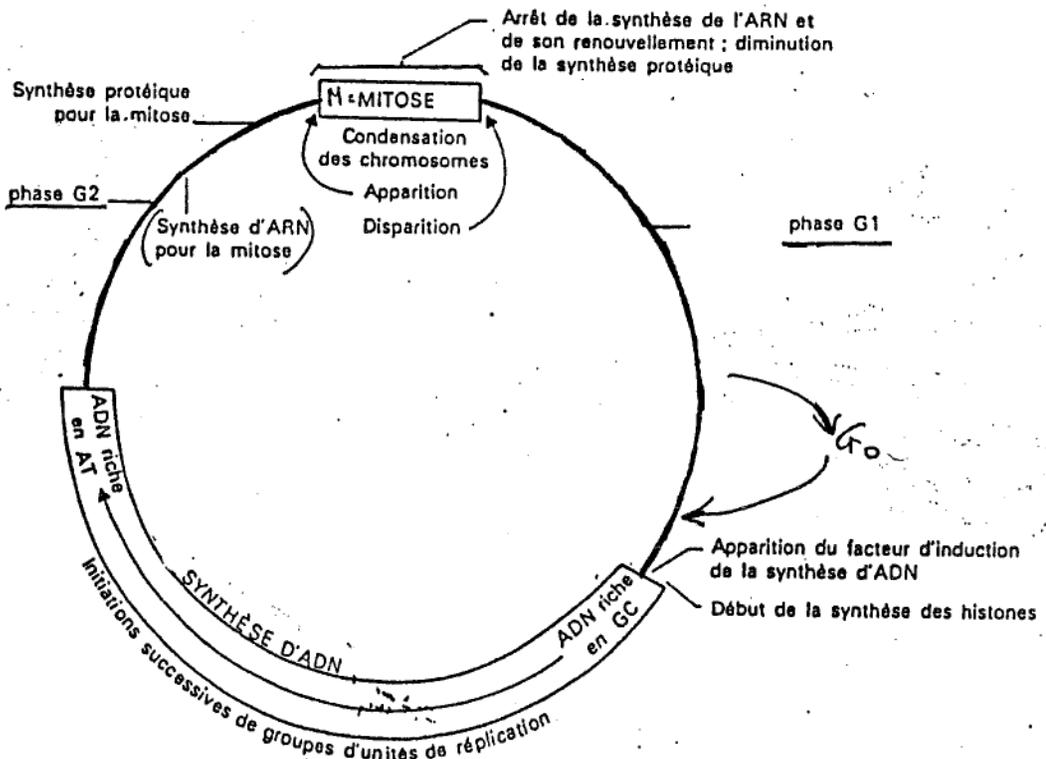
Mode d'action des alkylants

FIGURE 14

Le cycle cellulaire



Interphase



Résumé des événements moléculaires qui accompagnent le cycle cellulaire d'une cellule d'eucaryote.

- ovaire
- testicules
- bronches
- sarcomes et hématosarcomes

Effets indésirables : - toxicité principale vésicale

Mode d'emploi : - intra-veineuse directe ou dans la tubulure d'une perfusion de soluté injectable de glucose ou Na Cl.

Posologie : 300 à 800 mg/m<sup>2</sup>/jour chez l'adulte.

- Ifosfamide = Holoxan<sup>®</sup> 1000

- Indications :
- bronches
  - sein
  - ovaire
  - séminome

Effets indésirables : - toxicité urinaire

Mode d'emploi : - intra-veineuse directe ou tubulure d'une perfusion.

Posologie : cycles courts : 1000 à 1500 mg/m<sup>2</sup>/jour  
durant 5 jours.

- Melphalan = Alkéran<sup>®</sup>

- Indications :
- dysglobulinémies
  - myelome multiple ou maladie de KAHLER
  - macroglobulinémie de WALDENSTROM

Effets indésirables : - risque de leucémie secondaire

Mode d'emploi : per os

Posologie : l'Alkéran peut être administré par exemple :

\* en traitement continu : une dose d'attaque de 0,15 mg/Kg/jour pendant 7 jours suivie, après d'une période d'arrêt de 15 à 30 jours, d'une dose d'entretien de 1 à 3 mg/jour.

\* en traitement discontinu :

- 10 mg/m<sup>2</sup>/jour, 4 jours de suite toutes les trois ou quatre semaines

ou encore :

- 0,25 mg/Kg/jour de Melphalan et 2mg/Kg/jour de Prednisone pendant 4 jours, toutes les six semaines.

- Chlorambucil = Chloraminophène <sup>®</sup>

Indications : - désordres sanguins de la lignée lymphoïde : leucémie lymphoïde chronique, maladie de HODGKIN, réticulo et lympho-sarcomes, psoriasis, chéloïdes, maladie de KAPOSI, tumeurs d'origine embryonnaire, adjuvant dans la chimiothérapie des cancers.

- Thérapeutique immuno-dépressive : asthmes, cirrhoses, syndromes néphrotiques, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, etc ...

Effets indésirables : Aplasie médullaire rare mais possible, accidents de surinfection d'origine bactérienne ou virale liés à l'action immuno-dépressive, aménorrhée, azoospermie transitoire ou parfois définitive.

Mode d'emploi : per os

Posologie : 1 à 6 dragées par jour

chez l'adulte : 0,2 mg/kg/jour

chez l'enfant : 0,3 à 0,4 mg/kg/jour en fonction de l'âge.

## a.2 - Les méthylméthane sulfonates

- Busulfan = Misulfan <sup>®</sup>

Indications : Désordres sanguins de la lignée myéloïde  
leucémie myéloïde chronique, polyglobulies primitives, thrombocytémies

Effets indésirables : aménorrhée, azoospermie, mélanodermie, alopécie, aplasie médullaire possible pouvant survenir avec un assez long délai après l'arrêt de la thérapeutique.

Mode d'emploi : per os

Posologie : 1 à 5 dragées par jour (2 mg par dragée).

### a.3 - Les éthylènes imines

- Thiotépa ou sulfure de triaziridinyl phosphine = thiotépa spécia<sup>®</sup>

Indications : - ovaire  
- sein

Effets indésirables : - troubles de l'hématopoïèse  
- troubles digestifs

Mode d'emploi : - intra-veineuse lente  
- intra- musculaire  
- intra-tumorale  
- intra-cavitaire (peu utilisée)

### a.4 - Les nitroso-urées

- Lomustine = Bélustine<sup>®</sup> (CCNU ou (chloro<sup>2</sup>éthyl)-1 cyclohexyl 3 nitroso-1 urée)

Indications : intérêt particulier en raison de la liposolubilité. La Bélustine franchit la barrière hémato-encéphalique, dont le traitement des tumeurs du SNC constitue son indication préférentielle, tumeurs cérébrales primaires et métastases cérébrales.

Effets indésirables : hématologiques, sur les trois lignées sanguines.

Mode d'emploi : per os

Posologie : 1 gélule : 40 mg  
Administration de 100 à 130 mg/m<sup>2</sup> en une seule prise toutes les six semaines.

Certains auteurs préconisent l'administration de 75 mg/m<sup>2</sup> en une prise toutes les trois semaines.

Dans les associations de chimio-thérapie multiple, la posologie a été réduite à 70-100 mg/m<sup>2</sup> toutes les six semaines.

#### a.5 - Les Diakyl-triazènes

- Dacarbazine = Déticène <sup>®</sup>

Indications : les travaux effectués ont montré que ce produit utilisé seul dans le traitement du mélanome malin, permettait d'obtenir de façon constante un taux de régression objective de 22 % à 25 %.

Le Décitène est également utilisé en chimiothérapie multiple pour d'autres indications, telles que les sarcomes (lymphomes malins - sarcomes des parties molles).

Effets indésirables : Toxicité de la moëlle osseuse modérée et du tube digestif. Photosensibilisant.

Mode d'emploi : intra-veineuse

Posologie : - Monothérapie : cycles de 4 à 5 jours avec 150 à 250 mg/m<sup>2</sup>/jour, en respectant un intervalle de vingt et un jours en deux cycles à partir du dernier jour du traitement.

- chimiothérapie associée : le plus souvent, cycles de 4 ou 5 jours à 100 mg/m<sup>2</sup>/jour, avec un intervalle de vingt et un jours entre deux cycles à partir du dernier jour du traitement.

#### b - Les antimétabolites

Ils inhibent la biosynthèse des acides nucléiques. Soit par inhibition de la D.N.A polymérase , soit par inhibition de la biosynthèse des précurseurs par analogie structurale (nucléotides triphosphates puriques ou pyrimidiques).

Action en phase S du cycle cellulaire.

\* Analogues de pyrimidiques

- cytosine arabinoside = cytarabine = aracytine <sup>(R)</sup> 100 mg/500 mg

Indications : produit analogue à la cytidine. Il inhibe la  
synthèse du D.N.A en bloquant la D.N.A polymérase.

Utilisé dans la leucémie aigüe myéloïde et en  
rechûte de la leucémie aigüe lymphoblastique.

Effets indésirables : myélo-dépression, provoque une hyper-  
uricémie secondaire à la lyse cellulaire.

Mode d'emploi et posologie :

\* Traitement d'attaque :

Leucémie aigüe de l'enfant et de l'adulte : 400 mg/m<sup>2</sup> en  
vingt quatre heures en perfusion intra-veineuse ou intra-  
veineuse directe (50 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois heures) tous  
les trois ou quatre jours.

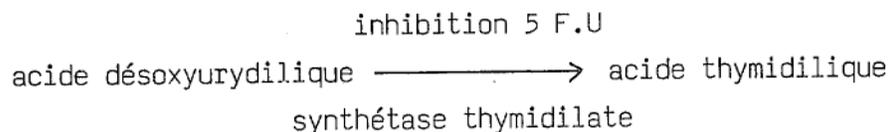
Tumeurs solides : intra-veineuse directe ou en perfusion  
6mg/Kg/jour et durant deux jours. Ce traitement étant  
répété après une période de quinze jours à trois semaines.

Localisations méningées et leucémies lymphoblastiques :  
voie intrarachidienne : 12 mg/m<sup>2</sup> tous les deux jours.

\* Traitement d'entretien des rémissions : vois sous-  
cutanée 120 mg/m<sup>2</sup>/semaine, administration en une ou  
deux fois. Par ailleurs, les doses peuvent être diminuées  
en fonction de l'association avec un ou plusieurs  
autres cytostatiques ou cytolytiques.

- 5 fluoro-uracyl = 5 F.U

Il y a inhibition compétitive avec l'uracyl. Le 5 F.U s'oppose à la  
méthylation de l'uracyl en thymine.



Ce déficit en thymine implique un freinage de la replication de l'A.D.N et un déficit en A.D.N donc une diminution de la prolifération des cellules malignes.

En fait, on obtient des nucléotides atypiques.

L'A.R.N atypique ainsi formé, ne remplit pas son rôle de synthèse des protéines cytoplasmiques et des enzymes. C'est cet A.R.N qui est responsable de l'action du 5 F.U.

Indications : tumeurs solides et leurs métastases, tropisme pour le foie, tube digestif portion recto-colique.

Donc traitement des tumeurs du colon, rectum, métastases du foie, sein, ovaires, tumeurs primaires du foie.

Il existe une synergie d'activité avec le méthotrexate qui possède également un tropisme digestif et le même mode d'action.

Effets indésirables : La survenue de stomatites et de diarrhées doit imposer un arrêt du traitement jusqu'à disparition des symptômes. De même si l'on constate la formation d'ulcérations ou la survenue d'hémorragies.

Contrôle de la formule sanguine.

Mode d'emploi et posologie : la posologie journalière ne devra pas dépasser 1 g.

\* méthode de perfusion veineuse : 15 mg/Kg/jour (soit 500 mg à 1 g par jour) dans 250 à 500 ml de soluté isotonique (glucosé ou salé). Débit de perfusion : 250 mg/h.

\* méthode d'intra-veineuse directe : risque d'apparition plus rapide des signes de toxicité. Schématiquement : pendant quatre jours consécutifs, une injection quotidienne de 15 mg/Kg. Puis les sixième, huitième, dixième et douzième jours, une injection quotidienne de 7,5 mg/Kg.

Chaque cure ne doit pas excéder douze jours. Le traitement peut être repris après quatre à six semaines d'interruption.

\* en polychimiothérapie, la dose est de 12 mg/Kg.

\* Analogue de l'acide folique

- Méthotréxate (MTX) = Méthotréxate spécia <sup>®</sup> = Ledertréxate <sup>®</sup>

Propriétés : le MTX est un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétra-hydrofoliques. Cette étape est nécessaire pour qu'il y ait synthèse du D.N.A.

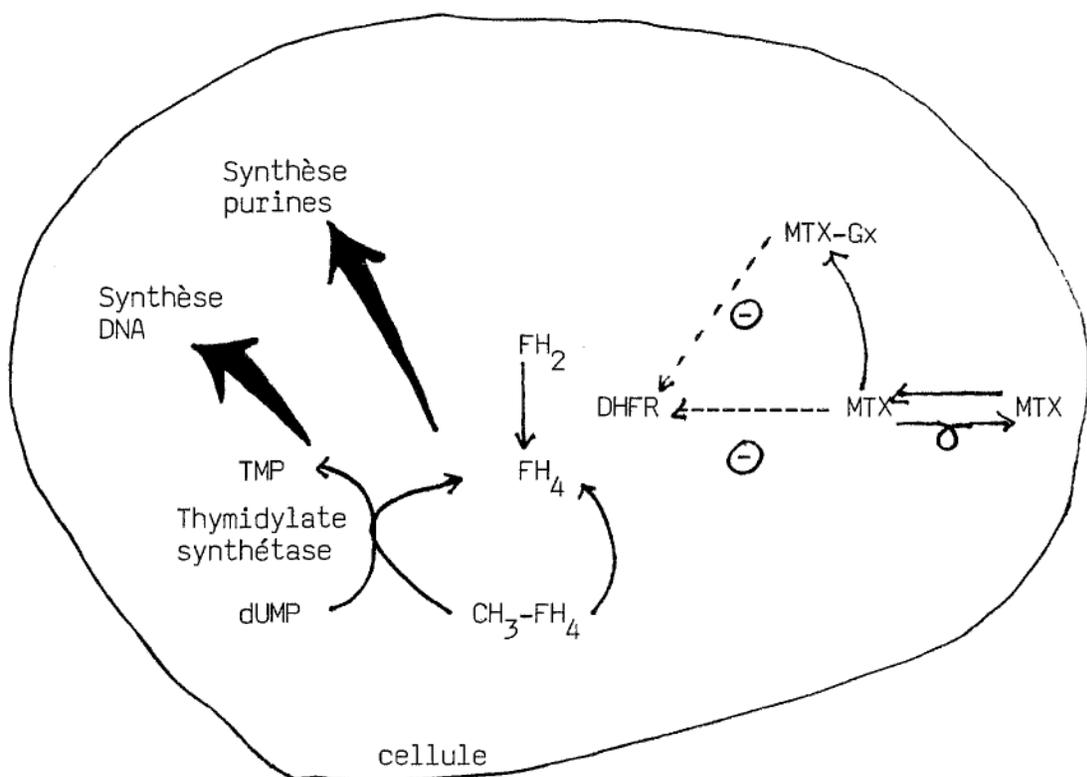
Le MTX, inhibant ainsi la synthèse du D.N.A, entraîne l'inhibition de la prolifération cellulaire. Ainsi s'explique au moins partiellement, son effet antinéoplasique et une partie de ses effets secondaires.

