

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE MÉDECINE



Année 2007

Thèse N° 3127 / N

**LE SUCRALFATE EN PREVENTION DES
RADIODERMITES : ASPECTS FONDAMENTAUX ET
ASPECTS CLINIQUES**

THÈSE

pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 03 octobre 2007

par

Sabrina FALKOWSKI

Née le 14 mai 1980 à ROUBAIX (Nord)

Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE

Membres du Jury

M. le Professeur P. CLAVERE.....	Président
Mme. le Professeur N. TUBIANA-MATHIEU.....	Juge
M. le Professeur J-M. BONNETBLANC.....	Juge
M. le Professeur J-L. DUROUX.....	Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

DOYEN DE LA FACULTÉ :

Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Marc LASKAR

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS :

** C.S = Chefs de Service*

ACHARD Jean-Michel

PHYSIOLOGIE

ADENIS Jean-Paul (C.S)

OPHTALMOLOGIE

ALDIGIER Jean-Claude (C.S)

NÉPHROLOGIE

ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)

MÉDECINE INTERNE

ARNAUD Jean-Paul (C.S)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

AUBARD Yves (C.S)

GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

BEDANE Christophe (C.S)

DERMATOLOGIE-VÉNÉRÉOLOGIE

BERTIN Philippe (C.S)

THÉRAPEUTIQUE

BESSEDE Jean-Pierre

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

BONNAUD François (C.S)

PNEUMOLOGIE

BONNETBLANC Jean-Marie

DERMATOLOGIE-VÉNÉRÉOLOGIE

BORDESSOULE Dominique (C.S)

HÉMATOLOGIE ET TRANSFUSION

CHAPOT René

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE

CHARISSOUX Jean-Louis

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

CLAVERE Pierre (C.S)

RADIOTHÉRAPIE

CLEMENT Jean-Pierre (C.S)

PSYCHIATRIE D'ADULTES

COGNE Michel (C.S)

IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre

UROLOGIE

CORNU Elisabeth

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

COURATIER Philippe

NEUROLOGIE

DANTOINE Thierry

GÉRIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

DARDE Marie-Laure (C.S)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)

PÉDIATRIE

DENIS François (C.S)

BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE

DESCOTTES Bernard (C.S)

CHIRURGIE DIGESTIVE

(C.S par intérim de MÉDECINE LÉGALE ET DROIT DE LA SANTÉ)

DUDOGNON Pierre

MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION

DUMAS Jean-Philippe (C.S)

UROLOGIE

DUMONT Daniel (C.S)

MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL

FEISS Pierre (C.S)

ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION MÉDICALE

FEUILLARD Jean (C.S)

HÉMATOLOGIE

GAINANT Alain (C.S)

CHIRURGIE DIGESTIVE

GAROUX Roger (C.S)

PÉDOPSYCHIATRIE

GASTINNE Hervé (C.S)

RÉANIMATION MÉDICALE

JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile

IMMUNOLOGIE

LABROUSSE François (C.S)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

LACROIX Philippe

MÉDECINE VASCULAIRE

LASKAR Marc (C.S)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

LE MEUR Yannick

NÉPHROLOGIE

LIENHARDT-ROUSSIE Anne

PÉDIATRIE

MABIT Christian

ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

MARQUET Pierre

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MAUBON Antoine

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE

MELLONI Boris

PNEUMOLOGIE

MERLE Louis (C.S)

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MONTEIL Jacques

BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE

MOREAU Jean-Jacques (C.S)

NEUROCHIRURGIE

MOULIES Dominique (C.S)

CHIRURGIE INFANTILE

NATHAN-DENIZOT Nathalie

ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION CHIRURGICALE

PARAF François

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

PILLEGAND Bernard

HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

PIVA Claude

MÉDECINE LÉGALE ET DROIT DE LA SANTÉ

PLOY Marie-Cécile

BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE

PREUX Pierre-Marie

ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION

RIGAUD Michel (C.S)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

SALLE Jean-Yves (C.S)

MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION

SAUTEREAU Denis (C.S)

HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

STURTZ Franck

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre

ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES

TREVES Richard

RHUMATOLOGIE

TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)

CANCÉROLOGIE

VALLAT Jean-Michel (C.S)

NEUROLOGIE

VALLEIX Denis

ANATOMIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

VANDROUX Jean-Claude (C.S)

BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE

VERGNENEGRE Alain (C.S)

ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION

VIDAL Elisabeth (C.S)

MÉDECINE INTERNE

VIGNON Philippe

RÉANIMATION MÉDICALE

VIROT Patrice (C.S)

CARDIOLOGIE

WEINBRECK Pierre (C.S)

MALADIES INFECTIEUSES

YARDIN Catherine (C.S)

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS-PRATICIENS
HOSPITALIERS :**

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

ALAIN Sophie

BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE

ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)

PHYSIOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

DRUET-CABANAC Michel

MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL

DURANT-FONTANIER Sylvaine

ANATOMIE-CHIRURGIE DIGESTIVE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

JULIA Annie

HÉMATOLOGIE

LAPLAUD Paul

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MOUNIER Marcelle

BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIÈNE HOSPITALIÈRE

PETIT Barbara

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

QUELVIN-BERTIN Isabelle
BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE

RONDELAUD Daniel
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

TERRO Faraj
BIOLOGIE CELLULAIRE

VERGNE-SALLE Pascale
THÉRAPEUTIQUE

VINCENT François
PHYSIOLOGIE

P.R.A.G (Professeur agrégé) :

GAUTIER Sylvie
ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIÉS A MI-TEMPS :

BUCHON Daniel
MÉDECINE GÉNÉRALE

BUISSON Jean-Gabriel
MÉDECINE GÉNÉRALE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ A MI-TEMPS :

PREVOST Martine
MÉDECINE GÉNÉRALE

REMERCIEMENTS

A notre Président de Thèse et notre Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE
Professeur des Universités de Cancérologie Radiothérapie
Praticien Hospitalier
Chef de Service

Vous me faites un très grand honneur de présider mon jury de thèse, de juger mon travail.

Externe dans votre service, vous m'avez accueilli avec cordialité et permis de porter un intérêt particulier à la radiothérapie.

Je vous remercie respectueusement d'avoir toujours depuis lors continué à me faire confiance et à croire en mes capacités professionnelles malgré mes propres doutes.

Que cette thèse soit le témoignage de la profonde estime que je vous porte.

A nos juges

Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU
Professeur des Universités de Cancérologie
Praticien Hospitalier
Chef de Service

C'est lors de mon passage en tant qu'interne dans le service de Cancérologie que j'ai pu apprécier votre passion pour l'oncologie et vos compétences professionnelles.

Vous avez su m'intéresser à votre spécialité et me pousser plus loin dans mes recherches.

Nous sommes très touchés de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Jean-Marie BONNETBLANC
Professeur des Universités de Dermatologie
Médecin des Hôpitaux

Nous vous sommes reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger à notre jury de thèse. C'est au cours de vos enseignements théoriques dans le cadre de mes études médicales que j'ai pu apprécier vos réelles compétences pédagogiques et votre grande gentillesse. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX
Professeur de Biophysique
Faculté de Pharmacie de Limoges

Nous vous remercions d'avoir ouvert les portes de votre laboratoire de recherche pour donner à ce travail une dimension expérimentale originale.

Vous m'avez initié avec patience au monde scientifique et à sa rigueur de raisonnement.

Recevez ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre gratitude.

Aux médecins du Service de Radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire et en particulier à Madame le Docteur Elsa BARONI qui, de part son aide, a permis le recrutement de l'étude clinique.

Aux secrétaires et aux manipulateurs qui m'ont permis de mener à bien cette étude.

A l'équipe du Laboratoire de Biophysique de la Faculté de Pharmacie et en particulier à Messieurs les Maîtres de Conférences Claude CALLISTE et Patrick TROUILLAS pour leur grande disponibilité et leur gentillesse à m'inculquer des rudiments scientifiques et techniques.

A Monsieur le Maître de Conférences Alain SIMON du Laboratoire Chimie Physique de la Faculté de Pharmacie qui, par ses connaissances de Chimie, a pu m'apporter une aide appréciable dans le travail expérimental du sucralfate.

Aux médecins du Service de Cancérologie du Centre Hospitalier Universitaire et en particulier à Monsieur le Docteur Jean-Luc LABOUREY qui a su me montrer les qualités humaines nécessaires à la pratique des soins palliatifs et à Monsieur le Docteur Jean MARTIN qui, par son raisonnement « interniste » m'a poussé à être plus exigeante dans ma pratique de la Médecine. Je remercie tous deux de leur disponibilité durant mon semestre dans le service.

A mes collègues internes Ousman LOUM et Etienne Roux pour leur sympathie et pour m'avoir secondé lorsque je m'éclipsais du service pour le déroulement de cette thèse.

Aux équipes infirmières et soignantes pour leur soutien et le partage de leur expérience durant ce semestre d'internat.

Aux médecins, aux équipes infirmières, soignantes et sociales du Service de Cardiologie de Centre MGEN de Sainte-Feyre, pour avoir guidé mes premiers pas d'interne et m'initier aux techniques de cardiologie.

Aux médecins, aux équipes infirmières et soignantes du Service des Urgences et S.A.M.U. du Centre Hospitalier de Guéret, service du Docteur Thierry DUMAS pour leur gentillesse et les sorties SAMU en campagne.

Aux médecins, aux équipes infirmières et soignantes du Service de Gynécologie de Tulle, service du Docteur RAFFI.

Aux médecins généralistes, maîtres de stage, Monsieur le Docteur Dominique GREVET, Madame le Docteur Anne-Marie CHAPUT et à Monsieur le Docteur Jean-Pierre SARDAINE avec qui j'ai eu énormément de plaisir à travailler (merci à Annie et aux « filles » pour leur accueil).

Aux médecins, aux équipes infirmières et soignantes du Service d'Oncologie Radiothérapie du Centre Hospitalier de Brive, service du Docteur Bernard LEDUC qui m'offrent une vision différente de la pratique de la cancérologie et me permettent ainsi de poursuivre ma formation dans le domaine.

Aux manipulateurs et aux physiciens qui ont eu la gentillesse et la patience de m'initier aux techniques de radiothérapie.

DEDICACES

A mes parents, ma grand-mère, mon grand-père disparu, ma sœur, Morad et Liam pour avoir notamment cru en moi dans mes premières années de médecine.

A mes beaux-parents qui m'ont offert leur gentillesse et leur soutien dès mon premier jour à Limoges.

A Philippe et Mumu en remerciement de leur grande disponibilité pour mes invasions, souvent nocturnes, pour impression (et diurnes pour les urgences Bonzaïïïis !!).

A Patrick, mon électron d'amour, pour le soutien, la patience, l'affection (et tout ce que tu sais) que tu me témoignes sans faille depuis toutes ces années. Je te remercie infiniment pour ton implication dans la thèse qui, sans toi, n'aurait pas pu aboutir de cette manière.

A Romain, mon petit chérinou footballeux et à mes amis en particulier Nadine, Gwen, Angéline, Caroline. Merci à ceux qui, de près ou de loin, m'ont écoutée et soutenue, notamment dans les moments difficiles.

A Magali, pour qui j'éprouve une réelle amitié et une profonde estime de ses qualités humaines.

A Françoise, collègue et amie dès mon débarquement limogéaud en qui j'apprécie l'esprit ouvert et la capacité d'écoute (et puis les performances de batteuse et de lanceuse dans le couloir de l'internat de Sainte-Feyre !!).

*«L'homme content de son
sort ne connaît pas la ruine.»*

Lao Tseu

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE

LES RADIODERMITES : ORIGINE, MESURE ET TRAITEMENT

CHAPITRE I : RADIOBIOLOGIE ET RADIOTHERAPIE

I – Généralités sur la radiothérapie

1 – Production des rayonnements en radiothérapie externe transcutanée

1.1 – *Accélérateur linéaire*

1.2 – *Irradiateur au Cobalt 60 (^{60}Co)*

2 – Propriétés des radiations électromagnétiques et corpusculaires

2.1 – *Les radiations électromagnétiques*

2.2 – *Les radiations corpusculaires*

3 – Unités de mesure en radiothérapie

II – Action des radiations ionisantes sur un tissu irradié

1 – La phase physique

2 – La phase physico-chimique

2.1 – *Formation des radicaux libres*

2.2 – *Devenir des radicaux libres*

2.3 – *Interaction des radicaux libres avec l'ADN*

2.3.1 – *Rappels sur l'ADN*

2.3.2 – *Lésions produites par les radiations ionisantes dans la molécule d'ADN*

2.3.3 – *Les mécanismes de réparation de l'ADN*

- 2.4 – *Interaction des radicaux libres avec les protéines*
- 3 - La phase cellulaire
 - 3.1 – *Conséquences cellulaires d'une irradiation*
 - 3.2 – *Modélisation de la survie cellulaire après irradiation*
 - 3.3 – *Radiosensibilité et cycle cellulaire*
- 4 – La phase tissulaire
 - 4.1 – *Conséquences d'une irradiation sur un tissu*
 - 4.2 – *Mécanismes de réparation tissulaire*
 - 4.3 – *Relation dose – effets biologiques*
- 5 – Facteurs extrinsèques influençant les effets biologiques des radiations
 - 5.1 – *Effet oxygène*
 - 5.2 – *La température*
 - 5.3 – *Le facteur temps*
 - 5.4 – *Le fractionnement*
 - 5.5 – *L'étalement*
- 6 - *Quelques repères historiques sur la radiothérapie*

CHAPITRE II : LES RADIODERMITES

I – Structure de la peau

- 1 – Anatomie microscopique
 - 1.1 – *L'épiderme*
 - 1.2 – *Le derme*
 - 1.3 – *L'hypoderme*
- 2 – Les structures annexes de la peau
 - 2.1 – *Le follicule pileux*
 - 2.2 – *La glande sébacée*
 - 2.3 – *La glande sudorale*
 - 2.4 – *Le mélanocyte*
 - 2.5 – *La cellule de Langerhans*

II – Physiopathologie des radiodermites

- 1 – Physiopathologie des réactions cutanées précoces
- 2 – Physiopathologie des réactions cutanées tardives : la fibrose

CHAPITRE III : MESURES DES RADIODERMITES

I – Classification visuelle des radiodermites proposée par le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

1 – Echelle RTOG des réactions cutanées précoces

1.1 – *L'érythème fugace*

1.2 – *L'érythème*

1.3 – *La radiodermite de grade 1*

1.4 – *La radiodermite de grade 2*

1.5 – *La radiodermite de grade 3*

1.6 – *La radiodermite de grade 4*

2 – Echelle SOMA LENT (*Subjective Objective Management Analytic Late Effects of Normal Tissues*) des réactions cutanées tardives

2.1 - *La phase de constitution*

2.2 - *La phase de séquelle organisée*

2.3 - *La phase très tardive*

3 – Facteurs de risques

3.1 – *Dose et fractionnement*

3.2 – *Facteurs physiques*

II – La colorimétrie comme évaluation des radiodermites précoces ?

1 – La source lumineuse

2 – La couleur des objets : fruit de l'interaction lumière / matière

3 – Le système visuel

4 – Les systèmes colorimétriques ou comment « mesurer » la couleur

4.1 - *Les espaces colorimétriques*

4.2 - *L'Observateur Standard de la CIE*

4.3 - *Le modèle CIELAB*

4.4 - *La mesure en colorimétrie*

CHAPITRE IV : TRAITEMENTS DES RADIODERMITES

I – Traitement des toxicités cutanées

1 – Traitement des manifestations aiguës

2 – Traitement des manifestations tardives

2.1 - *En phase pré-fibrotique*

2.2- *En phase de fibrose constituée*

II – Prévention des effets aigus

1 – Les règles d'hygiène

2 – Les antioxydants

2.1 - *Définition, mode d'action et évaluation d'activité*

2.2 – *Les molécules*

2.2.1 - *Les acides gras insaturés*

2.2.2 - *La vitamine C*

2.2.3 - *Autres antioxydants*

3 – Les anti-inflammatoires

3.1 – *Définition et mode d'action*

3.2 – *Les molécules*

3.2.1 - *L'acide hyaluronique*

3.2.2 - *La trolamine (Biafine ®, Dexeryl®) et Lipiderm ®*

3.2.3 - *Les topiques corticoïdes*

3.2.4 - *L'aloë vera*

3.2.5 - *Camomille et Amande douce*

3.2.6 - *Dexapanthenol (Bepanthen®)*

DEUXIEME PARTIE

LE SUCRALFATE : ASPECTS FONDAMENTAUX ET ASPECTS CLINIQUES

CHAPITRE I : INTRODUCTION

I – Historique

II – La chimie du sucralfate

III – Mécanismes d'action « supposés » du sucralfate comme anti-ulcéreux

1 - Liaison du sucralfate au suc gastrique

- 2 - Sucralfate et sécrétion de prostaglandines
- 3 - Sucralfate comme piègeur de radicaux libres
- 4 - Sucralfate comme angioprotecteur
- 5 - Sucralfate et facteurs de croissance

IV – Le sucralfate comme agent prophylactique des réactions cutanées précoces ?

CHAPITRE II : ETUDE DES ASPECTS FONDAMENTAUX

I – Définitions

- 1 – Solubilité
- 2 – Solvatation
- 3 – Polarité
- 4 – Mesure de l'activité anti-oxydante d'un composé
 - 4.1 – *Principe de mesure de l'activité anti-oxydante d'un composé par le radical DPPH*
 - 4.2 – *Principe de la RPE*

II – Solubilité du Sucralfate

- 1 – Mode opératoire
- 2 – Résultats

III – Mesure de l'activité anti-oxydante du sucralfate sur le radical DPPH

- 1 – Mode opératoire
- 2 – Analyse des effets de solvant sur le spectre RPE du radical DPPH
- 3 – Détermination de la concentration inhibitrice ou IC50 du sucralfate
- 4 – Tentative d'identification du dépôt
- 5 – Comparaison du pouvoir anti-oxydant des différents constituants chimiques du sucralfate

IV – Aspects fondamentaux de l'activité anti-oxydante du sucralfate

- 1 – Données expérimentales, en résumé...
- 2 – Etude théorique
 - 2.1 - *Structure en trois dimensions du sucralfate*
 - 2.2 – *Réactivité des groupements sulfate*

CHAPITRE III : ETUDE DES ASPECTS CLINIQUES

I - Protocole d'évaluation de pratique comparant l'application biquotidienne d'un topique local, le sucralfate (Cicalfate*) versus rien chez des patientes présentant une néoplasie mammaire

1 - Critères d'inclusion

2 - Critères d'exclusion

3 - Critères d'appréciation

4 - Déroulement de l'étude

4.1 - Caractéristiques des patientes à prendre en compte avant traitement

4.2 - Radiothérapie

4.3 - Application du topique

4.4 - Fréquence des mesures

4.5 - Interprétation des données

4.6 - Critères secondaires

II – Recrutement

III – Effet de l'irradiation mesuré par le colorimètre

IV – Effet du sucralfate sur une zone irradiée mesuré par le colorimètre

V – Effet du sucralfate chez les patientes présentant une radiodermite grade I-II selon l'échelle RTOG

CONCLUSION

*I*NTRODUCTION

Le cancer du sein est un problème de Santé Publique dans tous les pays industrialisés. Sa fréquence en fait le premier des cancers chez la femme puisqu'il touche une femme sur dix. La radiothérapie entre de manière quasi systématique dans les moyens thérapeutiques mis en œuvre pour le traitement du cancer du sein.

Depuis le début du vingtième siècle, la communauté scientifique reconnaît que les rayonnements ionisants produisent des effets indésirables. On peut les distinguer en effets précoces lorsqu'ils apparaissent en cours de traitement et jusqu'à six mois après puis en effets tardifs passé ce délai.

Toute région irradiée est susceptible de développer des complications même si le tissu irradié n'est pas la cible thérapeutique. Ainsi, lors d'une irradiation mammaire, la peau est soumise aux effets des rayonnements et peut subir des lésions dénommées radiodermites. Celles-ci sont également rencontrées lors des irradiations ORL et pelvienne basse.

La compréhension de la physiopathologie des radiodermites précoces et tardives a permis de proposer aux patients des traitements plus efficaces afin d'en limiter les désagréments. Néanmoins, beaucoup de progrès restent à faire dans la prévention des radiodermites.

De nombreux essais cliniques ont été menés afin de déterminer des facteurs prédictifs de radiodermites ou de tester des topiques locaux aux capacités anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Malheureusement, aucune molécule n'a montré une activité radioprotectrice assez significative pour servir de référence. Dernièrement, deux études cliniques ont montré qu'une crème contenant du sucralfate pouvait ralentir voire prévenir la survenue de radiodermites précoces.

Le sucralfate est connu depuis une quarantaine d'années pour son activité anti-ulcéreuse sélective et depuis quelques années, il est utilisé en prophylaxie des mucites radio-induites. La littérature reconnaît également au sucralfate des propriétés anti-oxydantes dont le mécanisme d'action n'est pas clairement défini expérimentalement.

Le travail présenté ici a pour ambition d'une part, d'étudier la capacité anti-oxydante du sucralfate par des tests expérimentaux classiques et de suggérer un mécanisme d'action pouvant expliquer l'activité radioprotectrice reconnue par les précédents essais cliniques. D'autre part, ce travail a pour objectif d'évaluer cliniquement, par l'intermédiaire d'un appareil de colorimétrie, l'effet préventif d'une lotion contenant du sucralfate chez des patientes suivies pour une néoplasie du sein et en cours d'irradiation.

La première partie du manuscrit introduira des notions générales de radiothérapie et de radiobiologie permettant d'appréhender la physiopathologie des radiodermites ainsi que leur classification. Dans cette partie, nous ferons également le point sur les traitements actuels des radiodermites et sur les différentes molécules déjà testées en prévention.

La deuxième partie s'intéressera plus particulièrement aux capacités anti-oxydantes et radioprotectrices du sucralfate. Notre étude s'est divisée en deux aspects, un aspect fondamental et un aspect clinique. Pour la partie dite fondamentale, nous avons déterminé les conditions de solubilité de la molécule et la forme sous laquelle elle peut se trouver *in vitro* et *in vivo*. L'activité anti-oxydante a ensuite été mesurée par des techniques de piégeage de radicaux libres (piégeage du radical stable DPPH (2,2-Diphényl-1-Picrylhydrazyl)). L'aspect clinique tente de mettre en évidence une activité radioprotectrice d'une lotion contenant du sucralfate sur un échantillon de 21 patientes en cours d'irradiation mammaire. L'estimation de cette activité s'est faite à l'aide d'un appareil de colorimétrie (technique en cours d'évaluation pour mesurer de manière objective et observateur-indépendant les radiodermites) et par l'échelle visuelle RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

*P*REMIERE *P*ARTIE

**LES RADIODERMITES : ORIGINE, MESURE ET
TRAITEMENT**

CHAPITRE I : RADIOBIOLOGIE ET RADIOTHERAPIE

I - Généralités sur la radiothérapie

La radiothérapie est l'utilisation des radiations ionisantes dans un but thérapeutique qu'il soit antalgique, anti-inflammatoire, anti-métabolique ou anti-mitotique. L'action anti-mitotique des radiations ionisantes est la plus importante car elle permet le traitement de certaines tumeurs malignes (1).

On distingue deux modalités de traitement :

- La radiothérapie externe, la plus fréquemment utilisée, s'effectue par l'intermédiaire d'appareils à rayons X, source de Cobalt ou accélérateur de particules,
- La curiethérapie place au contact de la tumeur des sources radioactives.

Les radiations ionisantes sont des radiations permettant un dépôt d'énergie suffisant pour ioniser (arracher un électron) les atomes du milieu. On distingue souvent :

- Les radiations électromagnétiques auxquelles on associe souvent un flux de photons.
- Les radiations formées de particules matérielles possédant une masse (électrons, ions...).

En réalité, la théorie de la dualité onde-corpuscule explique que, à toute onde électromagnétique est associée une particule (ou corpuscule pour les photons) et, à l'inverse, que à toute particule (ou corpuscule) est associée une onde. Ainsi pour tout type de radiation, on peut choisir l'un ou l'autre de ces deux modes de représentation. Le schéma corpusculaire est souvent plus intuitif pour comprendre l'interaction du rayonnement avec la matière (2).

1 – Production des rayonnements en radiothérapie externe transcutanée

1.1 – Accélérateur linéaire

Ce dispositif crée un faisceau d'électrons accélérés qui est utilisé directement (électronthérapie) ou qui viennent frapper une cible de tungstène engendrant une émission de rayons X (photonthérapie) (3).

Les constituants d'un accélérateur linéaire sont :

- Un modulateur qui alimente le canon à électrons et la source hyperfréquence,
- Un canon à électrons,
- Une source hyperfréquence qui produit des impulsions électriques de très haute fréquence nécessaires pour accélérer les électrons,
- Une structure accélératrice constituée de pièces de cuivre entre lesquelles est créée une différence de potentiel accélératrice alternative de très haute fréquence,
- Un système de déviation permettant d'obtenir un faisceau dans la direction souhaitée à partir du faisceau accéléré
- La cible de tungstène,
- Un système de collimation permet d'ajuster l'étendue du faisceau.

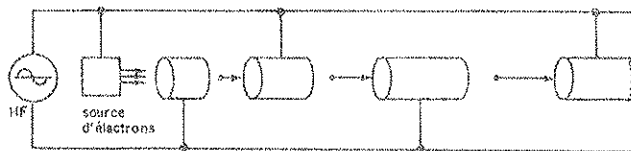


Figure 1 : Principe de fonctionnement d'un accélérateur linéaire (les électrons sont soumis à une tension accélératrice, à l'intérieur de tubes successifs)

Les accélérateurs linéaires permettent d'obtenir des faisceaux d'électrons ou de photons X homogènes et d'énergie comprise entre 4 et 25MeV (Méga électrons Volts).

1.2 - Irradiateur au Cobalt 60 (^{60}Co)

Les irradiateurs au Cobalt 60 (anciennement appelés bombes au Cobalt) émettent un faisceau de rayons gamma (ou photons gamma) d'énergie 1,17 et 1,33 MeV. La source de ^{60}Co doit alors être mobile au sein du dispositif d'irradiation (3).

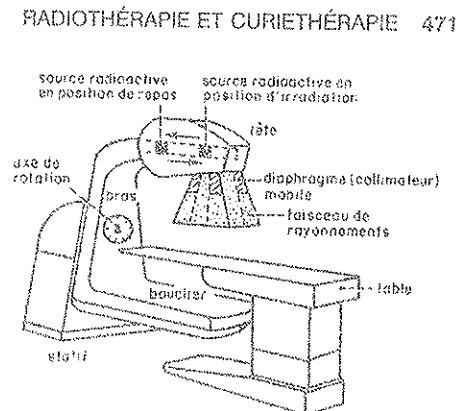


Figure 2 : Schéma d'un bombe au Cobalt 60

2 – Propriétés des radiations électromagnétiques et corpusculaires

2.1 – Les radiations électromagnétiques

Les rayonnements électromagnétiques sont caractérisés par leur longueur d'onde λ et leur pouvoir de pénétration. Les photons de haute énergie sont la forme de radiation la plus communément utilisée en clinique.

Les photons sont des quanta d'énergie de charge et de masse nulles se propageant dans le vide à la vitesse de la lumière. L'absence de masse fait qu'ils sont très pénétrants. L'absence de charge fait que leur interaction avec la matière n'est pas électrostatique, elle peut cependant provoquer l'émission d'électrons dits secondaires (1). Le photon peut interagir de différentes manières avec la matière :

- N'être affecté par aucune interaction,

- Subir une déviation (diffusion) sans céder de l'énergie ; il s'agit de la diffusion de Rayleigh – Thomson,
- Subir une déviation en cédant de l'énergie aux atomes (essentiellement avec les électrons) du milieu traversé ; il s'agit de l'effet Compton,
- Etre arrêté dans la cible (2).

Dans tous les cas, le phénomène d'interaction est un phénomène aléatoire.

Les effets physiques des rayonnements sur la matière traversée s'accompagnent d'ionisation ou d'excitation des électrons du milieu. Les électrons créés peuvent à leur tour interagir et ioniser les atomes du milieu. Tout au long de la trajectoire de chaque particule se forment des grappes dans lesquelles ces électrons secondaires provoquent de nombreuses réactions. C'est une raison majeure expliquant qu'une radiation électromagnétique a une « dose de fuite », susceptible d'agir sur des tissus situés au-delà de la lésion traitée.

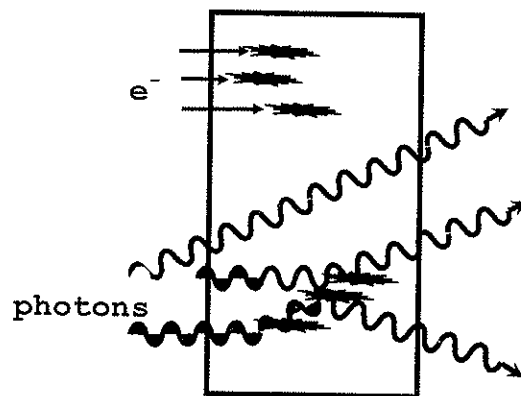


Figure 3 : Pénétration de faisceau de particules dans la matière

2.2 – Les radiations corpusculaires

Les particules chargées (électrons, protons...) sont rapidement arrêtées dans les tissus humains, leur pouvoir de pénétration étant proportionnel à leur charge électrique. Elles interagissent de manière électrostatique avec les nuages électroniques des atomes constitutifs du milieu irradié. Leurs trajectoires sont sinueuses, de part les nombreuses interactions subies. Leur parcours se finit dans la matière solide ou liquide, la profondeur de pénétration dépendant essentiellement de leur énergie initiale.

L'électronthérapie est une option thérapeutique utilisée jusqu'à cinq centimètres au-dessous de la surface cutanée, c'est pourquoi elle est surtout pratiquée dans le traitement des cancers cutanés (1).

Les neutrons et protons sont produits par des cyclotrons. Leur utilisation est encore au stade expérimental.

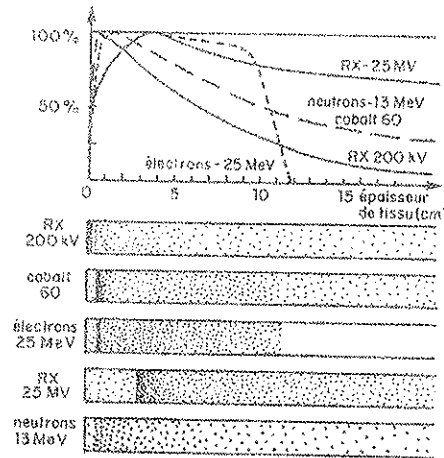


Figure 4 : Courbes de transmission de la dose en profondeur et ionisations correspondantes

3 – Unités de mesure en radiothérapie

Electron Volt (eV) : unité de base utilisée en radiothérapie.

Gray (Gy) : unité de dose absorbée.

1 Gy = 1 Joule déposé dans 1 Kg de matière

Efficacité Biologique Relative (EBR) : unité correspondant aux effets biologiques d'une dose physique donnée.

Référence = Rayon X de 250 keV = 1

Sievert (Sv) : unité d'équivalent de dose utilisée en radioprotection. Unité qui remplace le rem

1 Sv = 1 Gy x EBR

Curie (Ci) ou Becquerel (Bq) : unité qui représente l'activité.

1Bq = une désintégration par seconde

1 mCi = 37 millions de désintégrations x sec⁻¹ = 37 millions Bq

II – Action des radiations ionisantes sur un tissu irradié

La radiobiologie étudie les effets des rayonnements sur le vivant.

On distingue quatre phases successives aboutissant aux transformations du milieu irradié (1).

1 – La phase physique

Les évènements (ionisation, excitation) sont déclenchés par l'interaction des rayonnements incidents avec les nuages électroniques des molécules du milieu. Cette phase est d'une extrême rapidité (10^{-10} à 10^{-15} secondes). Il y a une grande disproportion entre le nombre d'ionisations et excitations et l'effet biologique. Par exemple, une dose de 10 Gy est responsable d'une mort cellulaire importante mais cette dose correspond à $2 \cdot 10^{15}$ ionisations par gramme soit seulement deux molécules d'eau sur 10^7 concernées par ces ionisations (4). Ceci suggère que l'ionisation et l'excitation entraînent un excès d'énergie qui détruit la stabilité des molécules de la cellule par création de composés autres que les ions. On est alors dans l'étape physico-chimique.

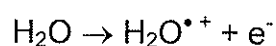
2 - La phase physico-chimique

Les effets biologiques résultent pour une large part de l'action des rayonnements sur l'eau qui représente environ 80% du poids des organismes vivants.

Les rayonnements ionisants sont capables de décomposer les molécules d'eau. Cette décomposition et les produits de dégradation qui en résultent, constituent la radiolyse de l'eau (4).

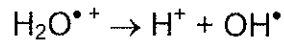
2.1 – Formation des radicaux libres

La réaction de base est l'ionisation de la molécule d'eau.



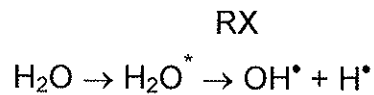
Le \bullet signifie la présence d'un électron non apparié dans une liaison covalente.

Il s'en suit la formation du radical hydroxyle OH[•] :



L'électron libéré perd progressivement son énergie par collisions successives et finit par se solvater, c'est-à-dire à être piégé dans une « cage » de molécules d'eau. On parle alors d'électron aqueux e⁻_{aq}.

De même, les rayonnements ionisants peuvent exciter les molécules d'eau qui, en se désexcitant, vont engendrer la formation de nouveaux radicaux libres :

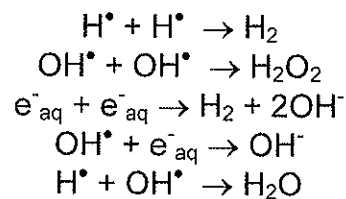


2.2 – Devenir des radicaux libres

Après la phase de décomposition radicalaire de l'eau, on aboutit donc à la présence de deux types de radicaux :

- OH[•] oxydant,
- H[•] (hydrogène atomique) réducteur.

