

Les associations chimio-radiothérapeutiques

Vincent Favaudon et Christophe Hennequin

Abstract

Chemo-radiotherapeutic associations in cancer treatment

For over ten years concomitant chemo-radiotherapeutic combinations have been used in the treatment of locally advanced epithelial tumors. Randomized assays have shown that these combinations result in improved local control and reduced metastatic disease. Interaction between both modalities may take place at the molecular level with altered DNA repair or modification of the lesions induced by drugs or radiation. The most efficient processes occurring at the cellular and tissular level involve altered cell cycle progression, tumor reoxygenation or inhibition of tumor cell repopulation or neoangiogenesis. Recent studies suggest that the control of the signalization pathways initiated in response to radiation might allow increasing the therapeutic index of radiation therapy.

Mots-clés

Cancer, radiothérapie, chimiothérapie, association.

Key-words

Cancer, radiotherapy, chemotherapy, combination.

Associations chimiothérapie-radiothérapie dans le traitement du cancer : pourquoi et comment ?

Quarante ans après la découverte des anthracyclines, l'oncologie médicale dispose d'une large palette d'agents cytotoxiques, souvent dérivés de composés naturels. La recherche actuelle privilégie de nouvelles cibles (angiogénèse, glycosylation, tyrosine kinases, récepteurs des facteurs de croissance), dans l'espoir encore incertain de parvenir à une plus grande spécificité et à une moindre toxicité. La radiothérapie s'est affirmée au cours du XX^e siècle comme une thérapeutique majeure du traitement des tumeurs localisées. Efficace et peu coûteuse, elle a beaucoup progressé au cours de la dernière décennie. Ces progrès sont liés, pour partie à ceux de l'imagerie, des programmes de dosimétrie et des accélérateurs qui permettent désormais un traitement conformationnel adapté à chaque cas, et pour partie à la mise en œuvre d'associations chimio-radiothérapeutiques concomitantes (ACRC), efficaces et relativement bien tolérées [1]. La recherche fondamentale a joué dans la validation de ces associations un rôle de premier plan et a permis d'en mieux comprendre les mécanismes.

En théorie, les agents utilisables en ACRC sont de quatre types :

- les drogues antitumorales cytotoxiques ;
- les agents radiosensibilisateurs, en eux-mêmes dénués d'activité cytotoxique mais capables de potentialiser l'effet létal des radiations ;
- les agents protégeant les tissus sains des complications aiguës ou tardives de la radiothérapie ;
- les anticorps spécifiques d'antigènes tumoraux permettant de diriger des agents radioactifs sur les tumeurs.

Les mécanismes d'interaction entre les deux modalités de traitement sont au nombre de trois [2] :

- la coopération spatiale, dans laquelle la chimiothérapie est destinée à stériliser tumeurs disséminées ou métastases, le ciblage de la tumeur primaire étant dévolu à la radiothérapie ;

- la protection des tissus sains contre les complications aiguës ou tardives de la radiothérapie ;

- une synergie cytotoxique à l'endroit de la tumeur primaire.

En pratique, les ACRC utiles en clinique s'adressent au traitement des tumeurs solides et mettent en œuvre des drogues antitumorales cytotoxiques. Les premiers essais cliniques randomisés ont été publiés au début de la décennie 1990 [3-4]. Ces essais s'étaient montrés assez décevants, avec des toxicités cumulatives nécessitant l'arrêt du

Glossaire

ACRC

Associations chimio-radiothérapeutiques concomitantes.

Chimiothérapie

Traitement à visée systémique des cancers par des médicaments antitumoraux (drogues antitumorales), souvent associé à la chirurgie et/ou à la radiothérapie. La plupart des drogues antitumorales utilisées à ce jour sont des agents cytotoxiques.

Cytotoxicité

Aptitude d'un traitement à détruire les cellules, c'est-à-dire à induire la mort cellulaire. La cytotoxicité des traitements anticancéreux est le plus souvent liée à l'induction de lésions de l'ADN.

Dose physique

Quantité d'énergie radiante absorbée par la matière irradiée. L'unité légale de dose est le Gray (Gy).