Il semble également agir en inhibant la thymidylate-synthétase. Cette voie semble moins importante que la précédente. (cf. Figure 15 pages 33, 34)

- Indications :
- chrorio-carcinomes
  - Traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphocïdes
  - traitement d'attaque des lymphomes malins non-Hodgkiniens (utilisation de hautes doses)
  - traitement adjuvant, ou initial d'adénocarcinomes mammaires, ovariens.
  - Epithélioma de la tête et du cou - sarcome ostéogénique - carcinome bronchique à petites cellules

Précautions d'emploi : Avant chaque administration de MTX, il est indispensable de vérifier la numération-formule sanguine et le taux de plaquettes, ainsi que l'existence d'une

FIGURE 15



Abréviations :

MTX-Gx : dérivés polyglutamates du MTX

DHFR : dihydrofolate réductase

FH<sub>2</sub> : acide dihydrofolique

FH<sub>4</sub> : acide tétrahydrofolique

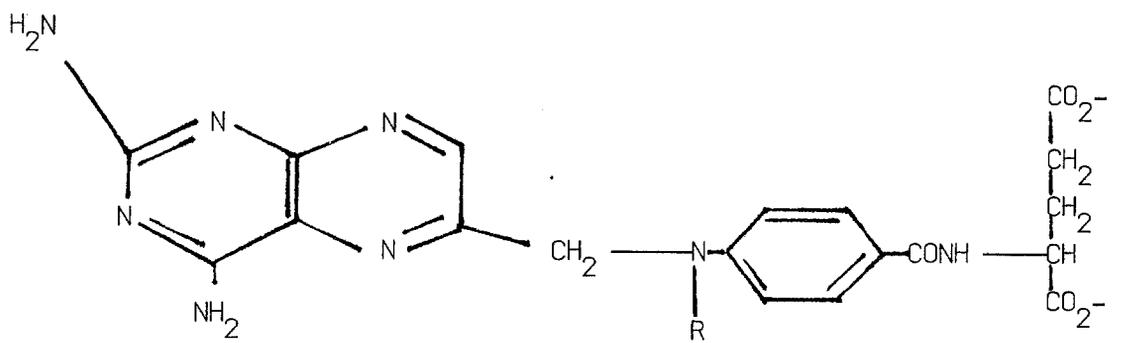
CH<sub>3</sub>-FH<sub>4</sub> N<sub>5</sub> : méthyltétrahydrofolate

dUMP : déoxuridylate

TMP : thymidylate

Mécanisme d'action cellulaire du méthotrexate (MTX)

FIGURE 15



Structures comparées du méthotrexate et de l'acide folique  
(acide folique = R = H : méthotrexate : R = CH<sub>3</sub>)

éventuelle atteinte rénale et/ou insuffisance hépatique.

L'administration codifiée d'acide folinique est conseillée au décours de l'administration du MTX à doses moyennes et hautes, pour réduire ses effets toxiques.

Interactions médicamenteuses : Certaines substances entraînent la rupture de la fixation du MTX à l'albumine, augmentant ainsi le taux libre de MTX circulant. Il y a alors majoration de la toxicité. L'association des salicylés est formellement déconseillée. A un degré moindre, cette réaction a lieu également avec les sulfamides.

Effets indésirables : - toxicité hématopoïétique : thrombopénie  
- toxicité rénale : elle se manifeste par une augmentation de la créatinine  
- toxicité hépatique : elle se manifeste par une augmentation des transaminases  
- toxicité digestive: nausées, vomissements, diarrhées  
- toxicité cutanéomuqueuse : érythème cutané

Manifestations toxiques générales sévères : L'ensemble des signes précédemment cités peuvent se cumuler et être très intenses mettant alors en jeu le pronostic vital. Le patient présente alors une érythrodermie généralisée, puis une ulcération cutanée ou muqueuse touchant l'ensemble du tractus digestif.

Neurotoxicité : très rare à petites doses. Elle se rencontre qu'en cas d'utilisation par la voie intrarachidienne, ou d'utilisation à hautes doses.

- Mode d'emploi : - intra-veineuse  
- intra-musculaire  
- sous-cutanée  
- intra-artérielle  
- intrarachidienne

Posologie : le MTX est le plus souvent utilisé en association

- choriocarcinome : de 15 à 30 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant trois jours la première semaine. Pour la suite du traitement, la durée et la fréquence d'administration sont adaptées suivant la réponse et la tolérance.
- Leucémie aigüe lymphoïde : le MTX est utilisé au cours du traitement de maintenance à la dose de 15 à 25 mg/m<sup>2</sup>.
- sarcome ostéogénique : administration en pré-opératoire de cures hebdomadaires en perfusion de 8 à 12 g /m<sup>2</sup> avec une administration d'acide folinique de 15 à 50 mg toutes les six heures pendant trois jours. En cas de bonne réponse, il est pratiqué six cycles en post-opératoire.
- lymphome malin non Hodgkinien : 3 g/m<sup>2</sup> sous couvert d'hyperhydratation alcaline et d'administration d'acide folinique : 15 à 50 mg toutes les six heures pendant trois jours, en cure bi-mensuelle ou mensuelle.
- autres tumeurs solides : 40 à 50 mg/m<sup>2</sup>, les intervalles entre les cures varient de une semaine à un mois. Des doses de 300 mg à 10 g/m<sup>2</sup> sont parfois utilisées.

Surdosage : En cas de suspicion d'effets secondaires susmentionnés, ou de retard de l'élimination hydrique, ou bien d'urines non basiques secondairement à un protocole à moyennes et hautes doses, il convient d'adresser le patient dans une unité de soins oncologiques spécialisée. Le traitement consiste en l'administration de Lederfoline<sup>®</sup> (folinate de calcium), antidote spécifique du MTX, dont le

rythme et la dose seront définis d'après la fonction rénale et la fonction hépatique, et nécessite une hyperhydratation alcaline.

c - Les antimitotiques vrais = poisons fusoriaux

Ils provoquent un blocage de la polymérisation de la tubuline du fuseau et la déstructuration du cytosquelette.

Action en phase M

\* Colchicine (colchique = colchicum autumnale, liliacées)  
études des chromosomes en génétique

\* Alcaloïdes de la pervenche de Madagascar (Catharanthus roseus, Apocynacées)

Trois spécialités : - Vincalécoblastine = Vélbé<sup>®</sup>  
- Vincalécocristine = Oncovin<sup>®</sup>  
- Déacétylvincblastine = Vindésine<sup>®</sup>

Le Vélbé<sup>®</sup> est utilisé comme agent synchronisant en phase M ;  
l'Oncovin<sup>®</sup> est un agent recrutant.

Indications : - oncohématologie  
- tumeurs solides

\* Les podophyllotoxines (Podophyllum peltatum (résine),  
Berbéridacées).

VP 16 = Vépéside<sup>®</sup>  
VM 26 = Vehem<sup>®</sup>

Inhibition de la division du centriole

Même mode d'action

Intra-veineuse

Le Vehem<sup>®</sup> possède un tropisme mésothélial pour la plèvre,  
le péritoine.

D'où son utilisation dans les ascites cancéreuses, pleurésie cancéreuse, réticulosarcomes, lymphosarcomes. Il présente une liposolubilité, passage de la barrière hémato-encéphalique  $\implies$  ~~cancers~~ <sup>tumeurs</sup> cérébrales

d - Les intercalants

Ils possèdent une action sur l'A.D.N déjà synthétisé. Ils s'intercalent entre deux guanines, ils perturbent la structure hélicoïdale du D.N.A. Action en phase S ou G<sub>2</sub>. Ce sont des antibiotiques.

\* Daunorubicine = Cerubidine (R)

Indications : - leucémie aigüe  
- leucémie myéloïde chronique  
- Maladie de HODGKIN  
- réticulosarcomes - lymphosarcomes.

Contre-indications : en cas de cardiopathie décompensée préexistante.

Effets indésirables : - troubles de l'hématopoïèse  
- troubles cardio-vasculaires  
- troubles digestifs  
- alopécie

Mode d'emploi et posologie : intra-veineuse. La posologie est variable suivant les indications la réponse thérapeutique et le bilan hématologique. En général : 1 à 2 mg/Kg de poids tous les jours ou tous les deux ou trois jours sans dépasser une dose totale de 25 mg/Kg.

\* Adriamycine = doxorubicine = adriblastine (R)

Propriétés : antibiotique cytostatique du groupe des anthracyclines. Elle se fixe sur les structures nucléaires de la cellule, bloquant la synthèse de l'A.D.N et de l'A.R.N et entraînant des sidérations chromosomiques?

Indications : c'est une molécule très active sous forme non métabolisée. Son spectre d'action est très étendu.

Ses indications peuvent actuellement se classer en sept grands groupes :

- carcinomes du sein
- sarcomes des os et des parties molles
- maladie de HODGKIN, lympho et réticulo-sarcomes
- tumeurs solides de l'enfant
- cancers du poumon
- leucémies aigües et chroniques
- cancers de la vessie.

Effets indésirables : comme tous les cytostatiques, l'adri-  
blastine peut donner lieu à des effets  
secondaires. Son administration peut  
provoquer :

- stomatites, réduites à 10 ou 20 % des cas si on respecte un intervalle de trois semaines entre deux cures,
- hypoplasie médullaire chez environ deux tiers des malades
- immuno-dépression rapidement régressive
- alopecie dans 90 % des cas, mais réversible à l'arrêt du traitement.

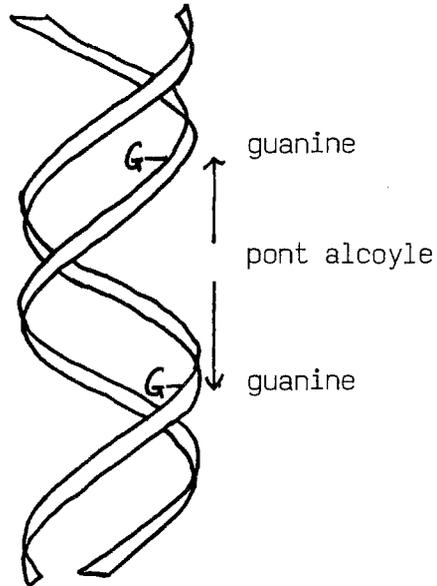
On peut également observer des anomalies des tracés électrocardiographiques et, dans certains cas, une insuffisance cardiaque sévère, rebelle aux traitements habituels ; ces réactions sont rares chez les malades ayant reçu une dose totale inférieure à 550 mg/m<sup>2</sup> ; elles sont plus fréquentes au delà de cette dose et peuvent dans ce cas atteindre 27 % des malades.

Mode d'emploi et posologie : la posologie moyenne est de 60 à 75 mg/m<sup>2</sup> par cycle. Chaque cycle est séparé du précédent par un intervalle libre de trois à quatre semaines. Les cycles sont répétés jusqu'à une dose totale maximale de 550 mg/m<sup>2</sup>.

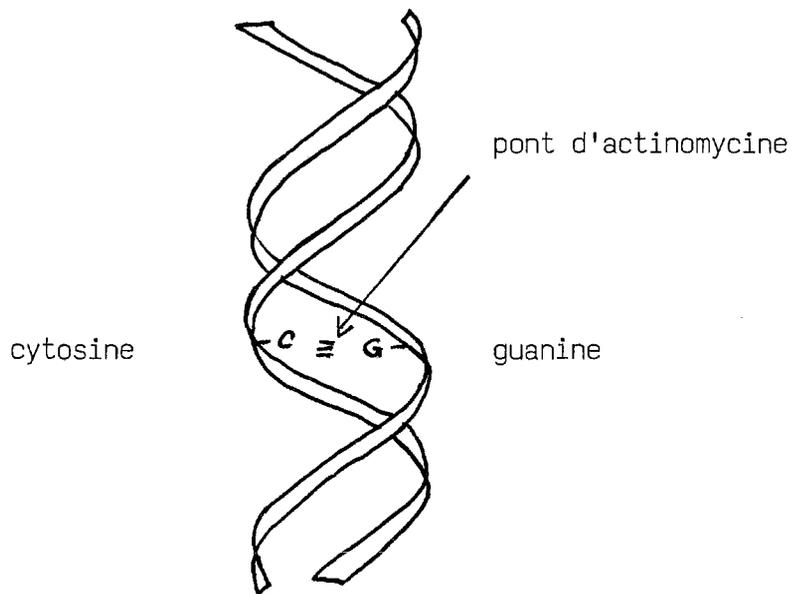
\* Actinomycine D (cf. Figure 16 page 40)

Indications : cancers ovariens, rénaux

FIGURE 16



Mode d'action des alcoylants



Mode d'action des actinomycines

e - Les antinéoplasiques à effets variés

\* Bléomycine = Bléomycine Roger Bellon (R)

Posologie : Antibiotique isolé de streptomyces-verticillus.  
Il inhibe la synthèse de l'A.D.N en inhibant  
l'incorporation de thymine.

La Bléomycine passe rapidement de la circulation, quelle que soit sa voie d'administration (intra-musculaire, intra-veineuse, sous-cutanée). Elle se répartit rapidement dans tous les tissus de l'organisme et sa concentration est très importante dans les cellules carcinomateuses, ce qui explique son efficacité dans le traitement des épithéliomas.

