

INTERROGATIONS PSYCHOSOMATIQUES EN ONCOLOGIE



Pr Sylvie DELANIAN

MD. PhD

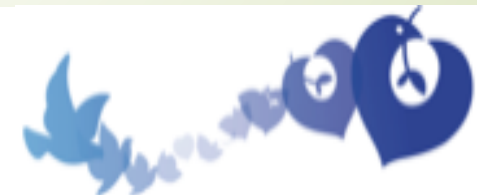
Oncologie- Radiothérapie

Radiopathologie- Fibrose

Hôpital Saint-Louis, APHP

Société de Psychosomatique Intégrative

Salpêtrière, Paris 2022



Interrelations psyché-soma en Oncologie

3 vastes domaines: *avant, pendant, après....*

- DIAGNOSTIC DE CANCER et ses multi-étapes: psy comme facteur d'aggravation, révélateur, voire générateur de formes inflammatoires... « *se faire du mauvais sang* »
- TRAITEMENTS DU CANCER : impact de « l'effet placebo » dans une possible démonstration thérapeutique
- SEQUELLES ONCOLOGIQUES par fibrose radio-induite et/ou chirurgicale *via* la voie des radicaux libres et de l'inflammation

Interrelations psyché-soma et traitements oncologiques



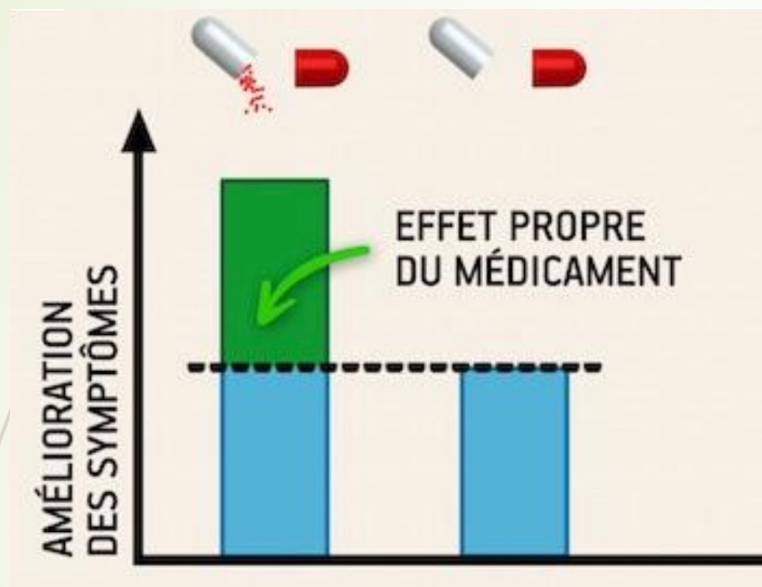
« **EFFET PLACEBO** » en médecine (Brissonet J. *Sciences et Pseudo-sciences 2011*)

- # années 1950, par études **contrôlées** # **30%** amélioration \$ cliniques par une substance inerte (Beecher) modèle additif simple (effet global- pharmacologique)
- Peu d'études spécifiques, méthodologie incertaine .. ***concurrence avec l'action du médecin et celle du médicament*** => nouvelles définitions successives

« effet placebo » ... « effet du placebo »...

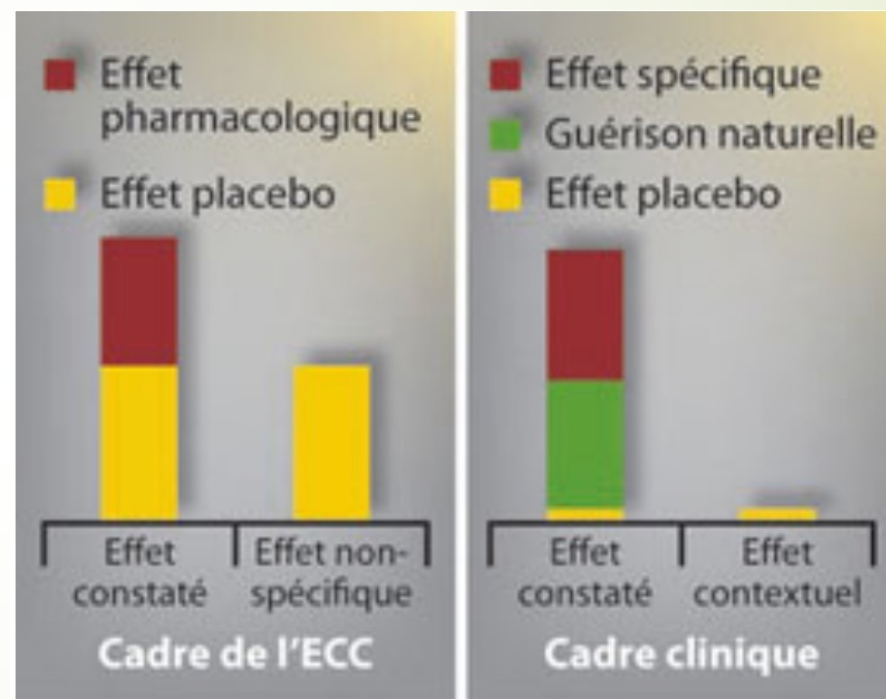
mieux « **EFFET CONTEXTUEL** » (2008) non spécifique et significatif

