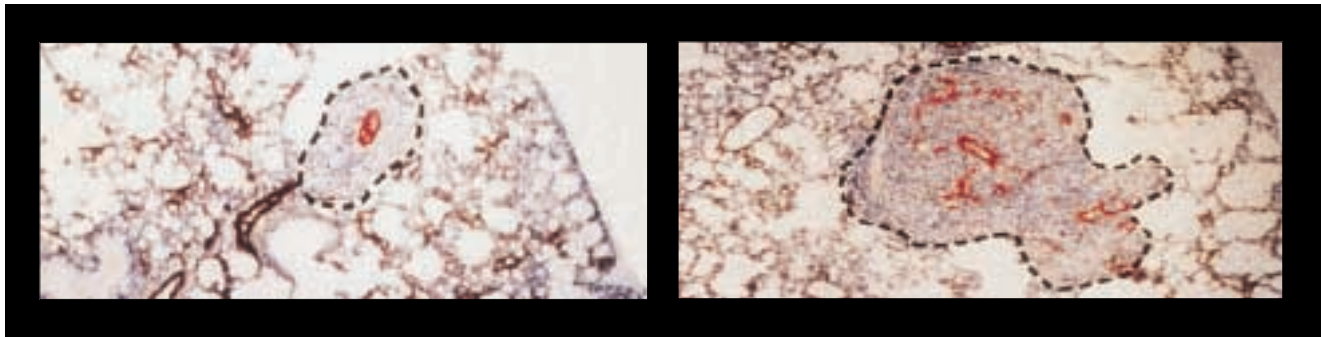




2. LORSQUE LES CONCENTRATIONS EN INHIBITEURS de l'angiogénèse, telle l'angiostatine, diminuent le nombre des métastases qui peuvent se développer. Chez la souris, l'angiostatine produite par les cellules d'une grosse tumeur a maintenu les métastases dans le poumon à l'état de lésions de petite taille (à gauche).

Après l'élimination de cette tumeur initiale, la concentration en angiostatine a fortement diminué. À mesure que les vaisseaux sanguins (en rouge) proliféraient, les métastases sont apparues (à droite). Comme cette exérèse est indispensable, les chimiothérapies peuvent prévenir le développement de métastases.

séparément. Dans un des cas étudiés, 42 pour cent des animaux qui n'avaient pas été guéris avec un seul traitement l'ont été avec la combinaison des deux traitements.

Pourquoi cette synergie? Peut-être parce que les deux types de cellules d'une tumeur – les cellules endothéliales et les cellules tumorales – réagissent différemment aux traitements. Les cellules endothéliales ayant un taux de mutations faible, voire nul, elles deviennent rarement résistantes aux médicaments. En outre, une tumeur ne se développe que si une cellule endothéliale apparaît chaque fois que 10 à 100 nouvelles cellules tumorales sont nées (un gramme de tumeur contient approximativement 20 millions de cellules endothéliales et 100 millions à un milliard de cellules tumorales). Aussi les inhibiteurs de l'angiogénèse, en arrêtant le développement des cellules endothéliales, ont un effet amplifié sur les cellules tumorales.

Les cancérologues ont également testé l'association des inhibiteurs de l'angiogénèse et de la radiothérapie. Initialement ils doutaient que l'effet de la radiothérapie serait accru par les agents antiangiogénèse, mais B. Teicher a récemment découvert que le traitement de tumeurs avec des inhibiteurs de l'angiogénèse augmentait effectivement l'efficacité de la radiothérapie chez la souris. Plusieurs médicaments antiangiogénèse, dont le TNP 470 et la minocycline (analogue à la tétracycline, un antibiotique), sont en cours d'étude chez

l'animal, en association avec la radiothérapie.