Indications : elle possède un tropisme pour la peau et les poumons. Traitement des carcinomes et épithéliomas. Agent synchronisant en phase G<sub>2</sub>.

Effets indésirables : bonne tolérance hématologique et immunologique. Lésions pulmonaires graves chez les sujets âgés ou en cas de posologie élevée. Fibrose pulmonaire irréversible.

Mode d'emploi et posologie : 15 mg deux fois par semaine, jusqu'à une dose totale de 300 mg.

\* Mitomycine C = Amétycine (R)

Propriétés : Antibiotique extrait de streptomyce caespitosus.  
Effet alkylant. Action spécifique : inhibition de la synthèse d'A.D.N, action particulièrement marquée en phase G<sub>1</sub> et S.

Indications : - sarcomes et épithéliomas des sphères digestives, urinaires, O.R.L.  
- adénocarcinome mammaire,  
- leucémies myéloïdes chroniques

Effets indésirables : Identiques aux autres oncostatiques.

Mode d'emploi et posologie : intra-veineuse, intra-artérielle,  
locale

La posologie varie en fonction des indications et des protocoles d'utilisation. La dose totale des cures est en moyenne de 1,5 à 2 mg/Kg de poids corporel, soit en moyenne 100 à 120 mg chez l'adulte.

\* Procarbazine = Natulan <sup>®</sup>

Propriétés : il provoque une méthylation anormale de l'A.D.N.  
Il a un effet radiomimétique : il produit des cassures chromosomiques.

Indications : - maladie de HODGKIN  
- lymphomes

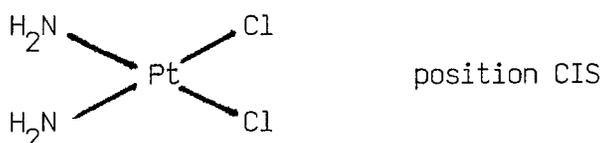
Contre-indications : insuffisance médullaire préexistante,  
insuffisance hépatique ou rénale grave,  
grossesse.

Mode d'emploi et posologie : intra-veineuse ou perfusion.

- posologie progressive : 50 mg le premier jour, puis augmentation de 50 mg/jour pour atteindre une dose quotidienne de 250 à 300 mg.
- la dose totale pour une cure d'attaque devrait s'élever au moins à 6 g et, en moyenne , à 8 g. Poursuivre le traitement en fonction de la tolérance hématologique.

\* Cisdichlorodiamine platine = Cis D.D.P = Cisplatine = Cisplatyl <sup>®</sup>

Propriétés : il agit comme un alkylant



Le Cis D.D.P est un complexe de coordination du platine à quatre ligands, de poids moléculaire élevé, neutre et hydrosoluble.

La cytotoxicité du Cis P résulte probablement de la réticulation de l'A.D.N (inhibant de cette manière la replication de celui-ci), la configuration Cis est la seule qui présente des angles de liaison permettant aux ligands  $C_1$  de se fixer sur les nucléotides des deux brins de l'A.D.N. Cette fixation se produit en  $N_3$  sur la cytosine et en  $N_7$  sur la guanine (cf. Figure 17 page 44 ).

Indications : tumeurs de la sphère génitale : testicules, ovaires, col de l'utérus, endomètre, chorio-carcinome placentaire. Tumeurs de l'oesophage et de la sphère O.R.L. Tumeurs de la vessie et de la prostate.

Contre-indications : - atteinte rénale  
- grossesse.

Précautions : pratiquer systématiquement avant chaque cure :  
- surveillance biologique (numération, formule sanguine)  
- audiogramme.

Afin de réduire le risque d'insuffisance rénale, il est essentiel de maintenir une diurèse au moins égale à trois litres par vingt quatre heures.

L'hyperhydratation doit durer vingt quatre heures et débiter douze heures avant l'injection du Cisplatyl. Surveillance de l'ionogramme, particulièrement magnésium et calcium.

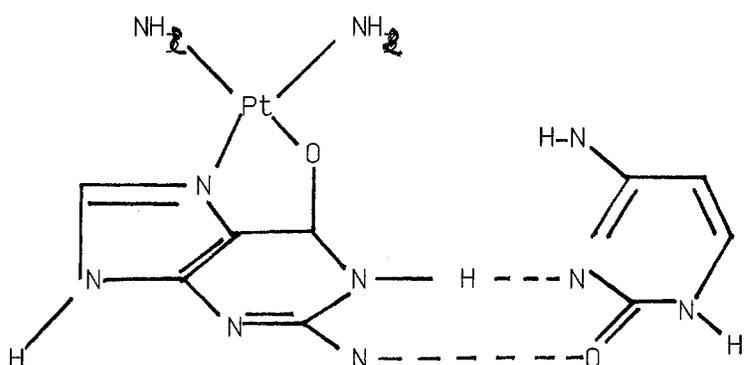
Effets indésirables : - toxicité rénale  
- toxicité auditive  
- toxicité hématologique faible  
- intolérance digestive  
- réactions anaphylactiques possibles.

Interactions médicamenteuses : proscrire les médicaments néphrotoxiques, particulièrement les aminosides.

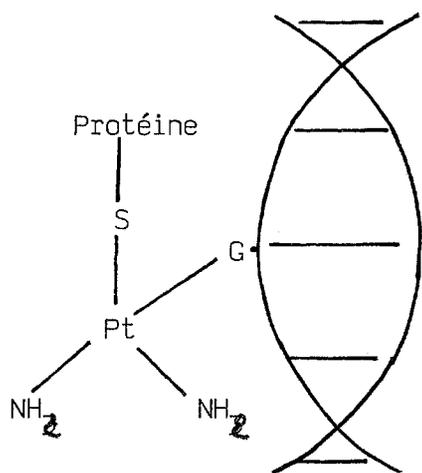
Mode d'emploi et posologie : intra-veineuse strict dans tubulure de perfusion. Actuellement, deux schémas thérapeutiques sont à retenir :

- 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> en une journée par voie intra-veineuse

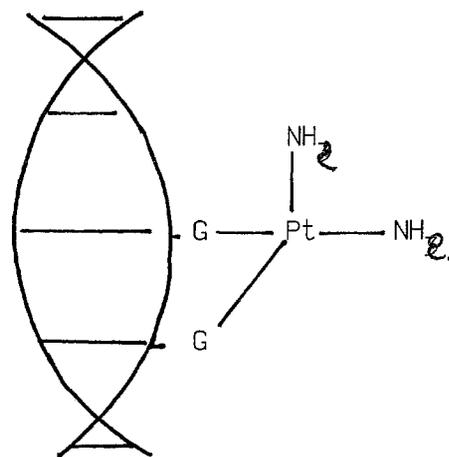
FIGURE 17



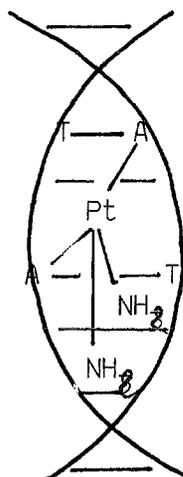
Liaison bifonctionnelle avec une base de l'A.D.N



Liaison en croix entre une protéine et de l'A.D.N



Liaison en croix sur un même brin d'A.D.N



Liaison en croix entre deux brins d'A.D.N

Illustration de diverses liaisons bifonctionnelles possibles entre le cisplatine et l'A.D.N

dans la tubulure de la perfusion, en une seule injection, ou en six doses fractionnées réparties sur les vingt quatre heures. Les cycles sont espacés de trois à quatre semaines.

- 15 à 20 mg/m<sup>2</sup>/jour par voie intra-veineuse dans la tubulure de la perfusion pendant cinq jours, toutes les trois à quatre semaines.

\* L-Asparaginase = Kidrolase <sup>®</sup> (extraction d'E. Coli)

Propriétés : la L-asparaginase est une enzyme qui détruit par hydrolyse l'asparagine. Cet acide aminé représente un constituant de base de la substance protéique cellulaire ; les cellules leucémiques ne pouvant effectuer elles-mêmes la synthèse de cet acide aminé doivent utiliser l'asparagine extra-cellulaire. Celle-ci étant hydrolysée par la L-asparaginase, cette déprivation entraîne une destruction des cellules incapables de faire la synthèse endogène de l'asparagine. Du fait de ce mode d'action particulier, il n'y a pas de résistance croisée avec les autres cytostatiques.

Indications : - leucémie aigüe lymphoïde  
- leucémie aigüe myéloïde

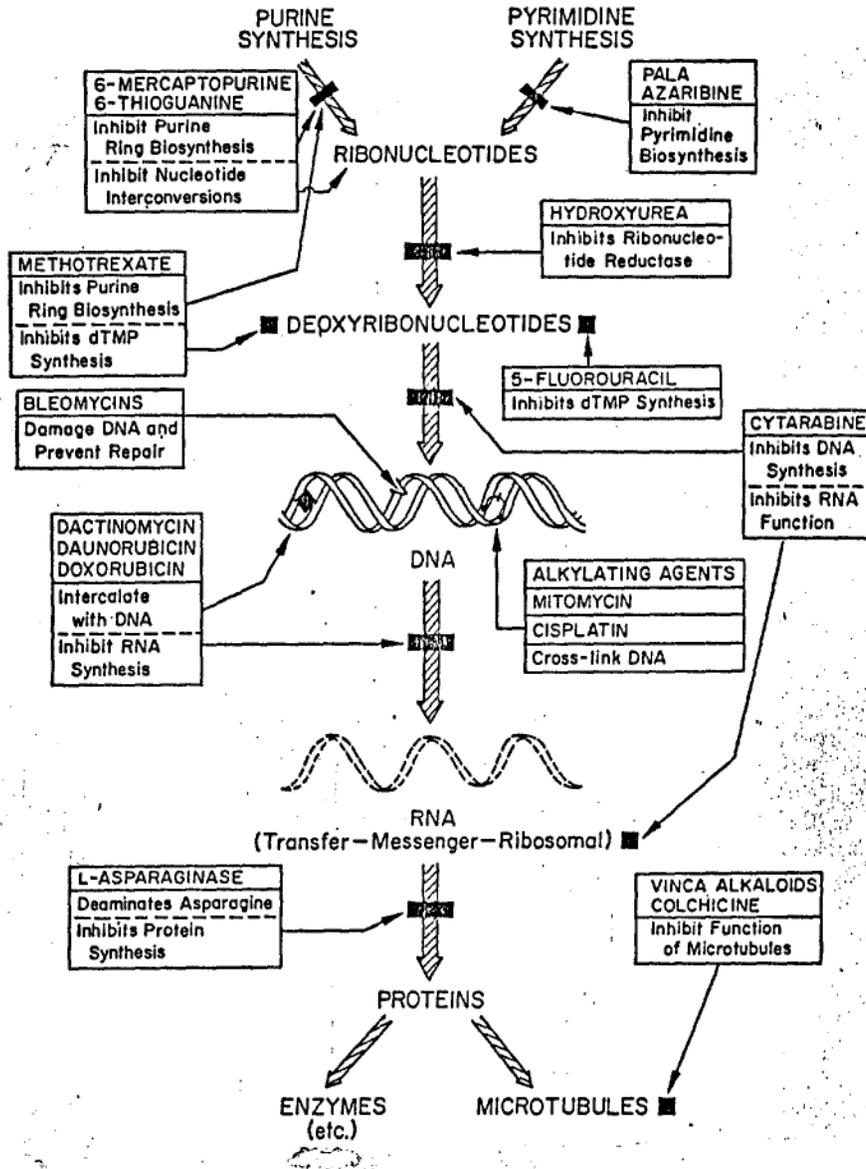
Contre-indications : - grossesse  
- atteinte des fonctions hépatiques  
ictères

Effets indésirables : - troubles digestifs  
- phénomènes immuno-allergiques  
- troubles hépatiques  
- troubles de la coagulation

Mode d'emploi : - intra-veineuse  
- intrarachidienne



FIGURE 18



Résumé des mécanismes d'action des antinéoplasiques

J<sub>3</sub> Boissons abondantes (diurèse forcée)

NF, VS, Plaquettes

A chaque séance : NF, VS, plaquettes

ECG, bilirubine

### 5 - Effets secondaires

On observe une absence de sélectivité d'action des antinéoplasiques vis à vis des cellules malignes et donc de nombreux effets secondaires.

*Il y a une action sur toutes les cellules saines à renouvellement rapide.*  
a - Atteinte des cellules sanguines

- Atteinte des cellules hématopoïétiques

\* leucopénie, souvent importante

\* anémie, plus rare

\* thrombocytopénie

Altération de synthèse des co-facteurs du complexe prothrombine ou du fibrinogène.

- Atteinte des cellules immuno-compétentes.

b - Atteinte de l'épiderme et du système pileux

Alopécie, action transitoire, la repousse des cheveux s'effectue en six mois généralement.

c - Atteinte des muqueuses digestives

\* anorexie, nausées, vomissements

\* stomatite érosive et inflammatoire signalée avec les anti-métaboliques.

Se rencontre avec le MTX, le 5 F.U, actinomycine D, Bléomycine.

Elle impose l'arrêt du traitement.

\* Diarrhées , surtout avec le traitement au 5 F.U

Egalement crises douloureuses abdominales.

d - Atteinte des lignées germinales

Les anti cancéreux peuvent provoquer une stérilité (avec azoospermie au moins transitoire), une aménorrhée par atteinte ovarienne, et une impuissance.

Ces produits sont mutagènes et tératogènes. Ils peuvent provoquer des avortements ou des accouchements prématurés.

e - Atteinte neurologique

\* complications poly-névritiques, précédées de paresthésies, de constipation avec syndrome pseudo-occlusif par atteinte du S.N végétatif. Ceci avec les dérivés des alcaloïdes de la pervenche (Onovin <sup>®</sup> surtout).

\* La toxicité nerveuse avec des troubles de conscience et modifications de l'E.C.G, avec la L-asparaginase serait liée à la déplétion du cerveau en glutamine et en asparagine.

f - Autres toxicités chroniques : exemples

- \* toxicité vésicale : Endoxan <sup>®</sup>
- \* toxicité cardiaque : antibiotiques, anthracyclaniques.
- \* toxicité pulmonaire : Bléomycine
- \* toxicité rénale : Cis D.D.P

g - Atteintes locales

La plupart des anti cancéreux sont irritants et vésicants et peuvent déterminer au point d'injection de violentes réactions inflammatoires, parfois nécrotiques. C'est pour celà, que l'injection se fait dans une tubulure de perfusion.