« EFFET PLACEBO »: les biais

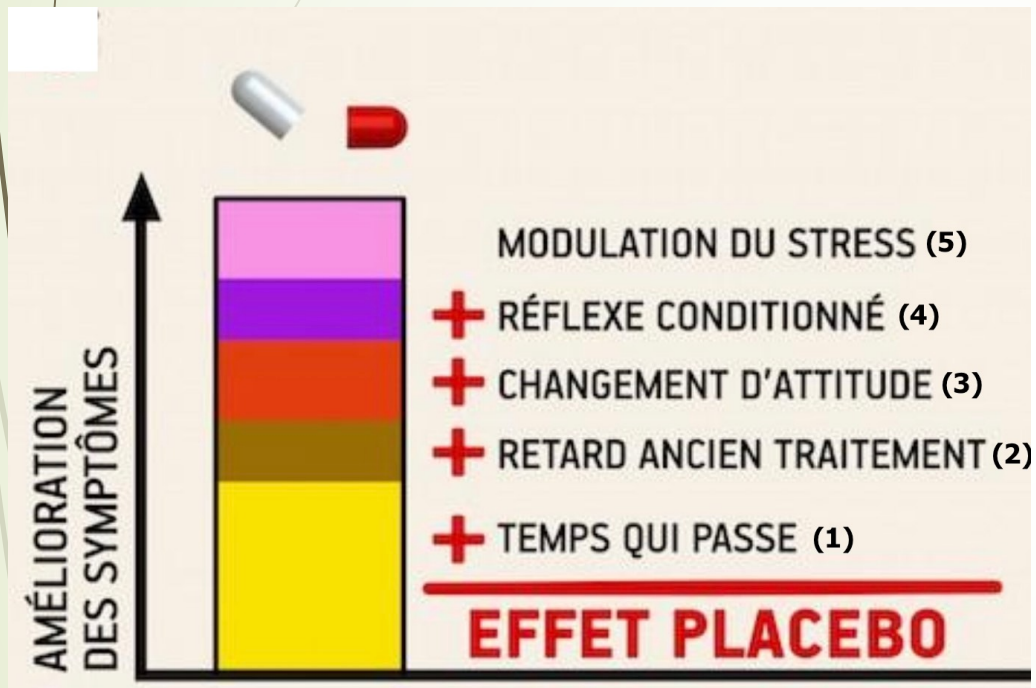


Les polémiques... existence de effet placebo surestimé?

- surreprésentation de patients caricaturaux à l'inclusion dans une étude randomisée
- co-facteurs inconnus et biais d'analyse par sous-groupes...



« EFFET CONTEXUEL » : les pondérations



1. Amélioration SPONTANÉE
2. Prise d'un médicament supplémentaire à effet retardé
3. Changement d'attitude lié à l'étude
4. Conditionnement RÉFLEXE
5. Modulation du STRESS

Essentiel dans le contrôle de la **douleur et des pathologies fonctionnelles**
Quid dans le cancer ou infection?

« L'EFFET CONTEXUEL » *in fine*

optimisation de « l'effet placebo » (Kaptchuk 2008):

- Le MÉDICAMENT : nom, couleur, goût, prix, administration
- Le PATIENT: croyances, personnalité, entourage, lieu de vie
- La RELATION PRATICIEN- MALADE +++

- Etude 'colon irritable' 6 semaines: (observation) vs (acupuncture) vs (acupuncture + attention soutenue): soulagement 28% vs 44% vs 62%. mécanismes **conditionnement** (Pavlov) ET **suggestion** (Coué)?
- Modifications biochimiques et neurobiologiques: **opioïdes endogènes, dopamine, sérotonine** (mesure Pet-scan et IRM cérébrale)

Interrelations psyché-soma et traitements oncologiques

- **CANCER** atteinte du « **hard** » (organe, atteinte structurale irréversible) et du « **soft** » (fonction, atteinte dynamique réversible)
- **PATIENT** omniprésence du risque vital oncologique
 - aggravation par les **comorbidités**
 - qqs croyances, personnalité, entourage, lieu de vie,
 - difficile si déficit de mentalisation, dys-fonctionnements dans la relation à autrui, ou situation sociale instable

Interrelations psyché-soma et traitements oncologiques

➤ PRATICIEN

- qqs formation, personnalité, lieu de vie...

➤ RÉLATION MEDECIN- MALADE +++

- « inutile de recourir à un placebo pour induire un effet placebo » un médecin convaincu...
une thérapie convaincante ... sur le « soft »
- Importance des essais randomisés *versus* placebo pour démontrer un nouvel effet thérapeutique..
sur le « hard »

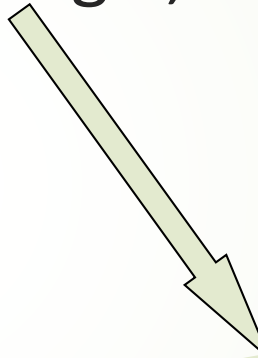
Interrelations psyché-soma et séquelles oncologiques

Tout traitement local du cancer
(radiothérapie, chirurgie, autre..)