1 Gy = 1 Joule/kg = 100 rad.

Radiothérapie

Traitement à visée locale ou loco-régionale des tumeurs par les radiations ionisantes. Il existe trois modalités de traitements : (i) la radiothérapie externe, dans laquelle les tumeurs sont ciblées par des faisceaux de rayonnement produits par des accélérateurs de particules (photons-X, électrons, protons ou neutrons), quelquefois (photons- γ) par des sources de cobalt-60 ; (ii) la curiethérapie, ou brachythérapie, dans laquelle des sources radioactives (césium-137, iridium-192, iode-125) sont implantées au sein des tumeurs ou posées à leur contact ; (iii) la médecine nucléaire, consistant à injecter des composés radioactifs, par exemple pour le traitement des cancers de la thyroïde par les isotopes radioactifs de l'iode.

traitement et conduisant donc à l'échec thérapeutique. Les essais ultérieurs ont permis de sélectionner les drogues utiles et les protocoles permettant une meilleure maîtrise des toxicités, et de montrer que les ACRC apportant un bénéfice sensible sont celles dans lesquelles chaque modalité peut être utilisée à plein dosage. Une interaction supra-additive, si elle conduit à un cumul des toxicités, doit être évitée. En définitive, les drogues les plus fréquemment utilisées en association concomitante avec la radiothérapie sont le cis-dichloro-diammine-Pt^{II} (cisPt), l'étoposide, le 5-fluorouracile et les taxanes (figure 1).

Quantification des interactions

La survie cellulaire au rayonnement (S) est décrite par une loi linéaire-quadratique (voir encadré). Exprimées en fonction de la dose, les courbes de survie au rayonnement ont une allure convexe et présentent un « épaulement » aux faibles doses. Ceci est vrai *in vivo* et *in vitro*.

Les courbes de survie de cellules exposées aux drogues antitumorales *in vitro* sont souvent exponentielles, mais il n'est pas rare qu'elles présentent une inflexion ou un plateau, indices de la résistance d'une fraction de la population cellulaire. Si la survie à deux antitumoraux A1 et A2 répond à une loi de variation exponentielle en fonction des concentrations $\ln S = -\gamma[A1] - \delta[A2]$, et que cette

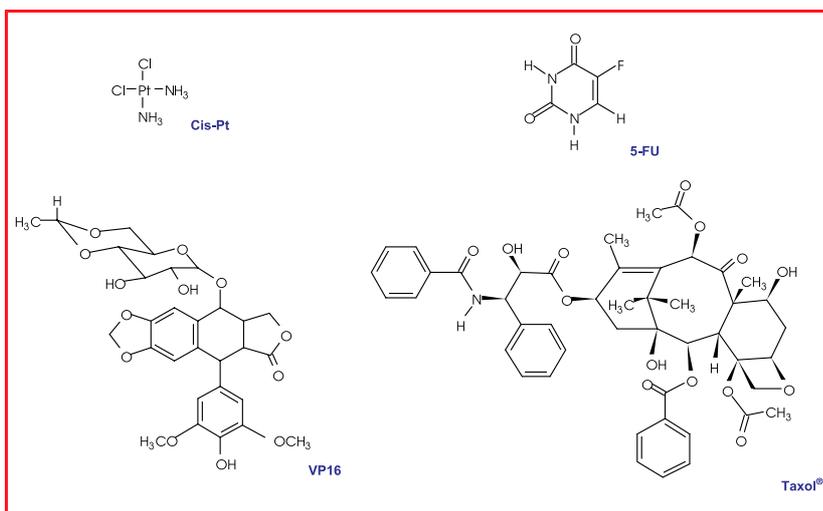


Figure 1 - Structure des quatre principales drogues antitumorales cytotoxiques utilisées dans les associations chimio-radiothérapeutiques.

Les quatre molécules présentent des mécanismes d'action très différents : (i) le cis-dichlorodiammine-Platine^{II} (cisPt) se fixe sur les bases puriques de l'ADN, principalement sur l'atome d'azote (nucléophile) en position 7 des résidus guanine (G), produisant des adduits monofonctionnels et des pontages intra- et inter-brins. Le cisPt possède en conséquence une affinité marquée pour les domaines riches en G de l'ADN, notamment les régions télomériques ; (ii) l'étoposide (VP16) est un poison de topoisomérase II α . Il agit par inhibition de la réversion d'intermédiaires enzymatiques connus sous le nom de « complexes clivables », et induit par ce biais des cassures double-brin de l'ADN ; (iii) Le 5-fluorouracile (5FU) agit principalement par inhibition de la thymidilate synthétase et induit la mort cellulaire par carence en thymine ; une fraction du 5FU est intégrée à l'ARN des nucléoles et serait responsable d'un effet radiosensibilisateur ; (iv) le paclitaxel (Taxol[®]) et ses analogues stabilisent les microtubules en se fixant sur la tubuline β . Cette stabilisation des microtubules inhibe les fonctions qui sont liées à leur renouvellement dynamique et produit une désorganisation du fuseau mitotique⁵ avec blocage des cellules à la jonction prophase-métaphase par suite de l'inhibition de l'assemblage du centrosome.