L'Endoxan <sup>®</sup> et le thio-tépa <sup>®</sup> , peu irritants peuvent être utilisés en intra-musculaire ou sous-cutanée.

Voici résumé sous forme de tableaux :

- \* le mécanisme d'action des anti cancéreux - Tableau I
- \* leur moment d'action - Tableau II
- \* la liste des produits usuels avec le mode d'administration et les toxicités principales - Tableau III
- \* Les différentes toxicités - Tableau IV.

(cf. pages 51, 52, 53, 54, 55).

TABEAU 1

Mécanisme d'action des drogues cytotoxiques.

MODE D'ACTION	PRINCIPE ACTIF
blocaje de la synthèse protéique	l'asparaginase
Méthylation du RNA de transfert	Procabazine
Synthèse d'un RNA messenger anormal	Fluorouracile (5 FU)
Blocaje de la synthèse de RNA messenger	Dactinomycine
Action sur la synthèse de DNA	Antipurines : - 6 MF - DTIC Antypyrimidines : - 5 FU - cytosine arabinoside Antifoliques : - méthotrexate Autres produits : - procabazine - nitrosouées - hydroxyurée
Action sur le DNA chromosomique	Par pontage : - agents alkylants - peut-être cisplatinum Par intercalation : - doxorubicine - daunorubidomycine - ellipticine Par brisures : - bléomycine
Blocaje de la mitose	Alcaloïdes de la pervenche : - vinblastine - vincristine - vindésine dérivés de l'épipodophyllotoxine : • VM 26 • VF 16 213

TABLEAU 11

Moments d'action des drogues cytotoxiques.

MOMENT D'ACTION	PRINCIPES ACTIFS
Drogues cycle dépendantes	- agents alkylants, cisplatine - agents intercalants - nitrosouées - 5 FU - dactinomycine
Drogues phases dépendantes	
- phase S dépendantes	Antipurines : - 6 MF - DTIC Antipyrimidines : - 5 FU arabinoside Antifoliques : - methotrexate procarbazine hydroxyurée
- phase G2 dépendantes	bléomycine
- phase M dépendantes	Alcaloïdes de la pervenche : - vinblastine - vincristine - vindésine dérivés de l'épipodophyllotoxines : • VM 26 • VF 16 213

TABEAU III

Les produits usuels

MODE D'ACTION	PRINCIPE ACTIF	TOXICITE
Dactinomycine (Cosmogen Lyovac)	en perfusion de 1 heure en glucose isotonique sous voile noir	hematologique + (plaquettes ++) digestive + (vomissements) muqueuses +++ alopécie
Doxorubicine (Adriblastine)	par voie veineuse stricte en lavant la veine après	hematologique + muqueuses ++ cardiaque +++ alopécie
L-asparaginase (Kidrolase)	en courte perfusion en glucose isotonique	digestive + hépatique +++ pancréatique +++ neurologique +++ choc anaphylactique +++
Méthotrexate (Amméthoptérine)	par voie musculaire ou par voie veineuse. Si à forte dose, suivi d'acide folinique	hematologique + muqueuses +++ hépatique + (danger en cas d'insuffisance rénale, s'élimine par l'urine)
Bléomycine (Bléomycine)	par voie musculaire ou par voie veineuse ou en perfusion continue	muqueuses ++ cutanée ++ pulmonaire +++
CCNU (lomustine) (Belustine)	per os	hematologique ++ (plaquettes +++) digestive +
Chlorambucil (Chloraminophène)	per os	hematologique +
Cyclophosphamide (Endoxan)	par voie veineuse par voie musculaire per os	hematologique + vessie ++ alopécie ++
Cytarabine (Aracytine)	par voie veineuse en perfusion par voie sous-cutanée	hematologique + digestive +
Daunorubicine (Céribidine)	par voie veineuse stricte en lavant la veine après	hematologique +++ muqueuses +++ cardiaque +++ alopécie ++

TABLEAU III (suite)

DTIC (Uracarbazine) (Déticène)	par voie veineuse ou en perfusion de 1 heure en glucose isotonique sous voile noir	hematologique + digestive ++
5 Fluoro-Uracile (fluorouracile) (5 FU-EtudeX)	par perfusion de 1 heure 1/2 en glucose isotonique	hematologique + digestive +
Hydroxyurée (Hydroxycarbamide) (Hydréa)	per os	hematologique + digestive +
Moutarde à l'azote (chlorométhine) (Caryolysine)	par voie veineuse stricte en lavant la veine après	hematologique +++ muqueuses ++ digestive + alopecie +
Melphalan (Alkéran)	per os	hematologique +++
Busulfan (Misuiban)	per os	hematologique ++ digestive + ovaires ++
6 mercaptopurine (6 MP)	per os	hematologique + hépatique ++ immunodépresseur ++
Cis-Platinum (Cysplatyl)	en perfusion veineuse de 1 heure sous couvert d'une grande cure de diurese	hematologique + digestive +++ rénale +++ auditive ++
Procarbazine (Natulan)	per os par voie veineuse en perfusion veineuse	hematologique + digestive ++ psychique +
Vinblastine (Velbé)	par voie veineuse stricte en lavant la veine après	hematologique ++ neurologique +
Vincristine (Oncovin)	par voie veineuse stricte en lavant la veine après	hematologique + digestive ++ (subocclusion) neurologique +++ (peripherique, central)
Vindésine (Eldésine)	par voie veineuse stricte	hematologique +
VM 26 (Véhem)	en courte perfusion veineuse en glucose isotonique	hematologique + digestive + choc anaphylactique +++ (première perfusion seulement) alopecie ++
VP 16 213 (Népéside)	per os	hematologique + digestive + alopecie ++

TABEAU IV

Les différentes toxicités

TYPE DE TOXICITE	PRINCIPE ACTIF
Toxicité hématologique	toutes les drogues sauf bléomycine
Toxicité sur les muqueuses	- Dactinomycine - méthotrexate - doxorubicine - daunorubicine - bléomycine
Toxicité neurologique	- Vincristine - Lasparginase - procarbazine - méthotrexate
Toxicité digestive	- procarbazine - 5 FU - agents alkylants - Cis Platium
Toxicité pulmonaire	- bléomycine - méthotrexate - busulfan
Toxicité cardiaque	- daunorubicine - doxorubicine
Toxicité rénale	- Cis Platium

TROISIEME PARTIE

## CHRONOBIOLOGIE

Dès qu'un organisme vit, il manifeste des activités rythmiques. Ces bio-rythmes se retrouvent au niveau de l'espèce, de l'individu et également au niveau de chaque cellule de l'individu.

Pour permettre l'étude de ces phénomènes bio-périodiques, il est nécessaire d'utiliser une méthodologie permettant une description quantitative des rythmes.

### I - PROPRIETES ET CARACTERISTIQUES D'UN RYTHME BIOLOGIQUE.

#### 1 - Méthodes d'étude

L'étude dépend de la périodicité du phénomène. Si la période est connue, on réalise une étude transversale (exemple : sur une période de vingt quatre heures, étude toutes les deux heures) ; si la période est inconnue, on met en place une étude longitudinale : les mesures doivent être faites durant un temps égal à cinq fois la période du phénomène étudié (28) (27) (26). Les chronobiologistes et les mathématiciens ont cherché à construire un modèle mathématique représentant le mieux possible la réalité physiologique : une fonction sinusoïdale caractérisée par ses principaux paramètres semble adaptée.

Voici l'exemple du rythme circadien du cortisol chez l'homme : chez un sujet adulte sain se levant vers sept heures et se couchant vers vingt trois heures, des prélèvements répétés toutes les heures au cours des vingt quatre heures montrent que le taux du cortisol plasmatique varie au cours des vingt quatre heures : les taux les plus élevés sont observés au moment du réveil alors que les taux les plus bas sont détectés en fin de journée et durant la nuit.

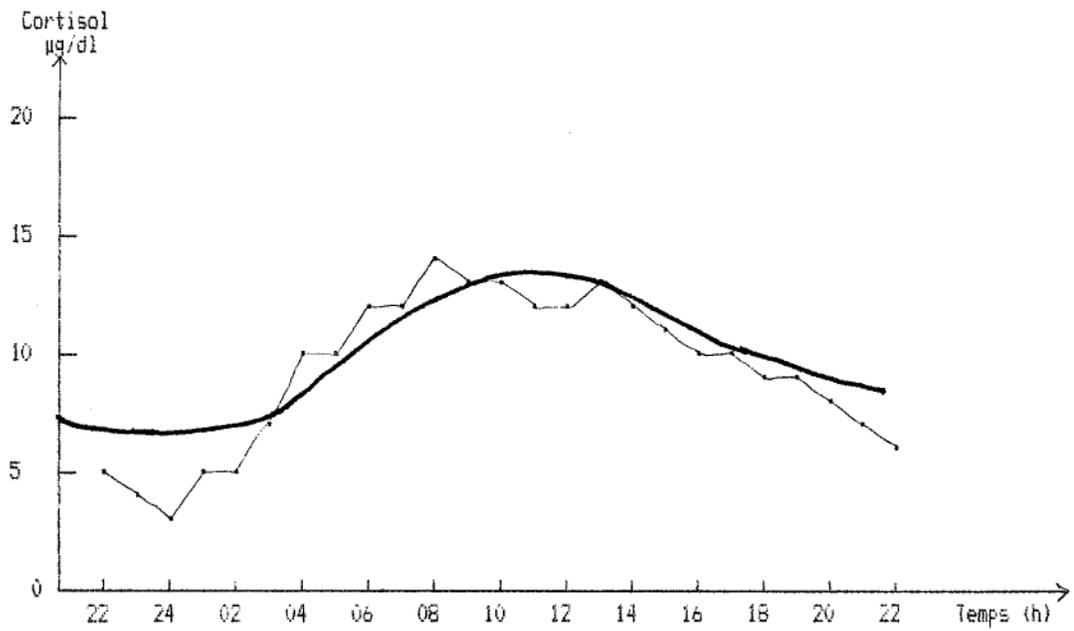
La Figure 19 (page 57) montre l'aspect sinusoïdal de cette variation.

La fonction sinusoïdale se caractérise par différents paramètres :

- période (durée d'un cycle complet)
- niveau moyen encore appelé "mésor" (moyenne ajustée au rythme)

FIGURE 19

Exemple du rythme circadien du cortisol chez l'homme.



- amplitude (distance séparant le niveau moyen du pic ou du creux)
- acrophase qui représente la situation temporelle du sommet de la variation (cf. Figure 20 page 59).

HALBERG (4) (14) (13) a recherché par la méthode des moindres carrés, la fonction sinusoïdale se rapprochant le plus de la série temporelle des valeurs expérimentales.

C'est la méthode du cosinor.

On peut alors caractériser le rythme par différents paramètres, ceux-ci sont donnés avec leurs intervalles de confiance pour une sécurité statistique convenable (en général 95 %).

La fonction utilisée est de type :

$$y = M + A \cos\left(\frac{2\pi}{T} t + \psi\right)$$

L'acrophase doit être donnée par rapport à une origine temporelle précise (par exemple : 0 h pour un rythme de 24 h) ou par rapport à l'acrophase d'une autre variable.

Le cosinor permet de détecter un rythme, pour une période donnée et ceci pour une utilisation statistique significative.

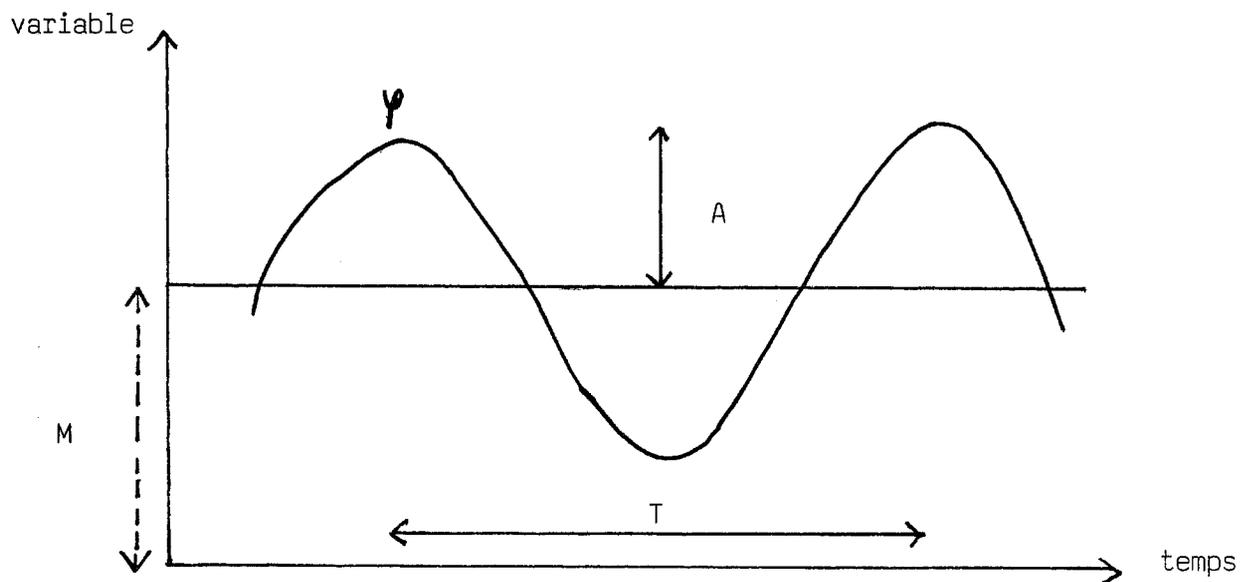
La Figure 21 (page 60) montre les différentes façons de représenter un rythme circadien.

- graphique représentant les valeurs brutes de la variable en fonction du temps : le chronogramme

Cette méthode a un inconvénient, elle ne permet pas de quantifier les rythmes.

- représentation par le cosinor, en coordonnées polaires planes.