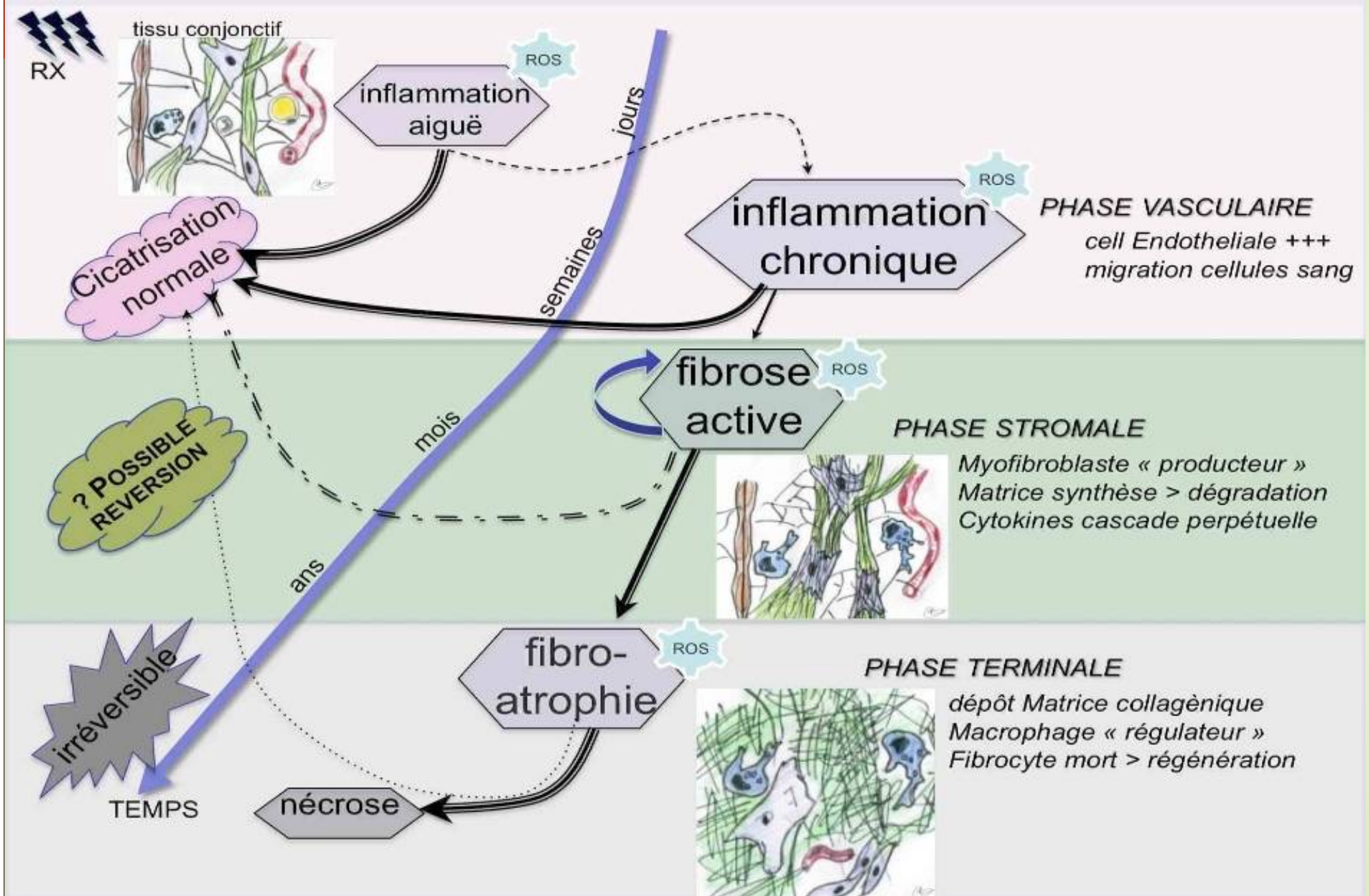
Effet MAJORITAIRE:
curatif guérison

*fonctionnel, esthétique,
palliatif...*



Action POSSIBLE (<5%) =
complication différée sur
tissu non pathologique

FIBROSE RADIO INDUITE = CERCLE VICIEUX



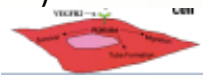




FIBRO-NECROSE RI: aspects histologiques

*de absence d'anomalie détectable
à de sévères complications trophiques*

3 phases cliniques:

- ✓ **Préfibrotique**
CONSTITUTION
asymptomatique ou inflammatoire (mois)
- ✓ **Fibrose CONSTITUEE**
non inflammatoire (ans)
- ✓ **SCLERO-ATROPHIE**
très tardif

| Aspects Phases | VASCULAIRE | FIBROBLASTIQUE | MATRICIEL |
|---|--|--|---|
| Pré-fibrotique INFLAMMATION CHRONIQUE | Endotheliale (+++)  | (+/-) | (+/-) |
| Fibrotique PATCHWORK | A-V shunt | Myofibroblaste (+++)  | Matrice (+) -> (++) |
| scléro-atrophie NECROSE | ischémie | Fibrocyte (+) | Matrice (+++)  |

(Delanian, Radiother Oncol 2004)



“stress” # blessure => réaction de réparation

toute “blessure”
tissulaire type
chirurgie,
radiothérapie,
agent chimique
virus...

**SIGNAL de
REPARATION**

faible [radicaux]
physiologie
différentiation
/prolifération cell

Réparation usuelle =
CICATRISATION NORMALE



Réparation excessive =
FIBROSE

Réparation insuffisante =
NECROSE

**[forte [radicaux] #pathologie #
défenses antioxydantes dépassées =>**
mort cellulaire, senescence, réparation
défectueuse

FIBRO-NECROSE RI: protagonistes Bio



deséquilibre local

➤ Cellulaire: **MYOFIBROBLASTE**

↗ prolifération

↗ sécrétion MEC + Growth Fact (autocrine)

➤ MEC **dépôt MATRICIEL**

↗ synthèse collagène

↘ dégradation (collagénase/ TIMP)

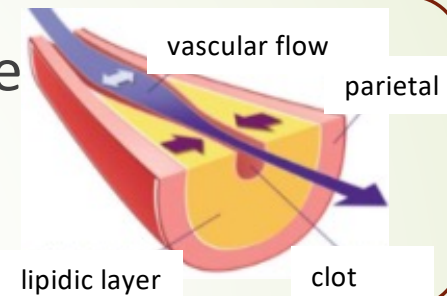


FIBRO-NECROSE RI: protagonistes Bio



deséquilibre loco-régional

➤ **VASCULAIRE** cellulaire & mécanique



➤ **CYTOKINES -CHEMOKINES**

cercle vicieux (*Martin (TGF β) IJROBP 2000*)

➤ **MACROPHAGES-CELL INFLAMMATOIRES**

- **M1 pro-inflammatoire**
1^{ère} ligne défense
- **M2 anti-inflammatoire**
fonctions tardives





FIBROSE RADIO-INDUITE : traitement

TRAITEMENT NON SPECIFIQUE # phase pré-fibrotique

- *inflammation* : **stéroïdes**, AINS, anti-cox
- *Vasculaire*

REMODELAGE DU TISSU FIBREUX

- *voie antioxydante*: **SOD** (superoxyde dismutase)
- *voie antioxydante*: association **PENTO** (Pentoxifylline -Vitamin E)



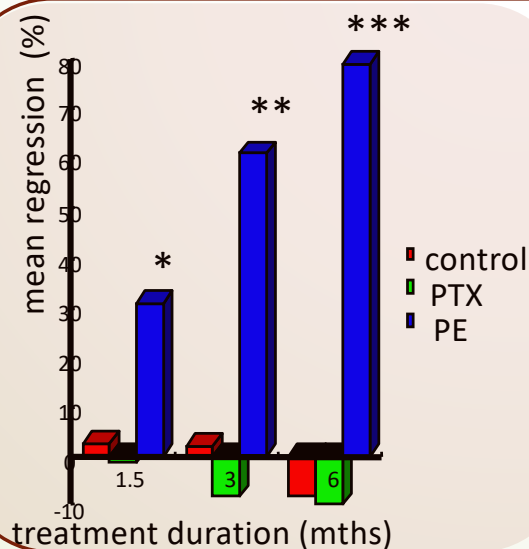
association PENTO/ régression RIF



Essai clinique fibrose sein

50 pts: M6 -50% M12 -66%

(Delanian J Clin Oncol 1999)



Expérimental fibrose porc

(Lefaix IJROBP 1999)