Encadré

Détermination du statut d'additivité dans l'association concomitante de l'étoposide (VP16), poison de topoisomérase II α , et d'une exposition au rayonnement γ (d'après [21])

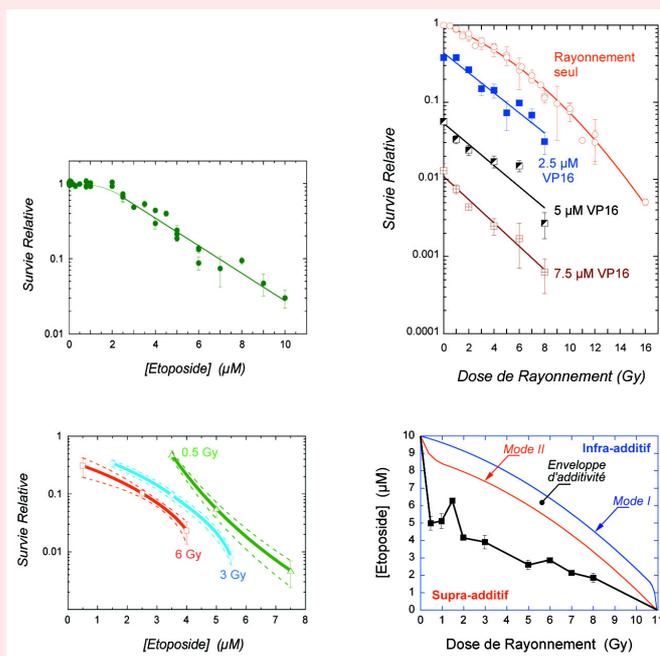
Dans un premier temps, on détermine la courbe dose-réponse de la lignée cellulaire considérée à la drogue seule (quadrant supérieur gauche) et au rayonnement seul (quadrant supérieur droit). Les courbes doses-réponse doivent être ajustées à un modèle mathématique approprié. Dans le cas du rayonnement, la survie (S) est décrite par une loi linéaire-quadratique :

$$-\ln S = \alpha D + \beta D^2$$

où D est la dose de rayonnement et α , β les paramètres caractérisant la radiosensibilité de la lignée cellulaire considérée. Dans une seconde série d'expériences, les courbes de survie au rayonnement ont été déterminées en présence de trois concentrations d'étoposide (quadrant supérieur droit). On voit que la présence d'étoposide, en sus de la cytotoxicité propre à la drogue, modifie la forme de la courbe de survie au rayonnement. Cette courbe devient en effet exponentielle en présence de drogue.

La construction de l'isobologramme requiert l'exploration de la réponse à l'étoposide pour différentes doses de rayonnement. Un exemple de cette détermination est présenté dans le quadrant inférieur gauche. Les courbes ainsi obtenues permettent de déterminer les couples concentration de drogue vs dose de rayonnement qui, dans l'association, produisent l'isoeffet choisi. Nous avons pris l'exemple d'une survie de 5 % (quadrant inférieur droit). Les points expérimentaux s'inscrivent dans un diagramme bidimensionnel dont les axes figurent la concentration de drogue et la dose de rayonnement qui, seules ou en association, produisent l'isoeffet considéré. On construit une enveloppe d'additivité à partir des équations décrivant la réponse à chacun des agents appliqués indépendamment. Deux modes d'additivité correspondant à des hypothèses extrêmes sont envisagés [7]. Les aires situés au-dessus et au-dessous de l'enveloppe d'additivité

déterminent les domaines d'infra-additivité et de supra-additivité, respectivement. Dans l'exemple choisi, l'interaction apparaît fortement supra-additive, c'est-à-dire que l'effet cytotoxique du traitement combiné est très supérieur à celui qui serait obtenu pour la même dose de chaque agent appliqué indépendamment.



loi de variation est conservée dans l'association des deux drogues, l'additivité des traitements se déduit aisément de la comparaison du résultat de la combinaison au produit algébrique des probabilités de survie pour chaque agent appliqué isolément. La méthode de Chou (« median effect ») est la plus fréquemment employée dans ce contexte [5].