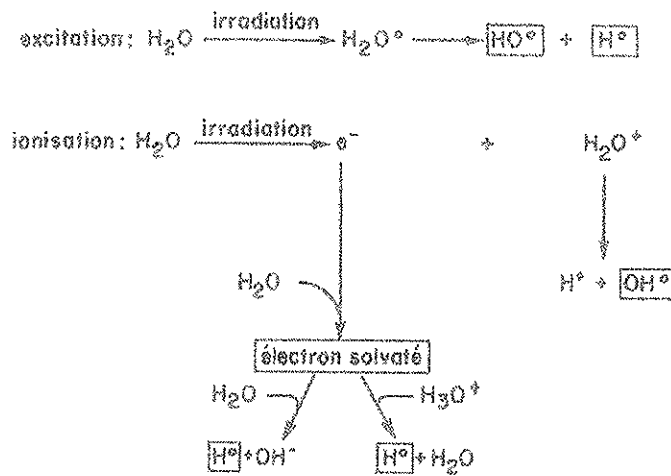
Ces radicaux peuvent se recombiner entre eux conduisant à des espèces plus ou moins stables. En effet, tous les produits de radiolyse sont localisés autour de la trajectoire du rayonnement dans des petites zones appelées « grappes » ce qui favorisent les recombinaisons.



Les proportions des différentes espèces de recombinaisons vont varier selon la pureté de l'eau, son oxygénation et selon son TEL (Transfert d'Energie Linéique) de rayonnement. Ainsi, la formation de H₂O₂ nécessite un TEL élevé mais elle jouera un rôle important dans la mort cellulaire. Les radicaux libres très réactifs attaquent les

molécules des cellules vivantes, en particulier l'ADN et les membranes lipidiques, dont les lésions sont à la base des effets biologiques (2).

En résumé :



2.3 – Interaction des radicaux libres avec l'ADN

2.3.1 – Rappels sur l'ADN

Le bon fonctionnement d'une cellule et la transmission du patrimoine génétique dépendent de l'intégrité de la structure de l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'atteinte de l'ADN joue un rôle essentiel dans les effets radiobiologiques, mort cellulaire, incapacité de reproduction ou mutation. Pour préserver au mieux ce patrimoine génétique, il existe des mécanismes de réparation de l'ADN. Les réparations peuvent être complètes, partielles ou fautives. Les possibilités de réparation sont plus importantes dans les cellules normales que dans les cellules tumorales (4).

L'unité de base de l'ADN est le nucléotide qui est constitué de :

- Une base purique (adénine, guanine) ou pyrimidique (cytosine, thymine),
- Une molécule de sucre (désoxyribose) liée à la base,
- Une molécule d'acide phosphorique liée au sucre.

Ces unités de base sont liées les unes aux autres en un brin et ce brin s'apparie à un autre, complémentaire, par des liaisons hydrogène entre les bases. L'ADN forme ainsi une double hélice (Figure 5).

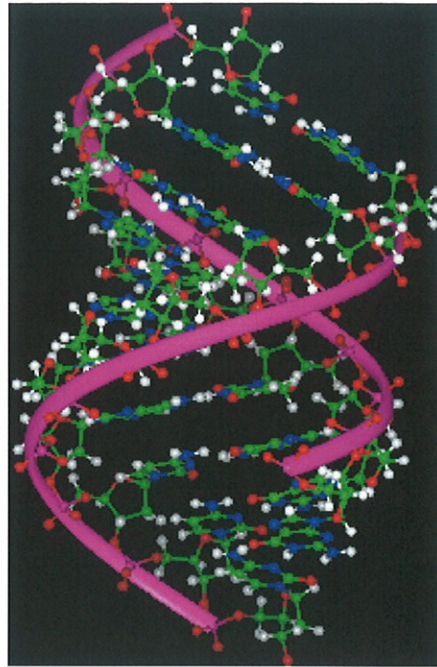


Figure 5 : *Structure en double hélice de l'ADN*

Cette double hélice s'enroule autour de zones particulières (perles d'histone) pour former les nucléosomes qui, eux-mêmes, s'entassent pour former des fibres qui se plient et s'enroulent en spirale pour former les chromosomes visibles au microscope.

2.3.2 – Lésions produites par les radiations ionisantes dans la molécule d'ADN

La majorité des dégradations de la matière vivante est produite au niveau de l'ADN. Les transferts d'énergie des rayonnements ionisants provoquent des ruptures simple-brin (mono-caténaire) et des ruptures double-brins (bi-caténaire) (lorsque l'on a des ruptures sur 2 brins distantes de moins de 3 nucléotides).

Lors d'une rupture simple-brin, les deux brins s'écartent en fermeture éclair et des molécules d'eau pénètrent dans la brèche et les liaisons hydrogènes sont rompues. Ce type de rupture est souvent dû aux radicaux hydroxyle.

Lors d'une rupture double, chaque chaîne de l'ADN est concernée. La rupture peut être due à l'interaction d'une seule particule ou de deux particules qui traversent la même région dans un intervalle de temps trop court pour que la première radiolésion soit réparée. Les ruptures double-brin sont dix fois plus rares que les simple-brin.

Les rayonnements ionisants provoquent également d'autres types de dégradations : pontages illégitimes entre les bases d'un même brin ou entre les bases de deux brins différents, dégradation des bases (les bases pyrimidiques étant plus radiosensibles que les bases puriques) (2).

Toutes les dégradations qui se produisent au niveau de l'ADN vont se répercuter au moment des étapes de transcription et de réplication et avoir des effets plus ou moins immédiats sur la vie de la cellule. A titre d'exemple, une dose de rayons X de 1 à 1,5 Gy provoque environ 1000 ruptures simples et 50 à 100 ruptures doubles par cellule. Remarquons que cette dose entraîne la mort de 50% des cellules de mammifères. Ceci suggère que les doubles liaisons ne sont pas nécessairement létales. Certaines sont réparables.

2.3.3 – Les mécanismes de réparation de l'ADN

Ces mécanismes visent à éliminer les radiolésions et reconstituer la structure originale de l'ADN, donc à restaurer la viabilité de la cellule. Ils peuvent être fidèles ou erronés selon que le mécanisme est saturé ou non. Ces systèmes de réparation sont constitutifs ou inductibles (i.e., apparaissant après la lésion).

Plusieurs modèles de réparation sont proposés mais le plus fréquent est le système d'excision – resynthèse (Figure 6).

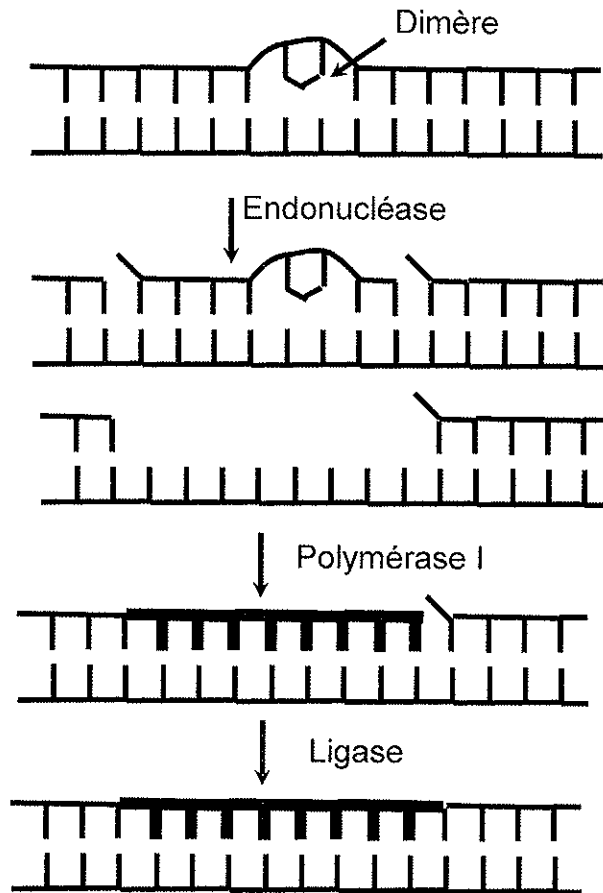


Figure 6 : *Processus de réparation de l'ADN (excision – resynthèse)*

Il existe également d'autres systèmes de réparation :

- Réparation par recombinaison ou post-réplivative (i.e., lorsque les cellules sont en voie de réplification (phase S), l'ADN-polymérase copie uniquement les structures qu'elle reconnaît, donc elle laisse des lacunes en face des lésions).
- Réparation SOS qui intervient lorsque les autres mécanismes sont saturés. Dans ce cas, la réparation est imparfaite : « n'importe quelles bases sont insérés au niveau de la lésion ». Ce mécanisme évite la mort de la cellule mais la fréquence de mutation est augmentée.
- Réparation des ruptures double-brins

2.4 – Interaction des radicaux libres avec les protéines

Les protéines sont beaucoup moins sensibles aux rayonnements ionisants. Cependant, les radiations ionisantes peuvent modifier la structure secondaire et tertiaire par formation ou rupture de liaison S-S entre résidus de cystéine, rupture de liaisons polypeptidiques, ou remaniement des liaisons de Van der Waals. L'effet sur les lipides est plus notable, notamment au niveau des bicouches lipidiques membranaires. Ainsi, les rayonnements ionisants peuvent engendrer la dégradation des membranes cellulaires, entraînant la mort de la cellule.

3 - La phase cellulaire

3.1 – Conséquences cellulaires d'une irradiation

Si les phénomènes physico-chimiques entraînés par les radiations ionisantes sont assez stéréotypés, les effets cellulaires sont en revanche très différents selon le tissu, selon la capacité de la cellule à se diviser ou non et selon sa phase dans le cycle cellulaire. C'est ce qu'exprime la loi classique de Bergonié – Tribondeau : « Les rayons agissent avec d'autant plus d'intensité sur les cellules que leur activité reproductrice est plus grande, que leur avenir caryocinétique est plus long, que leur morphologie et leurs fonctions sont moins définitivement fixées » (5).

Pour les cellules qui se divisent, les rayonnements ionisants induisent trois types d'effets : les retards de mitose, la mort cellulaire et les altérations des systèmes de régulation.

Les retards de mitose croissent avec la dose et ne dépassent pas une dizaine d'heures. Ils entraînent une synchronisation partielle du cycle cellulaire des cellules irradiées. Ces retards sont liés au blocage de passage de la phase G1 à la phase S par la protéine p53. Ce blocage permet une vérification voire une réparation de l'intégrité de l'ADN avant sa réplication (phase S).

La mort cellulaire (perte de capacité de division) peut survenir de façon :

- Différée : la prochaine mitose sera abortive et entraînera la mort,

- Mort des descendants cellulaires : la mutation a rendu non viable les cellules filles,
- Apoptose.

La mutation peut également être viable et rester présente dans la descendance de la cellule (5).

Les altérations des systèmes de régulation peuvent être à l'origine d'un cancer radio-induit. Les systèmes de régulation pouvant être touchés sont les récepteurs de facteurs de croissance qui permettent le passage de la phase G0 à la phase G1, les cyclines dont l'activation par une kinase est indispensable du stade G1 au stade S et du stade G2 au stade M. Enfin, les suppresseurs de tumeur avec comme chef de file la protéine p53 interfèrent avec les cyclines pour réguler ou modifier le cycle cellulaire.

Ainsi, si les contrôles ne sont pas satisfaisants, le cycle reste bloqué et l'apoptose cellulaire est éventuellement déclenchée.

En résumé, une irradiation peut produire :

- des lésions membranaires,
- un allongement du cycle cellulaire,
- une accélération des processus de différenciation,
- une altération de fonctions,
- la mort cellulaire.

3.2 – Modélisation de la survie cellulaire après irradiation (2,4)

Les courbes de survie cellulaire montrent comment varie, dans des conditions d'irradiation bien déterminées (nature du rayonnement, énergie, débit de dose...), la fraction de cellules survivantes S en fonction de la dose absorbée D.

La fraction de cellules survivantes est définie par :

$$S = \frac{\text{Nombre de cellules dans un lot irradié}}{\text{Nombre de cellules dans le lot témoin}}$$

En général, les courbes de survie $S = f(D)$ sont tracées sur une échelle semi-logarithmique.

Les modèles de survie cellulaire dépendent du type de cellules traitées. D'une lignée cellulaire à une autre elles peuvent changer au niveau de la forme et au niveau des valeurs. C'est à partir des données expérimentales que l'on choisit le modèle. Il existe plusieurs modèles mathématiques (par exemple, le modèle simple exponentiel, modèle sigmoïde, modèle quadratique...).

Les courbes de survie cellulaire cherchent donc à prévoir le comportement d'une population cellulaire normale à une dose donnée d'irradiation.

3.3 – Radiosensibilité et cycle cellulaire

La sensibilité aux radiations ionisantes varie selon les différentes phases du cycle cellulaire. La radiosensibilité est maximale pendant la mitose (M) et la phase G2. Elle est minimale en phase G1 et S.

Après une irradiation, un certain nombre de cellules qui étaient au repos entrent dans un cycle de division. Ce phénomène de recrutement est une conséquence directe du phénomène de repopulation. Une irradiation synchronise ainsi les divisions cellulaires pendant quelques cycles (3).

Les populations cellulaires tumorales sont toutes en cycle alors que les populations des tissus sains comportent des cellules en cycle et des cellules hors cycle en équilibre. Les tissus sains et cancéreux réagissent donc différemment à l'effet cytotoxique des radiations. La radiothérapie cherche à exploiter cet effet différentiel (1).

4 – La phase tissulaire

L'effet des rayonnements ionisants sur un tissu dépend comme nous l'avons vu de la radiosensibilité des cellules le composant, mais plus encore de la cinétique des

différents compartiments cellulaires du tissu et des phénomènes de réparation tissulaire.

Schématiquement, un tissu est divisé en deux compartiments tissulaires, un compartiment de prolifération d'une part et un compartiment fonctionnel d'autre part.

Le compartiment de prolifération est composé de cellules souches dont le rôle est de renouveler les cellules différenciées fonctionnelles et elles-mêmes en se divisant. Le coefficient de prolifération détermine la proportion de cellules souches engagées dans le cycle cellulaire.

Le compartiment fonctionnel est composé de cellules différenciées qui accomplissent la fonction particulière dévolue au tissu. Ces cellules ont une durée de vie moyenne déterminée.

4.1 – Conséquences d'une irradiation sur un tissu

Le devenir du tissu dépend du nombre de cellules souches survivantes, de la durée de vie des cellules différenciées et de l'efficacité des processus de réparation tissulaire. Plus la durée de vie des cellules différenciées est courte et le nombre de cellules souches survivantes faible, plus la diminution du nombre des cellules fonctionnelles sera conséquente. Ainsi, les conséquences d'une irradiation sur un tissu s'échelonnent d'une diminution transitoire de la population des cellules différenciées à une destruction fonctionnelle du tissu.

4.2 – Mécanismes de réparation tissulaire

Les mécanismes de réparation tissulaire concourent à limiter les effets radioinduits en accélérant la reconstitution du compartiment de prolifération. Pour cela, ils réduisent la durée du cycle mitotique des cellules souches ou augmentent le coefficient de prolifération.

Ces mécanismes de réparation tissulaire sont beaucoup moins efficaces, voire absents, dans les tissus tumoraux.

4.3 – Relation dose – effets biologiques

Il existe une radiosensibilité différente selon les tissus qu'ils soient sains ou tumoraux. Un effet toxique dit « déterministe » apparaît à partir d'une dose seuil pour tous les tissus. A partir de ce seuil, les effets sont d'autant plus sévères que la dose est élevée. Ils sont aussi fonction du volume irradié.

Région irradiée	Doses en grays (Gy)
Cristallin	8*
Encéphale**	50
Foie	30
Intestin grêle	35
Moelle épinière	45
Ovaire et testicule	6***
Poumon	20
Rein	20

* En une fraction ; ** Chez l'adulte ; pour l'enfant, la dose critique est plus faible ; *** la fabrication de gonocytes est définitivement compromise au-delà de cette dose, mais la fonction endocrine reste respectée à cette dose.

Tableau 1. Doses au-delà desquelles le risque de toxicité est élevé (fractionnement et étalement classique : 10 Gy/semaine). (1)

5 – Facteurs extrinsèques influençant les effets biologiques des radiations

5.1 – Effet oxygène

L'effet des radiations ionisantes dépend beaucoup de la teneur en oxygène du milieu. En absence d'oxygène moléculaire, les cellules sont deux à trois fois plus résistantes aux rayonnements ionisants. L'augmentation de la pression partielle en oxygène favorise les réactions en chaîne et entraîne une accentuation des lésions. L'effet dû à l'oxygène est quantifié par l'OER (Oxygen Enhancement Ratio), rapport de la dose donnée en anoxie à la dose donnée sur un tissu bien oxygéné pour obtenir le même effet biologique. Quand le TEL augmente, le rôle de l'oxygène est moins important, l'OER diminue.

Toutes les tumeurs comportent une sous-population hypoxique parce qu'éloignée de la vascularisation, d'autant plus importante que la tumeur est volumineuse.

L'effet dû à l'oxygène explique la médiocre radiosensibilité des tumeurs anoxiques, mal vascularisées (3).

5.2 – La température

La température peut modifier sensiblement les vitesses des réactions se produisant dans la phase dite chimique. En conséquence, le « froid » diminue les lésions, alors que la « chaleur » les augmente (1).

5.3 – Le facteur temps

C'est le facteur majeur puisqu'il peut être modulé en pratique clinique.

5.4 – Le fractionnement

Une dose administrée en deux séances séparées de quelques heures a pour conséquence une survie cellulaire supérieure à celle obtenue à la même dose administrée en une seule séance. L'irradiation lors d'un protocole de radiothérapie est toujours fractionnée pour profiter de l'effet différentiel entre tissu sain et tissu tumoral (1).

5.5 – L'étalement

Il correspond au temps écoulé entre la première et la dernière séance de traitement. Il permet aux cellules survivantes de se multiplier et de favoriser la repopulation en particulier dans les tissus sains. Un long étalement doit donc être évité car il protège relativement les tissus à renouvellement rapide comme c'est le cas des tumeurs (1).

En conclusion, l'effet biologique d'une dose donnée augmente lorsque que le fractionnement et/ou l'étalement diminue et vice-versa.

6 - Quelques repères historiques sur la radiothérapie

- 1895** : Découverte des rayons X par Wilhelm Conrad Röntgen (Würzburg)
- 1895** : Première tentative de traitement d'une rechute locale de cancer du sein, par Emil Grubbe (Chicago)
- 1896** : Découverte de la radioactivité naturelle par Becquerel
- 1896** : Première utilisation pour le cancer de l'estomac par Vicor Despeignes (Lyon)
- 1896** : Irradiation d'une tumeur cutanée d'une enfant de quatre ans par Léopold Freund (Vienne)
- 1897** : Thomson identifie les électrons, à l'origine des RX
- 1898** : Découverte du radium par Pierre et Marie Curie
- 1899** : Première guérison formelle par rayons X (deux photographies prises à trente ans d'intervalle)
- 1901** : Premières utilisations thérapeutiques du radium en curiethérapie cutanée par le Dr Danlos (Hôpital Saint-Louis - Paris)
- 1903** : Première disparition d'adénopathies de la maladie de Hodgkin par les rayons X (Drs Senn et Pusey)
- 1904** : Premier traité de radiothérapie par Joseph Belot !
- 1905** : Découverte de la sensibilité des séminomes aux Rayons X par Antoine Bécclère
- 1913** : Fondation de la partie scientifique de l'Institut du Radium par Marie Curie (mais arrêt du fait de la Grande Guerre)
- 1913** : Fondation de la section médicale de l'institut du radium par Claudius Regaud (qui part au front avec Marie Curie)
- 1915** : Modèle atomique par Rutherford - Lois de désintégration radioactive - Développement des tubes à RX
- 1920** : Structuration de la radiothérapie autour de Marie Curie : Institut du Radium
- 1921** : Fondation de l'Institut du Cancer à Villejuif (Institut Gustave Roussy - anatomopathologiste)
- 1925** : Ecole française de curiethérapie : Jean Pierquin, Georges Richard et Simone Laborde.
- 1929** : Création des premières 'bombes au radium', dont deux situées dans la région parisienne

- 1930** : Travaux de l'équipe de l'Institut Curie sur le fractionnement (Regaud, Coutard, Lacassagne).
- 1932** : Découverte du neutron par Chadwick
- 1934** : Mort de Marie Curie d'une anémie pernicieuses (myélodysplasie)
- 1934** : Découverte des radioéléments artificiels par Irène et Frédéric Joliot-Curie
- 1934** : Publication de 23% de guérisons de cancers ORL par les Rayons X (Dr Coutard - Institut Curie)
- 1936** : Monument à la mémoire des 'martyrs des Rayons X' : 350 noms de médecins et scientifiques morts de la manipulation incontrôlée de la radiothérapie (dont 65 français).
- 1936** : François Baclesse (Institut Curie) jette les bases du traitement conservateur du cancer du sein
- 1948** : Premier réacteur nucléaire de recherche ZOE (Frédéric Joliot) : productions de radio-éléments artificiels
- 1951** : Première bombe au Cobalt
- 1952** : Premier accélérateur linéaire
- 1956** : Mort d'Irène Joliot-Curie d'une leucémie myéloïde chronique
- 1960** : Premières dosimétries - Travaux d'Andrée Dutreix
- 1960** : Développements modernes de la radiothérapie, notamment en France à l'Institut Gustave Roussy (Maurice Tubiana, Jean Dutreix)
- 1960** : Développement de la curiethérapie avec chargement secondaire actif (Bernard Pierquin)
- 1973** : Invention du scanner par G.N. Hounsfield
- 1990** : Applications du scanner et des ordinateurs pour la dosimétrie : radiothérapie conformationnelle,
- 2000** : Un cancéreux guéri sur deux doit sa guérison, en tout ou en partie, aux effets bénéfiques des rayons X.

C HAPITRE II : LES RADIODERMITES

I – Structure de la peau

La peau est un organe majeur du corps humain puisqu'elle en représente 3% en masse chez une personne de 70 Kg. Elle constitue une barrière mécanique, physique et chimique protectrice pour l'organisme contre les agressions extérieures. D'autres fonctions lui sont également attribuées comme un rôle dans la thermorégulation, des fonctions sensorielles ainsi que des fonctions dans le système immunitaire du corps humain. La peau est constituée d'une structure complexe que nous allons détailler ici (6).

1 – Anatomie microscopique

La peau comprend trois couches : l'épiderme d'origine ectoblastique le plus superficiel, le derme et l'hypoderme d'origine mésenchymateuse.

1.1 – L'épiderme

L'épiderme constitue la couche superficielle. Il est avasculaire et son épaisseur varie de 0,05 à 1 mm selon la région du corps. Il comprend plusieurs strates que nous allons présenter ici de la plus profonde à la plus superficielle (5) :

La couche basale ou couche germinative

Les cellules de cette couche sont de type cylindrique, disposées en palissade et présentant de gros noyaux. Elles possèdent un index mitotique élevé. La couche basale présente des ondulations, dites dents de Henlé, dont le degré varie selon la région. Le derme s'invagine dans l'épiderme sous forme de crêtes papillaires

séparées par des prolongements épidermiques interpapillaires. Ces papilles favorisent, en offrant une plus grande surface de contact, les échanges nutritifs entre le derme, riche en vaisseaux sanguins, et l'épiderme. L'épaisseur de la couche basale varie considérablement selon la région, ce qui conduit à des réponses épidermiques différentes lors d'une irradiation ionisante (6).

La couche spinocellulaire

Cette couche comprend sept à dix assises cellulaires. Il s'agit de la première strate où les cellules tendent à s'aplatir, le noyau à diminuer. Les inclusions cytoplasmiques augmentent et la kératine apparaît. Les cellules sont reliées entre elles par des ponts intercellulaires formant des spicules à la surface cellulaire (6,7).

La couche granuleuse

Cette strate constitue une zone de transition. Elle est formée de quatre à cinq couches cellulaires contenant un noyau et des organites en involution ainsi que des granulations. Ces granulations contenant de la kératine confluent et forment des plages de kératine (6,7).

La couche cornée

Cette couche est composée de cellules involuées, anuclées, contenant uniquement de la kératine. Les cellules sont aplaties parallèlement à la surface. La couche cornée forme approximativement 25% de l'épaisseur cutanée.

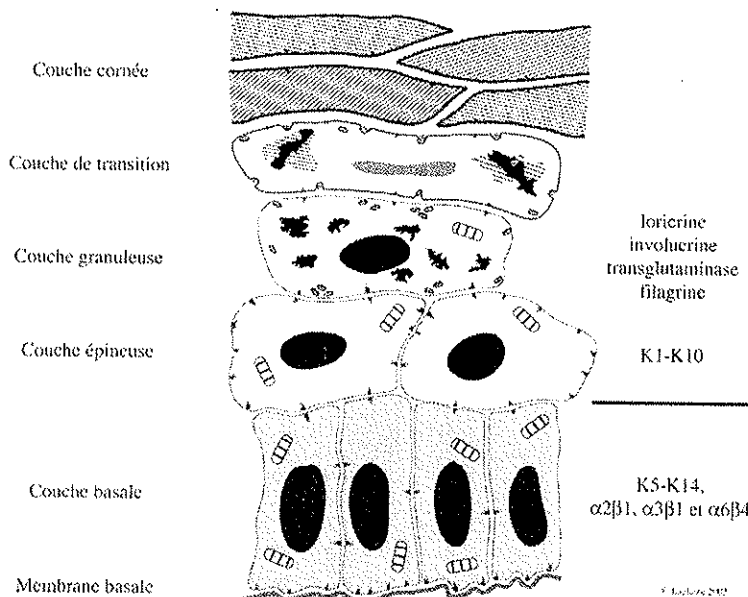


Figure 7 : Histologie de la peau

L'épiderme est renouvelé selon un cycle cellulaire de vingt et un jours environ. Ce cycle débute au niveau de la couche basale où les cellules se divisent par mitoses successives. Les cellules sont progressivement « poussées » vers la surface par l'apparition de cellules plus jeunes. Les cellules se transforment au cours de leur « remontée » vers la surface, en acquérant successivement les caractéristiques des différentes couches de l'épiderme. Elles finissent par desquamier au niveau de la couche cornée (5).

1.2 – Le derme

Le derme mesure de 1 à 2mm d'épaisseur. Il est séparé de l'épiderme par la lame basale. Le derme est formé d'un tissu conjonctif dense riche en fibres réticulines, collagènes et élastiques noyées dans la substance fondamentale. Les cellules sont des fibroblastes essentiellement, des histiocytes et des mastocytes. Les capillaires sanguins artériels et veineux forment des boucles dans les papilles dermiques. Les nerfs suivent les trajets des vaisseaux jusqu'au derme superficiel où ils se terminent en corpuscules sensoriels (5, 8).

1.3 – L'hypoderme

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche cellulo-adipeux. Il s'agit d'un tissu de glissement séparant la peau des fascias profonds (8).

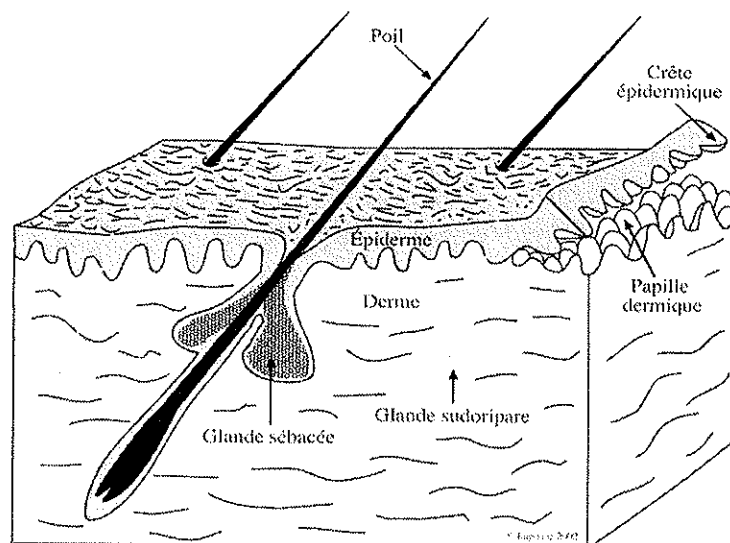


Figure 8 : Structure du tissu cutané

2 – Les structures annexes de la peau (6)

2.1 – Le follicule pileux

Le follicule pileux est une invagination de l'épiderme dans le derme. Le poil correspond à une différenciation particulière de la couche cornée.

2.2 – La glande sébacée

La glande sébacée est une glande exocrine alvéolaire annexée au poil. Elle excrète du sébum dans la cavité folliculaire du poil.

2.3 – La glande sudorale

Elle forme un peloton profond dans le derme et traverse l'épiderme pour s'ouvrir à la peau par un pore.

2.4 – Le mélanocyte

Le mélanocyte est une cellule de forme étoilée dérivée de la crête neurale spécialisée dans la synthèse du pigment mélanique. Il est situé au niveau de la couche basale de l'épiderme et dans le derme.

2.5 – La cellule de Langerhans

La cellule de Langerhans est une cellule dendritique siégeant dans le stratum spinosum de l'épiderme. Elle forme un ensemble d'arborisations dendritiques amyéliniques dit réseau de Langerhans. Ce réseau représente l'un des récepteurs périphériques de la sensibilité tactile (7).

II – Physiopathologie des radiodermites

Les premières manifestations radio-induites cutanées sont observées en 1901 par Henri Becquerel. Même lorsque la peau n'est pas la cible thérapeutique, c'est le premier tissu traversé par les rayonnements lors d'une irradiation externe. Dans tout traitement de radiothérapie, les cellules de la peau subissent des dégradations (9).

On distingue les manifestations précoces et les manifestations tardives. Les premières apparaissent durant le traitement ou dans les six mois qui le suivent ; les manifestations tardives interviennent après ce délai.

D'une manière générale, les réactions cutanées dépendent essentiellement de la survie et de l'intégrité de l'activité proliférative de la couche basale de l'épiderme et du tissu conjonctif sous-jacent (10).

1 – Physiopathologie des réactions cutanées précoces

L'état cinétique du tissu irradié, notamment le temps de renouvellement, influence l'apparition des lésions radioinduites. Elles se manifestent plus tardivement pour un tissu à renouvellement lent que pour un tissu à renouvellement rapide. Dans les tissus, l'association de cellules à renouvellement rapide et lent explique la complexité des effets secondaires (9).

Le processus d'irradiation s'accompagne d'une forte production de radicaux libres.

Le stress oxydant s'effectue essentiellement sur les cellules souches de la couche basale proliférative de l'épiderme.

L'altération de la couche basale active la transcription des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de croissance. L'interaction entre cellules épithéliales et cellules conjonctives est initiée en partie par l'interleukine 1 alpha sécrétée par les cellules épithéliales altérées. L'interleukine 1 alpha peut moduler la synthèse d'autres médiateurs pro-inflammatoires et des protéases produites par les fibroblastes. De plus, les radicaux libres sont capables de dégrader localement les fibres de collagène du tissu conjonctif, déclenchant un signal de migrations des cellules de la réaction inflammatoire en direction de ce secteur lésé. Le stress cellulaire provoqué induit une cascade d'interactions protéines – ADN qui se traduit par une activation de gènes dits précoces (c-fos et c-jun). Ces derniers seraient responsables de la

réponse biologique ultérieure telles que la réparation de l'ADN, l'arrêt de la croissance cellulaire ou la production de cytokines.

D'autres effets doivent également être pris en compte tels que l'altération des cellules endothéliales, la diminution des cellules de Langerhans, l'inflammation et l'apoptose des cellules épidermiques (9).

L'altération des cellules endothéliales est due à un infiltrat inflammatoire périvasculaire associé à une dilatation vasculaire.

Ces différentes lésions cellulaires conduisent à une perte de fonction de la barrière cutanée et peuvent conduire à une colonisation bactérienne, une surinfection ou à la production de superantigènes.

La réparation de l'épiderme se fait par la prolifération des cellules germinatives de la couche basale sous l'influence de l'EGF (Epidermal Growth Factor) à l'intérieur de la zone irradiée. De plus, lorsque cette zone est de petite dimension, les cellules situées en périphérie peuvent recouvrir la lésion.

L'atteinte fonctionnelle du derme et des tissus sous-cutanés détermine des effets tardifs.

2 – Physiopathologie des réactions cutanées tardives : la fibrose

Histologie

La fibrose est définie histologiquement par l'accumulation anormale de matrice extracellulaire. La constitution du tissu fibreux, son remodelage permanent et sa pérennité sont les conséquences retardées des lésions initiales de l'endothélium vasculaire et des cellules conjonctives, amplifiées puis entretenues par l'action locale des facteurs de croissance et de cytokines.

La « phase préfibrotique » correspond, au niveau clinique, à la « phase de constitution ». C'est une inflammation chronique aspécifique caractérisée par une perméabilité vasculaire accrue entraînant une extravasation de protéines sériques et la formation d'œdème. Les fragments de la matrice attirent localement les cellules conjonctives, épithéliales et sanguines: La destruction ultérieure des cellules endothéliales et la thrombose vasculaire associée conduisent à la nécrose de microvaisseaux et à une ischémie locale. La perte de cette barrière endothéliale

naturelle a pour conséquence directe l'exposition des cellules conjonctives à des stimuli auxquels elles sont normalement étrangères, avec en particulier une activation fibroblastique (11).

Lors de la « phase fibreuse constituée », le tissu fibreux s'enrichit en cellules de la réaction inflammatoire et en fibroblastes. Les cellules endothéliales restent présentes, elles sont à l'origine de phénomènes secondaires de néovascularisation liée à l'extension de la fibrose. Les fibroblastes prolifèrent et sécrètent les différents composants de la matrice extracellulaire sous l'impulsion de facteurs de croissance. Il coexiste des zones de fibrose active caractérisées par un feutrage inorganisé de matrice extracellulaire, une densité élevée de myofibroblastes et de néovaisseaux, et des zones de fibrose pauci-cellulaire et peu vascularisées.

Au stade tardif (10 à 20 ans après l'irradiation), les tissus sont le siège d'une fibrose peu vascularisée et pauvre en fibroblastes. La densité et la stabilité de la matrice extracellulaire sont augmentées, cependant la matrice reste très fragile parce que soumise à des poussées inflammatoires tardives qui sont soit spontanées soit dues à un traumatisme local (12).