PENTO = 18 mois PENTOXIFYLLINE 400 x2/j + TOCOPHEROL 500 x2/j

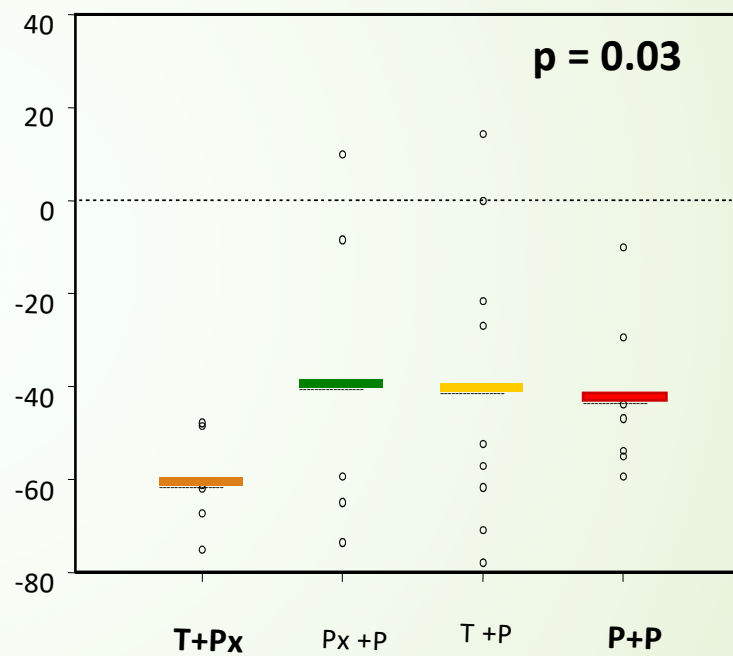


association PENTO/ESSAI RANDOMISÉ



(Delanian. J Clin Oncol 2003)

Régression de surface fibreuse à 6 mois (%)



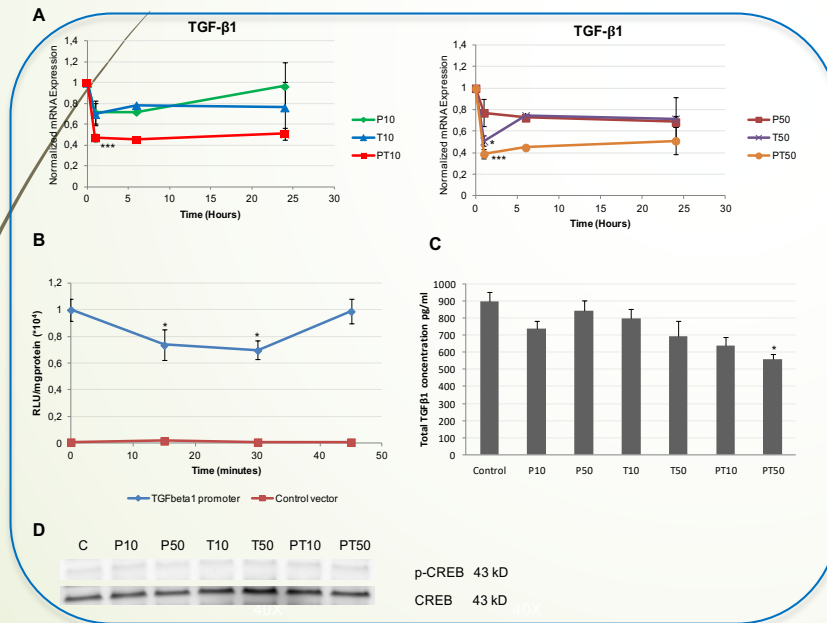
les leçons du placebo à 40%
La relation médecin-malade?

PENTO *mécanismes de régression fibreuse*

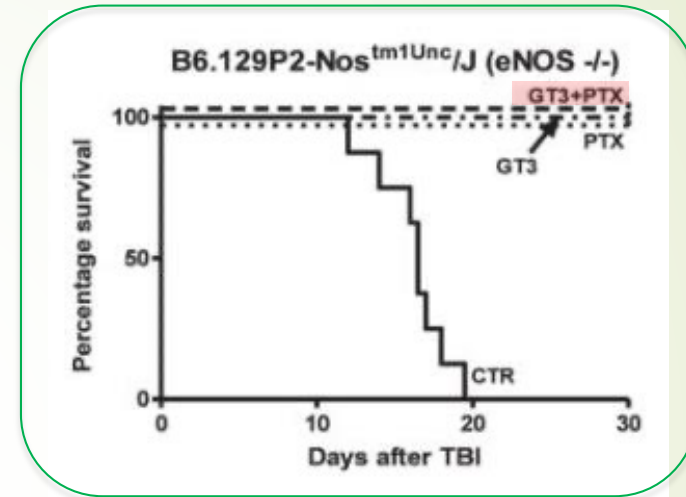
Effet PE/ voie $TGF\beta_1$ -SMAD

- ✓ EFFET SYNERGIQUE (PE > P or E)
- ✓ / $TGF\beta$ (ARNm) /Coll I
- ✓ /miR-210 (rt.PCR)

Pas effet PE/ voie Rho/Rock



(Hamama. *Radiation Oncol.* 2012)



PTX augmente effet radio-protecteur de tocotrienol (GT3)
PE > E survie souris

pas effet PE / voie eNOS

(Barbee. *Radiation Res* 2011)

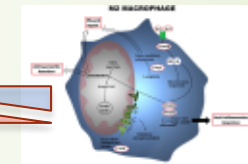
Concept **PENTOCLO**/ Fibro-Nécrose

conservateur & curateur par effet structurel

➤ PTX-Vit.E = association **PENTO**

- Réduction RIF **fibrose** (synergie)
- **restauration cell**/ fibroblastes, osteoblastes

1998



➤ PENTO+ Clodronate = **PENTOCLO**

- réduction/ destruction **macrophagique**
- **boost** synergie **PENTO** (3ans -> 3mois)
- stimulation/ **reconstruction os** (osteoblast)
- Pas de risque/ biphosphonate-related ONJ