La non-linéarité des équations décrivant la réponse au rayonnement ne permet pas une approche aussi rudimentaire. La seule méthode qui permette de traiter le problème de manière rigoureuse est celle des isobogrammes (voir encadré). Elle repose sur le concept d'isoeffet et avait été établie par Loewe [6] dans un contexte pharmacologique. Cette méthode a été adaptée au cas des ACRC par Steel et Peckham [7].

Autre conséquence de la non-linéarité des courbes de survie au rayonnement, le statut d'additivité varie avec le niveau de cytotoxicité, de sorte que les interactions supra-additives s'observent plutôt aux faibles taux de survie, c'est-à-dire dans le domaine des fortes doses de rayonnement.

Mécanismes d'interaction : lésions radio-induites

Les radiations ionisantes induisent un large spectre de lésions dans l'ADN des cellules cibles : oxydation des bases, sites apuriques-apyrimidiques, pontages ADN-protéines, cassures simple-brin et cassures double-brin. Plusieurs drogues antitumorales ciblent également l'ADN et produisent des adduits (alkylants, mitomycine C, cisPt) ou des cassures (camptothécine, anthracyclines, épipodophylotoxines, néocarzinostatine, bléomycine).

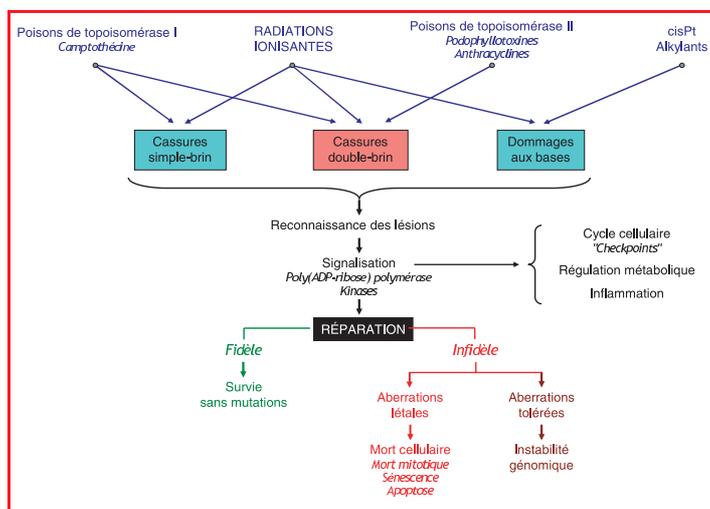


Figure 2 - Conséquences d'une exposition aux radiations ionisantes ou à des drogues antitumorales génotoxiques.

La réponse au rayonnement conditionne l'interaction avec des drogues antitumorales administrées de manière concomitante ou à proximité de l'irradiation, selon trois mécanismes principaux : (i) la reconnaissance et la réparation des lésions radio-induites s'accompagnent d'un remaniement de la conformation de la chromatine qui peut accroître la susceptibilité de l'ADN à l'action des agents génotoxiques. Ce mécanisme se traduit par une augmentation de l'incidence des lésions de l'ADN ; (ii) conséquence classique de l'irradiation, l'altération de la progression du cycle cellulaire peut modifier la sensibilité aux drogues antitumorales. Ce phénomène est connu sous le nom de coopération cytotocinique et s'exerce plutôt au sein du bloc en phase G2 consécutif à l'irradiation ; (iii) l'altération de la régulation métabolique post-irradiation, notamment par la voie de NF- κ B, peut conduire à une coopération avec les antimétabolites (méthotrexate, 5-fluorouracile) ou les médiateurs de l'inflammation (cytokines).

D'une manière générale, le destin des cellules post-irradiation est scellé par la persistance d'aberrations chromosomiques. Les aberrations les moins sévères peuvent être tolérées et conduire à des cancers iatrogènes.

La survie à ces agents génotoxiques dépend de la qualité de la réparation des lésions de l'ADN. Ainsi, le défaut de réparation d'une seule cassure double-brin suffit à induire la mort cellulaire. En ACRC, la survie cellulaire peut être affectée par deux mécanismes distincts que nous illustrerons par des exemples.

Modification de l'incidence des lésions radio-induites

La cytotoxicité de l'étoposide, poison de topoisomérase II¹ de la famille des épipodophylotoxines, est liée à la formation de cassures double-brin de l'ADN [8]. Une interaction supra-additive avec les radiations ionisantes a été démontrée en exposition concomitante et au sein du bloc en G2 radio-induit, c'est-à-dire plusieurs heures après l'irradiation [9]. Cette supra-additivité différée dans le temps va de pair avec une augmentation de l'incidence des lésions induites par la drogue et paraît corrélée à des remaniements de la conformation de la chromatine produits par les mécanismes de réparation des lésions radio-induites [9].