Mécanismes cellulaires et moléculaires

Le fibroblaste est la cellule clé du tissu conjonctif. Il sécrète à la fois les différents constituants de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, protéoglycanes) et les enzymes de sa dégradation (protéases, collagénases, estérases), en assurant ainsi le renouvellement et l'équilibre entre synthèse et dégradation. Le fibroblaste est également capable de produire des facteurs de croissance (interféron bêta, PDGF, EGF et TGF Béta) et des protéoglycanes. Le fibroblaste irradié peut évoluer vers un phénotype myofibroblastique décrit comme temporaire, mais il serait permanent dans la fibrose hypertrophique radio-induite. Ces myofibroblastes présentent une prolifération accrue et une sécrétion matricielle amplifiée. L'accumulation de matrice extracellulaire est de plus liée à une diminution des collagénases. A noter que le TGF Béta serait le principal responsable de l'initiation et de l'entretien de la fibrose. Au stade d'initiation de la fibrose, le TGF Béta stimule la synthèse de protéines de la matrice par les fibroblastes. Pendant les stades d'extension et de chronicité de la fibrose, le TGF Béta pourrait être synthétisé par les myofibroblastes eux-mêmes. Enfin, la sénescence accélérée du fibrocyte irradié pourrait expliquer

l'appauvrissement progressif associé à un remplacement cellulaire incomplet des plages de fibrose pauci-cellulaire.

La production de radicaux libres oxygénés constitue un autre élément clé de la physiopathologie des effets tardifs de la radiothérapie. En effet, lors des exsudations sériques secondaires, les polynucléaires et les macrophages sont stimulés par contact avec les produits de dégradation du collagène. Une fois stimulées, ces cellules libèrent des radicaux libres provenant de la réduction de l'oxygène et des protéases. Le processus est alors auto-entretenu dans un foyer inflammatoire chronique. Tout « stress oxydatif » ultérieur accentue la production régulière de radicaux libres et contribue à l'extension périphérique de la fibrose.

Enfin, des hydroperoxydes lipidiques peuvent être produits par réaction des radicaux libres avec les membranes cellulaires (12).

La fibrose sous-cutanée doit donc être considérée comme la résultante de phénomènes évolutifs, auto-entretenus, susceptibles d'être accessibles en partie à une intervention médicamenteuse.

CHAPITRE III : MESURES DES RADIODERMITES

I – Classification visuelle des radiodermites proposée par le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

1 – Echelle RTOG des réactions cutanées précoces

Durant l'exposition de la peau aux radiations ionisantes, différents grades de toxicité se succèdent dont la sévérité dépend des conditions d'exposition.

1.1 – L'érythème fugace

Cet érythème est « initial », il apparaît à quelques heures de l'irradiation et se prolonge jusqu'à 24 à 48 heures. Cette réaction semble être de type inflammatoire. La perméabilité vasculaire est augmentée et les enzymes protéolytiques sont activées. Cette étape semble inéluctable en l'absence de thérapeutique (13).

1.2 – L'érythème

Cet érythème est plus intense et apparaît 10 à 14 jours après l'irradiation. Il est caractérisé par une teinte rougeâtre sans autres changements épidermiques. Cette réaction implique les cytokines. L'érythème est un effet indirect du degré de sévérité de l'atteinte de la couche basale de l'épiderme. Une desquamation sèche ou exsudative pourra être observée après 3 à 6 semaines.

1.3 – La radiodermite de grade 1

La radiodermite de grade 1 est presque toujours observée lors de la troisième semaine d'irradiation soit après 30 Grays environ. Cette radiodermite se traduit

cliniquement par un érythème discret ou une desquamation sèche. A ce stade, se manifestent un prurit, une épilation transitoire et une pigmentation. La sécheresse cutanée et la perte de cheveux sont des manifestations indirectes des atteintes des glandes sébacées et des follicules pileux (9,13).

1.4 – La radiodermite de grade 2

La toxicité cutanée se traduit par un érythème d'intensité moyenne, un œdème modéré voire une desquamation exsudative résultant de la disparition locale de l'épiderme au niveau des plis et des zones de peau fine. Le grade 2 est habituellement constaté après 4 à 5 semaines de traitement soit une dose d'irradiation cutanée de 40 Grays ou plus. La desquamation exsudative est caractérisée par une nécrose de l'épiderme et la mise à nu du derme. Ces lésions suintantes peuvent être douloureuses et secondairement surinfectées. Histologiquement, les artérioles sont obstruées par des thrombi de fibrine et l'œdème est majeur. La radiodermite de grade 2 cicatrise progressivement par l'intermédiaire d'une augmentation de l'expression du facteur de croissance EGF (Epidermal Growth Factor). La régénération de l'épiderme se fait sur 3 à 5 semaines après l'irradiation et la cicatrisation se fait complètement après 1 à 3 mois en l'absence de surinfection (9,13).

1.5 – La radiodermite de grade 3

La desquamation exsudative se présente sous forme de plaques confluentes d'au moins 1,5 cm de diamètre, débordant des plis et des zones de peau fine. L'œdème peut y être associé (9).

1.6 – La radiodermite de grade 4

Peu observée dans des conditions habituelles de traitement, la radiodermite de grade 4 se caractérise par l'apparition d'ulcération ou de nécrose du derme et de phénomènes hémorragiques spontanés. La radionécrose peut être très profonde jusqu'au plan osseux.

GRADE				
0	1	2	3	4
Rien	Erythème discret ou desquamation sèche	Erythème modéré à majeur ou desquamation exsudative uniquement sur les plis, œdème modéré	Desquamations exsudatives confluentes, de plus de 1,5 cm de diamètre débordant des plis	Nécrose cutanée ou ulcération du derme ; phénomènes hémorragiques spontanés

Tableau 2. Classification des radiodermes du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria For Adverse Events version 3 (ANNEXE 1)*.

Lorsque les réactions aiguës ne régressent pas, il peut résulter des ulcérations chroniques, une fibrose ou une nécrose des structures sous-jacentes. Il s'agit alors des réactions cutanées tardives (9,13).

2 – Echelle SOMA LENT (*Subjective Objective Management Analytic Late Effects of Normal Tissues*) des réactions cutanées tardives

Les réactions cutanées tardives ne sont pas systématiques. Aucune corrélation entre l'importance des manifestations précoces et l'apparition d'effets tardifs n'a été clairement démontrée. Les effets tardifs de l'irradiation (télangiectasies, atrophie, sclérose) sont liées à l'atteinte du derme et des tissus sous-cutanés. Les lésions radio-induites sont par définition limitées au volume irradié, cependant les manifestations tardives telle que la fibrose peuvent s'étendre en dehors du volume irradié. L'atteinte du derme et des tissus sous-cutanés est caractérisée en histologie par la présence de fibroses. L'expression clinique de ces réactions cutanées tardives est polymorphe allant d'un état poikilodermique à une nécrose dont la particularité sera la lenteur de cicatrisation nécessitant parfois des greffes ou des plasties. Contrairement à ce qui a été longtemps supposé, les réactions cutanées tardives ne sont pas figées dans le temps. Leur évolution spontanée se fait vers une aggravation

progressive sur plusieurs années et aboutit à des séquelles irréversibles plus ou moins sévères. On distingue trois phases dans l'évolution de la toxicité cutanée tardive des rayonnements (11).

2.1 - La phase de constitution

Cette phase se déroule pendant 6 à 24 mois suivant l'irradiation. Elle peut être asymptomatique ou se traduire par des signes d'inflammation chronique localisée à type d'œdème cutané et sous-cutané, érythème, prurit ou douleur.

2.2 - La phase de séquelle organisée

Cette phase se manifeste sur une peau non inflammatoire, sèche, dépilée parfois prurigineuse. L'épiderme est aminci. Le derme et les tissus sous-cutanés sont épaissis et indurés. Les capillaires dermiques, élargis et irréguliers sont visibles au travers de l'épiderme sous forme de télangiectasies.

2.3 - La phase très tardive

Elle fait place à une atrophie sous-cutanée après destruction du tissu normal associée à une rétraction dure voire pierreuse (sclérose) des tissus pouvant être douloureuse. La peau prend un aspect blanc dépoli ou hyperpigmenté.

A ces séquelles superficielles, peuvent être associés un retentissement en aval de compression ou de rétraction locale, un œdème lymphatique, une limitation des mouvements de l'épaule en cas d'irradiation mammaire, ainsi que des complications locales de type ulcération spontanée ou provoquée par un traumatisme, retard de cicatrisation ou surinfection.

L'échelle SOMA LENT présente surtout les effets secondaires tardifs, mais certains sont aussi des réactions aiguës rencontrées. Le tableau suivant présente des effets aigus et tardifs pour la peau. Lorsque l'effet secondaire est écrit en noir, c'est qu'il peut se présenter tardivement, mais aussi durant le traitement ou peu de temps après.

Tableau A 3 : échelle SOMA LENT de la peau et des tissus cutanés

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Douleur	Hypersensibilité, pruritus	Intermittente et tolérable	Persistante et intense	Insupportable
Rugosité	Présente, asymptomatique	Symptomatique	Requiert une attention constante	
Œdème	Asymptomatique	Symptomatique	Dysfonction partielle	Dysfonction totale
Perte de pilosité	Éclaircissement	Taches sans poils, permanent	Perte complète	
Hyperpigmentation	Légère et transitoire	Permanente et marquée		
Ulcération	Épiderme seulement ≤ 1 cm ²	Jusqu'au derme > 1 cm ²	Sous-cutanée	Nécrose, exposition des os
Télangiectasie	< 1 /cm ²	1 /cm à 4 /cm	> 4 /cm	
Fibrose/cicatrice	Présente, asymptomatique	Symptomatique	Dysfonction partielle	Dysfonction totale
Atrophie	10 – 25 %	25 – 40 %	40 – 75 %	Tout le sein

Tableau 3 : Echelle SOMA LENT de la peau et des tissus cutanés.

3 – Facteurs de risques

Les réactions cutanées aiguës dépendent de nombreux facteurs liés aux conditions d'irradiation d'une part (dose, fractionnement...) et à des facteurs physiques propres au patient.

3.1 – Dose et fractionnement

La dose totale, la dose par séance, le fractionnement et la nature des rayonnements, le volume irradié et la surface exposée influencent le degré de dommages engendrés sur l'épiderme, le derme, les structures annexes et la microvascularisation. L'utilisation de bolus augmentant la dose au niveau de la peau majore la toxicité cutanée. L'administration concomitante de certains cytostatiques

(anthracyclines, actinomycine D...) majore les phénomènes aigus. La dose par fraction influence davantage les réactions tardives que les réactions aiguës (14).

3.2 – Facteurs physiques

La sévérité de la réaction cutanée est également dépendante du patient. Ainsi, l'âge, le sexe, l'état nutritionnel, le taux d'hémoglobine, le phototype, l'intégrité initiale du revêtement cutané irradié, le tabagisme, l'exposition antérieure aux UV, certains facteurs de co-morbidité (le diabète, VIH) sont autant de facteurs qui prédisposent le patient à un degré de sensibilité cutanée aux rayonnements (14). De plus, lors d'une irradiation mammaire, le geste chirurgical (mastectomie ou tumorectomie), l'existence d'un curage axillaire, la taille du sein, la localisation (creux axillaire, sillon sous-mammaire), le stade de la tumeur sont également des paramètres à prendre en compte dans la toxicité cutanée d'une radiothérapie. De même, des facteurs de radiosensibilité encore mal connus interviennent très probablement car les effets secondaires ne peuvent être expliqués seulement par les modalités de l'irradiation ou des données anatomiques (12). La découverte de déficits dans les mécanismes de réparation de l'ADN dans certaines maladies congénitales rares (xéroderma pigmentosum, ataxie-télangiectasies, anémie de Fanconi, syndrome de Bloom, syndrome de Gorlin) va dans ce sens. Les patients atteints de sclérodémie, de lupus érythémateux disséminé et peut-être de polyarthrite rhumatoïde semblent également développer une toxicité sévère sans qu'aucune explication puisse être donnée actuellement (13).

II – La colorimétrie comme évaluation des radiodermites précoces ?

Dans ce chapitre, nous nous proposons de définir ce qu'est la couleur et comment l'on peut la mesurer d'une manière standardisée à l'aide d'un colorimètre. Le colorimètre est un appareil qui permet d'estimer « l'intensité » d'un érythème.

La couleur est définie comme l'impression que fait sur l'œil la lumière émise par les sources lumineuses ou diffusée par la surface d'un objet. En fait, la couleur n'existe pas de façon intrinsèque. C'est l'interprétation, réalisée par le cerveau, des stimuli reçus par l'œil qui crée la couleur. Pour voir une couleur, trois éléments sont nécessaires : une source lumineuse, un objet et un système visuel (œil ou appareil de mesure).

1 – La source lumineuse

La lumière solaire est constituée par la superposition d'une infinité d'ondes électromagnétiques. Les ondes électromagnétiques sont souvent caractérisées par leurs longueurs d'onde.

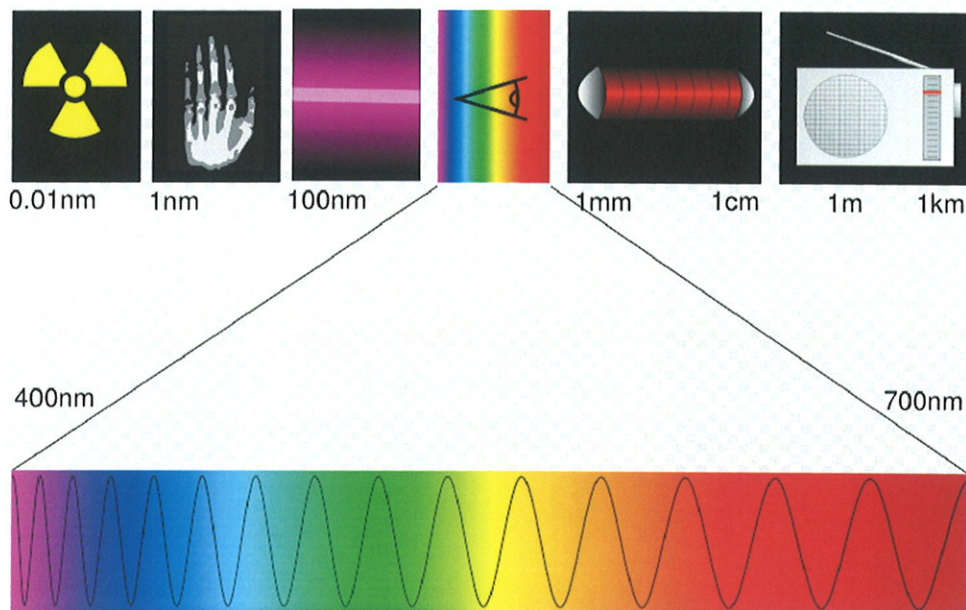


Figure 9 : Spectre électromagnétique

L'œil humain perçoit les ondes électromagnétiques dont les longueurs d'ondes sont comprises entre 380 et 780 nm. Il s'agit du spectre visible.

Une source de lumière quelconque peut être qualifiée par son spectre d'émission, c'est-à-dire l'ensemble des longueurs d'onde constituant cette lumière. On peut connaître, pour une source de lumière donnée, la proportion de chacune des longueurs d'onde, ou encore de chacune des couleurs.

La lumière du jour ne peut pas servir de standard comme source lumineuse car elle varie en fonction du lieu, des conditions météorologiques, de la latitude, de l'heure du jour...

La commission internationale de l'éclairage (CIE) a été amenée à standardiser les sources lumineuses en illuminants.

Quelques exemples importants d'illuminants standards :

Illuminant A = Source incandescente à une température de 2856 K.

Illuminant D65 = Lumière du jour produite par le soleil (i.e., source lumineuse à une température de 6504 K).

Illuminant F = Lampe fluorescente.

2 – La couleur des objets : fruit de l'interaction lumière / matière

L'interaction de la lumière avec la matière se caractérise par trois effets macroscopiques :

- La transmission : la lumière traverse l'objet et sort de celui-ci non modifiée (i.e., non atténuée).

Exemples d'objet transmissifs : les films transparents, le verre...

- La réflexion : la lumière est renvoyée dans une direction opposée en entrant au contact de l'objet.

Exemples d'objet réfléchissant : le papier blanc, les miroirs...

- L'absorption : la lumière est partiellement ou complètement absorbée par l'objet.

Chaque objet est caractérisé par ses propriétés d'absorption sélectives de la lumière blanche. L'absorption dépend de la longueur d'onde incidente.

La courbe spectrale d'un objet illustre la capacité de la matière à absorber et à réfléchir certaines longueurs d'onde de la lumière blanche incidente. Elle fait intervenir la notion de réflectance. La réflectance est la proportion d'énergie qui est réfléchiée par un objet (par rapport à l'énergie incidente) à chaque longueur d'onde.

Elle est généralement exprimée en pourcentage. La caractéristique spectrale est l'ADN de la couleur.

Deux échantillons peuvent apparaître identiques sous une source de lumière et différents sous une autre source. Cet effet est appelé le métamérisme.

La lumière incidente (ou énergie incidente) est captée par l'objet qui « réfléchit » cette lumière. La lumière réfléchie peut être divisée en trois parties : la lumière diffusée par le volume, la lumière diffusée par la surface et la réflexion spéculaire.

La lumière diffusée par le volume provient des faisceaux de lumière qui ont pénétré à l'intérieur de l'objet et qui en ressortent après y avoir été réfléchis et absorbés plusieurs fois. Cette diffusion homogène (on parle de diffusion lambertienne) porte donc l'information de couleur.

La lumière diffusée par la surface provient, comme son nom l'indique, des faisceaux diffusés par les défauts présents à la surface de l'objet. Elle porte donc une information sur l'état de surface de l'échantillon (ses ondulations, sa texture, ses défauts de surface, etc.).

La lumière spéculaire, enfin, est constituée de faisceaux réfléchis à un angle symétrique par rapport à la normale de l'objet (comme sur un miroir). Sa couleur n'est pas liée à celle de l'objet puisqu'elle n'y pénètre pas), mais à celle de la lumière incidente. Cette réflexion, à laquelle on donne couramment le nom de reflet, n'est autre que la brillance...

Lorsque l'on mesure la couleur d'un objet, on peut tenir compte ou non de la brillance (on dit que « la lumière spéculaire est incluse ou exclue »). Dans notre étude (mesure de couleur sur la peau), nous avons négligé ce paramètre, considérant la peau comme « mate ».

3 – Le système visuel

Si l'on simplifie le système visuel humain, on peut considérer l'œil en trois parties fonctionnelles :

- L'iris qui régule l'entrée de la lumière dans l'œil.
- Le cristallin qui régule la netteté avec laquelle on voit les objets.

- La rétine qui est le transducteur et la première étape du traitement du message visuel. Le nerf optique est relié à la rétine.

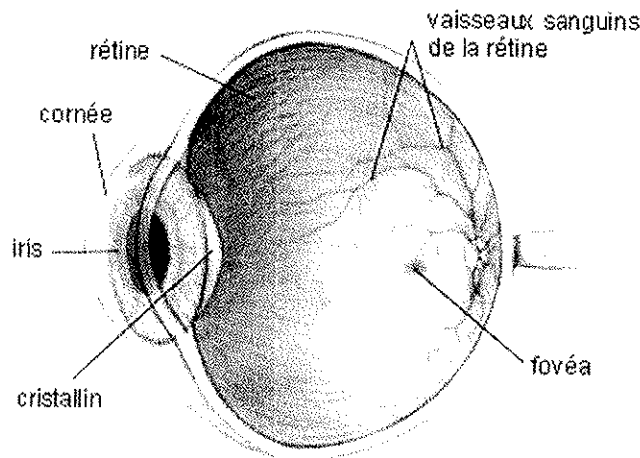


Figure 10 : Coupe de l'œil humain

Deux types de cellules sont présents dans la rétine :

- Les cônes sont six à sept millions d'autant plus concentrés qu'on est proches de la fovea (située dans l'axe visuel de l'oeil).
- Les bâtonnets sont cent vingt à cent trente millions principalement situés en périphérie.

	Bâtonnets	Cônes
Topographie	Rétine périphérique	Fovea surtout
Domaine de vision	Nocturne scotopique	Diurne photopique
Sensibilité	Forte	Faible
Acuité visuelle	Faible	Forte
Variance	Vision univariable non colorée = perception des variations de clarté	Vision tricolorée = perception des couleurs
Adaptation	Importante et lente	Faible et rapide
Pigment	Rhodopsine	Trois pigments : Vert, Rouge et Bleu

Tableau 4 : Propriétés des cônes et des bâtonnets.

La compréhension de la neurophysiologie de l'œil ainsi qu'un certain nombre d'expériences a permis de modéliser l'observateur dit standard par les fonctions colorimétriques.

Il existe deux types d'observateurs :

- Observateur 2° : Pour un tel observateur, la lumière arrive sur l'œil avec une incidence (angle de vision) de deux degrés qui sensibilise les cônes responsables de la vision photoptique (vision diurne).
- Observateur 10° : Dans ce cas l'angle de vision est de dix degrés et permet une sensibilisation des cônes et des bâtonnets responsables des deux types de vision (nocturne scotopique et diurne photoptique).

4 – Les systèmes colorimétriques ou comment « mesurer » la couleur

Mesurer la couleur n'est donc pas une tâche facile. Comme nous venons de le voir, il est difficile d'attribuer une valeur absolue à la couleur d'un objet. Les graphistes, les coloristes se sont dotés de palettes de couleurs, encore appelées nuanciers. Les palettes de couleurs proposent des dizaines de couleurs mais il ne s'agit là que de teintes (i.e., noms associés à telle ou telle couleur).

4.1- Les espaces colorimétriques

Pour associer une valeur à une couleur, c'est-à-dire en faire une mesure, des systèmes colorimétriques ont été développés. On parle d'espaces colorimétriques parce qu'ils permettent de créer, de spécifier et de visualiser des couleurs.

Les espaces colorimétriques prennent en compte les éléments « lumière », « objet » et « système optique » pour décrire la couleur en paramètres numériques.

Les paramètres numériques sont :

- La tonalité chromatique qui caractérise la couleur elle-même (ex : rouge, vert, jaune, bleu...). Ce paramètre est bien sûr associé à la longueur d'onde. En colorimétrie, on note 'a' le paramètre, la « quantité », de Rouge/Vert et 'b' le paramètre Jaune/ Bleu.

- La clarté L qui caractérise la capacité de l'objet à renvoyer plus ou moins de la lumière (l'objet est clair ou foncé).
- La saturation C qui caractérise la teneur en couleur de l'objet. La couleur peut ainsi soit se rapprocher du gris (teinte désaturée) soit d'une teinte saturée (couleur vive).

Il existe plusieurs types d'espaces colorimétriques.

- Les espaces de référence correspondent à l'ensemble des couleurs que perçoit la vision humaine. Dans ces systèmes, les couleurs sont notées de manière absolue, c'est-à-dire que les valeurs attribuées à une couleur définissent une couleur unique.
- Les espaces dépendant d'un matériel restituent des couleurs par transposition d'un procédé ou d'une technique de synthèse de couleur.
- Les espaces perceptuels sont basés sur le fonctionnement de la perception humaine. Ils permettent de bien séparer les notions de luminosité, de teinte et de saturation. Par exemple, le nuancier de Windows utilise un système perceptuel (modèle TSL).

C'est la Commission Internationale de l'Eclairage (CIE) qui fut en charge dans les années 20 de concevoir un système de couleur de référence. Le cahier des charges était simple et clair : construire le modèle colorimétrique d'un matériel très répandu sur notre planète, l'oeil humain. Autrement dit, il faut définir l'espace colorimétrique correspondant à la vision d'un observateur moyen. La réalisation d'un tel système était un vrai défi car l'espace couleur correspondant devait être représentatif et la notation des couleurs devait rester accessible.

4.2 - L'Observateur Standard de la CIE

Wright et Guild entreprennent de modéliser la vision humaine. Ils font une série d'expériences avec un groupe de personnes représentatives d'une vision humaine moyenne. C'est « l'Observateur de Référence » exposé en 1931, dit CIE 1931. Il correspond à une vision des couleurs sous un angle de 2°.

L'expérience consiste à comparer deux couleurs. La première couleur qui correspond à une couleur spectrale pure est produite par une source

monochromatique, c'est-à-dire possédant une longueur d'onde unique. La deuxième couleur est produite par le mélange de trois couleurs RVB. A cette époque les connaissances physiologiques de l'œil humain sont bien avancées et l'on sait notamment que les couleurs sont captées par l'œil avec des cônes sensibles au rouge, au vert et au bleu. Donc l'idée de définir la vision humaine dans un système RVB est tout à fait justifiée.

Cet espace RVB, aujourd'hui nommé CIERGB, est constitué de trois primaires :

- 700,0 nm pour le rouge appelé R (prononcer grand R),
- 546,1 nm pour le vert appelé V (prononcer grand V),
- 435,8 nm pour le bleu appelé B (prononcer grand B)

Les deux scientifiques n'ont pas choisi ces trois composantes au hasard ; ils voulaient que leur mélange (le point blanc) soit un blanc le plus neutre possible sans aucune dominante, ce qui correspond en fait à l'émission d'une source à 5600 K qu'on nommera par la suite « l'illuminant E ».

Le résultat de cette comparaison se traduit par un diagramme de la sensibilité trichromatique (ou composantes trichromatiques spectrales) qui est tout à fait représentatif de la façon dont l'œil utilise les trois composantes rouge, vert et bleu.

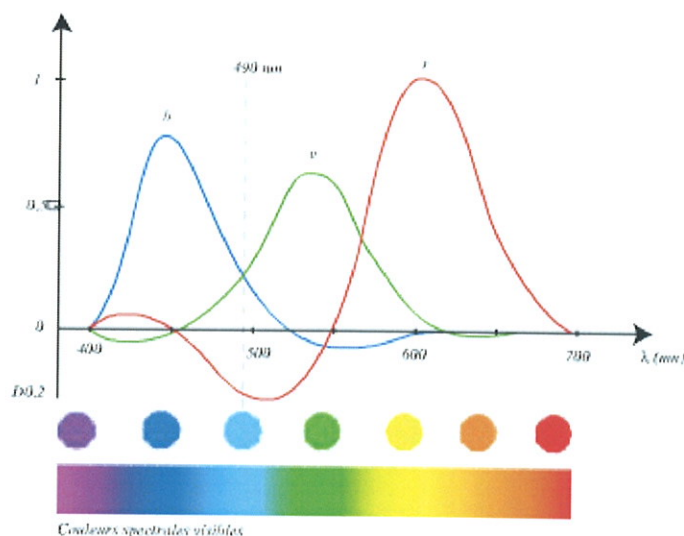


Figure 11 : Composantes trichromatiques spectrales de l'observateur standard 2° en fonction du spectre du visible

Ce graphique (Figure 11) des "Composantes Trichromatiques Spectrales" pose les fondements de la colorimétrie moderne. Car depuis cette base, on est en mesure de placer toutes les couleurs spectrales dans une représentation géométrique. En d'autres termes on va pouvoir construire un modèle colorimétrique représentatif de la vision humaine. Les "frontières" de cet espace colorimétrique sont les trois primaires CIE RGB.

Le modèle XYZ, élaboré en 1931 et faisant suite au système CIE RGB, s'appuie sur des primaires imaginaires afin d'élargir l'espace colorimétrique et ne plus avoir à manipuler des coordonnées négatives. Ces primaires sont notées X pour l'axe du rouge, Y pour l'axe du vert et Z pour l'axe du bleu.

4.3 - Le modèle CIELAB

Le modèle CIELAB, adopté par la CIE en 1976, est une alternative au modèle XYZ. Il représente le même espace de couleurs, mais utilise un système de représentation différent. Il est lui aussi indépendant du matériel et modélise la vision humaine. Le modèle CIELAB est basé sur le principe des couleurs opposées. C'est dans les années 60 que l'on s'est rendu compte que le cerveau reconnaissait les couleurs en les opposant les unes aux autres : le noir au blanc, le bleu au jaune et le rouge au vert. Le CIELAB s'appuie sur cette théorie et se distingue de ce fait du modèle XYZ.

Dans le modèle CIELAB, les informations de chromaticité s'appuient sur deux axes de couleurs perpendiculaires. L'axe jaune / bleu et l'axe vert / rouge. L'opposition des couleurs est matérialisée par un point neutre central qui prend la valeur 0. Dans ce système les valeurs de chromaticité s'étalent entre -300 et +299 sur a et sur b, soit 600 échantillons.

Comme le XYZ, CIELAB est un modèle indispensable à la gestion de la couleur. La notation qu'il attribue à une couleur peut être considérée comme absolue. Cette notation correspond toujours à une seule et unique couleur. Il a été adopté par le logiciel Photoshop comme le modèle colorimétrique.

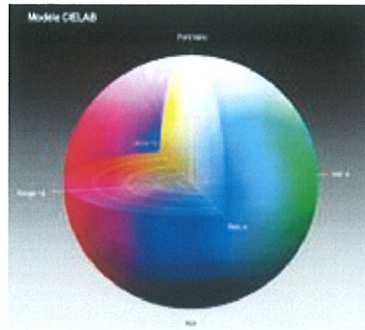
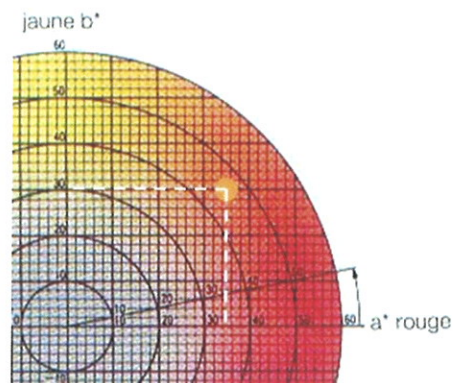


Figure 12 : Le système CIELAB qui a plutôt la forme d'une langue aplatie dans la réalité, peut être représenté dans un globe pour des raisons pédagogiques. On comprend mieux ainsi le rôle des 3 axes définissant le système.

Le système CIELAB 1976 possède deux modes de représentations :

- La représentation en coordonnées rectangulaires $L^*a^*b^*$
- La représentation en coordonnées cylindriques $L^*c^*h^*$



$L^* = 50 \ a^* = 35 \ b^* = 30$ pour l'illuminant D65 et l'Observateur 10°

Figure 13 : Représentation en coordonnées rectangulaires $L^*a^*b^*$

L^* représente l'axe de clarté, C^* représente l'axe de Chroma (Saturation), h° représente l'angle de teinte.

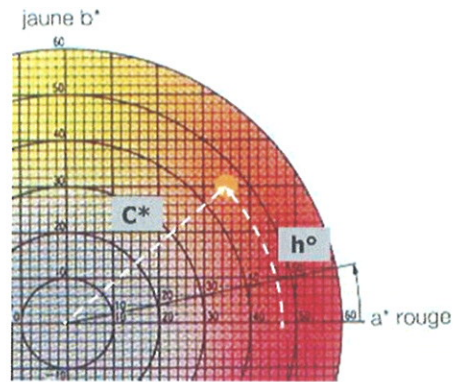


Figure 14 : Représentation en coordonnées cylindriques $L^*C^*h^\circ$ avec $L^* = 50$ $C^* = 47$ $h^\circ = 45^\circ$ pour l'illuminant D65 et l'Observateur 10°

4.4 - La mesure en colorimétrie

En pratique, la mise en place d'un espace de couleur a aussi pour but d'évaluer les différences de couleurs. C'est pourquoi on s'intéresse plutôt à des différences de valeurs dL , da , db ou dc (i.e., des distances entre deux points de l'espace colorimétrique). Le tableau ci-dessous récapitule ce que l'on peut attendre comme résultat de telles mesures.

ECART	POSITIF	NEGATIF
dL	Echantillon plus clair	Echantillon plus foncé
da	Plus rouge, moins vert	Moins rouge, plus vert
db	Plus jaune, moins bleu	Moins jaune, plus bleu
dc	Plus saturé	Moins saturé

Tableau 5 : Interprétations des écarts de valeurs selon chaque paramètre

On peut également mesurer l'écart total de teinte dE et l'écart de tonalité chromatique dH .

Différents types d'appareils permettent de mesurer une couleur dans un espace colorimétrique de référence :

– Le spectrophotomètre mesure les données spectrales, c'est-à-dire la quantité de lumière réfléchie par un objet à plusieurs intervalles le long du spectre du visible. Il permet l'obtention d'une courbe spectrale.

– Le colorimètre mesure la couleur en la décomposant sous trois filtres : rouge, bleu et vert. La couleur est numérisée au moyen d'un espace colorimétrique.

Pour l'évaluation de pratique que nous proposons, nous utilisons les espaces colorimétriques $L^*a^*b^*$ et $L^*C^*H^*$, spéculaire exclue, sous l'illuminant D65 et observateur 10° .

CHAPITRE IV : TRAITEMENTS DES RADIODERMITES

Compte tenu des facteurs de risque précités le radiothérapeute choisira un protocole répondant à la fois aux critères d'efficacité attendus et à la meilleure tolérance possible des divers tissus sains compris dans le volume irradié. La prise en charge des manifestations cutanées varie beaucoup selon les Centres. En 1995, Lavery et al. (16) évaluent les pratiques de quarante huit centres de radiothérapie du Royaume Uni dans les soins cutanés lors d'une radioépithélite sèche ou exsudative. Une variation importante dans les pratiques est constatée. Sur l'ensemble des Centres ayant répondu, 96% permettent l'utilisation de l'eau et 61% l'utilisation de savon. Dans ce chapitre, nous allons essayer d'établir une liste exhaustive des thérapeutiques mises en place dans le traitement des toxicités cutanées secondaires à la radiothérapie.

I – Traitement des toxicités cutanées

1 – Traitement des manifestations aiguës

Les pansements sont largement utilisés pour de multiples raisons. Ils permettent le contrôle des sécrétions de la blessure, de la douleur et protègent la peau contre une contamination extérieure. De plus, le pansement permet de maintenir un environnement humide sur la blessure favorisant la réépithélisation, la lyse des tissus nécrotiques et la phagocytose des débris nécrotiques et bactériens. Pour améliorer la fonction de barrière, les crèmes hydrophiles et lipophiles et les pommades sont souvent utilisées seule ou en association avec un pansement hydrogel. En France, un seul produit a actuellement une AMM : la trolamine. Aucune étude de phase III publiée n'a montré que la Biafine® favorisait le processus de cicatrisation.