2002

association PENTOCLO



ORN sévère

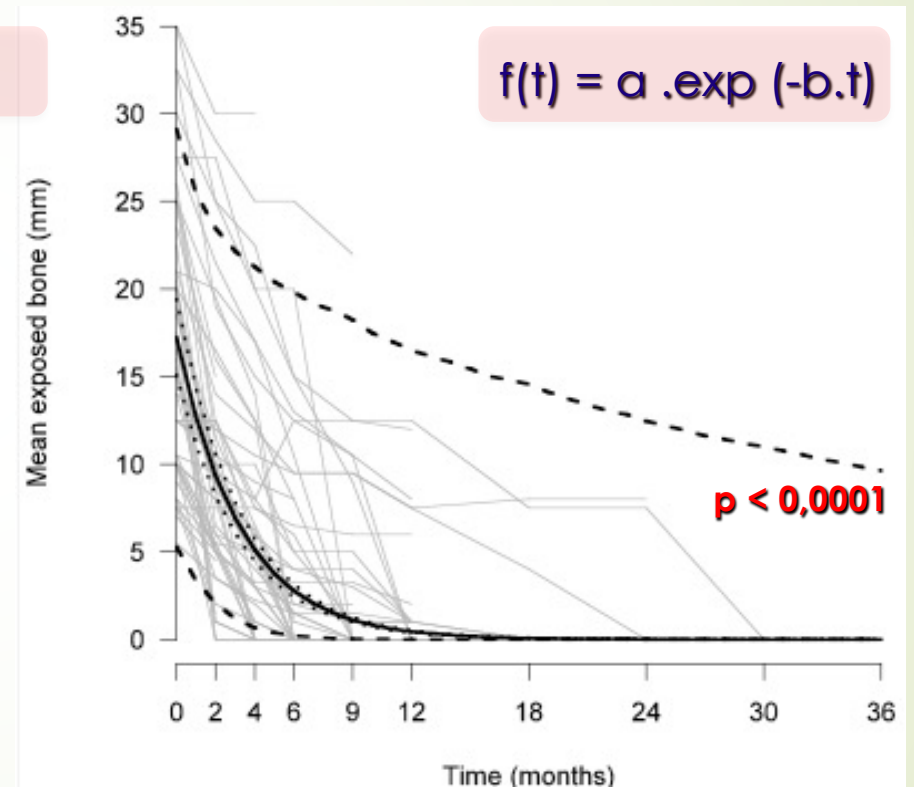
RÉGRESSION EXPONENTIELLE

RC en 9 mths median/ EB

- 20% M₃
- 40% M₆
- 60% M₉
- 85% M₁₈

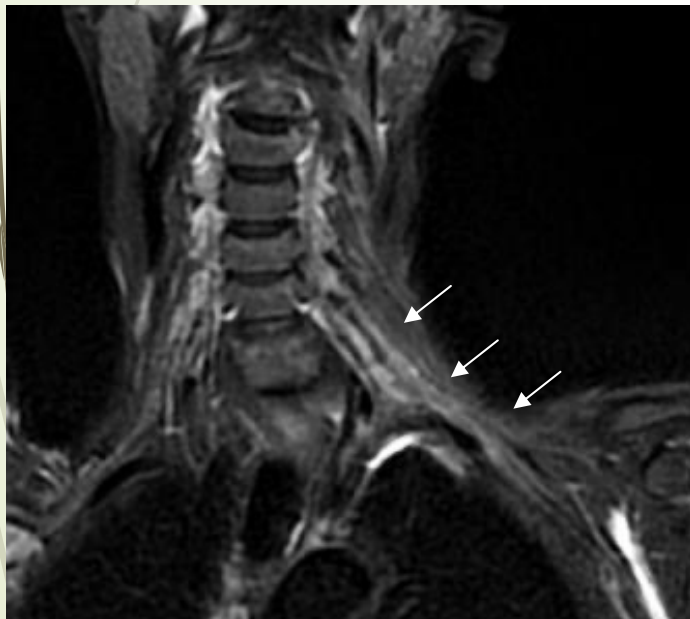
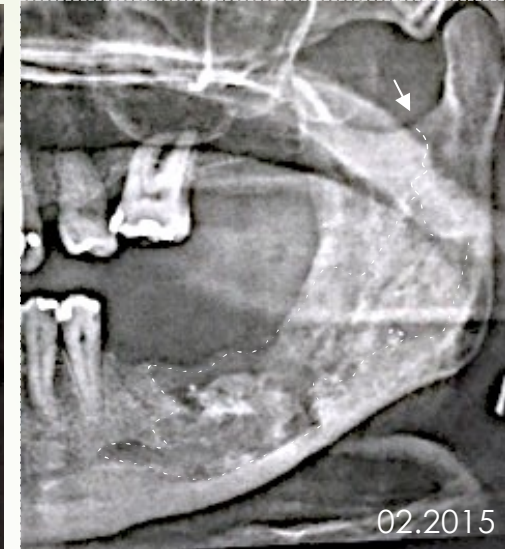
SEQUESTRECTOMIE

pour 2/3 pts
en 18 mois (spontané)



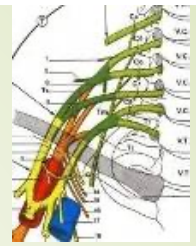
(Delanian, IJROBP 2011)

association PENTOCLO / ORN Fracture- sepsis



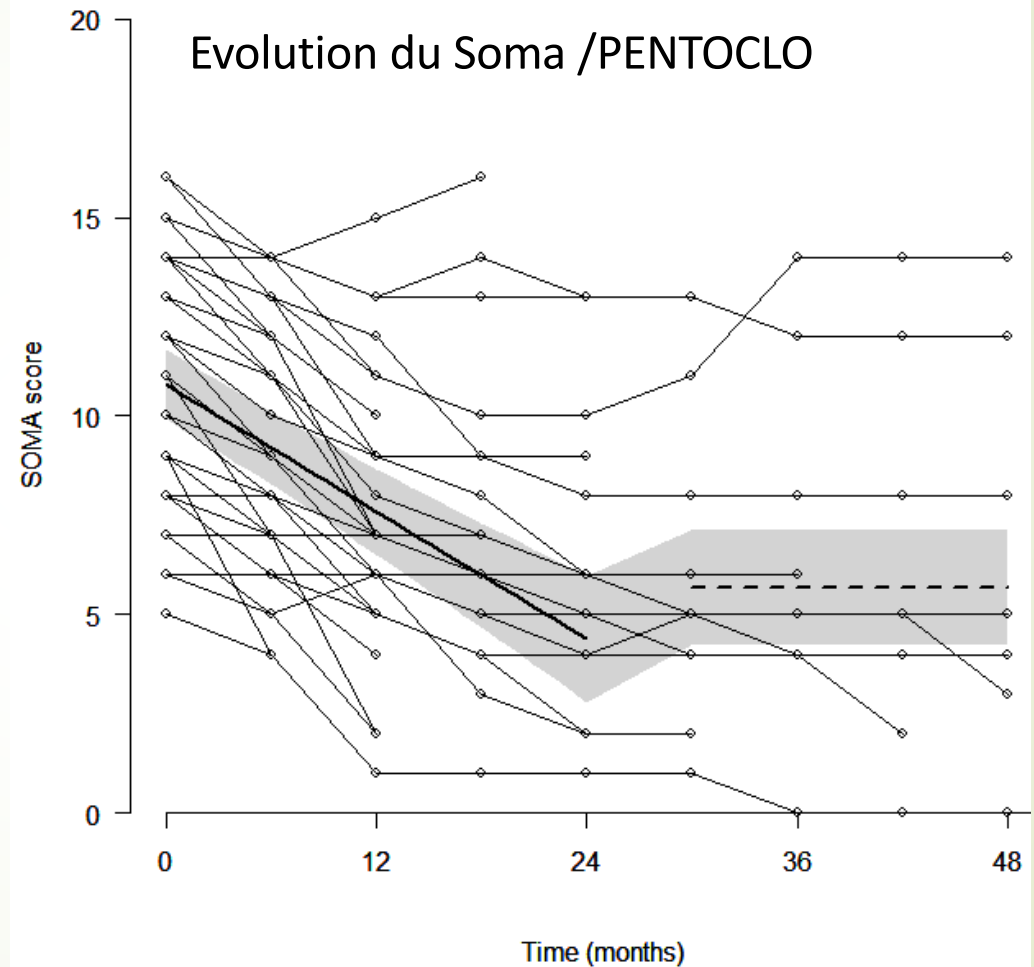
F 53ans, 2010 Amygdale T1N2- RT 70Gy postop_ 09/2014 ORN; 10/2014 Cellulite, Fracture, puis Plexite: PENTOCLO très vite efficace
Stop ATB 02/2016 (arrêt douleur, trismus, purulence) Pentoclo 2A Trico 1A (stop 12/2017)