Inhibition de la réparation des lésions radio-induites

La réparation des cassures double-brin de l'ADN se fait par deux mécanismes, la recombinaison homologue et la suture non homologue (« non-homologous end-joining », NHEJ). Quoique peu fidèle, cette seconde voie est prépondérante dans les cellules de mammifères. La protéine kinase dépendante de l'ADN (DNA-PK) est l'enzyme clé de cette voie de réparation. Comme d'autres kinases impliquées dans la reconnaissance et la signalisation des lésions de l'ADN (ATM, ATR), DNA-PK possède un site catalytique présentant une forte homologie avec celui de la phosphatidylinositol 3-kinase. C'est pourquoi les inhibiteurs de phosphatidylinositol 3-kinase, telle la wortmannine, une toxine fongique, produisent un effet radiosensibilisateur prononcé.

Il en est de même de tous les agents qui inhibent la réparation des lésions radio-induites, indépendamment de leur mécanisme d'action. C'est le cas des inhibiteurs du métabolisme des nucléosides et des nucléotides² comme les fluoropyrimidines (5-fluorouracile, fludarabine, gemcitabine), les analogues de thymidine et l'hydroxyurée.

Mécanismes d'interaction : facteurs liés au cycle cellulaire et à la mort cellulaire

Coopération cytotocinique

On sait depuis longtemps que la radiosensibilité dépend des phases du cycle cellulaire³. La phase S est la plus radorésistante dans toutes les lignées cellulaires [10]. Il s'ensuit qu'une drogue tuant spécifiquement les cellules engagées dans la phase S produit une augmentation apparente de la radiosensibilité du simple fait que les cellules qui ont survécu à l'action de la drogue sont plus radiosensibles que les cellules en phase S. C'est le cas avec la camptothécine, un poison de topoisomérase I.

Synchronisation cellulaire

La radiothérapie est classiquement délivrée par fractions de 2 Gy par jour pendant plusieurs semaines. Ce protocole peut induire en quelques jours une synchronisation des cellules tumorales. On pourrait imaginer d'utiliser cet effet pour obtenir une coopération cytotinétique comparable à celle obtenue avec la camptothécine (figure 3). On sait que l'effet existe et contribue au succès des ACRC, mais en pratique l'hétérogénéité des tumeurs ne permet pas de prévoir l'instant où il se produit [11].

Le cas des taxanes donne un autre exemple de la difficulté de prévoir sur des bases rationnelles l'issue des traitements combinés. Les premières études de l'interaction des taxanes et du rayonnement *in vitro* avaient fait état d'une radiosensibilisation par accumulation des cellules au stade pré-mitotique, considéré comme le compartiment le plus radiosensible du cycle cellulaire [12-13]. Les études ultérieures n'ont pas confirmé le caractère universel de ce modèle, démontrant même l'existence d'un effet radioprotecteur dans certaines lignées cellulaires. En revanche, les essais *in vivo* ont mis en évidence une augmentation de la réponse à la radiothérapie par les taxanes en rapport avec un mécanisme de réoxygénation tumorale (voir § ci-après « réoxygénation et réponse à la radiothérapie »).

Apoptose radio-induite

La mort des cellules irradiées peut se produire par des mécanismes faisant (apoptose, sénescence) ou non (mort immédiate, mort mitotique, mort différée) l'objet d'un programme génétique, et s'accompagnant (apoptose) ou non d'une lyse cellulaire rapide.

La proportion des différents modes de mort cellulaire dans un tissu irradié est fonction de la dose de rayonnement et de l'expression d'un certain nombre de gènes. Elle dépend au premier chef de l'intégrité de la protéine p53 qui tient un rôle décisif dans l'induction de l'apoptose radio-induite. Cependant, il n'y a pas de corrélation absolue entre la radiosensibilité intrinsèque et le statut de la protéine p53, et on ne croit plus à une relation directe entre l'aptitude à entrer en apoptose et la radiocurabilité des tumeurs [14].