FIGURE 20



$$y = M + A \cos \left( \frac{2\pi}{T} t + \psi \right)$$

M : mésor, moyenne des valeurs d'une variable

A : amplitude, c'est la moitié de la variabilité totale du rythme

T : période, c'est intervalle de temps entre deux sommets, c'est à dire, l'espace de temps qui sépare chaque renouvellement de fonction biologique

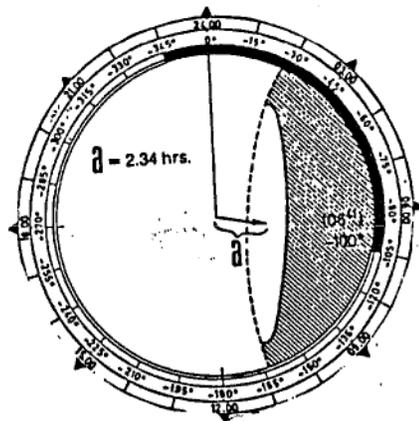
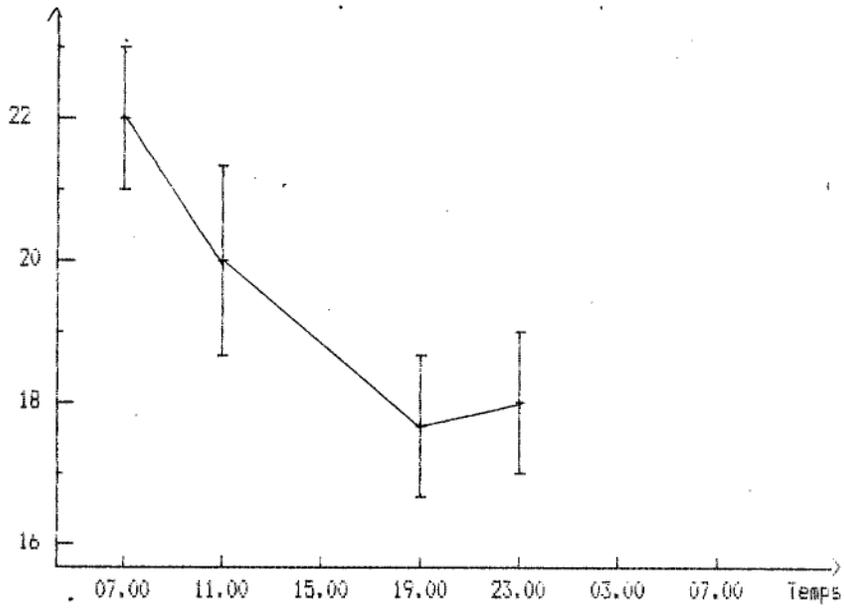
$\psi$  : acrophase, c'est la position temporelle du sommet de la variation pour une période considérée

= pic des rythmes d'une variable biologique

La fonction sinusoïdale

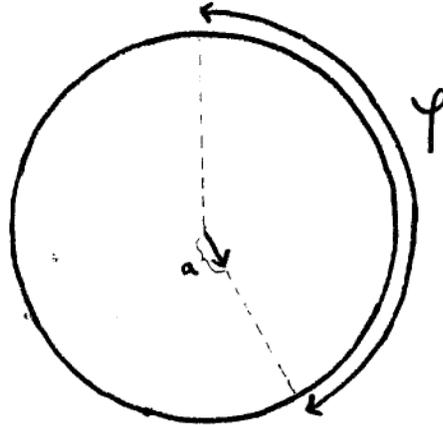
FIGURE 21

Représentation schématique du rythme circadien.



La période correspond au cercle de  $360^\circ$  ;  $\psi$  et A sont représentées avec leurs intervalles de confiance, ou délimite ainsi une ellipse d'erreur.

Cette représentation montre un vecteur dont la direction indique l'acrophase, la longueur représente l'amplitude et les tangentes à l'ellipse d'erreur.



Si l'ellipse ne recouvre pas le pôle le rythme est significativement détecté.

Il existe d'autres méthodes d'analyse des rythmes biologiques mais la méthode du cosinor est souvent utilisée en chronobiologie.

## 2 - Caractéristiques d'un rythme biologique

L'analyse d'un rythme doit toujours commencer par l'estimation de la période.

Les bio-rythmes se caractérisent d'abord par leur périodicité qui est l'inverse de la fréquence (6) (33).

- \* à haute fréquence pour  $T < 0,5$  h
- \* à moyenne fréquence pour  $0,5$  h  $< T < 2,5$  jours

Cette période se découpe en trois rythmes :

- \* rythmes ultradiens  $0,5$  h  $< T < 20$  h
- \* rythmes circadiens  $20$  h  $< T < 28$  h
- \* rythmes infradiens  $28$  h  $< T < 2,5$  jours

\* à basse fréquence lorsque  $T > 2,5$  jours

- rythmes circoisoptidiens  $T \approx 7$  jours
- rythmes circatrigintidiens  $T \approx 30$  jours
- rythmes annuels

Le tableau V (page 63) indique quelques exemples de rythmes biologiques de différentes périodes.

Il apparaît qu'une même variable biologique peut fluctuer selon des périodicités différentes : par exemple, la température corporelle chez l'homme suit un rythme circadien (maximum en fin d'après-midi), mensuel en rapport avec les phénomènes hormonaux de la femme ou circannuels.

### 3 - Naissance des rythmes biologiques

Les rythmes biologiques se développent à partir de la naissance sans que certaines règles générales puissent être établies, même si l'on observe souvent une modification au cours du développement de la périodicité des rythmes (passage de l'ultradien au circadien).

- \* le rythme du pouls chez l'adulte présente un pic en fin d'après-midi (circadien), se développe progressivement puisqu'il n'apparaît qu'à partir de la sixième semaine après la naissance.
- \* le rythme de la température corporelle apparaît vers la quatrième semaine avec une périodicité ultradienne et ne devient circadien qu'entre deux et cinq ans.

### 4 - Déterminismes des rythmes biologiques

Les bio-rythmes se définissent également par leur mécanisme qui est, soit endogène, c'est à dire faisant intervenir des caractères héréditaires, soit exogène, se caractérisant par l'influence de facteurs externes.

Ces rythmes exogènes sont peu nombreux, la plupart des rythmes sont endogènes et comme l'écrit A. REINBERG (29) (30) : "l'activité rythmique est une

TABLEAU V

Exemples de rythmes biologiques  
en fonction de leur période.

Domaine	ULTRACIRCADIEEN	CIRCADIEEN	INFRADIEEN
Période (t)	$t < 20$ h	$20 < t < 28$ h	$t > 28$ h
Exemple de rythmes	Electroencéphalogramme Electrocardiogramme Processus enzymatiques	Repos/activité Constituants sanguins ou urinaires Température...	Menstruation Température Activités endocriniennes

propriété fondamentale de la matière vivante" et il définit les rythmes biologiques comme faisant : "partie du patrimoine génétique de chaque espèce considérée".

#### 5 - Notions de synchronisation et de synchroniseurs

On nomme "synchroniseurs" les variations périodiques des facteurs du milieu ambiant susceptibles de modifier les bio-rythmes.

De nombreux facteurs de l'environnement peuvent être des synchroniseurs :

- l'alternance lumière/obscurité

C'est le mode de synchronisation prépondérant chez l'animal.

- l'alimentation

La distribution des aliments dans le temps joue un rôle important chez l'animal, mais semble l'être beaucoup moins chez l'homme.

- l'alternance bruit/silence

HALBERG (4) a montré que le rythme de la température d'animaux rendus aveugles se resynchronise sur celui d'animaux témoins grâce au rythme du bruit qu'ils produisent dans la même animalerie.

- l'alternance repos/activité

Chez l'Homme, plus que la succession du jour et de la nuit, l'alternance du repos et de l'activité donc d'une modification de l'environnement joue le rôle de synchroniseur prépondérant.

La suppression des synchroniseurs provoque une désynchronisation totale ou partielle des rythmes. Les rythmes endogènes persistent mais sont modifiés ; en particulier leur période n'est plus exactement de vingt quatre heures (pour les rythmes circadiens) mais de vingt cinq heures.

On peut conclure que les modifications temporelles de l'environnement ne créent pas les rythmes, qui persistent en cas de suppression ; par contre, les synchroniseurs modifient les rythmes biologiques. Il s'agit d'une adaptation de l'organisme à l'environnement

## 6 - La structure temporelle et ses altérations

Pour une espèce donnée, un organisme est fait d'un ensemble de rythmes dont les acrophases sont distribuées dans le temps de façon définie.

REINBERG (31) a nommé "structure temporelle" les relations de phases existants entre les différents rythmes. Exemple : l'acrophase du pouls précède celle de la tension artérielle systolique d'environ 4 h 30.

Cette structure temporelle peut subir un certain nombre d'influences ou d'altération que nous allons évoquer rapidement (2) (3) (4).

### \* Altération socio-écologiques

Le passage de fuseaux horaires (lors des vols transmériidiens) est responsable de modifications de la structure temporelle : ce n'est qu'à partir d'un décalage d'au moins cinq heures que peut se produire une désynchronisation : les acrophases des rythmes s'ajustent au nouvel horaire. La resynchronisation peut varier d'un sujet à l'autre et dépend du rythme considéré ; par exemple, le rythme veille/sommeil est rapidement ajusté, par contre certaines fonctions surrénales mettent trois semaines à se réajuster. D'autre part il est connu qu'un décalage horaire dans le sens est/ouest est mieux supporté que dans le sens inverse.

### \* Altération par la maladie

La maladie peut modifier un rythme au niveau de ses paramètres : amplitude, niveau moyen , acrophase, période.

Elle peut également faire apparaître un rythme pathologique, qui n'existe pas chez le sujet sain.

### \* Altération par les médicaments

La prise de médicaments modifie certains rythmes biologiques (effets secondaires, effets latéraux ...), c'est l'un des aspects de la chronopharmacologie.

## II - NOTION DE RYTHME AU SEIN DE LA TUMEUR

Voici différents exemples montrant que les tumeurs possèdent un rythme.

Dans le cancer de l'oropharynx, le pic de l'indice mitotique se situe à treize heures ce qui correspond avec le pic de la température tumorale.

Dès 1953, VOUTILAUNEN a signalé l'existence d'un rythme circadien dans l'activité mitotique de certaines tumeurs de la peau. Sur une étude portant sur vingt six femmes atteintes du cancer du sein, GAUTHERIE et GROS (12) ont montré que l'enregistrement de la température cutanée et de ses variations au niveau de la tumeur est un indice permettant de détecter ou d'évaluer le stade du cancer du sein ; il existe un rythme circadien de la température cutanée d'un sein normal ; le cancer désynchrone ce rythme. D'autre part, les cancers indifférenciés à temps de doublement court se caractérisent par une périodicité inférieure à vingt quatre heures, et les cancers différenciés à temps de doublement long ont une période du rythme de la température cutanée circadienne normale (vingt quatre heures).

Un travail portant sur onze cancers du sein, bien différenciés, a montré que le pic de température se situe vers quinze heures, alors qu'il se produit vers vingt deux heures sur un sein normal.

Il existe donc, dans les cancers du sein différenciés, une altération du rythme circadien de la température qui se manifeste par une avance de l'acrophase de sept heures et une diminution d'amplitude (8).

Nous allons voir, qu'il serait possible de mieux cerner le rythme tumoral et d'adapter le traitement chimiothérapeutique d'après une étude des manifestations focales (7). Cependant, la chronothérapie fondée sur le rythme de la tumeur n'est pas encore de pratique aisée.

### 1 - Qu'appelle-t-on manifestations focales

#### a - La douleur

Elle est la manifestation la plus fréquente :

- elle survient après l'injection d'un antimitotique (surtout

les dérivés de la colchicine)

- elle siège au niveau de la tumeur primaire, quelques fois des métastases
- elle est très grossièrement proportionnelle à la dose de la substance utilisée
- elle peut être interne et induire la prescription d'antalgiques
- elle se reproduit avec la même dose de médicaments, après chaque administration, pendant des semaines ou des mois puis disparaît progressivement

b - D'autres manifestations rares

- sont les crises dyspnéiques dans le cancer du larynx
- les signes digestifs associant la douleur à des troubles gastriques ou coliques

c - Fréquence des phases

Ils apparaissent chez 15 % des malades traités à la colchicine et ses dérivés.

d - Substances responsables

Ce sont les alcaloïdes de la colchicine surtout, mais le cyclophosphamide, le 5 F.U et les estrogènes peuvent déclencher ces réactions focales.

e - Essai d'interprétation

Les alcaloïdes de la Pervenche sont des poisons du fuseau qui bloquent la mitose en métaphase. A ce moment, le volume de chaque cellule en division est augmenté. On a une augmentation du volume de la tumeur et des phénomènes de compression, de congestion, d'oedème.

Cette explication est satisfaisante pour les alcaloïdes de plantes, mais ne peut être invoquée pour les autres.

## 2 - Manifestations focales et rythme circadien

On soupçonne l'existence d'un rythme dans les divisions cellulaires au sein des tumeurs (22).

Les manifestations focales apparaissent lors de l'administration du produit à certaines heures de la journée et ne sont pas déclenchées à d'autres heures, ou bien elles sont inhibées par l'utilisation d'un antimétabolique dans les heures précédentes. (cf. Tableau VI page 69).

### Commentaire du tableau

La première malade souffrait le matin après chaque injection d'alcaloïde de plantes, ne souffrait pas si l'injection était pratiquée l'après-midi ; l'utilisation d'un antimétabolique à dix sept heures supprime la douleur matinale.

Le second patient souffrait après chaque injection de poison du fuseau quelquefois l'heure ; l'injection d'un inhibiteur de synthèse à dix sept heures fait disparaître la manifestation focale.

Dans la troisième observation, le malade qui ne souffre pas spontanément éprouve des douleurs après les injections matinales d'estrogènes. Cette douleur est proportionnelle à la dose du produit. Elle est inhibée d'une façon prolongée après l'utilisation d'antimétabolites une fois à dix sept heures.

Dix huit autres cas de manifestations focales ont été étudiés par cette équipe de chercheurs.

Ils ont remarqué que la prescription de 5 F.U et de mitomycine c, huit à douze heures avant l'injection déclenchant la douleur, a presque toujours inhibé la manifestation focale ou diminué ses effets. Mais dans certains cas elle est sans effet.