PENTOCLO / phase II PRI



| mois | Soma (UL-LL) | Régression neuro % |
|------------|-------------------------|--|
| Mo | 11 (11.6-9.7) | |
| M6 | 9.3 (9.9-8.3) | - 15% |
| M12 | 7.4 (8.6-5.6) | -32% |
| M18 | 7.5 (7.8-6.8) | -32% |
| M24 | 6.3 (6.3-6.2) | -42% |
| M30 | 5.8 (6.1-5) | -47% <i>(p < 10⁻⁴)</i> |

(Delanian & Pradat)



PENTOCLO PRI / ESSAI RANDOMISÉ

(Delanian & Pradat: *ijrobp* 2020)

- **PHRC national 2009.**
Essai double aveugle, monocentrique
- **INCLUSION:** RT sus-clavic (sein, poumon) ou lomboliliaque (Hodgkin, testis, uterus)
- **59 patients inclus entre 03/2011-10/2016** (1 sortie K) **traités 18 mois**
- **Random:** 29 Placebo vs 29 Actif- **46 MS et 12 MI**



➤ **Critère jugement principal M₁₈:** score SOMA / DOULEUR, SENSIBILITÉ, MOTRICITÉ

➤ **Critères secondaires M₁₈:** sensibilité (EVA douleur, paresthésies); motricité (ODSS, testing); clinique; test 9 trous/temps de marche 25m; qualité de vie (SF36/CGIC/PGIC); EMG.

PENTOCLO/ essai Randomisé PRI



| # | Placebo | | PENTOCLO | |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | M0 | M18 | M0 | M18 |
| Outcome (scores) | | | | |
| SOMA UL | 10 [8.5;11.5] | 9.55 ± 3.87 | 10 [8.5;12] | 9.65 ± 3.86 |
| SOMA LL | 4 [3.25;5.5] | 4.00 ± 2.00 | 8 [5;10.25] | 6.83 ± 3.43 |
| SOMA pain | 0 [0;1] | 0.88 ± 1.20 | 1 [0;21] | 1.04 ± 1.18 |
| SOMA motor | 6 [4;8] | 5.68 ± 2.21 | 6 [4;8] | 6.00 ± 2.40 |
| SOMA sensibility | 3 [1;4] | 1.88 ± 1.74 | 3 [2;4] | 1.96 ± 1.54 |
| ODSS | 3 [2;3] | 2.48 ± 0.65 | 3 [2;3] | 2.73 ± 0.87 |
| VAS pain | 0 [0;3.6] | 0 [0;6.7] | 2.4 [0;5.2] | 2.35 [0;5.55] |
| VAS paraesthesia | 4.2 [1.1;7.7] | 3 [0;7.4] | 5.1 [3.8;7.5] | 3.5 [0.525;5.8] |
| cramps | X | X] | X | X] |
| NPSI total | | 6 [0;39] | | 16 [5;30] |
| MRC Muscle strength | 114 [111;116] | 114 [108;115] | 112 [109;116] | 111 [103;116] |
| SF36 Summary | 62.4 [52.5;78.8] | 62.4 [52.5;78.8] | 53.6 [34.3;67.8] | 53.6 [34.3;67.8] |

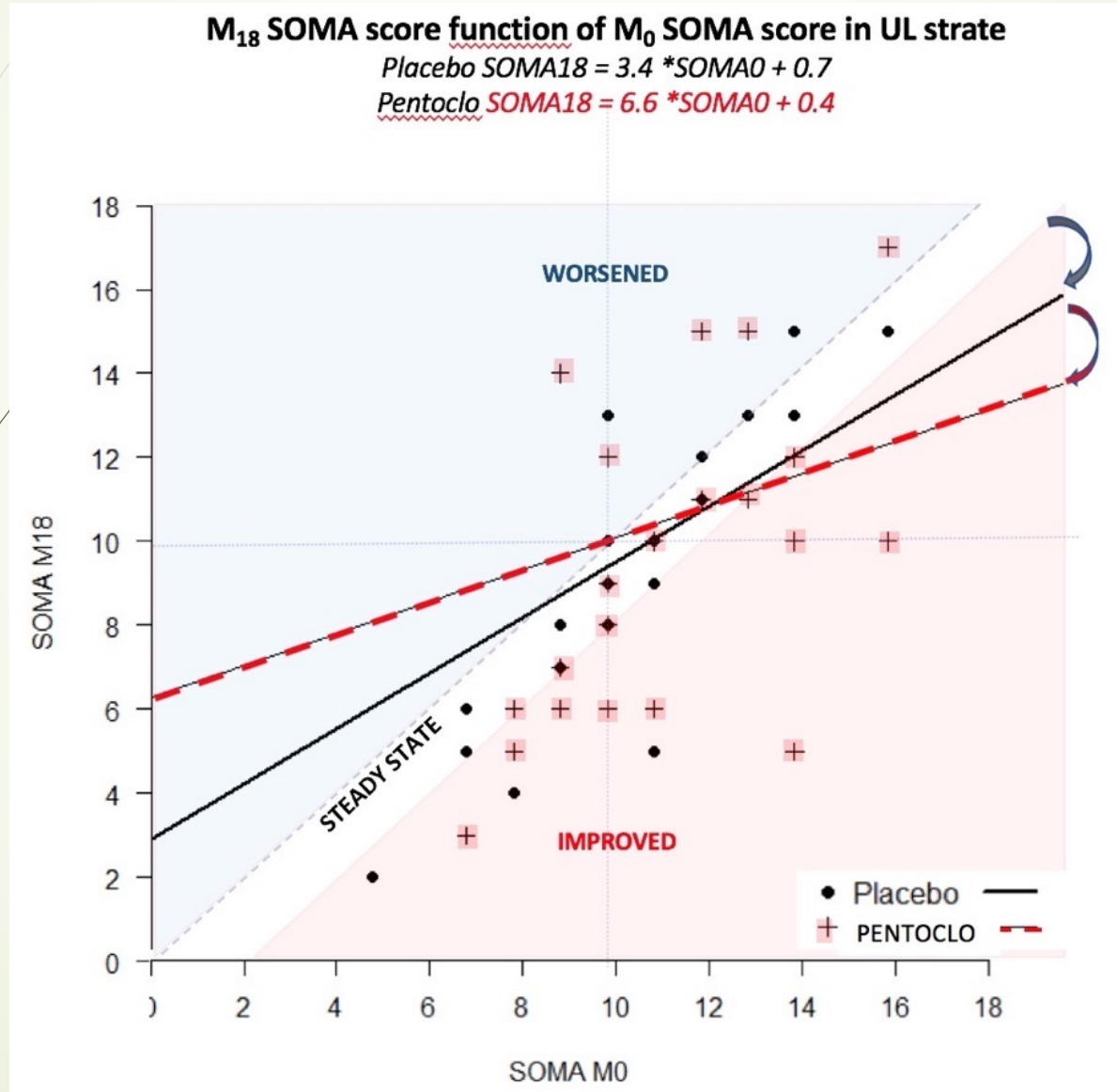
- Critère jugement principal M₁₈: **pas différence significative** P et A
- Critères II strate MS: réduction douleur et paresthesies group A >P