Il faut d'ailleurs noter que l'apoptose tient un rôle assez mineur dans la mort des cellules tumorales après chimiothérapie cytotoxique [15]. Il en est de même dans les ACRC. De fait, la mort mitotique est le mécanisme de mort cellulaire prépondérant dans la plupart des lignées tumorales épithéliales. Lié à la formation d'aberrations chromosomiques et à des défauts des voies de signalisation qui contrôlent le passage en mitose, ce mode de mort cellulaire est encore peu étudié. Cette situation est appelée à changer dans les prochaines années, parallèlement au développement des recherches sur la signalisation et le contrôle de la mitose.

Mécanismes d'interaction : facteurs tissulaires

Les traitements anticancéreux cherchent à cibler la tumeur en épargnant le tissu sain environnant. La radiothérapie y parvient en conformant les faisceaux aux tumeurs, et en tirant parti du différentiel de réparation entre tissus sains et tissus tumoraux. Ceci étant, l'efficacité des ACRC dépend

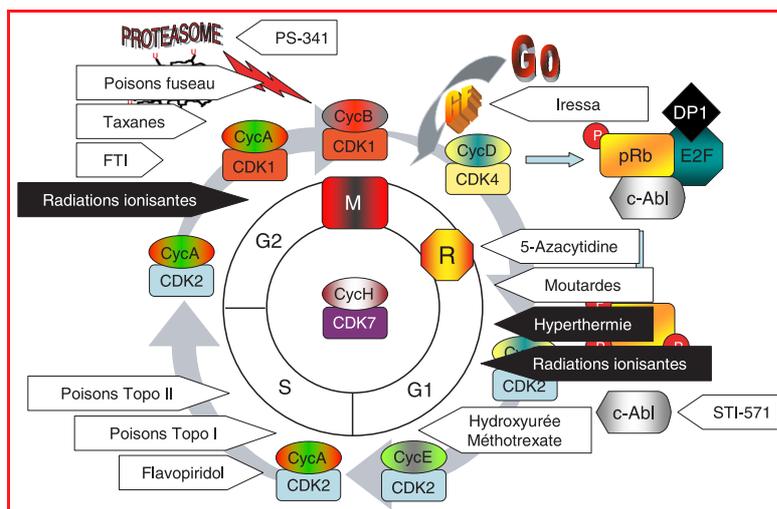


Figure 3 - Spécificité de divers agents antitumoraux envers les phases du cycle cellulaire.

Le schéma indique les phases du cycle cellulaire et/ou les éléments de régulation qui présentent la plus grande susceptibilité aux agents considérés. Ainsi, les cellules humaines montrent un pic de radiosensibilité en phase G1 et un pic de radiorésistance en phase S. M : mitose ; GF : facteurs de croissance ; R : point de restriction ; Cyc : cyclines ; CDK : kinases dépendantes des cyclines ; c-Abl : tyrosine kinase c-Abl ; FTI : inhibiteurs de farnésyl transférase.

de plusieurs facteurs liés au métabolisme tissulaire, dont les principaux sont l'hypoxie tumorale, la prolifération tumorale et la néo-angiogenèse.

Réoxygénation et réponse à la radiothérapie

L'oxygène est le plus puissant radiosensibilisateur connu. C'est pourquoi l'hypoxie tumorale constitue un facteur de radiorésistance majeur. Or, la réduction du volume tumoral survenant en cours de traitement s'accompagne généralement d'une réoxygénation de la tumeur, partant d'une augmentation de la radiosensibilité. Une augmentation parallèle de la pression partielle d'oxygène intratumorale et de la radiocurabilité a ainsi été démontrée sur des xénogreffes⁴ *in vivo* dans des ACRC mettant en œuvre le paclitaxel [16] ou la gemcitabine [17].

Inhibition de la prolifération tumorale

La repopulation tumorale en cours de traitement est fréquemment invoquée pour expliquer les échecs de la radiothérapie [18]. Ce mécanisme n'est pas bien compris, mais on soupçonne les facteurs de croissance d'y tenir un rôle déterminant. Les études en cours diront si l'inactivation des récepteurs des facteurs de croissance par des agents qui inhibent leur activité tyrosine kinase, par exemple le gefitinib (Iressa), est en mesure ou non d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie.

Inhibition de la néo-angiogenèse

La néo-angiogenèse, c'est-à-dire le recrutement de vaisseaux néo-formés par les tumeurs, est indispensable à leur croissance. Cette caractéristique des tumeurs solides a fait naître un nouveau domaine de recherche, et un grand nombre d'inhibiteurs de néo-angiogenèse (angiostatine, combrétastatine, flavones, inhibiteurs de kinases) sont en cours d'évaluation *in vitro* et *in vivo*.