TABEAU VI

OBSERVATIONS	JOURS	HEURES	TRAITEMENT	INHIBITEUR DE LA SYNTHÈSE	DOULEUR FOCALE	RYTHME DES DOULEURS
1 <sup>o</sup> Mme SER... Cancer du sein. Métastases osseuses. Scliatique.	1 <sup>o</sup>	7 h	thiocolciran 10 mg	0	+	Rythme observé : douleur le matin.  Douleur inhibée.
	2 <sup>o</sup>	17 h	10 mg	0	0	
	3 <sup>o</sup>	7 h	10 mg	0	+	
	4 <sup>o</sup>	17 h	0 mg	5 FU + Mitomycine C	0	
	5 <sup>o</sup>	7 h	10 mg	0	0	
2 <sup>o</sup> M. GAU... Cancer du larynx. Récidive post-radio- thérapique.	1 <sup>o</sup>	8 h	thiocolciran 10 mg	0	+	Pas de rythme observé.  Douleur inhibée.
	2 <sup>o</sup>	17 h	10 mg	0	+	
	3 <sup>o</sup>	8 h	10 mg	0	+	
	4 <sup>o</sup>	17 h	10 mg	0	+	
	5 <sup>o</sup>	17 h	0 mg	5 FU + Mitomycine C	0	
	6 <sup>o</sup>	8 h	10 mg	0	0	
3 <sup>o</sup> M. LEG...  Cancer de la prostate étendu au petit bassin. Pas de douleur spontanée.	1 <sup>o</sup>	9 h	ST 52 (ampoules) 1 ampoule	0	+	Rythme observé : douleur matinale proportionnelle à la dose d'oestrogènes.  Inibation prolongée de la douleur.
	2 <sup>o</sup>	17 h	1 ampoule	0	0	
	3 <sup>o</sup>	9 h	1 ampoule	0	+	
	4 <sup>o</sup>	17 h	1 ampoule	0	0	
	5 <sup>o</sup>	13 h	1 ampoule	0	0	
	6 <sup>o</sup>	9 h	2 ampoules	0	++	
	7 <sup>o</sup>	17 h	2 ampoules	0	0	
	8 <sup>o</sup>	9 h	4 ampoules	0	++++ (morphine)	
	9 <sup>o</sup>	17 h	0 ampoules	5 FU + Mitomycine C	0	
	10 <sup>o</sup>	9 h	2 ampoules	0	0	
	11 <sup>o</sup>	9 h	2 ampoules	0	0	
	12 <sup>o</sup>	9 h	2 ampoules	0	0	
	13 <sup>o</sup>	9 h	2 ampoules	0	++	

### 3 - Conclusions

La colchicine et dérivés provoque une accumulation de cellules en métaphases, stade où leur volume est en augmentation.

La manifestation focale suppose :

- que la substance pénètre au sein de la tumeur
- qu'elle soit active sur la prolifération étudiée
- qu'elle intervienne à un moment où se produisent des divisions cellulaires.

L'inhibition du phénomène douloureux par l'administration d'anti-métabolites s'explique par le blocage de la synthèse de l'A.D.N en phase S.

L'absence de manifestation focale, quel que soit le moment de l'injection peut signifier :

- que la substance ne pénètre pas dans la tumeur
- que la tumeur est insensible à l'agent utilisé ou n'y est plus sensible (peut-être phénomène de résistance quand disparition de la douleur après un certain temps).

Les cas de manifestations focales avec les autres anticancéreux restent inexpliqués.

L'étude des manifestations focales présente un double intérêt :

- possibilité d'étude du rythme mitotique,
- repérage des phases sensibles pour la prescription de la chimiothérapie.

### III - APPLICATIONS CLINIQUES DE LA CHRONOBIOLOGIE

Nous allons exposer maintenant les travaux de F. LEVI, W. HRUSHESKY et B.J KENNEDY.

Dès 1973, HALBERG et Coll., FOCAN et Coll. (15) (10) (11) ont montré que la périodicité circadienne des divers évènements du processus de division cellulaire s'applique à tous les organes animaux examinés, qu'ils soient à prolifération rapide, telle que la moëlle osseuse, ou à prolifération lente, tels le rein et le foie, en l'absence d'hypertrophie compensatrice, ainsi qu'à divers tissus cancéreux.

Cette périodicité module également l'activité des enzymes cellulaires hépatiques.

L'interaction des différents rythmes circadiens cellulaires détermine le sort de tout médicament dans l'organisme : sa pharmacocinétique, son entrée dans les cellules, son métabolisme et ses effets thérapeutiques et secondaires.

#### 1 - Chronochimiothérapie expérimentale

Nous allons décrire l'expérience de LEVI et de son équipe (23) (24) (34). Pendant quatorze mois, onze études ont été effectuées sur le cis D.D.P.

Chaque étude consistait en l'administration à l'un des six groupes de rats de même âge, sexe et lignée, d'une dose léthale de drogue à l'un des six stades circadiens, à quatre heures d'intervalle. L'analyse des pourcentages de survivants et temps de survie révèle un rythme circadien (cf. Figure 22 page 72) et circannuel de grande amplitude.

La tolérance optimale à cette drogue est retrouvée vers la fin de la période d'activité des animaux et en hiver.

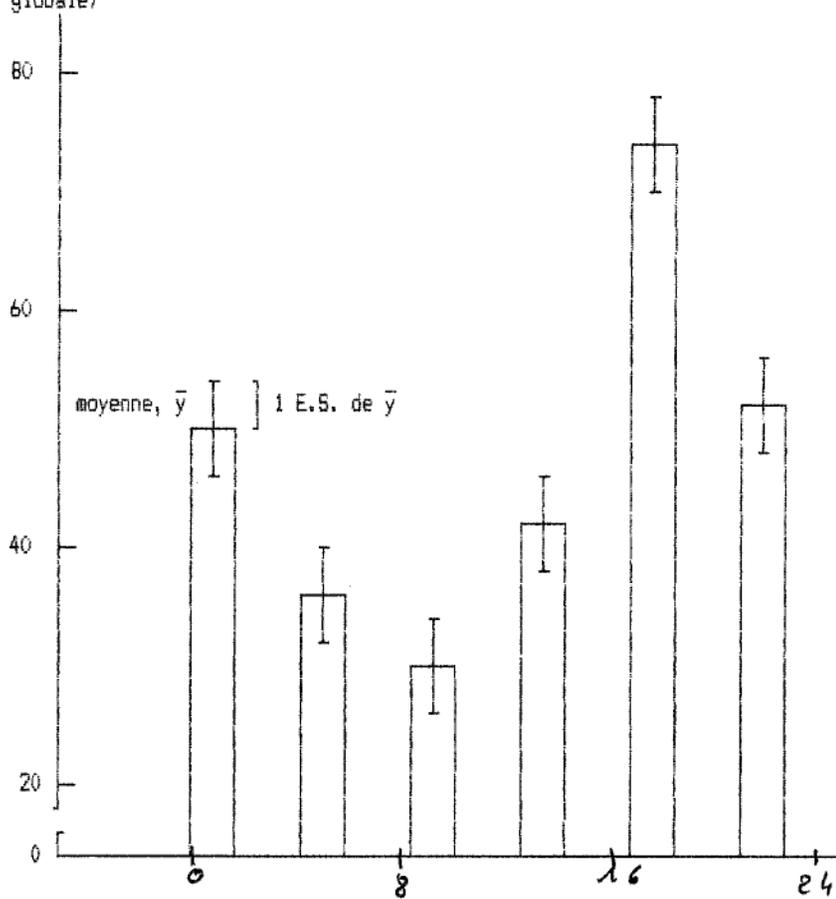
D'autres études ont montré :

- que la léthalité du Cis D.D.P est liée à sa néphrotoxicité
- que la néphrotoxicité obéit presque à la loi du "tout ou rien" selon son stade circadien d'administration
- que la concentration urinaire du Cis D.D.P est partiellement responsable de sa néphrotoxicité : elle double quand le médicament est administré au moment de la plus grande susceptibilité rénale.

FIGURE 22

Représentation du pourcentage de  
survivants en fonction du temps

% survivants  
(à 50% de mortalité  
globale)



*Moment d'injection  
(h. après le début  
de l'éclairage).*

Rythme circadien de tolérance à une dose létale d'un agent anticancéreux chez l'animal de laboratoire, standardisé dans un régime alternant de lumière -obscurité - (synchroniseur).

Tolérance évaluée par le pourcentage de survivants dans chaque groupe, lorsque 50 % des animaux sont décédés.

Rôle du moment circadien d'administration de 11mg/kg de Cis-DDF par voie intra-péritonéale à un total de 1523 rates Fischer F344.

- que le stade d'administration de cette drogue permettant une tolérance rénale optimale coïncide avec le maximum circadien du volume urinaire et le minimum circadien de l'activité urinaire d'une enzyme lysosomale tubulaire, la  $\beta$ -N-acétyl glucosaminidase
- que le rythme circadien de grande amplitude qui caractérise la fonction de réabsorption des tubules proximaux du néphron est vraisemblablement responsable du rythme circadien de tolérance rénale au Cis D.D.P. Lorsque cette fonction est minimale, le volume urinaire est maximal et la tolérance rénale à cette drogue est la plus élevée.
- que l'activité antitumorale sur un myélome multiple du rat est maximale lorsqu'elle est administrée à dose non létale au voisinage du stade circadien de tolérance rénale optimale (cf. Figure 23 page 74).

Pour d'autres drogues également, c'est au moment de la tolérance globale maximale que l'efficacité antitumorale est maximale (20) (5).

Ces recherches chez l'animal ont conduit cette équipe de chercheurs à la mise au point d'un protocole clinique associant la doxorubicine et le Cis D.D.P.

## 2 - Chronochimiothérapie clinique à l'échelle circadienne

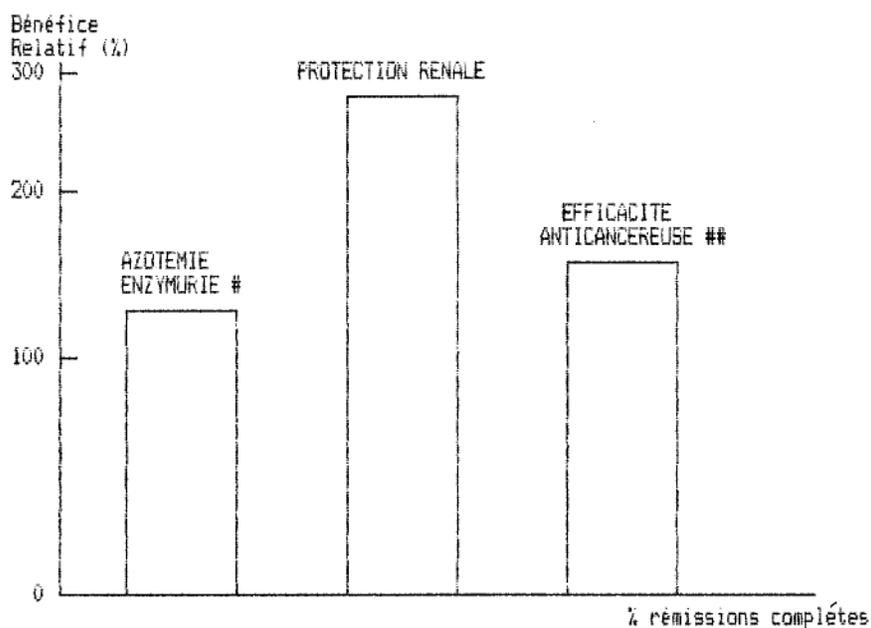
Chez le rat, les stades circadiens de tolérance et d'efficacité optimales de la doxorubicine et Cis D.D.P sont à environ douze heures d'écart.

Chez l'homme, le minimum circadien de la température rectale survient quelques heures avant le réveil et le maximum du volume urinaire survient entre quinze et dix huit heures. LEVI a choisi d'administrer la doxorubicine et Cis D.D.P à douze heures d'écart, la première drogue étant administrée à six ou dix huit heures.

L'essai a été réalisé sur vingt malades atteints de cancer avancé de l'ovaire ou de la vessie(16) (17). L'administration mensuelle était de 60 mg/m<sup>2</sup>

FIGURE 23

Néphrotoxicité du Cis-DDF selon l'heure  
d'administration, chez le rat



# Activité urinaire de la  $\beta$ -N-acetylglucosamidase

## Contre un myélome multiple du rat, en combinaison avec la doxorubicine

Bénéfice lié à l'administration du cisdiamminedichloroplatinum lors de l'acrophase - maximum circadien - du volume urinaire, chez le rat, en comparaison de son administration à la bathyphase - minimum circadien - de ce rythme.

de doxorubicine suivis douze heures plus tard de 60 mg/m<sup>2</sup> de Cis D.D.P (cf. Figure 26 page 78 ).

Cette équipe a montré que :

\* la néphrotoxicité du Cis P, évaluée par la chute de la clearance de la créatinine un mois après chaque traitement, est moindre quand la drogue est administrée à dix huit heures ou mieux, au voisinage du maximum circadien individuel du volume urinaire en dépit de l'hydratation massive intraveineuse, administration cinq heures avant et quatre heures après cette drogue (cf. Figure 24 page 76 ).

\* la concentration urinaire du Cis P est bien moindre quand cet agent est administré au moment de sa toxicité minimale (cf. Figure 25 page 77 ).

\* la toxicité de la doxorubicine pour la moëlle osseuse est minimale quand cet agent est administré à six heures, ou mieux au voisinage du minimum circadien individuel de la température orale. La myélotoxicité était mesurée par la numération hebdomadaire des leucocytes, neutrophiles et plaquettes durant le mois qui suivait chaque traitement.