Inclusion de patients trop sévères

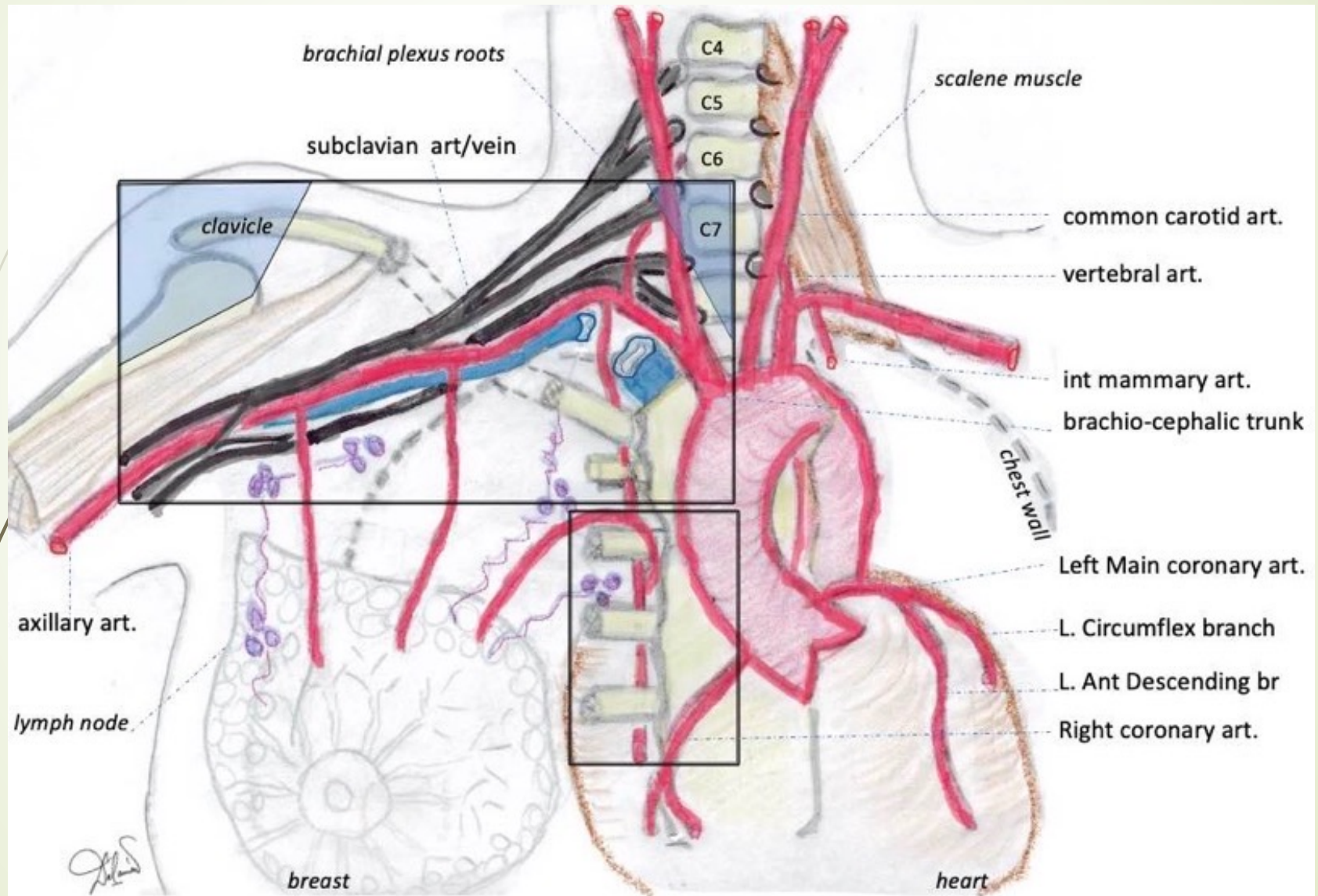
mais découverte secondaire de pathologie vasculaire confondante

PENTOCLO/ Essai Randomisé PRI

(Delanian & Pradat: ijobp 2020)