Mauceri et coll. [19] ont décrit une synergie prononcée de l'angiostatine et de la radiothérapie dans un modèle de xénogreffe. Cet effet est paradoxal puisque l'efficacité de la radiothérapie requiert une bonne oxygénation des tumeurs. Un effet cytotoxique sur les cellules endothéliales, ou l'induction d'une apoptose liée à l'hypoxie, pourraient rendre compte de ces observations.

Conclusion

Les essais cliniques randomisés réalisés au cours des dix dernières années ont montré que les associations chimio-radiothérapeutiques concomitantes pouvaient améliorer à la fois le contrôle local de diverses tumeurs solides (cancers des voies aéro-digestives supérieures, cancers bronchiques, du col utérin et de l'œsophage) et le taux de survie globale [1, 20]. Les ACRC présentent également un intérêt pour la préservation d'organes ou pour le conditionnement à une chirurgie. En revanche, les résultats des associations adjuvantes ou néo-adjuvantes se sont montrés décevants. Les essais cliniques doivent se poursuivre en vue d'augmenter l'index thérapeutique des associations et de mieux cerner l'effet des protocoles, des doses et du fractionnement [20]. On sait maintenant que l'efficacité des ACRC dépend au premier chef du facteur temps, c'est-à-dire de la chronologie d'administration (concomitante, différée ou séquentielle) des drogues et du rayonnement, ce qui renvoie à plusieurs des aspects que nous avons développés dans cet article. Toutefois, la connaissance des mécanismes moléculaires, cellulaires et tissulaires qui déterminent l'interaction des drogues et du rayonnement n'est pas assez avancée pour permettre de prédire l'issue des traitements, et l'expérience a montré que toute nouvelle drogue représente un cas particulier. La compréhension des mécanismes de la réponse tissulaire sera indispensable pour progresser. On peut aussi espérer que la connaissance des voies de signalisation des lésions radio-induites, qui se développe actuellement, permettra de trouver de nouvelles drogues et de mieux adapter les traitements aux besoins et aux réactions de chaque patient.

Notes

¹La réplication et la transcription de l'ADN s'accompagnent de contraintes topologiques liées au surenroulement de l'ADN. L'accumulation de ces contraintes bloque la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Leur relaxation est effectuée par des enzymes appelées topoisomérases, dont il existe deux types, I et II. Le cycle catalytique de ces enzymes comprend une incision de l'ADN qui est normalement rescellé sans erreur. Les poisons de topoisomérases bloquent cette étape de religation.

²Les nucléosides sont les briques élémentaires de l'ARN et de l'ADN. Ils se composent d'un pentose cyclique (ribose ou désoxyribose) et d'une base purique (adénine ou guanine) ou pyrimidique (cytosine, thymine ou uracile) réunis par une liaison C-N. Estérifiés par un groupe phosphate en position 3' ou 5' du pentose, ils constituent les nucléotides.

³On distingue classiquement quatre phases consécutives dans le cycle cellulaire : (i) la phase G1 (gap 1) est une phase de croissance et d'accumulation de réserves faisant suite à la mitose ou la sortie de quiescence sous l'effet de stimulations mitogènes, et au terme de laquelle la cellule doit prendre la décision de poursuivre un cycle de division ou de revenir en quiescence ; (ii) la phase S est celle où la cellule synthétise l'ADN, dupliquant la totalité de son génome et doublant le nombre de ses chromosomes ; (iii) la phase G2 (gap 2) est une phase de réorganisation et de contrôle de l'intégrité du génome avant le passage en mitose ; (iv) la phase M (mitose) mène de la condensation et de la ségrégation des chromosomes à leur migration sur le fuseau mitotique, et s'achève à la cytodivision, c'est-à-dire à la libération de deux cellules filles.

⁴Une xénogreffe, ou hétérogreffe, est le résultat de la transplantation d'un tissu, d'un organe ou de cellules entre individus d'espèces différentes. En

recherche antitumorale, il s'agit le plus souvent de la greffe de cellules tumorales humaines dans des lignées de souris immunodéprimées (nude).