Après tout traitement classique, telles la chimiothérapie ou la radiothérapie, les inhibiteurs de l'angiogénèse pourraient être utilisés comme un complément thérapeutique de longue durée contre le cancer. Contre les cancers métastasés, leur administration resterait nécessaire à vie, mais dans d'autres situations, elle pourrait être limitée à de courtes périodes, comme avant l'ablation d'une grosse tumeur. Ce traitement pourrait même être administré de façon intermittente, avec une périodicité mensuelle ou annuelle, afin de maintenir la tumeur en état de dormance. L'absence de résistance à ces produits, ainsi que leur faible toxicité, permettront une utilisation prolongée.

Bien que les biologistes étudient l'angiogénèse depuis plus de 20 ans, sa physiologie reste mal connue. On ignore, par exemple, pourquoi certaines tumeurs, telles celles du col de l'utérus, sont vascularisées plus tôt que d'autres. De surcroît, les inhibiteurs de l'angiogénèse n'ont pas encore subi les tests cliniques : auront-ils des effets secondaires imprévus ou seront-ils moins efficaces chez l'homme que chez la souris?

Si leur efficacité est confirmée, l'industrie pharmaceutique devra apprendre à les produire : beaucoup d'inhibiteurs de l'angiogénèse sont des protéines dont on devra organiser la production en masse.

Malgré les obstacles, les substances antiangiogénèse devraient être une

arme nouvelle contre le cancer. Elles pourraient également se révéler utiles contre d'autres maladies caractérisées par une angiogénèse anormale : la rétinopathie du diabète, la dégénérescence maculaire ou la néovascularisation du glaucome, trois maladies des yeux où des proliférations anormales de vaisseaux détruisent la vision ; des tumeurs bénignes telles que le psoriasis, l'arthrite ou l'angiome pourraient également être sensibles au traitement par des inhibiteurs de l'angiogénèse.

Judah FOLKMAN dirige le Laboratoire de recherches chirurgicales de l'Hôpital pédiatrique de Harvard.

Rakesh K. JAIN, *La difficile pénétration des médicaments dans les tumeurs*, in *Pour la Science*, septembre 1994.

B.A. TEICHER, N. DUPIS, T. KUSOMOTO, M.F. ROBINSON, F. LIU, K. MENON et C.N. COLEMAN, *Anti-angiogenic Agents Can Increase Tumor Oxygenation and Response to Radiation Therapy*, in *Radiation Oncology Investigations*, vol. 2, n° 6, pp. 269-276, 1995.

Judah FOLKMAN, *Tumor Angiogenesis*, in *The Molecular Basis of Cancer*, sous la direction de J. Mendelsohn, P.M. Howley, M.A. Israel et L.A. Liotta, W.B. Saunders, 1995.

M.S. O'REILLY, L. HOLMGREN, C. CHEN et J. FOLKMAN, *Angiostatin Induces and Sustains Dormancy of Human Primary Tumors in Mice*, in *Nature Medicine*, vol. 2, n° 6, pp. 689-692, juin 1996.

La prise en charge psychologique

JIMMIE HOLLAND

Les diverses prises en charge psychologiques des malades atteints d'un cancer ne prolongent pas forcément la vie, mais en améliorent la qualité.

Jusqu'en 1950, le cancer était si généralement synonyme de mort que les médecins ne révélaient pas le diagnostic au patient, mais seulement à sa famille. Les familles cachaient la maladie d'un des leurs, comme s'il s'agissait de quelque chose de honteux. Aujourd'hui, le sentiment de honte associé au cancer a pratiquement disparu. Les malades sont informés de leur maladie, et ils peuvent discuter librement avec les médecins et avec leur entourage des traitements possibles.

Ce changement date des années 1950, lorsque la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie ont permis de traiter divers cancers, telles la leucémie aiguë et la maladie de Hodgkin chez les enfants et les jeunes adultes. Alors que ces progrès ne profitaient initialement qu'à une minorité, des millions de personnes sont aujourd'hui des rescapés du cancer.