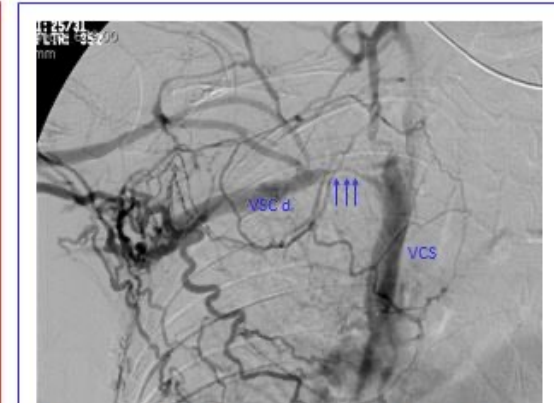
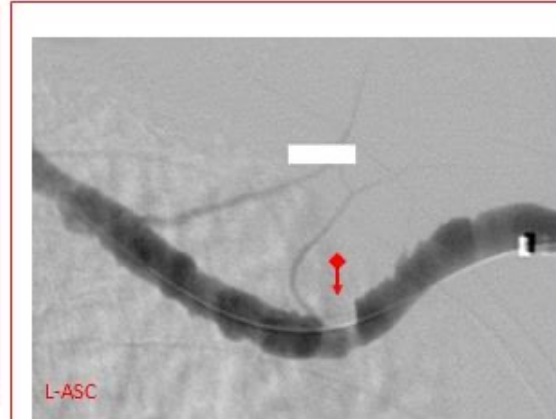
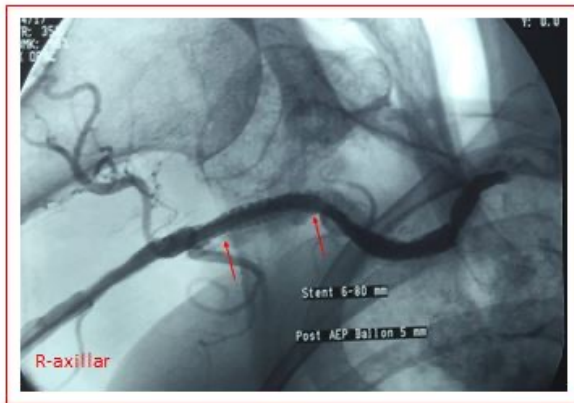
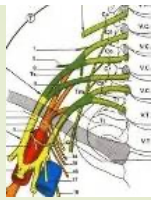


Risque d'empiègement axillo-susclaviculaire après RT ASC-CMI *(Delanian. Radiother Oncol 2021)*

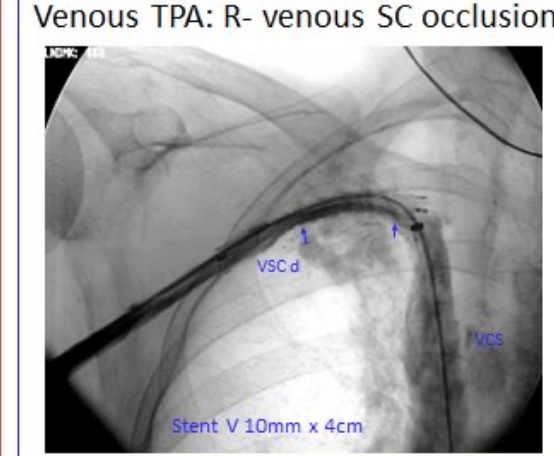
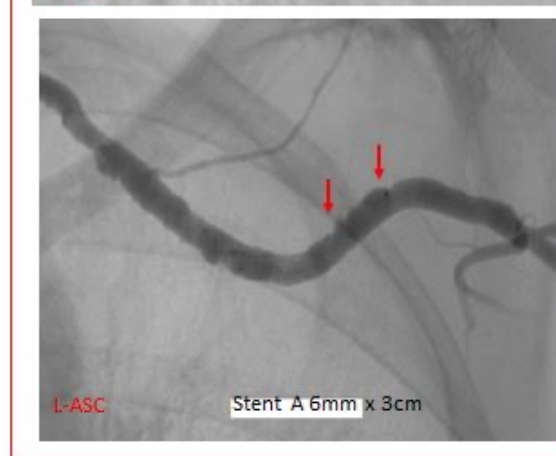
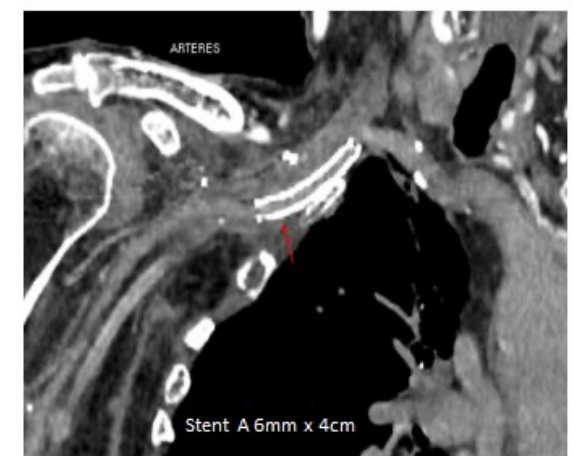


Random BPRI et **ATTEINTE VASCULAIRE**

(Delanian. ESTRO 2018; Radiother Oncol 2021)



Venous TPA: R- venous SC occlusion



CONCLUSIONS

- **Besoin d'une consultation « séquelles oncologiques » ?**
 - mécaniques (trauma local sur fibrose, étirement); infectieux (ATB discontinu?); vasculaire (lymphatiques, artères); neurologique...
 - **Aider lors des poussées aiguës « 4D »** (Deuil, Déménagement, Divorce, Covid) # PSYCHOSOMATIQUE
- **Limiter les informations trop précises sur la toxicité:** car risque x2 de survenue de EFFET (NOCEBO) type nausées anticipatoires /chimio, internet info sur « cas isolés », information incomplète (non contextualisée)
- Limiter sévérité et durée des effets secondaires par **confiance et EMPATHIE:** baisse de interleukine 8 (*Colloca Nejm20*) *mais essai randomisé négatif sur les coupeurs de feu en radiothérapie*

CONCLUSIONS

- Mystère placebo-nocebo: le soma peut « autoréparer » cicatriser tandis que le placebo peut **AMPLIFIER** cet effet tel un catalyseur ?
- Mystère du décès le week-end des fins de vie oncologie
- Intégrer soma et psyché ...# offre complémentaire tenant compte du **PSYCHISME** du **PATIENT** par le **SOIGANT**
- Amplifier grâce à la relation thérapeutique # effet de l' **EMPATHIE avec un patient** vu dans sa globalité et non pas comme une somme de symptômes.
- Quels sont les médiateurs de ces interactions ??
Problème de la mesure de cet effet?





Association de Recherche
sur les Séquelles de la Radiothérapie

www.arser.org

« longs survivants »
parcours de séquelles en série

Merci à la
SOCIÉTÉ DE PSYCHOTHÉRAPIE INTÉGRATIVE
pour son intérêt...

CONFÉRENCE

le Samedi **11 JUIN 2022**

GHU Pitié Salpêtrière. Institut E3M,
salle de conférence du 7ème étage
de 14h à 17h ou en visio conférence

**Dialogues
Psychosomatiques
en Oncologie**

Pr Sylvie Delanian
Dr Lionel Nacache
Pr Jean Benjamin Stora

www.spi-int.com