⁵La mitose est la phase du cycle cellulaire où le noyau se désagrège et où les chromosomes sont condensés et distribués symétriquement entre deux cellules filles. On y distingue quatre étapes (prophase, métaphase, anaphase et télophase). Dans la prophase (condensation) et la métaphase (ségrégation), chaque chromosome apparaît sous forme de deux chromatides sœurs soudées au niveau d'une striction plus ou moins centrale, le centromère, par lequel chaque chromosome s'attache aux microtubules qui vont former le « fuseau mitotique ». Le fuseau est organisé à partir de deux organites situés à ses pôles, les centrosomes. Les chromatides sœurs s'étant séparées de manière symétrique, chaque paire de chromosomes homologues est halée (anaphase) le long du fuseau vers l'un des pôles. En fin de migration, les chromosomes se décondensent (télophase) et la membrane nucléaire se reconstitue de manière à ségréger le matériel génomique. La cytoténèse ou cytodivision qui se produit ensuite est l'étape par laquelle la cellule subit une striction centrale qui permet de partager le cytoplasme et d'isoler chaque noyau pour former deux cellules filles.

Références

- [1] Hennequin C., Favaudon V., *Eur. J. Cancer*, **2002**, *38*, p. 223.
- [2] Steel G.G., *Radiother. Oncol.*, **1988**, *11*, p. 31.
- [3] Tannock I.F., *Radiother. Oncol.*, **1989**, *16*, p. 83.
- [4] Vokes E.E., Weichselbaum R.R., *J. Clin. Oncol.*, **1990**, *8*, p. 911.
- [5] Chou T.C., The median effect principle and the combination index or quantitation of synergism and antagonism, *Synergism and antagonism in chemotherapy*, T.C. Chou, D.C. Rideout (eds), Academic Press, San Diego, **1991**, p. 61.
- [6] Loewe S., *Arzneimittelforsch.*, **1953**, *3*, p. 285.
- [7] Steel G.G., Peckham M.J., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **1979**, *5*, p. 85.
- [8] Liu L.F., *Annu. Rev. Biochem.*, **1989**, *58*, p. 351.
- [9] Yu Y.Q., Giocanti N., Averbeck D., Favaudon V., *Int. J. Radiat. Biol.*, **2000**, *76*, p. 901.
- [10] Terasima T., Tolmach L.J., *Biophys. J.*, **1963**, *3*, p. 11.
- [11] Steel G.G., *Radiother. Oncol.*, **1994**, *32*, p. 95.
- [12] Tishler R.B., Geard C.R., Hall E.J., Schiff P.B., *Cancer Res.*, **1992**, *52*, p. 3495.
- [13] Choy H., Rodriguez F.F., Wilcox B., Koester S.K., Degen D., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **1992**, *33*, p. 500.
- [14] Hendry J.H., West C.M.L., *Int. J. Radiat. Biol.*, **1997**, *71*, p. 709.
- [15] Tannock I.F., Lee C., *Br. J. Cancer*, **2001**, *84*, p. 100.
- [16] Milas L., Hunter N.R., Mason K.A., Milross C.G., Saito Y., Peters L.J., *Cancer Res.*, **1995**, *55*, p. 3564.
- [17] Mason K.A., Milas L., Hunter N.R., Elshaikh M., Buchmiller L., Kishi K., Hittelman K., Ang K.K., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **1999**, *44*, p. 1125.
- [18] Fowler J.F., Lindstrom M.J., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **1992**, *23*, p. 457.
- [19] Mauceri H.J., Hanna N.N., Beckett M.A., Gorski D.H., Staba M.J., Stellato K.A., Bigelow K., Heimann R., Gatley S., Dhanabal M., Soff G.A., Sukhatme V.P., Kufe D.W., Weichselbaum R.R., *Nature*, **1998**, *394*, p. 287.
- [20] Noël G., Mazon J.J., Favaudon V., *Bull. Cancer*, **2003**, *90*, p. 85.
- [21] Giocanti N., Hennequin C., Balosso J., Mahler M., Favaudon F., *Cancer Res.*, **1993**, *53*, p. 2105.



V. Favaudon

Vincent Favaudon

est directeur de recherche Inserm à l'Institut Curie-Recherche au Centre universitaire d'Orsay*.

Christophe Hennequin

est professeur des universités et praticien hospitalier (APHF) au service de radiothérapie-oncologie de l'Hôpital Saint-Louis**.



C. Hennequin

* Unité 350 Inserm, Institut Curie-Recherche, Bâtiments 110-112, Centre Universitaire, 91405 Orsay Cedex.

Tél. : 01 69 86 31 88. Fax : 01 69 86 31 87

Courriel : vincent.favaudon@curie.u-psud.fr

** Service de radiothérapie-oncologie, Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris. Tél. : 01 42 49 90 24. Courriel : christophe.hennequin@sls.ap-hop-paris.fr