Dans les années 1960, alors que se développaient les mouvements féministes et les associations de consommateurs, les personnes souffrant de cancer ont demandé plus d'informations sur leur maladie et sur les traitements possibles. Les changements étaient toutefois lents. Lorsque j'ai commencé à m'intéresser aux réactions psychologiques des malades face au cancer, dans les années 1970, un cancérologue ne m'a autorisé à questionner ses patients qu'à condition de ne pas mentionner la maladie.

Quelques années plus tard, le Centre cancérologique Sloan-Kettering, à New York, ouvrait un service

pour mener des recherches et former de jeunes psychiatres et psychologues dans le nouveau domaine de la psycho-oncologie. Nous avons alors étudié l'impact psychologique du cancer sur le malade, sur la famille et sur le personnel soignant, et l'influence des facteurs psychologiques et comportementaux sur le risque de cancer et sur la survie.

L'évaluation de la qualité de vie

Nous avons examiné des questions précises. Comment réagit-on d'ordinaire à un cancer ? Quelles sont les réactions anormales susceptibles de rendre une personne incapable de suivre un traitement ? Quand les problèmes psychologiques justifient-ils une thérapie ? Certaines réactions émotionnelles modifient-elles l'évolution de la maladie, en bien ou en mal ? Enfin, quelles méthodes et quels moyens peuvent réduire la souffrance psychologique ?

Au préalable, nous avons réalisé un système qui « mesure » les réactions des malades : en répondant à des questionnaires détaillés, ceux-ci peuvent quantifier leurs réactions physiques, psychologiques, sociales, sexuelles et professionnelles, et les comparer à celles d'avant leur maladie.

Les psychologues utilisent aujourd'hui couramment ces méthodes, afin de déterminer comment les traitements modifient la qualité de vie. Les agences sanitaires de plusieurs pays recommandent que la qualité de vie devienne, après le taux de rémission,

un second critère d'évaluation de la plupart des nouveaux traitements contre le cancer. À partir des questionnaires, les psychologues calculent un nombre qui correspond aux années de vie de bonne qualité. Ce nombre, avec le taux de rémission, donne une vision claire des avantages et des inconvénients des traitements.

Les cancers ont parfois des effets psychologiques dévastateurs. La maladie évoque encore la mort, la défiguration, la dépendance physique et l'impuissance de l'entourage du malade. Ceux à qui l'on annonce la maladie ont généralement une première réaction d'incrédulité et de choc. De nombreux malades pensent : « Cela ne peut m'arriver à moi ; ils ont dû faire une erreur d'interprétation. » Ensuite survient une phase de détresse, qui peut s'accompagner d'une crainte de la maladie et de la mort, d'anxiété, de perte d'appétit, d'insomnie et d'une incapacité à effectuer des tâches quotidiennes.

Dans les meilleurs cas, les malades mettent une semaine ou deux à comprendre que tout n'est pas perdu, et ils programment leur traitement. Au fil des semaines et des mois, ils s'habituent à l'idée de la maladie. À long terme, la manière dont les gens réagissent au cancer dépend de la capacité qu'ils avaient déjà, avant la maladie, à affronter les problèmes et les crises de la vie : certains affrontent la maladie avec un calme constructif, tandis que d'autres – surtout ceux qui avaient déjà des difficultés psychologiques – peuvent être extrêmement émus.

Les signes de souffrance, telles les crises d'anxiété, l'anorexie ou l'insomnie devraient conduire les malades vers un psychologue quand ils persistent plusieurs semaines après le premier diagnostic de la maladie. Les malades devraient également recevoir une aide médicale lorsque leurs réactions gênent le traitement. Beaucoup de malades sont dans un tel cas : une étude récente, menée dans trois centres cancérologiques, a montré que 47 pour cent des gens atteints d'un cancer présentent des signes de détresse équivalents à ceux des maladies psychiatriques. Les problèmes les plus fréquents sont l'angoisse et la dépression.