Les pansements sont enlevés avant le traitement.

En cas de desquamation exsudative, les pansements hydrocolloïdes sont utilisés (17,18). Ils ont la propriété d'absorber les sécrétions et d'hydrater la plaie. Ces

pansements permettent la cicatrisation des blessures et le contrôle de la douleur. Ils sont adhérents ce qui peut parfois poser problème si l'adhésif se met sur une peau lésée. Les pansements hydrocolloïdes sont laissés pour plusieurs jours. Ils sont par conséquent utilisés plutôt après l'arrêt de la radiothérapie.

Pour les plaies très exsudatives, les alginates, les pansements mousse ou les coussinets pour brûlures sont plus efficaces du fait de leur très grand pouvoir d'absorption (13).

Les corticoïdes sont contre-indiqués en cas de lésions ulcérées ou surinfectées. Cependant, ils permettent d'apaiser la symptomatologie lors d'une phase plus précoce d'inflammation et de prurit.

Erythème	Emollients (lotions, crème et pommade) Eviter les frictions, l'exposition au soleil, températures extrêmes, traumatismes
Desquamation sèche	Emollients Trolamine Baume du Pérou/ huile de castor/ trypsine Nettoyage doux Corticoïdes locaux controversé
Desquamation exsudative durant la radiothérapie	Pansements hydrogel Pansements hydrocolloïde quand lésion peu exsudative Alginates, pansements mousses ou pansements pour brûlures quand lésion très exsudative Culture bactérienne : traitement local ou systémiques selon les résultats
Desquamation exsudative après radiothérapie	Pansements film pour des érosions minimales et peu exsudatives Lésions infectées : ions argentés, antibiotiques locaux

Tableau 6 : Traitement des manifestations cutanées aiguës

2 – Traitement des manifestations tardives

En cas de fibrose radio-induite, il faut distinguer schématiquement deux phases thérapeutiques selon que l'on intervient en phase pré-fibrotique avec une prolifération cellulaire intense et une réaction inflammatoire ou en phase de fibrose constituée avec une prolifération moindre mais avec une activité métabolique intense.

2.1 - En phase pré-fibrotique

La fibrose pourrait être prévenue par des substances anti-inflammatoires comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la superoxyde dismutase et à un moindre degré les corticoïdes locaux. L'interféron en tant que substance anti-proliférative et modulateur phénotypique de cellules endothéliales et conjonctives peut être intéressant. Les héparines de bas poids moléculaire à visée anti-thrombotique peuvent être un appoint dans le traitement. Les vasculotropes n'ont pas fait la preuve de leur efficacité bien que l'atteinte endothéliale soit prédominante pendant cette période (19).

2.2- En phase de fibrose constituée

La superoxyde dismutase Cu/Zn est la seule substance utilisée jusqu'alors à avoir fait la preuve de son efficacité chez l'homme (20,21) et chez le porc. De demi-vie courte, la superoxyde dismutase a un intérêt limité. C'est pourquoi son couplage à de grosses molécules comme les liposomes ou le polyéthylène glycol a permis la réalisation d'étude pour démontrer l'amélioration de la fibrose sous-cutanée. Après six semaines de traitement, la régression moyenne des lésions mesurables a été de 57% en surface, avec 17% de réponses complètes prolongées à 3 ans dans 95% et à 5 ans dans 70% (22). Plus récemment, l'association pentoxyfilline – tocophénol s'est révélée prometteuse, avec une efficacité comparable à celle de l'efficacité de la superoxyde dismutase Cu/Zn, mais avec un délai d'obtention des réponses de l'ordre de 6 mois. 100% des placards de fibrose ont répondu à ce traitement avec une régression moyenne de 53% de leur surface (23). La pentoxyfilline, dérivé méthyl xanthine indiquée initialement dans le traitement de l'artérite stade II agirait au

niveau de la microcirculation, inhiberait la réaction inflammatoire, diminuerait l'activité TNF et augmenterait la flexibilité des hématies. La pentoxifylline utilisée seule semble en mesure d'accélérer la cicatrisation de la radionécrose tardive (24).

Des travaux récents soulèvent l'intérêt potentiel des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

L'utilisation de lasers à colorants pulsés peut s'avérer intéressante dans le traitement des télangiectasies radio-induites (25).

Ulcères	Contrôler les sécrétions, limiter les bactéries et les brides Débridement mécanique, enzymatique, autolytique PDGF recombinant Préparations de facteurs de croissance Laser Hélium à basse énergie Oxygène hyperbare
Télangiectasies	Laser
Fibrose	Pentoxifylline, pentoxifylline plus vitamine E Interféron gamma Superoxyde dismutase

Tableau 7 : Traitement des manifestations cutanées tardives

II – Prévention des effets aigus

1 – Les règles d'hygiène

La prévention des effets aigus passe avant tout par l'information du patient afin de prévenir toute erreur dans le domaine de l'hygiène corporelle et d'éviter toute automédication qui pourrait s'avérer délétère. Le patient doit comprendre la nécessité d'une hygiène corporelle rigoureuse par des nettoyants doux sans savon et l'interdiction d'utiliser des topiques irritants tels que le parfum, les produits à base

d'alcool, de phénol ou d'éther et de talc (9,26). Ces recommandations sont prouvées depuis un essai randomisé de Campbell et Illingworth en 1992 (27). Cet essai observe, dans une population de quatre vingt dix neuf patients recevant une radiothérapie mammaire, la toxicité cutanée selon l'utilisation d'eau, d'eau et de savon ou pas lavage. Les réactions cutanées sont statistiquement moindres chez les patients qui se lavent. La différence est non significative entre le groupe eau plus savon et eau seule. Une bonne hygiène corporelle semble réduire les risques de surinfection en limitant la croissance bactérienne. Enfin, Campbell *et al.* montrent également un bénéfice psychologique à se laver lors d'une radiothérapie. En effet, les patients tendent à éviter de toucher la partie du corps affectée par le cancer et le fait de réaliser une toilette normale semble aider à l'acceptation psychologique de cette maladie. Un autre essai réalisé en 2000 conduit par Roy *et al.* (28) à conclure, sur une population similaire, que le lavage à l'eau et au savon ne majore pas le risque de toxicité cutanée radique. Par exemple, la desquamation exsudative s'observe chez 33% des patients ne se lavant pas, mais seulement sur 14% des patients ayant une bonne hygiène corporelle.

En conclusion, il faut définitivement encourager les patients à avoir une bonne hygiène corporelle durant le traitement par radiothérapie.

La peau irradiée est hypersensible, parfois sèche et beaucoup de textiles aggravent les démangeaisons. Le port de vêtements amples et en coton est indiqué pour éviter toute contrainte mécanique au niveau de la zone traitée.

L'exposition solaire de la zone irradiée est interdite durant toute l'année qui suit la radiothérapie, ceci afin d'éviter l'apparition de réactions cutanées douloureuses à ce niveau. La photoprotection la plus efficace est le port de vêtements couvrants de préférence de couleur claire. L'utilisation d'une crème « écran total » est indispensable pour les zones ne pouvant être couvertes (26).

Malgré tout, ces règles d'hygiène restent insuffisantes et ne peuvent être considérées comme le fondement de la thérapeutique des effets secondaires de l'irradiation.

2 – Les antioxydants

2.1 - Définition, mode d'action et évaluation d'activité (29)

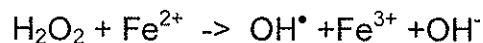
Un antioxydant est une substance qui, lorsqu'elle est présente à une faible concentration par rapport au substrat oxydable, retarde ou prévient l'oxydation de ce même substrat, de manière significative. Le terme de substrat oxydable englobe tout le matériel biologique qui peut être oxydé, comme les lipides, les protéines, l'ADN... Il devient alors primordial de préciser dans quelles conditions et sur quelle cible agit l'antioxydant. En effet, parfois, un antioxydant protège un système donné mais n'est pas efficace voire néfaste pour un autre. *In vivo*, un antioxydant peut agir soit en piégeant directement les radicaux libres, soit en inhibant leur formation. Il peut également favoriser la production des antioxydants endogènes (par exemple, en régulant l'expression des gènes codant pour la superoxyde dismutase, la catalase ou la glutathion peroxydase).

Les radicaux libres sont toutes les espèces qui possèdent un électron non apparié. Ces radicaux libres, chimiquement très instables, cherchent très vite à évoluer vers un état stable via des réactions chimiques. Ces réactions redox se font en permanence dans l'organisme et sont nécessaires à certaines fonctions biochimiques. Par exemple, la vitamine C est indispensable dans la synthèse de collagène et biosynthèse des acides biliaires, la vitamine E constitue un moyen efficace de défense contre l'oxydation des lipides insaturés, le co-enzyme NAD⁺ participe au métabolisme énergétique, la glutathion peroxydase réduit la méthémoglobine... Des équilibres chimiques s'établissent entre la formation de radicaux libres et leur élimination par des antioxydants physiologiques. Malheureusement, lorsqu'un stress oxydant trop important se produit soit à la suite d'un processus inflammatoire, soit à la suite d'un phénomène physique comme une irradiation gamma ou UV, il existe une surproduction de radicaux libres qui dépasse les capacités anti-oxydantes physiologiques.

Pour évaluer l'activité anti-oxydante d'une molécule, la meilleure manière serait de la tester *in vivo*, et par apport naturel. En pratique, ces expérimentations sont difficiles, puisque des centaines d'autres paramètres entrent en jeu, comme la métabolisation des molécules, les interactions avec les molécules voisines, les différences interindividuelles face au stress oxydant... Finalement, la majorité des tests permettant d'évaluer le potentiel antioxydant d'un nouveau composé est effectuée *in vitro*. Plusieurs tests ont été mis au point et largement utilisés ces vingt dernières années. Certains impliquent des radicaux biologiques, d'autres utilisent des systèmes redox qui n'existent pas dans les cellules vivantes. Tout d'abord, nous

pouvons citer les radicaux superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) qui sont formés dans tous les processus de stress oxydant existant *in vivo*. Ceux-ci peuvent être fabriqués *in vitro* à partir de la réaction enzymatique entre la xanthine et la xanthine oxydase. Les radicaux ainsi formés peuvent être détectés par chimiluminescence après oxydation d'un pharmacophore émettant de la lumière en se désexcitant. Lorsqu'un antioxydant est introduit, le signal lumineux diminue puisque le nombre de radicaux libres diminue.

In vivo, les radicaux superoxyde sont transformés en peroxydes d'hydrogène (H_2O_2). Contrairement à $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 est capable de traverser les membranes cellulaires, ce qui le rend potentiellement plus toxique. Mais, en réalité, la plupart des dommages biologiques engendrés par $O_2^{\bullet-}$ et H_2O_2 sont indirects. Ils sont en partie attribués au fait que ces espèces se transforment rapidement en radical hydroxyle (OH^{\bullet}). Parce qu'il n'existe pas de piègeurs endogènes de ces radicaux, il peut atteindre de nombreux sites de réaction dans les cellules vivantes (notamment, dégradation de l'ADN). On peut étudier ce radical *in vitro* soit par radiolyse γ de l'eau, soit en produisant la réaction de Fenton en solution :



On peut également étudier *in vitro* le potentiel d'une molécule à inhiber la peroxydation lipidique. Lorsqu'il est réalisable et interprétable (ce qui ne sera pas le cas pour le sucralfate à cause des problèmes de solubilité de cette molécule), ce test donne l'une des meilleures informations pouvant être reliée au comportement *in vivo* de l'antioxydant.

Enfin, un test antioxydant très répandu est celui qui montre l'inhibition d'un radical stable mais non biologique, le DPPH (2,2-diphényl-picrilhydrazyl). Nous avons utilisé ce test pour évaluer l'activité anti-oxydante du sucralfate. Ce test est intéressant parce qu'il est plus aisé à mettre en œuvre. Il donne une activité redox directe et cette activité est souvent corrélée aux autres actions inhibitrices de radicaux libres ou anti-oxydantes.

2.2 – Les molécules

De nombreuses tentatives thérapeutiques ont eu pour but de minimiser les phénomènes de toxicité cutanée et donc de tester des formes galéniques contenant des molécules radioprotectrices. Sachant que les effets des rayonnements sont

initialement attribués à la formation de radicaux libres, des molécules possédant des propriétés anti-oxydantes sont a priori de bons candidats. Nous allons citer ici plusieurs exemples de molécules, crèmes, lotions... déjà testées ou utilisées dans la prévention de ces effets.

2.2.1 - Les acides gras insaturés

Les acides gras insaturés sont connus pour être les précurseurs des eicosanoïdes. Ils jouent un rôle significatif sur le respect de la structure membranaire cellulaire en régulant sa flexibilité et sa fluidité. Ils interviennent aussi dans la fonction des protéines membranaires. *In vitro* et *in vivo*, une modification de taux d'acides gras insaturés semble avoir un effet bénéfique sur les dommages radio-induits en compensant les pertes d'acides gras insaturés membranaires. Administrés per os chez le porc (la peau porcine est très similaire à la peau humaine en terme de structure et de réponse aux radiations ionisantes), leur rôle protecteur est manifeste uniquement si la prise a lieu pendant l'irradiation et non préalablement à elle (30, 31).

L'huile d'olive, connue pour ces propriétés anti-oxydantes, en application locale chez le hamster a démontré un effet radioprotecteur (32). Chez l'homme, les émoullients contenant des acides gras insaturés n'ont pas démontré d'effet radioprotecteur. En revanche, leur application bi-quotidienne en évitant les trois heures précédant l'irradiation procure au patient un confort cutané en gardant la peau normalement hydratée.

2.2.2 - La vitamine C

L'acide ascorbique (ou vitamine C) est un radioprotecteur sur les tissus sains. C'est un puissant antioxydant et un piègeur de radicaux peroxydes. En 1993, Halperin et al. réalisent un essai en double aveugle randomisé sur une population de soixante cinq patients atteints d'une tumeur ou d'une métastase cérébrale sur l'effet radioprotecteur ou non d'une solution contenant 10% d'acide ascorbique (33). Les patients devaient appliquer sur la moitié de leur scalpe la solution et sur l'autre moitié un placebo. A l'issue de cette étude, la vitamine C n'a pas montré d'effet bénéfique dans la prévention des manifestations cutanées radioinduites.

2.2.3 - Autres antioxydants

D'autres antioxydants existent tels que la metformine, la melatonine... mais également de nombreux antioxydants issus de la famille des composés phénoliques végétaux (flavonoïdes, lignanes, flavonolignanes...). Ils ne sont pas utilisés dans le traitement des radiodermites mais au vu de leur forte capacité anti-oxydante, on peut envisager un rôle dans ce type de pathologie. Certains antioxydants naturels tels que la silybine et certains de ces dérivés présents dans l'extrait standardisé de chardon (la silymarine) ont montré des effets protecteurs sur les effets radio et chimio-induits (34). Il existe de nombreuses crèmes contenant des antioxydants phénoliques naturels, mais les concentrations efficaces et les problèmes de biodisponibilités sont encore à déterminer.

3 – Les anti-inflammatoires

3.1 – Définition et mode d'action

Pour expliquer le mode d'action des anti-inflammatoires, il faut avant tout définir le processus inflammatoire.

L'inflammation est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. Cette réponse fait intervenir des phénomènes d'immunité, c'est-à-dire de résistance aux agressions. Les cellules de l'inflammation comprennent les lymphocytes, les cellules phagocytaires (polynucléaires -principalement neutrophiles - monocytes - macrophages), les mastocytes et les polynucléaires basophiles, les fibroblastes. Le déclenchement et la poursuite de l'inflammation, sa diffusion à partir du foyer initial font appel à des facteurs qui sont synthétisés localement ou qui sont à l'état de précurseur inactif dans la circulation. Dans les médiateurs de l'inflammation, plusieurs familles de molécules apparaissent :

- Les amines vasoactives (histamine, sérotonine) stockées dans les mastocytes, les polynucléaires basophiles, les plaquettes et libérées dans l'espace extracellulaire. Elles produisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire (congestion active et oedème inflammatoire).

- Les prostaglandines et leucotriènes, acides gras comportant 20 atomes de carbones (= eicosanoïdes), synthétisés dans les membranes à partir de l'acide arachidonique après réaction chimique catalysée par la COX (cyclo-oxygénase). Produits localement, ils ont des effets marqués, locaux (vasodilatation, attraction des polynucléaires) et généraux, tels que la fièvre.
- Les cytokines sont des peptides ou des protéines produites par de nombreuses cellules, parmi lesquelles les lymphocytes (principalement T) et les monocytes-macrophages. Comme les hormones, elles agissent, par l'intermédiaire de récepteurs membranaires, sur la cellule qui les produit (effet autocrine), sur des cellules proches (effet paracrine), et sur des cellules situées à distance (effet endocrine). Certaines cytokines sont pro-inflammatoires (interleukine 1 ou IL1, IL6 et tumor necrosis factor ou TNF-alpha) ; d'autres au contraire sont anti-inflammatoires (IL4, IL10, et IL13). Les cytokines ont de nombreux effets comme la médiation de l'immunité naturelle, régulation de l'activation, de la croissance et de la différenciation des lymphocytes, stimulation de l'hématopoïèse.
- Les molécules d'adhérence. Les cellules du foyer inflammatoire sont concentrées à l'endroit précis de l'organisme où l'agression a eu lieu. Ce ciblage est le résultat d'interactions complexes de molécules d'adhérence et de leurs ligands cellulaires, qui, par exemple, augmentent ou diminuent l'adhérence au tissu interstitiel. Les vaisseaux du foyer expriment des molécules d'adhérence pour retenir les cellules sanguines qui portent le ligand correspondant.

Une molécule est définie comme anti-inflammatoire lorsqu'elle inhibe ou limite la synthèse ou la fonction d'un élément du processus inflammatoire.

Les principales substances anti-inflammatoires sont les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Par exemple, les AINS agissent en inhibant la cyclo-oxygénase et par conséquent, la production de prostaglandines.

3.2 – Les molécules

Les radiodermites étant souvent la conséquence directe de processus inflammatoires, les anti-inflammatoires sont a priori également de bons candidats pour la prévention de ces manifestations cutanées. Plusieurs d'entre eux ont même été testés en essais cliniques.

3.2.1 - L'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un polymère naturel appartenant aux glycoaminoglycanes sulfatés. Il est le composant principal de la matrice extracellulaire. Sa fonction est de type mécanique et structural. L'acide hyaluronique joue un rôle clef dans le processus de cicatrisation. En effet, il active les polynucléaires neutrophiles, les macrophages, la production des fibrines et majore le relargage de facteurs chimiotactiques des fibroblastes. De plus, il induit une prolifération des fibroblastes et stimule leur métabolisme durant la phase de granulation de la cicatrisation. En 1996, Liguori *et al.* observent l'effet de l'acide hyaluronique sur une population de cent cinquante quatre patients traités par radiothérapie pour des maladies cancéreuses variées, principalement des cancers de la sphère ORL et du sein (35). Lors de cet essai randomisé en double aveugle, la crème contenant 0.2% d'acide hyaluronique (lalugen®) est appliquée deux fois par jour du début du traitement jusqu'à quatre semaines après l'arrêt de la radiothérapie. Les résultats de cette étude démontrent que l'utilisation d'acide hyaluronique réduit la sévérité des manifestations aiguës radiques. Il constitue un moyen prophylactique mais également curatif en réduisant le délai de cicatrisation.

3.2.2 - La trolamine (Biafine ®, Dexeryl®) et Lipiderm ®

La trolamine est largement utilisée de manière empirique. Cependant, son efficacité n'est pas démontrée. La biafine® est une émulsion aqueuse à laquelle sont attribuées des propriétés anti-inflammatoires. Elle a un effet sur les interleukines 1 et 6 qui jouent un rôle dans l'initiation et la propagation de la réaction cutanée radioinduite. Le Lipiderm® a un effet hydratant par la présence de composants gras, ainsi qu'un effet anti-inflammatoire par la présence de l'alpha bisabolol. Fenig *et al.* mènent en 2000 un essai randomisé prospectif sur l'avantage ou non de prescrire de

la Biafine® ou de Lipiderm® versus aucun soin sur une population de soixante quatorze patients atteints d'une néoplasie mammaire (36). Les auteurs concluent à l'absence d'activité radioprotectrice de ces molécules. De la même façon, Fisher et al. ne démontrent aucun avantage lors d'un essai de phase 3 randomisé à utiliser la Biafine® comme agent radioprotecteur par rapport aux soins de confort (37).

3.2.3 - Les topiques corticoïdes

Les topiques corticoïdes sont fréquemment utilisés. L'effet anti-inflammatoire des corticoïdes se fait à travers la vasoconstriction, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'inhibition de la prolifération des interleukines et de leur migration. Cependant, l'utilisation des corticoïdes doit être prudente car ils sont susceptibles de potentialiser ou d'aggraver l'atrophie cutanée et d'induire des troubles de la cicatrisation ainsi que des hémorragies sous-cutanées. Boström et al. ont testé le momestasono furoate (Elocon®), corticoïde de niveau 2 comme radioprotecteur dans un essai randomisé, en double aveugle, sur une population de cinquante patients traités pour néoplasie mammaire (38). L'Elocon® était choisi pour le bas risque d'atrophie cutanée qu'il présente et sa forte capacité à inhiber l'activité de l'interleukine 6. De plus, cette crème fait effet pendant 24 heures et peut être appliquée une fois par jour. Lors de cette étude, les auteurs mettent en évidence l'effet prophylactique de la crème corticoïde, supérieur à l'émollient standard dans les manifestations cutanées aiguës.

3.2.4 - L'aloë vera

L'aloë vera est un extrait d'un cactus tropical, l'aloë. Il est utilisé de façon empirique dans le traitement des brûlures cutanées. L'aloë vera contient un ensemble de molécules comprenant un carboxypeptidase, l'acide salicylique et la magnésium lactase. On attribue à l'aloë vera des propriétés antibactériennes, antifongiques et anti-inflammatoires par inhibition de la COX. Son action cicatrisante a été démontrée chez l'animal irradié. Un essai clinique de phase II, portant sur cinquante huit patients traités pour une néoplasie de la sphère ORL (39), et un essai clinique de phase II, portant sur cent quatre vingt quatorze patients traités pour une néoplasie mammaire (40), n'ont pas montré de rôle préventif de l'aloë vera lors d'une

irradiation thérapeutique. Ce résultat a été également confirmé par un autre essai (41). Ce produit n'est donc pas recommandé en pratique.

3.2.5 - *Camomille et Amande douce*

La camomille est une plante médicinale connue pour avoir des propriétés anti-inflammatoire, spasmolytique et anti-infectieuse. La camomille comprend différentes molécules responsables de ces propriétés : lévomenol, chamazulène, bisaboloïds, flavonoïdes. Maiche et al. ont mené un essai en simple aveugle sur cinquante patients traités pour néoplasie mammaire qui utilisaient à la fois une crème contenant des extraits de camomille et une pommade à base d'amande douce (42). L'essai n'a pas démontré de différence significative de l'extrait de camomille en tant que radioprotecteur.

3.2.6 - *Dexapanthenol (Bepanthen®)*

Le dexapanthenol est un dérivé alcoolique de l'acide pantothénique. L'acide pantothénique est un composant de la coenzyme A qui forme l'acétyl-coenzyme A. L'acétyl-coenzyme A joue un rôle central dans le métabolisme et est indispensable pour l'intégrité cutanée. Un essai en simple aveugle mené sur soixante dix neuf patients atteints soit d'un cancer ORL soit d'un cancer du sein consistait à tester le Bepanthen® comme agent prophylactique des toxicité cutanées aiguës (43). Le Bepanthen® n'a pas d'effet clinique bénéfique pour améliorer les réactions cutanées.

En conclusion de ce chapitre, les acides gras insaturés, l'acide hyaluronique peuvent être intéressants dans la prévention des effets cutanés secondaires. Les antioxydants, qui peuvent être dans certains cas de bons anti-inflammatoires, sont a priori de bons candidats mais des tests cliniques doivent être menés pour identifier les meilleures molécules, voire les meilleurs « cocktails » de molécules. De plus, on peut remarquer qu'il n'existe pas de molécules pour la prévention des effets tardifs de la radiothérapie.

*D*EUXIEME *P*ARTIE

LE SUCRALFATE : ASPECTS FONDAMENTAUX ET ASPECTS CLINIQUES

CHAPITRE I : INTRODUCTION

I – Historique (44)

Le sucralfate est un disaccharide sulfaté complexé à des groupements contenant de l'aluminium. Les polysaccharides sulfatés sont connus pour leurs effets anti-ulcéreux. Dans ce cas, l'efficacité des saccharides est directement reliée au degré de sulfatation.

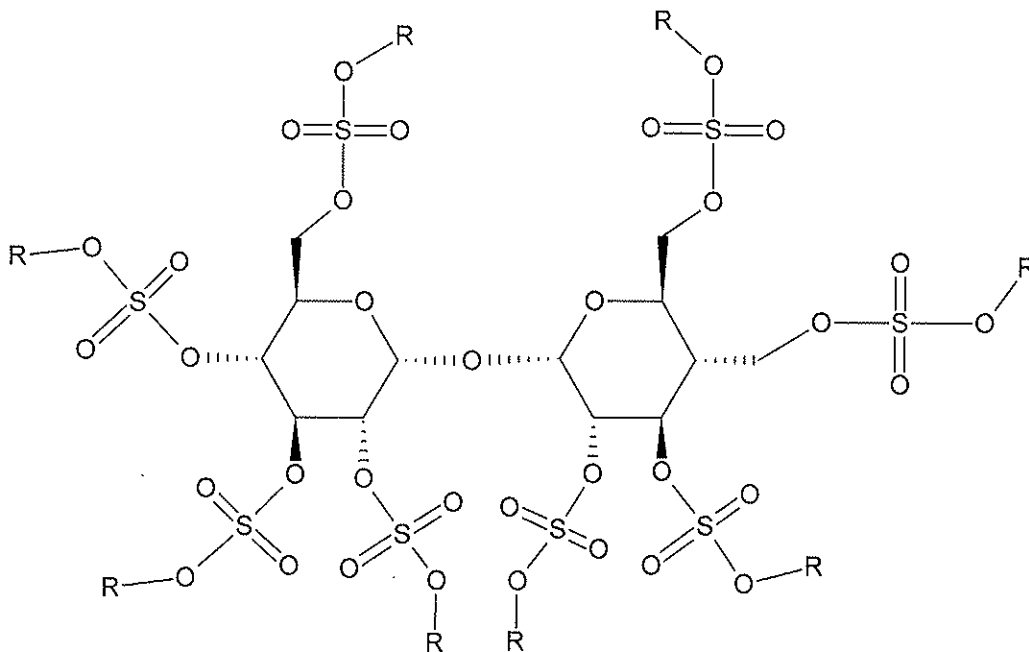


Figure 1 : Structure chimique du sucralfate

La découverte et le développement du sucralfate sont intimement liés à l'émergence de nouvelles thérapeutiques pour l'ulcère gastrique dans les années 60.

Rappelons que l'ulcère correspond à une rupture de l'épithélium gastrique et des protéines dérivées du sang qui vont être soumises de façon inhabituelle à l'action du suc gastrique (45). Le suc gastrique est fortement acide (pH=1). Il contient de l'acide chlorhydrique, du mucus, des sels inorganiques et les précurseurs de divers

enzymes, encore appelés pro enzymes. Les enzymes digestifs les plus importants sont la pepsine. Ils sont activés de façon auto catalytique par le pH faible. Le rôle de l'acide chlorhydrique est de dénaturer les protéines et de tuer les bactéries. Le mucus gastrique a pour fonction de protéger la paroi de l'estomac. La pepsine hydrolyse les protéines.

En 1932, Babkin et Komarov découvrent l'activité inhibitrice du chondrosulfate contenu dans le mucus gastrique sur la pepsine. Ils suggèrent alors que cette activité est un facteur protecteur à la formation de l'ulcère peptique.

Par la suite, de nombreuses molécules synthétiques aux propriétés anti-peptiques sont développées et testées cliniquement. Le mécanisme d'action proposé est une protection locale par liaison de la molécule anti-peptique à la surface de l'ulcère.

Certains essais cliniques montrent que certaines molécules accélèrent la cicatrisation de l'ulcère. D'autres investigations sont réalisées pour trouver des molécules anti-ulcéreuses. En effet, une distinction entre agents anti-peptiques et agents anti-ulcéreux s'est faite et cela pour deux raisons. La première raison est que l'effet indésirable majeur des agents anti-peptiques est la formation d'ulcérations intestinales et coliques en expérimentations animales. En deuxième raison, des études sur des patients porteurs d'un ulcère peptique montrent que la pepstatine, agent inhibiteur de la pompe spécifique n'était pas très efficace sur la cicatrisation de l'ulcère. Par conséquent, l'inhibition de l'activité peptique du suc gastrique n'est pas suffisante pour permettre la cicatrisation de l'ulcère.

En 1978, le sucralfate est référencé au Japon comme agent local sélectif anti-ulcéreux. Le sucralfate était déjà connu pour son activité anti-peptique. Par électrophorèse, des études montraient que le sucralfate se liait à la pepsine mais que cette liaison était faible. Ces mêmes études mettaient en évidence que le sucralfate accélérerait de façon considérable la cicatrisation de l'ulcère gastrique. Le sucralfate se lie de manière forte aux protéines dénaturées du fond ulcéreux. Des examens endoscopiques révèlent la présence exclusive du sucralfate au niveau des ulcères gastriques et duodénaux.

Les mécanismes cytoprotecteurs du sucralfate incluent : (i) activité anti-peptique et adsorption des sucs gastriques, (ii) stimulation de la sécrétion de prostaglandines par promotion de la sécrétion de bicarbonate et augmentation de la résistance du mucus, (iii) protection des vaisseaux sanguins, (iv) promotion de la régénération de

l'épithélium par protection et stimulation de la zone proliférative et (v) stimulation des facteurs de croissance comme EGF.

Ces différents effets s'effectuent localement au niveau de l'ulcère.

II – La chimie du sucralfate (44)

Le sucralfate est synthétisé dans un premier temps par réaction d'un sucrose avec huit groupements sulfate liés à des sels comme le sodium, le phosphore et sels d'ammonium. Ces sels solubles du sucrose sulfaté sont utilisés dans cette réaction puisqu'ils se dissocient dans l'eau et le sucrose sulfaté devient un polyanion avec huit valences. Dans une deuxième étape, des groupements aluminium sont dissociés dans l'eau pour devenir des polycations dont le nombre varie selon la formule $Al_2(OH)_n^{(6-n)m+}$. Généralement, l'anion polyvalent se lie dans une solution de PAC (Poly Aluminium Chloride) aux groupements aluminium et forme un polymère. La solubilité en milieu aqueux de ce polymère est pauvre et donc il se forme une agrégation de polymères responsable d'un précipité insoluble dans l'eau.

Finalement la formule du sucralfate doit être donnée comme une moyenne $C_{12}H_{30}Al_8O_{51}S_8 \cdot xAl(OH)_3 \cdot yH_2O$, indiquant qu'il est difficile de connaître exactement la proportion d'aluminium. De même, la quantité de molécules d'eau présentes (ou faisant partie) de la structure du sucralfate dépend des conditions d'humidité de la poudre.

Le sucralfate est insoluble dans l'eau et les solvants organiques mais en présence de cations et d'anions, il peut être ionisé. Ceci est possible du fait de la nature amphotère des groupements hydroxyles d'aluminium. Quand un excès d'ions amphotères est présent, une quantité de molécules de sucralfate ionisé peut se solubiliser dans l'eau.

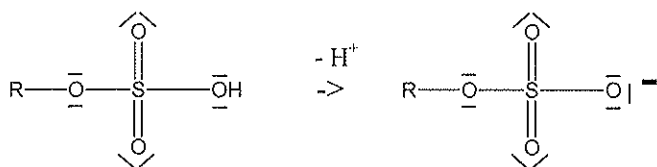
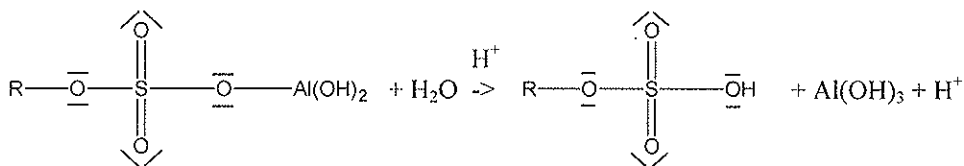
Les propriétés de liaison du sucralfate aux protéines sont dues à la structure stérique du sucralfate. Il s'agit même de la structure et de l'agencement des groupements aluminium qui permettent l'adsorption de protéines macromoléculaires (46).

III - Mécanismes d'action « supposés » du sucralfate comme anti-ulcéreux (44)

1 - Liaison du sucralfate au suc gastrique

Le suc gastrique est un des facteurs importants entrant dans la pathogénie de l'ulcère peptique.

Le sucralfate étant très peu soluble dans l'eau, il est difficile de déterminer son mode d'action expérimentalement. En présence d'un milieu fortement acide (c'est-à-dire pour un pH inférieur à 2, ce qui est le cas dans le suc gastrique), le sucralfate perd ses groupements aluminium selon la réaction suivante, et acquiert ainsi une forte charge négative.



En ce qui concerne la deuxième réaction on peut noter qu'elle peut se produire parce que l'acide sulfonique (le premier composé) est un acide fort. A titre de comparaison, on peut noter que le pKa du couple acide sulfurique / ion sulfate (i.e., $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HSO}_4^-$) est de -9.

Il se lie alors de manière électrostatique aux groupements chimiques chargés positivement de son environnement (protéines, glycoprotéines, métaux). Ainsi, la liaison du sucralfate aux sucs digestifs est pH-dépendant.

Avec les mucines, le sucralfate semble former de grands complexes aux propriétés mécaniques de résine d'échanges, d'adsorption pouvant contribuer à la protection du mucus gastrique. Ceci a été démontré par de nombreuses données expérimentales (*in vitro*, recueil de sucs digestifs *in vivo*). Néanmoins, cette activité

est bien moindre par rapport à des molécules comme la cholestyramine ou le Maalox[®] par exemple.