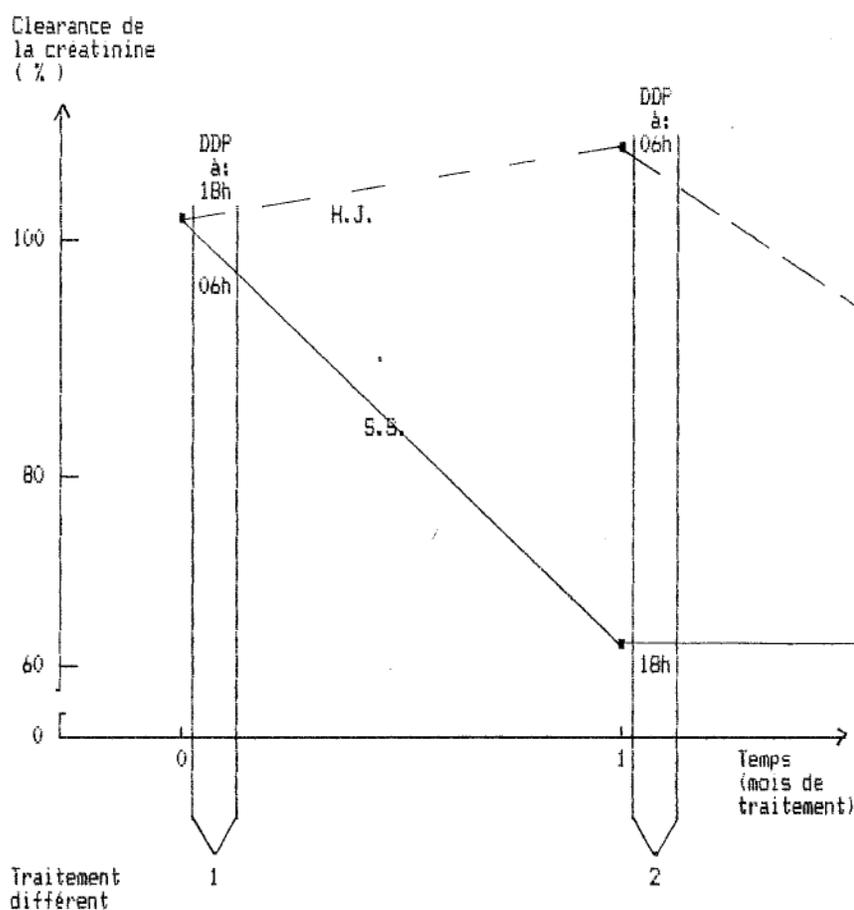
La réduction globale de toxicité attribuable au stade circadien d'administration est de 25 à 30 % par traitement mensuel et par drogue (HRUSHESKY et Coll., 1980 a, b) (18) (19) (21) (32).

### 3 - Résultats

Chaque malade recevant la doxorubicine alternativement à six heures et dix huit heures ; 83 % de rémissions complètes ont été obtenues chez des malades atteintes de cancer avancé de l'ovaire (FIGO stade III ou IV). Il est trop tôt pour attribuer ces résultats au fait qu'une fois sur deux le traitement, extrêmement efficace en soi, ait été administré au moment de susceptibilité maximale de la tumeur, qui coïnciderait, comme dans notre modèle animal avec le moment de tolérance optimale de l'hôte.

FIGURE 24

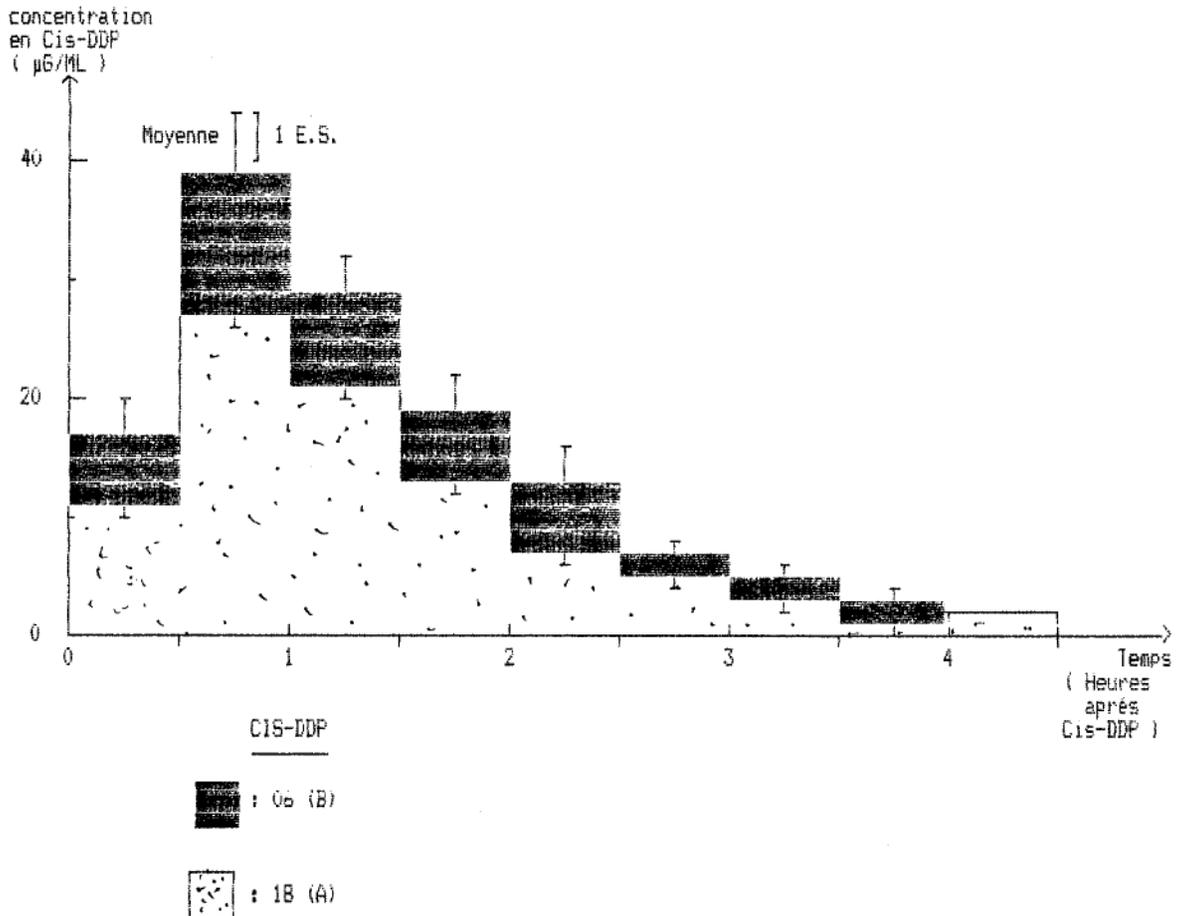
Néphrotoxicité du Cis-DDP selon l'heure  
d'administration, chez l'homme



Rôle du stade circadien d'administration d'une même dose de cisdiaminedichloroplatinum (DDP) sur la clearance de la créatinine de 24 heures, exprimée en pourcentage de sa valeur initiale, précédant l'institution de la chimiothérapie. Exemple type chez deux malades.

FIGURE 25

Chronopharmacocinétique urinaire du Cis-DDP

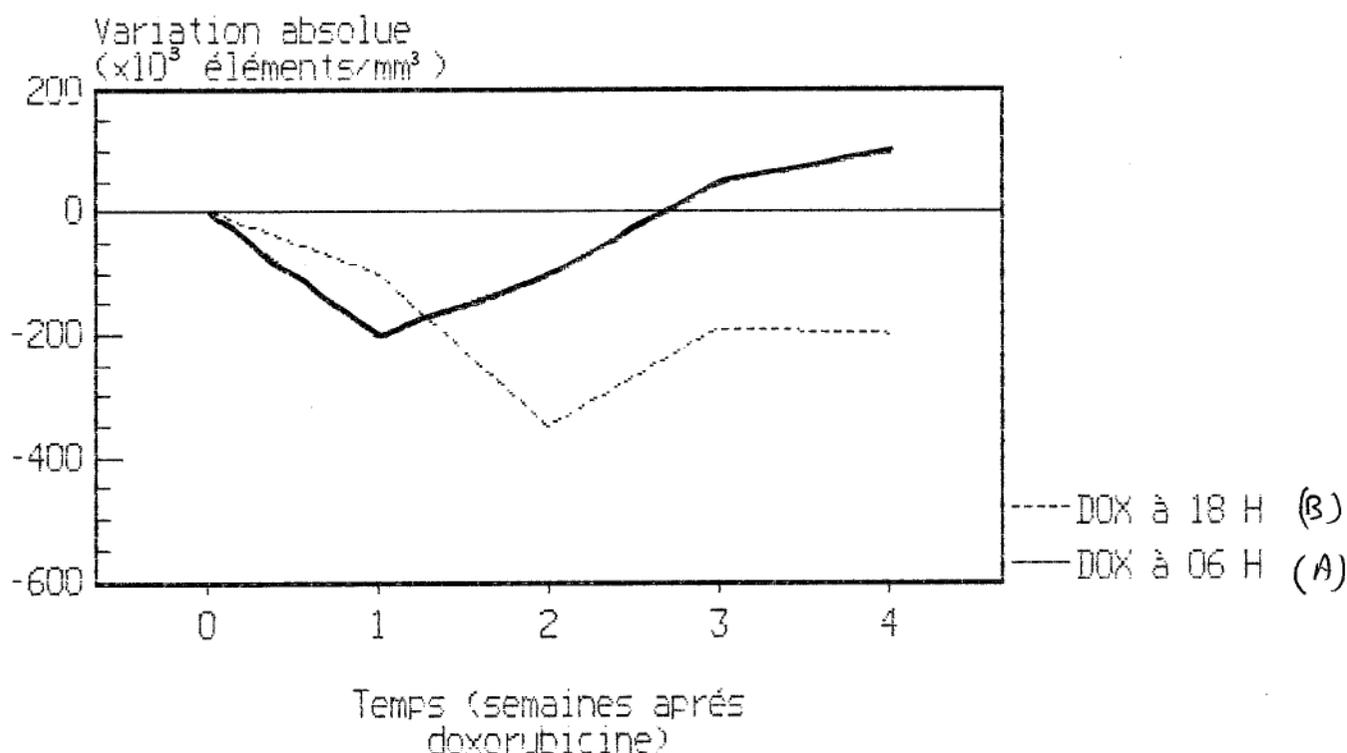


Chronopharmacocinétique urinaire du Cis-DDP.

Onze patients atteints de cancer avancé ont reçu un total de quarante cycles de Cis-DDP (60 mg/m<sup>2</sup>) avec un programme d'hydratation standard. L'heure d'administration initiale du Cis-DDP était tirée au sort entre 6 heures et 18 heures, puis l'heure d'administration était alternée pour chaque patient. La concentration urinaire en Cis-DDP a été mesurée dans les échantillons urinaires recueillis toutes les trente minutes pendant les quatre heures et demie qui ont suivi l'administration du médicament. La concentration urinaire en Cis-DDP est supérieure après administration à 6 heures (heure de néphrotoxicité maximale) en comparaison de l'administration à 18 heures (heure de néphrotoxicité minimale)

FIGURE 26

Optimisation de la tolérance  
hématologique à la combinaison  
doxorubicine-Cis-DDP



Optimisation de la tolérance hématologique à la doxorubicine-Cis-DDP.

Cette patiente atteinte de cancer avancé de l'ovaire a reçu huit cycles de cette combinaison, à raison d'un cycle chaque mois. Un cycle sur deux, la DOX était administrée à 6 heures, puis le Cis-DDP à 18 heures (programme A); lors de l'autre cycle, la DOX était administrée à 18 heures puis le Cis-DDP à 6 heures (programme B). Chaque semaine un hémogramme a été pratiqué. Cette figure représente la variation relative moyenne des plaquettes pendant les quatre semaines qui suivent les quatre traitements A ou les quatre traitements B. Le nadir des plaquettes est moins prononcé, et la récupération totale a lieu une semaine plus tôt, après administration de DOX à 6 heures (programme A) (Hrushesky et Lévi).

#### 4 - Une optimisation de la chimiothérapie

Une approche chronobiologique de la toxicité rénale et hématologique de la combinaison doxorubicine-Cis P a permis de démontrer que le moment circadien d'administration d'une même dose de ces drogues à un même malade détermine le degré de sa toxicité.

Une optimisation de la chimiothérapie basée sur les rythmes circadiens nécessite la détermination des rythmes marqueurs, tels le volume urinaire pour la tolérance rénale au Cis P et la température rectale ou orale pour la tolérance de la moëlle osseuse à la doxorubicine.

Ces variables doivent être échantillonnées de manière fréquente, par exemple toutes les deux heures durant vingt quatre ou quarante huit heures et permettent une orientation temporelle interne qui va déterminer le moment de l'administration de la drogue.

#### 5 - Chronobiologie et toxicité de la doxorubicine

Une autre étude a été réalisée par la même équipe sur la doxorubicine et sa toxicité majeure, la cardiomyopathie (25).

La doxorubicine provoque une cardiomyopathie progressive et irréversible.

Une fois administrée la dose totale de  $550 \text{ mg/m}^2$ , il est recommandé d'arrêter la drogue. Cependant l'insuffisance cardiaque se développe durant le traitement ou après son arrêt. Les limites entre les effets curatifs et toxiques sont proches. LEVI et son équipe ont étudié la mise au point d'un test qui prédirait le moment où un malade devient à haut risque pour développer une cardiopathie.

Nous allons décrire leur étude : le pouls des malades est mesuré manuellement toutes les deux heures ou automatiquement toutes les douze minutes durant les vingt quatre à quarante huit heures précédant chaque traitement.

Chaque série a été analysée par la méthode du cosinor, qui permet de déterminer les paramètres de la fonction cosinoïdale de période égale à

vingt quatre heures qui décrit le mieux les données. Deux des malades ont reçu une dose totale de 550 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine, ils ont développé une insuffisance cardiaque congestive sévère, après la fin du traitement, alors qu'elles se trouvaient en rémission complète. Chez ces deux malades, le mésor circadien du pouls - moyenne ajustée au rythme - s'est élevé de façon statistiquement significative après qu'elles aient reçu 300 et 420 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine respectivement. Cette augmentation du mésor du pouls est survenue plusieurs mois avant l'apparition des signes cliniques d'effets secondaires.

Chez les autres malades demeurés asymptomatiques à ce jour, le mésor de la fréquence cardiaque n'a pas varié de façon significative.

Ces observations suggèrent qu'une altération du rythme circadien de la fréquence cardiaque pourrait constituer un test précoce de haut risque de cardiomyopathie ou d'un stade réversible de celle-ci.

Actuellement, cette même équipe cherche à comparer la valeur prédictive d'une altération du mésor circadien du pouls avec celle d'une baisse de l'éjection ventriculaire mesurée par angiographie radio-isotopique.

## CONCLUSION

La manipulation pharmacologique des rythmes circadiens responsable des rythmes de tolérance de ces drogues apparaît désirable afin de faciliter leur optimisation sur le plan pratique.

## IV - AUTRES APPLICATIONS DE LA CHRONOTHERAPIE DES CANCERS

Une autre approche de la chronothérapie des cancers est la chronoradiothérapie.