Pour traiter ces problèmes, on doit d'abord identifier leurs causes. Parfois des troubles sont occasionnés

par des médicaments qui ont pour effet secondaire d'altérer le comportement, tels les stéroïdes. La psychothérapie ou d'autres formes d'aide peuvent se révéler efficaces, bien que souvent des antidépresseurs soient également nécessaires. Beaucoup de malades ont si peur de s'accoutumer aux médicaments antidépresseurs ou analgésiques qu'ils préfèrent s'en passer et supportent ainsi de violentes douleurs physiques ou psychiques. Ceux qui affrontent la douleur avec stoïcisme doivent comprendre que la réduction de leur souffrance peut rendre non seulement leur propre vie plus supportable, mais aussi faciliter la vie de ceux qui les entourent.

Depuis 20 ans, malades et médecins discutent plus ouvertement de la psychologie du cancer. Les patients

réclament d'être traités avec humanité, et la plupart des médecins ont enfin compris que la manière d'annoncer une mauvaise nouvelle et le rapport qu'ils entretiennent avec le malade jouent un rôle important sur son moral et, donc, sur sa réaction au traitement. On enseigne au personnel soignant à être plus attentif à l'avis que les malades donnent de leur état, à la douleur qu'ils ressentent et à leur état psychologique.

Toutefois, on sait encore mal à quel moment la tristesse et l'angoisse ressenties atteignent une intensité qui nécessite une thérapie, d'autant que certains patients évitent de dire ce qu'ils éprouvent, afin de ne pas montrer de signe de faiblesse. En outre, certains médecins trop peu formés en psychologie ou en psychiatrie évi-



Institut Gustave Roussy

1. L'ENTOURAGE DES MALADES peut améliorer leur qualité de vie (la photographie ci-dessus représente un groupe de parole), qu'il s'agisse de la famille, d'organisations religieuses ou de groupes de

soutien. Des résultats préliminaires montrent que certains malades atteints d'un cancer auraient une vie prolongée par un soutien important de l'entourage.

tent quelquefois de poser aux malades des questions sur leur état émotionnel : soit ils se sentent incapables d'aborder ce domaine, soit ils craignent d'ouvrir la boîte de Pandore des problèmes psychiques, soit ils estiment que le malade pourrait être offusqué par leurs questions.

Ainsi se perpétuent des situations où la souffrance morale reste cachée, donc non soignée. Par exemple, les troubles sexuels causés par le cancer ne sont souvent pas discutés. Les malades devraient pourtant dépasser leurs réticences et évoquer ce qui les préoccupe si leur médecin oublie d'aborder le sujet, et les médecins peuvent, s'ils jugent insuffisantes leurs compétences psychologiques, orienter les malades vers les psychologues. Certains hôpitaux ont des psychiatres ou des psychologues spécialisés dans les soins aux malades atteints du cancer et, quand ils n'en ont pas, ils ont généralement des correspondants qualifiés en ville.

Le corps et l'esprit

Ces dernières années, biologistes et médecins se sont beaucoup intéressés aux correspondances entre l'état psychique et la santé physique, après des observations reliant différents

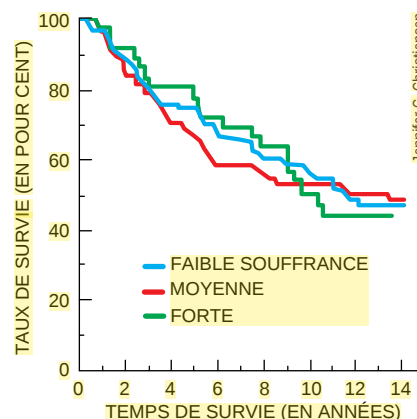
états psychologiques à des changements endocriniens et immunitaires. Bien que personne ne sache encore comment de telles interactions pourraient s'appliquer au cancer, ces recherches ont pourtant conduit des «conseillers» à établir des schémas psychologiques simplistes pour combattre la maladie.