2 - Sucralfate et sécrétion de prostaglandines

Des expérimentations animales et chez l'humain tendent à démontrer que le sucralfate stimule la génération de prostaglandines et leur libération dans la lumière stomacale. Ces effets semblent être dose-dépendants et sont clairement présents pour une dose de 100mg/kg par jour. Malheureusement, le mécanisme n'est pas clairement défini (augmentation de la sécrétion de bicarbonate, augmentation du flux sanguin muqueux, maintenance des groupements sulhydryle gastriques...).

3 - Sucralfate comme piègeur de radicaux libres

Le sucralfate a démontré des propriétés anti-oxydantes. Précisément, il a montré une forte capacité à inhiber *in vivo* les dégâts causés au niveau de l'estomac de rats par une injection de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) (42). H₂O₂ est connu pour produire des radicaux hydroxyles (·OH), responsables des dégâts causés au niveau de la muqueuse gastrique. L'origine de cette activité n'a pas été éclaircie et peut être attribuée soit à la présence des groupements contenant de l'aluminium, soit à la présence des groupes sulfates.

De plus, différentes expérimentations *in vitro* et *in vivo* montrent que le sucralfate augmente la concentration de glutathion dans le mucus gastrique. Les sulphydryles comme le glutathion sont de puissants piègeurs de radicaux libres, ils préservent l'intégrité membranaire et modulent l'activité enzymatique de certaines protéines.

4 - Sucralfate comme angioprotecteur

Le maintien de l'intégrité des vaisseaux sanguins est essentiel à la restitution rapide de l'épithélium gastrique. Un des mécanismes d'action du sucralfate comme gastro-protecteur semble être la préservation de l'intégrité vasculaire au niveau de l'ulcère. Différentes expérimentations *in vitro* et *in vivo* révèlent que le sucralfate stimule la prolifération des fibroblastes et des kératinocytes ainsi que l'angiogénèse via bFGF.

5 - Sucralfate et facteurs de croissance

Les facteurs de croissance EGF, FGF, PDGF et TGF alpha maintiennent l'intégrité de la muqueuse gastrique. Le sucralfate agirait sur ces facteurs soit en augmentant le nombre des récepteurs, soit en augmentant leur biodisponibilité. Ainsi, des expérimentations sur l'estomac du rat montrent que l'adjonction de sucralfate augmente l'expression des récepteurs à l'EGF. D'autres études mettent en évidence que le sucralfate ralentit la destruction du FGF dans la lumière stomacale et contribue ainsi à la cicatrisation de l'ulcère.

En résumé, le sucralfate est une molécule reconnue internationalement pour ses propriétés anti-ulcéreuses sélectives dans l'ulcère gastrique. Sa fabrication chimique demande des conditions d'humidité et une pureté des composés, essentiellement des composés aluminium, strictes afin d'obtenir une reproductibilité intéressante des propriétés pharmaceutiques. De nombreux mécanismes d'action sont suggérés pour expliquer les propriétés du sucralfate, notamment sa capacité anti-oxydante et de stimulation des facteurs de croissance EGF et FGF. Néanmoins, la complexité à travailler cette molécule au niveau expérimental rend difficile la confirmation de ces hypothèses.

IV - Le sucralfate comme agent prophylactique des réactions cutanées précoces ?

L'ingestion de doses quotidiennes de sucralfate en suspension a montré un effet préventif sur les réactions des muqueuses intestinales lors d'une radiothérapie du pelvis et de l'abdomen (47, 48). Le sucralfate améliore également les réactions de la muqueuse buccale lors de la radiothérapie et de la chimiothérapie en prophylaxie par prise orale (49). Partant de ces constatations, Maiche et al. ont mené, en 1994, un essai randomisé en double-aveugle comparant l'efficacité d'une crème contenant 7% de sucralfate versus une crème standard, chez cinquante patients recevant une électrothérapie mammaire pour néoplasie (50). La dose reçue par les patients était de 50 Grays à raison de 2 Grays par séance et cinq séances par semaine. La

surface irradiée était de 11cm x 11cm. La crème était appliquée deux fois par jour par le patient durant la radiothérapie et jusqu'à deux semaines après l'arrêt de celle-ci. L'efficacité du sucralfate était estimée selon les critères RTOG. Les résultats de cette étude ont montré que les radiodermites de grade 1 et 2 sont retardées, de manière significative, sur les zones traitées par le sucralfate (Figure 2).

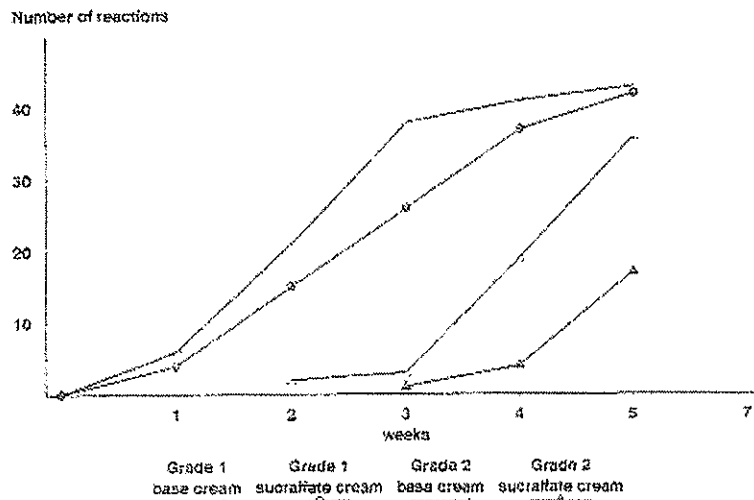


Figure 2 : Apparition cumulée des réactions de grade 1 et 2 durant une thérapie à faisceau d'électrons

La crème à base de sucralfate accélère la prolifération cellulaire des couches superficielles de la peau entraînant un épaissement net de l'épiderme et du derme.

Une autre étude conduite par Wells et al. évalue l'effet du sucralfate et d'une crème aqueuse sur la toxicité cutanée lors d'une radiothérapie menée sur le sein, la région ORL ou anorectale (51). Trois cent cinquante sept patients sont séparés en trois groupes appliquant pour le premier groupe la crème aqueuse, pour le deuxième groupe la crème contenant du sucralfate et pour le troisième groupe pas de crème. L'application de la crème se fait sur la région irradiée dès le premier jour de radiothérapie. La toxicité cutanée est mesurée selon les critères RTOG, par spectrophotométrie et par DLQI (52). Les résultats de cette étude montrent que le sucralfate appliqué deux fois par jour diminue l'érythème par rapport à la crème aqueuse. En revanche, cette étude illustre que l'application prophylactique de crème a au mieux un effet mineur sur la toxicité cutanée.

Le sucralfate a également été étudié dans le traitement des desquamations exsudatives durant la radiothérapie. Delaney et al. ont testé sur trente neuf patients présentant une desquamation exsudative une crème contenant 10% de sucralfate et du sorbolène ou du sorbolène seul. Il n'y a pas eu de différence significative retrouvée en terme de cicatrisation (53).

En résumé, très peu d'essais ont été menés pour évaluer le sucralfate comme agent prophylactique des effets cutanés aigus. Cependant, l'étude de Maiche et al. semble prometteuse.

CHAPITRE II : ETUDE DES ASPECTS FONDAMENTAUX

Dans le but de comprendre les différentes activités biologiques et thérapeutiques du sucralfate, nous avons entrepris l'étude de ses propriétés physico-chimiques. Il s'avère en effet que très peu d'études se sont attachées aux aspects fondamentaux de ce composé. Un livre lui a été consacré mais seules des descriptions de ses actions thérapeutiques y sont reportées. Seul, un chapitre décrit quelques unes de ses activités physico-chimiques. Le sucralfate est un polysulfate et il semble agir en tant que tel, c'est-à-dire que la présence des groupements $Al(OH)_3$ (ou $Al_2(OH)_3$) semble essentiellement aider à la solubilité (sans que cela ne soit explicitement confirmé). S'il agit en tant que sulfate, il agit par son groupement SO_4^{2-} ou SO_4H . Les sulfates sont connus pour leurs nombreuses activités biologiques. Le sucralfate est un polysulfate par excellence, il a été construit comme une pieuvre dont les huit bras (un octasulfate) rendent disponibles huit groupements sulfate. Il est dit que la base de ses activités est sa capacité à piéger les radicaux libres (44). Cependant, aucune étude n'a réellement démontré ce pouvoir anti-oxydant. C'est pour cette raison que nous avons entrepris l'évaluation de ce pouvoir antioxydant en essayant de comprendre sa capacité à se solvater et à piéger le radical libre DPPH (2,2-Diphényl-1-Picrylhydrazyl).

I – Définitions

1 – Solubilité

La solubilité d'un composé ionique ou moléculaire, appelé soluté, est la quantité maximale de moles de ce composé que l'on peut dissoudre ou dissocier, à une température donnée, dans un litre de solvant. La solution ainsi obtenue est dite saturée.

Le solvant le plus courant est l'eau. Le soluté peut être un gaz (exemple: air dans l'eau), un liquide (exemple: alcool dans l'eau) ou un solide (exemple: sel de cuisine NaCl dans l'eau). L'eau est l'un des solvants les plus efficaces pour dissoudre les composés ioniques ou polaires, parce que l'eau est une molécule elle-même très polaire.

La dissolution simple d'un composé est endothermique (i.e., nécessite un apport énergétique) : par exemple la dissolution de sucre (solide moléculaire) dans l'eau. Cependant, lorsque d'autres réactions interviennent lors de la dissolution, le phénomène global peut être exothermique (i.e., dégage de la chaleur) : exemple la dissolution dans l'eau de l'acide sulfurique H_2SO_4 est très exothermique à cause de la solvation des ions obtenus H_3O^+ et SO_4^{2-} .

2 – Solvatation

La solvatation est le phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé chimique dans un solvant.

Au moment de l'introduction d'une espèce chimique initialement à l'état solide (sous forme de cristal ou bien amorphe) dans un solvant, les atomes, ions ou molécules du solide sont liés entre eux. Le produit ne va se dissoudre que si les molécules du solvant réussissent à rompre les liaisons dans le solide :

- soit par réaction chimique,
- soit en affaiblissant suffisamment les liaisons.

Pour qu'il y ait dissolution, les molécules du solvant doivent donc avoir une affinité avec les constituants du solide, puisque les espèces dissoutes seront entourées par des molécules de solvant. La solvatation d'une espèce dépend de la nature du solvant et du soluté. En règle générale, un composé polaire sera très bien solvato dans un solvant polaire, tandis qu'un composé apolaire sera mieux solvato dans un solvant apolaire.

La solvatation dans l'eau est aussi appelée hydratation.

3 – Polarité

La polarité est la caractéristique d'une molécule à posséder des charges négatives et positives en des zones séparées de la molécule. On dit que la molécule possède un dipôle. La polarité (ou non) d'une molécule influe sur ses caractéristiques, les solutés polaires sont facilement solubles dans des solvants polaires et pratiquement insolubles dans des composés apolaires. L'électronégativité des atomes (i.e., la capacité à attirer ou à repousser les charges) est à l'origine de la polarité de certaines molécules. Une molécule est polaire si :

- 1) elle contient au moins une liaison covalente polarisée
- 2) le barycentre des charges partielles positives ne coïncide pas avec le barycentre des charges partielles négatives.

Dans le cas contraire elle est dite « apolaire » (i.e., ne possède pas de dipôle). C'est le cas en général des molécules parfaitement symétriques

Exemple : La molécule d'éthylène de formule C_2H_4 est une molécule apolaire, alors que la molécule d'ammoniac NH_3 est une molécule polaire.

Une molécule polaire est caractérisée par son moment dipolaire: plus celui-ci est élevé, plus la molécule est polaire (il est nul pour les molécules apolaires). L'une des molécules les plus connues, l'eau, H_2O , est fortement polaire.

4 – Mesure de l'activité anti-oxydante d'un composé

4.1 – Principe de mesure de l'activité anti-oxydante d'un composé par le radical DPPH

Un antioxydant est un composé permettant de diminuer le stress oxydant. L'activité anti-oxydante d'un composé peut être en partie évaluée en mesurant sa capacité à piéger le radical 2,2-Diphényl-1-Picrylhydrazyl (DPPH). Le DPPH est un radical stable et son inhibition mesure directement le potentiel redox du composé ; on mesure ici la capacité à piéger un radical. Aucune inhibition enzymatique n'intervient

comme c'est le cas pour l'inhibition des radicaux superoxydes formés par la réaction xanthine/xanthine oxydase. Aucun effet de chélation ne perturbe la mesure du pouvoir redox, puisque seuls le radical et la molécule testée sont en solution. Ce n'est pas le cas par exemple lorsque l'on mesure l'inhibition du radical hydroxyle formé par la réaction de Fenton. Dans ce cas, en effet, l'activité de la molécule est soit l'action de piégeage direct du radical, soit un effet chelateur des ions Fe^{2+} , et il est souvent délicat de séparer les deux contributions.

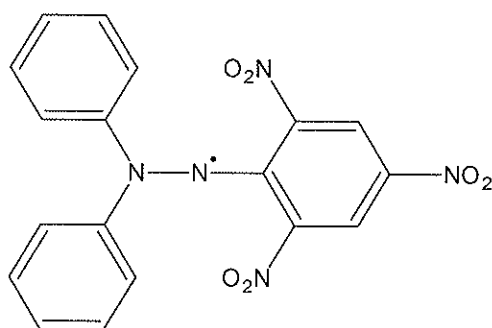


Figure 3 : Structure chimique du radical DPPH

L'activité de piégeage du DPPH est souvent corrélée à des activités anti-oxydantes plus physiologiques telles que l'inhibition de la peroxydation lipidique, des processus inflammatoires... Ce radical est donc largement utilisé pour déterminer l'activité anti-oxydante de nombreux composés. Il présente également plusieurs autres avantages. Tout d'abord, il possède un spectre caractéristique en spectroscopie UV visible et en résonance paramagnétique électronique (RPE) et est facilement détectable. De plus, il est stable au cours du temps et est utilisable avec de nombreux solvants.

On peut donner (Figure 4) un exemple la réaction chimique entre le radical DPPH et le trolox (analogue hydrosoluble de la vitamine E).

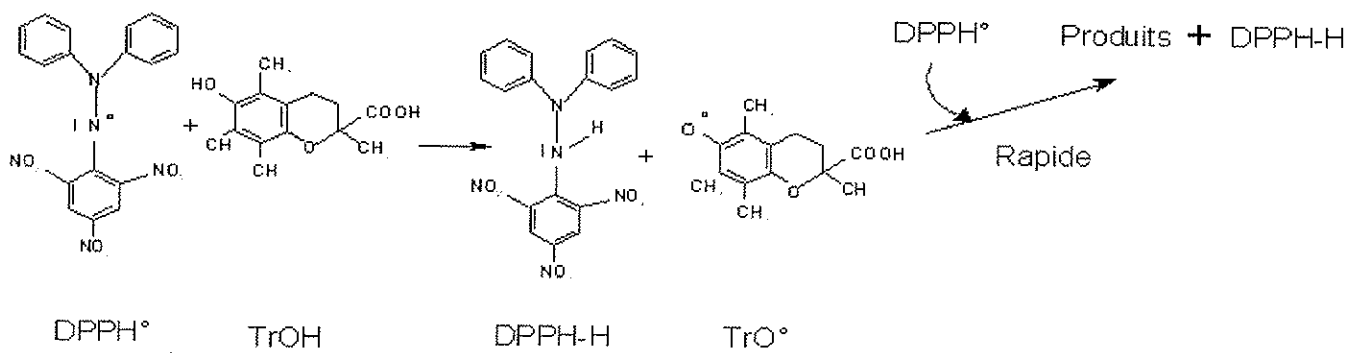


Figure 4 : Réaction du DPPH avec le Trolox(TrOH), analogue hydrosoluble de la vitamine E

4.2 – Principe de la RPE

La résonance paramagnétique électronique (RPE) est une technique de mesure physique. Elle est également connue sous le nom de résonance de spin électronique (ESR en anglais).

La résonance paramagnétique électronique est une méthode de spectroscopie hertzienne (9-10 GHz). Grâce à sa spécificité et sa grande sensibilité, elle permet une détection directe des radicaux libres. Ceux-ci sont des substances chimiques caractérisées par la présence d'un électron non apparié (appelé aussi électron célibataire). Il en résulte que ces espèces possèdent une propriété magnétique intrinsèque, le paramagnétisme. La conséquence sur la structure électronique est que les niveaux d'énergie sont dégénérés, c'est-à-dire que chaque niveau d'énergie possède plus de deux électrons¹ (Figure 5a). En appliquant un champ magnétique **B**, on dit qu'on « lève la dégénérescence », c'est-à-dire que l'on sépare les niveaux d'énergie dégénérés (Figure 5b). En appliquant ensuite un champ électromagnétique possédant une énergie $h\nu$ égale à ΔE (i.e., différence d'énergie entre les niveaux d'énergie), on peut exciter les électrons entre les niveaux dégénérés (Figure 5c). A chaque excitation, à chaque ΔE , correspond une absorption de l'onde électromagnétique et donc un pic caractéristique. Chaque radical possède ainsi un spectre RPE caractéristique de sa structure électronique dégénérée.

¹ On rappelle qu'un niveau d'énergie moléculaire non dégénéré ne possède que deux électrons, un de spin +1/2 et un de spin -1/2.

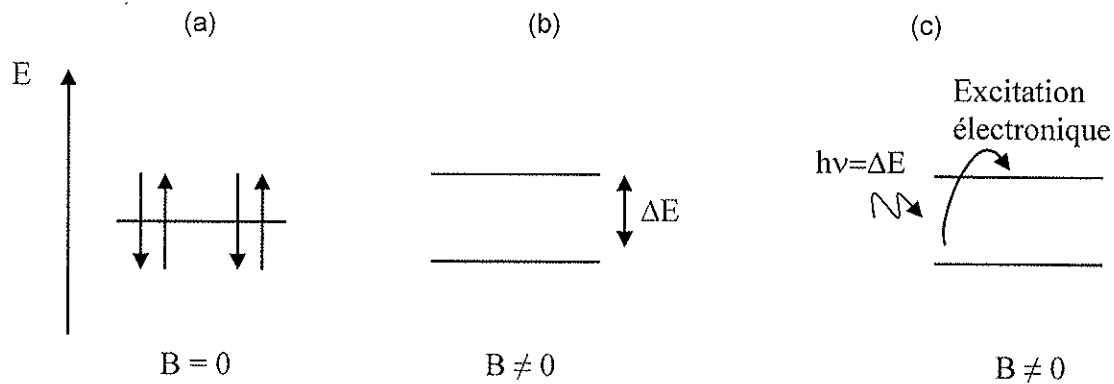


Figure 5 : Schéma électronique d'un radical (a) dégénéré, (b) avec levée de dégénérescence, (c) avec absorption d'une onde électromagnétique

Le signal RPE de référence est obtenu en mélangeant, à volume égal, une solution méthanolique du radical DPPH ($5 \times 10^{-4} \text{M}$) avec le solvant utilisé pour solubiliser le composé. La double intégration du signal obtenu est proportionnelle à la quantité de radicaux libres présents dans la solution. La diminution du signal obtenue pour une solution de DPPH et du produit à tester mesure le pouvoir antioxydant de ce produit, comme le montre la Figure 6.

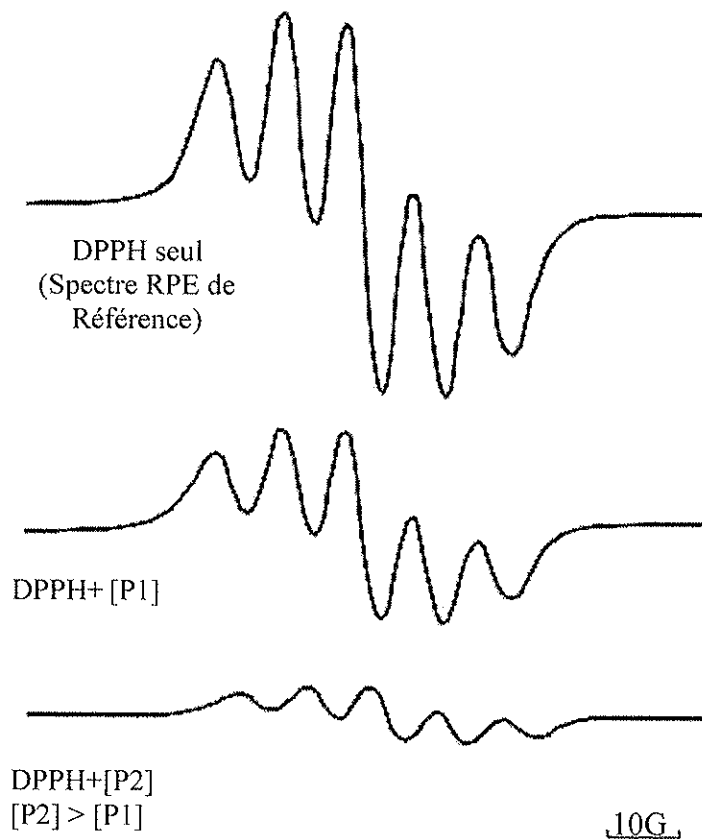


Figure 6 : Evolution du spectre RPE du radical DPPH en fonction de la concentration $[P_i]$ d'un antioxydant P

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition du signal de référence par la formule suivante :

$$\% \text{inhibition} = \frac{\text{ref} - \text{composé}}{\text{ref} - \text{bdf}}$$

- **ref** représente la double intégration du signal de référence composée du mélange DPPH + solvant.
- **composé** représente la double intégration du signal correspondant à la mesure du mélange qui se compose de DPPH et de la solution contenant le produit à tester.
- **bdf** représente la mesure du bruit de fond occasionné par le solvant seul (sans DPPH).

Le tracé de la courbe du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration permet la détermination de la CI_{50} (concentration permettant l'inhibition de 50% du signal de référence).

Nous avons utilisé pour notre étude un appareil de type BRUCKER ESP 300E pouvant délivrer un champ magnétique de 3500 Gauss.

II – Solubilité du Sucralfate

1 – Mode opératoire

Nous avons effectué différents essais de solubilité du sucralfate dans différents solvants à une concentration de $10^{-3}M$. Cette concentration a été choisie du fait du bon compromis qu'elle présente. En effet, une molécule est définie comme anti-oxydante habituellement lorsque ses effets sont constatés à une concentration de $10^{-4}M$. Cependant, la masse moléculaire du sucralfate est 2086 g/mol soit une masse beaucoup plus importante par rapport aux composés habituellement testés. Ceci implique que pour avoir une pesée satisfaisante, une concentration de $10^{-3}M$ était nécessaire.

Les solvants utilisés sont l'eau, l'éthanol, l'acétate d'éthyl, dichlorométhane et l'hexane. Les caractéristiques des solvants choisis diffèrent par leur polarité, l'eau étant le solvant le plus polaire, l'hexane le moins polaire. Le solvant diméthyl sulphoxide (DMSO), relativement apolaire, est également testé parce qu'il est souvent considéré comme un solvant « Universel » (parce que intermédiaire en terme de polarité).

D'après les données bibliographiques, la solubilité du sucralfate varie avec le pH. Cette propriété serait due à la présence des ions aluminium qui se sépareraient des groupements sulfates en pH acide. Nous avons donc réalisé des essais de solubilité à pH 2 avec les solvants eau et éthanol. Les autres solvants n'ont pas été testés du fait de la formation de deux phases dans la solution lorsque l'on ajoute l'acide.

2 – Résultats

Nous préparons une solution à 10^{-3} M de sucralfate dans un volume égal à 2 mL dans les solvants eau, éthanol, acétate d'éthyl, dichlorométhane et hexane.

Tube 1 = eau + sucralfate = insoluble.

Tube 2 = éthanol + sucralfate = insoluble.

Tube 3 = acétate d'éthyl + sucralfate = insoluble.

Tube 4 = dichlorométhane + sucralfate = insoluble.

Tube 5 = hexane + sucralfate = insoluble.

Devant ces essais infructueux, nous réalisons des solutions à pH acide d'eau et d'éthanol ainsi qu'une solution de sucralfate dont le solvant est le DMSO.

Tube 6 = eau + acide chlorhydrique à 0.1 molaire + sucralfate = partiellement soluble, présence d'un précipité au fond du tube.

Tube 7 = éthanol + acide chlorhydrique à 0.1 molaire + sucralfate = partiellement soluble, présence d'un précipité au fond du tube plus important que dans le tube 6.

Tube 8 = DMSO + sucralfate = soluble, présence d'un minime précipité au fond du tube.

Tube 9, 10, 11 = acétate d'éthyl (9), dichlorométhane (10), hexane (11) + acide chlorhydrique à 0.1 molaire + sucralfate = insoluble, constitution de deux phases.

En résumé, nous retenons le DMSO, l'eau à pH acide et l'éthanol à pH acide comme solvants permettant la solvatisation du sucralfate. Nous notons malgré tout, dans les trois cas, la persistance d'un dépôt même après passage aux ultrasons.

III – Mesure de l'activité anti-oxydante du sucralfate sur le radical DPPH

1 – Mode opératoire

Nous mélangeons 50 μL d'une solution méthanolique de DPPH ($5 \times 10^{-4}\text{M}$) avec 50 μL du composé à tester à différentes concentrations. Le mélange réactionnel est agité à l'aide d'un agitateur électrique pendant environ 10 secondes. Il est ensuite introduit dans un micro tube en quartz de 100 μL à l'aide d'une micropipette puis placé dans la cavité de la RPE. Trois minutes après, les spectres sont enregistrés sur le spectromètre en utilisant les paramètres suivants :

- ✓ modulation de fréquence : 100 kHz.
- ✓ fréquence micro-onde : 9,78 GHz.
- ✓ puissance micro-onde : 4 mW.
- ✓ modulation d'amplitude : 1, 97 G.
- ✓ temps de conversion : 5,12 ms.
- ✓ constante de temps : 10,24 ms.

Pour chaque composé à tester, cette manipulation est effectuée avec différentes concentrations et à température ambiante, chaque mesure est réalisée trois fois.

Les solvants permettant une solvatisation intéressante du sucralfate sont analysés par RPE pour mesurer leur effet sur le radical DPPH (mesure témoin). En effet, du

fait de la polarité différente des solvants testés par rapport à la solution méthanolique de DPPH, il est important d'évaluer les conséquences sur le signal RPE afin de s'assurer du caractère peu anti-oxydant ou oxydant du solvant. Ceci est d'autant plus vrai lorsque les solutions sont à pH acide.

Nous avons effectué des essais avec : l'eau, l'éthanol, le DMSO et les mélanges eau + HCl, éthanol + HCl et DMSO.

Pour déterminer l'IC50, nous avons réalisé un étalonnage de concentrations du sucralfate : 10^{-3}M , $5 \times 10^{-4}\text{M}$, $3 \times 10^{-4}\text{M}$, $2 \times 10^{-4}\text{M}$ et $1 \times 10^{-4}\text{M}$. Cet étalonnage de concentrations est effectué soit à partir d'une concentration mère puis par dilutions successives, soit à partir d'une solution directement réalisée.

Les essais sont effectués à différents volumes : 1 mL, 800 μL , 500 μL et 300 μL . Pour des raisons techniques, tous les volumes n'ont pas pu être réalisés à toutes les concentrations du fait des limites de la pesée.

2 – Analyse des effets de solvant sur le spectre RPE du radical DPPH

Nous avons étudié l'évolution du spectre RPE du radical DPPH en fonction des différents solvants ayant répondu aux conditions de solubilité du sucralfate. Notons que l'ajout d'acide chlorhydrique dans les solutions d'eau et d'éthanol entraîne l'ajout d'ions H^+ (i.e., H_3O^+ dans l'eau), éléments oxydants. On suppose que les ions H^+ entrent en compétition avec les espèces radicalaires de la solution au niveau du mécanisme d'action de piégeage de radicaux libres du DPPH. On comprend alors qu'il est important d'évaluer l'incidence sur le spectre RPE du radical DPPH (dont l'intensité des pics est proportionnelle à la quantité de radicaux libres présents dans la solution).

Le tableau suivant présente les valeurs des spectres RPE (i.e., intégrale du spectre = aire sous la courbe) en fonction des différents solvants, dans les mêmes conditions expérimentales).

	Valeur Moyenne	Ecart type
EAU	2.0	0,3
EAU+HCl	1.1	0,1
ETHANOL	3.1	0,1
ETHANOL+HCL	1.0	0,2
DMSO	2.4	0,2

Tableau 1 : Résultats des signaux RPE de différents échantillons de différents solvants avec ou sans présence d'acide chlorhydrique. Les valeurs moyennes et les écarts types sont obtenus à l'aide de 8 mesures indépendantes.

Nous constatons que le signal RPE du DPPH est nettement diminué lorsque les conditions du milieu sont acides. Le signal RPE DPPH / Eau avec HCl diminue de plus de 40% par rapport à celui du DPPH / Eau seule. Le signal DPPH / Ethanol avec HCl chute de 70% par rapport à celui du DPPH / Ethanol. Par conséquent, il semble que les mesures d'activité anti-oxydante du sucralfate avec les solvants eau et éthanol en milieu acide ne soient pas exploitables. Dans la mesure où l'eau seule et l'éthanol se sont avérés de mauvais solvants pour le sucralfate, la détermination de la concentration inhibitrice du sucralfate a été réalisée avec des solutions de sucralfate dans du DMSO (le seul solvant permettant une solubilité du sucralfate satisfaisante avec une stabilité du signal RPE du DPPH / DMSO correcte).

3 – Détermination de la concentration inhibitrice ou IC50 du sucralfate

Conformément aux détails expérimentaux donnés précédemment, nous avons évalué le pourcentage d'inhibition (de piégeage) du radical DPPH dans le DMSO, pour des concentrations de sucralfate variant de 10^{-4} M à 10^{-3} M (Figure 7).

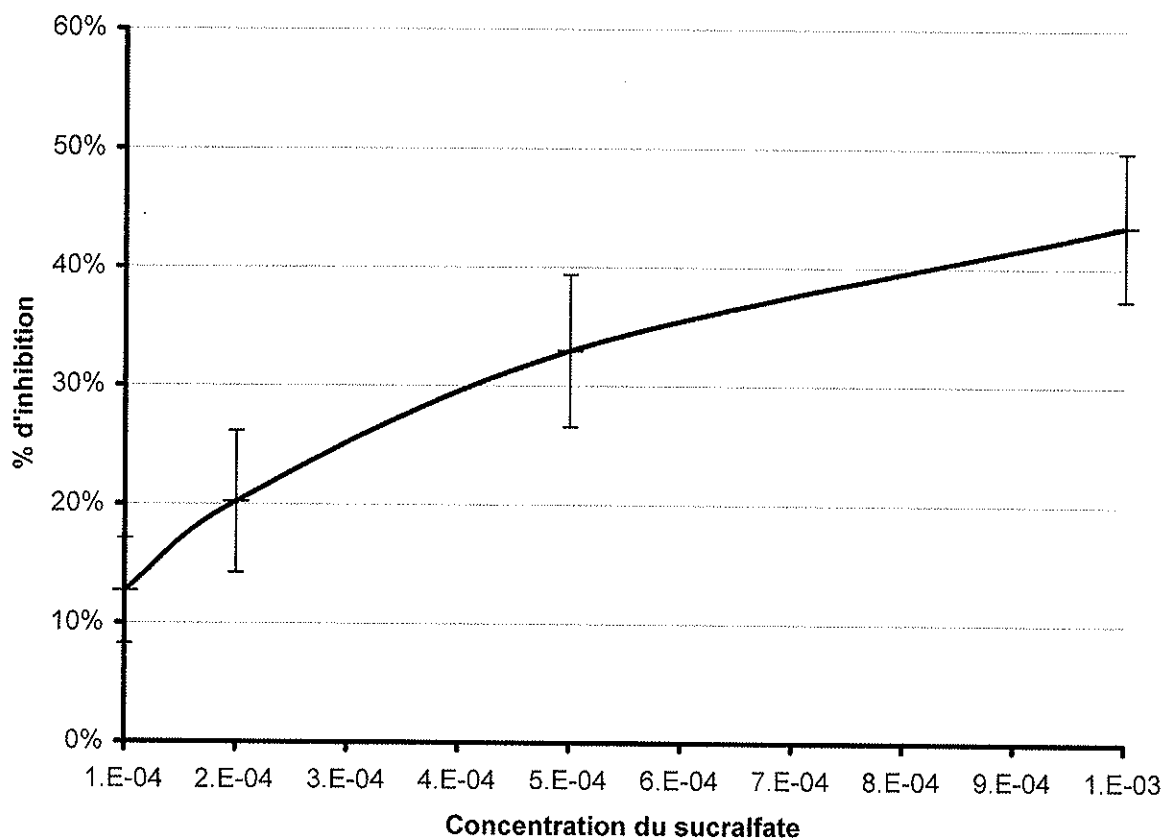


Figure 7 : Pourcentage d'inhibition du radical DPPH par le sucralfate pour des concentrations de 10^{-4} M à 10^{-3} M. Les écarts types sont obtenus sur la base de 10 mesures effectuées dans des conditions expérimentales identiques

Ces résultats expérimentaux nous permettent de conclure que l'IC₅₀ du sucralfate en tant que piègeur du radical DPPH est légèrement supérieure à 10^{-3} M (une concentration de 10^{-3} M donne une inhibition de 43%).

Notons ici que les antioxydants de références tels que la vitamine E et la quercétine (un flavonoïde naturel) possèdent des IC₅₀ de 60 μM et 40 μM, respectivement, soit quelque 20 fois plus actifs. Cependant, il est indéniable de constater que le sucralfate possède une activité redox notable qui pourrait en effet expliquer en partie ces activités biologiques.

Il est cependant important de remarquer que la mesure des activités de piégeage du DPPH a été particulièrement délicate à réaliser. Tout d'abord, les barres d'erreur sont relativement importantes pour ce test. Habituellement, les mesures sur le DPPH sont très reproductibles et ne nécessitent que 3 mesures. Dans le cas du sucralfate, 10 mesures ont été nécessaires, pour chaque concentration. De plus, 3 mesures ont

été « écartées » parce qu'elles n'avaient montré aucune inhibition. Ce comportement inhabituel pour une molécule (face au test DPPH) nous a amené à tester de nombreux paramètres expérimentaux qui pourraient être responsables de la non-reproductibilité.

