

Reflexes des Différentes Interprétations du Mécanisme d'Action des Antimitotiques sur les Modalités Pratiques du Traitement des Hémopathies Malignes

A. Baserga

Ainsi arrivés à la conclusion de ces deux journées si intéressantes, qui ont démontré l'utilité de cette initiative du Collègue Prof. Gedda et de son Collaborateur Cardinali, j'ai l'honneur de conclure avec quelques remarques sur les mécanismes possibles de la chimiothérapie antinéoplastique: mécanismes vérifiés et mécanismes jusqu'à présent seulement soupçonnés en hypothèses.

Le différents mécanismes possibles de la chimiothérapie sont les suivants: 1) Etiotrope = inconnu; 2) contre les aberrations métaboliques des tumeurs = irréalisable; 3) hormonale = seulement dans des cas particuliers (ce mécanisme ne sera pas discuté ici); 4) différentiel cytostatique = le seul jusqu'à présent vraiment actif; 5) Indirect = plusieurs, méritant d'ultérieures études. Les premiers trois points n'ont pas besoin d'explications. A l'égard du 4^e point, je désire vous rappeler l'ancienne dénomination, proposée par moi et qui a eu succès, de « *indice cytochimiothérapique différentiel* » plutôt que simplement « indice cytochimiothérapique ».

Indice cytochimiothérapique différentiel:

$$\frac{\text{dose toxique pour les cellules pathologiques}}{\text{dose toxique pour les cellules normales}}$$

Je pense que l'on peut discuter le problème, même selon un autre point de vue, c'est à dire, d'après l'importance des équilibres sélectifs entre les cellules: on doit, c'est à dire, chercher d'établir une réinterprétation des mécanismes de la chimiothérapie des tumeurs, se basant sur la théorie de la sélection cellulaire clonale. On peut s'appuyer aux considérations suivantes: 1) la sélection naturelle est présente aussi au niveau des cellules métazoaires; 2) il est suffisant un avantage très petit entre deux clones semblables en concurrence, pour qu'un s'impose à l'autre dans un temps très court; 3) ce n'est pas nécessaire que la potentialité mitotique des cellules néoplastiques soit illimitée: il est suffisant un rythme de reproduction quelque peu

supérieur à celui des cellules normales. Je crois aussi qu'il soit convenable de parler de « *fitness* néoplastique ».

A ce regard je voudrais rappeler l'attention sur quelques calculs, que j'ai fait pour le passé (Baserga, 1961), sans prétendre à une grande approximation: dans la leucémie granulocytaire chronique avec un « doubling time » selon Galton de 45 jours, il y aurait

$$\frac{\text{fitness des granulocytes normaux}}{\text{fitness des granulocytes leucémiques}} = 1.0136$$

L'avantage néoplastique serait seulement de 1.36%.

La conséquence est que si la chimiothérapie « sterilisans magna » n'est pas possible, il est par contre suffisant l'induction par les cytostatiques d'un clone néoplastique désavantagé, avec *fitness* inférieure à 1. Cette hypothèse suggère l'adaptation d'une thérapie prolongée avec petites doses.

Je désire vous prospecter quelques remarques qui sont la conséquence de la connaissance des ainsi dits « side-effects » des cytostatiques: ils proposent des possibles hypothèses sur des mécanismes collatéraux. Commençons avec l'*hypophyse*: les cytostatiques causent (Baserga et Castoldi, 1963) des altérations directes de l'hypophyse et des glandes-cible; ils dépriment leur activité mitotique et, dans certaines conditions d'expérience, abolissent la réaction aux tropines (FSH, LH, TTH, etc.). Dans quelques néoplasies l'hypophysectomie peut être utile. Les cytostatiques causent des altérations fonctionnelles et histopathologiques de l'hypophyse. Il faut se demander si ces phénomènes ont une importance thérapeutique.

Les antimitotiques en doses fortes causent des altérations même dans les autres glandes endocrines. Nous avons étudié, par exemple, les effets des cytostatiques sur la thyroïde, sur l'îlot pancréatique etc.: ont-ils ces altérations des glandes endocrines quelque signification pour le mécanisme d'action des substances cytostatiques?

Comme il est déjà connu, surtout les altérations des glandes sexuelles sont très évidentes. En 1954 j'avais fait observer avec Mariuzzi que des doses très fortes des substances cytostatiques ont aussi une autre action indirecte sur les glandes-cible, car elles peuvent abolir l'action des tropines hypophysaires. Dans quelques néoplasies la castration peut être utile. Les cytostatiques causent des altérations des glandes sexuelles (castration clinique). Il faut se demander si ces phénomènes ont une importance thérapeutique.

Hier nous avons parlé longtemps de l'atrophie intestinale provoquée par les antimitotiques, la ainsi-dite « entéropathie arégénérative » (Baserga et Morsiani, 1958). Sans doute ces intestins, ainsi altérés, sont aussi très peu actifs, au point de vue fonctionnel. Les défauts vitaminiques (acide folique, etc.) peuvent retarder le développement de certaines néoplasies. Les cytostatiques, en provoquant des altérations de la muqueuse intestinale, peuvent causer une malabsorption. Peuvent-ils aussi ces phénomènes avoir une importance thérapeutique?