On exhorte les malades à «être positif» et à «combattre» la maladie. On encourage aussi les patients à visualiser leurs cellules immunitaires en train d'attaquer les cellules cancéreuses. Se représenter comme un guerrier luttant contre le «dragon»

cancer peut aider ceux qui, avant la maladie, affrontaient déjà les problèmes de la vie sous cet angle. Toutefois cette méthode aide moins ceux dont la combativité est moins affirmée ; pis encore, ces derniers sont souvent gênés qu'on ressasse, à tort, qu'une attitude insuffisamment agressive peut accélérer la mort. En fait, on n'a pas démontré que certaines attitudes face à la maladie étaient meilleures que les autres.

De surcroît, les études qui ont porté sur des nombres importants de malades n'ont pas confirmé que les facteurs émotionnels provoquent un cancer ou accélèrent son extension. Cette affirmation, dénuée de fondement, a conduit des malades à dire qu'ils étaient victime deux fois : de la maladie, et parce qu'on les rendait responsables de la voir s'abattre sur eux à cause d'un aspect de leur personnalité.

Dans une étude portant sur plusieurs centaines de femmes qui avaient le même traitement au même stade de la maladie, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre le niveau de souffrance psychique en début de traitement et le taux de survie 15 ans après le diagnostic (voir la figure 2). De même, trois autres études de parents ayant perdu un enfant, de personnes ayant



2. LA SURVIE DE FEMMES soignées pour un cancer du sein à un stade précoce ne dépend pas de leur souffrance psychique.

Le guide psychologique du cancer

1. Ne croyez pas que le cancer soit synonyme d'une mort certaine : aujourd'hui, on guérit de nombreux cancers, et d'autres peuvent être stabilisés pendant de longues périodes, durant lesquelles de nouveaux traitements seront peut-être mis au point.

2. Ne croyez pas que vous êtes à l'origine de votre cancer. Il n'y a aucune preuve qu'une personnalité ou un état émotionnel particuliers favorise le développement de la maladie.

3. Utilisez des moyens qui vous ont aidé dans le passé à résoudre vos problèmes : documentez-vous, parlez aux autres, trouvez une façon de vous maîtriser. Demandez de l'aide si cela ne marche pas.

4. Ne vous sentez pas coupable si vous n'arrivez pas à adopter une attitude «positive» tout le temps. Des moments plus difficiles surviendront, même si vous faites front du mieux possible. Il n'est pas établi que de telles périodes ont un effet négatif sur votre santé. Si elles devenaient trop fréquentes ou trop gênantes, demandez de l'aide.

5. Ayez recours à des associations de soutien et d'entraide aux malades si elles vous permettent de vous sentir mieux. Quittez celles qui vous pèsent.

6. N'ayez pas honte de consulter un psychiatre. Ce sera un signe de force, pas de faiblesse, et il se peut que ce soutien vous aide à mieux supporter vos souffrances et votre traitement.

7. Faites appel à des méthodes qui vous permettent de contrôler vos émotions, telles que la méditation et la relaxation.

8. Trouvez un médecin à qui vous pourrez poser des questions, avec lequel vous aurez des relations de respect et de confiance. Insistez pour être son partenaire dans le traitement. Demandez-lui quels peuvent être les effets secondaires, afin de vous y préparer : quand on anticipe les problèmes, on les affronte souvent mieux, le moment venu.

9. Ne cachez pas vos soucis à la personne qui vous est la plus proche. Demandez-lui de vous accompagner chez le médecin lorsqu'il s'agit de parler d'un traitement. Des recherches ont montré que l'on n'entend pas ou que l'on n'assimile pas les informations lorsque l'on est très inquiet ; la personne qui vous secondera pourra vous aider à interpréter ce qui a été dit.

10. Repensez aux croyances et aux pratiques spirituelles et religieuses qui vous ont aidées par le passé. Elles pourront être une source de réconfort et, même, vous aider à trouver un sens à l'expérience que constitue votre maladie.

11. Ne changez pas hâtivement de médecin et de traitement pour une autre méthode. Discutez des avantages et des risques des divers traitements dont vous avez eu connaissance avec une personne en qui vous avez confiance et qui peuvent les évaluer plus objectivement que vous.