Compléments d'information concernant les problèmes de solubilité :

- Nous avons tout d'abord fait varier le paramètre « temps », c'est-à-dire le temps de mesure écoulé entre la préparation de la solution et la mesure de l'activité par RPE (à 10^{-3}M). Ce paramètre est important puisque les réactions chimiques entre le sucralfate et le DPPH sont probablement très dépendant des cinétiques de réactions. Cependant, les mêmes problèmes de reproductibilité ont été constatés sur la base de 20 mesures effectuées à différents temps.
- Nous avons également testé le paramètre « volume », c'est-à-dire le volume utilisé pour préparer les solutions. Nous avons fait varier les volumes des solutions de sucralfate à 1 mL, 800 μL et 500 μL pour des concentrations de 10^{-3}M , $5 \times 10^{-4}\text{M}$, $3 \times 10^{-4}\text{M}$, $2 \times 10^{-4}\text{M}$ et $1 \times 10^{-4}\text{M}$. Par définition, à une concentration donnée, pour une molécule totalement solubilisée dans un solvant, la quantité de molécules présentes dans la solution est identique quelque soit le volume préparé de solution. En conséquence, pour une concentration donnée, aucune différence ne devrait être observée en fonction du volume. Dans le cas du sucralfate nous obtenons des variations. La présence d'un dépôt pour chaque solution indique que la solvatation du sucralfate dans le DMSO est partielle et peut même être variable malgré une standardisation rigoureuse de la préparation des solutions et des échantillons. En conséquence, les problèmes de reproductibilité observés semblent être attribués aux problèmes de solubilité du sucralfate.
- Nous avons également fait varier les concentrations des solutions mères permettant de réaliser les gammes d'étalonnage et ainsi de trouver l'IC50. Nous avons donc réalisé la courbe suivante (Figure 8) ; les solutions de sucralfate ont été préparées à partir de 3 solutions mère différentes : 10^{-3}M , $2 \times 10^{-3}\text{M}$ ou $4 \times 10^{-3}\text{M}$. Cette étude nous permet d'observer le comportement du sucralfate à des concentrations supérieures à 10^{-3}M . Remarquons que la

Figure 8 ne présente pas un plateau aux fortes concentrations, comme nous l'observons pour la majorité des antioxydants. Cependant il est délicat de donner une conclusion sur un comportement cinétique puisque ces résultats sont probablement fortement entachés par les erreurs dues aux problèmes de solubilité.

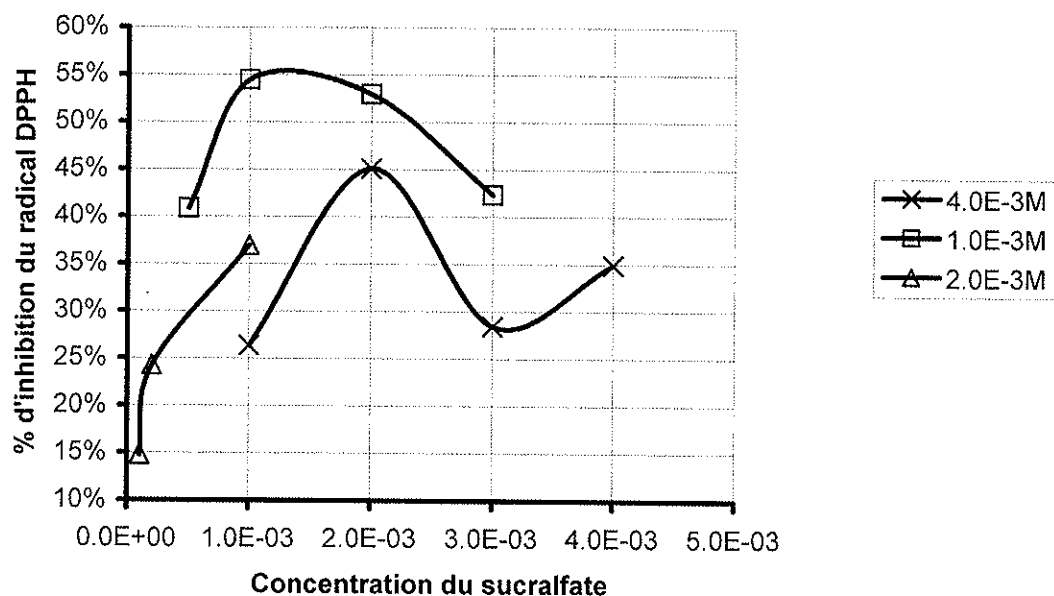


Figure 8 : Courbes d'étalonnage du sucralfate pour différentes concentrations de solutions mère

4 – Tentative d'identification du dépôt

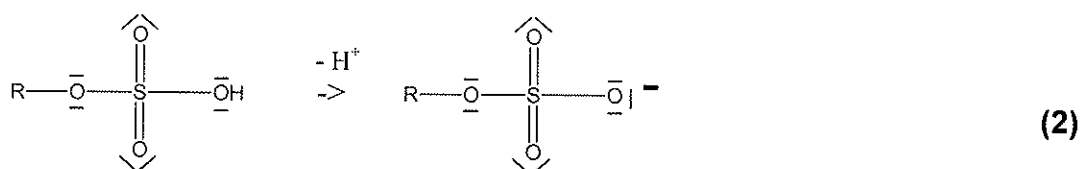
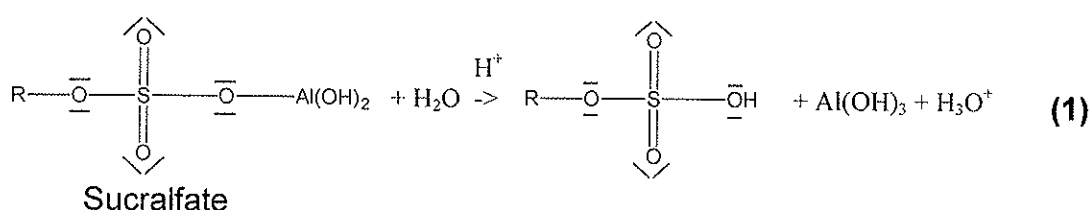
Pour tenter d'identifier le dépôt formé dans les solutions de sucralfate dans du DMSO sans utiliser des techniques trop sophistiquées et surtout trop longues à mettre en oeuvre dans le cadre de cette thèse (spectroscopie de masse, méthodes chromatographiques...), nous nous sommes livrés à des expériences de chimie telles qu'on les enseigne dans les premières années universitaires. Nous avons réalisé, dans un premier temps, des solutions d'acide sulfurique (H_2SO_4) et de sulfate de sodium (Na_2SO_4) hydraté et anhydre dans du DMSO.

- $H_2SO_4 + DMSO \rightarrow$ Pas de précipité, pas de changement apparent de la solution.
- $Na_2SO_4 \text{ hydraté} + H_2O + DMSO \rightarrow$ Précipité gélatineux.

- Na_2SO_4 anhydre + H_2O + DMSO ----> Précipité gélatineux.
- Na_2SO_4 anhydre + DMSO ----> Précipité ressemblant à celui d'une solution de sucralfate.
- Na_2SO_4 anhydre + DMSO + HCl ----> Précipité ne disparaissant pas.
- DMSO + HCl ----> pas de changement apparent de la solution.

Comme le montrent ces différentes expériences chimiques, on tend à penser que les groupements sulfate sont solubles dans le DMSO.

En réalité, ce résultat ne fait que confirmer ce que nous pensions, le sucralfate doit se scinder au niveau des liaisons entre les groupements sulfate et aluminium, selon les réactions suivantes² :



Pour confirmer cette hypothèse, nous avons donc étudié le comportement des groupements aluminium dans le DMSO en utilisant des nitrates d'aluminium.

- $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 + \text{H}_2\text{O}$ ----> Soluble.
- $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{DMSO}$ ----> Missible.
- $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 + \text{DMSO}$ ----> Précipité blanc + H_2O ----> Précipité solubilisé.
- $\text{NaNO}_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{DMSO}$ ----> Missible.
- $\text{Al}(\text{OH})_3 + \text{DMSO}$ ----> Insoluble.

² En ce qui concerne la deuxième réaction on peut noter qu'elle peut se produire parce que l'acide sulfonique (le premier composé) est un acide fort. A titre de comparaison, on peut noter que le pKa du couple acide sulfurique / ion sulfate (i.e., $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HSO}_4^-$) est de -9.

Ces différentes réactions chimiques tendent à montrer que les groupements aluminium ne sont pas solubles dans le DMSO. Nous confirmons donc que le sucralfate dans le DMSO se scinde en un octosulfate et des hydroxydes d'aluminium ($\text{Al}(\text{OH})_3$). Le précipité est un précipité d'hydroxyde d'aluminium.

Remarquons que si l'on ajoute de l'eau dans la solution, on peut solubiliser les hydroxydes d'aluminium. C'est pourquoi, nous avons effectué par la suite le test anti-oxydant précédent (piégeage du DPPH) avec des concentrations de sucralfate à 10^{-3}M dans un volume de DMSO de $500\mu\text{L}$ et dans un volume de $450\mu\text{L}$ avec un ajout d'eau de $50\mu\text{L}$ (volume choisi arbitrairement) afin d'observer les conséquences aussi bien sur la solubilité du sucralfate dans le DMSO et sur l'activité anti-oxydante de la molécule.

L'adjonction d'eau ne permet ni d'augmenter l'activité anti-oxydante du sucralfate ni d'augmenter la solvataion du sucralfate dans le DMSO. En effet, pour ces échantillons, nous constatons à nouveau des variations d'activité importante avec une valeur moyenne d'inhibition de l'ordre de 40%, témoins d'une solubilisation incomplète de la molécule. Au vu des écarts-types très importants, il est difficile d'apprécier si l'adjonction d'eau apporte une efficacité supérieure à la molécule.

5 - Comparaison du pouvoir anti-oxydant des différents constituants chimiques du sucralfate

Il nous a semblé intéressant de comparer l'activité anti-oxydante des différents constituants chimiques du sucralfate au sucralfate lui-même. C'est pourquoi, nous avons testé le sucrose et l'hydroxyle d'aluminium. Les différentes solutions étaient aux concentrations de 10^{-3}M .

Comme nous l'avons dit précédemment, le sucralfate est une molécule de sucrose présentant huit bras sur lesquels sont greffés des groupements sulfate (SO_4^{2-} ou SO_4H) et des groupements aluminium ($\text{Al}(\text{OH})_3$ ou $\text{Al}_2(\text{OH})_3$).

L'activité anti-oxydante du sucrose est moindre par rapport à celle du sucralfate à une concentration similaire. En effet, le sucrose inhibe en moyenne de 12,7% le radical DPPH (écart-type de 5%) versus 40% pour le sucralfate. Par conséquent,

l'activité anti-oxydante du sucralfate semble essentiellement due à la présence des groupements sulfate.

Nous constatons pour l'hydroxyle d'aluminium un effet pro-oxydant à 1,7% sur le radical DPPH. Ceci signifie que les groupements aluminium dans le DMSO fournissent de nouveaux radicaux libres dans la solution. Ce résultat va dans le sens de notre hypothèse sur le mécanisme d'action du sucralfate à savoir que les groupements aluminium de la molécule se scindent du reste du squelette moléculaire.

IV – Aspects fondamentaux de l'activité anti-oxydante du sucralfate

1 – Données expérimentales, en résumé...

Le sucralfate est un polysulfate dont l'activité anti-oxydante est réelle mais difficile à évaluer avec un test anti-oxydant standard. En effet, le problème majeur auquel nous avons été confrontés dans cette partie expérimentale est l'absence d'un solvant « idéal » permettant une solvatation complète du sucralfate. Nous avons dû nous satisfaire du solvant DMSO qui permet une solubilisation quasi complète de la molécule pour réaliser des mesures d'activité anti-oxydante, par piégeage du radical DPPH, par la technique RPE. Par cette méthode, nous avons déterminé l'IC50 du sucralfate à une concentration voisine de 10^{-3} M, avec les variations que nous connaissons maintenant. Cette capacité anti-oxydative est supérieure à celle constatée pour le sucrose et les groupements aluminium. Il semblerait que le pouvoir anti-oxydant du sucralfate soit surtout dû à la présence des nombreux groupements sulfate qu'il comporte. Ces groupements sulfate seraient « découverts » lors de la mise en solution par élimination des groupements aluminium. Ces groupements aluminium seraient alors responsables de la présence du dépôt. Ceci n'est qu'une hypothèse de mécanisme d'action suggéré par la bibliographie et par nos données expérimentales.

2 – Etude théorique

Pour aider à comprendre le comportement du sucralfate, des calculs théoriques peuvent être réalisés. Une première étude sur le sucralfate a été menée au laboratoire de Biophysique de la faculté de Pharmacie, en parallèle de ce travail de thèse.

2.1 - Structure en trois dimensions du sucralfate

La structure spatiale en trois dimensions (conformation) du sucralfate a été étudiée dans un premier temps par des calculs de Mécanique Moléculaire³. Tout d'abord, la conformation du sucrose a été calculée en faisant varier les angles de torsion τ_1 et τ_2 définis sur la figure suivante.

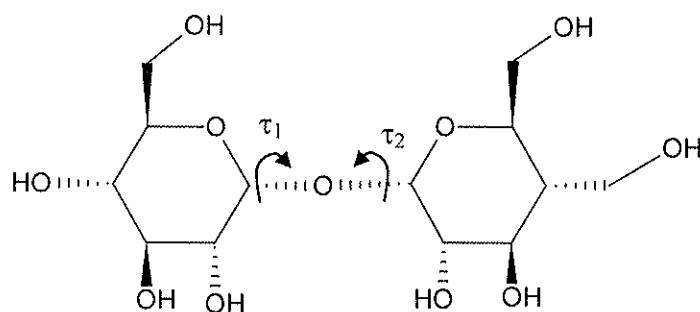


Figure 9 : Structure du sucrose

En faisant varier ces deux angles de torsions de 0 à 360° et en calculant l'énergie à chaque pas, on peut tracer une surface de potentiel permettant de localiser les puits de potentiel (correspondant aux minima d'énergie, donc aux conformations les plus stables). Dans le cas du sucrose, nous avons trouvé la conformation spatiale représentée sur la figure suivante.

³ En Mécanique Moléculaire, les atomes sont considérés comme des boules et les liaisons comme des ressorts. Le calcul des énergies et des caractéristiques spatiales est effectué par des méthodes informatiques basées sur les équations de la mécanique classique.

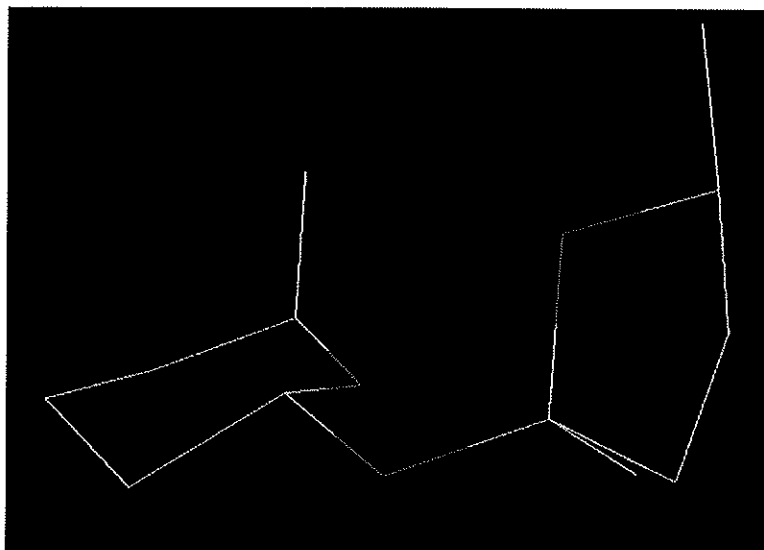


Figure 10 : *Conformation en 3D du sucrose*

A partir de cette étape les huit groupements sulfate ($-\text{SO}_4^-$) ont été ajoutés et le calcul de conformation a été effectué par une méthode de Mécanique Moléculaire puis par une méthode de Chimie Quantique⁴. Deux conformations ont été identifiées pour le sucralfate et l'une d'elle (Figure 11) se superpose parfaitement avec la géométrie en trois dimensions obtenue expérimentalement par des méthodes de diffraction des rayons X sur des cristaux.

⁴ Les méthodes Chimie Quantique sont basées sur l'étude du mouvement des électrons (résolution des équations de Schrödinger) et donne des résultats beaucoup plus fiables que les méthodes de Mécanique Moléculaire. Cependant les calculs sont beaucoup plus longs et peuvent même être très longs dans le cas d'une molécule telle que le sucralfate.

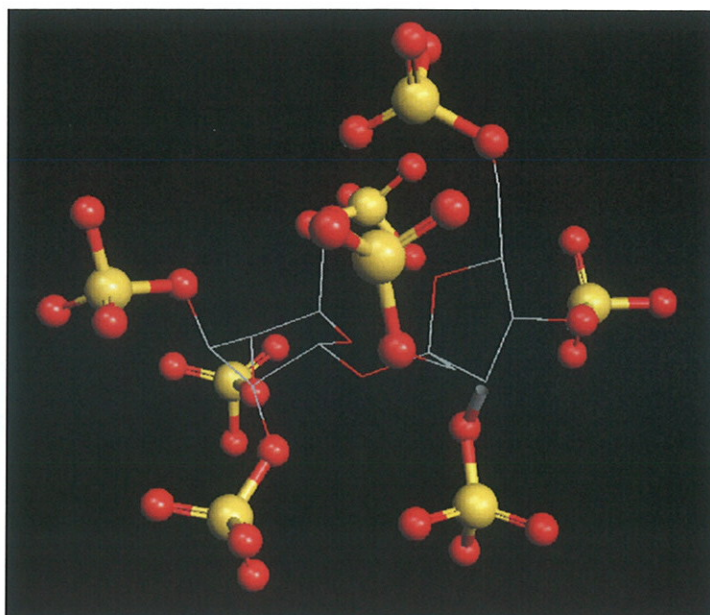


Figure 11 : Conformation 3D du sucralfate

Comme on peut le constater sur la Figure 11 les groupements sulfate sont suffisamment éloignés les uns des autres pour ne pas interagir entre eux. En conséquence, il semble évident de conclure que l'activité du sucralfate est le résultat de l'action physico-chimique de 8 groupements sulfate indépendant les uns des autres.

2.2 – Réactivité des groupements sulfate

Beaucoup d'antioxydants « fonctionnent » par transfert redox vers les radicaux libres (transfert d'électron ou transfert d'un atome d'hydrogène) ; conformément aux réactions suivantes :

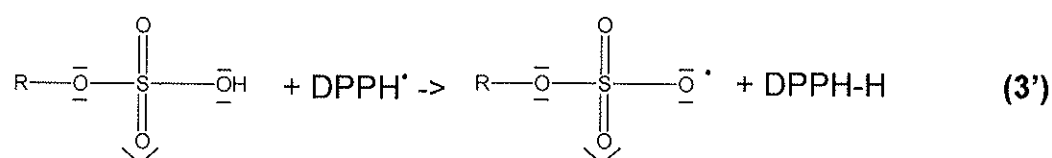


$R'OH$ est la molécule anti-oxydante contenant au moins un groupe OH.

R^{\bullet} est un radical (tel que le DPPH par exemple).

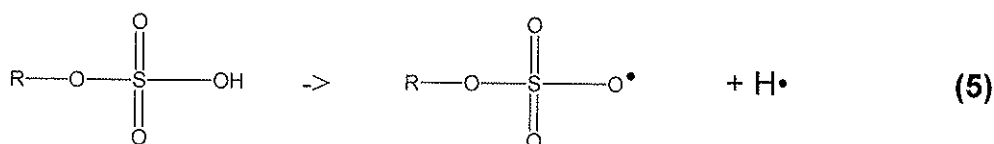
L'une des possibilités permettant d'expliquer le comportement redox intéressant du sucralfate pourrait être attribuée à la présence des groupes OH. En effet, après la coupure des groupes aluminium (réaction (1)), le sucralfate, en solution, possède 8 groupes OH liés aux 8 atomes de soufre.

Il est peu probable qu'un transfert d'électron puisse se produire, en revanche, un transfert d'un atome d'hydrogène depuis les groupes OH du sucralfate (réaction (3)) vers le DPPH est tout à fait envisageable. Le DPPH est en effet connu pour être piégé par les antioxydants selon ce mécanisme. La réaction serait :



Pour appréhender la faisabilité de cette réaction de manière théorique, on peut calculer la capacité à arracher un atome d'hydrogène depuis les groupes OH du sucralfate en solution (i.e., l'énergie des liaisons O-H). Comme nous l'avons vu précédemment avec la conformation du sucralfate, chaque groupement peut être étudié indépendamment. De plus, vu la longueur des calculs de Chimie Quantique nous avons réalisé des calculs sur un groupement sulfate seulement sur les deux molécules –modèle suivantes : H₂SO₄ ou CH₃SO₄H.

Précisément, nous avons calculé l'énergie nécessaire pour arracher un atome d'hydrogène selon la réaction suivante :



avec R = H ou CH₃

Cette énergie de dissociation est appelée BDE pour Bond Dissociation Enthalpy et les valeurs de BDE ont été calculées à l'aide de deux méthodes DFT (B3LYP et PBE)⁵.

	B3LYP	PBE
HSO ₄ - H	104.2	97.9
CH ₃ SO ₄ - H	103.4	97.0

Tableau 2 : BDE (kcal/mol) pour H₂SO₄ et CH₃HSO₄ avec deux méthodes DFT (B3LYP et PBE)

Les BDE sont de l'ordre de 100kcal/mol. Plus la BDE est petite, plus il est facile d'arracher un atome d'hydrogène et donc plus l'action de piégeage de radicaux libres est importante. En général les « bons » antioxydants possèdent des BDE de comprise entre 80 et 90kcal/mol. Nous confirmons ici que les groupements OH du sucralfate ne sont pas très actifs, ce qui est conforme avec les faibles activités de piégeage du radical DPPH.

Nous avons également calculé l'énergie correspondant au transfert d'électrons mais, dans ce cas, les bilans énergétiques sont fortement endothermiques (i.e., nécessitent de l'énergie) et n'ont que très peu de chance de se produire en solution.

En résumé, le sucralfate n'est pas un piègeur de radicaux libres puissant, mais lorsqu'il agit en tant que tel, il peut agir comme donneur d'atomes d'hydrogène, après avoir été solubilisé et avoir perdu les groupements hydroxyle d'aluminium.

Nous pouvons également remarquer à partir du tableau 2 qu'il n'y a quasiment aucune différence énergétique que l'on travaille avec H₂SO₄ ou CH₃HSO₄ (i.e., R = H ou CH₃), on peut donc raisonnablement considérer que nos molécules-modèle sont correctes et que, si R était le reste de la molécule de sucralfate, on n'observerait également que très peu de différence.

⁵ Les méthodes DFT (Density Functional Theory) sont des méthodes de Chimie Quantique relativement modernes et sophistiquées exigeant des calculs longs mais donnant souvent des résultats énergétiquement fiables.

CHAPITRE III : ETUDE DES ASPECTS CLINIQUES

I - Protocole d'évaluation de pratique comparant l'application biquotidienne d'un topique local, le sucralfate (Cicalfate*) (ANNEXE 2) versus rien chez des patientes présentant une néoplasie mammaire

1 - Critères d'inclusion

- Patiente présentant une néoplasie mammaire pour laquelle un traitement par radiothérapie à une dose supérieure à 45 Grays est indiqué.
- Le traitement de radiothérapie est réalisé par photons X d'énergie inférieure ou égale à 6 MV.
- Patiente comprenant les conseils standards à suivre lors d'un traitement par radiothérapie.
- Lecture de la notice d'information. (ANNEXE 3)

2 - Critères d'exclusion

- Patiente présentant une néoplasie mammaire classée T4.
- Patiente ayant une chimiothérapie concomitante.
- Patiente présentant une effraction cutanée sur la zone irradiée.
- Patiente ayant un antécédent de réaction cutanée lors de la chimiothérapie.
- Patiente porteuse d'une affection connue comme étant un facteur d'augmentation de la radiosensibilité.
- Patiente présentant une infection systémique en cours.
- Patiente pour laquelle une absence de coopération est prévisible.
- Allergie connue au produit et/ou excipients.
- Dose d'irradiation inférieure à 45 Grays.

3 - Critères d'appréciation

- *Principal* : Appréciation de la toxicité cutanée secondaire par la mesure en spectrophotométrie de l'intensité de la réaction érythémateuse à l'irradiation corrélée à la clinique.
- *Secondaire* : Appréciation de la tolérance, de la perception du produit par la patiente ainsi que de son confort de vie.

4 - Déroulement de l'étude

4.1 - Caractéristiques des patientes à prendre en compte avant traitement

- **Facteurs personnels**
 - Age.
 - Maladie de système type diabète.
 - Statut hormonal (en période d'activité génitale, pré-ménopausée, ménopausée).
 - Phototype. (ANNEXE 4)
 - Tabagisme.
- **Caractéristiques liées au cancer**
 - Type et classification pTNM du cancer.
 - Localisation de la tumeur.
 - Indications.

4.2 - Radiothérapie

- **Appareillage**

La radiothérapie externe du cancer du sein est pratiquée à l'aide d'un appareil de cobalthérapie ou d'un accélérateur linéaire délivrant des photons d'énergie égale ou inférieure à 6 MV.

▪ **Positionnement de la patiente**

La phase d'irradiation est précédée dans tous les cas d'une étape de centrage ou simulation, étape au cours de laquelle le positionnement et la contention de la patiente sont déterminés. Si de nombreuses techniques ont été avancées dans la littérature, celle utilisée dans notre institution est la suivante :

- Patiente en décubitus dorsal installée sur un plan incliné adapté à la patiente.
- Bras homolatéral au sein irradié en abduction à 90°, reposant sur un appui bras, tête tournée du côté opposé à celui traité.

▪ **Champs d'irradiation mammaire**

Nous décrivons dans un premier temps l'ensemble des champs que l'on peut être amené à irradier. Dans un second temps, nous rapportons les volumes réellement traités en fonction de la localisation tumorale mammaire et de l'envahissement ganglionnaire.

Les champs d'irradiation peuvent être définis de la manière suivante :

- Champs axillaires sus claviculaires.
- Champs tangentiels mammaires.
- Champs mammaires internes.
- Surimpression.

Les champs axillaires sus claviculaires comprennent les champs axillo sus claviculaire antérieur, sus claviculaire antérieur réduit et axillaire postérieur.

Les champs axillo sus claviculaires antérieurs couvrent le creux sus claviculaire, la partie haute du creux axillaire et les premiers relais mammaires internes car incluant les premiers espaces intercostaux. Les limites sont :

- Supérieure : 1 cm en dessous du plan cutané de l'épaule recouvrant le trapèze.
- Interne : 0,5 cm du plan sagittal de la patiente.

- Externe : plan passant par le col chirurgical de l'humérus.
- Inférieure : 1 cm au dessous de l'articulation sterno-claviculaire.

Les champs sus claviculaires réduits présentent les mêmes limites supérieure, inférieure et interne que les champs axillo sus claviculaires antérieurs. Sa limite externe se situe à 1 cm en dedans de la limite supéro-interne du champ axillaire postérieur.

Les champs axillaires postérieurs sont orientés selon l'axe de la pyramide axillaire entre 30 et 40 degrés simulé en position de traitement. Les limites sont :

- Supérieure : bord inférieur de la clavicule.
- Interne : parallèle au grill costal.
- Inférieure : 1 cm au-dessus du rebord inférieur du pectoral.
- Externe : parallèle à la limite interne, tangente à la tête humérale.
- Sommet interne : 1 cm de la limite externe du champ sus claviculaire réduit.

Les champs tangentiels permettent l'irradiation du sein ou de la paroi thoracique. Leurs limites sont :

- Supérieure : 5 mm au dessous de la limite inférieure du faisceau axillo sus claviculaire antérieur au niveau de la ligne médiane.
- Inférieure : 1,5 cm au dessous du sillon sous-mammaire.

La conformation de la patiente détermine la largeur du faisceau. L'obliquité des faisceaux est tangentielle à la paroi incluant ou non la chaîne mammaire interne.

L'irradiation mammaire interne s'effectue par un champ direct antérieur. Les limites de ce faisceau sont les suivantes :

- Supérieure : 5 mm au dessous de la limite inférieure du champ axillo sus claviculaire (cobalthérapie) ou jointive par rapport à cette même limite (accélérateur linéaire).
- Externe : jointive à la limite interne du champ tangentiel.
- Interne : 1,5 cm en moyenne de la ligne médiane. La latéralité du faisceau est au mieux déterminée à l'aide de coupes obtenues par tomographie axiale digitalisée du simulateur permettant ainsi de repérer la chaîne mammaire interne en terme de latéralité et de profondeur.
- Inférieure : au niveau du 4^{ème} espace intercostal.

La surimpression du lit tumoral quand indiqué s'effectue à l'aide de 2 faisceaux tangentiels opposés plus ou moins réduits en fonction des indications cliniques. Dans l'hypothèse où des clips chirurgicaux sont laissés en place pour délimiter le lit tumoral initial, une marge de sécurité de 1,5 - 2 cm autour de ces clips (CTV) est nécessaire.

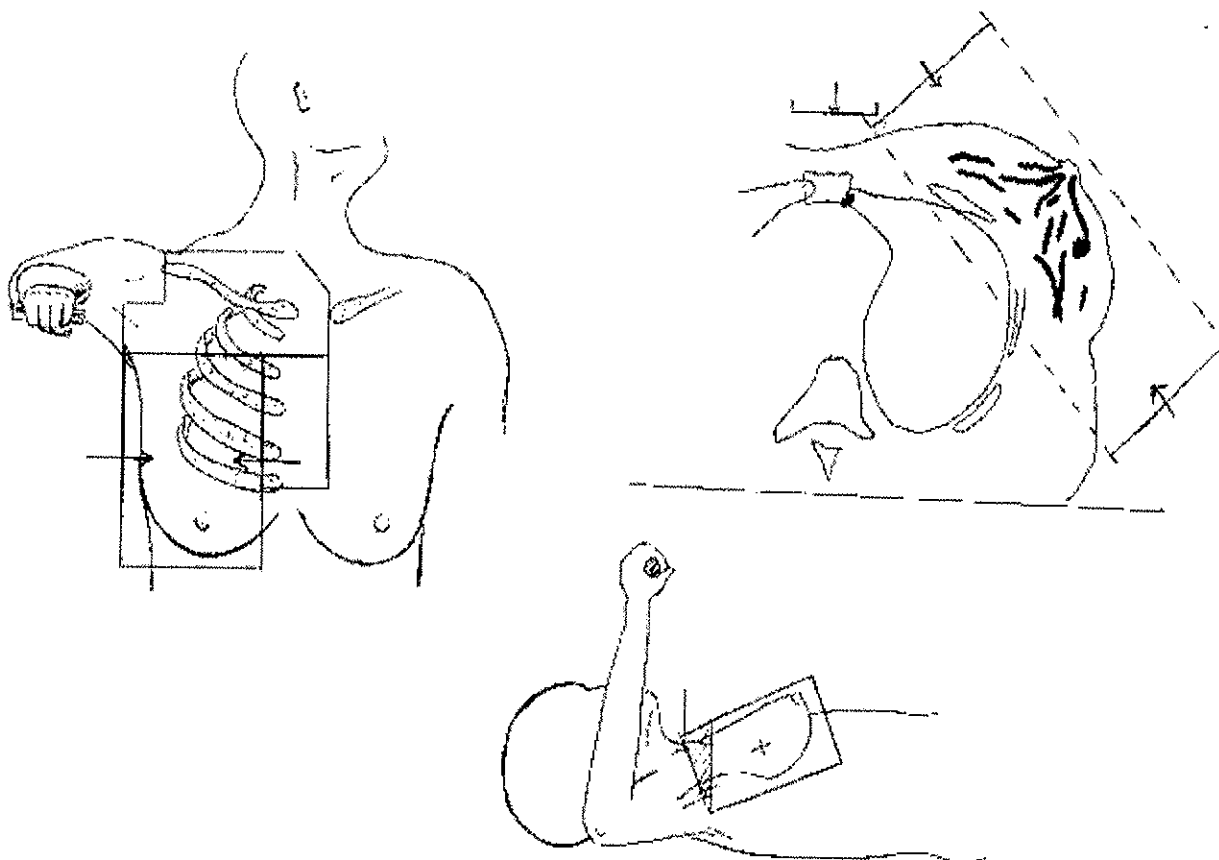


Figure 12 : Champs d'irradiation

▪ **Volumes traités**

Les indications d'irradiation de tel ou tel volume peuvent être résumées à l'aide des tableaux ci-dessous.

- **Après mastectomie pour les patientes classées pN0 après curage axillaire.**

Localisation tumorale/ Volumes	Ganglion axillaire	Ganglion sus claviculaire	Ganglion mammaire interne	Paroi thoracique
Quadrants externes	N	N	N	O si T > 3 cm
Quadrants central ou Internes	N	N	O	O si T > 3 cm

- **Après mastectomie pour les patientes > pN1 après curage axillaire.**

Localisation tumorale/ Volumes	Ganglion axillaire	Ganglion sus claviculaire	Ganglion mammaire interne	Paroi thoracique
Quadrants externes	Rare si envahissement massif	O	O	O
Quadrants central ou Internes	Rare si envahissement massif	O	O	O

- **Après tumorectomie pour les patientes pN0 après curage ou technique du ganglion sentinelle.**

Localisation tumorale/ Volumes	Ganglion axillaire	Ganglion sus claviculaire	Ganglion mammaire interne	Sein	Volume tumoral initial
Quadrants externes	N	N	N	O	O si < 70 ans
Quadrants central ou Internes	N	N	O	O	O si < 70 ans

▪ **Après tumorectomie pour les patientes pN1.**

Localisation tumorale/ Volumes	Ganglion axillaire	Ganglion sus claviculaire	Ganglion mammaire interne	Sein	Surimpression
Quadrants externes	Rare si envahissement massif	O	O	O	O si < 70 ans
Quadrants central ou Internes	Rare si envahissement massif	O	O	O	O si < 70 ans

▪ **Doses d'irradiation**

Le protocole d'irradiation se propose de délivrer des doses totales de 45 Gy au niveau des aires ganglionnaires, de la paroi thoracique, 50 Gy au niveau du sein en totalité et 60 Gy au niveau du lit tumoral en fonction des indications précitées. Un fractionnement « classique » est réalisé à raison de 5 séances par semaine et de 2 Gy par séance.