Comme l'on voit, les mécanismes et les possibilités des cytostatiques connus sont vraisemblablement plus complexes que ceux qu'on a jusqu'à présent considérés. En

examinant le domaine thérapeutique, je crois que, dans l'attente de substances cytostatiques vraiment nouvelles, on peut obtenir de plus à partir des substances jusqu'à présent réalisées, *a*) soit en mieux étudiant leur modalités d'administration, *b*) soit en mieux connaissant leur « side-effects ».

Nous avons fait observer que l'on doit surtout comparer mieux les modalités d'administration. Des cytostatiques semblables sont généralement administrés en employant différentes modalités:

- une dose massive unique (comme la TEM dans les tumeurs pulmonaires)
- dose séminmassives pendant des périodes courtes (comme en général la Mechlorethamine i. v.)
- doses moyennes chaque jour et pendant plusieurs jours (Cytoxan)
- doses uniques dans la semaine (Vinblastine)
- petites doses journellement (Busulfan, Chlorambucil) avec ou non des intervalles.

Quelle est la modalité préférable?

Dans le tableau suivant j'ai réuni les principaux problèmes qui harcellent surtout le praticien chimiothérapeute:

Dilemmes de la chimiothérapie antinéoplasique

{ Faut-il chercher de s'approcher le plus possible de l'inaccessible dose stérilisante?
ou
Est il mieux se contenter d'une thérapie partiellement répressive?

{ Employer un traitement continuatif en provoquant des altérations majeures de l'hémoïèse?
ou
Reprendre le traitement seulement en correspondance des rechutes en acceptant tout les désavantages concomitantes?

Administer la dose totale { — en une dose unique?
— en quelques peu de doses rapprochées?
— en doses réfractes continuatives?
— en doses régulièrement intervallées?

Mais, quelques que soient les orientations sur le mécanisme d'action et sur les modalités les meilleures de l'administration des cytostatiques, je désire conclure en vous rappelant encore une fois, (avec égard à la tendance à traiter trop simplement les problèmes de la chimiothérapie antinéoplasique et avec égard à l'attente de remèdes miraculeux), quelles sont les illusions qu'on doit éviter dans la chimiothérapie antinéoplasique, c'est à dire: 1) d'avoir une substance active contre la malignité

même; 2) d'avoir des cytostatiques inoffensifs (leur « side-effects » sont la conséquence de leur action principale); 3) d'obtenir la destruction totale des cellules néoplastiques (la thérapie « sterilisans magna » est inactuable); 4) croire que les altérations de différentes substances ne soient pas superposables.

Résumé

Les substances antimitotiques agissent essentiellement comme inhibiteurs directs de la prolifération cellulaire maligne. Mais il faut considérer même-aussi certains mécanismes secondaires, par exemple un mécanisme qui réduit le avantage des clonus néoplastiques, des mécanismes antivitaminiques indirects, qui sont démontrables au moyen des atrophies enduites sur les cellules de l'intestin, des mécanismes endocriniens secondaires aux altérations des glandes endocrines, qui peuvent provoquer presque une hypophysectomie et une castration pharmacologique, etc.

Bibliographie

- BASERGA A. (1961). Etiopatogenesi delle leucemie. *Riforma Med.*, 75: 13.
— MARIUZZI G. M. (1954). Inibizione con antimitotici di effetti di tropine ipofisarie. *Il Farmaco*, 3: 548.
— MORSIANI G. M. (1958). Le enteropatie arigenerative. *Rassegna Med.*, 35: 208.
— CASTOLDI G. I. (1963). Antineoplastische Chemotherapie und endokrine Drüsen. *III Internat. Congr. Chemother.*, Stuttgart Thieme, 1078.

SUMMARY

Antimitotic drugs essentially induce a direct inhibition on the malignant cellular proliferation. Secondary mechanisms should even be considered: i.e. neoplastic clonal disadvantage, indirect antivitaminic mechanism for the intestinal atrophy caused by antimitotic drugs, endocrine failance due to the antimitotic drugs damages in the endocrine glands (pharmacological « hypophysectomy » and « castration ») etc.

RIASSUNTO

Gli antimitotici agiscono essenzialmente come diretti inibenti della proliferazione cellulare maligna. Ma bisogna tener conto anche di meccanismi secondari, quali un meccanismo che riduce il vantaggio dei cloni neoplastici, meccanismi antivitaminici indiretti attraverso le atrofie intestinali da essi provocate, meccanismi endocrini dovuti ai danni da essi indotti nelle ghiandole endocrine e che provocano quasi una ipofisectomia ed una castrazione farmacologica, ecc.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Cystostatica verursachen hauptsächlich direkte Hemmung der bosartigen Zellenwucherung. Aber sie wirken auch durch sekundäre Mechanismen: so vermindern sie den selektiven Vorteil der neoplastischen Zellklonen, führen durch Darmatrophie zu Vitaminmangel und beschädigen die endokrinen Drüsen (« pharmakologische Hypophyektomie », « pharmakologische Kastrierung », u. s. w.).