### 1 - Chronoradiothérapie

Cent deux patients atteints de cancer épidermoïdes de l'oropharynx ont fait l'objet de deux études menées par DEKA, GUPTA, et HALBERG.

Le but de la première étude était de préciser si l'irradiation de la tumeur au moment du pic spontané de la température tumorale pouvait avoir un effet bénéfique sur sa régression.

La seconde étude, prospective et randomisée, a confirmé qu'à la cinquième semaine de traitement, la réduction de la taille tumorale était de 70 % en cas d'irradiation au moment du pic de température, et de 30 % dans les groupes traités huit heures plus tôt ou plus tard.

De plus, l'irradiation au moment du pic de la température de la tumeur était associée à une durée supérieure de la réponse et à un taux supérieur de survivants à deux ans sans maladie résiduelle.

## 2 - Chronothérapie séquentielle

L'étude de FOCAN (9) est également intéressante, il utilise à la fois la chimiothérapie séquentielle et la chronothérapie.

Il cherche le passage des cellules  $G_0$  dans le compartiment prolifératif pour avoir une augmentation d'action des anticancéreux et l'étude suivante montre l'importance de l'heure d'administration.

L'étude porte sur soixante trois patients atteints de cancers avancés, en  $T_4$ , de localisations diverses. Le traitement administré est le suivant : méthotrexate ou 5 F.U en perfusion pendant dix heures au premier jour du cycle, et vinblastine ou cyclophosphamide en perfusion pendant six heures le deuxième jour du cycle, avec un cycle tous les mois. Il apparaît que la perfusion de 5 F.U ou de MTX de dix heures du matin à vingt heures, suivie le lendemain par celle de vinblastine ou de cyclophosphamide de vingt heures à deux heures du matin, entraîne un taux global de réponses de 85 %, dont 25 % de réponses cliniques complètes. En comparaison, l'administration de 5 F.U de vingt deux heures à huit heures du matin, suivie le lendemain par celle de vinblastine et de cyclophosphamide de huit heures à quatorze heures, entraîne un taux de réponses de 58 %, dont seulement 3 % de réponses complètes.

Ces différences ne dépendent pas du type tumoral étudié, mais sont bien liées uniquement à l'heure d'administration de ces médicaments dans la séquence donnée.

CONCLUSION

Les premières études de chronothérapie des cancers confirment les résultats obtenus chez les animaux. Elles sont encourageantes car l'optimisation thérapeutique intéresse la tolérance et l'efficacité des antitumoraux.

L'approche fondée sur les rythmes de la tumeur est intéressante mais compte tenu de la diversité des rythmes tumoraux, elle demande une technicité difficile à appliquer en clinique.

L'approche fondée sur l'optimisation de la tolérance peut intensifier la chimiothérapie. De même, la place de la chronothérapie peut devenir importante dans toutes les techniques d'intensification chimiothérapeutiques réalisées avant les greffes de moëlle osseuse.

Nous avons développé également son intérêt en radiothérapie et en hormonothérapie du cancer du sein. Cependant, ces techniques restent difficiles à appliquer à grande échelle en clinique compte tenu des impératifs de l'heure d'administration et du personnel réduit.

Mais nous pouvons souhaiter que l'exploitation de nos connaissances sur les rythmes circadiens et circannuels permettront de mieux utiliser les nombreuses armes thérapeutiques dont nous disposons aujourd'hui en cancérologie. Armes très efficaces mais dont l'utilisation en clinique humaine reste limitée par leur toxicité. Toute amélioration de leur tolérance, toute augmentation de leur sélectivité d'activité vis à vis des seules cellules malignes, permettront un meilleur usage et une plus grande efficacité des antinéoplasiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) BOURGOIN J.J, CHEIX F., DARGENT M., FAUCON M., MAYER M., NOEL P., POMMATAN E., SAEZ S., TESTU J., "Cancérologie générale", Simept éditions (1974)
- (2) BRUGUEROLLE B., "Chronopharmacologie", Collection "Les grands médicaments" Ellipses (1984)
- (3) BRUGUEROLLE B., "Influence de l'heure d'administration d'un médicament sur sa pharmacocinétique", Revue générale, Thérapie, (1983), 38 - 223-225.
- (4) BRUGUEROLLE B., VALLI M., JADOT G., BOUYARD P., "Chronobiologie, chronopharmacologie, chronopharmacocinétique, chronothérapeutique", Actualités de chimie thérapeutique , Techniques et documentation, 9ème série, Lavoisier Edit Paris, (1982) 103-121
- (5) BRUGUEROLLE B., JADOT G., WALLI M., BOUYARD L., BOUYARD P., "Etude chronocinétique de lidocaïne chez le rat", J. Pharmacol. (Paris), (1982), 13, 65-76.
- (6) CAMINONDO - CHAMBALLON, "Contribution à l'étude de la chronobiologie et de la chronopharmacologie", Thèse Doct. Chir. Dent. Toulouse III (France) (1977)
- (7) CLUZAN R., LEVILLAIN R., "Incidence du cycle circadien sur la prescription de certains substances antimitotiques" Thérapie, (1972), 27, 1043-1051
- (8) COLLIGNON H., "Chronothérapeutique, déjà de nombreuses applications en cancérologie". Information médicale (1983)
- (9) FOCAN C., "Sequential chemotherapy and circadian rhythm in human solid tumours. A randomised trial". Cancer chemother. Pharmacol., (1979), 3, 197-202
- (10) FOCAN C., LE HUNG S., CLAESSENS J.J, DEBRUYNE H., "Inclusion of vindesine in sequential chemotherapy based upon the circadian rhythm of human solid tumors. J. Cancer Res-clin. Oncol, (1979), 95, 99-100

- (11) FOCAN C., LE HUNG S., DERONAU M., BURY J., NOEL J.F, CLAESSENS J.J, "Sequential chemotherapy aimed at the synchronization recruitment and circadian rhythm of solid tumors in the adult : theoretical bases and results of a randomised trial", Rev. Med. Liège (1977), 32, 635-639
- (12) GAUTHERIE M. et GROS C., "Circadian rhythm alteration of skin temperature in breast cancer", Chronobiologia, (1977), 4, 1-17
- (13) HALBERG F., REINBERG A., "Rythmes circadiens et rythmes de basse fréquence en physiologie humaine". J. Physiol., (1967), 59, 117-220
- (14) HALBERG F., "Chronobiology" Ann. Rev. Physiol., (1969), 31, 675-725
- (15) HALBERG F., "Implications of biologic rhythms for clinical practice", Hosp. Pract., (1977), 12, 139-149
- (16) HRUSHESKY W., LEVI F., KENNEDY B.J, "Cisdiamine dichloroplatinum toxicity to the human kidney reduced by circadian timing". Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., (1980), 21, C45
- (17) HRUSHESKY W., LEVI F., KENNEDY B.J et col. "Results of circadian time qualified chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer", Proc. AACR/ASCO, (1981), 22, C546
- (18) HRUSHESKY W.J, BORCH R., LEVI F., "Circadian time dependence of cisplatin urinary kinetics". Clin. Pharmacol. ther., (1982), 32, 330-9
- (19) HRUSHESKY W.J, "The clinical application of chronobiology to oncology". Am. J. Anat., (1983), 168, 519-42
- (20) KLOTZ V., ZIEGLER G., "Physiologie and temporal variation in hepatic elimination of midazolam". Clin. Pharmacol. Ther., (1982), 32, 107-112
- (21) LEVI F., LAKATUA D., HANS E., HRUSHESKY W., HALBERG F., SCHWARTZ S., KENNEDY B.J, "Circadian urinary N-acetylglucosaminidase (NAG) excretion ganges murine Cis D.D.P nephrotoxicity", Am. Assoc. Cancer Res., (1980), 21, 1232

- (22) LEVI F., BLUM J.P, "La chronothérapie des cancers", Gaz. Med. de France, (1983), 23, 2203-2209
- (23) LEVI F., "Chronopharmacologie de trois agents doués d'activité anticancéreuse chez le rat et la souris. Chrono-efficacité et chronotolérance". Thèse de Doctorat d'Etat ès Sciences, Paris VI, 11 janvier 1982
- (24) LEVI F., HRUSHESKY W., BLOMQUIST J. et Col., "Reduction of Cis D.D.P nephrotoxicity in rats by optimal circadian drug timing". Cancer Res. (1982), 42, 950-955
- (25) LEVI F., HRUSHESKY W., HALBERG F. et Col., "Adriamycin cardiotoxicity tests of predictive value of circadian cardiovascular rhythm parameters". Proc. AACR/ASCO, (1981), 22, C126
- (26) NJUS D., SALZMAN F.M, HASTINGS T.W., "Membrane model for the circadian clock". Nature, (1974), 248, 116-120
- (27) PAULY J.E., "Chronobiology : anatomy in time". Am. J. Anat., (1983), 168, 365-88
- (28) REINBERG A., "Methodologie considerations for human chronobiology". J. Interdiscipl. Cycle Res., (1971), 2, 1-15
- (29) REINBERG A., "Des rythmes biologiques à la chronobiologie". Gauthier-Villars, Bordas-Dunod (Edit.), Paris, (1974)
- (30) REINBERG A., "Des rythmes biologiques à la chronobiologie". 3ème édition, Gauthier-Villars, Paris, (1979)
- (31) REINBERG A., GHATA J., "Les rythmes biologiques". 4ème édition, Paris, Presses Universitaires de France, (1982)
- (32) REINBERG A., SMOLENSKY M., LEVI F., "Clinical chronopharmacology". Biomedicine (1981), 34, 171-178

- (33) REINBERG A., GHATA J., "Les rythmes biologiques". Presses Universitaire de France, Paris, (1983), dernière édition
- (34) VALLI M., BRUGUENOLLE B., BOUYARD L., JADOT G., BOUYARD P., "Rythmes circadiens des paramètres pharmacocinétiques de la carbamazépine chez le rat". J. Pharmacol. (Paris), (1980), 11, 201-212
- (35) Dictionnaire Vidal, (1987)

## GLOSSAIRE

Adénome : Tumeur développée aux dépens d'une glande et dont la structure rappelle celle de la glande normale dont elle dérive.

Aménorrhée : Absence du flux menstruel, en dehors de l'état de grossesse, et chez une femme en âge d'être réglée.

Ascite (hydropéritoiné) : Accumulation de liquide dans la cavité péritonéale. Ce liquide est ordinairement jaune citrin, il peut être coloré en vert par la bile, en rouge par le sang (a. hémorragique), prendre un aspect laiteux (a. laiteuse) ou gélatineux (a. gélatineuse), ou contenir de la graisse émulsionnée, (a. chyliforme ou chyleuse).

Azoospermie : Absence de spermatozoïdes dans le sperme.

Cancer orthoplasique : La cellule est facilement rattachable à son origine embryologique (vésicule, thyroïde). Après développement du cancer, on a toujours le même aspect de l'organe.

Cancer anaplasique : La cellule n'est pas reconnaissable, elle perd une partie de son caractère propre.

Circadien (rythme) : Du latin circa : environ et dies : jour qui se rapporte à une durée d'environ vingt quatre heures.

Clone : Groupe d'individus, ou de cellules ayant le même patrimoine génétique, issus par reproduction asexuée, d'un seul individu, ou d'une seule cellule.

Diurèse : Elimination urinaire dans son ensemble, qu'il s'agisse de la quantité des urines ou de leur composition.

Diurèse osmotique : Augmentation du volume urinaire consécutive à l'élévation de la pression osmotique du plasma sanguin. L'hypertonie osmotique de l'urine qui en résulte, dans la lumière du tube proximal du rein, s'oppose à la réabsorption de l'eau et entraîne son élimination proportionnelle : le débit urinaire croît comme le débit osmotique et l'urine devient progressivement isotonique au plasma.

La diurèse osmotique est une diurèse aqueuse, pauvre en sodium et en chlorures.

Dystrophie : Trouble de la nutrition d'un organe ou d'une partie anatomique avec les lésions qui en sont la conséquence.

Ectopique : Qui n'est pas à sa place habituelle

Etiologie : Etude des causes des maladies.

Glycolyse : Diminution ou disparition du sucre contenu dans les tissus ou liquides de l'organisme.

Histone : Variété de protéide simple (holoprotéide) existant dans les noyaux cellulaires.

Hodgkin (maladie de) : Lymphogranulomatose maligne. Maladie caractérisée cliniquement par la tuméfaction des ganglions superficiels et profonds, la splénomégalie, une fièvre affectant soit le type rémittent, soit, le plus souvent, une évolution à rechutes, des lésions cutanées prurigènes et enfin de l'éosinophilie sanguine. Anatomiquement la structure ganglionnaire est bouleversée par une double prolifération lymphoïde et réticulo-endothéliale (cellules de Stenberg), associée à de la sclérose.

Homoeostase : Equilibre du milieu intérieur de l'individu.

Leucémies lymphoïdes aiguës : Hémopathies malignes caractérisées par un hiatus (blocage de maturation) avec prolifération de blastes malins.

Leucoplasie : Affection chronique qui frappe les muqueuses à épithélium pavimenteux stratifié (muqueuse buccale, plaque des fumeurs).

Paresthésie : Anormalie de la perception des sensations, consistant en retard, persistance, erreur de localisation, etc..., des excitations tactiles, douloureuses, thermiques ou vibratoires.

Essai randomisé : Essai réalisé sur un échantillonnage pris de façon aléatoire.

Sarcome : Tumeur qui se développe aux dépens du tissu conjonctif et dont les cellules sont en prolifération très active, mais ne donnent naissance qu'à des produits incomplètement développés.

Séminome : Epithélioma se développant aux dépens du tissu de la glande séminale.

A U T O R I S A T I O N   D ' I M P R E S S I O N

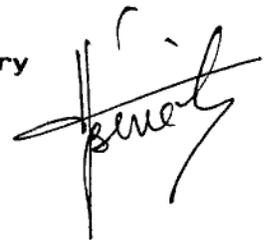
de la Thèse dont l'intitulé est : *Intérêts de la chronobiologie dans le traitement des cancers.*

candidat : *Mademoiselle Josette GRIMANDI*

VU

GRENOBLE, le *23* juin 1988

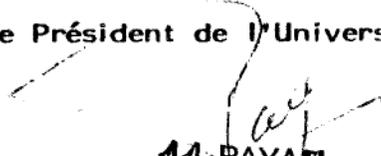
Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le *24* juin 1988

Le Président de l'Université



J. PAYAN