4.3 - Application du topique

- La patiente applique sur l'ensemble de la zone irradiée la lotion "Cicalfate" à l'exception d'une zone de 5 cm x 5 cm située sur le quadrant supéro-interne.
- L'application de la lotion s'effectue de façon biquotidienne.
- La zone non traitée est repérée à l'aide d'un feutre.
- L'application de la lotion s'effectue du début de la radiothérapie jusqu'à 3 semaines après l'arrêt de celle-ci.

4.4 - Fréquence des mesures

- Les mesures sont réalisées par un médecin.
- Le sein irradié est divisé en 5 zones (axillaire, latérale, médiale, aréolaire et sous mammaire) en plus de la zone témoin.

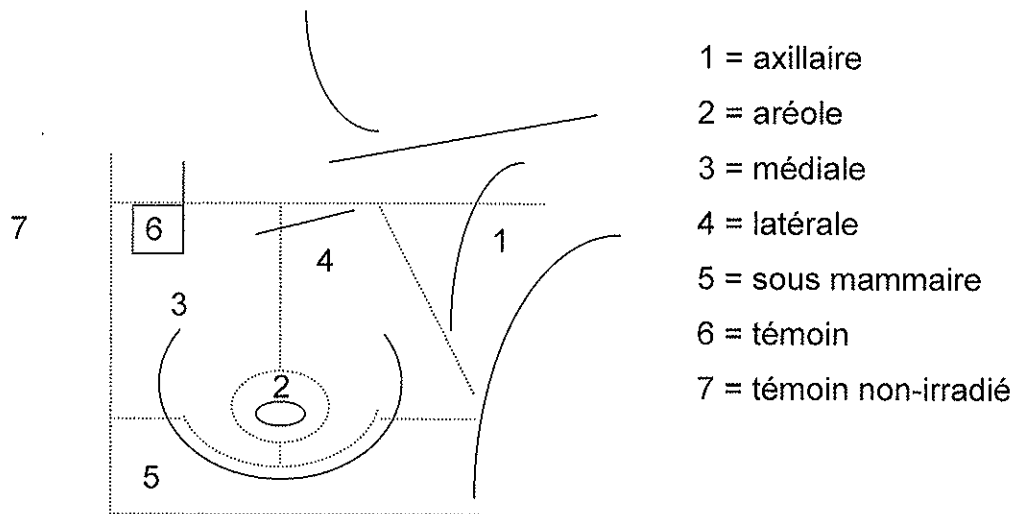


Figure 13 : Schéma des zones mesurées

- Chaque zone est mesurée par spectrophotométrie avant traitement puis tous les 10 Gy jusqu'à la fin du traitement et 3 semaines après celui-ci. Les mesures seront réalisées par l'appareil X-Rite série SP60.
- Si la patiente présente une réaction cutanée sévère ou des symptômes importants sur la zone témoin, la lotion testée n'est appliquée que s'il existe une bonne tolérance de celle-ci en zone traitée. La patiente demeure incluse dans l'étude.

4.5 - Interprétation des données

Données statistiques :

L'ensemble des mesures réalisées pour une même patiente sera collecté sur un tableau Excel. Un comparatif de (i) la clarté (L), (ii) la tonalité chromatique Rouge/Vert (a), (iii) l'écart de teinte (E), (iv) la tonalité chromatique Jaune/Bleu (b) et (v) la saturation (c) sera réalisé entre le territoire irradié non protégé et les territoires irradiés avec Cicalfate®. La différence sera considérée comme significative à partir des barres d'erreur expérimentales et d'un test statistique de Student.

4.6 - Critères secondaires

Un questionnaire de type DLQI (Dermatology Life Quality Index) (*ANNEXE 5*) est proposé aux patientes (Annexes). Il a pour objectif d'estimer dans quelle mesure les effets cutanés aigus liés à la radiothérapie affectent la qualité de vie des patientes. Ce questionnaire comportant 10 items est complété par la patiente chaque semaine.

II – Recrutement

Pour notre étude, nous avons recruté une population de 21 patientes respectant les critères d'inclusion.

Dans cet échantillon, trois patientes ont dû interrompre l'application de la lotion en fin de traitement pour radiodermite grade II fort, 2 patientes ont présenté un érythème grade II et une patiente un érythème grade I.

Ci-dessous, un tableau récapitulatif est présenté.

NOMBRE	21
AGE	Moy = 58,3 années
	Ecart-type = 8
	14 > Moy
STATUT HORMONAL	Ménopausée = 15
	Non-ménopausée = 4
	Non-renseignée = 2
LOCALISATION	Quadrants externes = 16
	Quadrants internes = 4
	Rétroaréolaire = 1
CHIRURGIE	Tumorectomie = 21
	Curage axillaire = 6
GANGLION	N ⁺ = 18
CHIMIOThERAPIE	9 précédent la radiothérapie
PHOTOTYPE	Type I : 2
	Type II : 3
	Type III : 15
	Type IV : 1
TABAGISME	Actif = 2
	Sevré = 2
	Passif majeur = 1
PATHO. DERMATOLOGIQUES	2 + 1 terrain atopique important
PATHO. SYSTEMIQUES	SPA = 2
	HTA = 4

Tableau 3 : Caractéristiques du recrutement

III– Effet de l’irradiation mesuré par le colorimètre

Les Figures 14 à 18 représentent chaque paramètre colorimétrique en fonction de la dose d’irradiation. Chaque paramètre (i.e., L, a, E, b et c) est obtenu pour le témoin irradié par rapport à une zone non-irradiée. Nous mesurons ainsi directement l’effet de l’irradiation sur la peau en fonction de la dose reçue. Nous rappelons que les paramètres colorimétriques sont $d(L)$, $d(a)$, $d(E)$, $d(b)$ et $d(c)$ représentant respectivement les différences de clarté, de tonalité chromatique Rouge/Vert, d’écart total de teinte, de tonalité chromatique Jaune/Bleu et de saturation. On donne la moyenne et l’écart type (i.e., barre d’erreur) des données de la population pour chaque dose. Pour la commodité de la lecture des figures suivantes, nous rappelons ici le tableau déjà présenté dans le chapitre III de la première partie.

ECART	POSITIF	NEGATIF
dL	Echantillon plus clair	Echantillon plus foncé
da	Plus rouge, moins vert	Moins rouge, plus vert
db	Plus jaune, moins bleu	Moins jaune, plus bleu
dc	Plus saturé	Moins saturé

Tableau 4 : Interprétations des écarts de valeurs selon chaque paramètre

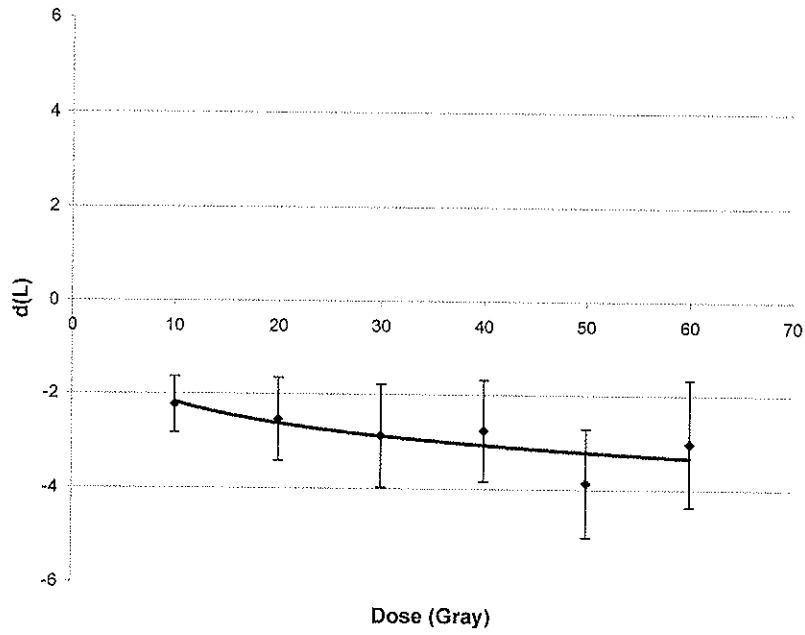


Figure 14 : Effet de l'irradiation sur le paramètre $d(L)$ pour la population étudiée

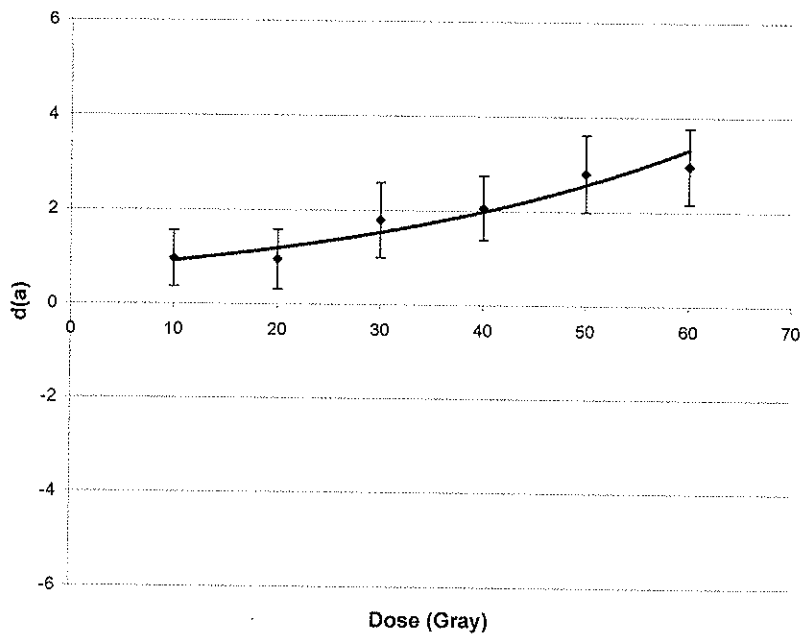


Figure 15 : Effet de l'irradiation sur le paramètre $d(a)$ pour la population étudiée

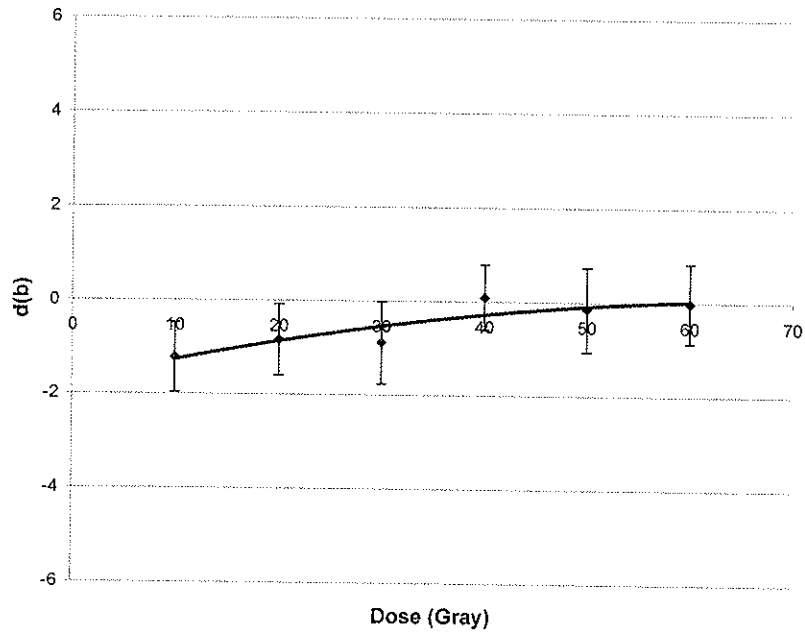


Figure 16 : Effet de l'irradiation sur le paramètre $d(b)$ pour la population étudiée

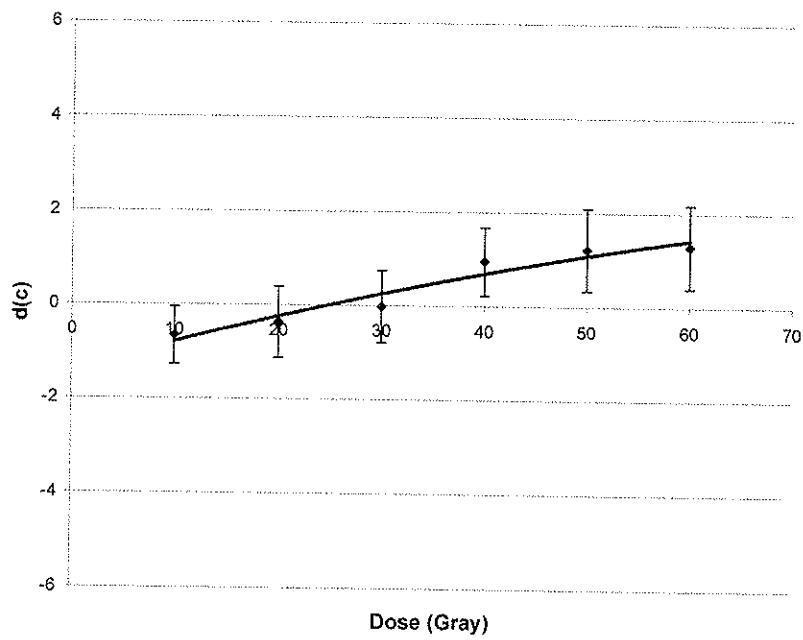


Figure 17 : Effet de l'irradiation sur le paramètre $d(c)$ pour la population étudiée

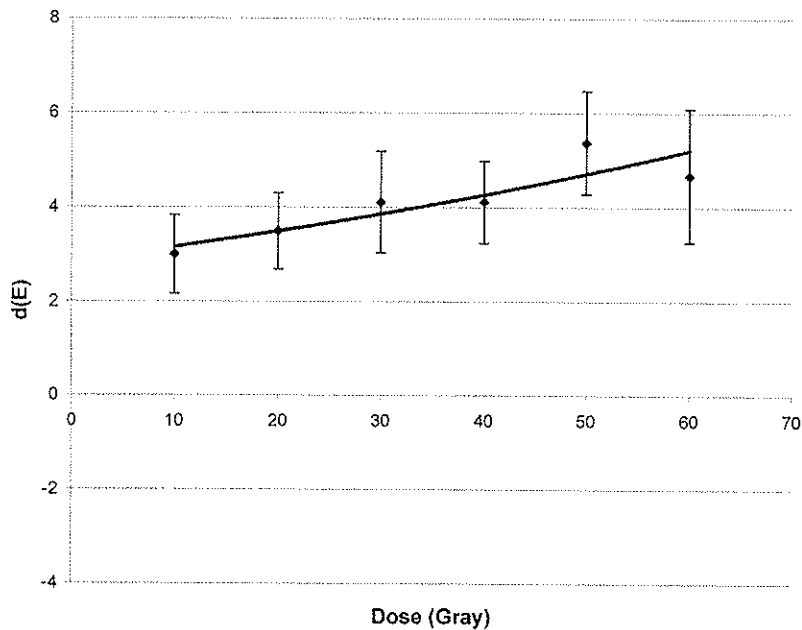


Figure 18 : *Effet de l'irradiation sur le paramètre $d(E)$ pour la population étudiée*

D'une manière générale, ces différentes figures permettent de constater, à l'aide du colorimètre, un effet de l'irradiation sur la peau au cours du traitement par radiothérapie alors que, visuellement, cet effet n'est pas constaté systématiquement. De plus, les variations observées en fonction de la dose reçue par les patientes correspondent à l'effet attendu des rayonnements sur la peau.

La Figure 14, concernant le paramètre $d(L)$, met clairement en évidence l'action des rayons sur la clarté de la peau. En effet, les valeurs sont significativement négatives et l'on constate que cet effet s'accroît au cours de l'irradiation. En d'autres termes, la peau des patientes « fonce » en cours de traitement, et ceci de façon dose-dépendante. Il est important de remarquer que cet effet n'est pas systématiquement constaté cliniquement.

De la même façon, la Figure 15, concernant le paramètre $d(a)$, illustre l'évolution de la tonalité chromatique rouge en fonction de la dose reçue. On constate que la courbe de tendance a une pente ascendante sur des différences positives au cours du traitement. C'est-à-dire, qu'il existe un rougissement de la peau d'autant plus intense que la dose reçue est importante et cela même si l'œil ne le perçoit pas. En effet, cette fois encore, le colorimètre aide à mettre en évidence un rougissement moyen (i.e., on attribue une valeur moyenne au rougissement) qui n'est pas systématiquement observé chez les patientes.

De manière attendue, les paramètres $d(b)$ et $d(c)$ (Figures 16 et 17), exprimant les variations de Jaune/Bleu et la saturation varient peu en cours d'irradiation.

La Figure 18 montre les variations de $d(E)$, écart total de teinte, qui englobe les variations des quatre paramètres précédents. Dans notre cas, les variations de ce paramètre sont essentiellement guidées par les variations des paramètres $d(L)$ et $d(a)$ durant le déroulement du traitement.

En résumé, un effet cutané de l'irradiation est significativement mis en évidence par le colorimètre sur l'ensemble de la population étudiée et ce en prenant en compte les barres d'erreurs caractérisant la fluctuation dans la population étudiée. Dans notre cas, l'utilisation des barres d'erreurs est particulièrement bien adaptée et semble traduire un effet physique dose-dépendant conforme à un effet classique du rayonnement.

Les paramètres colorimétriques les plus pertinents semblent être les paramètres $d(L)$, $d(a)$ et $d(E)$ correspondant respectivement à la clarté, à la tonalité chromatique rouge et à l'écart total de teinte. Ainsi, en cours d'irradiation, la peau devient plus foncée et plus rouge quelque soit la patiente. Cet effet cutané n'est pas observable, par le système visuel humain, sauf pour six des patientes mais à des degrés différents et en fin de traitement. En conséquent, le colorimètre est significativement plus sensible que les échelles RTOG utilisées en pratique quotidienne.

IV – Effet du sucralfate sur une zone irradiée mesuré par le colorimètre

Nous avons mesuré dans un deuxième temps l'effet du sucralfate sur différentes zones irradiées (citées dans le protocole) et comparé les données obtenues à celles du témoin irradié. Les Figures 19 et 20 illustrent les résultats obtenus en moyenne pour la zone médiale (cf Figure 13). Nous présentons uniquement les mesures obtenues pour cette zone car elle se situe aux limites immédiates du témoin irradié. Nous évitons ainsi le biais des sensibilités cutanées différentes du sein irradié. En effet, les zones axillaire, sous mammaire et mamelon sont reconnues dans la littérature comme plus sensibles à l'action des rayons.

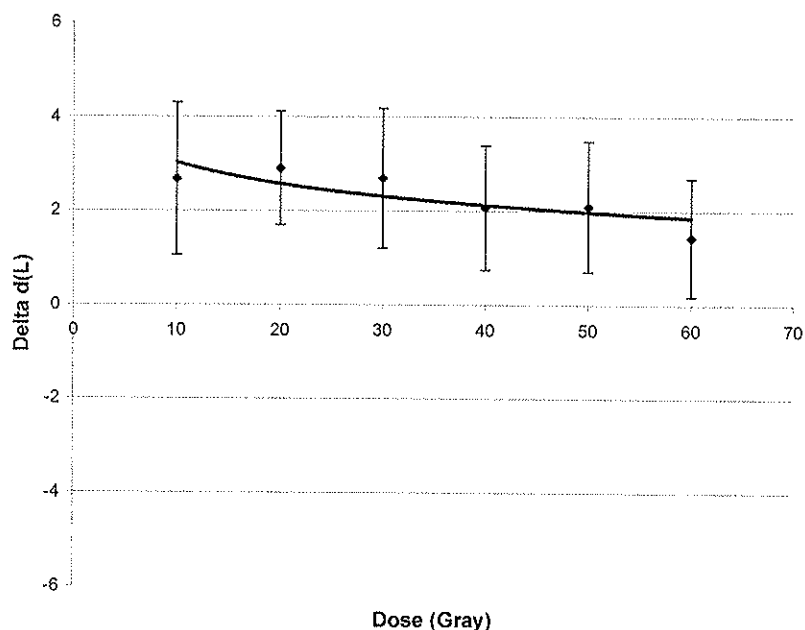


Figure 19 : Effet de la lotion contenant du sucralfate sur la zone médiale par rapport au témoin irradié sur le paramètre colorimétrique $d(L)$

La Figure 19 illustre la différence moyenne obtenue entre le $d(L)$ de la zone médiale (avec sucralfate) et le $d(L)$ du témoin (sans sucralfate) en fonction de la dose d'irradiation. On s'intéresse donc à la différence qui existe entre les deux zones sur le paramètre clarté. Cette différence est négative ce qui se traduit le fait que la zone médiale irradiée ayant reçue la lotion de sucralfate est plus claire que le témoin irradié (sans sucralfate). La différence est très significative, avec un degré de significativité $\alpha = 2\%$. Cette différence existe tout au long de la durée du traitement, mais semble s'atténuer légèrement vers les fortes doses. Cet effet positif semble prometteur quant aux capacités radioprotectrices du sucralfate sur la peau.

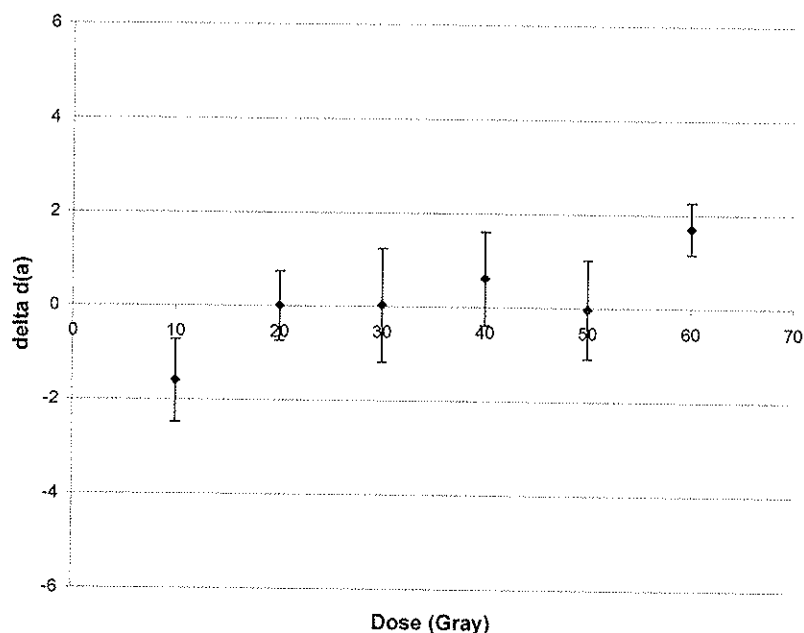


Figure 20 : Effet de la lotion contenant du sucralfate sur la zone médiale par rapport au témoin irradié sur le paramètre colorimétrique $d(a)$

La figure 20 représente la différence moyenne obtenue entre le $d(a)$ de la zone médiale (avec sucralfate) et le $d(a)$ du témoin (sans sucralfate) en fonction de la dose d'irradiation ; c'est-à-dire que l'on s'intéresse à la différence qui existe entre les deux zones sur le paramètre Rouge. On constate que les valeurs obtenues ainsi que les barres d'erreurs ne permettent pas de démontrer une différence significative entre le témoin et la zone recevant le sucralfate. Cette absence de différence significative est confirmée à l'aide d'un test statistique.

En d'autres termes, le sucralfate ne permet pas de retarder l'apparition de l'érythème. Ceci semble être en contradiction avec les résultats obtenus pour le paramètre $d(L)$. En fait, il s'avère que la lotion utilisée laisse un voile blanchâtre sec sur la peau des patientes d'autant plus important que la quantité de lotion déposée par la patiente est conséquente. Ce voile blanchâtre pourrait être à l'origine des résultats observés sur la Figure 19.

En résumé, sur les valeurs moyennes des paramètres colorimétriques $d(L)$ (i.e., la clarté) et $d(a)$ (i.e., tonalité chromatique Rouge/Vert), il n'est pas constaté de rôle radioprotecteur préventif du sucralfate sur l'échantillon de population étudiée.

V – Effet du sucralfate chez les patientes présentant une radiodermite grade I-II selon l'échelle RTOG

Nous nous sommes ensuite intéressés aux profils des données obtenues pour les patientes ayant présenté une radiodermite grade I et II en cours de traitement. Il nous est apparu pertinent d'analyser, individuellement, le profil colorimétrique de ces patientes. Au-delà de l'analyse moyenne des résultats, il est en effet important de savoir si certaines de ces patientes réagissent mieux, au sucralfate, que l'ensemble de la population.

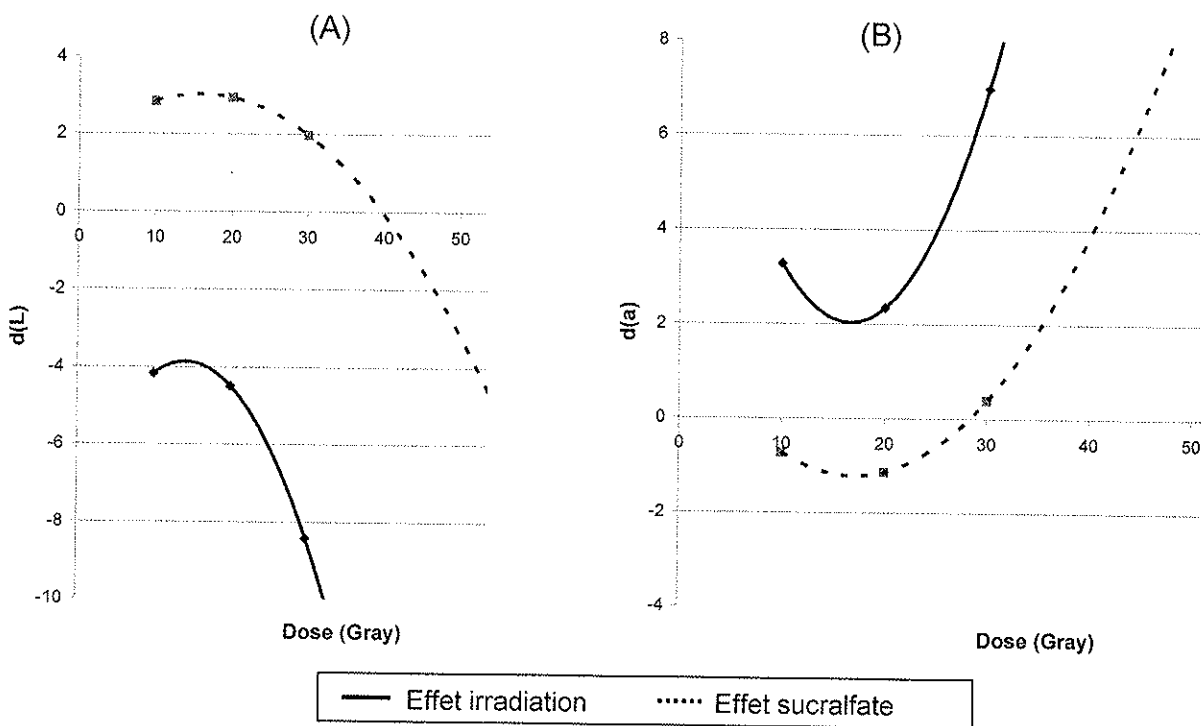


Figure 21 : Effet de l'irradiation et du sucralfate sur les paramètres colorimétriques $d(L)$ et $d(a)$ pour la patiente CAN... présentant une radiodermite grade II selon l'échelle RTOG en cours de traitement

La patiente CAN... dont les résultats obtenus sont illustrés sur la Figure 21 a présenté un érythème grade I selon l'échelle RTOG dès la deuxième semaine de traitement (soit 20 Gray) et grade II dès la troisième semaine (soit 30 Gray). Visuellement, cet érythème semblait plus intense sur la zone témoin irradié mais l'interprétation était délicate du fait du voile blanchâtre laissé par la lotion. Comme nous le constatons sur la Figure 21, le colorimètre permet de déterminer de manière significative l'effet du sucralfate sur cette patiente. Nous observons que la zone

médiale ayant reçu la lotion reste nettement plus claire (Figure 21-A) et surtout moins rouge (Figure 21-B) durant le traitement par rapport à la zone témoin irradié. Par conséquent, pour cette patiente, nous constatons un effet radioprotecteur significatif de la lotion contenant du sucralfate.

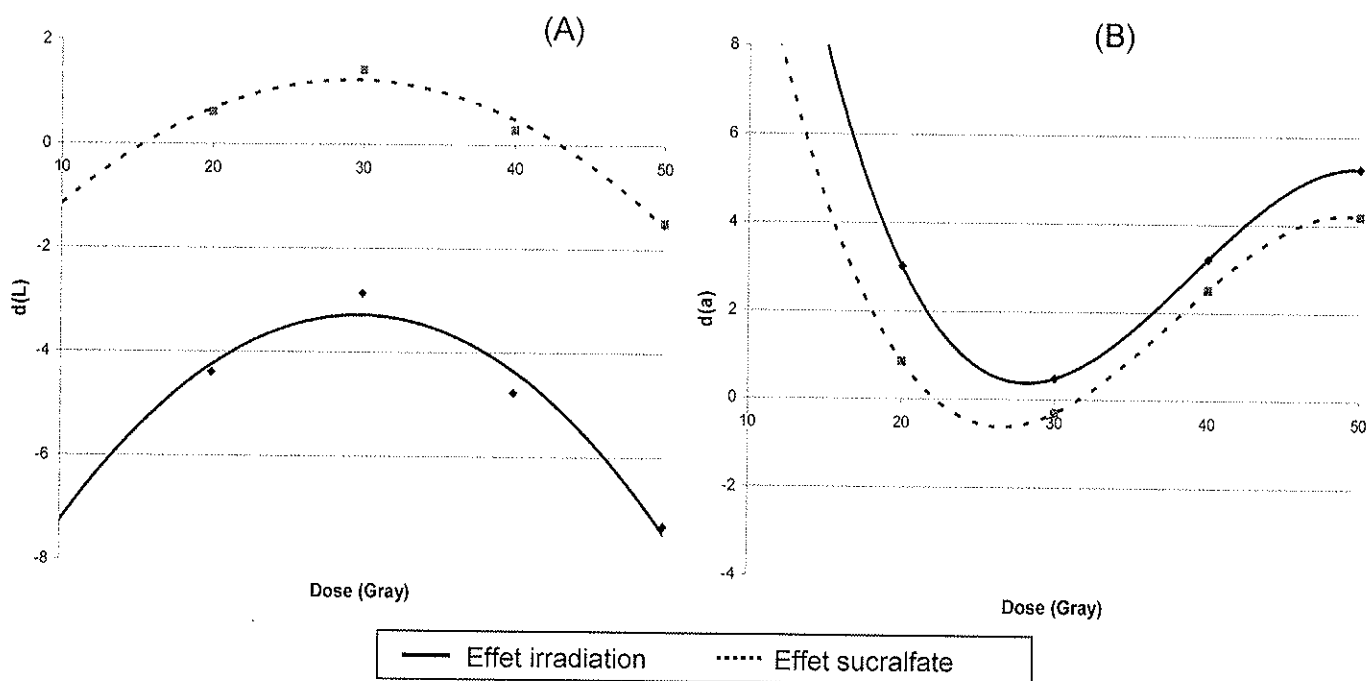


Figure 22 : Effet de l'irradiation et du sucralfate sur les paramètres colorimétriques $d(L)$ et $d(a)$ pour la patiente CHE... présentant une radiodermite grade II selon l'échelle RTOG en cours de traitement

La patiente CHE... dont les résultats obtenus sont illustrés sur la Figure 22 a présenté d'abord un brunissement de la peau puis un érythème grade II visible à la quatrième semaine de traitement. Les mesures du colorimètre mettent toujours en évidence l'effet « plus clair » de la zone recevant la lotion (Figure 22-A). En revanche, il n'existe pas de différence significative sur le paramètre colorimétrique Rouge/Vert (Figure 22-B). En conséquent, nous n'observons pas, pour cette patiente, le caractère radioprotecteur de la lotion testée.

Les résultats obtenus pour les quatre autres patientes ayant présenté une radiodermite grade I ou II sont similaires à ceux présentés en Figure 22, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'effet radioprotecteur du sucralfate retrouvé.

Il est important de noter que sur les six patientes ayant présenté une radiodermite, trois d'entre elles présentaient une pathologie dermatologique avec, en plus, une pathologie rhumatologique associée pour deux d'entre elles. Deux autres patientes avaient un antécédent de tabagisme actif ou sevré. Enfin, une patiente n'avait aucun facteur particulier.

CONCLUSION

La peau, même lorsqu'elle n'est pas la cible thérapeutique, est le premier tissu traversé par les rayonnements lors d'une irradiation externe. Elle est alors l'objet de remaniements pouvant entraîner l'apparition de radiodermites précoces, voire tardives.

L'état actuel des connaissances permet un traitement de plus en plus efficace des différentes manifestations cutanées radio-induites. En revanche, la prévention des radiodermites reste problématique. En effet, une hygiène corporelle correcte ne suffit pas à prévenir ces manifestations et aucun essai clinique n'a pu clairement identifier un topique local radioprotecteur de référence.

Le sucralfate, molécule reconnue comme agent local sélectif anti-ulcéreux depuis les années 70, a montré une action préventive sur les réactions des muqueuses buccale et intestinale lors d'une radiothérapie. En tant que topique cutané, l'efficacité prophylactique du sucralfate a été reconnue sur quelques essais cliniques. Une des propriétés du sucralfate pouvant expliquer cette action préventive serait sa capacité à piéger les radicaux libres produits par l'irradiation. Néanmoins, les données expérimentales et cliniques restent limitées. C'est pourquoi, notre travail a consisté à étudier l'activité anti-oxydante du sucralfate par mesure de l'inhibition du radical DPPH. L'activité radioprotectrice du sucralfate a été ensuite évaluée cliniquement par un colorimètre sur 21 patientes en cours d'irradiation mammaire et appliquant une lotion contenant 1% de sucralfate.

Au terme de ce travail, sur le plan fondamental, nous avons mis en évidence une activité anti-oxydante du sucralfate dont l'IC50 se situe à une concentration de 10^{-3} M. Notre étude semble montrer que cette activité puisse être attribuée à la présence des groupements sulfate qui agiraient par transfert d'atomes d'hydrogène depuis la molécule vers le radical, pour le stabiliser. Néanmoins, le sucralfate est un anti-

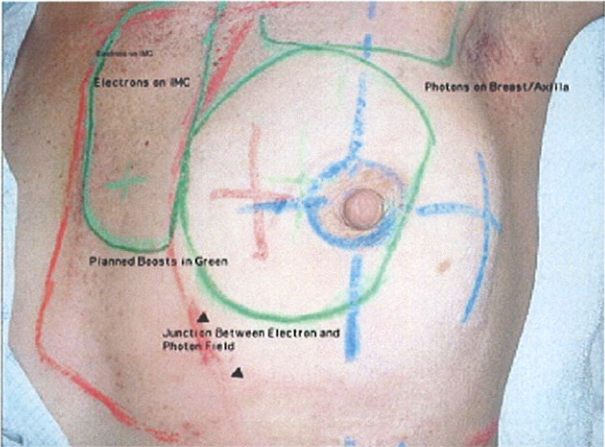
oxydant moins puissant que la quercétine ou la vitamine E, antioxydants de référence. De plus, la difficulté expérimentale à étudier la molécule rend la réalisation des autres tests anti-oxydants (e.g., inhibition de la peroxydation lipidique) quasi irréalisable. Dans l'avenir, il serait intéressant d'étudier des molécules polysulfatées dont les propriétés de solubilité permettent la réalisation de ces tests anti-oxydants. Le but est de sélectionner des molécules plus actives et potentiellement plus radioprotectrices.

Sur le plan clinique, l'évaluation par mesures colorimétriques n'a pas permis de démontrer une action radioprotectrice du sucralfate sur l'échantillon de population étudié au cours de ce travail. Néanmoins, de nombreux biais sont présents dans cette étude : (i) petit échantillon, (ii) lotion à 1% de sucralfate (versus 7% et 5% sur les données bibliographiques), (iii) non exploitation de l'ensemble des données colorimétriques (i.e., mesures effectuées sur les différentes zones), (iv) critère secondaire DLQI peu pertinent pour cette étude.

En revanche, un aspect très positif ressort de notre travail. L'appareil de colorimétrie dans l'évaluation des radiodermites précoces semble parfaitement adapté. En effet, les mesures colorimétriques permettent de constater de façon beaucoup plus précoce et avec une très bonne précision l'effet de l'irradiation sur la peau, par rapport à l'échelle visuelle RTOG classiquement utilisée. Rappelons que nous avons pu visualiser un effet de l'irradiation dose-dépendant, et cela sur un échantillon relativement petit de 21 patientes. Par l'utilisation du colorimètre, l'évaluation de topiques en prévention des radiodermites gagnerait en pertinence du fait des caractères physiques, chiffrés, et reproductibles des mesures.

ANNEXES

Annexe 1 : Radiodermites



Radiodermite Grade I



Radiodermite Grade II



Radiodermite Grade III

Annexe 2 : Composition de la lotion Cicalfate®

Silicates 1,5 %, sucralfate 1 %, sulfate de Zn 0,25 %, sulfate de Cu 0,25 %, oxyde de Zn 4 %, eau thermale d'Avène, excipients qsp 100 %.

Formule INCI : Avene Aqua, Zn oxyde, PEG-40 hydrogenated castor oil, aluminium sucrose octasulfate, benzyl alcohol, sodium magnesium silicate, copper sulfate, hectorite, Zn sulfate.

Annexe 3 : Notice

Notice d'information

« Impact de l'utilisation de la lotion Cicalfate® des laboratoires Avène sur les réactions cutanées aiguës induites par une irradiation mammaire. »

Madame,

Vous allez recevoir une radiothérapie au niveau de la région mammaire. Cette thérapie peut être à l'origine d'effets secondaires comme, par exemple, des réactions cutanées telles que érythème (« coup de soleil »), sécheresse cutanée, œdème voire ulcération.

Des études récentes ont montré l'efficacité de crèmes contenant la molécule Sucralfate dans la prévention des réactions cutanées induites par les rayonnements. Cette efficacité était supérieure à celle des crèmes utilisées en pratique quotidienne.

L'objectif de notre étude est de montrer l'intérêt d'appliquer la lotion Cicalfate® (contenant du Sucralfate) sur le sein irradié, dès le début de la radiothérapie, pour prévenir l'apparition des réactions cutanées précoces.

Les données collectées au cours de cette étude demeureront strictement confidentielles.

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Vous avez le droit de refuser d'y participer ou de vous retirer à tout moment de l'étude.

En pratique, pour vous :

1) Un membre du service de radiothérapie (manipulateur ou médecin radiothérapeute) dessinera lors du centrage et de façon temporaire (le temps de l'étude) un carré de 5 cm x 5 cm au niveau du sein traité.

2) Vous appliquerez la lotion Cicalfate® sur l'ensemble du sein traité à l'exception de l'intérieur du carré dessiné (qui servira ainsi de zone témoin). Ces

applications se feront deux fois par jour et chaque jour de la première séance jusqu'à trois semaines après votre dernière séance de radiothérapie.

3) Chaque semaine jusqu'à la fin du traitement, lors de la consultation avec le médecin radiothérapeute, un questionnaire à remplir par vos soins vous sera remis. Il concerne le ressenti de vos problèmes de peau liés à la radiothérapie sur votre qualité de vie.

4) Lors de la consultation, le médecin radiothérapeute effectuera, à l'aide d'un appareil portatif, des mesures à différents points sur le sein traité. Ces mesures servent à évaluer de manière précise la réaction de votre peau face aux rayonnements. Ces mesures, au nombre de six, seront rapides, indolores et sans danger.

5) Trois semaines après l'arrêt de la radiothérapie, vous serez revus en consultation. Les mesures seront réalisées une dernière fois. Une grille concernant la qualité cosmétique de la lotion sera à remplir avec l'aide du médecin.

Remarque importante : Si lors de la radiothérapie, une réaction cutanée sévère apparaissait sur la zone témoin, la lotion Cicalfate®, ou toutes autres lotions ou crèmes que le médecin jugera nécessaire, pourront être appliquées.

Annexe 4 : Phototypes

Le phototype permet de classer les individus selon la réaction de leur peau lors d'une exposition solaire. Il en existe six :

Phototype I : réaction au soleil : ne bronze pas, attrape systématiquement des coups de soleil.

Type : peau très claire, taches de rousseur, cheveux blonds ou roux.

Phototype II : réaction au soleil : bronze difficilement, attrape souvent des coups de soleil.

Type : peau très claire, cheveux blonds ou châtain, des taches de rousseur apparaissent au soleil, yeux clairs.

Phototype III : réaction au soleil : a parfois des coups de soleil, bronze progressivement.

Type : peau claire, cheveux blonds ou châtain.

Phototype IV : réaction au soleil : attrape peu de coups de soleil, bronze bien.

Type : peau mate, cheveux châtain ou bruns, yeux foncés.

Phototype V : réaction au soleil : a rarement des coups de soleil, bronze facilement.

Type : peau foncée, yeux foncés.

Phototype VI : réaction au soleil : peau foncée, n'a jamais de coups de soleil.

Type : peau noire.

Annexe 5

Version adaptée en version française (non validée) du D.L.Q.I. (Dermatology Life Quality Index)

Nom :

Date:

Le but de ce questionnaire est d'estimer dans quelle mesure vos problèmes de peau, liés à la radiothérapie, ont affecté votre vie sur la semaine.

Merci de répondre à chaque question en cochant une seule case.

1. Dans la semaine, votre peau a-t-elle été sensible ou douloureuse, vous a-t-elle démangé ou brûlé ?

Enormément	<input type="checkbox"/>
Beaucoup	<input type="checkbox"/>
Un peu	<input type="checkbox"/>
Pas du tout	<input type="checkbox"/>

2. Dans la semaine, avez-vous été gêné ou intimidé à cause de l'état de votre peau ?

Enormément	<input type="checkbox"/>
Beaucoup	<input type="checkbox"/>
Un peu	<input type="checkbox"/>
Pas du tout	<input type="checkbox"/>

3. Dans la semaine, combien de fois l'état de votre peau vous a-t-il empêché d'aller faire des courses ou de prendre soin de votre maison et/ou de votre jardin ?

Enormément	<input type="checkbox"/>
Beaucoup	<input type="checkbox"/>
Un peu	<input type="checkbox"/>
Pas du tout	<input type="checkbox"/>
Pas d'avis	<input type="checkbox"/>

4. Dans la semaine, dans quelle mesure l'état de votre peau a-t-il influencé le choix des vêtements que vous portez ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Pas d'avis

5. Dans la semaine, combien de fois l'état de votre peau a-t-il affecté vos activités sociales ou de loisirs ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Pas d'avis

6. Dans la semaine, dans quelle mesure l'état de votre peau a-t-il rendu difficile la pratique du sport ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Pas d'avis

7. Dans la semaine, l'état de votre peau vous a-t-il empêché de travailler ou d'étudier ?

- oui
- non

Si non, votre peau vous a-t-elle posé un problème au travail ou dans les études ?

- Beaucoup
- Un peu

Pas du tout

Pas d'avis

8. Dans la semaine, combien de fois l'état de votre peau vous a-t-il posé un problème avec votre partenaire ou avec vos amis ?

Enormément

Beaucoup

Un peu

Pas du tout

Pas d'avis

9. Dans la semaine, dans quelle mesure l'état de votre peau a-t-il occasionné des difficultés sur le plan sexuel ?

Enormément

Beaucoup

Un peu

Pas du tout

Pas d'avis

10. Dans la semaine, le traitement de votre peau a-t-il été un problème, par exemple perte de temps ou désordre dans la maison ?

Enormément

Beaucoup

Un peu

Pas du tout

Pas d'avis

Enormément = 3 Un peu = 1

Beaucoup = 2 Pas du tout et pas d'avis = 0

Score maximum de 30 et minimum de 0.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Scotté F., Colonna P., Andrieu J.-M. Réussir l'internat cancérologie, Ellipses Edition, 2002, 61-70
- (2) Trouillas P., notion de radiobiologie, Master biotechnologie
- (3) Aurengo A., Petitclerc T., Gremy F., Biophysique 2e édition, Médecine-Sciences Flammarion, 1997, chapitres 17 et 27
- (4) www.cermep.fr/docs/cinotti/radiomwp.pdf
- (5) Dana M., Action des radiations ionisantes sur la peau et ses annexes 1^{ère} partie, Feuilletts d'électrobiologie, 1971, 62 : 77-83
- (6) Hopewell J.W., The skin: its structure and response to ionizing radiation, Int. J. Radiat. Biol., 1990, 57: 751-73
- (7) Prugnotte H., Thoreau F., Histologie PCEM, Editions ESTEM, chapitre 1: 9-19
- (8) Dubray B., Delanian S., Lefaix J.L., Effets tardifs de la radiothérapie mammaire sur la peau et les tissus sous-cutanés, Cancer/Radiother., 1997, 1 : 744-52
- (9) Clavère P., Bonnafoux-clavère A., Bonnetblanc J.M., réactions cutanées induites par la radiothérapie, 2006
- (10) Sitton E., Early and Late Radiation-Induced Skin Alterations Part I: Mechanisms of Skin Changes, Oncology Nursing Forum, 1992, 152: 5860-7
- (11) Delanian S., Martin M., Housset M., La fibrose iatrogénique en cancérologie (1^{ère} partie): aspects descriptifs et physiopathologiques, Bull. Cancer, 1993, 80 : 192-201
- (12) Delanian S., Aspects physiopathologiques de la fibrose radio-induite, Bull. Cancer/Radiother, 1995, 82 : 88-93
- (13) Hymes Sharon R., Strom Eric A., Fife Caroline, Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006, J. Am. Acad. Dermatol, 2006, 54: 28-46
- (14) Porock D., Kristjanson L., Nikoletti S., Cameron F., Pedler P., Predicting the Severity of Reactions in Women With Breast Cancer,
- (15) www.newtone.fr/colorimetrie.htm
- (16) Lavery BA., Skin care during radiotherapy: a survey of UK practice, Clin. Oncol., 1995, 7: 184-87

- (17) Margolin S.G., Breneman JC., Denman DL., Lachapelle P., Weckbach L., Aron BS., Management of radiation-induced moist skin desquamation using hydrocolloid dressing, *Cancer Nursing*, 1990, 13: 71-80
- (18) See A., Wright S., Denham JW., A pilot study of dermofilm in acute radiation-induced desquamative skin reactions, *Clin. Oncol.*, 1998, 10: 182-5
- (19) Delanian S., Lefaix JL., Housset M., La fibrose iatrogénique en cancérologie (2ème partie): principales étiologies et possibilités thérapeutiques, *Bull. Cancer.*, 1993, 80 : 202-212
- (20) Perdereau B., Campana F., Vilcoq J. et al., Superoxyde dismutase en application cutanée dans le traitement de la fibrose radique, *Bull. Cancer*, 1994, 81 : 659-669
- (21) Perdereau B., Campana F., Labib A., Vilcoq J., Fourquet A., et al., Evaluation de l'effet thérapeutique de la superoxyde dismutase sur les fibroses radio-induites dans le traitement du cancer du sein, *Bull. Cancer*, 1991, 78 : 526
- (22) Delanian S., Baillet F., Huart J., Lefaix JL., Maulard C., Housset M., Successful treatment of radiation-induced fibrosis using liposomal Cu/Zn superoxide dismutase: clinical trial, *Radiother. Oncol.*, 1994, 32: 12-20
- (23) Delanian S., Strike regression of radiation-induced fibrosis by combination of pentoxifylline and tocopherol, *Br. J. Radiol.*, 1998, 71: 892-4
- (24) Dion MW., Hussey DH., Dooombos JF., Vigliotto AP., Wen BC. Et al, Preliminary results of a pilot study of pentoxifylline in treatment of late radiation soft tissue necrosis, *Int. J. Radiat. Biol. Phys.*, 1990, 19: 401-7
- (25) Ahmad M., Mirza S., Foo ITH, Pulsed dye laser treatment of telangiectasia after radiotherapy for breast carcinoma, *Br. J. Plactic Surg.*, 1999, 52: 236-7
- (26) Plaquette d'information de radiothérapie, CHRU Dupuytren, Limoges
- (27) Campbell IR., Illingworth MH., Can patients wash during radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controlled trial, *Clin. Oncol.*, 1992, 4: 78-82
- (28) Roy I., Fortin A., Laroche M., The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study, *Radiotherapy and Oncology*, 2001, 58: 333-39
- (29) Trouillas P., HDR « Entretiens avec des entités quantiques au sujet des antioxydants naturels », 2004

- (30) Hopewell JW., Robins MEC., Van Den Aardweg GJMJ., Morris GM., Ross GA., Whitehouse E. et al., The modulation of radiation – induced damage to pig skin by essential fatty acids, *Br. J. Cancer*, 1993, 68: 1-7
- (31) Hopewell JW, Van Der Aardweg GJMJ., Morris GM., Revzani M., Robbins MEC., Ross GA., et al., Amelioration of both early and late radiation-induced damage to pig skin by essential fatty acids, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1994, 30: 1119-25
- (32) Smith PP., Leith JT., Effects of topically-applied olive oil on the response of hamster skin to single or multiple doses of 230 kV X-rays, *Int. J. Radiat. Biol.*, 1977, 31: 467-75
- (33) Halperin EC., Gaspar L., George S., Darr D., Pinnell S., A double-blind, randomized, prospective trial to evaluate topical vitamin C solution for the prevention of radiation dermatitis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, 26: 413-6
- (34) Katiyar, S.K. Silymarin and skin cancer prevention: anti/inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects. *Int. J. Oncol.* 2005, 26, 169.
- (35) Liguori V., Guillemin C., Pesce G.F., Mirimanoff RO., Bernier J., double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy, *Radiotherapy and oncology*, 1997, 42: 155-161
- (36) Fenig E., Brenner B., Katz A., Sulkes J., Lapidot M., Schachter J., Malik H., et al., Topical biafine and lipiderm for the prevention of radiation dermatitis: a randomized prospective trial, *Oncology reports*, 2001, 8: 305-309
- (37) Fisher J., Scott C., Stevens R., Marconi B., Champion L., Freedman G., et al., Randomized phase III study comparing best supportive care to biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: radiation therapy oncology group (RTOG) 97-13, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2000, 48, 5: 1307-10
- (38) Boström A., Lindman H., Swartling C., Berne B., Bergh J., Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind randomized study, *Radioter. Oncology*, 2001, 59: 257-67
- (39) Su C.K., Mehta V., Ravikumar L., Shah R., Pinto H., et al., Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-

related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2004, 60: 171-7

- (40) Williams M., Burk M., Loprinzi C.L., Hill M., Schomberg P., Nearhood K. et al., Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1996, 36: 345-9
- (41) Heggie S., Bryant GP., Tripcony L., Keller J., Rose P. et al. Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue, *Cancer Nurs.*, 2002, 25: 442-51
- (42) Maiche A., Gröhn P., Mäki-Hokkonen H., Effect of chamomile cream and almond ointment on acute radiation skin reaction, *Acta. Oncol.*, 1991, 30: 395
- (43) Lokkevik E., Skovlund E., Reitan JB., Hannisdal E., Tanum G., Skin treatment with bepanthen cream versus no cream during radiotherapy, *Acta. Oncol.*, 1996, 35: 1021-6
- (44) Ochi K., Chemistry of sucralfate, *Sucralfate from basic science to the bedside*, Editions Hollander Tytgat, Plenum medical, 1995, 47-57
- (45) Koolman J., Röhm KH., *Atlas de poche de biochimie*, Editions Médecine-Sciences Flammarion, 1997, 240-43
- (46) Froment D., Buddington B., Miller N., Alfrey A., effect of solubility on the gastrointestinal absorption of aluminium from various aluminium compounds in the rat, *J. Lab. Clin. Med.*, 1989, September : 237-242
- (47) Henriksson R., Franzen L., Littbrand B., Does sucralfate reduce radiation-induced diarrhea, *Acta. Oncol.*, 1987, 26: 76-7
- (48) Kochar R., Sharma S., Gupta B. et al., Ractal sucralfate in radiation proctitis, *Lancet*, 1988, 2 : 400
- (49) Pfeiffer P., Madsen E., Hansen O., et al., Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. A randomized, double-blind, cross-over study, *Acta. Oncol.*, 1990, 29: 171-3
- (50) Maiche A., Isokangas O., Gröhn P., Skin protection by sucralfate cream during electron beam therapy, *Acta. Oncol.*, 33, 2: 201-3
- (51) Welles M., Macmillan M., Raab G., MacBride S., Bell N., MacKinnon K., et al., Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial, *Radiotherapy and Oncology*, 2004, 73: 153-162

- (52) Finlay A.Y., Khan G.K., dermatology life quality index (DLQI)- a simple practical measure for routine clinical use, *Clinical and experimental dermatology*, 1994, 19: 210-216
- (53) Delaney G., Fisher R., Hook C., Barton M., sucralfate cream in the management of moist desquamation during radiotherapy, *Australian Radiology*, 1997, 41: 270-75

*T*ABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	11
DEDICACES	17
SOMMAIRE	19
INTRODUCTION	25

PREMIERE PARTIE

LES RADIODERMITES : ORIGINE, MESURE ET TRAITEMENT

CHAPITRE I : RADIOBIOLOGIE ET RADIOTHERAPIE	28
I – Généralités sur la radiothérapie	28
1 – Production des rayonnements en radiothérapie externe transcutanée	29
1.1 – <i>Accélérateur linéaire</i>	29
1.2 – <i>Irradiateur au Cobalt 60 (⁶⁰Co)</i>	30
2 – Propriétés des radiations électromagnétiques et corpusculaires	30
2.1 – <i>Les radiations électromagnétiques</i>	30
2.2 – <i>Les radiations corpusculaires</i>	31
3 – Unités de mesure en radiothérapie	32
II – Action des radiations ionisantes sur un tissu irradié	33
1 – La phase physique	33
2 – La phase physico-chimique	33
2.1 – <i>Formation des radicaux libres</i>	33
2.2 – <i>Devenir des radicaux libres</i>	34
2.3 – <i>Interaction des radicaux libres avec l'ADN</i>	35
2.3.1 – <i>Rappels sur l'ADN</i>	35

2.3.2 – <i>Lésions produites par les radiations ionisantes dans la molécule d'ADN</i>	36
2.3.3 – <i>Les mécanismes de réparation de l'ADN</i>	37
2.4 – <i>Interaction des radicaux libres avec les protéines</i>	39
3 - <i>La phase cellulaire</i>	39
3.1 – <i>Conséquences cellulaires d'une irradiation</i>	39
3.2 – <i>Modélisation de la survie cellulaire après irradiation</i>	40
3.3 – <i>Radiosensibilité et cycle cellulaire</i>	41
4 – <i>La phase tissulaire</i>	41
4.1 – <i>Conséquences d'une irradiation sur un tissu</i>	42
4.2 – <i>Mécanismes de réparation tissulaire</i>	42
4.3 – <i>Relation dose – effets biologiques</i>	42
5 – <i>Facteurs extrinsèques influençant les effets biologiques des radiations</i>	43
5.1 – <i>Effet oxygène</i>	43
5.2 – <i>La température</i>	44
5.3 – <i>Le facteur temps</i>	44
5.4 – <i>Le fractionnement</i>	44
5.5 – <i>L'étalement</i>	44
6 - <i>Quelques repères historiques sur la radiothérapie</i>	45
CHAPITRE II : LES RADIODERMITES	47
I – <i>Structure de la peau</i>	47
1 – <i>Anatomie microscopique</i>	47
1.1 – <i>L'épiderme</i>	47
1.2 – <i>Le derme</i>	49
1.3 – <i>L'hypoderme</i>	49
2 – <i>Les structures annexes de la peau</i>	50
2.1 – <i>Le follicule pileux</i>	50
2.2 – <i>La glande sébacée</i>	50
2.3 – <i>La glande sudorale</i>	50
2.4 – <i>Le mélanocyte</i>	50
2.5 – <i>La cellule de Langerhans</i>	50
II – <i>Physiopathologie des radiodermites</i>	51

1 – Physiopathologie des réactions cutanées précoces	51
2 – Physiopathologie des réactions cutanées tardives : la fibrose	52
CHAPITRE III : MESURES DES RADIODERMITES	55
I – Classification visuelle des radiodermites proposée par le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)	55
1 – Echelle RTOG des réactions cutanées précoces	55
1.1 – <i>L'érythème fugace</i>	55
1.2 – <i>L'érythème</i>	55
1.3 – <i>La radiodermite de grade 1</i>	55
1.4 – <i>La radiodermite de grade 2</i>	56
1.5 – <i>La radiodermite de grade 3</i>	56
1.6 – <i>La radiodermite de grade 4</i>	56
2 – Echelle SOMA LENT (<i>Subjective Objective Management Analytic Late Effects of Normal Tissues</i>) des réactions cutanées tardives	57
2.1 - <i>La phase de constitution</i>	58
2.2 - <i>La phase de séquelle organisée</i>	58
2.3 - <i>La phase très tardive</i>	58
3 – Facteurs de risques	59
3.1 – <i>Dose et fractionnement</i>	59
3.2 – <i>Facteurs physiques</i>	60
II – La colorimétrie comme évaluation des radiodermites précoces ?	61
1 – La source lumineuse	61
2 – La couleur des objets : fruit de l'interaction lumière / matière	62
3 – Le système visuel	63
4 – Les systèmes colorimétriques ou comment « mesurer » la couleur	65
4.1 - <i>Les espaces colorimétriques</i>	65
4.2 - <i>L'Observateur Standard de la CIE</i>	66
4.3 - <i>Le modèle CIELAB</i>	68
4.4 - <i>La mesure en colorimétrie</i>	70
CHAPITRE IV : TRAITEMENTS DES RADIODERMITES	72

I – Traitement des toxicités cutanées	72
1 – Traitement des manifestations aiguës	72
2 – Traitement des manifestations tardives	74
2.1 - <i>En phase pré-fibrotique</i>	74
2.2- <i>En phase de fibrose constituée</i>	74
II – Prévention des effets aigus	75
1 – Les règles d'hygiène	75
2 – Les antioxydants	76
2.1 - <i>Définition, mode d'action et évaluation d'activité</i>	76
2.2 – <i>Les molécules</i>	78
2.2.1 - <i>Les acides gras insaturés</i>	79
2.2.2 - <i>La vitamine C</i>	79
2.2.3 - <i>Autres antioxydants</i>	80
3 – Les anti-inflammatoires	80
3.1 – <i>Définition et mode d'action</i>	80
3.2 – <i>Les molécules</i>	81
3.2.1 - <i>L'acide hyaluronique</i>	82
3.2.2 - <i>La trolamine (Biafine ®, Dexeryl®) et Lipiderm ®</i>	82
3.2.3 - <i>Les topiques corticoïdes</i>	83
3.2.4 - <i>L'aloë vera</i>	83
3.2.5 - <i>Camomille et Amande douce</i>	84
3.2.6 - <i>Dexapanthenol (Bepanthen®)</i>	84

DEUXIEME PARTIE

LE SUCRALFATE : ASPECTS FONDAMENTAUX ET ASPECTS CLINIQUES

CHAPITRE I : INTRODUCTION	86
I – Historique	86
II – La chimie du sucralfate	88

III – Mécanismes d'action « supposés » du sucralfate comme anti-ulcéreux	89
1 - Liaison du sucralfate au suc gastrique	89
2 - Sucralfate et sécrétion de prostaglandines	90
3 - Sucralfate comme piègeur de radicaux libres	90
4 - Sucralfate comme angioprotecteur	90
5 - Sucralfate et facteurs de croissance	90
IV – Le sucralfate comme agent prophylactique des réactions cutanées précoces ?	91
CHAPITRE II : ETUDE DES ASPECTS FONDAMENTAUX	94
I – Définitions	94
1 – Solubilité	94
2 – Solvatation	95
3 – Polarité	96
4 – Mesure de l'activité anti-oxydante d'un composé	96
4.1 – Principe de mesure de l'activité anti-oxydante d'un composé par le radical DPPH	96
4.2 – Principe de la RPE	98
II – Solubilité du Sucralfate	100
1 – Mode opératoire	100
2 – Résultats	101
III – Mesure de l'activité anti-oxydante du sucralfate sur le radical DPPH	102
1 – Mode opératoire	102
2 – Analyse des effets de solvant sur le spectre RPE du radical DPPH	103
3 – Détermination de la concentration inhibitrice ou IC50 du sucralfate	104
4 – Tentative d'identification du dépôt	107
5 – Comparaison du pouvoir anti-oxydant des différents constituants chimiques du sucralfate	109
IV – Aspects fondamentaux de l'activité anti-oxydante du sucralfate	110
1 – Données expérimentales, en résumé...	110

2 – Etude théorique	111
2.1 - <i>Structure en trois dimensions du sucralfate</i>	111
2.2 – <i>Réactivité des groupements sulfate</i>	113
CHAPITRE III : ETUDE DES ASPECTS CLINIQUES	116
I - Protocole d'évaluation de pratique comparant l'application biquotidienne d'un topique local, le sucralfate (Cicalfate*) versus rien chez des patientes présentant une néoplasie mammaire	116
1 - Critères d'inclusion	116
2 - Critères d'exclusion	116
3 - Critères d'appréciation	117
4 - Déroulement de l'étude	117
4.1 - <i>Caractéristiques des patientes à prendre en compte avant traitement</i>	117
4.2 – <i>Radiothérapie</i>	117
4.3 - <i>Application du topique</i>	122
4.4 - <i>Fréquence des mesures</i>	122
4.5 - <i>Interprétation des données</i>	123
4.6 - <i>Critères secondaires</i>	124
II – Recrutement	124
III – Effet de l'irradiation mesuré par le colorimètre	125
IV – Effet du sucralfate sur une zone irradiée mesuré par le colorimètre	129
V – Effet du sucralfate chez les patientes présentant une radiodermite grade I-II selon l'échelle RTOG	132
CONCLUSION	135
ANNEXES	137
BIBLIOGRAPHIE	145
TABLE DES MATIERES	150
SERMONT D'HIPPOCRATE	156

SERMENT D'HIPPOCRATE⁶

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissante envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Consciente de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

⁶ Serment d'Hippocrate d'origine (traduit par Émile Littré) :

« Je jure par Apollon, médecin, par Esculape, par Hygie et Panacée, par tous les dieux et toutes les déesses, les prenant à témoin que je remplirai, suivant mes forces et ma capacité, le serment et l'engagement suivant : je mettrai mon maître de médecine au même rang que les auteurs de mes jours, je partagerai avec lui mon avoir et, le cas échéant, je pourvoirai à ses besoins ; je tiendrai ses enfants pour des frères, et, s'ils désirent apprendre la médecine, je la leur enseignerai sans salaire ni engagement. Je ferai part de mes préceptes, des leçons orales et du reste de l'enseignement à mes fils, à ceux de mon maître et aux disciples liés par engagement et un serment suivant la loi médicale, mais à nul autre. »

« Je dirigerai le régime des malades à leur avantage, suivant mes forces et mon jugement, et je m'abstiendrai de tout mal et de toute injustice. Je ne remettrai à personne du poison, si on m'en demande, ni ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion ; semblablement, je ne remettrai à aucune femme un pessaire abortif. Je passerai ma vie et j'exercerai mon art dans l'innocence et la pureté. Je ne pratiquerai pas l'opération de la taille¹. Dans quelque maison que je rentre, j'y entrerai pour l'utilité des malades, me préservant de tout méfait volontaire et corrompeur, et surtout de la séduction des femmes et des garçons, libres ou esclaves. Quoi que je voie ou entende dans la société pendant, ou même hors de l'exercice de ma profession, je tairai ce qui n'a jamais besoin d'être divulgué, regardant la discrétion comme un devoir en pareil cas. »

« Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais des hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire. »

BON A IMPRIMER N° 3127

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

**FALKOWSKI S. LE SUCRALFATE DANS LA PREVENTION DES
RADIODERMITES : ASPECTS FONDAMENTAUX ET ASPECTS
CLINIQUES.** Thèse Med ; Limoges 2007, 156 p.

RÉSUMÉ

Les radiodermites (lésions cutanées induites par le rayonnement) sont des effets secondaires fréquents de la radiothérapie et nécessitent parfois l'arrêt du traitement. La compréhension de leur physiopathologie a permis l'élaboration de traitements mais en terme de prévention, aucune molécule ne fait actuellement office de référence.

Le sucralfate, déjà utilisé en prophylaxie des mucites radio-induites, montre, sur de récents essais cliniques, une action préventive sur les radiodermites. Le mécanisme d'action du sucralfate est peu décrit dans la littérature scientifique.

Le travail présenté ici s'est articulé en deux aspects : (i) un aspect expérimental mesurant le pouvoir anti-oxydant du sucralfate par mesure du piégeage du radical DPPH et (ii) un aspect clinique évaluant, par l'intermédiaire d'un colorimètre et de l'échelle RTOG, l'action radioprotectrice d'une lotion contenant du sucralfate sur 21 patientes en cours d'irradiation mammaire.

Les résultats laissent apparaître que le sucralfate est un antioxydant dont l'IC50 est de l'ordre de 10^{-3} M. Cette activité serait due à la présence des 8 groupements sulfate de la molécule.

L'étude clinique n'a pas permis de mettre en évidence, sur l'échantillon de population étudiée ici, une action préventive des radiodermites par la lotion contenant le sucralfate. En revanche, un aspect très positif ressort de notre travail. L'appareil de colorimétrie semble parfaitement adapté dans l'évaluation des radiodermites précoces. Il pourrait être utilisé à l'avenir dans l'évaluation d'efficacité de topiques sur les radiodermites.

Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Médecine

Mots-clés : Radiodermite / Sucralfate / Colorimétrie / Antioxydant /
Radiothérapie / Etude clinique / Radicaux libres

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE MÉDECINE
2, rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES CEDEX

**FALKOWSKI S. LE SUCRALFATE DANS LA PREVENTION DES
RADIODERMITES : ASPECTS FONDAMENTAUX ET ASPECTS
CLINIQUES.** Thèse Med ; Limoges 2007, 156 p.

RÉSUMÉ

Les radiodermites (lésions cutanées induites par le rayonnement) sont des effets secondaires fréquents de la radiothérapie et nécessitent parfois l'arrêt du traitement. La compréhension de leur physiopathologie a permis l'élaboration de traitements mais en terme de prévention, aucune molécule ne fait actuellement office de référence.

Le sucralfate, déjà utilisé en prophylaxie des mucites radio-induites, montre, sur de récents essais cliniques, une action préventive sur les radiodermites. Le mécanisme d'action du sucralfate est peu décrit dans la littérature scientifique.

Le travail présenté ici s'est articulé en deux aspects : (i) un aspect expérimental mesurant le pouvoir anti-oxydant du sucralfate par mesure du piégeage du radical DPPH et (ii) un aspect clinique évaluant, par l'intermédiaire d'un colorimètre et de l'échelle RTOG, l'action radioprotectrice d'une lotion contenant du sucralfate sur 21 patientes en cours d'irradiation mammaire.

Les résultats laissent apparaître que le sucralfate est un antioxydant dont l'IC50 est de l'ordre de 10^{-3} M. Cette activité serait due à la présence des 8 groupements sulfate de la molécule.

L'étude clinique n'a pas permis de mettre en évidence, sur l'échantillon de population étudiée ici, une action préventive des radiodermites par la lotion contenant le sucralfate. En revanche, un aspect très positif ressort de notre travail. L'appareil de colorimétrie semble parfaitement adapté dans l'évaluation des radiodermites précoces. Il pourrait être utilisé à l'avenir dans l'évaluation d'efficacité de topiques sur les radiodermites.

Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Médecine

Mots-clés : Radiodermite / Sucralfate / Colorimétrie / Antioxydant /
Radiothérapie / Etude clinique / Radicaux libres

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE MÉDECINE
2, rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES CEDEX